

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

İNSANDA SERUM MELATONİN, T₃, T₄ DÜZEYLERİ
VE EKSOJEN MELATONİNİN SERUM T₃ VE T₄
DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Selva MERT

DOKTORA TEZİ

91388

Destekleyen Kurum: Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu TÜAF:139

Tez no: 15

EDİRNE-2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde hazırlanmış olan bu çalışma Enstitü Yönetim Kurulu'nun 16.01.2001 tarih, 1 sayılı ve 3 no'lu kararı ile belirlenen aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.02.2001

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Kadir KAYMAK

Üye
Doç. Dr. Gönül ŞİMŞEK

Üye
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

Prof. Dr. Kadir KAYMAK
Enstitü Müdürü



TEŐEKKŪR

Vazgeçilmez desteğim aileme, bana emeği geçen hocalarıma, her zaman yanımda hissettiğim dostlarıma ve öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pineal Bez.....	3
2.2. Melatonin.....	4
2.2.1. Melatonin Sentezi.....	5
2.2.2. Melatonin Salınımı.....	5
2.2.3. Melatonin Metabolitleri.....	8
2.2.4. Melatonin Reseptörleri.....	9
2.2.5. Melatoninin Fizyolojik Etkileri.....	9
2.3. Tiroid Bezi.....	9
2.3.1. Tiroid Hormonları.....	11
2.3.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	11
2.3.3. Tiroid Hormonlarının Salınımı.....	12
2.3.4. Tiroid Hormonlarının Metabolitleri.....	12
2.3.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	12
2.4. Klinik Bilgi.....	13
2.5. Pineal ve Tiroid Bezleri Arasındaki Etkileşimler.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	18
3.1. Hasta ve Denekler.....	18
3.2. Kimyasal Maddeler.....	19
3.2.1. Melatonin.....	19
3.2.2. Plasebo.....	20
3.3. Kitler.....	20
3.3.1. T ₃ , T ₄ , TSH Kitleri.....	20
3.3.2. Melatonin Kiti.....	20
3.4. Kullanılan Yöntem.....	21
3.4.1. Serum Tiroid Hormonları Düzeyinin Ölçümü.....	21
3.4.2. Serum Melatonin Düzeyinin Ölçümü.....	22
3.4.3. İstatistik.....	24

4. BULGULAR.....	25
4.1. Grup 1, 2, 3'e Ait Bulgular.....	25
4.2. Grup 4, 5, 6, 7'ye Ait Bulgular.....	29
4.3. Bulguların İstatistiksel Analizi.....	35
4.3.1. Grup 1, 2, 3'e Ait Bulguların İstatistiksel Analizi.....	35
4.3.2. Grup 4, 5, 6, 7'ye Ait bulguların İstatistiksel Analizi.....	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	42
7. ÖZET.....	43
8. SUMMARY.....	44
9. KAYNAKLAR.....	45
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	48
10.1. Şekiller.....	48
10.2. Tablolar.....	49
11. ÖZGEÇMİŞ.....	50
12. EK.....	51

SİMGE ve KISALTMALAR

cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DIT	Diiyodotirozin
FDA	Food and Drug Administration
IP₃	İnositoltrifosfat
Mel-1	Melatonin Reseptörü 1
Mel-2	Melatonin Reseptörü 2
MIT	Monoiyodotirozin
MLT	Melatonin
MLT_ö	Melatonin verilmeden önceki melatonin düzeyi
MLT_s	Melatonin verildikten sonraki melatonin düzeyi
NSB	Non Specific Binding
RIA	Radyoimmünassay
TBG	Tiroid Binding Globulin
TBPA	Tiroid Binding Prealbumin
TC	Total Count
T₄	Tiroksin
T₄ö	Melatonin verilmeden önceki T ₄ düzeyi
T₄s	Melatonin verildikten sonraki T ₄ düzeyi
TRH	Tiroid Releasing Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSHö	Melatonin verilmeden önceki TSH düzeyi
TSHs	Melatonin verildikten sonraki TSH düzeyi
TSI	Tiroid Stimulan İmmunglobulin
T₃	Triiyodotironin
T₃ö	Melatonin verilmeden önceki T ₃ düzeyi
T₃s	Melatonin verildikten sonraki T ₃ düzeyi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pineal bez ve salgıladığı en önemli madde olarak bilinen melatonin (MLT) son yıllarda çok sayıda bilimsel araştırmaya konu olmuştur ve olmaktadır. Melatonin ile gerçekleştirilen çalışmalar, bu hormonun birçok fizyolojik süreçte ve çeşitli hastalıkların fizyopatolojilerinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı araştırmaların sonuçlarına göre pineal bezin dolayısıyla da melatoninin etkilediği olaylardan biri de tiroid fonksiyonlarıdır.

Literatürde tiroid ve pineal bez ilişkileri konusunda çeşitli hayvan türlerinde ve insanlarda gerçekleştirilmiş çalışmalar bulunmaktadır. İnsanlarda gerçekleştirilmiş çalışmaların sayısı hayvan çalışmalarının sayısına göre çok azdır.

Hayvan çalışmalarında genellikle; eksojen tiroid ve pineal hormonları, ortam ışığı manipulasyonları, tiroidektomi ve pinealektomi gibi uygulamaların serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Triiyodotironin (T₃), Tiroksin (T₄) ve melatonin (MLT) düzeylerine etkileri araştırılmıştır.¹

Aksini bildiren çalışmalar olsa da; yayınların çoğunluğu, iki bez arasında karşılıklı negatif feedback ilişkisinin olduğu doğrultusundadır. Yani; tiroid hormonlarının pineal bezi, pinealin major hormonu olan melatoninin tiroid bezini olumsuz etkilediği bildirilmektedir.² İlginçtir ki, bu hormonların, birbirlerinin salınımlarını etkilemediklerini fakat etkilerinin gerçekleşmesinde önemli olduklarını bildiren çalışmalar da mevcuttur.³

İnsan çalışmaları ise genelde tiroid fonksiyon bozukluklarının melatonin sentez ve salınımını etkilediğini göstermektedir.⁴

Sunulan çalışmada hipotiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında serum melatonin, TSH ve tiroid hormonları seviyeleri belirlendi. Bu yolla tiroid hormonları ve melatonin seviyeleri arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Melatoninin yüksek olması durumunda tiroid hormon düzeylerinin ya da tam tersi tiroid hormon düzeylerinin düşük veya yüksek olduğu durumlarda melatonin düzeylerinin nasıl etkilendiği araştırıldı. Beraberinde serum TSH düzeyleri de belirlenerek melatoninin tiroid fonksiyonları üzerine etkisinin direkt tiroidi

etkileyerek mi, yoksa hipofizden TSH salınımını etkilemek yoluyla mı meydana geldiği konusuna açıklık getirmeye çalışıldı.

Literatürdeki ilginç bilgilerden bir grubu da hayvanlarda eksojen melatoninin tiroid fonksiyonlarına etkisinde verilmiş saatinin de önemli olduğu şeklindedir. ⁵ Ancak yapılmış klinik çalışmalarda eksojen melatoninin verilmiş saati ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması konusunda yeterli birikim olmadığı farkedildi. Bu nedenle sağlıklı deneklere günün değişik saatlerinde verilen eksojen melatoninin tiroid hormonları ve TSH seviyelerine etkileri araştırıldı.

Eksojen melatoninin TSH ve tiroid hormonları düzeylerine etkilerini araştırmak amacıyla iki sağlıklı genç erişkin grubu oluşturuldu. Gruplardan birindeki deneklere sabah, diğerindeki deneklere akşam eksojen melatonin oral yolla verildi. Deneklere melatonin verilmeden önce ve melatonin verildikten bir saat sonra serum melatonin, TSH ve tiroid hormonlarının seviyeleri Radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle belirlendi.

Tiroid bezi ile ilişkili hastalıklar, özellikle de tiroid hormonlarının yüksekliği veya düşüklüğü ile seyreden hipertiroidizm ve hipotiroidizm toplumda sık rastlanan patolojilerdir. Bu nedenle tiroid bezi ve pineal bez arasındaki ilişkinin aydınlatılmasının klinik uygulamaya katkıları olabilir. Örneğin; eğer melatonin gerçekten antitiroid bir madde ise kendisinden hipertiroidizm tedavisinde yararlanılabilir

Ayrıca bu çalışmalar tiroid bezi ve pineal bezin fizyolojileri ve bu bezlerin salgıladığı hormonların fizyolojik etkileri konusundaki bilgilerimizin netleşmesine de katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pineal Bez

Pineal bez, adını çam kozalağına benzemesine borçludur. İnsan vücudundaki en küçük endokrin bezdir. Ortalama 120 mg ağırlığında, 5-8 mm boyunda ve 3-5 mm genişliğinde konik bir bezdir. Ağırlığında ve boyutlarında, puberteye kadar artış, puberteden sonra ise azalış görülür. ⁶

Embriyonal gelişimin 7. haftasında diensefalonun tavanının arka bölümünden çıkan ektodermal bir divertikülden gelişir. Pia mater orijinli bağ doku pineal bezi çepeçevre sarar. Damarlar ve miyelinsiz sinir lifleri içeren bağ doku, septumlar şeklinde pineal bezin parankimi içine doğru da uzanır. ⁷

Pineal bez her iki kollikulus superiorun arasındaki çukurlukta ve orta hatta yer alan bir yapıdır. Yukarıda corpus callosumun splenium kısmından üçüncü ventrikülün tela choroidea'sı ile ayrılır. Pineal bezin öne doğru uzanan sap kısmı (pineal stalk) üst ve alt olmak üzere iki laminaya ayrılır. Bu iki lamina arasında, üçüncü ventrikülün arka-üst kısmında bulunan recessus pinealis yer alır ⁸ (Şekil 1).

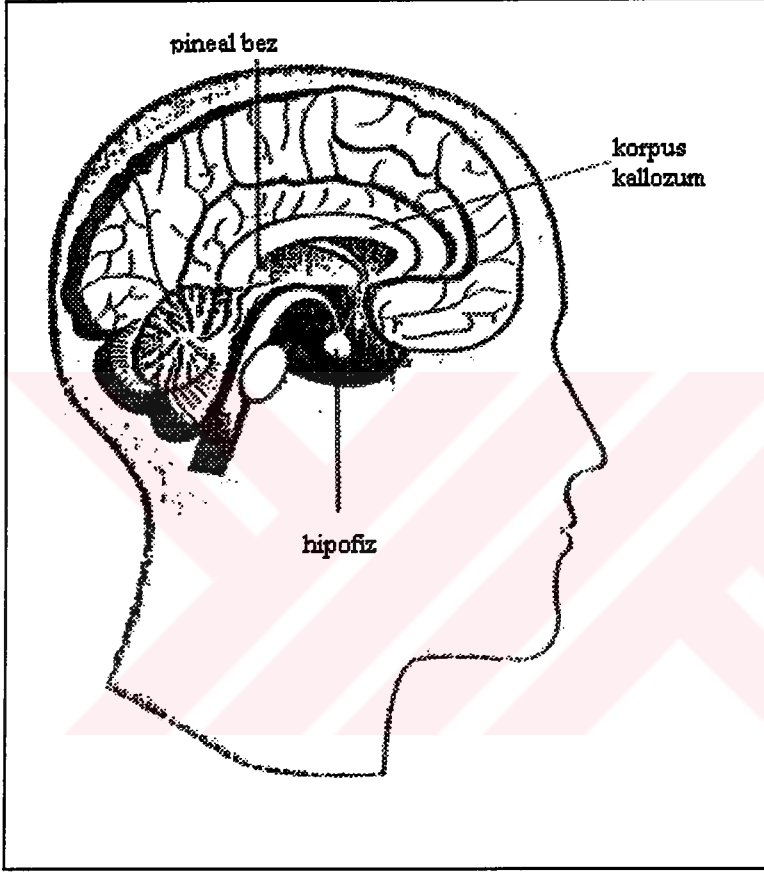
Pineal bezin parankimi pinealositler ve glia hücrelerinden oluşur. Nöroepitelial hücreler olan pinealositler, hafif bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir; belirgin nukleoluslar içeren çekirdekleri büyük, düzensiz veya birkaç lobludur. Sitoplazmik uzantılı hücreler olan pinealositler, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, mikrotübüller, lipid damlacıkları, mitokondriler ve çok sayıda Golgi kompleksi içerirler. ⁹

Pinealositlerde sentezlenen maddelerin hücre dışına verilmesi sırasında hücre içine kalsiyum iyonları girer. Kalsiyum iyonları zamanla hücre içerisinde birikerek corpora arenacea (brain sand) adı verilen kalsifiye yapıları oluşturur.

2.2. Melatonin

Melatonin, pineal bezin en önemli ürünüdür (Şekil 2).

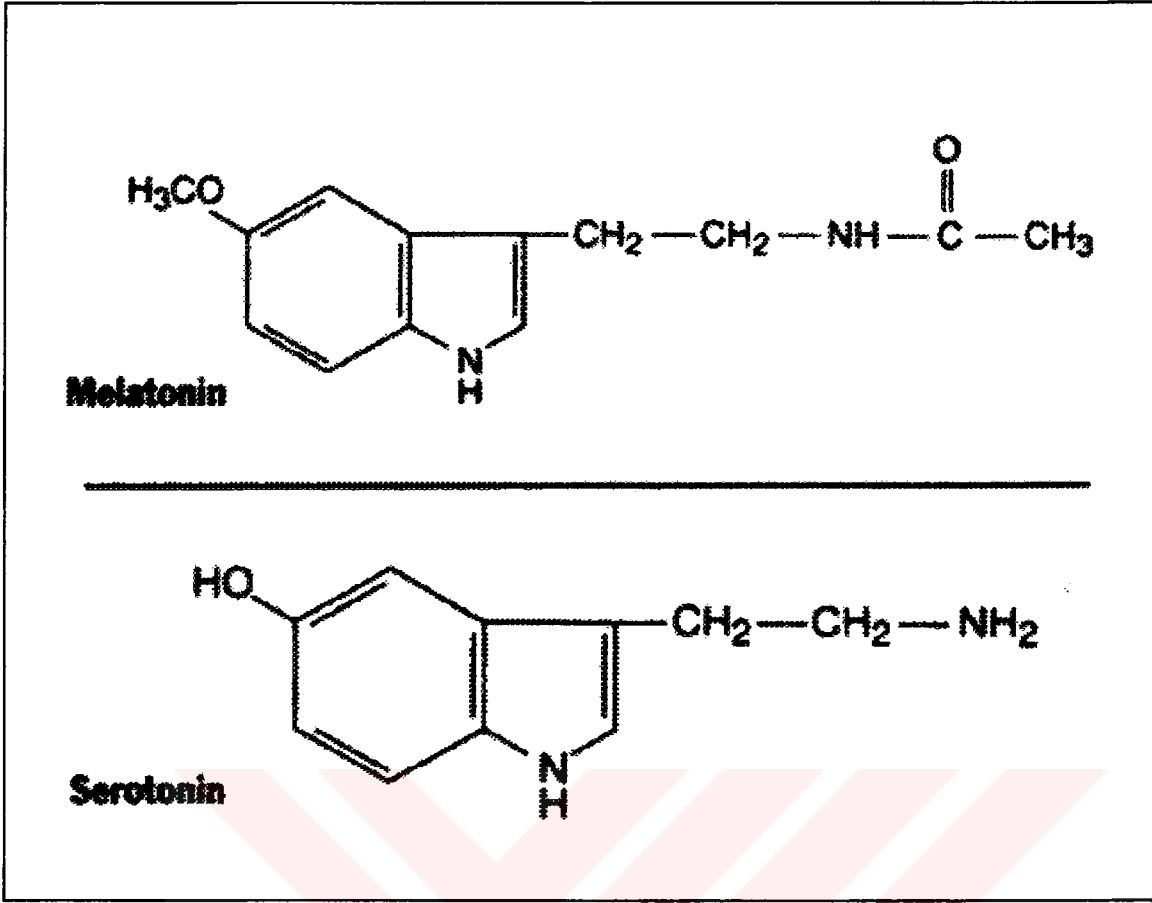
En önemli ve iyi bilinen hormonu melatonin olan pineal bez başka maddeler de sentezleyip salgılar. Pineal bezin salgıladığı başlıca ürünler Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Pineal bez

