



**DENEYSEL HIPERTİROİDİ OLUŞTURULAN
RATLARDA MELATONİN UYGULAMASININ
İN VITRO İNTESTİNAL MOTİLİTE ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Esra ŞENTÜRK

Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Doktora Tezi-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN
RATLARDA MELATONİN UYGULAMASININ *İN VİTRO*
İNTESTİNAL MOTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Esra ŞENTÜRK

Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

ERZURUM

2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN RATLARDA
MELATONİN UYGULAMASININ *İN VİTRO*
İNTESTİNAL MOTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Esra ŞENTÜRK

Tez Savunma tarihi : 02.01.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebru BARDAŞ (Erzincan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Cebrail GÜRSUL (Erzincan Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2018**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Bezi	5
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	5
2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi	6
2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi	7
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentezi	8
2.1.4.1. Tiroid Hücrelerinden Tiroglobulin Oluşumu.....	8
2.1.4.2. İyodür İyonunun Oksidasyonu.....	9
2.1.4.3. Tirozinin İyotlanması ve Tiroid Hormonlarının Yapımı	11
2.1.4.4. Tiroglobulinin Depolanması	13
2.1.5. Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestlenmesi	14
2.1.6. Tiroid Hormonlarının Dokulara Taşınması	14
2.1.7. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	15
2.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri	16
2.1.9. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolik Etkileri.....	17
2.1.10. Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	17
2.1.10.1. Tiroid Hormonunun Büyümeye Etkisi	19

2.1.10.2. Tiroid Hormonunun Kalorijenik Etkisi.....	19
2.1.10.3. Tiroid Hormonlarının Vücut Mekanizmalarına Etkisi.....	20
2.1.10.3.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi	20
2.1.10.3.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi	20
2.1.10.3.3. Vitamin Gereksinimine Etkisi	20
2.1.10.3.4. Vücut Ağırlığına Etkisi	21
2.1.10.4. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Etkileri	21
2.1.10.5. Tiroid Hormonunun Solunum Üzerine Etkileri	22
2.1.10.6. Tiroid Hormonunun Metabolik Etkileri.....	22
2.1.10.7. Tiroid Hormonunun Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	23
2.1.10.8. Tiroid Hormonunun Kas İşlevleri Üzerine Etkisi.....	24
2.1.10.9. Tiroid Hormonunun Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	24
2.1.10.10. Tiroid Hormonunun Diğer Endokrin Bezler Üzerine Etkisi.....	24
2.2. İnce Bağırsaklar	24
2.2.1. İnce Bağırsak Anatomisi.....	24
2.2.2. İnce Bağırsak Histolojisi.....	25
2.2.3. İnce Bağırsak Bölümleri	29
2.2.3.1. Duodenum.....	29
2.2.3.2. Jejunum	30
2.2.3.3. İleum	30
2.2.4. İnce Bağırsak Fizyolojisi	30
2.2.4.1. İnce Bağırsaklarda Sindirim ve Emilim.....	31
2.2.4.1.1. İnce Bağırsaklarda Karbonhidratların Sindirim ve Emilimi.....	31
2.2.4.1.2. İnce Bağırsaklarda Proteinlerin Sindirim ve Emilimi.....	32
2.2.4.1.3. İnce Bağırsaklarda Yağların Sindirim ve Emilimi	33
2.2.4.1.4. İnce Bağırsaklarda Su ve Elektrolitlerin Sindirim ve Emilimi	34

2.2.4.1.5. İnce Bağırsaklarda Vitaminlerin ve Minerallerin Sindirim ve Emilimi	36
2.2.4.2. İnce Bağırsak Sekresyonları	36
2.2.4.2.1. Safra Salgısı	37
2.2.4.2.2. Gastrointestinal Hormonlar	38
2.2.4.2.3. İnce Bağırsak Motilitesi	39
2.2.4.3. Gastrointestinal Sistemin Elektriksel Aktivitesi	40
2.2.4.3.1. Gastrointestinal Sistem Düz Kasının Elektriksel Aktivitesi	40
2.2.4.3.2. Enterik Sinir Sistemi	41
2.3. Melatonin	45
2.3.1. Pineal Bez ve Melatonin	45
2.3.2. Gastrointestinal Kanal ve Melatonin	47
3. MATERYAL VE METOT.....	49
3.1. Deney Hayvanları	49
3.2. Deney Grupları	49
3.3. Numunelerin Hazırlanması	56
3.4. Kullanılan Etken Maddeler ve Dozları	57
3.5. Araştırmada Kullanılan Alet ve Malzemeler	59
3.6. Deney Protokolleri	61
3.7. İstatistiksel Analiz.....	71
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA.....	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
KAYNAKLAR	98
EKLER	108
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	108
EK-2. ETİK KURUL ONAYI.....	109



TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ' ye, tez çalışmalarında ve doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL'e, Tıp Fizyoloji ve Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı akademisyenlerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmamın her aşamasında destek ve bilgisini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Emin şENGÜL'e, tez çalışmamda ve doktora eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Hilal URAR'a Ağrı İbrahim een Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölüm Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Gamze YILMAZ' a bu çalışmayı 2017-6093 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve doktora eğitimim boyunca her türlü anlayışı ve desteği gösteren Ağrı İbrahim een Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü asistanlarına, sevgili aileme ve eşime teşekkür ederim.

Esra şENTÜRK

ÖZET

Deneysel Hipertiroidi Oluşturulan Ratlarda Melatonin Uygulamasının *In Vitro* İntestinal Motilite Üzerine Etkileri

Amaç: Bu çalışma ile, inhibitör etkili bir nöroendokrin hormon olan melatoninin, hipertiroidi oluşturulan ratların intestinal motilitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, 34 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğünden temin edildi. Fizyolojik şartlarda bakım beslemesi yapılan ratların, anestezi uygulamalarından sonra servikal dislokasyon ile ötenazi işlemi gerçekleştirildi. Çalışmamızda kullandığımız sıçanlar kontrol grubu (n=16), hipertiroidi oluşturulan grup (n=18) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Kontrol grubu, hiçbir şey uygulanmayan 1A (n=5), *in vitro* melatonin uygulanan 1B (n=5) ve *in vivo* melatonin uygulanan 1C (n=6) üç gruba ayrıldı. Hipertiroidi grubu, deneysel hipertiroidi oluşturulan grup 2A (n=6), deneysel hipertiroidi oluşturulduktan sonra *in vitro* melatonin uygulanan grup 2B (n=6) ve deneysel hipertiroidi oluşturulması ile *in vivo* melatonin uygulanan grup 2C (n=6) olacak şekilde üç alt gruba ayrıldı. Çevre dokulara zarar verilmeden abdomenleri açılan ratların ostium pilorikumdandan sonra duodenum dokuları izole edildi. Duodenum dokuları bağ doku ve kandan temizlendikten sonra hazırlanan kas şeritleri, Krebs solüsyonu bulunan 10 ml'lik izole organ banyosuna asılarak 1 gram (g) gerim uygulandı. 1 saatlik inkübasyon periyodunda 15 dk ara ile yıkama yapıldı. İnkübasyon periyodu sonunda banyoya asetilkolin (ACh, 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} M), potasyum klorür (KCl, 20, 40, 60, 80, 100 mM) ve *in vitro* melatonin gruplarında melatonin farklı dozlarda (Mel 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M) uygulandı.

Bulgular: Deneysel hipertiroidi oluşturulan ratların KCl ve ACh ile indüklenmiş izole duodenum dokularının verdiği kontraksiyon yanıtlarının önemli derecede arttığı belirlendi. Aynı şekilde *in vivo* melatonin uygulanan gruplarda da izole dokunun kontraksiyon yanıtlarında kontrol grubunda bulunan dokuların yanıtlarına göre anlamlı artışlar gösterdiği tespit edilirken, hipertiroidi oluşturularak *in vivo* melatonin uygulanan gruplarda hipertiroidi grubuna göre kontraksiyon yanıtlarında anlamlı bir düşüşün olduğu tespit edildi. *In vitro* melatonin uygulanan gruplarda ise KCl ve ACh'in submaksimal dozu ile birlikte uygulanan melatoninin farklı logaritmik dozlarına verilen yanıtlar değerlendirildi. Elde edilen bulgulara göre melatoninin farklı dozlarına verilen kontraksiyon yanıtlarının anlamlı olarak değişiklik gösterdiği tespit edildi.

Sonuç: Deneysel hipertiroidi oluşturulan ratlarda intestinal motilite üzerine *in vivo* melatonin uygulamasının kontraksiyon yanıtlarını azalttığı belirlendi. *In vitro* olarak banyo ortamına verilen melatoninin ise intestinal motilite üzerine farklı dozlarından anlamlı olarak kontraksiyon yanıtlarında artma ve azalmaların olduğu tespit edildi. Hipertiroidide artmış intestinal motilite üzerine melatonin hormonunun olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ACh, Duodenum, KCl, Melatonin, Rat.

