

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

284034

TÜKRÜK BEZLERİNDE <sup>131</sup>I TUTULMASI

Fizyoloji Programı  
Doktora Tezi

Dt. Semra FİNCİ

ANKARA - 1975

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

TÜKRÜK BEZLERİNDE <sup>131</sup>I TUTULMASI

Fizyoloji Programı  
Doktora Tezi

Dt. Semra FİNCİ

ANKARA-1975

Rehber Öğretim Görevlisi : Dr. Nuran KANDEMİR

## *İ Ç İ N D E K İ L E R*

<i>GİRİŞ</i> .....	1
<i>GENEL BİLGİLER</i> .....	5
<i>MATERYEL ve METOD</i> .....	24
<i>BULGULAR</i> .....	29
<i>TARTIŞMA</i> .....	47
<i>ÖZET</i> .....	52
<i>KAYNAKLAR</i> .....	53

## G İ R İ Ő

Son yıllarda, tiroid bezinin inorganik iyodürü konsantre edebilen tek doku olmadığı konusundaki deliller, giderek fazlalaşmış ve kesinlik kazanmıştır. Mide mukozası, tükruk bezleri, meme bezi ve bunların salgıları; koroid pleksus, silyer cisim, ince barsak, plasenta, yumurtalık, deri ve saç gibi diğer bazı dokuların da değişik hayvan cinslerinde, farklı oranda olmak üzere ; bir konsantrasyon farkına karşı iyodürü konsantre etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>1,2,3</sup>.

Literatürde muhtelif memelilerin tükruk bezlerinde, iyodun toplandığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Bunların çoğunda, iyodun hangi tükruk bezlerinde, bezlerin hangi bölgelerinde ve ne oranda tutulduğu; çeşitli faktörlerin bu tutulma üzerindeki etkisi konusunda bir fikir birliği vardır. Fakat sıçanda yapılan deneyler sonunda diğer türlerde görülen bu fikir birliğine varmak mümkün olamamıştır. İyodun tükrukta, plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonda olduğu fikri 1856 'da Claude Bernard zamanında da vardı. Ancak tükrukta iyodürün yüksek konsantrasyonunun deneysel olarak gösterilmesi, 1947 'de Schiff ve arkadaşlarının radyoaktif iyot kullanması ile mümkün olmuştur<sup>4</sup>.

Bundan sonraki yıllarda, sıçanlarla yapılan çalışmalar sonucunda; fare ve hamsterlerdekinin aksine, birbiriyle çelişen bulgulara rastlanmıştır. Bir

grup araştırıcı sıçan tükürük bezlerinde  $^{131}\text{I}$  tutulmadığını<sup>2,5</sup>, diğer bir grup ise tutulmanın uzun süredir bilindiğini, hatta bunun, plazma iyot konsantrasyonunun çok üstüne çıkabildiğini söylemiştir<sup>6,7,8</sup>. Örneğin 1956 'da, sıçanlardaki tiroid dışı iyodür metabolizması konusunda yapılan bir çalışmada, tükürük bezlerinin, iyodürü plazmaya nazaran 30 defa daha fazla konsantre ettikleri ve salgıladıkları fakat proteine bağlamadıkları ileri sürülmüş ve  $^{131}\text{I}$  kullanarak saptanan inorganik iyodür dağılım alanının vücut ağırlığının % 50 si olduğu bulunmuştur. Bu oran, insan ve köpeklerde bulunandan % 10-15 kadar daha yüksektir. Bu fark sıçanda vücudun tümüne oranla, sindirim kanalına verilifteki değişikliklerle açıklanmıştır<sup>4</sup>. Daha sonra, Brown-Grant<sup>9</sup> tarafından yapılan çalışmada ise, erkek sıçan submandibular bezinde, fare ve hamsterde rastlanan yüksek seviyelerin aksine, in vivo olarak  $^{131}\text{I}$  tutulma oranının, ancak bir civarında olduğundan bahsedilmiş, ayrıca  $^{131}\text{I}$  'in tükürükten de salgılanmadığı ileri sürülmüştür. Yine sıçanda Esposito<sup>10</sup> tarafından yapılan deneylerde, submandibular bezlerin kasdan üç misli ve beyinden yedi misli fazla  $^{131}\text{I}$  tutma oranı göstermesi, submandibular bezlerin  $^{131}\text{I}$  'e karşı aşırı bir ilgisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Sıçanda tükürük bezlerinin iyot metabolizmasında rolü olup olmadığı konusunda da değişik yorumlara rastlanmaktadır. Fawcett ve Kirkwood<sup>11</sup> tiroksin dahil biyolojik olarak önemli organik bileşiklerden, inorganik iyodun serbest bırakılma işleminin, tükürük bezlerinin özel fizyolojik fonksiyonu olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca, dolaşımdaki tiroid hormon miktarının düzenlenmesinde, tiroid bezi ile aynı yönde çalışmanın tükürük bezlerinin fonksiyonları arasındada olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonra, organik bileşiklerin deiyodinasyonu uğratıldığı dokular arasında tükürük bezlerinin de bulunduğu, fakat bu olayın tükürük bezlerine özgü olmadığı söylenmiştir. Bu kanıya salivarektomize sıçanlarla yapılan çalışmalardan sonra varılmıştır. Bunu takibeden senelerde

bir grup araştırıcı, saliverektomize sıçanlarda  $^{131}\text{I}$  'in veya DIT (Diiyodotirozin) 'in çabuk deiyodinasyona uğramadığını rapor ederken diğer bir grup<sup>6,11</sup>, deiyodinasyona uğrama hızında kontrollara göre hiç bir belirli farklılık olmadığını yayınlamıştır.<sup>12</sup>

Submandibular bezin hormonal etkilere çok hassas olduğu gösterilmiştir. Hipofizektomi, tiroidektomi ve kastrasyon, bezde atrofiye sebep olmuştur. En büyük etki hipofizektomiden sonra görülmüştür ki bu, seröz tüp ve asinilerin her ikisinin de atrofisine yol açmıştır. Kastrasyon ve tiroidektominin husule getirdiği atrofisinin ise seröz tüplerde yerleştiği saptanmıştır. Tiroidektomiden sonra tükürük bezlerinde,  $^{131}\text{I}$  tutulma oranı konusunda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırıcılar bu oranın değişmediğini söylerken<sup>9,13</sup>, bazıları tiroidektomiden sonra submandibular bezdeki iyot tutulma miktarının % 17 oranında arttığını iddia etmişlerdir.<sup>8</sup>

Sıçan tükürük bezlerinde in vitro deneylerde yapılmıştır. M.Mağsood ve E.P.Reineke<sup>14</sup> tükürük bezleri tarafından  $^{131}\text{I}$  'in in vitro tutulması üzerinde çalışmışlar ve tükürük bezlerindeki, iyodürü konsantre etme mekanizmasının, tiroidekine benzediğini söylemişlerdir. Bu deneylerde parotis bezindeki tutulma, submandibular ve sublingual bezlere nazaran belirli şekilde yüksek bulunmuştur. Brown-Grant<sup>9</sup> tarafından yapılan in vitro deneylerde ise, tükürük bezi dilimlerindeki tutulma oranının, uzun bir inkübasyondan sonra, dilimler taze bir ortama nakledildiği zaman arttığını gösterilmiştir. Bu yüzden de sıçan dokusunda, inkübasyonla uzaklaştırılan bir inhibitör maddenin varlığı düşünölmüştür. Fakat, N.B.Myant<sup>15</sup> bu düşüncenin doğru olmadığını, çünkü iyodürün sıçanın tükürük bezinde olmasa bile, midesinde konsantre olabildiğini söylemiştir.

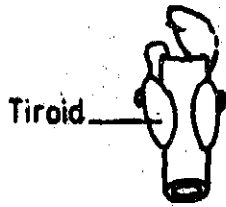
Bu kısa literatür taramasından da anlaşılacağı gibi, sıçan tükürük bezlerinde,  $^{131}\text{I}$  tutulması olup olmadığı, tükürük bezlerinin iyot metabolizmasında

rol oynayıp oynamadığı, tiroidektomiden sonra, varsa tutulma oranında bir değişiklik görülüp görülmediği konusunda kesin bir yargıya varılamamaktadır. Aynı çelişki in vitro deneylerde de vardır. Ayrıca tükrük bezindeki tutulmanın tiroid bezindeki iyot tutma kapasitesi yanında ne oranda önem taşıdığı şimdiye kadar değinilmemiş bir konudur. Bu nedenlerle, araştırmamızda sıçanların tükrük bezlerinde iyot tutulup tutulmadığını gözlemek ve tükrük bezlerinde tutulan radyoaktif iyodun, tiroid bezinde iyot toplanması yanındaki önemini araştırmak amacıyla ile saliverektomize, tiroidektomize ve intakt hayvanlarda in vivo (boyun) ve in vitro (tiroid, tükrük bezi ve kas) olarak <sup>131</sup>I aktivitesini karşılaştırdık. Son yıllarda literatürde bu testi kullanarak pek çok araştırma yapılmıştır. Bunların değerlendirilmesinde anatomik yakınlığı ve iyot toplama yeteneği nedeniyle tükrük bezlerinin önemli bir katkısı olup olmadığını belirlemenin, bu konuda, bundan sonra yapılacak çalışmalar için de faydalı olacağını düşündük.

## GENEL BİLGİLER

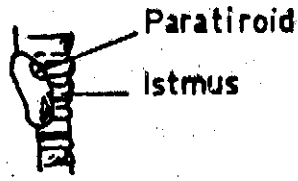
Konuya girmeden önce tiroid ve tükürük bezini morfolojik ve fonksiyonel yönden gözden geçirmenin yararlı olacağı kanısındayız.

Yüksek sınıflı vertebralıların tiroid bezi iki lobludur. Bunlar larinksin hemen altında trakeanın lateral yüzeylerinde yerleşmiştir (Şekil 1) ve yine trakeanın ventral yüzeyini geçen ince bir istmus ile birbirlerine bağlanmıştır (Şekil 2). Bu iyi belirlenmiş tiroid şekli sadece yüksek vertebralılara aittir. Diğer türlerde tiroid dokusu dağınık bir şekilde bulunur<sup>16</sup>. Tiroid bezinin anatomik ve fonksiyonel birimi folliküldür (Şekil 3).



Arka yüz

Şekil : 1

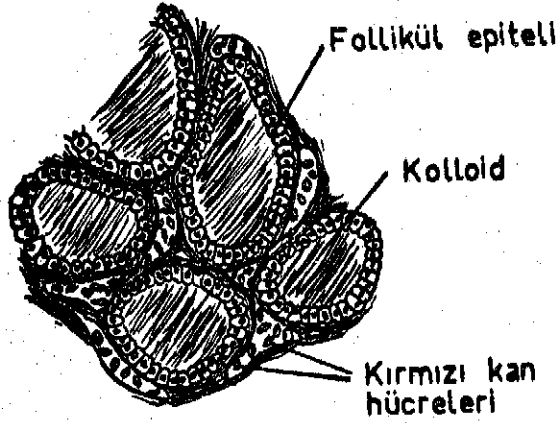


Sağ yan yüz

Şekil : 2

Tiroid ve paratiroid





Şekil 3: Tiroid bezinin mikroskopik görünümü

Folikül basit silindirik veya küboid epitel hücrelerinden yapılmıştır. Hücreler inter folliküler bağ dokusu üzerine yerleşmişlerdir. Follikül boşluğunda bir kolloid olan tiroglobulin bulunur. Follikül hücresinin iç yüzeyi çok ufak mikrovillilerle kaplanmıştır. Bunlar kolloid ve hücre arasındaki temas yüzeyini genişletmeye yararlar. Hücrenin dış yüzeyinde bir bazal membran bulunur, bu yaygın bir kapiller ağla yakın bağlantı halindedir. Hücreler salgılarını folliküllerin içine boşaltırlar. Salgı vücutta kullanılmadan önce, follikül epitelinden geçerek tekrar kana absorbe edilir<sup>17</sup>. Folliküldeki histolojik değişikliklerin, fizyolojik durumlara bağımlı olduğu bilinir. Bezde, hipoaktivite durumunda follikülün kolloid miktarı artar ve epitel hücre yüksekliği azalır ; hipertiroid durumda ise, hücresel hipertrofi ve kolloid miktarı azalması görülür.

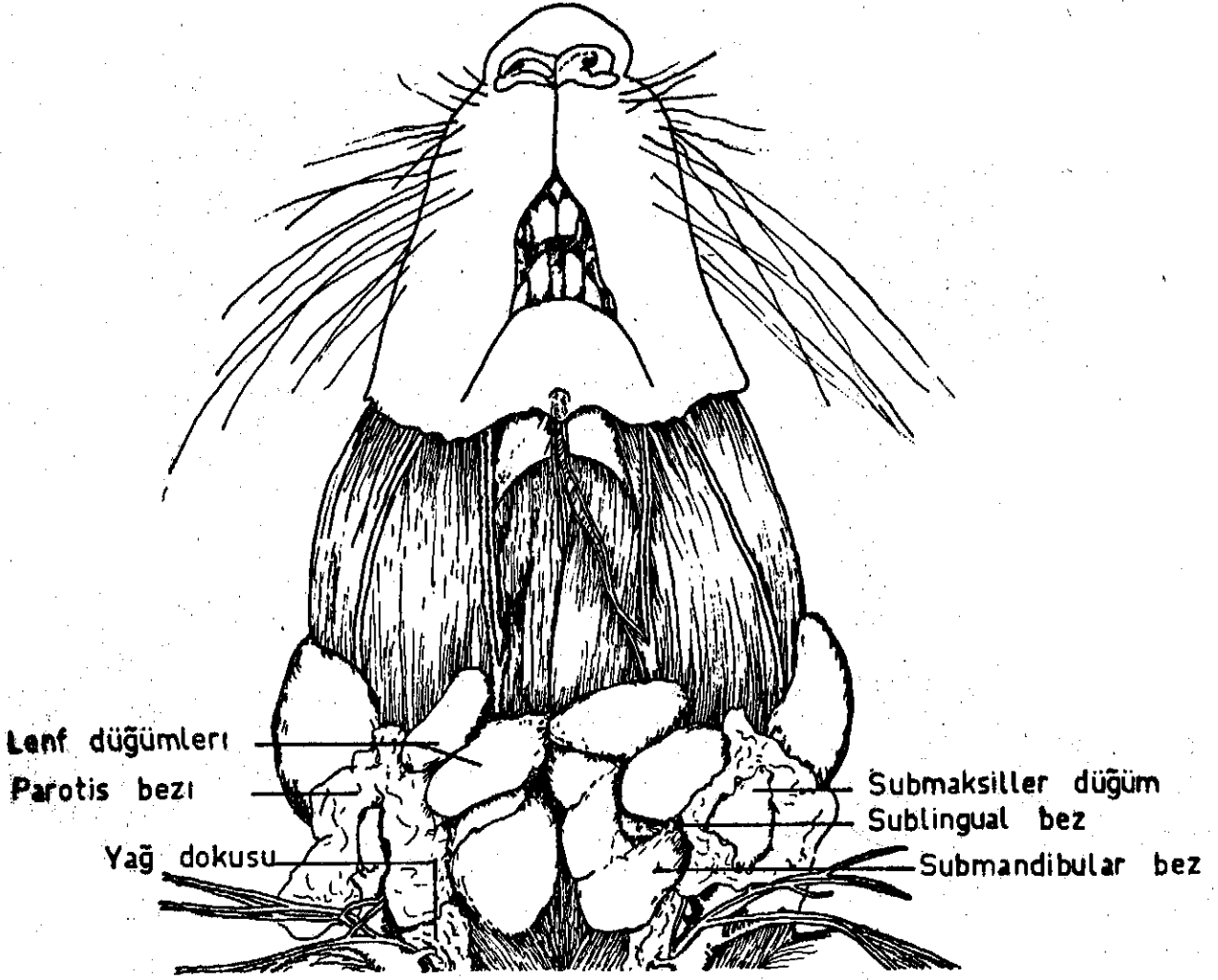
Tiroid bezi kanlanması çok iyi olan bir organdır. Organın bir gramından dakikada geçen kan miktarı 4-6 ml. dir (insanda). İki organın üst kutbundan, ikisi de alt kutbundan olmak üzere organa giren dört arter dallanarak ilerler ve follikül etrafında sıkı bir kapiller ağ oluştururlar<sup>3</sup>. Arterler kendi aralarında ve yakınında bulunan organların arterleriyle de anastomozlar yaparlar. Böylece bezin fonksiyonel durumuna göre beze gelmesi gereken kan miktarını ayarlarlar. Ayrıca arteriyo-venöz anastomozlar da vardır. Ufak venler birleşerek

organın arka yüzünde iki pleksus oluştururlar ve sonra bunlar büyük venlere açılırlar.