Tablo 1. Pineal bezin salgıladığı başlıca ürünler

1. Melatonin
2. 5-Metoksitriptamin
3. Hidroksiindol asetikasit
4. Metoksitriptofol
5. Hidroksitriptofol
6. Metoksiindol asetikasit



Şekil 2. Melatonin ve serotonin

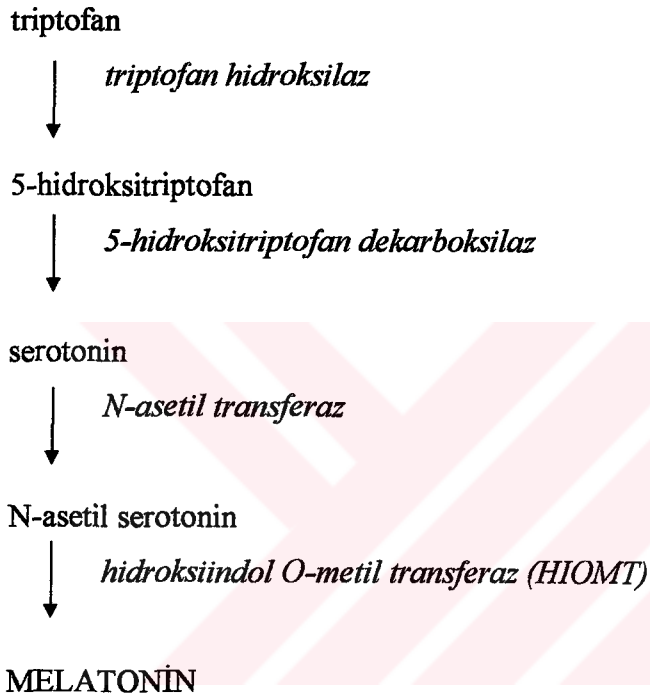
2.2.1. Melatonin Sentezi

Melatonin triptofan aminoasidinden sentezlenir. Sentez basamakları sırasında oluşan ara maddelerden biri de serotoninidir. Melatonin sentezinin evreleri Şekil 3’de gösterilmiştir.

2.2.2. Melatonin Salınımı

Pek çok faktör pineal bezde melatonin sentez ve salınımını dolayısı ile plazma melatonin düzeyini etkiler. Tablo 2’de bir listesi görülen bu faktörlerden en iyi bilineni ve en etkili, ortamın ışık durumu yani aydınlık ya da karanlık olmasıdır. Sentez ve salınım,

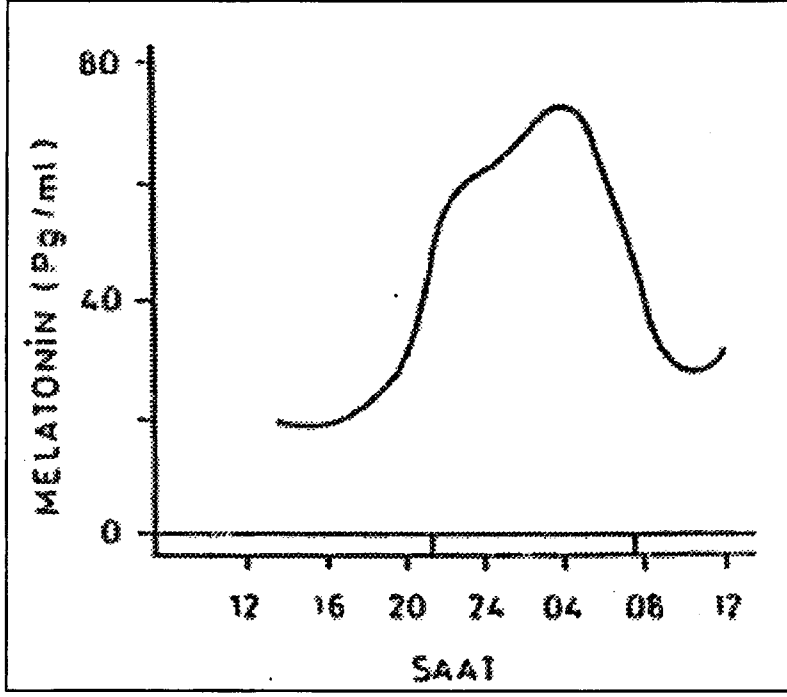
karanlıkta superiyor servikal gangliondan gelen sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi ile artarken aydınlıkta azalmaktadır. Superiyor servikal gangliondaki aksonları pineal beze giden sempatik postganglioner nöronların deşarj frekansları ortamın aydınlık derecesi ile ters orantılıdır. Bu nöronların deşarj frekansları gündüz azalır, gece artar. Dolayısı ile melatonin sentez ve salınımı ve plazma melatonin konsantrasyonu gündüz azalır, gece artar. Bu nedenle melatonin yapımı ve serum konsantrasyonu konusunda Şekil 4'te de görüldüğü gibi sirkadyen bir ritm söz konusudur. ¹⁰



Şekil 3. Melatonin sentez evreleri

Tablo 2. Melatonin sentezini ve salınımını etkileyen başlıca faktörler

Ortamın ışık durumu
Kişinin yaşı
Mevsim
Ortam sıcaklığı
Hormonlar
Manyetik alanlar



Şekil 4. Sirkadyen serum melatonin ritmi

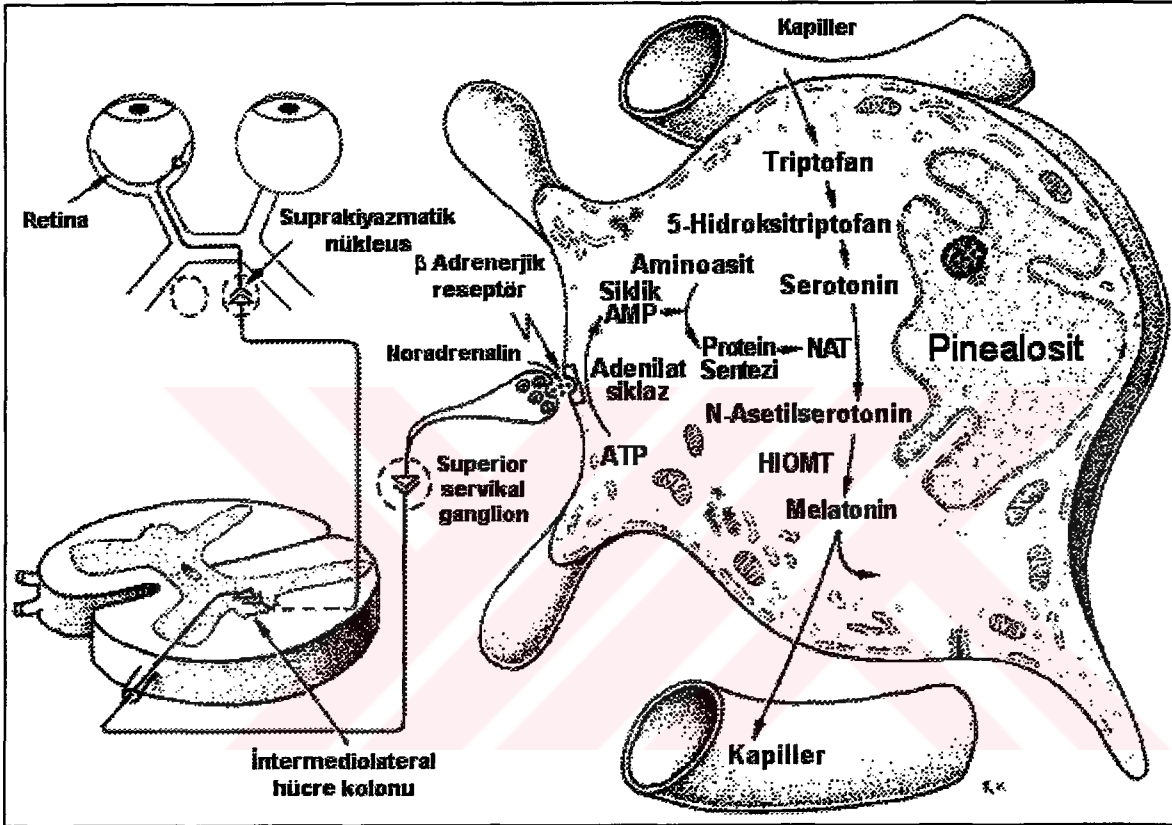
Pineal bezin innervasyonunu superiyor sempatik gangliondan gelen sempatik postganglioner lifler sağlar. Pineal bezin innervasyonunda ışık ve görme yolları da önemlidir. Işık enerjisi retinadaki fotoreseptörlerce elektrik enerjisine dönüştürülür ve aksiyon potansiyelleri şeklinde görme merkezine iletilir. Görme reseptörlerinde oluşan bilgiyi taşıyan lifler suprakiazmatik nukleustaki nöronlarla sinaps yaparlar. Bu nukleustaki nöronların aksonları ise görme merkezine gider; ancak bazı lifler, aşağı doğru inerek torakal omurilikteki sempatik preganglioner nöronlarda sonlanırlar. Söz konusu sempatik preganglioner nöronların aksonları superiyor servikal gangliondaki belirli nöronlarda, superiyor servikal gangliondaki ilgili nöronların aksonları ise pineal bezde sonlanırlar¹⁰ (Şekil 5).

Pineal bezde sonlanan sempatik postganglioner liflerden noradrenalin salınır. Pinealositlerde bulunan β_1 reseptörleri ile noradrenalinin etkileşmesi sonucunda membrandaki adenilat siklaz aktive olur ve sitoplazmada siklik adenozin monofosfat (cAMP) artar. cAMP artışı ilgili enzimlerin aktivasyonu ile melatonin sentezinin artmasına neden olur. Melatonin sentezinin yaklaşık %85'inden β_1 reseptörlerinin uyarılması, yaklaşık %15'inden ise α_1 reseptörlerinin uyarılması sorumludur. α_1 reseptörlerinin uyarılması kalsiyum kanallarının açılmasına ve inositoltrifosfat (IP₃) oluşumuna yol açar.¹¹

Birçok endokrin bez oluşturdukları hormonları depolarlar. Bu pineal için geçerli değildir. Çünkü pinealde melatonin oluşumu yükseldiği anda kandaki titreleri de

yükselmektedir. Melatonin oluşur oluşmaz hemen kana serbestlenir; böylece pineal melatonin oluşumu ile bu hormonun plazma seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır. ¹²

Melatoninin çoğu kanda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Melatoninin albumine bağlı bulunması idrarla atılımını sınırlar. İdrarda melatoninin ancak %1 kadarı değişmemiş olarak bulunur. ¹³



Şekil 5. Pineal bezin innervasyonu

2.2.3. Melatonin Metabolitleri

İnsanda melatoninin metabolize olduğu primer yer karaciğerdir. En önemli metaboliti hidrosilasyonla oluşan 6-hidroksimelatoninidir. Sülfürik asit ve daha az olarak glukuronik asitle konjuge olur ve bu da idrarla atılır. Melatonin oluşumunda prekürsör olan N-asetil serotoninin de insanlarda melatonin metaboliti olduğu bulunmuştur. Böylece melatonin metabolizmasında, 6-hidroksilasyon gibi demetilasyon da spesifik bir yoldur. Melatoninin

kendi prekürsörüne dönüşmesi melatonin sentezinin kompleks bir feed back mekanizma ile kontrol edildiğini göstermektedir. Metabolize olmayan melatonin ve metabolitleri idrarla atılır. İdrardaki metaboliti olan 6-sulfatoksimeatonin serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir. ¹³

2.2.4. Melatonin Reseptörleri

2 grup melatonin reseptörü tanımlanmıştır. Mel-1, yüksek afiniteli, guanozin trifosfat bağlanma proteinleri ailesindedir. Mel-1 melatonin reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücrelerde adenilat siklaz aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Bu reseptörler olasılıkla retina işlevine, sirkadien ritme ve üreme işlevine katılmaktadır.

Mel-1 reseptörlerinin Mel-1a (hipofizer pars tüberalisdekiler üreme ile ilgili, suprakiazmatik nukleusdakiler sirkadien etki ile ilgili) ve Mel-1b (retina ve beyinde) olmak üzere 2 tipi vardır.

Mel-2, düşük afiniteli, fosfoinositol hidrolizi ile etki gösterir ancak dağılımları henüz belirlenmemiştir. İnsan beyninin çeşitli bölgelerinde, barsakta, overlerde, kan damarlarında melatonin reseptörleri bulunur. ^{14,15}

2.2.5. Melatoninin Fizyolojik Etkileri

Melatoninin fizyolojik etkileri son yıllarda önemli bir ilgi alanını oluşturmaktadır. Bu nedenle melatoninin çeşitli süreçlerdeki etkileri konusunda yoğun bilgi birikimi söz konusudur. Melatoninin etkili olabileceği bazı süreçler Tablo 3'de verilmiştir. ¹⁶

2.3. Tiroid Bezi

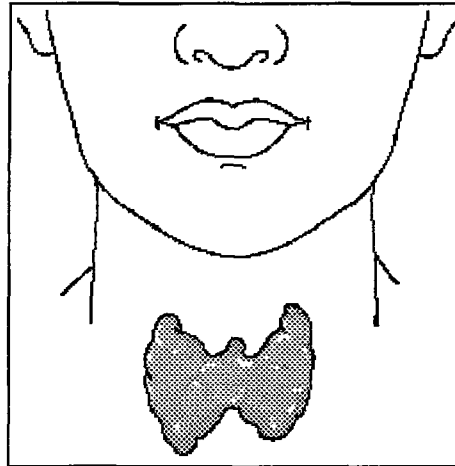
Tiroid bezi farenks tabanının evajinasyonundan köken alır. Isthmus ile birbirine bağlanan 2 lobdan oluşur. Bazan isthmusdan çıkan piramidal lob bulunur ⁹ (Şekil 6).