ABSTRACT

The Effects of Melatonin Administration on *In Vitro* Intestinal Motility on Rats with Experimental Hyperthyroidism

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of melatonin, an inhibitory neuroendocrine hormone, on the intestinal motility of hyperthyroidized rats.

Materials and Methods: In this study, 34 Wistar-Albino male rats were obtained from the Ministry of Food, Agriculture and Livestock in Erzurum Veterinary Control Institute. After anesthesia, cervical dislocation and euthanasia treatment were performed in rats undergoing physiological conditions. We used two groups of rats, control group (n = 16) and hyperthyroidism group (n = 18), which we used in our study. The control group was divided into three groups: 1A (n = 5), 1B (n = 5) *in vitro* melatonin and 1C (n = 6) melatonin *in vivo*. Group 2B (n = 6), experimental hyperthyroidism group, group 2B (n = 6) *in vitro* melatonin and melatonin in group 2C (n = 6) *in vivo*. Duodenal tissues were isolated after ostium pyloricum in rats whose abdomens were opened without harming surrounding tissues. Muscle strips prepared after the duodenal tissues were cleaned of connective tissue and blood were suspended in a 10-ml isolated organ chamber containing Krebs solution and a 1-gram (g) extension was applied. Washing was carried out with an interval of 15 minutes in 1 hour incubation period. At the end of the incubation period, acetylcholine (ACh, 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} M), potassium chloride (KCl, 20, 40, 60, 80 and 100 mM) and melatonin in different doses (Mel 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} and 10^{-4} M) in melatonin groups *in vitro*.

Results: It was determined that the contraction responses of the isolated duodenal tissues induced by KCl and ACh increased significantly in experimental rats with hyperthyroidism. In the same way, it was found that in the groups treated with melatonin *in vivo*, there was a significant increase in the contraction responses compared to the responses of the tissues in the control group in the isolated tissue. It was found that hyperthyroidism significantly decreased the contraction responses compared with the hyperthyroidism group with the melatonin treated groups *in vivo*. In melatonin-treated groups, responses to different logarithmic doses of melatonin administered with subcutaneous doses of KCl and ACh were evaluated. According to the findings obtained, contraction responses to different doses of melatonin were found to vary significantly.

Conclusion: It was determined that *in vivo* administration of melatonin on intestinal motility decreased the contraction responses in experimental hyperthyroidism-induced rats. Melatonin given in the bath environment *in vitro* was found to increase or decrease significantly in contraction responses in different doses on intestinal motility. Hyperthyroidism is thought to be a positive effect of melatonin hormone on increased intestinal motility.

Key Words: ACh, Duodenum, KCl, Melatonin, Rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.	: Arter
ACh	: Asetilkolin
ANH	: Atrial Natriüretik Hormon
ATP	: Adenozin Trifosfat
C5	: 5. Servikal Vertebra
CCK	: Cholecystokinin
DGP	: Difosfogliserat
DIT	: Diiyodotironin
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
g	: Gram
GIP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT5	: Glukoz Taşıyıcı Protein
GLP-1-2	: Glukagon Benzeri Peptid 1-2
HCO₃⁻	: Bikarbonat
HIOMT	: Hidroksiindol-0-metil transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
I⁻	: İyodür
ICC	: İnterstisyel Kaja Hücreleri
IP₃	: İnozitol Trifosfat
KCl	: Potasyum Klorür
L1-3	: 1. ve 3. Lomber Vertebra
MIT	: Monoiyodotironin
NAT	: N-asetil Transferaz

Mel	: Melatonin
NIS	: Sodyum-iyodür Simporteri
NK	: Natural Killer Hücreler
N.	: Nervus
Na⁺	: Sodyum
rT₃	: Serbest Triiyodotironin
SD	: Standart sapma
T1	: 1. Torakal Vertebra
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tetraiyodotironin (Tiroksin)
TGB	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TPO	: Tiroid Peroksidaz
V.	: Ven
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide
\bar{X}	: Ortalama

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi.....	6
Şekil 2.2. Tiroid Bezi Histolojisi	8
Şekil 2.3. Tirozinin iyotlanması ve tiroid hormonlarının oluşumu	12
Şekil 2.4. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diyodotirozin (DIT) oluşumu	13
Şekil 2.5. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapıları	13
Şekil 2.6. Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki aktivasyonu ve sistemler üzerine etkileri.....	18
Şekil 2.7. İnce bağırsağın enine kesiti	29
Şekil 2.8. İnce bağırsaklardan su ve elektrolitlerin emilimi	35
Şekil 2.9. Enterik sinir sistemi.....	45
Şekil 3.1. İzole Organ Banyo Sistemi.....	56
Şekil 3.2. Ötenazi edilerek batını açılan rattan duodenum dokusunun izole edilmesi ...	70
Şekil 3.3. İzole organ banyo sistemine asılarak 1g'lık gerim uygulanan rat izole duodenum dokusu	71
Şekil 4.1. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.	73
Şekil 4.2. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri	74
Şekil 4.3. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.....	75
Şekil 4.4. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10^{-4} M ACh ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.....	76

Şekil 4.5. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.	77
Şekil 4.6. ACh'nin farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.	77
Şekil 4.7. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu doz cevap eğrisi.	79
Şekil 4.8. ACh'nin farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidli rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.	79
Şekil 4.9. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl ile indüklenmiş doz cevap eğrileri.....	80
Şekil 4.10. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10^{-4} M ACh ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.	81
Şekil 4.11. KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak <i>in vivo</i> melatonin uygulanan rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.....	82
Şekil 4.12. ACh'nin farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak <i>in vivo</i> melatonin uygulanan rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.....	83
Şekil 4.13. Kontrol, kontrol + <i>in vivo</i> melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi + <i>in vivo</i> melatonin gruplarında KCl ile indüklenmiş izole duodenum dokusu doz – cevap eğrileri.	84
Şekil 4.14. Kontrol, kontrol + <i>in vivo</i> melatonin, hipertiroidi ve hipertiroidi + <i>in vivo</i> melatonin gruplarında ACh ile indüklenmiş izole duodenum dokusu doz – cevap eğrileri.....	85
Şekil 4.15. Kontrol + <i>in vitro</i> melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal KCl (60 mM) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.	87

Şekil 4.16. Hipertiroidi + <i>in vitro</i> melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal KCl (60 mM) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.	87
Şekil 4.17. Kontrol + <i>in vitro</i> melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal ACh (10^{-4} M) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.	88
Şekil 4.18. Hipertiroidi + <i>in vitro</i> melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal ACh (10^{-4} M) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.	89

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Kontrol grubu, <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> uygulamaları.	54
Tablo 3.2. Hipertiroidi grubu, <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> uygulamaları.....	54
Tablo 3.3. Kullanılan Potasyüm Klorür (KCl) çözeltilerinin hazırlanışı.	57
Tablo 3.4. Kullanılan Asetilkolin (ACh) çözeltilerinin hazırlanışı.....	58
Tablo 3.5. Duodenum dokusu için kreps solüsyon içeriği.....	59
Tablo 3.6. Deneyde kullanılan cihazlar ve ait olduğu firma isimleri.....	61
Tablo 3.7. İzole organ banyo sisteminde kontrol grubu rat duodenum dokusu KCl uygulaması deney protokolü.....	62
Tablo 3.8. İzole organ banyo sisteminde kontrol grubu rat duodenum dokusu ACh uygulaması deney protokolü.....	63
Tablo 3.9. İzole organ banyo sisteminde kontrol + <i>in vitro</i> melatonin grubu rat duodenum dokusu KCl (60 mM) + Melatonin uygulaması deney protokolü.....	64
Tablo 3.10. İzole organ banyo sisteminde kontrol + <i>in vitro</i> melatonin grubu rat duodenum dokusu ACh (10^{-4} M) + Melatonin uygulaması deney protokolü.....	65
Tablo 3.11. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi grubu rat duodenum dokusu KCl uygulaması deney protokolü.....	66
Tablo 3.12. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi grubu rat duodenum dokusu ACh uygulaması deney protokolü.....	67
Tablo 3.13. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi + <i>in vitro</i> melatonin grubu (2B ₁ -2B ₆) rat duodenum dokusu KCl (60 mM) + melatonin uygulaması deney protokolü.....	68