Tiroid sekresyonunun düzenlenmesinde, özellikle medyan emineste sentez edilen TRF (tirotropin serbestleştirici faktör) rol oynar.<sup>17</sup> Bu tirotropinin plazmadaki seviyesini çok hızlı bir şekilde yükseltir. Tirotropin, adenohipofizden salgılanan bir hormondur. Tiroidde, iyot metabolizması üzerindeki etkisi, tiroksinin sentezi ve salgılanmasıyla ilgili bütün olayları hızlandırma şeklindedir.

Tiroidde iyot pompasını etkileyen faktörler de vardır<sup>3</sup>. Bunlardan en iyi bilinenler, tiyosiyanat ve yüksek konsantrasyonlarda inorganik iyodürdür. Etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. Tiyosiyanat (veya perklorat) tiroid bez hücreleri içine iyodür pompalanma hızını azaltır. İyodürlerin kanda yüksek konsantrasyonda bulunuşu ise, iyot pompası yanında tiroid bezi hücreleri faaliyetinin her safhasını engeller.

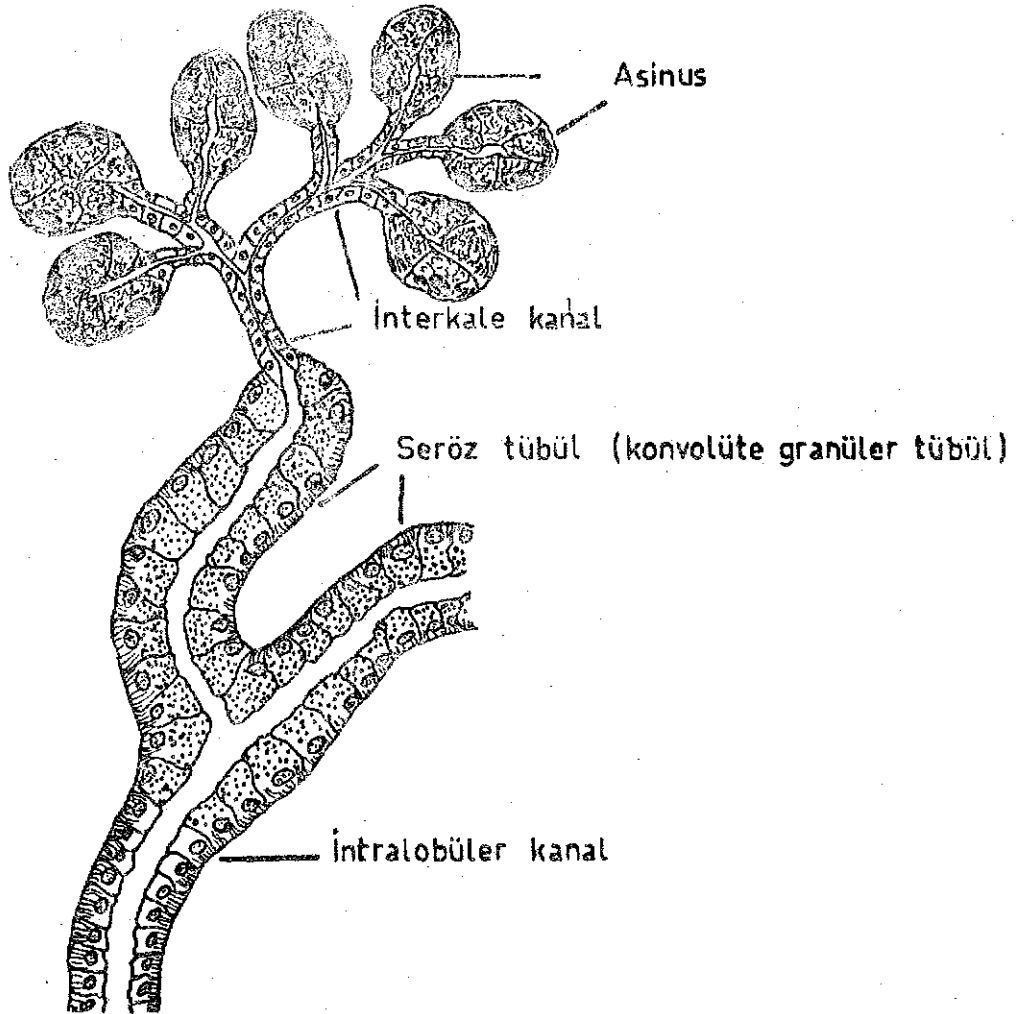
Sıçan tükrük bezleri esas olarak üç çifttir ve boyun bölgesinde yerleşmiştir (Şekil 4). Bunlardan parotis bezinin yaygın ve pek sıkı olmayan bir yapısı vardır. Üst tarafta kulağın arkasına doğru, altta ise boynun ön yan yüzeyi boyunca uzanır. Arka tarafı klavikulanın dış yarısını kaplar. Lenf dokusuyla yakın temas halindedir. Submandibular bezler büyük, göze çarpıcı yapılardır. Orta-ön hatta birbirlerine bitişik olarak yer alırlar. Sublingual bezler ise, submandibular bezlerin ön, yan yüzeylerinde bulunurlar ve onlarla sıkı bir bağlantı gösterirler<sup>18</sup>.



Sekil 4 : Boyun yüzeysel dokularının anatomik yerleşme şekli

Histolojik olarak tükürük bezleri<sup>19</sup>; asini, tüp sistemi ve salgı kanallarından ibarettir (Şekil 5). Kemiricilerde, kanallar asinilerde olduğundan daha göze batar bir histolojik görünümde dirler. Asini ve ana salgı kanalları arasında kanalları döşeyen en az iki cins epitel mevcuttur. Bezdeki bu yapılar için kanal terimi yerine tüp terimini kullanmanın daha ayırıcı olacağı düşünülmektedir. Bu yapılar, salgılama olayında, muhtemelen asiniler kadar önemlidir ve höbrekteki konvolute tüplere benzerlik göstermektedir. Genel olarak tükürük bezleri lobüller şeklinde organize olmuşlardır ve bağımsız üniteler

halindedirler. Asini hücreleri, alveolusu şekillendirmek üzere dizilmiş büyük poligonal hücrelerdir. Tesbit işlemlerinden sonra sıkı yapışık kümeler halinde görülürler. Intersellüler boşluklar genellikle görülmez. Asiniler interkale kanallara açılırlar. Bu kanalları hemen hemen tamamen, büyük bir çekirdekle dolu ufak küboid hücreler sarar. Miktarı az olan stoplazmalarında çizgi veya herhangi bir granül görülmez. İnterkale kanallar kısadır ve çizgili kanal olarak tanınan intralobüler kanallara açılırlar. Bu kanalları döşeyen hücrelerin bazal üçte birinde, göze çarpan çizgili bir görünüm vardır ve merkezde yerleşmiş bir çekirdekleri bulunur. Ana kanallar damardan çok zengindir. Kemiricilerde intralobüler kanalın proksimal kısmı çok gelişmiş ve özelleşmiştir, konvolute bir görünümündedir. Bunu oluşturan hücreler büyük ve çok granüllüdür. Bu nedenle, bu segment granüler tüp (seröz tüp) olarak bilinir.



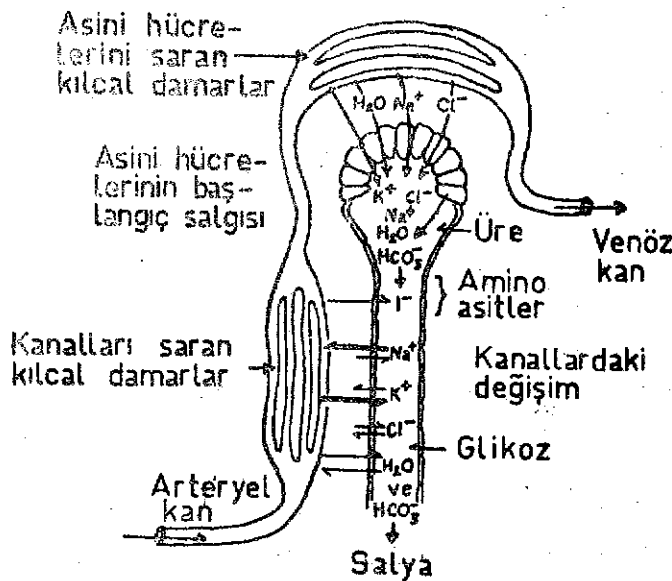
Şekil 5 : Sıçan submandibular tükürük bezinin histolojik yapısı.

Tükrük bezlerinin kanlanması gelince<sup>19</sup>: submandibular ve sublingual bezlere giden ana arterler hilusdan girerler. Bunlara ilaveten, bezin diğer taraflarından giren ufak arterlere de rastlanır. Parotisin hilus bölgesi ve arterlerin giriş pozisyonları iyice belirlenmemiştir. Bütün bezlerde; esas damarlar lobüle kadar interlobüler kanallar ile beraber giderler. Lobüllerin kanlanma sahaları birbirleriyle bağlantıda değildir. Lobülün içine kadar arter kanalla birlikte devam eder sonra dağılarak kanalın etrafında çok zengin bir kapiller pleksus haline döner. Interlobüler kanalların sonlanmasına yakın yüzük şekilli arteryel kemerler husule gelir. Embriyolojik olarak kanallar ve bunların damarları alveol ve alveol damarlarından önce gelişir. Asini etrafındaki kapiller pleksus, kanalın kadar yoğun değildir. Lobüllerdeki venlerin dağılım şekli de ufak arterlerin genel dağılım şekline uyar. Fakat büyük venler genellikle bezin periferine boşalırlar. Lobülün her tarafında arteriyo-venöz anastomozlar da gösterilmiştir. Bunlar, en fazla yüzük şekilli damarlar bölgesinde görülmektedir. Kanal duvarlarında ise sayıları pek fazla değildir. Bezin sık rastlanmayan bir görünümünde keseli venlerdir. Bunlar özellikle hilus bölgesinde oluşmaktadır. Bir cep şeklinde olup, venlerin depolama fonksiyonuna yardımcıdırlar. Aktivite sırasında kapiller dolaşımdaki basıncın düzenlenmesinde rol oynarlar.

Salyanın kompozisyonu salgılama hızına bağlı olarak değişir.<sup>20</sup> Maksimum hızın % 5-10 'u civarında olan hızlarda salyanın osmolalitesi akımla orantılıdır. Düşük akım hızlarında salya osmolalitesi 50 mOsm/lt kadardır. Maksimum salgılama hızında ise plazma seviyesine ulaşır (300 mOsm/lt ). İyon kompozisyonu da akım hızına bağlıdır ve plazmadaki kompozisyonundan oldukça farklıdır. Asinilerden ilk salgılanan sıvı analiz için elde edilememiştir. Fakat asinilerde plazmaya benzer iyonik kompozisyonda olan bir izotonik sıvının meydana geldiği düşünülmektedir. Asiniler ile interkale kanallar arasındaki kavşaktan alınan sıvı ise plazma ultrafiltratına benzer. Fakat bu salgı ultrafiltrasyon

ile değil, aktif iyon nakli sonucu oluşmaktadır. İnce interkale kanallarda, hacim alışverişi olmadığı yalnız bazı iyonik maddelerin her iki tarafta denkleşmesi olayının meydana geldiği düşünülmektedir (Şekil 6). Diğer kanallardan geçerken, sudan daha fazla oranda iyonların geri emilimi ile salya kompozisyonu değişmektedir. Birkaç örnek verecek olursak : Üre interkale kanallarda kandan salyaya diffüze olur.  $Na^+$  bir elektrokimyasal farka karşı intralobüler kanallardan hızla geri emilir, bu da salyada sodyumun 2 mEq/lt kadar düşük konsantrasyonda olmasına yol açar.  $K^+$  ise sodyumla 1:1 değişim temeline dayanmadan kanal içine girer. İyodür nakli çok etkili bir şekilde kandan lümene doğru olmaktadır ve kanda bulunan miktarın % 88 'i bezden bir tek geçiş ile temizlenebilmektedir.

Araştırmamıza konu olan, tiroid ve tükrük bezlerine özel ilgisi olan iyot, normal olarak metabolize edilebilen biyolojik materyeller içinde en ağır olanıdır. Tiroid bezinde, bu ender bulunan elementi toplayabilen çok etkili bir sistem gelişmiştir.



Şekil 6 : Parotis bezinin, salgılama sırasındaki elektrolit değişiminin şematik görünümü

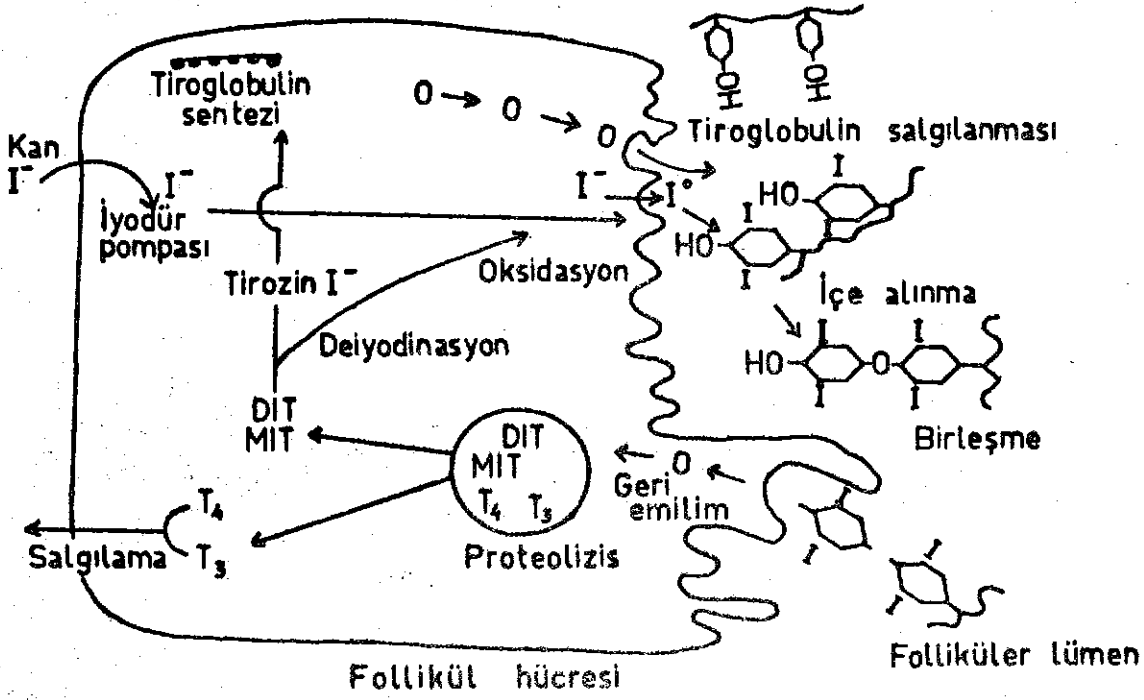
Günlük iyot gereksinimi erişkin için  $100-150 \mu\text{g}^*$  'dir<sup>21</sup>. Oral olarak alınan bu iyot esas olarak ince barsaktan absorbe edilir ve plazmada proteinlere gevşek bir şekilde bağlanarak taşınır. Alınan iyot dolaşım sisteminde uzun süre kalmaz, yaklaşık olarak  $1/3$  'ü tiroid bezi tarafından dolaşımdan alınır ve tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır. Hormonlar daha sonra, ya tiroglobulin şeklinde depolanır veya kana salgılanır. Geriye kalan  $2/3$  'ü böbrekler tarafından atılır<sup>21</sup>.