Tiroid bezi birçok follikülden oluşur. Her follikül tek sıralı hücre tabakası ile çevrilmiştir ve kolloid adı verilen jel kıvamında bir madde ile doludur. Bez inaktif olduğu zaman folliküller büyük, kolloid miktarı fazla ve çevreleyen hücreler yassıdır. Bez aktif olduğu zaman ise folliküller küçük, hücreler kübik ve prizmatiktir. ¹⁷

Tablo 3. İnsanda melatoninin etkili olabileceği bazı olaylar

Reprodüktif olaylar	Nöropsikiyatri	Diğer
Menstruel siklus	Uyku ve bozuklukları	Bağışıklık
Spermatogenez	Anoreksiya nervoza	Kanser
Hipotalamik amenore	PMD	Yaşlanma
Premensturel sendrom	Epilepsi	Termoregülasyon
Puberte prekoks	Şizofreni	Antioksidan etki
Puberte tarda	Mevsimsel affektif bozukluk	Tiroid ve adrenal bozukluklar
Kontrasepsiyon	Otizm	Jet-lag
		Kronobiyolojik değişiklikler

Tiroid hücrelerinin apekslerinden kolloide doğru mikrovillüsler uzanır. Belirgin endoplazmik retikulum ve sekretuar globulin damlacıkları içerir. Tiroid hücreleri, kendilerini komşu kapillerlerden ayıran, bir bazal lamina üzerine oturmuştur. Kapiller duvar endoteli fenestrasyonlar içerir. ¹⁷



Şekil 6. Tiroid bezi

2.3.1. Tiroid Hormonları

Tiroid bezinin başlıca hormonları Triiyodotironin (T_3) ve Tiroksindir (Tetraiyodotironin, T_4). T_3 periferik dokularda T_4 'ün deiyonizasyonu ile de oluşur.

2.3.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormon sentezi üç basamakta oluşur:

1- İyodürün tiroid bezine alınması: Hormon sentezi için gerekli günlük iyodür miktarı 75 μg 'dır. Alınan iyodürün tamamına yakını idrarla atılır. Yaklaşık 400 μg olan ekstrasellüler iyodür deposundan her gün ortalama 80 μg tiroid bezi tarafından alınır. Normal şartlarda günde 75 μg iyodür tiroid bezinden T_4 şeklinde salınır.

İyodür tiroid bezine kimyasal ve elektriksel gradientlere karşı aktif transportla alınır. Bezdeki iyodür konsantrasyonu plazmanın 30 katıdır.

Diyetle iyodür alımının artması tiroid hormon sentezinin artmasına yol açar. Ancak bez içindeki iyodür konsantrasyonunun artması iyodür pompasını inhibe ettiği için hormon yapımı normale döner.

2- Tiroglobulin ile tirozinin iyodinasyonu: Tiroglobulin, 2 ayrı peptid ünitesi şeklinde sentezlenen büyük bir glikoproteindir. Peptid üniteleri Golgi aparatında glikozile ve kombine edilirler. Küçük veziküller şeklinde apikal membrana ulaşırlar ve lümene verilirler.

Folikül lümeninde iyodür tiroglobuline bağlanır. Apikal membrana bağlı tiroid peroksidaz enzimi iyodürün oksidasyonunu katalize eder. İyodinasyon sonucunda monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur.

3- Eşleşme: İki diiyodotirozinin birleşmesi ile T_4 , diiyodotirozinin monoiyodotirozin ile birleşmesi ile T_3 oluşur. ¹⁸

2.3.3. Tiroid Hormonlarının Salınımı

Hormon salgılanacağı zaman apikal membrandan çıkan psödopodlarla bir miktar kolloid hücre içine alınır. Mikrotübül ve mikrofilament fonksiyonu ile vesikül bazal membrana doğru hareket eder. Aynı zamanda lizozomlarla birleşir. Lizozomal proteazlar T_4 ve T_3 'ü serbestleştirir. T_4 ve T_3 bazal membrandan kapillerlere verilir.

Tiroglobulinden ayrılan MIT ve DIT molekülleri deiyodinaz enzimi ile deiyodine edilir. Çünkü metabolik olarak inaktiftir ve salgılanırsa idrarla atılır.¹⁸

Tiroid hormonlarını bağlayan plazma proteinleri; albumin, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), tiroid binding globulindir (TBG).

Plazmadaki serbest tiroid hormonları, plazma ve dokulardaki proteine bağlı tiroid hormonları ile dengededir. Fizyolojik olarak aktif olan ve hipofizin TSH sekresyonunu inhibe eden, plazmadaki bu serbest hormonlardır. Ayrıca TSH salgısı stresle inhibe olur ve deney hayvanlarında TSH soğukta artar, sıcakta azalır. Tiroid hormonlarının salınımını düzenleyen hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki negatif feedback etkileşim Şekil 7'de gösterilmiştir.¹⁹

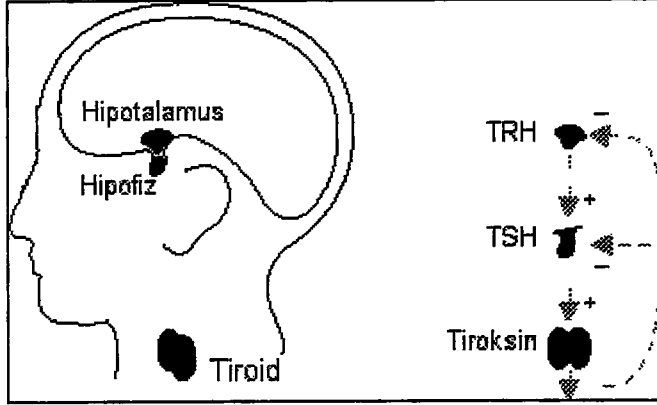
2.3.4. Tiroid Hormonlarının Metabolitleri

T_4 ve T_3 karaciğer, böbrekler ve birçok başka dokuda deiyodine edilerek metabolize olur. Karaciğerde T_4 ve T_3 'ten konjugasyonla sülfat ve glukuronidler oluşur. Bu konjugatlar safra ile barsağa geçer. Bir kısmı yeniden emilirken bir kısmı da gaita ile atılır.¹⁷

2.3.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları hedef hücrelerde çok sayıda genin transkripsiyonunu arttırırlar. Hemen hemen tüm vücut hücreleri tiroid hormonlarının hedef hücreleri olduklarından vücuttaki tüm hücrelerde, enzimleri, yapısal proteinleri, taşıyıcı proteinleri ve diğer proteinleri arttırırlar. Bütün bunların net etkisi, tüm hücrelerde metabolizmanın artmasıdır.¹⁸ Normalde bu artış fizyolojik sınırlardadır. Hücrelerde metabolizma artışı sistemlerin ve organların

fonksiyonlarını etkiler. Örneğin tiroid hormonları sindirim sisteminde sekresyon ve motiliteyi artırır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları da tiroid hormonlarından etkilenir. Tiroid hormonları çocuklarda sağlıklı bedensel ve mental gelişim için de gereklidirler.



Şekil 7. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı

2.4. Klinik Bilgi

İnsanlarda hipotiroidizm ve hipertiroidizmin belirtileri, semptomları ve komplikasyonları, tiroid hormonlarının fizyolojik etkilerinin tahmin edilebilir sonuçlarıdır.¹⁷

Hipotiroidizmin erişkinde görülen şekline miksödem, doğumsal hipotiroidiye ise kretenezim denir. Kretenezimde büyüme ve gelişme geriliği yanında mental retardasyon da gözlenir.

Hipotiroidizm birçok tiroid bezi hastalığının sonucu olabileceği gibi hipofiz veya hipotalamus yetmezliğine sekonder de olabilir.

Hipotiroidide bazal metabolizma hızı düşer. Saçlar kalın ve seyrek, deri kuru ve sarımsıdır (karotenemi), soğuğa tolerans zayıftır. Mental aktivite yavaş, bellek zayıftır.

Nedenleri Tablo 4'de görülen hipertiroidide sinirlilik, kilo kaybı, ısıya intolerans, nabız basıncı artması, gerilen parmaklarda ince tremor, bazal metabolizma hızının artması gibi bulgular vardır.¹⁷

En yaygın form Grave's Hastalığı (eksoftalmik guatr)'dır. Tiroid diffüz olarak büyümüştür, hiperplaziktir ve göz kürelerinde dışarı doğru çıkıklık (eksoftalmi) vardır. Tiroid bezindeki antijenle aktive edilen T hücreleri B hücrelerini uyarırlar. B hücreleri de tiroid

dokusunu tahrib eden antikorlar oluştururlar. Bu nedenle Grave's Hastalığı'na otoimmün bir hastalık gözüyle bakılmaktadır. Tiroid stimüle eden immünglobulinler (TSI) denen bu antikorlar reseptörleri aktive eder ve hipertirodizm meydana getirirler. Dolaşımdaki T₄ ve T₃ düzeylerinin yüksek olması TSH sekresyonunu inhibe eder.¹⁷

Tablo 4. Başlıca hipertirodizm nedenleri

Tiroidin aşırı aktivitesi	Tiroid dışı nedenler
Grave's hastalığı	İyatrojenik hipertirodizm
Soliter toksik adenom	Ektopik tiroid dokusu
Toksik multinodüler guatr	Tiroid hormonlarına direnç
TSH salgılayan hipofiz tümörü	
Tiroiditler	

2.5. Pineal ve Tiroid Bezleri Arasındaki Etkileşimler

Daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi pek çok faktör pineal bezi ve melatonin sentezini etkilemektedir. Aynı şekilde melatoninin de pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte etkili olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda; pineal ve tiroid arasında etkileşimler olduğu da bildirilmektedir.

Melatonin 1958 yılında Lerner tarafından izole edilmişti. Tiroid fonksiyonları üzerinde etkili olduğuna dair ilk çalışmalar 60'lı yıllarda yayımlandı. Eksojen melatoninin radyoaktif iyodun folliküler hücrelerce tutulumunu olumsuz etkilediği 1965'te, serum tiroksin konsantrasyonu azalttığı 1966'da, tiroid ağırlığını ve TSH salınımını olumsuz etkilediği 1968 yılında ilk olarak bildirilmiştir.²⁰ Daha sonraki yıllarda konu ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.

Pineal-tiroid ilişkileri konusundaki çalışmaları hayvan ve insan çalışmaları olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Aynı şekilde hayvan çalışmalarını da ikiye ayırabiliriz:

1. Pineal hormonlarının tiroid bezine ve fonksiyonlarına etkileri ile ilgili çalışmalar^{2,21},
2. Tiroid hormonlarının pineal beze ve fonksiyonlarına etkileri ile ilgili çalışmalar.^{3,22}

Belirli bir gruptaki tüm çalışmalar birbiriyle uyumlu değildirler. Melatoninin TSH ve tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarına etkileri konusundaki çalışmalardan büyük çoğunluğu melatoninin TSH ve T₄'ü azalttığını bildirmektedirler.²³⁻²⁸ Ancak; azaltmadığı ya da sadece belirli özel durumlarda azalttığını, hatta melatoninin T₄ ya da TSH'ü arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.²⁵

Hayvan çalışmaları değişik türlerde ve cinslerde gerçekleştirilmiştir. Tüm hayvan çalışmalarında eksojen melatonin kullanılmamıştır. Bazı çalışmalarda serum melatonin konsantrasyonu; ortam ışığı manipulasyonları, enükleasyon ya da pinealektomi gibi uygulamalarla değiştirilmiştir.²⁶⁻²⁸

Literatürde eksojen melatoninin TSH ve T₄ düzeylerini olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır.^{23,24,29-32}

Vriend ve ark.^{2,33} hipotirodili ratlarda yüksek olan TSH düzeylerinin eksojen melatonin ile inhibe olduğunu bildirmişlerdir.

Dikkati çeken bir nokta da melatoninin tiroidi inhibe edici etkisinin veriliş saati ile ilgili olduğudur. Lewinski ve ark.'nın^{5,34} iki ayrı çalışmasında ve Petterborg ve ark.'nın³⁵ çalışmasında öğleden sonraki saatlerde verilen melatoninin tiroidi inhibe edici etkisinin daha belirgin olduğu belirtilmektedir.

Csaba ve ark.³⁶ da tiroid folliküler hücrelerine iyot alımının melatonin tarafından inhibe edildiğini bildirmişlerdir.

Eksojen melatoninin tiroidi olumsuz etkilediğini bildiren in vitro ortamda yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda tiroid hücre kültürlerine eksojen melatonin eklenmesiyle mitozun inhibe olduğu gösterilmiştir.^{37,38}

Puig-Domingo ve ark.³⁹ ise tüm bunlara karşıt olarak eksojen melatoninin tiroid hormon seviyelerini etkilemediğini bildirmişlerdir.

Kniazevski ve ark.'nın¹ çalışmasında ise ratlarda pinealektominin T₄ düzeyini arttırdığı ve pinealektomize ratlara sabah eksojen melatonin verilmesi tiroid hormonlarını etkilemezken akşam verilen melatoninin T₄ düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Yine pinealektomi ve eksojen melatonin verilmesinin tiroidi inhibe ettiğini gösteren benzer yayınlar da mevcuttur.^{34,40,41}

Mattila ve ark.⁴² pinealektomi yapılan ratlarda TRH uyarımı ile TSH salınımının değişmediğini ancak soğuk etkisi ile olması gereken TSH salınımı artışının görülmediğini bildirmişlerdir.

Brammer ve ark.²⁶ pinealektomi yapılan ratlarda TSH salınımı etkilenmezken sürekli aydınlıkta tutulan ratlarda TSH ritminin bozulduğunu göstermişlerdir.

Eksojen melatoninin tiroid hormon seviyelerini arttırdığını bildiren az sayıdaki çalışmalardan biri Vaughan ve ark.²⁵ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada eksojen melatoninin T₄'ü inhibe ettiği ancak T₃ düzeyini dışı hamsterlarda yükseltirken, erkek hamsterlarda böyle bir etkinin görülmediği bildirilmiştir.

Melatonin seviyesini değiştirmek için kullanılan manipulasyonlardan biri de enükleasyondur. Yine Vaughan ve ark.²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada kör edilen hamsterlara eksojen melatonin verilmesinin T₃ ve T₄ düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Ancak, kör edilen dişilerde eksojen melatonin TSH düzeyini arttırırken, kör edilen erkeklerde eksojen melatoninin TSH'ı inhibe ettiği aynı çalışmanın sonuçlarındandır.

Vriend ve ark.⁴³ ise kör edilen hamsterlarda TSH ve T₄ seviyeleri düşerken, hem kör edilip hem pinealektomi yapılanlarda TSH ve T₄ seviyelerinin değişmediğini bildirmişlerdir.

Diğer bir uygulama da ratlarda bilateral superior servikal ganglionektomi yapılarak melatonin salınımının inhibe edilmesidir. Pescke ve ark.²⁸ bu yöntemle ratlarda T₄'ün inhibe olduğunu TSH düzeyinin ise arttığını göstermişlerdir.

Ortam ışık durumunun değiştirilmesi melatoninin diüurnal ritmini etkileyen bir faktör olduğu için, Relkin⁴⁴ tarafından yapılan bir çalışmada pinealektomi yapılan veya sürekli aydınlıkta tutulan ratlarda serum TSH ve T₄ düzeylerinin arttığı, karanlıkta tutulanlarda ise TSH ve T₄ düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Aynı yöntemle yapılan Shavalli ve ark.'nın⁴⁵ çalışmasında ise sürekli karanlıkta tutulan sincaplarda tiroid bezi ağırlığı ve serum tiroid hormon düzeyleri azalırken, pinealektomi yapılan ve karanlıkta tutulanlarda bu etkiler gözlenmemiştir.