Tablo 3.14. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi + <i>in vitro</i> melatonin grubu (2B ₁ -2B ₆) rat duodenum dokusu ACh (10 ⁻⁴ M) + melatonin uygulaması deney protokolü	69
Tablo 4.1. KCl'ün farklı dozlarla uyarılmış rat duodenum dokusu	73
Tablo 4.2. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.	73
Tablo 4.3. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl'ün kontraksiyon yanıtları.	75
Tablo 4.4. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10 ⁻⁴ M ACh'nin kontraksiyon yanıtları.	76
Tablo 4.5. KCl'ün farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.	76
Tablo 4.6. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.	77
Tablo 4.7. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu. .	78
Tablo 4.8. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış hipertiroidili rat duodenum dokusu.	79
Tablo 4.9. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl'ün kontraksiyon yanıtları.	80
Tablo 4.10. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10 ⁻⁴ M ACh'nin kontraksiyon yanıtları.....	80
Tablo 4.11. KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak <i>in vivo</i> melatonin uygulanan rat duodenum dokusu.....	82
Tablo 4.12. ACh'nin farklı dozlarıyla indüklenen hipertiroidi oluşturularak <i>in vivo</i> melatonin uygulanan rat duodenum dokusu.....	83
Tablo 4.13. KCl ile indüklenmiş izole duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları.....	84
Tablo 4.14. ACh ile indüklenmiş izole duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları.....	84

Tablo 4.15. Banyo ortamına melatonin ve KCl (60 mM)'ün birlikte uygulanması sonucu elde edilen duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtları.....	86
Tablo 4.16. Banyo ortamına melatonin ve ACh (10^{-4} M)'in birlikte uygulanması sonucu elde edilen duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtları.....	88



1. GİRİŞ

Tiroid bezi, insan vücudunda gram başına kan akış hızının yüksek olduğu organlardan biri olup C5-T1 arasında bulunur. Normal doku işlevleri için gereken en uygun metabolizma seviyesini sürdüren tiroid bezi, triiyodotironin (T₃) ve tetraiyodotironin (T₄) olmak üzere iki önemli hormon salgılamaktadır.^{1,2} Bu iki hormon bazal metabolik hızın düzenlenmesinde ilk olarak karaciğer sonrasında ise beyin, böbrek, kalp gibi birçok hedef organda önemli görevler almaktadır.³ Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve bağırsaktan karbonhidratların emilmesi üzerine etkileri bulunmaktadır.⁴

İnce bağırsaklar, sindirim kanalının en uzun bölümü olup kalın bağırsaklara sarılı bir şekilde abdominopelvik boşlukta bulunur. Gıda maddeleri için kimyasal sindirim ve emilim büyük çoğunluğu burada gerçekleşmektedir. İnce bağırsaklar duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır.^{5,6} Duodenum, ince bağırsakların C şeklindeki başlangıç bölümüdür. Pankreas ve safra kesesinden gelen enzimlerin kimus ile karışmasını sağlar. Jejunum, pek çok kıvrım (plika) ve villus içerir. Sindirim ve emilim görev almaktadır. İleum, emilimin büyük bir bölümü burada gerçekleştirilir.⁷⁻⁹ İnce bağırsaklarda karıştırıcı kasılmalar ve ilerletici hareketler meydana gelmektedir. Kimusun etkisi ile ince bağırsağın bir kısmı genişlediği zaman bağırsak duvarında meydana gelen gerim bir dakikadan az süren ve belli aralıklarla oluşan daraltıcı kasılmalar meydana getirir. Bu kasılmalar, ince bağırsağın bölümlenmesini (segmentasyonu) sağlar. Bu kasılmaların bir bölümü gevşediği zaman yeni bir dizi başlar. Ancak bu kasılan ve gevşeyen bölgeler arasında yeni noktalar oluşur. Böylece besin partiküllerinin bağırsak salgılarıyla ileri derecede karışması sağlanır. Bu karıştırıcı kasılmalar aynı zamanda ilerletici hareketlere de sebep olmaktadır. İlerletici (peristaltizm) hareketlerle bağırsak içeriği kalın bağırsağa doğru

ilerletilir. Ayrıca bulunan muskularis mukoza ve villus kas lifleri de peristaltizme yardım ederken diğer taraftan besinlerin emilimini sağlamaktadırlar. Sinirsel ve hormonal uyarıların peristaltik hareketler üzerine etkili olmasının yanında geçirilen bir bağırsak enfeksiyonunda peristaltik hareketler üzerine etkisi bulunmaktadır.¹⁰

Pineal bez, çevresel ışığa ait bilgileri alıp melatonin salgılayarak cevap veren nöroendokrin bir transüder olarak görev yapmaktadır. Melatonin pineal bezde bulunan pinealositler tarafından salgılanarak adenohipofiz, nörohipofiz, endokrin pankreas, adrenal korteks, adrenal medulla, paratiroid ve gonadlar üzerinde çoğu zaman inhibitör etki yapar.¹¹ Ayrıca melatonin, hücrelerin yenilenmesi, bağışıklık sisteminin güçlenmesi, uyku ritminin ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi görevlerde de yer alır. Lipofilik özelliği ile en güçlü antioksidanlardan biridir.^{12,13} Beyinde bulunan pineal bez plazmadan aldığı triptofan ile melatonin sentezini başlatır. Triptofan indol iskeletine sahip esansiyel bir aminoasittir, bu nedenle de dışarıdan besinlerle alınması gerekir. Kan-beyin bariyeri sistemik dolaşım ile pineal bez arasında bulunmadığından triptofan kolaylıkla kandan pinealositlere geçebilmektedir. Ayrıca triptofanın dışardan eklenmesi durumunda dolaşımda bulunan melatonin seviyesini yükseltmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Pinealositlerdeki triptofan, 5-hidroksitriptofan (5-HT) maddesine triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenir. 5-HT, dopa dekarboksilaz (aromatik-L-aminoasid dekarboksilaz) enzimi aracılığı ile serotonine dekarboksillenir. Serotonin ise önce N-asetil serotonin'e N-asetil transferaz enzimi yardımı ile dönüştürülür sonra buradan hidroksiindol-0-metil transferaz enziminin etkisiyle melatonin sentezlenmiş olur.¹⁵ Melatonin sentezi sadece beyinde bulunan pineal bezde olmamaktadır. Pineal bez çıkarıldığında melatonin seviyesi azalmaktadır fakat tamamıyla yok olmamaktadır. Nöroendokrin hücreleri ile birlikte sindirim kanalındaki enterokromaffin hücreleri azımsanmayacak seviyede melatonin hormonu sentezlemektedir. Ayrıca karaciğer dokusu, trakea, tiroid, renal doku, adrenal korteks, timus, plasentada, nöroendokrin

karakter taşımayan mast hücreleri gibi hücre çeşitlerinde ve natural killer (NK) hücreler ve eozinofilik lökositlerde de melatonin olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte pineal bez haricindeki hücrelerden salgılanan melatonin bu hücreler arasındaki iletişimi düzenlemede parakrin olarak rol aldığı belirlenmiştir.¹⁷ Melatonin hormonunun yaklaşık %70'i plazmada albümin yardımı ile taşınır. Melatoninin büyük bir kısmı karaciğerde kalanı ise böbreklerde metabolize edilir. Melatonin, serotoninin uyardığı bağırsak kontraksiyonlarını inhibe ederken epitelyal sodyum emilimini azaltır ve jejunum epitelinin çoğalmasını kısıtlar. Endokrin veya parakrin bir hormon olarak görev yapan melatonin, gastrointestinal sistem epitelinin fonksiyonunu ve yenilenmesini etkiler, gastrointestinal sistem kaslarının tonüsünü azaltır ve bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Antioksidan etkisiyle gastrointestinal mukozanın ülserasyonunu önler. Hidroklorik asit sekresyonunu azaltır, epitelyal yenilenmeye yardımcı olur.¹⁸⁻²¹

Diyare, bakteriyel enfeksiyon ya da bağırsakların aşırı irritasyonu sonucu alkali mukusa ilaveten bol miktarda su ve suda çözünen elektrolitler içeren sekresyona sebep olur. Bu salgı irritasyona neden olan bazı etmenlerin sulandırılmasını ve feçesin anüse doğru hızla atılmasını sağlar. Diyarede ince ve kalın bağırsaklardan aşırı miktarlarda sıvı elektrolit kaybı gelişir.²³ Hipertiroidi, tiroid hormonunun dolaşımdaki düzeyinin yüksek olması ve TSH düzeyinin ise düşük olması durumudur.²⁴

Hipertiroidide tiroid bezi normalin iki üç katı kadar büyür. Kanda tiroid hormonlarının düzeyinin artmasına bağlı olarak oksijen tüketimi yükselir, enerji metabolizması ve bununla birlikte ısı oluşumu olması gerektiğinden çok daha fazla uyarılır ve bu durum sonucunda bazal metabolizma hızlanır.²⁵ Hipertiroidide görülen belirtiler, uyarılabilirliğin çok artması, sıcağa tahammülsüzlük, terlemenin artması, kilo kaybı, kas zayıflığı, psişik bozukluklar ve sinirlilik, aşırı yorgunluk, uyuyamama, ellerde tremor ve egzoftalmidir.²⁶ Bununla birlikte hipotiroidi ve hipertiroidide gastrointestinal semptomlar çok sık görülmektedir. Hipertiroidide hiperdefekasyon