Tiroid bezinin  $\text{I}^-$  pompası, aktif  $\text{I}^-$  transportu veya  $\text{I}^-$  tuzak (trap)'ı terimleri ile belirlenen  $^{131}\text{I}$  tutma özelliğinden yararlanarak, tiroid hastalıklarının tanımlanmasında, klinik bulgulara ve hastanın hikayesine yardımcı olan çeşitli laboratuvar testleri geliştirilmiştir. Bugün en fazla kullanılan radyoaktif iyot izotopu yarı ömrü 8.14 gün olan  $^{131}\text{I}$  'dir. Test maksadı ile verilen miktarlar  $5-100 \mu\text{Ci}$  (mikroküri) arasında değişmektedir.  $^{131}\text{I}$  tutulması testi, verilen küçük bir dozun tiroid bezinde toplanan kısmının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Test dozu verildikten bir süre sonra tiroid bezinde tesbit edilen  $^{131}\text{I}$  aktivitesi, bez tarafından tutulan  $^{131}\text{I}$  ve tiroid hormonlarının yapısına katılıp dolaşıma verilen  $^{131}\text{I}$  miktarına bağlıdır<sup>22</sup>.

Yukarda da belirtildiği gibi tiroid hormonları yapımının ilk basamağı hücre dışı sıvısından tiroid bezi hücreleri içine iyonların nakledilmesidir.  $\text{I}^-$ , bazal membrandan  $-50 \text{ mV}$  luk bir elektriksel farka karşı follikül hücresi içine taşınır<sup>3</sup>. Bu ve bundan sonraki reaksiyonların özeti şekil 7 de görülmektedir. Bu sayede tiroid hücrelerinde kandaki konsantrasyondan 25-50 kere fazla

---

\* Bu açıklamalar insandaki  $^{131}\text{I}$  metabolizmasına aittir. Literatürde sıçana ait bu konuda bilgiye rastlanmamıştır.



Şekil 7 : Tiroid hormon sentezi ve salgılanmasının şematik görünümü

konsantre edebilme yeteneği doğmaktadır. Bu oran tiroid bezi maksimum aktivasyonda iken 350 'ye çıkabilir. Tutulma enerjiye bağımlıdır; siyanid ve dinitrofenol tarafından inhibe edilebilir, yani aktif bir olaydır<sup>17,21</sup>. Burada fosfolipid tabiatında bir taşıyıcının rol oynadığı düşünölmektedir. Tiroid hormonlarının oluşumunda bundan sonra gelen basamak, iyodürlerin hemen atomik iyoda yada iyodun diğer bir oksitlenmiş şekline dönüşümüdür. Reaksiyonun, peroksidaz tarafından katalize edildiğine inanılır. Bu enzimin normalde bol olarak bulunduğu folliköl hücrelerinin apikal yüzeyinde azalması halinde, tiroid hormon yapım hızı düşer. Bundan sonra iyot bir makroglobulin proteini olan tiroglobulin içindeki tirozin artıkları ile bağlanır. Tiroglobulinin protein kısmının sentezi endoplazmik retikulumun ribozomlarında olmaktadır. Buna golgi cisminde karbonhidrat kısmı ilave olur ve salgı vezikülleri içinde hücrenin apikal yüzeyine doğru ilerler, bu veziküller apikal zar ile birleşip lümenin içine



boşalır<sup>3,20</sup>. Tiroglobulindeki tirozinlerin iyodinasyonu aromatik halka-  
nın önce (3) pozisyonunda sonra da (5) pozisyonunda meydana gelir, ve sırayla  
MIT (monoiyodotirozin) ve DIT (diyyodotirozin) teşekkül eder. Bundan sonra ya  
diyyodotirozinin iki molekülü birleşir ve tetraiyodotironin ( $T_4$  yahut tiroksin)  
husule gelir veya bir molekül monoiyodotirozin ve bir molekül diyyodotirozinin  
birleşmesinden triiyodotironin (TIT yahut  $T_3$ ) meydana gelir. Tiroiddeki total  
tirozine bağlı iyodun sadece % 8-10 'u tiroksin halindedir. Çoğunluğu diyyodo-  
tirozin ve monoiyodotirozin olarak bulunur<sup>21</sup>. Daha sonra TSH nin etkisiyle  
follikül lümeni içine doğru hücre sel yalancı ayaklar uzanır ve bir kısım kol-  
loidi sarar. Bu olay endositoz veya pinositoz olarak adlandırılır ve hücrenin  
apikal yönünde kolloid damlacıklarının oluşmasıyla sonuçlanır. Tirozoller bu  
sahaya geç edip kolloid damlacıklarıyla birleşirler. Bu oluşum hücrenin bazal  
yüzeyine doğru ilerlerken lizozomlarındaki proteolitik enzimlerle tiroglobulin  
parçalanır ve tiroid hormonları ( $T_4$  ve  $T_3$ ) serbest hale geçer. Bu hormonlar ya  
direkt olarak veya lenfatik sistem aracılığı ile dolaşıma geçer<sup>3,20</sup>. Tiroglobu-  
lin'in hidroliziyle aynı zamanda MIT ve DIT 'de açığa çıkar. Fakat vücut sıvı-  
larına geçen aktif tiroid hormonlarının nicesel olarak % 95 veya muhtemelen  
% 100 'e çok yakını tiroksin, geri kalanı da hemen hemen tamamen triiyodoti-  
ronindir. İyodotirozinler bir dehalogenaz enzimiyle diyyodinasyona uğrar. Mey-  
dana gelen serbest tirozin ve iyodür tekrar sentez için kullanılır<sup>3</sup>. Bu olay  
tiroid hücre sinin iyot ekonomisinde önemli rol oynar. Sığınlarda tiroglobulin  
içindeki iyodürün % 70 'inin bu kaynaktan geldiği düşünölmektedir.

Kana geçen  $T_4$  ve  $T_3$  'ün her ikisi de hemen plazma proteinlerine bağla-  
nırlar ve daha çok tiroksin bağlayan globulin (TBG) olarak bilinen globulinle  
birleşirler. TBG' in tiroksine olan ilgisi, triiyodotironine olanına yaklaşıp  
olarak üç defa daha fazladır<sup>17</sup>. Bir diğer protein, tiroksin bağlayan prealbumin  
(TBPA)'dir. Eğer dolaşımda tiroksinin büyük miktarları mevcutsa tiroksin serum

albuminine de bağlanır. Dolaşımdaki tiroksinin yaklaşık olarak % 0.05 'i serbesttir. Bu serbest tiroksin metabolik olarak aktif hormondur. Plazmanın protein bağlama kapasitesi, normal miktarda tiroksini bağlamak için gerekli olan-  
dan büyüktür. Örneğin, normal kişilerde bu kapasitenin sadece 1/3 civarı kulla-  
nılır. Genellikle TBG de azalmaya sebep olan bazı durumlarda karşılık olarak  
TBPA de artış görülür. Bununla beraber tiroksin TBPA'ye daha gevşek bağlıdır  
ve hemen serbest hormonal fraksiyona değişebilir. Bu yüzden TBG,  $T_3$  ve  $T_4$  'in  
ikisi içinde dengeli bir depo olarak düşünülebilir. Tiroid bezi tarafından de-  
polanan organik iyodun % 80 civarı tiroksin ( $T_4$ ) ve % 20 'si muhtemelen triiyo-  
dotironin ( $T_3$ ) dir. Fakat serum proteinlerine zayıf bağlandığı için  $T_3$  'in  
plazmadaki serbest miktarı tiroksinin serbest miktarından yüksektir. Bu özel-  
lik triiyodotironinin, tiroksinden çok daha hızlı olarak hücrelere girebilme-  
sine yol açar.  $T_3$  aynı zamanda vücutta  $T_4$  'den daha hızlı olarak parçalanır<sup>21</sup>,

$T_4$  ve  $T_3$  'in ikisi de periferik dokularda deaminasyon ve dekarboksilas-  
yon ile tetraiyodotiroasetik asit (tetrac) veya triiyodotiroasetik asite (triac)  
metabolize olurlar. Deiyodinasyona uğratma işlemi de periferik dokularda olabi-  
lir. Serbest kalan iyodür idrarla atılır. Tiroid hormonları karaciğerde çoğun-  
lukla glukuronik asitle ve daha az olarak sulfatla konjuge olur ve inaktif kon-  
jugatlar safraya atılır. Konjuge tiroksinin bir kısmı tekrar reabsorbe olabilir,  
böbreğe nakledilip burada deiyodinasyona uğratılabilir veya atılabilir.

Deiyodinasyona uğratma işleminde tükrük bezlerinin de rolü olup olmadı-  
ğı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Fakat değişik türlerde değişik sonuçlara  
varıldığı gibi, aynı türde de farklı neticeler bulunmuştur. Şöyleki; Fawcett  
ve Kirkwood<sup>11</sup> parotis, submandibular ve sublingual bezlerden yoksun sıçanlarda  
i.v. olarak verilen DIT 'in çabuk deiyodinasyona uğratılmadığını bulmuşlardır.  
Bu grup aynı zamanda, sıçanların tükrük bezlerinde monoiyodotirozin iyodinaz  
sistemini gösterince, tükrük bezlerinin, esas olarak deiyodinasyona uğratma

yeri olduğuna karar vermişlerdir. Fakat W. Tong ve arkadaşları<sup>12</sup> onlarla aynı ölçümleri kullandıkları halde, deiyodotirozinin normal ve saliverektomize sıçanların plazmasında ortadan kaybolma hızları arasında hiç bir belirli farklılık gösterememişlerdir. Daha sonra saliverektomize ve intakt köpeklerde yapılan bir çalışmada, saliverektomize hayvanların da DIT'i yalancı ameliyat yapılan kontrol hayvanları ile aynı oran ve hızda deiyodinasyona uğrattığı söylenmiştir. Aynı deney sıçanlarda da tekrarlandıktan ve deiyodinasyona uğratma işlemi yalancı ameliyatlı sıçanlardaki kadar saliverektomize olanlarda da görüldükten sonra, ne köpek ne de sıçanın tükrük bezlerinin, böbrek ve karaciğerde bulunan bir DIT deiyodinasyon sistemine sahip olmadığı sonucuna varılmış ve tükrük bezleri DIT gibi tiroid analoglarının metabolizmasında bir rol oynamazlar, denmiştir<sup>23,24</sup>. Richard W.E. Watts<sup>6</sup> ise, <sup>131</sup>I 'in eser dozunun metabolizması üzerine kronik saliverektominin tesirini araştırmış ve tükrük bezlerinde, deiyodinasyona uğratma işleminin olduğunu, fakat bu işlemin sadece bu organlara has olmadığını göstermiştir. Kronik saliverektomize sıçanlar; izotopu, idrara, saçlımlara nazaran daha yavaş atmışlar ve dokularda enjekte edilen matelyeli fazla miktarda tutmuşlardır.

Tükrük bezi ve tiroidin iyodür konsantre etme mekanizmasındaki benzer özellikler çok ilgi toplamış ve pek çok araştırmacı bu konuda çalışmıştır<sup>25</sup>. Birçok memelinin, tükrük bezlerinin, plazmadan daha fazla miktarda iyot konsantre etme olanağına sahip olduğu düşüncesi çok eskilere uzanmaktadır<sup>26</sup>. Daha öncede değinildiği gibi ilk defa 1856 senesinde Bernard sirkülasyona enjekte edildikten ve kandan tamamen çekildikten sonra bile, iyodürün, tükrükte kandakinden daha büyük konsantrasyonda bulunabileceğini söylemiştir<sup>25</sup>. Bugün artık kesin olarak bilinmektedir ki, tükrük bezleri de iyot tutabilirler ve bu tutulma plazma iyot konsantrasyonunun bir kaç misline kadar çıkabilir<sup>8</sup>.

Memelilerde iyot konsantre etme özelliği, cinsten cinse değişiklik gös-

termektedir. Ayrıca her tükürük bezindeki tutulma oranının da farklı olduğu görülmektedir<sup>27</sup>. Bu konuda evvela kemiricilerden sıçan, fare ve hamsterlerdeki sonuçları gözden geçirelim.

Sıçanda tükürük bezlerinin hiç birisinin iyodür nakil işleminde aktif olmadığı ileri sürülmesine rağmen, bu konudaki araştırmalara devam edilmiştir. 1956 da Logothetopoulos ve Myant<sup>15</sup> 'ın yaptıkları, radyoaktif iyotun tükürük bezleri tarafından konsantrasyonu konulu çalışmada, sıçanlarda herhangi bir tükürük bezinde belirli bir toplanma gözlenememiştir. 1959 da Cohen ve Myant<sup>27</sup> sıçanın çeşitli türlerini denedikten sonra tükürükte ve tükürük bezinde, iyodür konsantrasyonu ile ilgili bir delil göstermekte başarısız kaldıklarını açıklamışlardır. 1961 de Houssay ve arkadaşları<sup>28</sup> da tükürük bezlerinden hiç birinin iyot konsantrasyonu etmediğini söylemişlerdir. 1963 te yapılan bir araştırmada ise, erişkin erkek sıçanların submandibular tükürük bezlerinde <sup>131</sup>I tutma oranı (bez/kan) 1.0 civarında bulunmuştur<sup>9</sup>. Bunlara karşılık E.J. Esposito<sup>10</sup>'nun yaptığı sıçanın submandibular bezinde ve diğer dokularında <sup>131</sup>I konsantrasyonu konulu bir çalışmada ise, tükürük bezinin <sup>131</sup>I 'e karşı aşırı bir ilgisi olduğundan bahsedilmiş ve submandibular bezlerin gastrokinemyus kasından üç misli, beyinden yedi misli fazla tutma oranı gösterdiğinden söz edilmiştir. V. Stolc ve arkadaşları<sup>29</sup> da sıçanda doğum sonrası gelişme sırasında, organlardaki iyot konsantrasyonu konusunda çalışmışlar ve tiroiddeki en düşük iyot konsantrasyonunun üçüncü hafta içinde görüldüğünü söyleyerek, en yüksek değere yedinci haftadan sonra ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Dokuların çoğundaki en yüksek iyot konsantrasyonu ise doğumdan sonraki 17. günde görülmüştür. Bu yüzden süt emme ve sütten kesilme devrelerinde tiroidin erişkinlerde olduğu kadar önemli bir iyot deposu olmadığı düşünülmüştür. Bunun neticesi olarak da erken gelişme ve olgunlaşma devresinde sindirim kanalının, vücut ihtiyaçlarını karşılamak için önemli bir iyot kaynağı olabileceği akla gelmiştir. Bu konuda yapılan bir in vitro

deneyde ise (doku dilimlerini 37°C de, 6 saat besleyici bir ortamda, pH 7.2 de inkübe ederek) <sup>131</sup>I tutulması bakımından doku/ortam (100 mg doku için dakikadaki sayım / 0.1 ml. ortam için dakikadaki sayım) oranının, parotis bezinde, submandibular ve sublingual bezlere kıyasla aşikar derecede yüksek olduğu bulunmuş ve genel olarak tükürük bezindeki iyodürü konsantre etme mekanizmasının tiroiddekine benzediği sonucuna varılmıştır<sup>14</sup>.