Tiroid hormonlarının melatonin sentez ve salınımına etkileri konusundaki çalışmalar daha az sayıdadır. Champney ve ark.⁴⁶ ratlarda tiroksin implantlarının pinealde bezde melatonin konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Nir ve ark.⁴⁷ ise rat pineal hücre kültürüne tiroksin ilave edilmesinin N-asetilserotonin ve melatonin artışına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Konu ile ilgili bazı çalışmalarda tiroidektominin serum melatonin konsantrasyonuna etkileri araştırılmıştır. Tiroidektominin melatonin konsantrasyonunu arttırdığını bildiren çalışmaların yanında azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{48,49} İlginç bir çalışma olan Dahl ve ark.'nın³ çalışmasında dışı koyunlarda tiroidektominin serum melatonin konsantrasyonunu etkilemediği fakat tiroidektomili koyunlarda mevsimsel üreme olaylarının olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Araştırmacılar; tiroid hormonlarının melatonin sentez ve salınımını etkilemediğini ancak melatoninin gonadal etkilerini modüle ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Bauer ve ark.²² ise eksojen tiroksinin, tiroidektominin ve deneysel hipotiroidinin serum melatonin konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir.

Konu ile ilgili klinik çalışmalar da mevcuttur. R jdmarm ve ark.⁵⁰ hipotiridili hastalarda total noktürnal melatonin salınımını, pik melatonin değerlerini ve idrarla total melatonin atılımını yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. İnfertil subklinik hipotiroidililerde de noktürnal melatonin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. ⁵¹ Major depresyon tedavisi sırasında pineal aktivitesinin arttığı; TSH, T₄ ve T₃' n azaldığı bildirilmiştir. ⁵² Bu üç çalışma melatoninin tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkilediğine işaret etmektedir.

Bellastella ve ark.⁵³ kürlerde melatonin konsantrasyonunun yüksek fakat T₃, T₄, TSH ve TBG düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Soszynski ve ark.⁴ ise yukarıdaki çalışmaların aksine; melatonin ve TSH arasında hipotiroidide pozitif hipertroidide negatif korelasyon belirlemişlerdir.



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta ve Denekler

İki ana aşamadan oluşan çalışmanın ilk aşaması; onar kişilik üç grup (Grup 1: Hipotiroidi, Grup 2: Hipertiroidi, Grup 3: Kontrol) ile gerçekleştirildi.

Grup 2'deki deneklerin tamamı ve Grup 1'deki deneklerden 1'i 1 Ocak–31 Temmuz 1999 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniği'ne başvuran hastalar arasından seçildi. Primer hipotiroidili hasta sayısı 26-30 Temmuz 1999 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'ne başvuran 9 hasta ile 10'a tamamlandı.

Hastalar ile cins ve yaş açısından uyumlu sağlıklı kişilerden 10 kişilik bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastalar; tiroid hastalığı ile ilgili sorunları dışında sağlık problemi olmayan hastalar arasından seçildi. Hastalar yeni tanı konmuş ve tedaviye henüz başlanmamış kişilerdi. Hastaların ve deneklerin uyku ve beslenme alışkanlıklarında hiçbir değişiklik yapılmadı.

Hastalardan ve deneklerden sabah saat 09:00'da açlık kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edildi, elde edilen serumlar -70°C derin dondurucuda saklandı. Daha sonra bu örneklerde T_3 , T_4 , TSH ve melatonin düzeyleri çalışıldı.

İkinci aşamada 40 sağlıklı genç, erişkin, gönüllü denekle çalışıldı. Hepsi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 öğrencisi olan bu denekler 10'ar kişilik 4 gruba (Grup 4, 5, 6 ve 7) ayrıldılar. Her grupta eşit sayıda kadın ve erkek denek bulunmasına ve yaş ortalamalarının eşit olmasına dikkat edildi. Grup 4 ve 5 sabah grupları, Grup 6 ve 7 akşam gruplarını oluşturdular.

Sabah grupları ile 24.05.1999 tarihinde çalışıldı. Saat 10:00'da açlık kan örnekleri alındıktan sonra Grup 4'deki deneklere melatonin, Grup 5'deki deneklere plasebo verildi. Saat 11:00'de tekrar kan örnekleri alındı.

Akşam grupları ile 27.05.1999 tarihinde çalışıldı. Saat 18:00'de kan örnekleri alındıktan sonra Grup 6'daki deneklere melatonin, Grup 7'deki deneklere plasebo verildi. Saat 19:00'da tekrar kan örnekleri alındı.

Çalışma gruplarının bir dökümü Tablo 5'de verilmiştir.

Alınan tüm kan örneklerinde serum T₃, T₄, TSH ve melatonin düzeyleri çalışıldı.

Klasik yöntemle venöz kan örneği alındı. EDTA veya heparinli plazma kullanılabilir. Serum bir gün için saklanacaksa 0-4°C'de saklanabilir. Daha uzun süre saklama için minimum -20°C tercih edilmelidir. Serum çözüldükten sonra tekrar dondurmaktan kaçınılmalıdır. Alınan kan örnekleri santrifüj edildi, elde edilen serumlar -70°C derin dondurucuda saklandı.

Tablo 5. Çalışma grupları

AŞAMALAR	GRUPLAR	n
I. AŞAMA	GRUP 1 (HİPOTİROİDİ)	10
	GRUP 2 (HİPERTİROİDİ)	10
	GRUP 3 (KONTROL)	10
II. AŞAMA	GRUP 4 (SABAH MLT)	10
	GRUP 5 (SABAH PLASEBO)	10
	GRUP 6 (AKŞAM MLT)	10
	GRUP 7 (AKŞAM PLASEBO)	10
TOPLAM		70

3.2. Kimyasal Maddeler

3.2.1. Melatonin

Çalışmamızın ikinci aşamasında World Wide Labs firmasının 1,5 mg'lık melatonin tabletleri kullanıldı. Kullanılan melatonin tabletleri Food and Drug Administration (FDA)

tarafından onaylanmış, vitamin ve mineraller grubundan bir ilaç olup, reçetesiz olarak satışına izin verilmiştir. Melatoninin bilinen herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Otoimmün hastalığı olanlarda, gebelerde ve laktasyonda kullanımı sakıncalıdır. Melatoninin toksik etkileri günde 6 g'dan fazla alınırsa ortaya çıkmaktadır. ⁵⁴

3.2.2. Plasebo

Plasebo olarak kapsüllere doldurulmuş toz nişasta kullanıldı.

3.3. Kitler

3.3.1. T₃, T₄, TSH Kitleri

Serum T₃ (kod no: L2KF32), T₄ (kod no: L2KF42) ve TSH (kod no: L2KTS2) ölçümü için Bio-DPC şirketinin ürettiği kimyasal immunassay kitleri kullanıldı.

3.3.2. Melatonin Kiti

Serum melatonin düzeyi ölçümü için DDV Biochemie GmbH firmasının MEL-180 125-IOD MELATONİN RIA kiti kullanıldı.

Melatonin RIA Kitinin İçeriği: Kitin içeriğinin tamamı in vitro kullanım içindir ve 2-8°C arasında saklanmalıdır. ⁵⁵ Adı geçen kit şunları içerir;

I-125 Tracer

Assay Buffer

Antiserum

Precipitating reagent

Plazma standartları
Plazma ve Serum için 1. ve 2. Kontroller
Enzim
Enzim Buffer

Gerekli Ekipmanlar:

25, 50, 100, 500 ml.'lik pipetler
Polystren RIA tüpleri
Vortex
Soğutmalı santrifüj
Gamma sayıcı

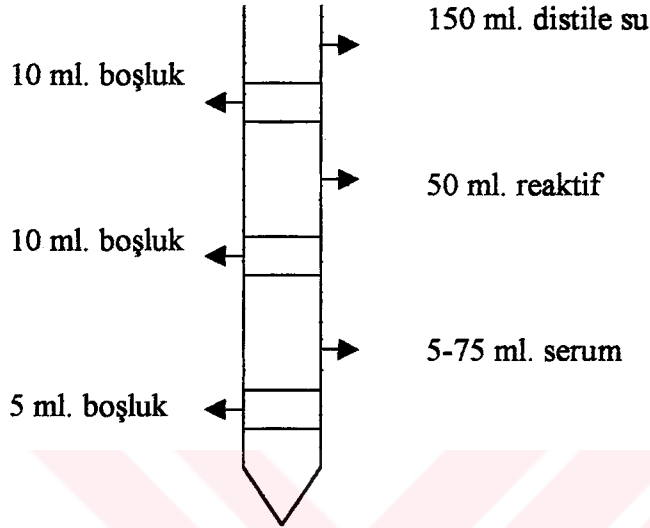
3.4. Kullanılan Yöntem

3.4.1. Serum Tiroid Hormonları Düzeylerinin Ölçümü

Serum tiroid hormon düzeyleri Nükleer Tıp Laboratuvarında Otomatik Chemiluminescent Immunoassay yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu sistem, immulite enzim immunometrik assay DPC solid faz yöntemi ile çalışır. Immulite otomatik analizör kullanılır. Serumdaki antijenin kantitatif tayini için hazırlanmıştır. Barkod ile tanımlanan kitle; test ünitesi, konjugat (reagent) ve standart (adjuster) içerir. Solid faz bir immulite test ünitesi içeren polistren boncuktur. Polistren boncuk spesifik monoklonal bir antikora kaplanmıştır. Hasta örneği test tüpüne pipetlenir. (Şekil 8) 37°C sıcaklıkta 40 ya da 70 dakika inkübe edilir. Bu sırada içindeki antijen, spesifik monoklonal antikora bağlanır. Bağlanmış antijen ve antikor daha sonra santrifüjle adamentin dioksetan ile reaksiyona girer. Yıkama sistemi ile katı faz beş defa yıkanır. Luminometre her örnek için oniki okuma yapar. Bağlanmış kompleks luminometrede ölçülerek foton akışı ile örnekteki antijen konsantrasyonunu gösterir. ⁵⁶

3.4.2. Serum Melatonin Düzeyinin Ölçümü

Serum melatonin düzeyleri RIA yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntem ile çalışma yapabilmek için antijen, antikor ve radyoaktif madde ile işaretli antijen gereklidir.



Şekil 8. Immulite pipetleme

Reaksiyon sırasında işaretli ve işaretsiz moleküller, antikor üzerindeki serbest bağlayıcı bölgeler için rekabet eder. Bu süreç içinde antijen-antikor kompleksi oluşur. Bağlı antijen miktarı, işaretlenmemiş antijen ile ters orantılıdır. Hormon miktarı fazla ise daha az radyoaktivite sayılır.

Katı faz olarak mikropartiküller ve katı yüzey kullanılır. Mikropartikül olarak selüloz, poliakrilamid, polistren, sefadeks, sefaroz, cam parçacıkları kullanılabilir. Antikorlar partiküllere süspansiyon olarak ilave edilmiştir.

Katı yüzey faz olarak da tüp duvarlarına, disklere, tek boncuklara bağlı antikorlar kullanılır. Radyoaktivite gamma counter yardımı ile ölçülür.⁵⁴

Polystren RIA tüpleri şu şekilde isimlendirildi:

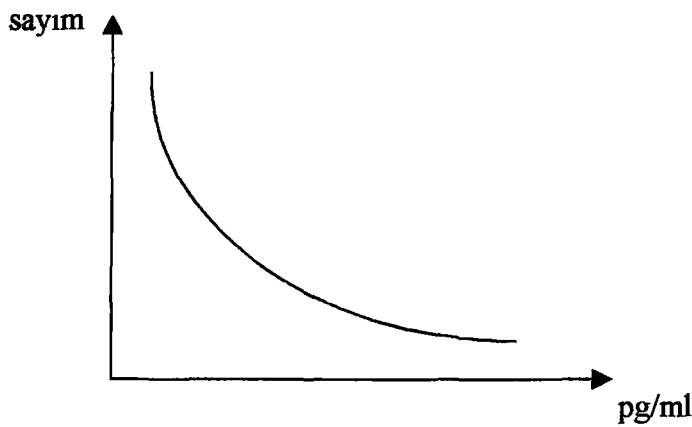
Total Count	TC
Non-specific binding	NSB
Standart A	0 pg/ml
Standart B	3 pg/ml
Standart C	10 pg/ml

Standart D	30 pg/ml
Standart E	100 pg/ml
Standart F	300 pg/ml

Kit içeriği kullanıma hazır hale getirildikten sonra standartlar ve hasta örnekleri çift tüplerde aşağıdaki şekilde çalışıldı:

1. NSB tüplerine 100 µl. Standart A eklendi.
2. 100 ml standart ve kontrol çözeltileri ilgili tüplere eklendi.
3. TC dışındaki tüplere 25 µl. enzim solusyonu eklenerek 1 dakika santrifüj edildi.
4. Bütün tüpler oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
5. TC dışındaki bütün tüplere 50 µl. Assay buffer eklendi ve 1 dakika vortexlendi.
6. Bütün tüplere 50 µl. I-125 Tracer eklendi.
7. TC ve NSB hariç bütün tüplere 50 µl. antiserum eklendi.
8. Bütün tüpler 1 dakika santrifüj edildi.
9. Bütün tüpler oda sıcaklığında 18-20 saat inkübe edildi.
10. TC dışındaki bütün tüplere 500 µl. precipitating reagent eklendi.
11. Bütün tüpler soğutmalı santrifüjde 4 °C'de 15 dakika santrifüj edildi.
12. Tüplerin içeriği dökülerek kurutma kağıdının üzerinde kısa bir süre bekletildi.
13. Bütün tüplerdeki radyoaktivite gamma sayıcıda 1 dakika süreyle sayıldı.

Sayımın değerlendirilmesi için semi-logaritmik grafik kağıdı kullanılır. Bağlı fraksiyon sayımları Y ekseninde, standart konsantrasyonları X ekseninde gösterilir. Bu eğri yardımıyla örnek konsantrasyonu belirlenir ⁵⁵ (Şekil 9). Ancak bu çalışmada ölçüm sonuçları bilgisayar yardımı ile değerlendirilmiştir.



Şekil 9. Sayımın değerlendirilmesi

3.4.3. İstatistik

İstatistik değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılmıştır. Denek sayıları ve kullanılan teknikler nedeniyle veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney-U testleri ile değerlendirilmiştir.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulundan (Ek) onay alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Grup 1, 2 ve 3'e Ait Bulgular

Grup 1, 2 ve 3'ün cinsiyet, yaş, T₃, T₄, TSH, Melatonin değerleri ve bu değerlerin ortalamaları Tablo 6, 7 ve 8'de verilmiştir.

Grup 1, 2 ve 3'ün; T₃ değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Şekil 10'da, T₄ değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Şekil 11'de, TSH değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Şekil 12'de ve Melatonin değerlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Şekil 13'de sunulmuştur.