(günlük dışkı miktarı normal sınırlarda olmasına rağmen dışkılama sayısında artma) görülebilir.²⁷ İştah ve besin alımındaki artış, metabolizma hızı ve mide-bağırsak kanalındaki geçiş hızının artması ile hipertiroidili hastalarda diyare görülme sıklığını arttırırken hipotiroidili hastalarda konstipasyon ortaya çıkmaktadır.^{28(s913)}

Bizim çalışmamızda, hipertiroidide artan intestinal motilite üzerine melatoninin etkilerinin belirlenmesi için ratlarda deneysel hipertiroidi oluşturuldu. Hipertiroidi oluşturulan ratların duodenum dokularında belirlenen kimyasallara verilen kontraksiyon yanıtlarında artış olması beklenirken *in vivo* ve *in vitro* melatonin uygulanan rat duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtlarında azalma olması hedeflendi. Oluşturulan modelde intestinal motilite üzerine *in vivo* – *in vitro* olarak uygulanan melatoninin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

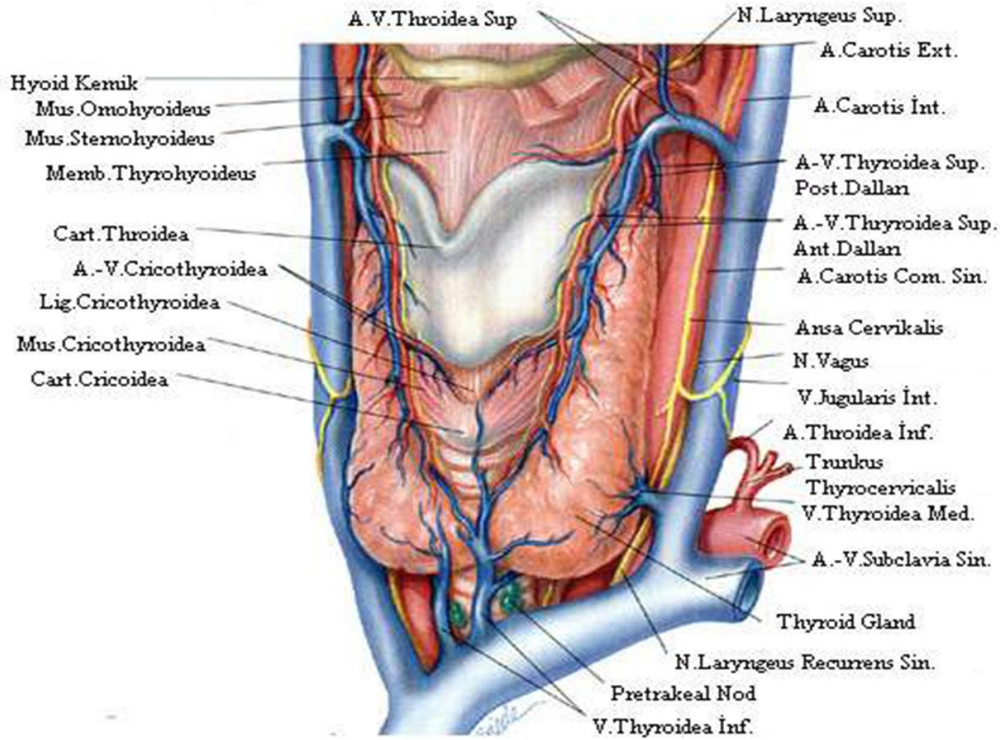
2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi (glandula thyroidea), embriyonel hayatın 4. Haftasında oluşmaya başlar. Armut şeklinde olan tiroid bezi C5-T1 (cervikal 5 ve thoracal 1) arasında bulunmakta olup kapsüle fibrosa ile kaplıdır. Bu kapsül, tiroid bezi parankimasına uzantıları ile bağlanarak bezi lob ve lobüllere ayırmaktadır. Erişkinde yaklaşık 15-20 gram ağırlığıyla en büyük endokrin bezlerden biridir. Bu ağırlık vücut ağırlığı ve iyot alımı ile değişiklik göstermekle birlikte kişiye, cinse, coğrafi duruma ve mevsime göre değişiklik gösterir. Kadınlardaki ağırlığı erkekeler göre 8 ay ile 15 yaş arasında pek değişiklik göstermesede menstrasyon ve gebelik dönemlerinde bezin ağırlığı artmaktadır.^{28,29} Fascia cervicalis profundanın lamina pretrachealisi ile örtülü olan tiroidin, lobus dexter ve lobus sinister diye iki lobu mevcuttur. Tiroid bezi lobları koni şeklinde olup, apeksi cartilago thyroidea'nın linea obliqua'sına, basisi ise trakea'nın 4. veya 5. kıkırdak halkaları hizasına kadar uzanır. Aynı zamanda lobların ön kısmı larynks tutunurken, arka kısmı özefagusun etrafında uzanır. Bu iki lob isthmus parçası ile birbirine bağlıdır. Bezi örten fascia cervicales profunda, isthmus cartilago cricoideanın ve tiroid kıkırdağın linea obliquasına tutunur. Bu nedenle yutma esnasında larynks ile birlikte hareket eder. Emriyonel hayatta oluşmaya başlayan tiroid bezi, ductus thyroglossus denilen bir divertikül şeklinde gelişir. Bu divertikülün kapanmasıyla tiroid bezinin üst kısmı erişkinlerde dil kökünde foramen caecum olarak kalır. Böylece tiroid tomurcuğu boyunda os hiyoidideumun önünden aşağı doğru ilerleyerek tracheanın önünde bulunan son pozisyonuna ulaşır. Bu tomurcuk aşağı doğru indiği zaman ductus thyroglossus sayesinde foremen caecum ile bağlantısını sağlar.³⁰ Tiroid dokusunda normalde ductus thyroglossusun kapanmasına rağmen fonksiyonel

artıkları glandulae thyroidea accesoriae olarak geride kalabilir. Bu atıklar cerrahi olarak uzaklaştırılmazsa tiroglossal kistlere dönüşebilir.²⁹⁻³³

İnsan vücudunda kan akışının en hızlı olduğu organlardan biri olan tiroid bezi, a.carotis externanın ilk dalı olan a.thyroidea superior ve truncus thyrocervicalisin ilk dalı olan a.thyroidea inferior ile beslenmektedir. A.thyroidea inferior ve n.laryngealis recurrensin dalları ön ve arka yapraklar arasında uzanır.^{32,33} V. Thyroidea süperior, media ve inferior ise bezin üst, alt ve orta kısımlarını drene ederek, v. thyroidea süperior ve media v. jugularis interneya, v. thyroidea inferior ise v. brachiocephalica'ya açılır (Şekil 2.1.).³⁴



Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi

2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi

Tiroid bezi, kolloid adı verilen salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki 100-300 mikron çapında kapalı follikülden oluşmaktadır. Bu folliküller, salgı yapan kübik epitel hücreleriyle kaplıdır. Salgı maddesi olan kolloid, tiroid hormonlarını içerir. Ana bileşeni ise büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir. Depolanmak üzere follikül içine giren

salgı, vücutta işlevini yapması için önce, follikül epiteli yoluyla kana gerialınmalıdır. Tiroid bezinin dakikadaki kan akımı, vücudun diğer bölgelerindeki kan akımına göre bez ağırlığının yaklaşık beş katı kadardır.^{28(s907)}

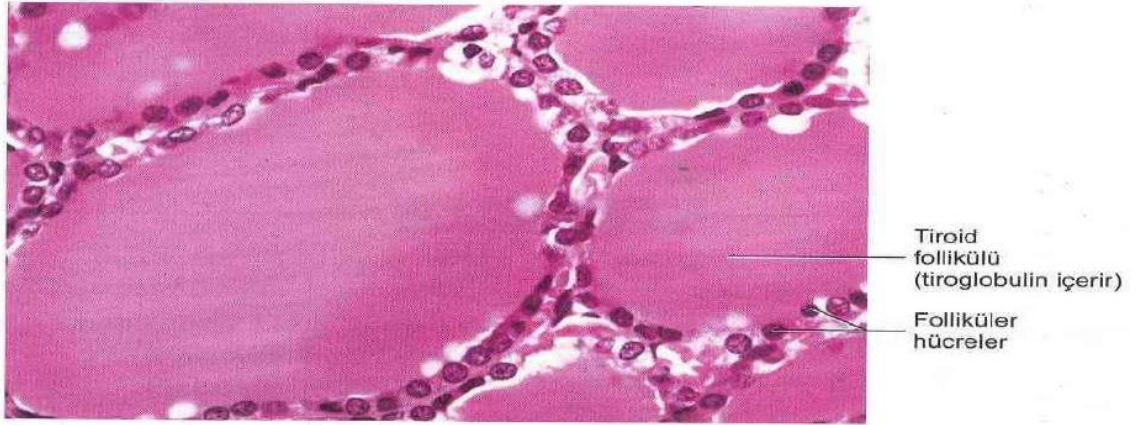
2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid dokusu, 20-30 milyon mikroskopik küresel cisimcikten meydana gelen tiroid foliküllerinden oluşur. Küresel folliküller tek sıralı hücre tabakası ile çevrilmiş, pembe boyanan proteinimsi bir madde olan kolloid ile doludur. Histolojik kesitlerde, tiroid folikül hücreleri yassıdan prizmatığe kadar değişmekle birlikte çaplarında değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni foliküllerin morfolojik görünümünün, bezin bölgesi ve işlevsel aktivitesine göre değişkenlik göstermektedir. Tiroid bezi hipoaktif olduğu zaman onu çevreleyen hücreler yassı, folliküller büyük ve kolloid miktarı fazla iken, bez aktif olduğunda hücreler kübik veya silindirik, folliküller küçük ve kolloidin kenarı gergindir. Tiroid bezinin etkin olduğu dönemde birçok küçük reabsorbsiyon lakunaları oluşturur. Tiroid bezinin küçük reabsorbsiyon lakunaları olan mikrovilluslar bez hücrelerinin apeksinden kolloide doğru uzanır. Tiroid bezindeki bu folikül hücreleri Tetraiyodotironin (T₄) ve Triiodotironin (T₃) hormonlarını salgılayan kolloid ise inaktif tiroid hormonlarını bulundurmaktadır.³⁵