Bir diğer kemirici olan farede ise submandibular ve retrolingual tükürük bezlerinin <sup>131</sup>I konsantre edebildikleri<sup>28</sup> ve submandibular bezin <sup>131</sup>I tutma işleminde, parotis bezinden çok daha aktif olduğu söylenmiştir<sup>25</sup>. Submandibular bezin iyot konsantre etme kapasitesi üç tür farede, submandibular bezdeki <sup>131</sup>I konsantrasyonunun, plazmadaki radyoaktif iyot konsantrasyonuna oranını ölçmek suretiyle tespit edilmiştir<sup>1</sup>. Daha sonra fare tükürük bezlerinde, <sup>131</sup>I tutulduğu düşüncesine dayanarak, çeşitli endokrin faktörlerin, fare submandibular bezleri tarafından <sup>131</sup>I tutulması üzerine olan etkileri araştırılmıştır<sup>1,30,31</sup>.

Hamsterlerde ise bir grup yalnız submandibular bezlerin iyot konsantre ettiğini söylerken<sup>32,33</sup>, bir diğer grup submandibular bezin, parotisten daha aktif olduğunu belirtmiştir<sup>25</sup>. Çünkü bu toplama kabiliyeti eser dozun verilisinden bir süre sonra (8 saat), çok ufak miktarda da olsa retrolingual ve parotislerde de bulunmuştur. Fakat bunun gerçek bir toplama kabiliyetinemi yoksa iyodürün salya atılımını değiştiren faktörlere mi bağlı olduğu konusunda kesin bir karara varılamamıştır<sup>33</sup>.

Memelilerden köpekte ve kedide submaksiller bezin iyodürü konsantre etme yeteneğinde olmadığı söylenmiştir<sup>34</sup>. Parotisin ise bu yeteneğe sahip olduğu bilinmektedir. Lipschits<sup>25</sup> tarafından yapılan çalışmalarda köpek parotis bezi tükürüğünde de <sup>131</sup>I konsantrasyonu olduğundan bahsedilmiştir. Köpekte diğer türlerden farklı olarak belirli miktarda iyodun organik olarak bağlı olduğu da bulunmuştur<sup>35</sup>.

İnsanlarda yapılan bir araştırmada, plazmada inorganik iyot ve tükrük iyodür konsantrasyonu ölçülmüş ve parotis ve submandibular bez tarafından alınan iyodür miktarının aşağı yukarı tiroid tarafından alınan kadar olduğu bulunmuştur<sup>27,36,37</sup>. Yalnız, iyodürün organik olarak bağlandığı tiroide zıt olarak insan tükrüğünde sadece inorganik iyodürün salgılandığı zannedilmektedir. Bu konuda çalışan pek çok araştırmacı tükrükte yalnız inorganik iyodür bulabilmişlerdir<sup>23,35,38</sup>. Bunun plazma konsantrasyon seviyesine oranla yüksek olduğu ve tükrükteki iyodür konsantrasyonunun esas olarak plazmadaki inorganik iyodür seviyesi tarafından ayarlandığı gösterilmiştir<sup>24,39</sup>. Bazan ürografik kontrast maddelerin de küçük miktarda salyada salgılandığı yayınlanmıştır<sup>40</sup>.

Tükrük bezlerinin hangi hücrelerinde, iyodun konsantre olduğunun bilinmesinin de faydalı olacağı düşünülmüş ve bu konuda otoradyografik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, seröz tüplerde selektif bir radyoaktif iyot konsantrasyonu olduğunu gösterir mahiyettedir. Kanal sisteminin bu bölümünün fonksiyonu tam açıklığa kavuşmamıştır, fakat bazı araştırmacılar bezin kendisinde ve submandibular veya karışık tükrükte, kana nazaran yüksek miktarda olan iyodür konsantrasyonundan bu kısmın sorumlu olduğunu söylemişlerdir<sup>15,41</sup>.

K.Brown-Grant ve W.Taylor<sup>32</sup> da genç fare ve hamsterlerde yaptıkları bir çalışmadan sonra, iyodürü konsantre etme yeteneğinin tüp hücrelerinin görünümü ile alakalı olmadığını ve histolojik görünümüne göre atrofik olan tüplerde bile konsantre etme yeteneğinin normal, hatta daha yüksek olabileceğini not etmişlerdir. Genç fare ve hamsterlerin tükrük bezleri, iyodürü seröz tüplerin (konvolüte granüler tüp) gelişmesinden önce de konsantre ederlerse de, gelişme sırasında, tüplerin bezdeki asiner dokuya nazaran oranı arttıkça tutulma oranının da yükseldiği iddia edilmiştir. Erişkinlerdeki tutulma oranının ise seröz tüplerin varlığından ziyade intralobüler kanalların oranı ile alakalı olduğu düşünülmüştür<sup>131</sup>. Buna karşılık, I konsantrasyon mekanizmasının, seröz tüple-

rinin gelişimi diğer iki bezden büyük olan submandibular bezlerde, daha belirli oluğu enterasan bir bulgudur. Karşılaştırmalı olarak, erkek ve dişi <sup>131</sup>I tutma submandibular bezin radyoaktif iyot oranını inceleyen bir grup ise, erkekte en büyük yoğunluğu seröz tüplerin lümen ve hücrelerinde, dişilerde ise, bezlerin çizgili kanal hücrelerinde gördüklerini söylemişlerdir <sup>31</sup>.

Burgen<sup>25</sup> tarafından köpeklerde yapılan bir çalışma ise, köpek parotis bezinde iyodürün daha ziyade kanal sisteminde tutulduğu fikrini desteklemektedir .

Tükrük bezi içindeki asiner hücrelerin tipi ile iyot konsantre etme kabiliyeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Eğer yukarda özetlenen kanal hücreleri fikri kabul edilirse, asiner hücrelerle iyot konsantre etme kabiliyeti arasındaki ilgi azlığı sürpriz olmayacaktır. Burada şaşırtıcı olan, değişik bezlerin <sup>131</sup>I tutma bakımından aktif olan kanallarında, ortak bir histolojik bulgu olmamasıdır. Genellikle, histolojik olarak iyot konsantre eden fare tükrük bezleri ile, konsantre etmediği kabul edilen sıçan tükrük bezleri birbirlerine çok benzerler. Bu benzerlik, asini ve seröz tüplerdeki cinsel farklılığa kadar uzanır. Yalnız seröz tüplerin doğundan sonraki gelişmesi sıçanlarda daha yavaş olmaktadır <sup>7</sup>.

Genel olarak iyot konsantre etme mekanizması seröz tüplerde lokalize olduğuna göre, bunların büyüklüğünü ve yapısını değiştiren her faktörün tükrük bezindeki iyot konsantrasyonunu da değiştirmesi beklenir. Özellikle endokrin faktörlerin, kemiricilerde tükrük bezi büyüklüğü, asinilerin ve seröz tüplerin yapısı ve <sup>131</sup>I tutulması üzerine önemli derecede etkileri vardır <sup>13, 34</sup>. Bu faktörleri kısaca incelersek ;

a) Tükrük bezleri ve onların <sup>131</sup>I tutması üzerine gonadların etkisi :  
Sıçan ve farelerde submandibular bezlerin bir cinsel farklılık gösterdiği 1940 lardan beri bilinmektedir. Seröz tüpleri farklı geliştiği için, epitel normal

erkeklerde uzun, silindirik, normal dişi ve kastre erkeklerde alçaktır<sup>13</sup>. Buna bağlı olarak submandibular bezler tarafından <sup>131</sup>I tutulmasında, erkeklerde dişilerden daha fazla olmak üzere cinsel bir farklılık olduğu da çeşitli fare türlerinde bulunmuştur<sup>28,33,42</sup>. Aynı şekilde <sup>131</sup>I 'in in vivo ve in vitro tutulmasıyla ilgili olarak yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada erkek fare submandibular bezlerinde, dişi fareninkinden daha yüksek bir tutulma oranı bulunmuştur<sup>32</sup>. Ayrıca parotislerin <sup>131</sup>I konsantre etmediği, retrolinguallerde ise hafif bir konsantrasyon görüldüğü, fakat her iki bezde de cinsel bir farklılık olmadığı söylenmiştir<sup>13</sup>. Bunlara karşılık Cohen ve Myant 1959 da erkek ve dişi farede <sup>131</sup>I için, tükürüğün plazmaya oranında hiç bir farklılık bulamamışlardır<sup>27</sup>.

Hamsterlerde de bir grup submandibular bezlerin <sup>131</sup>I tutma oranının erkeklerde dişilerden daha büyük olduğunu<sup>33</sup> söylerken, diğer bir grup bu cinsel farkı bulamadıklarını yayınlamışlardır<sup>32</sup>.

Kastrasyon, erkekte submandibular bezlerin <sup>131</sup>I tutma oranını azaltmaktadır. Fakat dişi fare ve hamsterlerde değişiklik yapmamaktadır. Yani, erkekte tutulma, seröz tüp epitelindeki atrofi dolayısıyla azalmakta, dişide ise tüpler etkilenmediğinden tutulmada bir değişiklik olmamaktadır. Testosteron propiyonat tatbikatı, ki bu seröz tüp epitel yüksekliğini arttırır; kastre erkek ve dişi fare ve hamsterlerde submandibular bezlerin <sup>131</sup>I tutma oranını çoğaltmaktadır<sup>13</sup>. Buna zıt olarak, bir araştırmada bir başka fare türünde submandibular bezin <sup>131</sup>I tutmasının atrofik seröz tüplü bezlerde bile kastrasyon tarafından arttırıldığı ve testesteron propiyonattla azaltıldığı yayınlanmıştır<sup>32</sup>.

b) Tiroidektominin, tükürük bezleri tarafından <sup>131</sup>I tutulması üzerine etkisi : Bu etki çeşitli hayvan türlerinde farklı bulunmuştur<sup>30</sup>. Tiroidektomi de kastrasyon gibi seröz tüp hücrelerinin küçülmesine ve degranülasyonuna yol açarak atrofiye sebep olmaktadır<sup>8,9,13</sup>.

Yapılan deneylerde radyotiroidektomili erkek farelerde submandibular



bezin <sup>131</sup>I konsantrasyonunda önemli bir azalma bulunmuştur. Radyotiroidektomili dişi farelerde ise, <sup>131</sup>I tutulmasında bir değişiklik saptanmamıştır. Daha önce tiroidektominin submandibularların bilhassa seröz tüplerinde atrofiye sebep olduğundan bahsetmiştik. Bu yüzden tiroidin, <sup>131</sup>I tutulması üzerindeki etkisinin seröz tüplerin hormonal kontroluna bağlı olduğu düşünülmüştür <sup>13,43</sup>. Farede yapılan bir başka araştırmada, hipotiroidizmin submandibular bezde atrofiye sebep olmasına rağmen, <sup>131</sup>I 'in tutulma oranını yükselttiği söylenmiştir<sup>9</sup>. Bu bulgu başka araştırmacılar tarafından yapılan, in vitro deneylerde de desteklenmiştir.<sup>32</sup> Tiroidektominin farede retrolingual ve parotis bezi ağırlığına ise etkilediği ayrıca <sup>131</sup>I tutulmasını da değiştirmedeği bilinmektedir <sup>30</sup>.

Sığıçanda, hipotiroidizmin, submandibular bez atrofisine sebep olmakla beraber, <sup>131</sup>I 'in tutulma oranını değiştirmedeğinden bahseden<sup>8</sup> bir araştırmacının yanında, tiroidektomiden sonra iyot tutulmasının % 17 oranında yükseldiğinden bahseden bir araştırmada vardır<sup>8</sup>.

Köpeklerde ise tiroidektominin, submandibular ve parotis bezleri tarafından <sup>131</sup>I toplanmasını etkilemediği bulunmuştur <sup>30</sup>.

İnsanlara gelince, tiroid aktivite seviyesi ile, tükrükteki iyodür konsantrasyonu arasında ters bir ilişki saptanmıştır<sup>44</sup>. Hipotiroid insanlarda, bazı yazarlar artmış bir <sup>131</sup>I tutulma oranı bulurken bazıları bir değişiklik gösteremediklerinden bahsetmişlerdir<sup>30</sup>. Bu konuda Stein, Feige ve Hochman<sup>44</sup> da çalışmışlar ve çeşitli tiroid fonksiyonlu hastaların tükrüklerindeki radyoaktif <sup>131</sup>I 'in atılım oranını araştırmışlardır. En yüksek konsantrasyon hipotiroidi durumunda bulunmuştur. Bu oran hipertiroid grubunkinden aşağı yukarı yirmi kat fazladır.

Tiroidekteki iyodür pompasının büyük ölçüde hipofiz tropik hormonun (TSH) kontrolü altında olduğu bilindiğinden, tiroid dışı iyodür transport mekanizma-

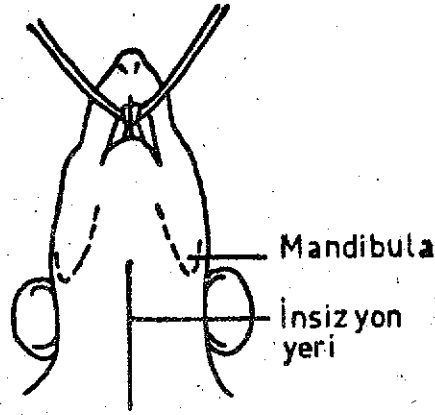
larının da, böyle bir kontrole konu olup olmadığının araştırılmasının enteresan olacağı düşünülmüştür<sup>1</sup>. Hipofizektominin, tiroidektomi ve kastrasyondan farklı olarak hem seröz tüplerin hem de asinilerin atrofisine sebep olduğu söylenmiştir<sup>13</sup>. Hipofizektomi veya tiroksin verilmesinin, tiroidin iyot konsantrasyon mekanizmasını deprese ettikleri, TSH enjeksiyonunun ise bunu uyardığı bilinmektedir. Fakat tiroid dışı iyot konsantrasyon mekanizmalarının, TSH yönünden, bir fonksiyonel benzerlik göstermedikleri söylenmiştir<sup>7</sup>. Bu; insanda<sup>5</sup>, köpekte<sup>23</sup>, farede<sup>7,36,45</sup> doğrulanmıştır. Bu çalışmalar şüphesiz tiroid ve tiroid dışı dokularda iyodür nakli için ortak bir mekanizmanın olmadığını göstermez. Bu dokuların hücre membranında ve stoplazmasında ortak bir taşıyıcıları olduğu düşünülebilir. Fakat sadece tiroide, bu hipotetik bileşiğin sentezi ve fonksiyonel aktivitesinin TSH 'a bağımlı olduğu iddia edilmiştir<sup>7</sup>. Eğer tükrükte iyodür salgılanması üzerinde bir pituiter kontrol varsa, bunun büyük ihtimalle TSH üzerinden olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>1</sup>. İn vitro çalışmalarda da tükrük bezi doku dilimlerine sahip bir ortama TSH ilavesinin bu dokuların<sup>131</sup> I tutmasına tesir etmediği görülmüştür. 1970 de yapılan bir çalışmadan sonra ise şu karara varılmıştır. Tiroidin iyot metabolizması için TSH primer, pineal cisim sekonder bir regülatör olarak kabul edilir. Tükrük bezleri için ise pineal cisim primer ve TSH sekonder regülatör olarak kabul edilmektedir. TSH, brankojenik organların iyot tutması için bir uyarıcıdır. Fakat bunun tükrük bezleri üzerindeki etkisi ancak primer regülasyon ortadan kalktıktan sonra görülebilmektedir<sup>8</sup>.