Tablo 6. Grup 1'in (Hipotiroidi) T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

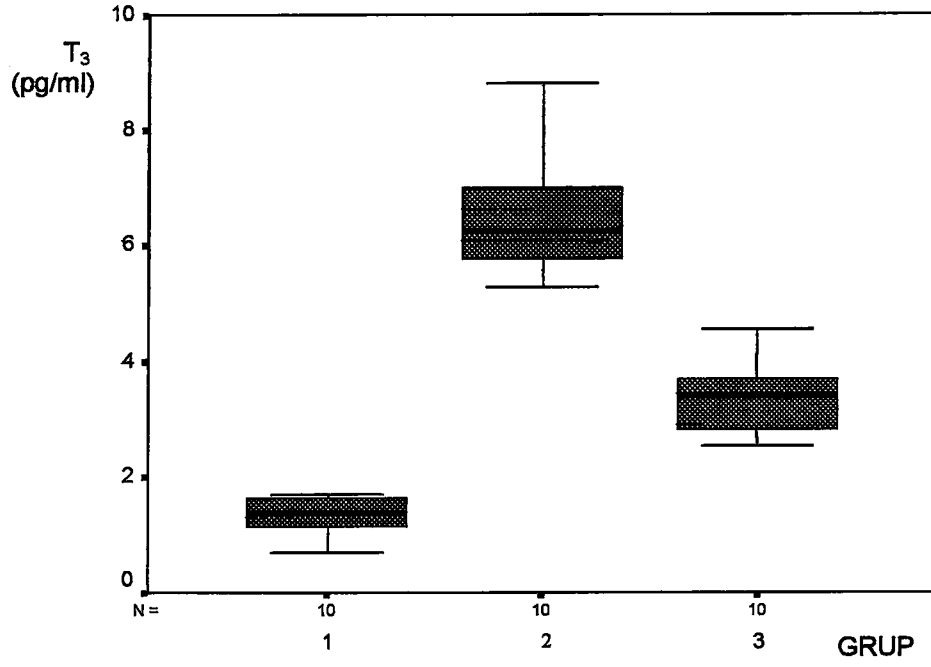
Grup	Cinsiyet	Yaş	T ₃	T ₄	TSH	MLT
1	Erkek	44	1,32	0,70	25,40	4,97
1	Erkek	42	1,14	1,91	14,60	5,33
1	Erkek	41	1,42	1,30	8,50	6,87
1	Erkek	40	1,21	1,10	6,40	2,65
1	Erkek	43	1,72	0,62	15,30	4,76
1	Kadın	46	1,40	0,83	26,50	3,33
1	Kadın	43	1,05	1,80	13,40	2,33
1	Kadın	41	1,70	0,80	7,60	3,62
1	Kadın	40	0,70	1,20	8,70	4,05
1	Kadın	42	1,65	0,40	17,20	5,24
Ortalama		42,20	1,33	1,06	14,36	4,31
Standart sapma		±1,87	±0,32	±0,49	±7,10	±1,38

Tablo 7. Grup 2'nin (Hipertiroidi) T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

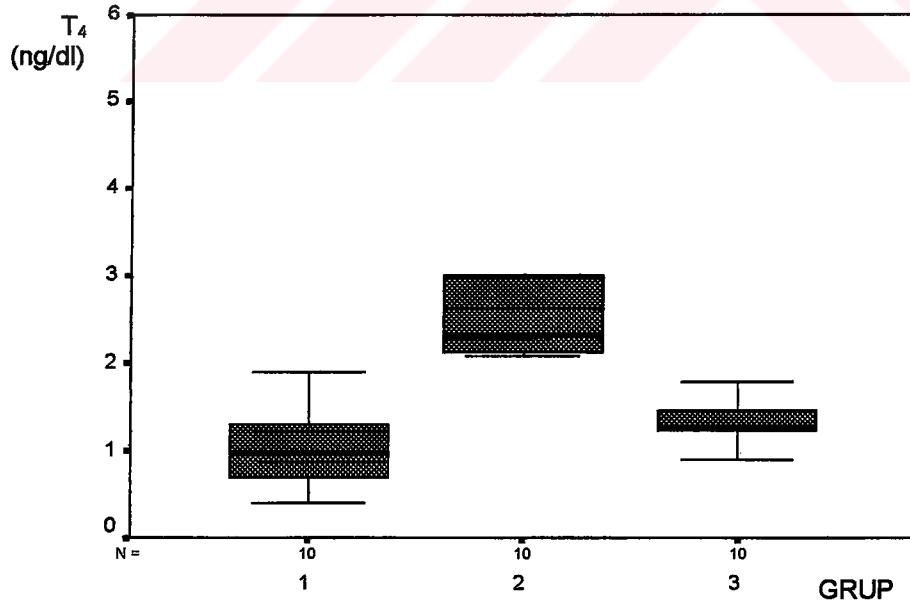
Grup	Cinsiyet	Yaş	T ₃	T ₄	TSH	MLT
2	Erkek	40	8,33	2,17	0,32	1,84
2	Erkek	40	6,44	2,09	0,01	3,29
2	Erkek	45	5,79	3,01	0,01	2,16
2	Erkek	44	6,10	2,14	0,31	1,12
2	Erkek	42	6,56	2,10	0,30	0,70
2	Kadın	43	5,66	2,33	0,02	1,10
2	Kadın	45	8,80	5,00	0,03	0,80
2	Kadın	40	7,00	2,50	0,02	1,12
2	Kadın	41	5,29	5,21	0,03	2,16
2	Kadın	40	5,80	2,29	0,05	2,01
Ortalama		42,00	6,57	2,88	0,11	1,63
Standart sapma		±2,10	±1,16	±1,20	±0,13	±0,80

Tablo 8. Grup 3'ün (Kontrol) T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

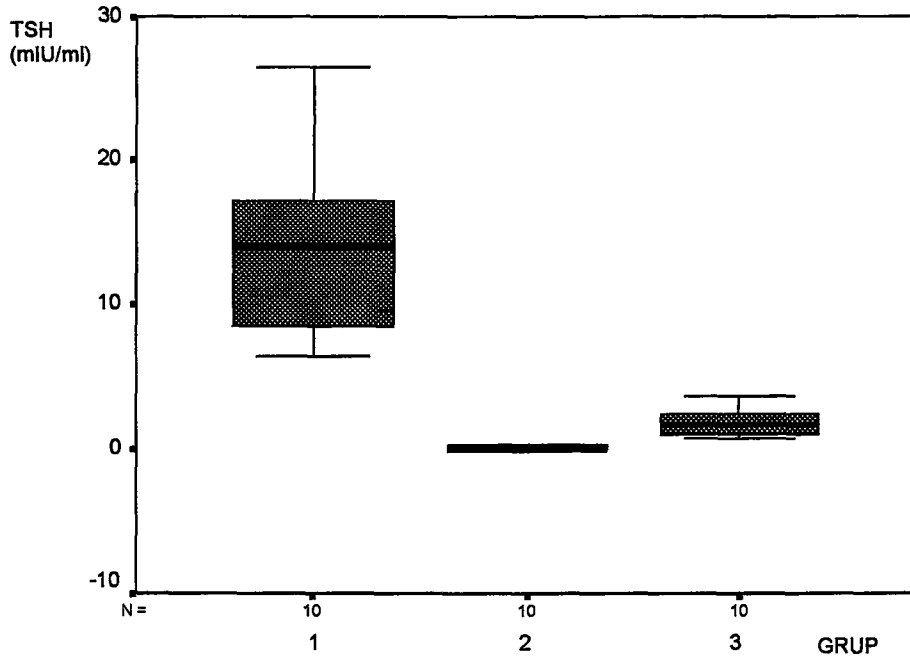
Grup	Cinsiyet	Yaş	T ₃	T ₄	TSH	MLT
3	Erkek	42	3,07	1,23	0,80	4,43
3	Erkek	41	2,73	1,29	1,73	5,03
3	Erkek	40	3,38	1,24	3,64	1,64
3	Erkek	43	4,56	1,47	1,13	0,11
3	Erkek	45	2,56	1,01	1,62	3,34
3	Kadın	45	3,84	1,26	2,37	0,85
3	Kadın	43	3,69	0,89	3,70	0,13
3	Kadın	41	2,83	1,28	0,80	1,71
3	Kadın	40	3,38	1,69	1,05	0,25
3	Kadın	42	3,55	1,79	1,87	1,22
Ortalama		42,20	3,35	1,31	1,87	1,87
Standart sapma		±1,81	±0,59	±0,27	±1,07	±1,79



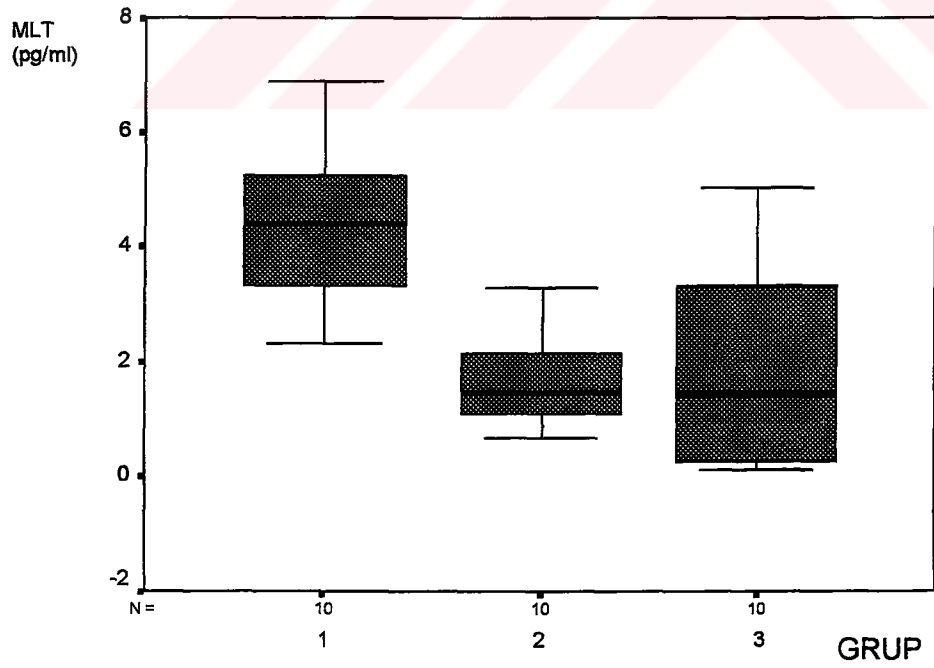
Şekil 10. Grup 1, 2, 3'ün T₃ değerleri



Şekil 11. Grup 1, 2, 3'ün T₄ değerleri



Şekil 12. Grup 1, 2, 3'ün TSH değerleri

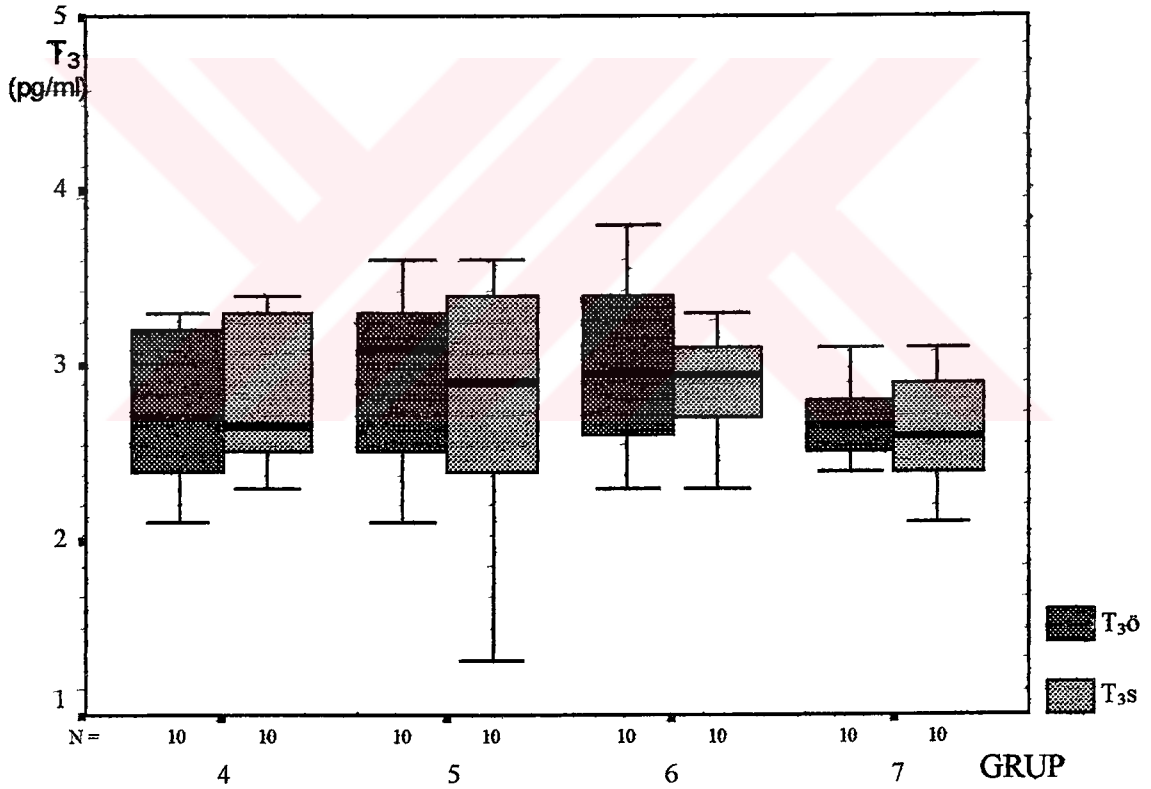


Şekil 13. Grup 1, 2, 3'ün MLT değerleri

4.2. Grup 4, 5, 6 ve 7'ye Ait Bulgular

4., 5., 6. ve 7. grupların cinsiyet, yaş, $T_{3\text{ö}}$, T_{3s} , $T_{4\text{ö}}$, T_{4s} , $TSH\text{ö}$, $TSHs$, $MLT\text{ö}$ ve $MLTs$ değerleri ve bu değerlerin ortalamaları Tablo 9, 10, 11 ve 12'de verilmiştir.

Grup 4, 5, 6 ve 7'nin $T_{3\text{ö}}$ ve T_{3s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Şekil 14'de, $T_{4\text{ö}}$ ve T_{4s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Şekil 15'te, $TSH\text{ö}$ ve $TSHs$ değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Şekil 16'da ve $MLT\text{ö}$ ve $MLTs$ değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Şekil 17'de sunulmuştur.