Tiroid epitel hücreleri bazal lamina üzerine konumlanan, aynı anda proteinleri sentezleyen, salgılayan, emen ve sindiren bir hücrenin tüm özelliklerini taşımaktadırlar. Bu hücrelerin bazal kısmı tiroglobulin damlacıkları salgılayan yapıların mevcut olduğu endoplazmik retikulumdan zenginidir. Aynı zamanda hücrenin merkezine yerleşmiş yuvarlak çekirdeklere, apex kutbunda bir golgi kompleksine ve foliküler koloidin morfolojik özelliklerini gösteren küçük salgı granüllerine sahiptir. Bu folikül hücrelerinde, 0.5-0.6 µm çapında çok sayıda lizozom ve büyük fagozomlar bulunmaktadır. Apex kutbunda hücre zarı, ortalama sayıda mikrovilluslara sahiptir. Granülsüz endoplazmik retikulum sisternaları ve mitokondri sitoplazmaya dağılmış

halde bulunur.

Tiroid bezinde bulunan diğerk bir hücre tipi ise parafoliküler hücre veya C hücresi adı verilen hücrelerdir. Parafoliküler hücreler, folikül epitelinin bir parçası olarak veya tiroid foliküllerinin arasında ayrı hücre kümeleri şeklinde bulunurlar. Bu hücreler, tiroid folikül hücresinden biraz daha büyük olmakla beraber soluk boyanma özelliği gösterirler. Yapılarında az sayıda granülsüz endoplazmik retikulum, uzun mitokondri ve geniş bir golgi kompleksi bulundurmaktadırlar. Parafoliküler hücreler hormon içeren çok sayıda küçük granülleri bulundurmaktadırlar. Bu hücreler, esas olarak kan kalsiyum düzeyini kemiklerden kalsiyum emilimini engelleyerek düşüren kalsitoninin hormonun salgılanmasından sorumludur (Şekil 2.2).³⁵⁻³⁸



Şekil 2.2. Tiroid Bezi Histolojisi

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentezi

2.1.4.1. Tiroid Hücrelerinden Tiroglobulin Oluşumu

Tiroid bezi hücreleri, tiroglobulin adı verilen protein salgılayan glandüler hücrelerdir. 335,000 molekül ağırlığındaki glikoprotein olan tiroglobulin molekülünü, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında sentezledikten sonra follikül içine salgırlar. Her tiroglobulin molekülü içerdiği tirozin aminoasitleri ile tiroid hormonlarını, kolloid de bulunan tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ve kondensasyonu ile sentezler. Tiroglobulin molekülünün ağırlığının %10' unu karbohidrattan oluşturmaktadır.

Tirozin aminoasitleri, 123 tirozin kalıt içermesine rağmen yalnızca bunların 4-8' i tiroid hormonlarının yapısına katılmaktadır. Tiroglobulin molekülünün parçası olarak kalan tiroid hormonları yapımları esnasında ve sonrasında folliküller kolloidde depolanırlar. Salgılanacakları zaman kolloid tiroid hücreleri tarafından alınarak, tiroglobulin molekülü ile tirozin aminoasidi arasındaki peptid bağları hidrolizlenir ve serbest triiyodotironin (T₃), tetraiyodotironin (T₄) kapillere içerisine atılır. Tiroid hormonları üç işleve sahiptir.^{39, 40}

1. Tiroid hormonlarının sentezinde büyük önemi olan iyodun alınması ve aktarılması.
2. Tiroglobulinin sentezlenmesi ve kolloide salgılanması.
3. Tiroglobulinde tiroid hormonlarını ayrılması ve dolaşıma salgılanması. Tiroid ve kolloid dolaşımdaki kana katılmaları.^{39, 40}

2.1.4.2. İyodür İyonunun Oksidasyonu

Tiroid hormonlarının sentezi için çok önemli bir hammadde olan iyot, vücudumuza en temel olarak diyetle alınmaktadır. Diyetle alınan iyot miktarının az miktardaki eksikliği bile tiroid bezinin büyümesine neden olur. Vücudumuzda bulunan iyodun diğer bir kaynağı ise, tiroid bezi veya periferal dokularda bulunan tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucu açığa çıkmaktadır. Vücudumuza diyetle giren iyot, moleküler (I₂) halde ise kolaylaştırılmış difüzyonla, eğer iyon halinde ise (I⁻) emilmesi gastrik mukozadaki bulunan sodyum-iyodür simporter taşıyıcı proteinler yardımıyla gerçekleşmektedir. Simporter taşıyıcı proteinler ise tiroid bezi, tükrük bezi, meme dokusu ve serviks gibi iyot kullanabilen dokularda bulunmaktadır. Vücutta bulunan total iyodun, % 90 kadarını tiroid içerisinde bulunan iyottan oluşmaktadır. İnorganik iyot, folikül hücrelerin bazolateral membranında kapillere yakın olarak yerleşmiştir. Folikül hücrelerinde bulunan iyot, elektrokimyasal gradyente karşı iki adet Na⁺ ve bir adet I⁻ iyonlarının aktif taşınmasını temin eden sodyum-iyodür simporter

proteini (Natrium-iodide symporter, NIS) aracılığıyla hücre içersine alınmaktadır. Aktif taşınmayı sağlayan bu pompa sayesinde hücre içerisindeki I konsantrasyonu plazmaya göre 20-40 kat büyük olmaktadır. Bu pompanın aktivitesi tiroid stimulan hormon (TSH) ile arttırılırken, tiroid hormonlarının sentezinde ise bu iyot pompası hız sınırlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Tükruk bezleri, koroid pleksus, mide mukoza dokusu, meme dokusu, plasenta dokularından temellenen bazı tümör çeşitleri bu iyot pompasını baskılamalarına rağmen konsantrasyon gradyentini yenerek iyodür taşıyabilirler. Fakat bu dokularda bulunan taşıyıcı sistemler TSH hormonu tarafından etkilenmemektedirler. Plazmada iyodür miktarı arttığı zaman pompa aktivitesi azalırken, plazma iyodür miktarı azaldığı zaman ise pompa aktivitesinde artmanın görüldüğü ters bir ilişki bulunmaktadır. Bir günde 150 µg diyetle iyodun alınması ile tiroid bezi, dakikada 10-25 ml serumu iyodürden temizlemektedir. Böylece plazmadan saatte % 12 kadar iyodür miktarı azaltılmış olur.³⁹

Salgılama hızının ve sentezinin normal olması halinde günde tiroid bezine, 120 µg iyodür girmektedir. Tiroid bezi, günde 80 µg iyodür salgılarken aynı zamanda 40 µg iyodür ise ekstraselüler sıvıya geri geçmektedir. Tiroid hormonları, başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda da metabolize olmaktadır. Metabolize olduğu bu dokulardan da ekstraselüler sıvıya günde 60 µg iyodür geçmektedir. Bazı tiroid hormonu metabolitleri safra yolu ile atılırken bir kısım metabolitler ise enterohepatik dolaşımında geri emilir. Geri emilen bu metabolitler ile günde yaklaşık 20 µg iyodür gayta ile atılımı olur. Hücre dışı sıvıya giren toplam 600 µg iyodürün, % 2'si tiroid bezine gelir ve % 80'i ise idrar ile birlikte atılır.^{39,41,42}