## M A T E R Y E L v e M E T O D

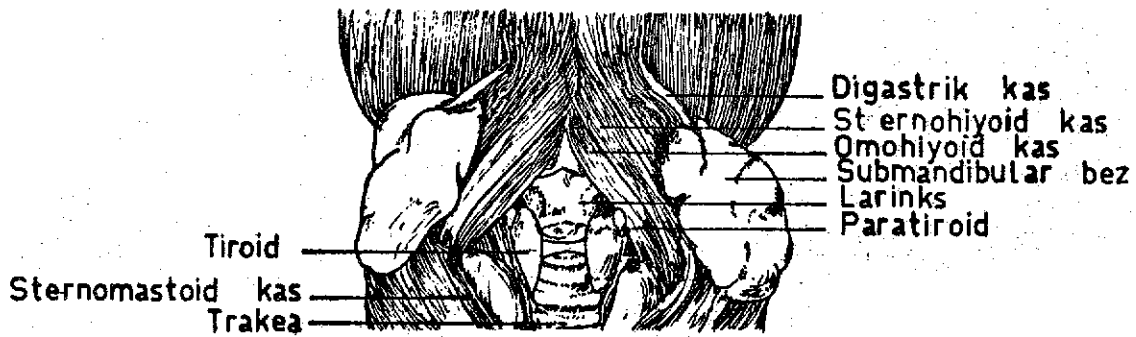
Araştırmamızda, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Bölümünden sağlanan 54 albino sıçan kullanıldı. Dişilik hormonlarının, siklik kan düzeyi değişikliklerinin etkisi gözönüne alınarak erkek sıçanlardan faydalanılma yolu tercih edildi<sup>46</sup>. Sıçanlar ortalama 80-100 gr ağırlığında, 40 günlük yaş civarında olan ve yavrular arası çiftleşme esasına göre yetiştirilen homojen bir gruptu. Bunlar; kontrol grup, tükürük bezleri çıkartılan grup (salivarektomize) ve tiroidi çıkartılan grup (tiroidektomize) olmak üzere üçe ayrıldı.

Tiroksin hormonu yetmezliğinin, fizyolojik etkilerinin en iyi şekilde ortaya konabilmesi için, tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması yoluna gidildi. Bunun için hayvanlar sodyum nembutal ile (3 mg/100 gr vücut ağırlığı) anestezi edildi. Deneylerde, etil eter anestezisinin dolaşım dışı periferik dokularda, tiroksinin bağlanmasını bozduğu ve kana geri dönüşüne yol açtığı bilindiğinden<sup>47</sup> eter kullanılmadı. Daha sonra sıçan tahtasına yerleştirilen hayvanların, boyun bölgesi tıraş edilerek, boyun orta çizgiden açıldı (2 cm) (Şekil 8). Deri, fasya ve submandibular bezler; sternohiyoid ve sternomastoid kaslara ulaşılacak şekilde kenara çekildi. Yine orta çizgi boyunca bezler dik-katli bir şekilde ortadan ayrılarak trakea ile tiroid bezi ortaya çıkarıldı (Şekil 9). İnce forsepsler kullanılarak tiroid bezinin bir lateral kenarı diske-

edilmeye başlandı. Diseksiyon bezin altında trakea yüzeyi boyunca devam ettirilerek, bezin her iki lobuyla bağlayıcı istmus dokusu sağlam olarak çıkartılmaya çalışıldı. Bu arada özellikle trakea'nın yakınında bulunan rekurrent laringial sinirler ve karotid arterin zedelenmemesine dikkat edildi. Doku ve trakea yüzeyi, tiroidektominin bütünlüğünü kontrol için büyüteç ile gözden geçirildi. Ayrıca daha sonra in vitro sayımlar yapılırken bulunan tutulma oranlarının, tiroidektomiden sonra görülmesi beklenen aktiviteden yüksek olup olmadığına dikkat edildi ve diğerlerinden büyük değişiklik gösterenler değerlendirmeye katılmadı.



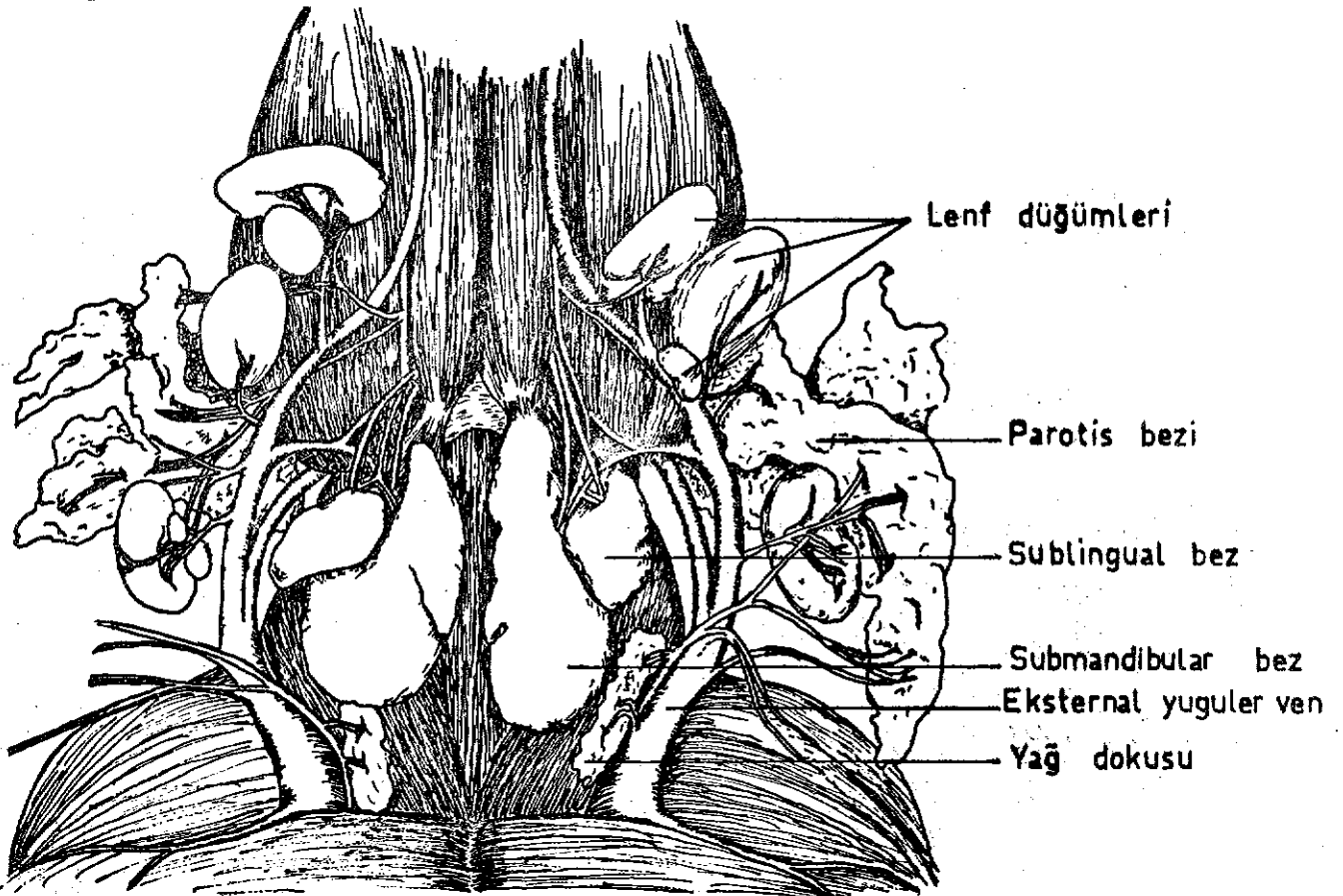
Şekil 8: Ameliyat sahası



Şekil 9: Tiroid ve paratiroid bezler

Sonra kaslar normal pozisyonlarına getirilerek deri insizyon yeri sütürlerle kapatıldı. Özellikle kemiricilerde cerrahi tiroidektomi, paratiroid dokuların kısmen veya tamamen çıkarılışı ile birlikte gittiğinden, ameliyat sonunda hayvana kuyruk veninden % 1 lik kalsiyum laktatlı serum fizyolojik verildi<sup>16</sup>.

Aynı başlangıç işlemi tükrük bezlerinin çıkartılışında da uygulandı. Hemen fasyanın altında yer alan bütün makroskopik tükrük bezleri (submandibular, parotis, sublingual) (Şekil 4) sinfisis menti'den manibrium-sterni'ye kadar uzanan bir insizyondan sonra çıkartıldı. Bu arada tükrük bezi dokusunun fazla belirgin olmayışı lenf düğümlerinin ve yağ dokusununda alınmasını gerektirdi<sup>6</sup> (Şekil 10) . Burada salivarektomi işleminin bütünlüğü tartışılabilir. Çünkü bu kal mukoza altında ufak tükrük bezi topluluklarının kaldığı bir gerçektir. Fakat bu bezler, bütün tükrük bezi sisteminin sadece çok ufak bir kısmını teşkil ettiğinden bunun çalışmamızda neticeleri etkilemediği kabul edilmiştir.

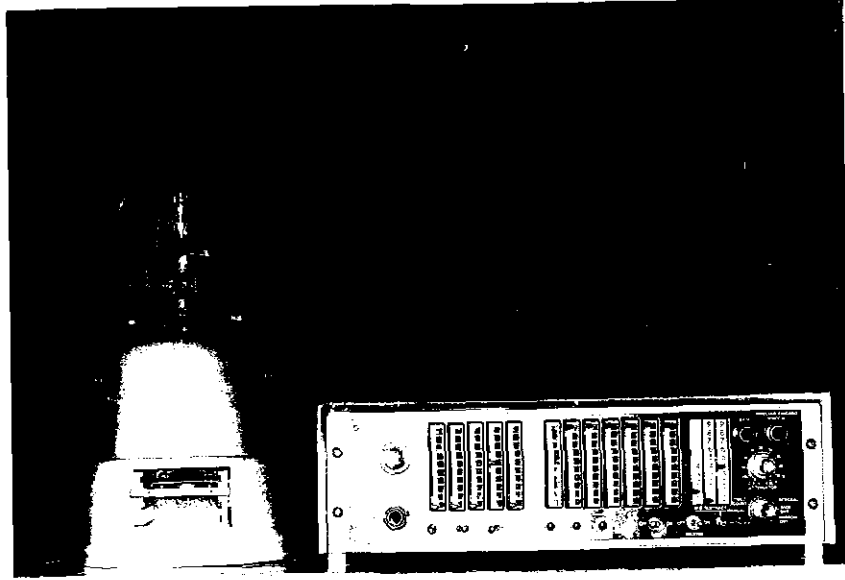


Şekil 10: Boyun yüzeyel dokularının alt yapıları göstermek için açılmış şekli

Her iki ameliyatlı grupta da hayvanlar operasyondan sonra ilk 24 saat için özel kafeslere yerleştirildi. Deri insizyonu 7-10 gün içinde iyileşti. Daha sonra, her üç grupta standart bir diyetle tutulup, 17 gün sonra tartılarak enjeksiyonlara geçildi.

Hayvanlara intraperitoneal olarak  $^{131}\text{I}$  'in taşıyıcısız (carrier free) 10  $\mu\text{Ci}$  lik dozu enjekte edildi. Bu NaI şeklinde Fransa'dan CEA (Commissariat A L Energie Atomique) Radyoelement Departmanından temin edildi. Enjeksiyon için % 0.9 luk NaCl ile dilüe edildi ve enjeksiyon için hazırlanmış preparattan birer mikrokürilik aktivitede üç ayrı standart hazırlandı.

Hayvanların in vivo ve in vitro aktivite sayımları  $^{131}\text{I}$  'in gama enerjisine ayarlanmış Nuclear Chicago Analyzer Model 8725 (Resim 1) sayacı ile yapıldı.



Resim: 1

10 dakikalık BKG (back ground) sayımdan sonra her numune ile, her biri 2 dakika süren 4-5 sayım yapılarak, bunların birer dakikalık ortalamaları alındı. Bir dakikalık BKG sayımları alet tarafından otomatik olarak çıkartıldı. Sayımlar her

sıçan için enjeksiyondan 24 saat sonra yapıldı ve standart sayım ortalamalarının 10 misli esas ölçü (% 100) olarak kullanılıp, in vivo ve in vitro sayımlar bunun yüzdesi olarak (% tutulma) ifade edildi<sup>48</sup>.

In vivo sayımlarda anestezi altındaki sıçanlar sırt üstü bir platform üzerine konuldu. Boyun bölgesi tıraş edilerek tam sintilasyon sayacının karşısına gelecek şekilde yerleştirildi. Bu bölge en yüksek sayımı verdi ve bu saha üzerindeki ortalama sayım oranı bezde mevcut <sup>131</sup>I miktarının ölçümü olarak kabul edildi. In vivo deneylerde üst bacak vücut back ground'u olarak alındı ve bu sayımlar boyun sayımlarından çıkartıldı. In vivo sayımları biten hayvanlar hemen kanatma yoluyla öldürülerek <sup>49</sup>, tiroidi taşıyan trakea parçası, tükrük bezleri ve üst bacadan bir kas parçası çıkartıldı. Plançetler üzerinde in vitro sayımları yapıldı.

Tiroidektomize ve salivarektomize sıçanların, in vivo olarak boyun bölgelerindeki tutulma ve in vitro olarak tükrük bezi, tiroid ve kaslarındaki tutulma kontrollerinki ile karşılaştırıldı. <sup>131</sup>I tutulma oranları için gruplar arası fark önem kontrolü istatistik olarak varyans analizi ile yapıldı. Ağır-  
lıklara ilişkin istatistik işlemler ise ortalamalar arası fark kontrolü (t testi) ve eşler arası fark kontrolü ile yapıldı.

B U L G U L A R

Her üç gruptaki sıçanların in vitro (tiroid, tükrük bezi, kas) <sup>131</sup>I sayım sonuçları (% tutulma olarak) Tablo I-a, Tablo I-b ve Tablo I-c de görülmektedir.

TABLO I-a : Kontrol Grup In Vitro Sayım Sonuçları (% tutulma olarak)

Sıçan Sayısı	Tiroid	Tükrük bezi	Kas
1	12.9892	0.04345	0.01706
2	13.0103	0.04688	0.01764
3	13.7170	0.04997	0.01794
4	14.6062	0.05070	0.01811
5	14.6583	0.05279	0.01859
6	13.6222	0.04825	0.01775
7	14.9947	0.05360	0.01897
8	15.2547	0.06356	0.01960
9	15.3224	0.06250	0.01932
10	15.4744	0.06323	0.01983
11	15.9681	0.06382	0.02027
12	14.5342	0.05025	0.01801
13	16.0641	0.06499	0.02092
14	16.6665	0.06686	0.02103
15	16.6930	0.06673	0.02185
16	16.8723	0.06893	0.02242
17	17.4399	0.06901	0.02389
18	14.2175	0.05003	0.01798
Ort.Değ. + St.H.	15.1169 0.3131	0.05753 0.0020	0.01948 0.0004



TABLO I-b : Tiroidektomize Grup In Vitro Sayım Sonuçları.  
(% tutulma olarak).

Sıçan Sayısı	Tükürük Bezi	Kas
1	0.0996	0.02401
2	0.1046	0.02661
3	0.1008	0.02618
4	0.0934	0.02550
5	0.1017	0.02925
6	0.1105	0.02921
7	0.0953	0.02854
8	0.1115	0.03060
9	0.0974	0.02750
10	0.0965	0.02605
11	0.1097	0.02945
12	0.0986	0.02684
13	0.0997	0.02789
14	0.0965	0.02596
15	0.0974	0.02692
16	0.1010	0.02876
17	0.0560	0.02861
18	0.0942	0.02558
Ort.Değ. $\bar{x}$ St.H.	0.10022 0.0013	0.02741 0.0004

TABLO I-c : Saliverektomize Grup In Vitro Sayım Sonuçları .  
(% tutulma olarak)

Sıçan Sayısı	Tiroid	Kas
1	13.3502	0.01942
2	13.9285	0.02025
3	15.1036	0.02303
4	15.2685	0.02357
5	14.3742	0.01997
6	15.6842	0.02321
7	15.7941	0.02397
8	15.8873	0.02446
9	15.9361	0.02426
10	16.3447	0.02472
11	15.2396	0.02459
12	16.5348	0.02485
13	16.9979	0.02594
14	16.9884	0.02563
15	17.4199	0.02590
16	17.6554	0.02600
17	14.8666	0.02006
18	15.4346	0.02377
Ort.Değ. $\bar{x}$ St.H.	15.7115 0.2759	0.02353 0.0004

İn vivo (boyun) <sup>131</sup>I sayım sonuçları (% tutulma olarak) Tablo II 'de görülmektedir.