Şekil 14. Grup 4, 5, 6 ve 7'nin $T_{3\text{ö}}$ ve T_{3s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

Tablo 9. Grup 4'ün T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

grup	cinsiyet	yaş	T ₃		T ₄		TSH		MLT	
			önce	sonra	önce	Sonra	önce	sonra	önce	sonra
4	Erkek	20	2,10	2,50	1,80	1,60	1,15	0,54	4,07	80,95
4	Erkek	20	2,60	2,40	1,60	1,20	2,68	2,23	7,92	69,31
4	Erkek	21	2,30	2,50	1,30	1,54	2,08	2,65	5,58	23,01
4	Erkek	21	3,30	2,80	1,50	1,50	0,35	0,36	13,36	62,64
4	Erkek	20	3,10	3,40	1,70	1,80	2,83	3,34	14,54	49,44
4	Kadın	20	2,80	3,20	1,40	1,30	2,44	1,78	4,19	62,84
4	Kadın	21	2,40	2,50	1,30	1,20	2,66	2,02	7,48	21,81
4	Kadın	20	4,70	4,60	1,80	1,40	0,90	0,80	3,30	86,69
4	Kadın	20	2,40	2,30	1,40	1,23	2,09	1,70	15,81	56,80
4	Kadın	22	3,20	3,30	1,40	1,30	3,19	2,90	6,32	43,73
ortalama			20,5	2,89	1,52	1,40	2,03	1,83	8,25	55,72
standart sapma			±0,70	±0,70	±0,19	±0,19	±0,93	±1,00	±4,62	±21,81

Tablo 10. Grup 5'in T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

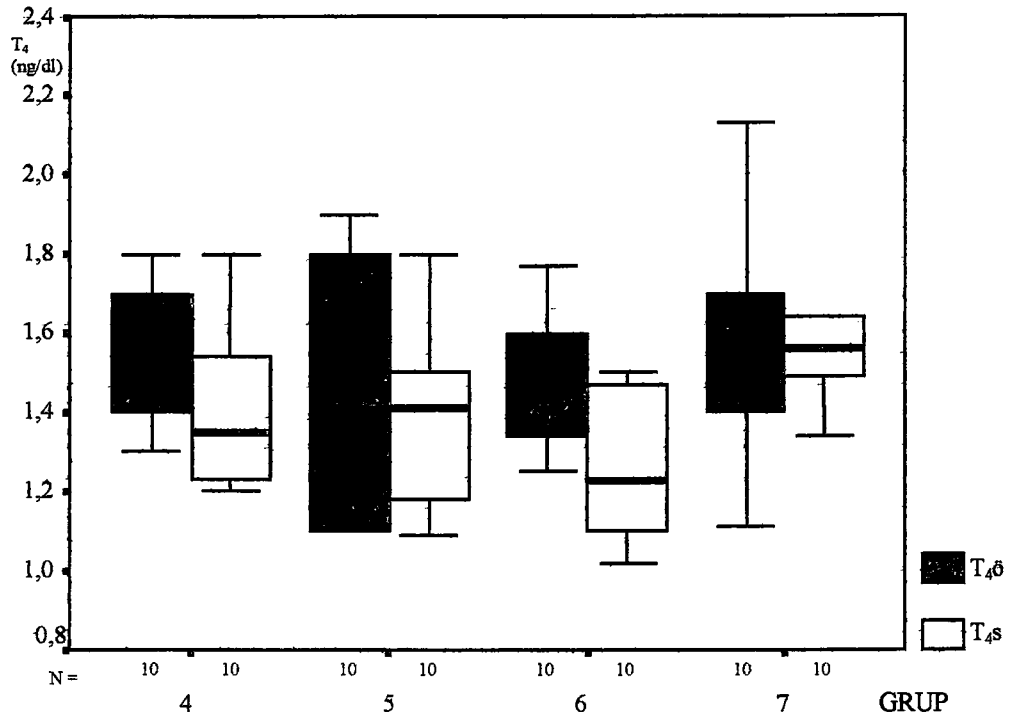
grup	cinsiyet	yaş	T ₃		T ₄		TSH		MLT	
			önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
5	Erkek	20	3,10	2,80	1,90	1,80	2,41	1,52	10,66	11,80
5	Erkek	20	2,50	2,40	1,10	1,18	1,27	2,47	13,09	16,03
5	Erkek	21	3,60	3,50	1,50	1,50	1,60	1,15	2,02	2,13
5	Erkek	20	3,30	3,00	1,80	1,50	2,74	1,59	22,75	18,91
5	Erkek	21	2,10	2,40	1,80	1,60	1,15	1,17	13,87	17,50
5	Kadın	20	3,30	3,20	1,10	1,49	0,80	0,80	19,79	20,93
5	Kadın	20	2,80	2,50	1,20	1,10	3,28	1,40	1,71	2,84
5	Kadın	19	2,20	1,30	1,30	1,33	0,86	0,90	1,56	1,03
5	Kadın	20	3,10	3,60	1,10	1,09	1,08	1,10	6,08	7,88
5	Kadın	22	3,20	3,40	1,20	1,20	2,56	1,90	12,70	11,03
ortalama			2,92	2,81	1,40	1,37	1,77	1,40	10,42	11,00
standart sapma			±0,50	±0,69	±0,32	±0,23	±0,89	±0,50	±7,51	±7,33

Tablo 11. Grup 6'nın T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

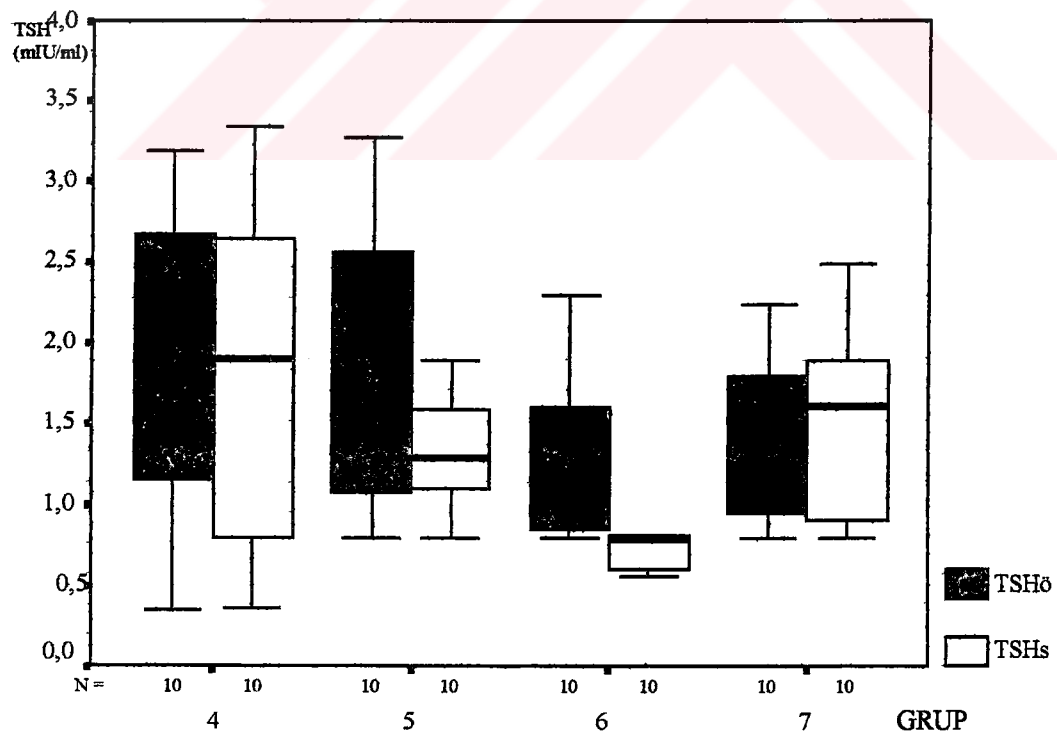
grup	cinsiyet	yaş	T ₃		T ₄		TSH		MLT	
			önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
6	Erkek	20	3,40	3,00	1,25	1,03	1,70	1,32	35,41	70,92
6	Erkek	20	3,80	3,30	1,60	1,49	1,08	0,80	29,59	89,76
6	Erkek	21	2,90	3,10	1,51	1,10	0,80	0,62	15,48	92,05
6	Erkek	20	3,00	3,10	1,34	1,47	0,90	0,56	16,99	85,53
6	Erkek	22	3,40	2,90	1,60	1,50	0,85	0,57	18,25	56,84
6	Kadın	21	2,60	3,00	1,52	1,02	1,46	0,60	27,74	82,00
6	Kadın	20	3,00	2,70	1,31	1,24	2,30	1,90	30,94	96,30
6	Kadın	20	2,30	2,70	1,77	1,30	0,80	0,77	30,43	102,60
6	Kadın	21	2,30	2,30	1,63	1,10	0,91	0,80	20,53	69,92
6	Kadın	22	2,70	2,40	1,50	1,21	1,60	0,81	13,75	78,43
ortalama			2,94	2,85	1,50	1,24	1,24	0,875	23,91	82,43
standart sapma			±0,49	±0,32	±0,16	±0,18	±0,50	±0,42	±7,72	±13,80

Tablo 12. Grup 7'nin T₃, T₄, TSH ve MLT değerleri

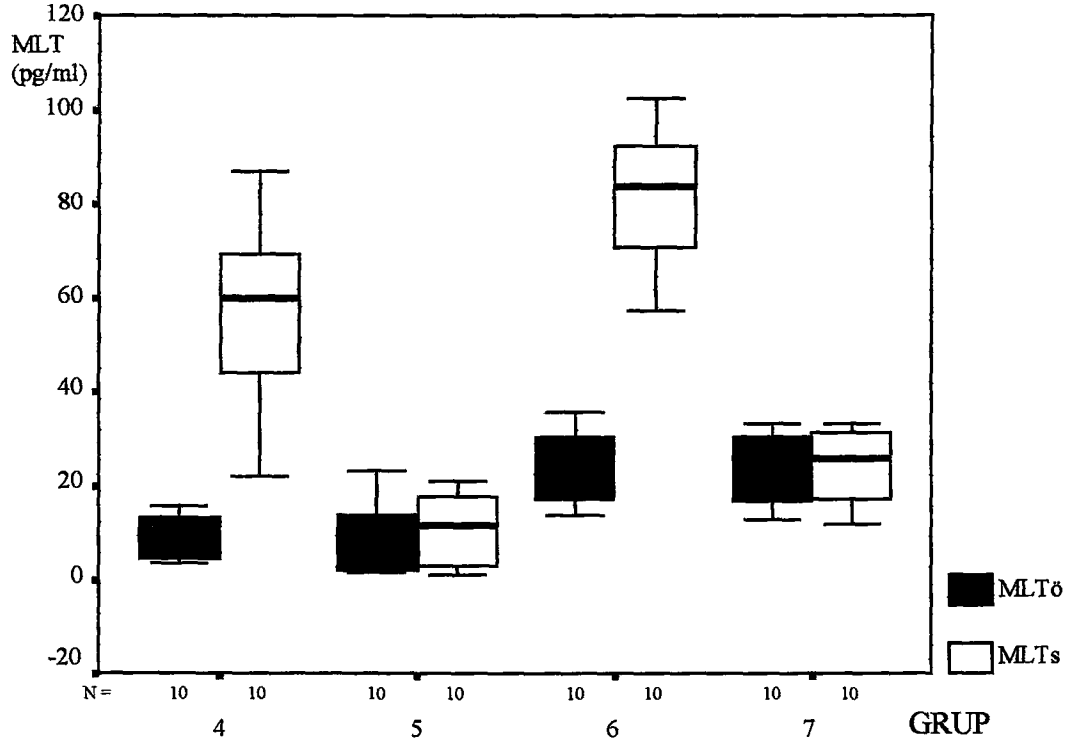
grup	cinsiyet	Yaş	T ₃		T ₄		TSH		MLT	
			önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
7	Erkek	20	2,60	2,20	2,13	2,02	0,95	0,90	30,44	31,45
7	Erkek	20	2,40	2,10	1,40	1,49	1,52	1,60	33,17	33,28
7	Erkek	19	3,10	3,10	1,60	1,58	0,80	0,85	26,41	25,67
7	Erkek	20	2,80	3,10	1,59	1,61	2,25	2,50	12,87	11,69
7	Erkek	24	2,70	2,70	1,70	1,64	1,60	1,62	16,02	16,54
7	Kadın	19	2,80	2,90	1,49	1,34	1,88	1,82	16,70	17,02
7	Kadın	20	2,70	2,80	1,50	1,54	1,80	1,90	26,34	25,78
7	Kadın	21	2,50	2,40	1,11	1,20	0,80	0,80	30,41	31,01
7	Kadın	22	2,50	2,40	1,40	1,49	1,70	1,60	31,02	30,94
7	Kadın	19	2,60	2,50	2,00	2,00	1,08	1,90	19,72	20,01
ortalama			2,67	2,62	1,59	1,59	1,43	1,54	24,31	24,33
standart sapma			±0,20	±0,35	±0,29	±0,25	±0,50	±0,54	±7,34	±7,56



Şekil 15. Grup 4, 5, 6, 7'nin T_{4b} ve T_{4s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları



Şekil 16. Grup 4, 5, 6, 7'nin TSH_b ve TSH_s değerlerinin ortalama ve standart sapmaları



Şekil 17. Grup 4, 5, 6, 7'nin MLTö ve MLTs değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

4.3. Bulguların İstatistiksel Analizi

4.3.1. Grup 1, 2 ve 3'e Ait Bulguların İstatistiksel Analizi

1., 2. ve 3. Gruplara ait değerlerin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmasında T_3 , T_4 , TSH ve Melatonin değerleri arasında fark vardı (sırayla $p < 0,000$, $p < 0,000$, $p < 0,000$, $p < 0,001$). Bu farkın kaynağını belirlemek amacıyla, gruplar ikili olarak Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı.

1. ve 2. gruplar arasında T_3 , T_4 , TSH ve melatonin değerleri açısından fark vardı (sırayla $p < 0,000$, $p < 0,000$, $p < 0,000$, $p < 0,000$). 1. Grubun 2. Gruba göre T_3 ve T_4 düzeyleri düşük, TSH ve melatonin düzeyleri yüksekti.

1. ve 3. gruplar arasında T_3 , TSH ve melatonin değerleri açısından fark vardı. 3. Gruba göre 1. Grubun T_3 değerleri anlamlı şekilde düşük, TSH ve melatonin değerleri ise anlamlı şekilde yüksekti. Fakat T_4 değerleri açısından fark yoktu (sırayla $p<0,000$, $p<0,000$, $p<0,007$, $p<0,165$).

2. ve 3. gruplar arasında T_3 , T_4 , TSH değerleri açısından fark vardı. 2. Grubun T_3 ve T_4 değerleri 3. Gruptan anlamlı şekilde yüksek, TSH değerleri ise anlamlı şekilde düşüktü. Fakat melatonin değerleri açısından fark yoktu (sırayla $p<0,000$, $p<0,000$, $p<0,000$, $p<0,853$).

1., 2. ve 3. gruplarda Mann-Whitney testi ile grup içi cinsiyet farkları karşılaştırıldı. T_3 , T_4 , TSH ve melatonin değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

4.3.2. Grup 4, 5, 6 ve 7'ye Ait Bulguların İstatistiksel Analizi

4., 5., 6. ve 7. Grupların Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmasında $MLT\ddot{o}$, T_{4s} , TSHs ve $MLTs$ değerleri açısından fark vardı. Fakat $T_{3\ddot{o}}$, $T_{4\ddot{o}}$, $TSH\ddot{o}$ ve T_{3s} değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırayla $p<0,000$, $p<0,021$, $p<0,022$, $p<0,000$, $p<0,539$, $p<0,454$, $p<0,115$, $p<0,524$).