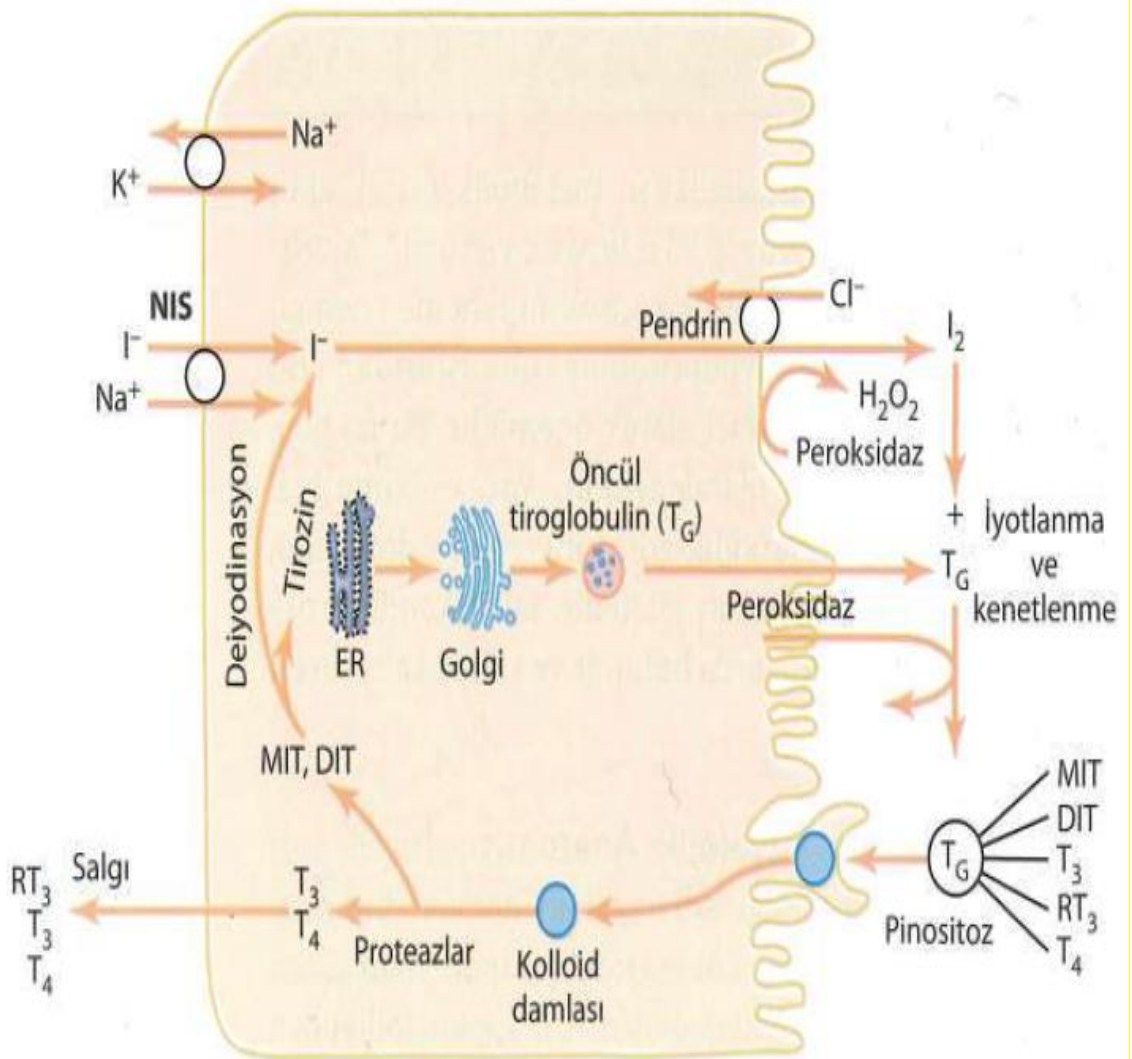
Tiroid hormonlarının sentezlenmesinin ilk basamağı tiroglobulindeki tirozil kalıntılara iyodür takılmasıdır. Diyetle alınan iyot, iyodüre çevrilerek tiroid bezi tarafından dolaşımdan kolloide “iyot tutma mekanizması” veya “iyodür pompası” adı verilen taşıma ile geçirilir. Bu sayede kolloiddeki yoğunluğu artırılır. Tiroid

hormonlarının oluşumu için iyodür iyonlarının doğrudan tirozin aminoasidiyle birleşebilmesi gerekmektedir. Bunun için iyodür iyonlarının ya okside (I_3^-) iyoda ya da yeni oluşan iyot (I^0) dönüşmesi ilk adımdır. Peroksidaz enzimi hidrojen peroksitle (H_2O_2) birlikte iyodürleri okside edebilen güçlü bir sistem oluşturur. Peroksidaz enzimi hücrenin apikal zarında ya da hücrenin apikal zarına bağlı olarak bulunmaktadır. Bu enzim, hücreden oksitlenmiş iyodun tiroglobulin molekülünün golgi apereyinden çıkmasını ve zardan geçerek depolanmış kolloid yapısına eklendiği noktada olmasını sağlar. Eğer peroksidaz enzimi, bu sistemi bloke ederse ya da hücrede kalıtsal olarak bulunmazsa, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.³⁹⁻⁴¹

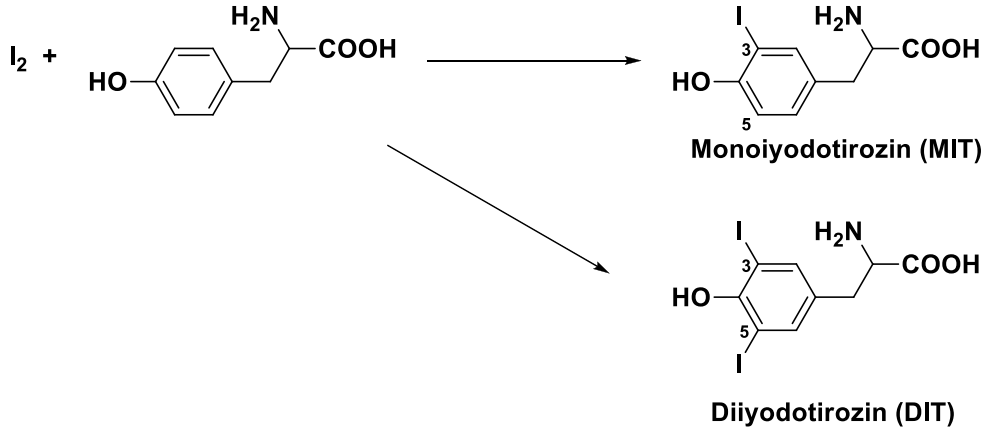
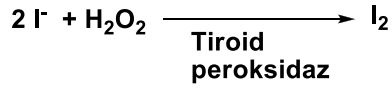
2.1.4.3. Tirozinin İyotlanması ve Tiroid Hormonlarının Yapımı

Tiroid hormon sentezin için ilk basamağını tiroglobulindeki tirozil kalıntılara iyodürün eklenmesi oluşturmaktadır. İyodürün eklenmesi, apikal plazma membranı ile folikül lümeni arasında, H_2O_2 , tiroid peroksidaz (TPO), iyodür ve tiroglobulin olması durumunda oluşur. Tiroid peroksidaz, hem kenetlenme hem de iyodinasyonda görev almaktadır. İyodür okside olduktan sonra tiroglobulinin tirozil kalıntısı ile birleşir. Okside iyot direk olarak yavaşça tirozine bağlanır. İyodinaz enzimi, tiroid hücrelerinin yapısında işlemlerin çok hızlı gerçekleşmesini sağlayan ve tirozin aminoasidi ile bağlantılı olan enzimdir. Böylece tiroglobulin molekülü, apikal hücre zarından salgılanıncaya ya da serbestleşinceye kadar iyot, tirozin aminoasitlerinin altında birine bağlanmış olur (Şekil 2.3).²⁸ En fazla iyodinasyon işlemi tiroglobulin vezikül içerisinde iken oluşur. Tiroglobulinde bulunan bütün tirozil aminoasitleri iyodinasyona açık değildir. Molekül yapısında bulunan 123 tirozil aminoasitlerinin yaklaşık % 10'u kadarı iyodinize olur.^{41,42} Tirozin molekülleri, iyodun oksidasyonu ve bağlanmasından sorumlu olan tiroid peroksidaz ile ilk olarak monoiyodotirozine sonra da diiyodotirozine iyotlanır (Şekil 2.4). Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozinin (DIT) kondensasyonu ile triiyodotironin (T_3) ve az miktarda da serbest triiyodotironin (rT_3) oluşur. Ayrıca bir

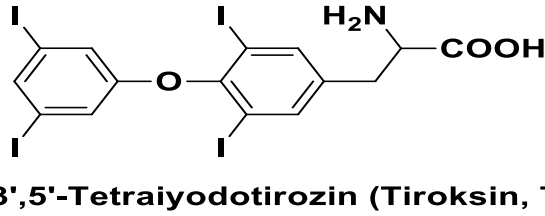
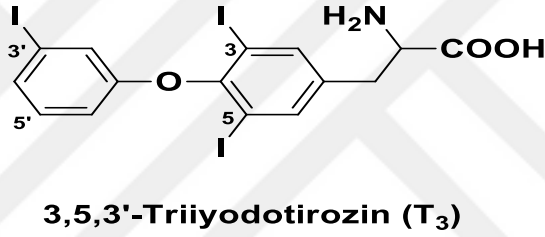
molekül MIT ile bir molekül DIT bağlanır ve depolanmış hormonun on beşte biri kadar triiyodotironin oluşur.^{39,40} Diiyodotirozin (DIT) ve diiyodotirozin (DIT) kondensasyonu ile tetraiyodotironin/tirozin (T_4) oluşur (Şekil 2.5). Bu reaksiyon TPO enzimi tarafından katalizlenir. Bu kenetlenme farklı tiroglobulin yapıları arasında aynı proteinin katlanması sonucu meydana gelir. İnsan tiroid yapısında, iyojinize olmuş bileşiklerin yüzdeleri % 35 T_4 , % 33 DIT, % 23 MIT ve % 7 T_3 olacak şekilde dağılım göstermiştir.³⁹



Şekil 2.3. Tirozinin iyotlanması ve tiroid hormonlarının oluşumu.