TABLO II : İn Vivo Sayım Sonuçları (% tutulma olarak) .

Sıçan Sayısı	Kontrol grup boyun bölgesi	Saliverektomize grup boyun bölgesi	Tiroidektomize grup boyun bölgesi
1	12.9105	13.0032	0.07015
2	12.9523	13.8966	0.07342
3	12.9987	14.9056	0.06805
4	13.9991	15.0020	0.06168
5	14.2376	13.8740	0.06763
6	13.3297	15.6003	0.07512
7	14.5362	15.7141	0.06098
8	14.8744	15.8033	0.06574
9	14.9886	15.8874	0.06216
10	15.1223	15.9872	0.06481
11	15.6247	14.7345	0.07296
12	14.3586	16.0123	0.06631
13	15.7725	16.3426	0.06557
14	16.2650	16.2997	0.06466
15	16.3100	16.9331	0.06635
16	16.8002	17.2925	0.06743
17	17.0002	14.2267	0.06372
18	13.6504	14.9746	0.06229
Ort.Değ. $\pm$ St.H.	14.7628 0.3130	15.3605 0.2658	0.06661 0.0009

Üç gruba ayrılan sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyattan 17 gün sonraki ağırlıkları (gr olarak) Tablo III-a, Tablo III-b, Tablo III-c de görülmektedir.

TABLO III-a : Kontrol Grubun Ameliyat Öncesi ve Ameliyattan 17 Gün Sonraki Ağırlıkları (gr olarak).

Sıçan Sayısı	Ameliyat öncesi ağırlık	Ağırlık artış miktarı	Ameliyat sonrası ağırlık
1	93	47	140
2	84	58	142
3	98	54	152
4	96	55	151
5	86	62	148
6	87	60	147
7	94	60	154
8	83	63	146
9	85	57	142
10	82	64	146
11	83	67	150
12	87	62	149
13	90	58	148
14	85	64	149
15	91	62	153
16	93	48	141
17	81	63	144
18	84	61	145
Ort.Değ. $\bar{x}$ St.H.	87.89 1.22	59.16 1.26	147.06 0.98

TABLO III-b : Saliverektomize Grubun Ameliyat Öncesi ve Ameliyattan 17 Gün Sonraki Ağırlıkları (gr olarak) .

Sıçan Sayısı	Ameliyat öncesi ağırlık	Ağırlık artış miktarı	Ameliyat sonrası ağırlık
1	93	51	144
2	84	59	143
3	88	52	140
4	96	47	143
5	86	55	141
6	87	58	145
7	94	49	143
8	83	57	140
9	85	60	145
10	92	50	142
11	83	53	136
12	88	51	139
13	90	51	141
14	85	53	138
15	91	56	147
16	93	62	155
17	87	47	134
18	94	56	150
Ort.Değ. + St.H.	88.83 0.98	53.72 1.03	142.56 1.16

TABLO III-c : Tiroidektomize Grubun Ameliyat Öncesi ve Ameliyattan 17 Gün Sonraki Ağırlıkları (gr olarak) .

Sıçan Sayısı	Ameliyat öncesi ağırlık	Ağırlık artış miktarı	Ameliyat sonrası ağırlık
1	88	33	121
2	89	35	124
3	98	25	123
4	86	43	129
5	95	37	132
6	87	38	125
7	93	49	142
8	89	45	134
9	87	54	141
10	95	38	133
11	96	44	140
12	98	30	128
13	100	30	130
14	89	38	127
15	97	34	131
16	93	43	136
17	86	34	120
18	90	39	129
Ort.Değ. $\bar{x}$ St.H.	92.00 1.09	38.27 1.69	130.28 1.55

Kontrol grup ve tiroidektomize grubun tükrük bezi ağırlıkları (mg olarak) Tablo IV de görülmektedir.

TABLO IV : Kontrol ve Tiroidektomize Grup Tükrük Bezi Ağırlıkları (mg olarak).

Sıçan Sayısı	Kontrol grup Tükrük bezi ağır.	Tiroidektomize grup Tükrük bezi ağır.
1	215	190
2	210	198
3	223	189
4	219	197
5	203	201
6	225	203
7	217	195
8	209	205
9	208	207
10	213	194
11	221	199
12	212	191
13		194
14		195
Ort.Değ. $\bar{x}$ St.H.	214.58 1.91	197.00 1.47

*In vitro* (tiroid, tükrük bezi, kas) sayımların istatistiksel bulguları  
Tablo V (A-B-C-D-E-F-G) 'de görülmektedir.

TABLO V : *In Vitro* (Tiroid, Tükrük Bezi, Kas) Sayım İstatistiksel Tabloları.

A	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Tükrük Bezi	0.00007	0.00865
	Kontrol Grup-Kas	0.00000	0.00190

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

B	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Tiroidektomize Grup-Tükrük Bezi	0.00003	0.00553
	Tiroidektomize Grup-Kas	0.00000	0.00173

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

C	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Tükrük Bezi	0.00007	0.00865
	Tiroidektomize Grup-Tükrük Bezi	0.00003	0.00553

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.



D	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Kas	0.00000	0.00190
	Tiroidektomize Grup-Kas	0.00000	0.00173

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

E	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Tiroid	1.76275	1.32768
	Saliverektomize Grup-Tiroid	1.36894	1.17002

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p > 0.05$  olup, önemsiz bulunmuştur.

F	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Kas	0.00000	0.00190
	Saliverektomize Grup-Kas	0.00000	0.00218

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.01$  olup, önemli bulunmuştur.

G	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Saliverektomize Grup-Kas	0.00000	0.00218
	Tiroidektomize Grup-Kas	0.00000	0.00173

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.01$  olup, önemli bulunmuştur.

*In vivo* (boyun) sayımların istatistiksel bulguları Tablo VI (A-B-C) da görülmektedir.

TABLO VI : *In Vivo* (Boyun) Sayım İstatistiksel Tablosu .

A	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Boyun	1.76165	1.32727
	Saliverektomize Grup-Boyun	1.27039	1.12712

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p > 0.05$  olup, önemsiz bulunmuştur.

B	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Kontrol Grup-Boyun	1.76165	1.32727
	Tiroidektomize Grup-Boyun	0.00002	0.00411

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

C	Karşılaştırılan Gruplar	Varyans	St. Sapma
	Saliverektomize Grup-Boyun	1.27039	1.12712
	Tiroidektomize Grup-Boyun	0.00002	0.00411

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

Her üç gruptaki sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ağırlıkları ile ağırlık artış miktarına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo VII (A-B) de görülmektedir.

TABLO VII : Sıçanların Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Sonrası Ağırlıklarının İstatistiksel Tablosu.

A	Karşılaştırılan Gruplar	Fark Ortalaması	Fark Hatası
	Kontrol Grup - Ameliyat Öncesi	59.17	1.27
	Kontrol Grup - Ameliyat Sonrası		
	Saliverektomize Grup-Ameliyat Öncesi	53.72	1.04
	Saliverektomize Grup-Ameliyat Sonrası		
	Tiroidektomize Grup-Ameliyat Öncesi	38.28	1.69
	Tiroidektomize Grup-Ameliyat Sonrası		

İstatistiksel olarak eşler arası fark kontrolünde üç grup içinde  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

TABLO VII : Sıçanların Ağırlık Artış Miktarının İstatistiksel Tablosu.

B	Karşılaştırılan Gruplar	Fark Ortalaması	Fark Hatası
	Kontrol grup Ağırlık artış miktarı	5.4444	1.6371
	Saliverektomize grup Ağırlık artış miktarı		
	Kontrol grup Ağırlık artış miktarı	20.8889	2.1129
	Tiroidektomize grup Ağırlık artış miktarı		
	Saliverektomize grup Ağırlık artış miktarı	15.4444	1.9846
	Tiroidektomize grup Ağırlık artış miktarı		

İstatistiksel olarak ortalamalar arası karşılaştırmada birinci gruptakiler arasındaki fark  $p < 0.01$  ile ikinci ve üçüncü gruplar arasındaki fark ise  $p < 0.001$  ile önemli bulunmuştur.

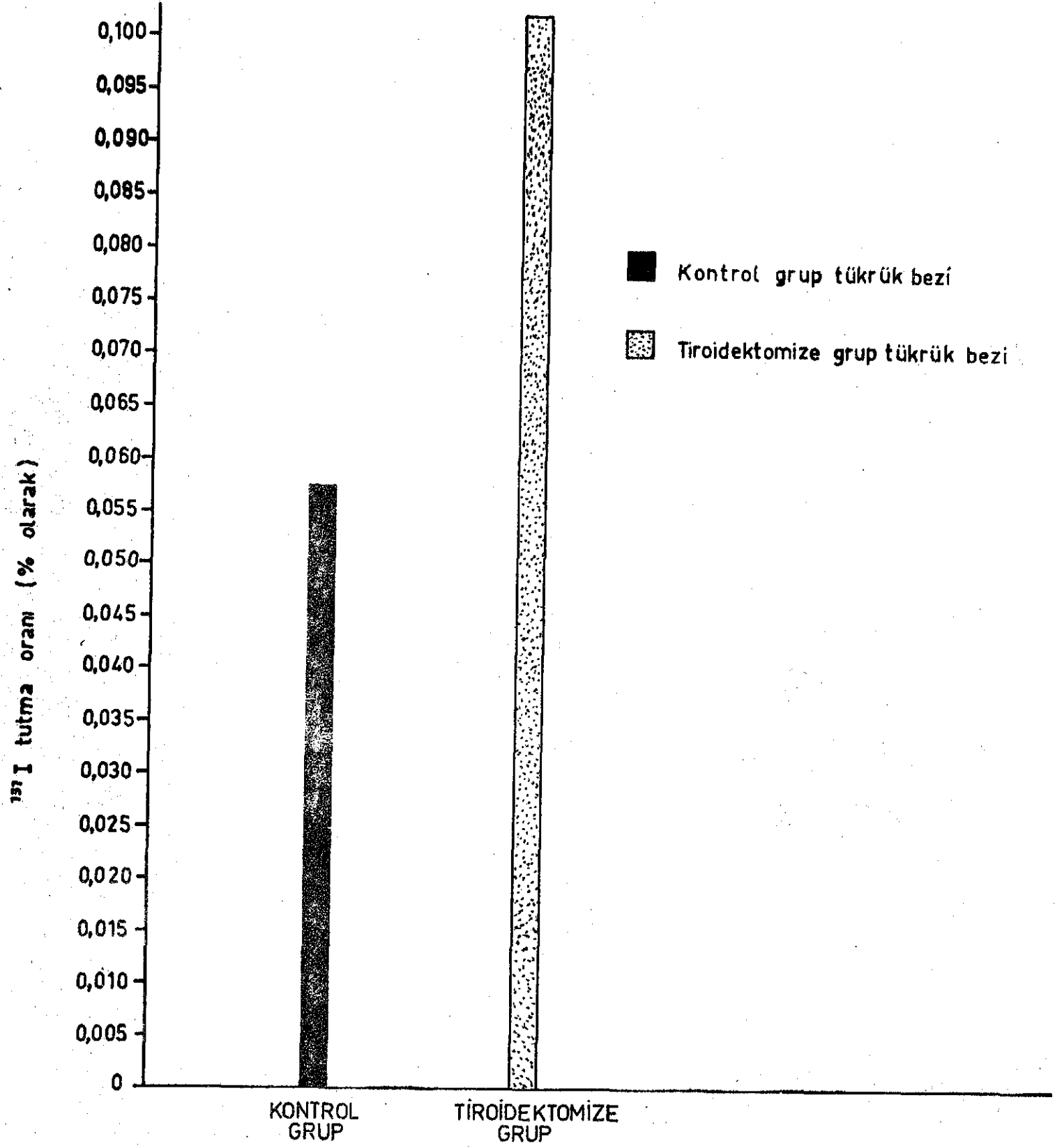
Kontrol ve tiroidektomize grubun tükürük bezi ağırlık farkına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo VIII de görülmektedir.

TABLO VIII : Kontrol ve Tiroidektomize Grubun Tükürük Bezi Ağırlıkları İstatistiksel Tablosu.

Karşılaştırılan Gruplar	Fark Ortalaması	Fark Hatası
Kontrol grup tükürük bezi ağırlığı	17.5833	2.3834
Tiroidektomize grup tükürük bezi ağırlığı		

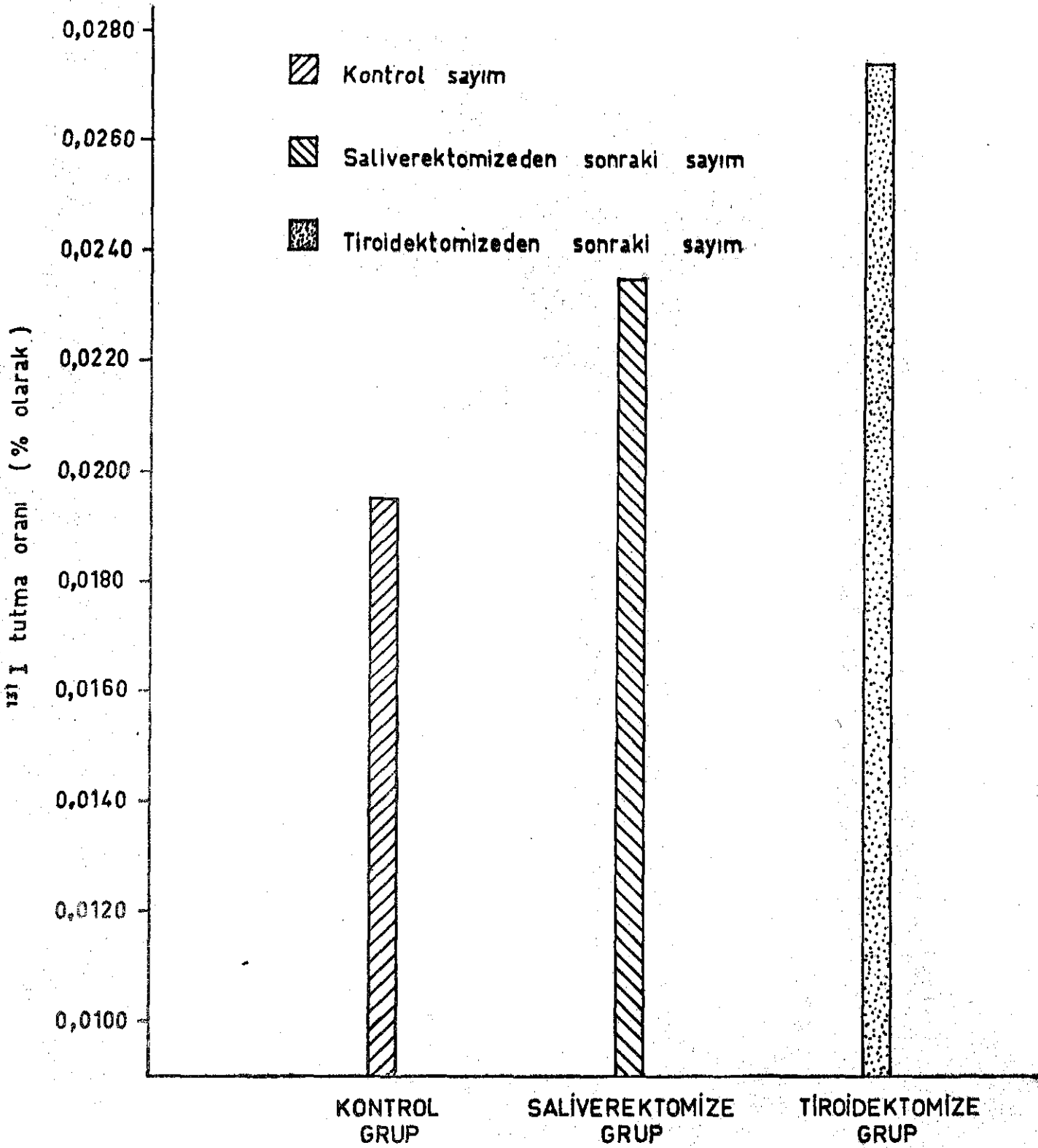
İstatistiksel olarak ortalamalar arası karşılaştırmada  $p < 0.001$  olup, önemli bulunmuştur.