Bu farkın kaynağını belirlemek amacıyla, gruplar ikili olarak Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı.

4. ve 5. gruplar arasında $MLTs$ değerleri açısından fark vardı ($p<0,000$). $MLTs$; 4. Grupta 5. Gruptan anlamlı şekilde yüksekti.

4 ve 6. gruplar arasında $MLT\ddot{o}$ ve $MLTs$ değerleri açısından fark vardı (sırasıyla $p<0,000$, $p<0,004$). $MLT\ddot{o}$ ve $MLTs$; 6. Grupta 4. Gruptan anlamlı şekilde daha yüksekti.

5 ve 7. gruplar arasında $MLT\ddot{o}$ ve $MLTs$ değerleri açısından fark vardı (sırasıyla $p<0,002$, $p<0,003$). $MLT\ddot{o}$ ve $MLTs$; 7. Grupta 5. Gruptan anlamlı şekilde daha yüksekti.

6 ve 7. gruplar arasında T_{4s} , TSHs, ve $MLTs$ değerleri açısından fark vardı (sırasıyla $p<0,003$, $p<0,004$, $p<0,000$). T_{4s} ve TSH 6. Grupta 7. Gruptan daha yüksekti. $MLTs$ ise 7. Grupta 6. Gruptan daha yüksekti.

4, 5, 6 ve 7. gruplarda Mann-Whitney testi ile grup içi cinsiyet farkları karşılaştırıldı. 4, 5 ve 7. gruplarda T_3 , T_4 , TSH ve Melatonin değerleri açısından anlamlı

fark yoktu. 6. grupta T_{3s} değerleri açısından fark vardı (p<0,016). T_{3ö}; 6. Grupta, kızlarda erkeklerden daha yüksekti.



5. TARTIŞMA

Literatürde tiroid-pineal ilişkileri konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Amaç, tür ve yöntem konularında çalışmalar arasında büyük bir çeşitlilik söz konusudur. Yine de bu çalışmaların çoğu; pineal bezin tiroid bezini ve/veya tiroidin pineal bezi etkilediği görüşünü destekler niteliktedir.

Bütün çalışmaların sonuçları birbirleriyle tümüyle uyumlu değilse de, pek çok çalışma pineal bezin en önemli hormonu olan melatoninin tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkilediğine işaret etmektedir.^{23,24,29-32} Etki mekanizması konusunda da değişik görüşler mevcuttur. Araştırmacıların bazıları melatoninin TSH salınımını azalttığı²¹, bazıları ise direkt tiroidi etkileyerek tiroid hormonlarının özellikle T₄'ün salınımını etkilediğini ileri sürmektedir.³² Çalışmaların bazıları da melatoninin tiroid bezinden hormon salınımını etkilememekle birlikte tiroid hormonlarının periferik dönüşümünü etkilediğini bildirmektedir.¹ Literatürde, eksojen melatoninin tiroid folliküler hücrelerinin histolojik özellikleri üzerine etkilerini araştıran in vivo ve in vitro çalışmalar da mevcuttur.⁴⁷ Literatürde ayrıca, tiroid hormonlarının; serum melatonin konsantrasyonu, melatoninin fizyolojik etkileri ve pinealositler üzerine etkileri konusunda da araştırmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalar 'Genel Bilgiler' bölümünde özetlenmiştir.

Hayvan deneylerinde eksojen melatonin verilmesinden başka, ortam ışığı manipulasyonları, pinealektomi, tiroidektomi, enükleasyon ve superiyor servikal ganglionektomi gibi uygulamaların etkileri de araştırılmıştır.

Sunulan çalışmada hipertiroidili ve primer hipotiroidili hastalarda ve bu hastalarla uygun yaşta kişilerden seçilen kontrol grubunda serum melatonin, tiroid hormonları ve TSH düzeyleri çalışılmıştır. Ayrıca; sağlıklı genç erişkinlerde sabah ve akşam saatlerinde tek doz eksojen melatonin verilmesinin melatonin, TSH ve tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarına etkileri araştırılmıştır.

Hipotiroidili hasta grubunda serum melatonin ve TSH düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek, T₃ ve T₄ düzeylerinin ise beklendiği gibi düşük olduğu görülmüştür. Røjdmark ve ark.⁵⁰ hipotiroidili hastalarda total noktürnal melatonin salınımını, pik melatonin

değerlerini ve idrarla total melatonin atılımını yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. İnfertil subklinik hipotiroidilerde de noktürnal melatonin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.⁵¹ Major depresyon tedavisi sırasında pineal aktivitesinin arttığı, TSH, T₄ ve T₃'ün azaldığı bildirilmiştir.⁵² Bu üç çalışma melatoninin tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkilediğine işaret etmektedir.

Literatürdeki söz konusu üç çalışma ile sunulan çalışma serum melatonin konsantrasyonu, serum tiroid hormonu konsantrasyonları ve serum TSH konsantrasyonu arasında negatif ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Bu durumda; tiroid hormonlarının düşüklüğünün mü melatonin konsantrasyonunu artırdığı yoksa melatonin fazlalığının mı tiroid hormonlarını ve TSH'yı azalttığı sorulabilir. Hipertiroidili hasta grubunda melatonin konsantrasyonunun kontrol grubundan farksız bulunması; melatonin fazlalığının TSH ve tiroid hormonlarının konsantrasyonlarını olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Sarkar ve ark.²³, eksojen melatoninin kaplumbağalarda tiroid ağırlığını, tiroid epitel hücrelerinin yüksekliğini, tiroid peroksidazı ve plazma T₄ düzeyini düşürdüğünü ve olasılıkla melatoninin hem tiroidi direkt etkilediğini hem de hipotalamus ya da hipofizi etkileyerek TSH'ü azalttığını belirtmişlerdir.

Sunulan çalışmada hasta gruplarına eksojen melatonin verilmedi. Özellikle hipertiroidili hastalara verilen eksojen melatoninin TSH ve tiroid hormonlarının serum seviyeleri üzerine etkisi araştırılmalıdır. Ayrıca bu hastalardan alınacak tiroid dokusu ince iğne aspirasyon biopsileri ile eksojen melatoninin tiroid folliküllerinin histolojisi üzerine etkileri de gösterilebilir.

Hipertiroidili hasta grubunda ise beklendiği gibi T₃ ve T₄ düzeyleri kontrol grubundan yüksek, TSH düzeyleri ise düşük bulundu. Ancak bu iki grup arasında serum melatonin düzeyleri açısından fark yoktu. Dahl ve ark.'nın³ çalışmasında dişi koyunlarda tiroidektominin serum melatonin konsantrasyonunu etkilemediği fakat tiroidektomili koyunlarda mevsimsel üreme olaylarının olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Araştırmacılar; tiroid hormonlarının melatonin sentez ve salınımını etkilemediğini ancak melatoninin gonadal etkilerini modüle ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Vriend ve ark.^{2,21} hipotiroidili hamsterlerde eksojen melatoninin tiroid hormonları ve TSH düzeylerine etkilerini araştırmışlardır. Söz konusu çalışmalarda eksojen melatoninin hem yüksek olan TSH düzeyini hem de tiroid hormonlarının düzeylerini düşürdüğü; eksojen melatoninin TSH üzerine etkisinin tiroid hormonları üzerine olan etkisinden daha güçlü olduğu bildirilmiştir.

Sunulan araştırmanın bir başka sonucu da akşam melatonin verilen grupta, melatonin verilmeden önce yapılan ölçümlere göre serum T₄ ve TSH düzeyinin azalmış olmasıdır. Ancak T₄ düşüklüğünün verilen eksojen melatoninin direkt tiroid bezinden hormon salınımını inhibe etmesi sonucu mu, yoksa hipofizden TSH salınımını azaltarak mı ortaya çıktığı konusuna açıklık getirilememiştir. Bu farkın tiroid hormonlarının sirkadyen ritminden de kaynaklanabileceği düşünüldü. TSH ve tiroid hormonları için de bir sirkadyen ritm sözkonusudur. Ancak bu sirkadyen ritm melatonin için gözlemlendiği gibi gece ve gündüz değerlerinde çok büyük farklılıklar göstermediği için gözardı edilebilir.⁶⁰

Literatürde melatonin verilmesiyle TSH ve tiroid hormonlarının inhibe olması yönündeki bulgumuzla benzerlik gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde sağlıklı insanlara eksojen melatonin verilmesinin tiroid hormonlarının ve TSH'nın serum konsantrasyonlarına etkileri konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat konu ile ilgili çeşitli hayvan türlerinde gerçekleştirilmiş çalışmalar mevcuttur.

Lewinski ve ark.'nın^{5,34} ratlarda gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışma ve Petterborg ve ark.'nın³⁵ hamsterlerde gerçekleştirdikleri bir çalışma öğleden sonraki saatlerde verilen melatoninin tiroidi inhibe edici etkisinin daha belirgin olduğu yönündedir. Kniazevski ve ark.'nın¹ çalışmasında ise pinealektomize ratlara sabah eksojen melatonin verilmesi tiroid hormonlarını etkilemezken akşam verilen melatoninin T₄ düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda akşam melatonin verilen grupta T₃ değerleri açısından grup içi cinsiyet farkı olduğu da saptanmıştır. Kızlarda melatonin verildikten sonra ölçülen serum T₃ değerleri erkeklere oranla daha yüksek bulundu. Vaughan ve ark.²⁵ tarafından yapılan bir çalışmada eksojen melatoninin T₄'ü inhibe ettiği ancak T₃ düzeyini dişi hamsterlarda yükseltirken, erkek hamsterlarda böyle bir etkinin görülmediği bildirilmiştir.

Yine Vaughan ve ark.²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada kör edilen hamsterlara eksojen melatonin verilmesinin T₃ ve T₄ düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Ancak, kör edilen dişilerde eksojen melatonin TSH düzeyini arttırırken, kör edilen erkeklerde eksojen melatoninin TSH'ı inhibe ettiği aynı çalışmanın sonuçlarındandır.

Sunulan çalışmada hastalar ve sağlıklı denek gruplarındaki sayı istatistiksel değerlendirme için yeterli değildi. Bu nedenle melatoninin TSH ve tiroid hormonları üzerindeki etkileriyle menstruel siklusun evreleri arasında ilişki olup olmadığı konusuna açıklık getirilemedi. Ancak literatürde melatonin seviyeleri ve menstruel siklus evreleri arasındaki ilişkiler konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Brzezinski ve ark.⁵⁸ amenoreik hastalarda gece ve gündüz melatonin seviyelerinin normal kadınlara göre anlamlı derecede

yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık Reiter⁵⁹ ovulasyon veya menstruasyon ile melatonin yapımındaki değişiklikler arasında ilişki saptanamadığını bildirmiştir.

Sonuçlar pineal bez ve tiroid bezi arasında karşılıklı etkileşim olduğu ve eksojen melatoninin TSH ve tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilediği şeklindeki genel görüşü desteklemektedir.



6. SONUÇ

Sunulan çalışmanın sonuçları, melatoninin TSH'nın ve tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Bu sonuç melatoninin tiroidi inhibe eden bir madde olduğunu öne süren yayınlarla uyumludur.

Çalışmamızda sağlıklı deneklere özellikle öğleden sonraki saatlerde verilen melatoninin tiroid hormonlarını inhibe edici etkisinin daha belirgin olduğunu gördük. Bu bağlamda hipertiroidili hastalara özellikle öğleden sonraki saatlerde eksojen melatonin verilmesinin tiroid fonksiyonlarını inhibe edici etkisi de araştırılmalıdır.

Sunulan çalışmada hipotiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında ve kontrol grubunda sabah alınan açlık kan örneklerinde melatonin konsantrasyonu ölçülmüştür. Literatür incelendiğinde belli aralıklarla alınan kan örneklerinde yapılan ölçümlerle elde edilen noktürnal serum melatonin profilinin tanısal değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hipotiroidili hastalarımızda melatonin değerleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda noktürnal melatonin profilleri, belirli aralıklarla alınan kan örneklerinde melatonin seviyeleri ölçülerek belirlenebilir. Böylece melatonin düzeyinin yanısıra melatoninin sirkadyen ritmindeki değişikliklerden tiroid hormonlarının etkilenip etkilenmediği araştırılabilir.

Sunulan çalışmada eksojen melatoninin tiroid hormonları ve TSH seviyeleri üzerine akut etkileri araştırılmıştır. Hem sağlıklı deneklere hem de tiroid hastalarına kronik eksojen melatonin uygulamasının TSH ve tiroid hormonları üzerine etkileri de araştırılmalıdır.

Ayrıca tiroid hastalarında serum melatonin seviyelerinin yanısıra melatoninin idrardaki major metaboliti olan 6-sulfatoksimelatonin ve melatonin sentez basamaklarında yeralan serotonin seviyelerinin de aynı anda ölçümü yapılabilir.

Bununla birlikte pineal bezden salınan ve etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamış olan diğer indolaminlerin seviyeleri de çalışılabilir.

Öne sürülen çeşitli etkileri nedeniyle birçok konuda kullanılabileceği düşünülen melatoninin hipertiroidili hastalarında tiroid fonksiyonlarını inhibe etmek amacıyla da kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

7. ÖZET

Pineal bez ve tiroid bezinin birbirlerinin fonksiyonlarını etkiledikleri konusunda yapılmış insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur. Ancak klinik araştırmaların sayısı daha azdır. Genel kanı melatoninin tiroid fonksiyonlarını inhibe ettiği yönündedir.

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada hipertiroidililerde (n=10), hipotiroidililerde (n=10) ve kontrol grubunda (n=10) serum MLT, T₃, T₄ ve TSH düzeyleri çalışılmıştır. İkinci aşamada ise sağlıklı genç erişkinlere sabah ve akşam oral yolla verilen 1,5 mg eksojen melatoninin serum T₃, T₄, TSH ve MLT düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

İkinci aşamada 40 sağlıklı denek her biri 5 kadın ve 5 erkekten oluşan 4 gruba ayrılmıştır. Grupların ikisi ile sabah, ikisi ile akşam üzeri çalışılmıştır. Sabah ve akşam gruplarından biri deney, biri kontrol grubuydu. Deney gruplarına melatonin kontrol gruplarına plasebo verildi. Melatonin ve plasebo verilmesinden hemen önce ve 1 saat sonra alınan kan örneklerinde T₃, T₄, TSH ve MLT çalışılmıştır.

Tüm kan örneklerinden elde edilen serumlarda hormon düzeyleri RIA yöntemiyle ölçülmüştür.

Hipotiroidi hastalarında melatonin düzeyleri kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Deneklere saat 18:00'de verilen eksojen melatoninin T₄ ve TSH düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları melatoninin tiroid fonksiyonlarını inhibe edici etkisinin olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: melatonin, tiroid, pineal, TSH

8. SUMMARY

There are few studies about thyroid-pineal relationship in literature. Clinical studies of them are less than animal studies. According to the most of these studies melatonin has inhibitory effect on TSH and thyroid.