Şekil 2.4. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu



Şekil 2.5. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapıları

2.1.4.4. Tiroglobulinin Depolanması

Tiroid, depolama yeteneği çok fazla olan bir bezdir. Bu nedenle tiroid hormon sentezi durduğu zaman yetersizlik belirtileri birkaç aya kadar görülmez.^{15,19} Her bir tiroglobulin molekülünde, tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra tiroksin ve az sayıda triiyodotironin molekülü bulunur. Tiroid bezi günlük olarak 80 µg T₄, 4 µg T₃ ve 2 µg reverse T₃ (rT₃) salgılamaktadır.³⁹ Folikül hücresi bazal membranında reseptörlere bağlı bulunan TSH, hipofiz bezinden salgılanır. TSH, cAMP (halkasal

adenozin monofosfat) bağılı bir sistem ile kolloid yapısında depolanan tiroglobulinin lizozom yapısına alınmasını, hidrolizlenmesini sağlar ve T₄, T₃, MIT ve DIT'ın serbest hale geçmesini temineder. Hücre içersine giren ve deiyonize edilen MIT ve DIT'tan alınan iyot sonra bu hormonların sentezi için yeniden kullanılır. T₄ ve T₃ ise, tiroid bezi içerisindeki deiyodinasyona karşı dirençlidir ve dolaşıma salgılanır.⁴²

2.1.5. Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestlenmesi

Tiroglobulin dolaşımında ölçülebilecek kadar serbestlenememektedir. Tiroid hücrelerinin apeksinden pinositik veziküller ve hücre sitoplazmasında bulunan lizozomlar birleşerek sindirim veziküllerini oluştururlar. Sindirim veziküllerindeki proteaz enzimi tiroglobulini sindirerek tiroksin ve triiyodotironin kanda serbestlenmesini sağlar. Serbest tiroksin ve triiyodotironin difüzyonla tiroid hücrelerinin tabanındaki kapillerlere geçerek kana serbestlenmiş olur. Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinler mikrozomal iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodine edilirler ve deiyodinasyonda tirozinler etkilenmezler. Deiyodine olan tirozinler, serbest hale gelirler fakat kana salgılanmadan tiroid bezinde tekrar kullanılırlar. MIT ve DIT, hormon sentezi için iyot pompasının sağladığı iyodun yaklaşık iki katını sağlar. Deiyodinaz enzimi ile iyotları ayrılır böylece ilave tiroid hormonu sentezlemek üzere tiroid bezinin içerisinde yeniden kullanılmalrı sağlanır. Doğuştan deiyodinaz enzimi olmayan kişilerde iyot yetersizliği gelişir.⁴⁰⁻⁴¹

2.1.6. Tiroid Hormonlarının Dokulara Taşınması

Plazmada serbest olarak bulunan tiroid hormonları, tiroksin ve triiyodotironin plazma proteinlerine bağlanırlar. Böylece plazma ve dokularda bulunan proteine bağılı tiroid hormonlarının arasında bir denge oluşmuş olur. Kana geçen T₃ ve T₄' ün %99' u karaciğer sentezlenen en önemli protein olan glikoprotein yapısındaki tiroksin bağılayıcı globülin ile (TGB) birleşirler. TGB α_1 ve α_2 globulin arasında elektrofonetik hareketliliği alan bir globulindir. Çok az miktarda da olsa tiroksin bağılayıcı transtiretin adı verilen prealbumin ile albumin yapısına bağlanırlar. Dolaşımında bulunan tiroksinin

$\frac{3}{4}$ ' ü, triiyodotironin ise $\frac{1}{2}$ ' si TGB'nin yapısına bağlı olarak bulunmaktadır.⁴¹

Plazmada bulunan bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına afinitesi fazladır. Bu nedenle tiroksin ve triiyodotironin doku hücrelerine yavaş şekilde serbestlenir. Albumin fraksiyonunun hemen önünde yer alan bu bağlayıcı protein, tiroksinin %15-20 kadarını taşımaktadır. Kanda bulunan tiroksinin afinitesi triiyodotironinin afinitesinden fazla olmasından dolayı 6 günde bir hücrelere serbestlenirken, triiyodotironin yaklaşık yarısı bir günde hücrelere serbestlenir.⁴⁰

Doku hücrelerinde her iki hormonda hücre içi proteinlerine bağlanılarak hedef hücrelerinde depolanır. Günler ya da haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır.⁴³

Tiroksin, tamamı tiroid bezinde sentezlenen ve kantitatif olarak en önemli tiroid hormondur. Tiroksin aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent döneme sahiptir. Aktive olduktan sonra giderek artar, 10-12 günde en yüksek seviyeye ulaşır ve yaklaşık 15 gün olan yarılanma ömürü ile azalır. Tiroksin hormonunun aktivitesinin bir bölümü ise 6 hafta ile 2 ay arası bir süre etki eder.⁴⁰

Triiyodotironinin aktivitesi tiroksinin aktivitesinden yaklaşık dört kat daha hızlı oluşmaktadır. Latent dönemi 6-12 saat kadar olup hücrelerin aktivitesi 2-3 günde en yüksek değere ulaşır. Bu hormonlar, plazma doku proteinlerine bağlandıktan sonra yavaş yavaş serbestlenmesi nedeniyle etkileri uzun sürer.^{40, 41, 43}

2.1.7. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Temel aktif hormonlar, tiroksin ve triiyodotironin 5' deiyodinasyona uğraması ile oluşur. Deiyodinasyon işlemi tiroid dokusu, hedef doku ya da periferde olabilir. 5' pozisyonundan bir iyodun uzaklaştırılması ile biyolojik inaktif form olan reverse T_3 (rT_3) (3,3',5' triiyodotironin) oluşumuna yol açar. Tiroid biyoaktivitesini kontrol etmenin bir yolu T_4 ' ün deiyodinasyonudur. T_4 , tiroid hormonlarının dominant salınan ve dolaşımda bulunan formu olmasına rağmen, T_3 ' ün büyük kısmı ve rT_3 ' ün hemen hemen tamamı, tiroid bezinden çok dolaşımdaki T_4 ' den ikincil olarak türemiştir. Bu

sebeple T_4 öncelikle T_3 ' ün prohormonu olarak görev yapar. Plazmada bulunan T_4 'ün "depo" fonksiyonu, T_3 ya da rT_3 ' e göre çok daha düşük metabolik atılıma ve fraksiyonel devinim hızına yansımaktadır. Tiroid hormonlarının plazma konsantrasyonunu sirküle eden salınan tiroglobulinin küçük bir miktarıdır.³⁹

Karaciğer, böbrekler ve kan akımı yüksek dokularda daha az oranlarda T_4 ve T_3 , deamine ve dekarboksile edilir. Glukronik asit veya sülfatlarla konjüge edilerek atılır. Erişkin insanda normalde dolaşımdaki T_4 'ün 1/3'ü T_3 ' e ve %45'i rT_3 'e çevrilir. T_3 ' ün %13'ü tiroid tarafından, %87'si ise T_4 tarafından deiyodinasyon ile oluşur. Tiroksinin metabolizmasının %75'inden sorumlu olan deiyodinasyon işleminde deiyodotironin deiyodinaz bulunmaktadır. Periferik dokularda yer alan bu enzimler fenolik (dış) ve tirozil (iç) halkasına etki ederek; T_3 hormon oluşmasını kataliz eden 5'-deiyodinaz ve rT_3 oluşmasını kataliz eden 5- deiyodinazdır. Bu deiyodinaz enzimleri ile iyodotironin, tironin yapısı oluşuncaya kadar deiyodine edilebilmektedir.^{39,40}