Kontrol grup ve tiroidektomize grubun in vitro olarak tükrük bezlerindeki  $^{131}\text{I}$  tutulma yüzdeleri Grafik I 'de görülmektedir.



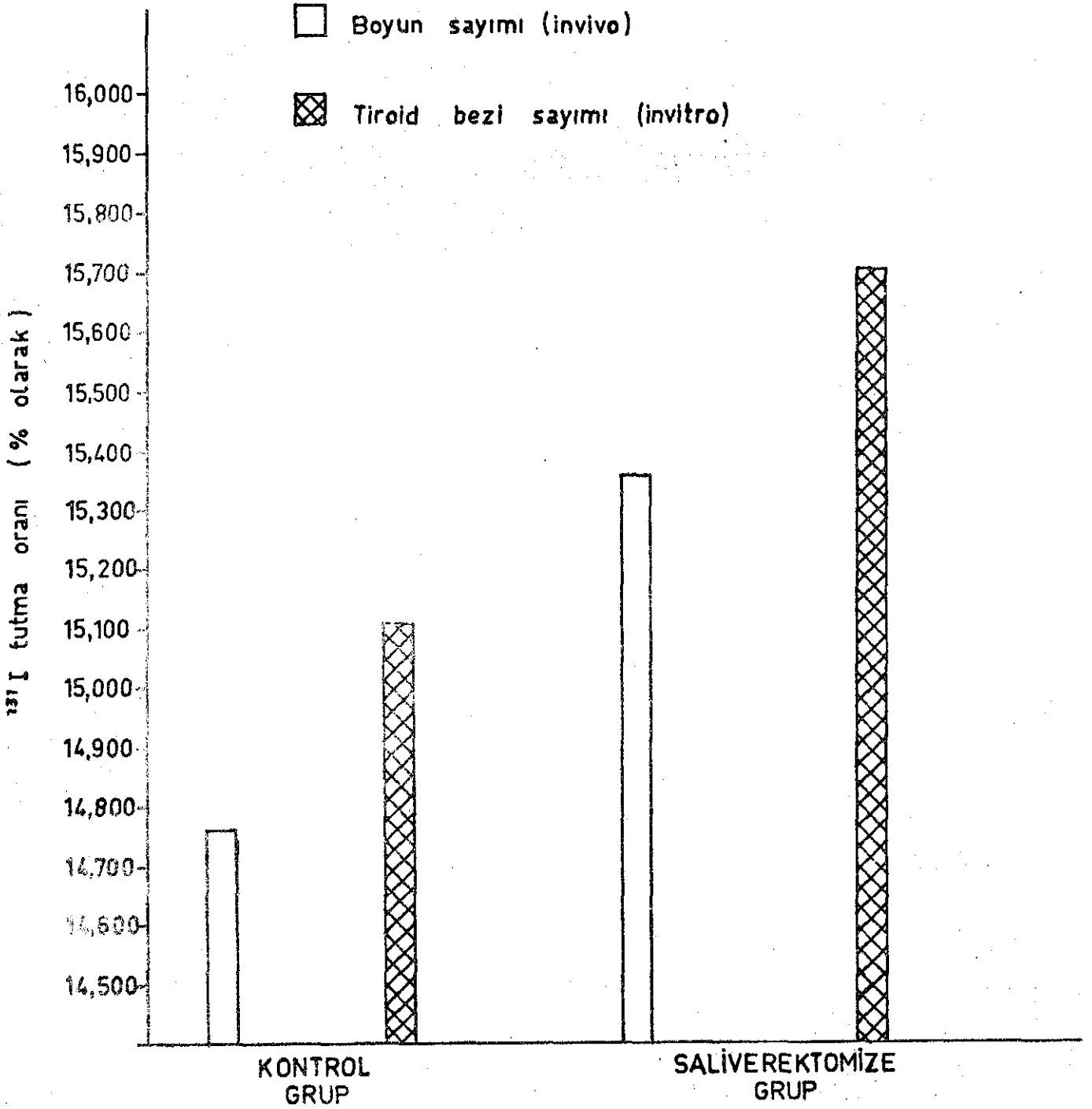
Grafik I : Tükrük bezinin  $^{131}\text{I}$  tutma oranı

Kontrol, saliverektomize ve tiroidektomize grupların in vitro olarak kaslarındaki  $^{131}\text{I}$  tutulma yüzdeleri Grafik II 'de görülmektedir.



Grafik II : Kasın  $^{131}\text{I}$  tutulma oranı

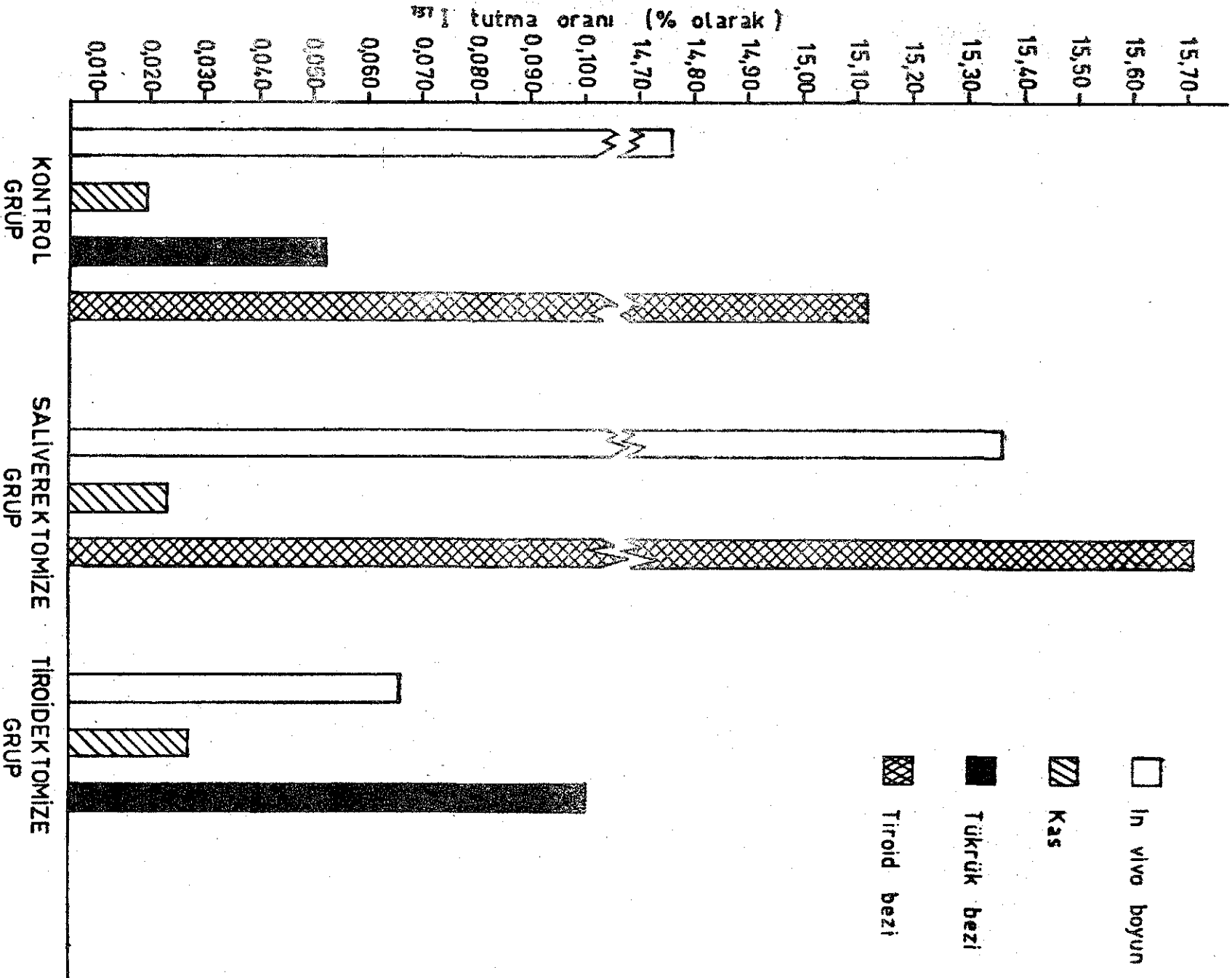
Kontrol grup ve saliverektomize grubun *in vivo* (boyun) ve *in vitro* (tiroid) olarak  $^{131}\text{I}$  tutma yüzdeleri Grafik III 'de görülmektedir.



Grafik III: *Invivo* (boyun) ve *invitro* (tiroid)  $^{131}\text{I}$  tutma oranları



Her üç grubun in vivo (boyun) ve in vitro (tiroid, tükürük bezi, kas) olarak  $^{131}\text{I}$  tutma yüzdeleri Grafik IV 'de görülmektedir.



Grafik IV: Sığanda in vivo (boyun) ve in vitro (kas, tükürük bezi, tiroid)  $^{131}\text{I}$  tutulma yüzdeleri

## T A R T I Ş M A

Brankojenik organlar embriyolojik olarak brankial arkten kök olan organlardır. Bunun iki hücre tabakası vardır. Bunlardan, ektodermden tükrük bezleri, endodermden ise tiroid, timus ve paratiroid gelişir. Yapılan bazı çalışmalar sonunda, brankojenik organlardan birinin, gerektiği zaman, bir diğ erinin fonksiyonunu üzerine alabilme yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur<sup>8</sup>. Örneğin timusun, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde, paratiroidden de etkili olabildiği iddia edilmiştir. Brankojenik organlar arasında sıkı bir ilişkinin varlığına bir başka delilde timus hücrelerinin dönüşüm kapasitesidir. Normal şartlar altında veya özellikle tiroidektomiden sonra, timusta tiroid follikülleri karakterinde hücreler görmek mümkündür. Yani, tiroidektomiden sonra timusun, tiroidin iyot tutma fonksiyonunu üzerine almaya yöneldiği gösterilmiştir. O halde bir diğ er brankojenik organ olan tükrük bezlerinde bu yeteneğe sahip olması beklenebilir<sup>8</sup>.

Birçok araştırmacıların sıçanlarda tükrük bezlerinin<sup>131</sup>I tutmasına ilişkin çalışmalardan elde ettikleri sonuçların birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları, bazı araştırmacıların bulguları ile paralel gittiği halde, bazılarıyla büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin; in vitro deneyler sonunda biz sıçanda da tükrük bezlerinde<sup>131</sup>I toplanabildiği kanısına vardık. Bu, cevap aradığımız sorulardan biriydi. Çalışmamızda kontrol grubunda

bu toplanma oranı, vücut "back ground"u olarak alınan kastakinden ortalama 3.5 kere fazla (Tablo I-a); kontrol grubun tükrük bezi ve kaslarındaki <sup>131</sup>I tutulma yüzdeleri arasındaki fark ta istatistik olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo V-a). Bu bulgu Esposito'nun <sup>10</sup> deney sonuçlarıyla da uygunluk göstermektedir. Onun deneylerinde de, tükrük bezindeki tutulmanın, kastakinin 3 katı olduğu görülmektedir. Bir başka araştırmada ise timusun kastan ortalama 3.8 kere fazla ve submandibular tükrük bezinden ortalama 1.5 kere fazla oranda tutulma gösterdiği bulunmuştur <sup>8</sup>. Direkt olarak bu bulgularla ilgili bir başka araştırmaya rastlanmamıştır. "Genel Bilgiler" bölümünde daha açık olarak anlatıldığı gibi sıçan tükrük bezlerinde tutulma olduğunu belgeleyen araştırmaların <sup>6,7,10,14</sup> yanında, olmadığını iddia edenler <sup>9,15,25,27</sup> de vardır.

Deneylelerimizde, tiroidektomiden sonra kontrollara göre hem tükrük bezlerinin hem de kasın <sup>131</sup>I tutma oranının (Tablo I-b) yükseldiği görülmektedir. Bu durumda tükrük bezindeki tutulma, kastakinden ortalama 3.6 kere yüksektir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak da önemlidir ( $p < 0.001$ ) (Tablo V-b). Aynı zamanda tiroidektomize grubun tükrük bezindeki tutulmanın, kontrollerdakinden ortalama 1.74 kere yüksek olduğu görülmektedir (Grafik I). Bu fark da istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.001$ ) (Tablo V-c). Bu durum herhangi bir şekilde tiroidin fonksiyon dışı kalması halinde tükrük bezlerinin normaldekinden daha etkin bir şekilde çalışarak <sup>131</sup>I konsantrasyonunu edebildiğini düşündürmektedir. Yine kontrollerinkiyle karşılaştırmada tiroidektomize grubun kasındaki tutulma oranı, kontrol grubundakinden ortalama 1.4 kere yüksek bulunmuştur (Grafik II). Gruplar arası karşılaştırmada bu fark ta istatistik olarak önemlidir ( $p < 0.001$ ) (Tablo V-d). Bu durum kanımızca dolaşımdaki <sup>131</sup>I konsantrasyonunun artması dolayısıyla, dokularda tutulan miktarın da artmasından ileri gelmektedir.

Tükrük bezi çıkartılan gruptaki sonuçları (Tablo I-c) inceleyecek olursak kontrol gruba nazaran, bu grubun tiroid bezlerindeki tutulmada oran olarak önemli bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo V-e). Yalnız kas tutulmaları arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ( $p < 0.01$ ) (Tablo V-f). İlaveten saliverektomize ve tiroidektomize grubun kas tutulmaları arasında da istatistik olarak önemli fark vardır ( $p < 0.01$ ) (Tablo V-g). Bunun sebebinin yukarıda da değinildiği gibi, dolaşımdaki <sup>131</sup>I konsantrasyonunun artması olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmak istediğimiz konulardan biri de tükrük bezindeki tutulmanın tiroid bezindeki tutulma yanında ne oranda önem taşıdığı idi. Bunu açıklamak amacıyla in vivo sayım sonuçlarını inceledik.

In vivo olarak boyun bölgesi sayım sonuçları tablo II de görülmektedir. Burada mühim olan nokta, saliverektomize grupla kontrol grubun, boyun bölgele-  
rindeki <sup>131</sup>I tutulma oranları arasında fark olup olmadığı idi. Bu sonuçlar aynı grupların in vitro tiroid sayımları ile karşılaştırmalı olarak grafik III de görülmektedir. İstatistik olarak incelendiğinde kontrol ve saliverektomize grupların in vivo boyun sayımları ( $p > 0.05$ ) (Tablo VI-a) ve aynı grupların in vitro olarak tiroid sayımları arasındaki fark ( $p > 0.05$ ) (Tablo V-e) önemsiz bulunmuştur. O halde her ne kadar tükrük bezleri <sup>131</sup>I tutuyorsa da bu tiroid-  
deki tutulma yanında önemsiz kalmakta ve sayım sonuçlarını etkilememektedir. Diğer taraftan beklenildiği gibi, tiroidektomize grup boyun sayımları ile, kontrol ve saliverektomize grup boyun sayımları arasındaki fark ta istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. İkisinde de ( $p < 0.001$ ) dir. (Tablo VI-b) (Tablo VI-c).

Her üç gruptaki sıçanların in vivo (boyun) ve in vitro (tiroid, tükrük bezi, kas) olarak <sup>131</sup>I tutulma oranları, toplu halde grafik IV de görülmektedir.

Literatürdeki deneylerde başlangıç ağırlığı 190-250 gr. arasında olan erişkin sıçanların kullanıldığını saptadık<sup>4,6,9,12</sup>. Biz deneylerimizde daha genç sıçanları kullanmayı tercih ettik. Çünkü kanımızca bu yaş grubu endokrin ve metabolik cevapları incelemek yönünden en uygun olanıydı. Sıçanlar erişkin yaşa gelmeden deney yapabilmek amacı ile de kronik deneyler yerine akut deneyler yapma yoluna gittik.