This investigation was realized in two steps. In the first step, concentrations of serum melatonin, TSH, T₃ and T₄ were measured in hypothyroid (n=10) and hyperthyroid patients (n=10) and controls (n=10). In the second step; the effect of exogenous melatonin on concentrations of serum melatonin, TSH, T₃ and T₄ in young healthy volunteers. Because of this, 40 volunteers divided into four groups. Two of them are morning groups and others are afternoon. There were 5 men and 5 women in each group. One of the morning and afternoon groups were experiment group and others were control. We gave 1,5 mg melatonin tablettes orally to individuals in experiment groups and plasebo to individuals in control groups. Blood samples were taken from every individuals before giving melatonin or plasebo and after one hours. Hormon levels were measured by RIA technique.

Concentration of serum melatonin was higher in hypothyroid patients than controls. Melatonin administration in afternoon lowered concentrations of serum TSH and T₄. Results of this study support the opinion that melatonin has inhibitory effect on TSH and thyroid.

Key Words: melatonin, thyroid, pineal, TSH

9. KAYNAKLAR

1. Kniazewski B, Sobieraj H, Zwirska-Korcza K, Buntner B, Ostrowska Z. Influence of melatonin on thyroid secretion in pinealectomized rats. *Endocrinologia Experimentalis*. 1990; 24:317-324.
2. Vriend J, Wasserman RA. Effects of afternoon injections of melatonin in hypothyroid male syrian hamsters. *Neuroendocrinology*. 1986; 42:498-503.
3. Dahl GE, Evans NP, Moenter SM, Karsch FJ. The thyroid gland is required for reproductive neuroendocrine responses to photoperiod in the ewe. *Endocrinology*. 1994 Jul; 135(1):10-15.
4. Soszynski P, Zgliczynski S, Pucilowska J. The circadian rhythm of melatonin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988 Oct; 119(2):240-4.
5. Lewinski A, Wajs E, Karbownik M. Effects of pineal-derived indolic compounds and of certain neuropeptides on the growth processes in the thyroid gland. *Thyroidology*. 1992 Apr; 4(1):11-5.
6. Yıldırım M. Temel İnsan Anatomisi. 1. Baskı. İstanbul. Beta Basım Yayın Dağıtım, 1990:400-402.
7. Erdiñç F. Epiphysis Cerebri Üzerine İncelemeler ve Ultrastrüktürel Değişiklikler. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Doktora Tezi, 1975.
8. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 1. Baskı. Ankara. Metu Press, 1998:201.
9. Williams PL. Gray's Anatomy. 38. Ed. 1995; 1888-1891.
10. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult human. *J Pineal Res*. 1996; 21:200-213.
11. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Rev*. 1991; 12:151-180.
12. Tuncer M, Balkancı D. Melatonin ve fizyolojik olaylardaki rolü. *Fizyoloji Bülteni*. 1993; 5:40-58.
13. Pardridge WM, Mietus IJ. Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem*. 1980; 34:1761-3.
14. Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 336:186-195.
15. Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms*. 1997; 6:528-531.
16. Yaprak M. Melatonin: Fizyolojik Etkileri. *Haseki Tıp Bülteni*. 1996; 34:157-163.
17. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 17. Baskı. 1996; 391-410.
18. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 9. Edisyon. 1996; 945-957.
19. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi. 6. Baskı. 1997; 291.
20. Gordon J, Morley JE, Hershman JM. Melatonin and the thyroid. *Horm Metab Res*. 1980; 12:71-73.
21. Vriend J. Effects of melatonin and thyroxine replacement on thyrotrophin, luteinizing hormone and prolactin in male hypothyroid hamsters. *Endocrinology*. 1985; 117:2402-2407.
22. Bauer MS, Poland RS, Whybrow PC, Frazer A. Pituitary-adrenal effects of melatonin content of the rat pineal gland. *Psychoneuroendocrinology*. 1989; 14(3):165-175.

23. Sarkar S, Sarkar NK, Bhattacharyya S, Das P. Melatonin action on thyroid activity in the soft-shelled turtle, *Lissemys puctata punctata*. *Folia Biol.* 1997; 45(3-4):109-12.
24. Mitsuma T, Nogimori T. Effects of various drugs on thyrotropin secretion in rats. *Horm Metab Res.* 1985 Jul; 17(7):337-41.
25. Vaughan MK, Richardson BA, Petterborg LJ, Holtorf AP, Vaughan GM, Chamoney TH, Reiter RJ. Effects of injections and/or chronic implants of melatonin and 5-methoxytryptamine on plasma thyroid hormone in male and female Syrian hamsters. *Neuroendocrinology.* 1984 Oct; 39(4):361-6.
26. Brammer GL, Morley JE, Geller E, Yuwiler A, Hersman JM. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis interactions with pineal gland in the rat. *Am J Physiol.* 1979 Apr; 236(4):E416-20.
27. Vaughan VK, Powanda MC, Brainard GC, Johnson LY, Reiter RJ. Effects of blinding or afternoon melatonin injections on plasma cholesterol, triglycerides, glucose, TSH and thyroid hormone levels in male and female Syrian hamsters. *Prog Clin Biol Res.* 1982; 92:177-86.
28. Peschke E, Peshke D, Peil J, Ruzsas C, Mess B. Thyroid reactions in wistar rats during the circadian rhythm after ganglionectomy at normal room temperature and under cold exposure with regard to the influence of the epiphysis cerebri. *Acta Histochem.* 1986; 80(1):63-85.
29. Wright ML, Pikula A, Babski AM, Kuliga K. Distribution and reciprocal interactions of 3H-melatonin and 125I-thyroxine in peripheral, neural, and endocrine tissues of bullfrog tadpoles. *Comp Biochem Physiol.* 1997 Nov; 118(3):691-8.
30. Miguez JM, Aldegunde M. Changes in the hypothalamic serotonergic function may mediate the endocrine effects of melatonin. *Rev Esp Fisiol.* 1996 Dec; 52(4):239-45.
31. John TM, Viswanathan M, George JC, Scanes CG. Influence of chronic melatonin implantation on circulating levels of catecholamines, growth hormone, thyroid hormones, glucose and free fatty acids in the pigeon. *Gen Comp Endocrinol.* 1990 Aug; 79(2):226-32.
32. Creighton JA, Rudeen PK. Effects of melatonin and thyroxine treatment on reproductive organs and thyroid hormone levels in male hamsters. *J Pineal Res.* 1989; 6(4):317-23.
33. Vriend J, Bertalanffy FB, Ralcewicz TA. The effects of melatonin and hypothyroidism on estradiol and gonadotropin levels in female syrian hamsters. *Biology of Reproduction.* 1987; 36, 719-728.
34. Lewinski A, Wajs E, Karbownik M. Effects of melatonin on (3H)-thymidine incorporation into DNA of rat thyroid lobes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Dec 31; 181(3):1187-91.
35. Petterborg LJ, Rudeen PK. Effects of daily afternoon melatonin administration on body weight and thyroid hormones in female hamsters. *J Pineal Res.* 1989; 6(4):367-73.
36. Csaba G, Richter T. Collaboration of serotonin and melatonin in the control of thyroid function. *Acta Biol Med Ger.* 1975; 34(6):1097-100.
37. Klencki M, Slowinska-Klencka D, Kunert-Radek J, Lewinski A. Melatonin induced decrease of the size of thyrocyte nuclei in rat thyroids incubated in vitro. *Cytobios.* 1994; 78(314):159-162.
38. Wajs E, Lewinski A. Inhibitory influence of late afternoon melatonin injections and the counter-inhibitory action of melatonin-containing pellets on thyroid growth process in male wistar rats; comparison with effects of other indole substances. *J Pineal Res.* 1992 Nov; 13(4):158-66.
39. Puig-Domingo M, Guerrero JM, Menendez-Pelaez A, Reiter RJ. Melatonin spesifically type-II thyroxine 5'-deiodination in brown adipose tissue of syrian hamsters. *J Endocrinol.* 1989 Aug; 122(2):553-6.
40. Kniazewski B, Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Buntner B. The influence of pinealectomy and single dose of melatonin administered at different times of day on serum T3 and T4 concentrations in rats. *Acta Physiol Pol.* 1990 Nov-Dec; 41(7):117-26.

41. Schervakova VS, Rom-Bugoslavskaja ES. Features of the response of rat thyroid gland to melatonin in pinealectomized rats. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 1988 Sep-Oct; 34(5):75-8.
42. Mattila J, Mannisto PT. Studies on the role of the pineal gland in the regulation of TSH secretion in postpubertal male rats. *Horm Res*. 1981 Sep; 74:420-7.
43. Vriend J, Thliveris JA. Effects of pinealectomy and melatonin administration on thyroid follicles of blind syrian hamsters. *The Anatomical Report*. 1985; 211:29-33.
44. Relkin R. Use of melatonin and synthetic TRH to determine site of pineal inhibition of TSH secretion. *Neuroendocrinology*. 1978; 25(5):310-8.
45. Shavalli SS, Halder C. Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennanti*. *J Neural Transm*. 1998; 105(4-5):407-13.
46. Champney TH, Webb SM, Richardson BA, Reiter RJ. Hormonal modulation of cyclic melatonin production in the pineal gland of rats and syrian hamsters: effects of thyroidectomy or thyroxine implant. *Chronobiol Int*. 1985; 2(3):177-83.
47. Nir I, Hirschmann N. The effect of thyroid hormones on rat pineal indolamine metabolism in vitro. *J Neural Transm*. 1978; 42(2):117-26.
48. Dawson A, King V. Thyroidectomy does not affect the daily or free-running rhythms of plasma melatonin in european starlings. *J Biol Rhythms*. 1994 Summer; 9(2):137-44.
49. Catala MD, Quar WB, Timiras PS. Effects of thyroid hormone on light/dark melatonin synthesis and release by young and maturing rat pineal glands in vitro. *Int J Dev Neuroscience*. 1988; 6(3):269-75.
50. Röjdmärk S, Berg A, Rössner S, Wetterberg L. Nocturnal melatonin secretion in thyroid disease and in obesity. *Clinical Endocrinology*. 1991; 35:61-65.
51. Bals-Pratsch M, De Geyter C, Müller T, Friedling U, Lerchl A, Pirke KM. Episodic variations of prolactin, thyroid stimulating hormone and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod*. 1997 May; 12(5):896-904.
52. Brown GM, Singer W, Joffe R. Lack of association between thyroid and pineal responses to antidepressant treatment. *Depression*. 1996; 4(2):73-6.
53. Bellastella A, Sinisi AA, Criscuolo T, De Bellis A, Carella C, Iorio S et al. Melatonin and the pituitary-thyroid axis status in blind adults: a possible resetting after puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Dec; 43(6):707-11.
54. Reiter RJ. Melatonin, Breakthrough discoveries that can help you. 1995.
55. Melatonin I-125 RIA, Test kit determination of melatonin in serum and plasma, Instruction manual.
56. Çiftçi Ş. I¹³¹ verilmeden önce ve verildikten sonra hormon seviyelerinde değişiklikler. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 1998.
57. Sokolovski, Wood. Radioimmunoassay in Theory and Practice. A Handbook for Laboratory Personnel. 1981; 45-54.
58. Brzezinski A, Lynch HJ, Siebel MM, Deng MH, Nader TM, Wurtman RJ. The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 May; 66(5):891-5.
59. Reiter RJ. Melatonin and human reproduction. *Ann Med*. 1998 Feb; 30(1):103-8.
60. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotrophin in bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep; 80(9):2722-8.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

10.1. Şekiller

Şekil 1. Pineal bez.....	4
Şekil 2. Melatonin ve serotonin.....	5
Şekil 3. Melatonin sentez evreleri.....	6
Şekil 4. Sirkadyen serum melatonin ritmi.....	7
Şekil 5. Pineal bezin innervasyonu.....	8
Şekil 6. Tiroid bezi.....	10
Şekil 7. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı.....	13
Şekil 8. Immulite pipetleme.....	22
Şekil 9. Sayımın değerlendirilmesi.....	23
Şekil 10. Grup 1,2,3'ün T_3 değerleri.....	27
Şekil 11. Grup 1,2,3'ün T_4 değerleri.....	27
Şekil 12. Grup 1,2,3'ün TSH değerleri.....	28
Şekil 13. Grup 1,2,3'ün MLT değerleri.....	28
Şekil 14. Grup 4, 5, 6, 7'nin $T_{3\beta}$ ve T_{3s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.....	29
Şekil 15. Grup 4, 5, 6, 7'nin $T_{4\beta}$ ve T_{4s} değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.....	34
Şekil 16. Grup 4, 5, 6, 7'nin TSHö ve TSHs değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.....	34
Şekil 17. Grup 4, 5, 6, 7'nin MLTö ve MLTs değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.....	35

10.2. Tablolar

Tablo 1. Pineal bezin salgıladığı başlıca ürünler.....	4
Tablo 2. Melatonin sentezini ve salınımını etkileyen başlıca faktörler.....	6
Tablo 3. İnsanda melatoninin etkili olabileceği başlıca olaylar.....	10
Tablo 4. Başlıca hipertiroidizm nedenleri.....	14
Tablo 5. Çalışma grupları.....	19
Tablo 6. Grup 1'in (hipotiroidi) T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	25
Tablo 7. Grup 2'nin (hipertiroidi) T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	26
Tablo 8. Grup 3'ün (kontrol)T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	26
Tablo 9. Grup 4'ün T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	30
Tablo 10. Grup 5'in T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	31
Tablo 11. Grup 6'nın T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	32
Tablo 12. Grup 7'nin T ₃ , T ₄ , TSH ve MLT değerleri.....	33

11. ÖZGEÇMİŞ

07.11.1972 Antalya doğumluyum. 1989 yılında Antalya Gazi Lisesi'nden mezun oldum. 1990 yılında başladığım Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 13.08.1996 tarihinde mezun oldum. 15.10.1996 tarihinden itibaren Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



12. EK

Etik Kurul Onayı



TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Karar Tarihi: 27.04.1999

Ötürüm Sayısı: 99/2

1- Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalında doktora çalışması yapan Dr.Selva MERT'in "İnsanda Serum Melatonin, T3 ve T4 Düzeyleri ve Eksosjen Melatonin Serum T3, T4 Düzeylerine Etkileri" konulu çalışmasında uygulanması düşünülen çalışma protokolü yerel Etik Kurulunuzca incelendi.
Çalışma protokolünün incelenmesi sonucunda söz konusu çalışmanın "Sağlık Bakanlığı İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" hükümlerine "İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu"na ve "Helinki Deklarasyonu" kararlarına uygun olarak hazırlanmış görülmektedir. Yerel Etik Kurulunuzca çalışma protokolünün uygulanabilirliğine mevduun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Şendoğan GÜLEN
BAŞKAN
(Biyokimya Uzmanı)

Prof.Dr.Aydın ALTAN
Klinisyen Üye
(Genel Cerrahi Uzmanı)

Prof.Dr.Ercan ABAY
Klinisyen Üye
(Psikiyatri Uzmanı)

İmzalıdır

Doç.Dr.Muhsin KOTEN
Klinisyen Üye
(KBB Uzmanı)

İmzalıdır

Prof.Dr.Kemal KUTLU
Patolog Üye
İmzalıdır

Yrd.Doc.Dr. Ahmet ULUGÖL
Farmakoloji Üye

Ecz.Nazan UÇAR
Eczacı Üye