Her üç grup içinde sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ağırlıkları incelenmiş (Tablo III-a, Tablo III-b, ve Tablo III-c) ve aralarında önemli fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo VII-a). Yani sıçanlar gelişme çağında olmaları sebebiyle kilo almağa devam etmişlerdir. Fakat kontrol gruba göre hem saliverektomize hem de tiroidektomize gruptaki sıçanların daha az kilo aldığı gözlenmiştir (Tablo III-a, Tablo III-b, Tablo III-c). Bununla ilgili istatistiksel bulgular Tablo VII-b de görülmektedir. Saliverektomize grupla kontrol grup arasındaki ağırlık artış farkı istatistiksel olarak  $p < 0.01$  ile, tiroidektomize grupla kontrol grup arasındaki ağırlık artış farkı da  $p < 0.001$  ile önemlidir. Bu fark, tiroidektomize grupta tiroid hormonu noksanlığının büyüme ve gelişme üzerindeki etkisine bağlıdır. Saliverektomize gruptaki bu ağırlık farkını açıklayacak durumda değiliz. Ancak uzun süredir bilindiği gibi tükrük bezlerinde NGF (nerve growth factor) olarak bilinen bir sinir büyüten madde vardır. Bunun noksanlığı halinde deney hayvanlarında aşikâr bir gelişme geriliği görülebilmektedir<sup>50</sup>.

Ayrıca her iki ameliyatlı grup arasında da ağırlık artışı yönünden önemli fark vardı ( $p < 0.001$ ) (Tablo VII-b). Bunun <sup>131</sup>I tutulması yönünden önemli olup olmadığı düşünülebilir. Fakat literatürdeki diğer bazı araştırmalarda da <sup>6,10</sup> deney hayvanlarına, ağırlık farkı gözetilmeksizin 10-20  $\mu$ Ci lik bir standart dozun enjekte edildiği görülmüş ve deneylerimizdeki kadar az bir ağırlık farkının sonuçları etkilemeyeceği düşünülmüştür.

Literatürdeki deneylerde sayımlar genellikle enjeksiyondan sonraki ilk saatler, hatta ilk dakikalar içinde yapılmış ve <sup>131</sup>I 'in zamansal tutulma yüzdeleri gözlenmiştir<sup>10,49</sup>. Sıçanın tükrük bezindeki maksimum iyodür konsantrasyonuna muhtemelen ilk 10 dakika içinde faredekine ise, 20 dakikada ulaşıldığı söylenmiştir<sup>49</sup>. Bir başka çalışmada intravenöz enjeksiyondan sonraki ilk 24 saat içinde başlangıçta toplanan <sup>131</sup>I 'in % 50 - 60 oranında atıldığı belirtilmiştir<sup>51</sup>. Buna rağmen tiroid bezindeki tutulmanın 24 saat sonra zirveye ulaştığı bilindiğinden ve amaçlarımızdan biri de tiroiddeki tutulma yanında tükrük bezindeki tutulmanın önemli olup olmadığını incelemek olduğundan; biz sayımlarımızı enjeksiyondan 24 saat sonra yapmayı uygun gördük.

Literatür taraması sonunda sıçanda tiroidektomiden sonra özellikle submandibular tükrük bezlerinin atrofiye uğradığı şeklinde genel bir kanıya varılmaktadır. "Genel Bilgiler" bölümünde daha geniş olarak anlatıldığı üzere, atrofinin ana sebebi seröz tüp hücrelerinin küçülmesidir<sup>8,9,13</sup>. Bu bulgular deney sonuçlarımızla da uygunluk göstermektedir. Biz atrofi kriteri olarak ağırlığı ele aldık ve kontrol ile tiroidektomize grubun sayım yapıldığı andaki, tükrük bezi ağırlıklarını (Tablo IV) karşılaştırdık. Aralarında istatistiksel olarak önemli fark bulduk ( $p < 0.001$ ) (Tablo VIII). Diğer taraftan, atrofiye rağmen <sup>131</sup>I tutulma oranında bir artış gözledik. Literatürde sıçanda bu bulgunun paralelinde olan bir araştırmanın yanında<sup>8</sup>, atrofiye rağmen <sup>131</sup>I tutulma oranının değişmediğini belgeleyen bir araştırmada vardır<sup>9</sup>.

Bizim deney sonuçlarımıza göre ya tükrük bezlerinin seröz tüpleri, sıçanlarda iddia edildiği gibi doğumdan sonraki devrede yavaş gelişmekte<sup>7</sup> veya bazı araştırmacıların düşündüğü şekilde<sup>15,41</sup>, <sup>131</sup>I toplanması seröz tüplerde olmamaktadır. Bu sorunun esas çözümü herhalde ileri histolojik çalışmaları gerektirmektedir.

## Ö Z E T

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar sonunda, brankojenik organlardan (tiroid, timus, paratiroid) birinin, gerektiği zaman bir diğerinin fonksiyonunu üzerine alabilme yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur. Bir diğer brankojenik organ olan tükrük bezlerinin de tiroidin iyot tutma kabiliyeti yönünden, böyle bir etkileşime konu olup olmadığı düşünülmüş ve araştırmalardan çeşitli memelilerin tükrük bezlerinde bir konsantrasyon farkına karşı iyodun toplanabildiği bulunmuştur.

Biz çeşitli araştırmalar sonucunda, çelişkili bulgularla karşılaşılana sığıncılarla çalışarak, tükrük bezlerinde iyot toplanması olup olmadığını saptamak istedik. Ayrıca, eğer toplanma varsa, tiroid fonksiyonlarının araştırılmasında sıklıkla kullanılan iyot yakalama testinin değerlendirilmesinde, anatomik yakınlığı dolayısıyla tükrük bezlerinin bir katkısı olup olmadığını belirlemenin yararlı olacağını düşündük. Bu amaçla kontrol, saliverektomize (tükrük bezleri çıkartılan), tiroidektomize (tiroidleri çıkartılan) genç sığıncılara ameliyattan 17 gün sonra 10  $\mu\text{Ci}$   $^{131}\text{I}$  vererek 24 saat sonra sayım yapıp in vivo (boşun) ve in vitro (tiroid, tükrük bezi, kas) olarak  $^{131}\text{I}$  aktivitesini karşılaştırdık.

In vitro deneylerle, sığıncıda tükrük bezlerinde iyot toplanabildiği ve tiroidin fonksiyon dışında kalması halinde tükrük bezlerinin etkin bir şekilde çalışarak kontroldakinden daha yüksek oranda iyot konsantre edebildiği sonucuna vardık. In vivo deneylerden sonra ise tükrük bezlerindeki iyot tutma oranının, tiroiddeki tutulma yanında önemsiz kaldığını ve sayım sonuçlarını etkilemediğini saptadık. Ayrıca kontrol ve tiroidektomize grubun, atrofi kriteri olarak alınan tükrük bezi ağırlıkları arasında, önemli fark bulunmasına rağmen, tiroidektomize grubun tükrük bezinde  $^{131}\text{I}$  tutulma oranında bir artış olduğunu gözledik.

K A Y N A K L A R

1. Taurog, A., Potter, G.D. and Chaikoff, I.L. : The effect of hypophysectomy and of TSH on the mouse submaxillary iodide pump. *Endocrinology*, 64: No. 6, 1038, 1959.
2. Wolff, J. : Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol. Review*, 44: 45, 1964.
3. Ruch, T.C., Patton, H.D. : *Physiology and Biophysics III*, Ch II, 20<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company, 1973.
4. Brown, J. : Extra-thyroidal iodide metabolism in the rat. *Endocrinology*, 58: 68, 1956.
5. Myant, V.B. : Iodine metabolism of salivary glands. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 85: 208, 1960.
6. Watts, R. : Metabolism of  $^{131}\text{I}$  by the chronically salivariectomized rat. *Amer. J. Physiol.*, 184: 365, 1956.
7. Brown - Grant, K. : Extra thyroidal iodide concentrating mechanism. *Physiol. Review*, 41: 189, 1961.
8. Csaba, G., Réti, I. and Fischer, J. : Effect of pineal body on thyroid-thymus correlations. *Acta Med. Acad. Scien. Hunga.*, 27: 183, 1970.
9. Brown - Grant, K. : Failure to demonstrate a concentration of iodide by the submandibular gland of the rat. *J. Physiol.*, 165: 519, 1963.
10. Esposito, E.J. :  $^{131}\text{I}$  concentration in submaxillary glands and other tissues of rats. *J. Dent. Res.*, 49: 459, 1970.
11. Fawcett, D.M., Kirkwood, S. : Role of the salivary glands in extrathyroidal iodine metabolism. *Science*, 120: 547, 1954.
12. Tong, W., Potter, G.D. and Chaikoff, I.L. : Concerning the role of the salivary gland in the metabolism of intravenously injected diiodotyrosine. *Endocrinology*, 57: 636, 1955.



13. Houssay, A.B. : Nervous and hormonal control of the structure and  $^{131}\text{I}$  uptake by the submaxillaries. *Ala. J. Med. Sci.*, 3: 312, 1966.
14. Maqsood, M., Reineke, E.P. : In vitro uptake of iodine-131 by salivary glands, stomach and placenta. *Nature*, 188: 952, 1960.
15. Logothetopoulos, J.H. and Myant, N.B. : Concentration of radio-iodine and  $^{35}\text{S}$  thiocyanate by the salivary glands. *J. Physiol.*, 134: 189, 1956.
16. Zarrow, M.X., Yochim, J.M. : *Experimental Endocrinology A Sourcebook of Basic Techniques*. Ch 8, 2<sup>nd</sup> Edition, Acad. Pres. Inc., 1965.
17. Guyton, A.J. : *Textbook of Medical Physiology*. Ch 77, 4<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company, 1971.
18. Chace Greene, E. : *Anatomy of the Rat*. Hartner Publishing Company, 1963.
19. Burger, A.S.V. and Emmelin, N.G. : *Physiology of the Salivary Gland Monographs of the Physiological Society, Number-8, 1<sup>st</sup> Edition*, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1961.
20. Mountcastle, V.B. : *Medical Physiology, Part 12, 13<sup>th</sup> Edition*, The C.V. Mosby Company, 1974.
21. Harper, H.A. : *Review of Physiological Chemistry, Ch 20, 12<sup>th</sup> Edition*, Lange Medical Publications, 1969.
22. Williams, R.H. : *Textbook of Endocrinology, Ch 4, 5<sup>th</sup> Edition*, W.B. Saunders Company, 1974.
23. Ruegamer, W.R. : Lack of synergistic relationship between thyroid and salivary gland function. *Proc. of the Soc. Exp. Biol. and Med.*, 90: 146, 1955.
24. Freinkel, N. and Ingbar, S.H. : Concentration gradients for inorganic  $^{131}\text{I}$  and chloride in mixed human saliva. *J. Clin. Invest.*, 32: 1077, 1953.
25. Burgen, A.S.V. and Seeman, P. : The secretion of iodide in saliva. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 35: 481, 1957.
26. Schiff, L., Stevent, C.D., Molle, W.E. : Gastric (and salivary) excretion of radioiodine in man. *J. Natn. Cancer Inst.*, 7: 349-354, 1943.
27. Cohen, B., Myant, N.B. : Concentration of salivary iodine, a comparative study. *J. Physiol.*, 145: 595, 1959.
28. Houssay, A.B., Alberti, F.R. : Sexual difference in the  $^{131}\text{I}$  uptake by the submaxillary glands in A<sub>2</sub>G mice. *Lat. Am. Acta Physiol.*, 11: 190, 1961.
29. Stolc, V., Knopp, J. and Stolcova, E. : Iodine concentration and content in the organs of rat during postnatal development. *Biol. of the Neon.*, 23: No 1-2, 35, 1973.

30. Alberti, R.F., Cantis, S.M. and Houssay, A.B. : Effects of thyroidectomy upon  $I^{131}$  uptake by the submaxillary glands in  $A_2G$  mice. *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 14: 5, 1964.
31. Ferguson, M.M. and Stephen, K.W. : Sex differences in the autoradiography pattern of  $I^{125}$  iodide uptake in mouse submandibular salivary gland. *Arch. Oral Biol.*, 17: 1117, 1972.
32. Brown - Grant, K. and Taylor, W. : The relation between structure and the concentration of iodide by the submandibular glands of mice and hamsters. *J. Physiol.*, 165: 508, 1963.
33. Epper, C.E., Catanzaro, O.L. and Houssay, A.B. : Sexual difference in the  $I^{131}$  uptake by the salivary glands in the hamster. *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 14: 269, 1964.
34. Peronace, A.A.V. and Houssay, A.B. : The role of autonomic innervation upon the  $I^{131}$  uptake by the submaxillary glands in hamsters. *Arch. Oral Biol.*, 15: 297, 1970.
35. Weiss, M., Weiss, G., Terroux, K.G. and Burgen, A.S.V. : Formation of iodinated protein in saliva. *Nature (London)*, 194: 186, 1962.
36. Mason, D.K., Harden, Mc. G., Alexander, W.D. : The salivary and thyroid glands. *Brit. Dent. J.*, 122: 485, 1967.
37. Stanbury, J.B., Chapman, E.M. : Congenital hypothyroidism with goitre, absence of an iodide concentrating mechanism. *Lancet*, May, 1162, 1960.
38. Papadopoulos, S., Harden, R. : The plasma inorganic iodine concentration in thyrotoxicosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 67: 808, 1966.
39. Freinkel, N. and Ingbar, S.H. : Further observations concerning the salivary transport of iodide. *N. Eng. J. Med.*, 252: 125, 1955.
40. Taluer, L.B., Coel, M.N., Lang, J.H. : Salivary secretion of iodine after urography. *Radiology*, 106: 263, 1973.
41. Cohen, B., Logothetopoulos, J.H. and Myant, N.B. : Autoradiographic localization of iodine-131 in salivary glands of the hamster. *Nature (London)*, 176: 1268, 1955.
42. Llach, J.L., Tramezzani, J.H. and Cordero Funes, J.R. : Sexual difference in the concentration of iodine-131 by the submaxillary glands of mice. *Nature (London)*, 188: 1204, 1960.
43. Muhler, J.C., Bixler, D., Shaffer, W.G. : Effect of replacement therapy on dental caries experience of radio thyroidectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 93: 328, 1956.
44. Stein, J.A., Feige, Y. and Hochman, A. : The salivary excretion of  $I^{131}$  in various thyroid states. *J. Lab. Clin. Med.*, 49: 842, 1957.
45. Halmi, N.S. and Stuelke, R.G. : Comparison of thyroidal and gastric iodide pumps in rats. *Endocrinology*, 64: 103, 1959.

46. Kowalewski, K. : Effect of testosterone propionate on thyroid and plasma uptake of  $I^{131}$  in castrated male mice treated or not with thiouracil. *Arch. Int. de Pharm. de Therapie*, 175: 123, 1968.
47. Fore, W., Kohler, P., Wynn, J. : Rapid redistribution of serum thyroxine during ether anesthesia. *J. Clin. Endoc.*, 26: 821, 1966.
48. Knigge, K.M., Goodman, R.S., Solomon, D.H. : Role of pituitary, adrenal and kidney in several thyroid responses of cold-exposed hamsters. *Amer. J. Phy.*, 189: 415, 1957.
49. Stephen, K.W., Harden, R. McG. and Robertson, J.W.K :  $I^{131}$  concentration in submandibular salivary glands of rats and mice. *J. Den. Res.*, 50: 979, 1971.
50. Montalcini, R.L., Angeletti, P.V. : Nerve Growth Factor. *Physiol. Review*. 48: 534, 1968.
51. Thomas, R., Scolt, J.K., Chiffelle, T.L. : Metabolism and toxicity of inhaled and injected  $I^{131}$  in rat. *Am. Ind. Hyg. Ass.*, 31: 213-19, 1970.