T_4 ve T_3 karaciğerde glukronik asit konjüge edildikten sonra, glukronidler ve sülfat esterleri oluşur. Oluşan bu konjugatlar safraya atılır ve bağırsağa geçer. İntestinal bakteriler tarafından hidrolitik yıkıma uğratılan sülfat ve glukronat konjügelereinden açığa çıkan serbest hormonlar enterohepatik dolaşıma katılabilirler. Bir kısmı ise dışkı ile atılırken bir kısım T_4 ve T_3 doğrudan intestinal lümenine geçer.^{39,40,44}

2.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri

Hücre içi büyük afinitedeki reseptörlerle bağlanarak çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu tiroid hormonları sağlamaktadır. Bu yüzden enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler diğer bütün maddelerde ve hemen hemen bütün hücrelerde artış olmaktadır. Sonuç olarak vücudun tamamında işlevsel aktivitede genel artış görülmektedir.^{40,45}

Hücre içindeki tiroid hormon reseptörlerinin ilgisi triiyodotironine oldukça fazladır. Genlere etki edip genetik transkripsiyonu arttırmadan önce tiroksinlerin hemen

hepsi bir iyodür uzaklaştırarak, triiyodotironin oluşturur.⁴⁵

Tiroid hormonları hücreye girer ve T₃ çekirdek reseptörlerine (TR) bağlanırken, T₄ ise zayıf olarak bağlanabilir. Tiroid hormonlarının çekirdek reseptörleri, hormona duyarlı çekirdek transkripsiyon faktörlerini içerir. Transkripsiyonun ardından birkaç dakika ya da saatler içerisinde, yüzlerce yeni intraselüler protein oluşturmak için sitoplazmada bulunan ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleştirilir (Şekil 2.6).^{28,39,40,45}

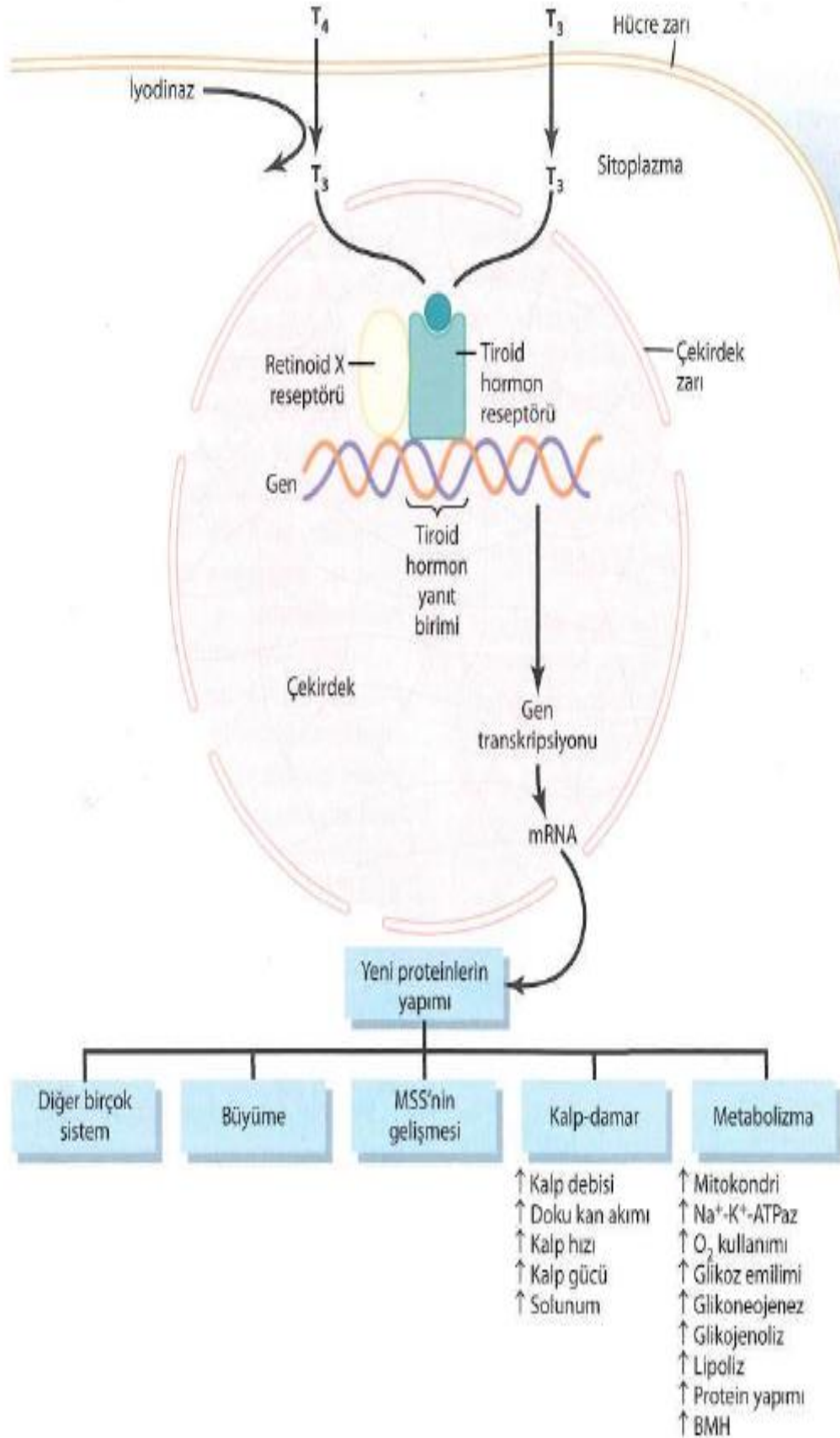
2.1.9. Tiroid Hormonlarının Genel Metabolik Etkileri

Tiroid hormonları, neredeyse bütün vücut doku ve organların metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda tiroid hormonunun salgılanması bazal metabolizma hızını normalden çok daha fazla artırmaktadır. Bu sebeple enerji için kullanılan besinlerin artan hızı, protein sentezi gibi protein katabolizmasında da artışı meydana getirir. Genç kişilerde büyüme hızı artarken, zihinsel işlevler ve endokrin bezlerin aktivitesi de artar.

T₃ ve T₄ verilen hayvanlarda mitokondrilerin sayısı ve büyüklüğünün arttığı gözlemlenirken, aynı zamanda metabolizma hızındaki artışa bağlı şekilde mitokondrilerin yüzeysel olarak kapladığı toplam alanda artar. Bu sebepten tiroksinin temel görevlerinden biri, hücrelerin temel işlevlerine enerji temini için ATP oluşum hızını artırmaktır.^{39, 40, 46}

2.1.10. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroidden salgılanan hormonlar memeli organizmalarda büyümeyi ve gelişmeyi etkiler. Ayrıca lipid metabolizmasında çeşitli düzenlenmelere yardımcı olur ve bağırsaklardan karbonhidratların emilimini artırır. Vücutta O₂ tüketiminin uyarılması (kalorijenik etki) ve alyuvarlarda 2,3-difosfogliserat (DGP) miktarını artırarak oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırır.⁴⁶



Şekil 2.6. Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki aktivasyonu ve sistemler üzerine etkileri.

2.1.10.1. Tiroid Hormonunun Büyüme Etkisi

Tiroid hormonu büyüme üzerine etkisi özellikle gelişme çağındaki çocuklarda görülür. Diğer taraftan tiroid hormonları, fetal hayat ve hatta doğum sonrasındaki ilk birkaç yıllık süre zarfında beynin gelişme ve büyümesi sağlar. Tiroid hormonunun salgılanmaması doğumdan önce ve sonra beynin küçük kalmasına sebep olur.³⁹

Hipotiroidi olan çocuklarda büyüme hızı oldukça geri kalırken, hipertiroidisi olan çocuklarda çocuğun erken yaşlarda aşırı uzun boylu olmasına neden olur. Fakat ilerleyen dönemlerde hipertiroidili çocuklarda kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler kapandığı için erişkinlikte erişeceği boydan kısa olur.³⁹

2.1.10.2. Tiroid Hormonunun Kalorijenik Etkisi

Tiroid hormonunun en belirgin in-vivo etkisi oksijen tüketimi bazal hızının ve ısı üretiminin artırmasıdır. T₄ ve T₃, metabolik olarak etkin olan tüm dokularda O₂ tüketimini artırır. Bu etki beyin lobları ve dalak hariç tüm dokularda belirlenmiştir. İnsanlarda normalde dinlenme sırasındaki O₂ tüketim hızı 225-250 ml/dak iken hipotiroidili kişilerde 150 ml/dak, hipertiroidli kişilerde ise 400 ml/dak kadardır.³⁹

Vücut yüzey alanına standardize edildiği zaman, bazal metabolik hız, tiroid fonksiyonu %40-80 oranında artış göstermektedir. Normalde T₄'ün, TSH salgısını inhibe etmesinden dolayı adenohipofizin O₂ tüketimini azaltır. Tek doz T₄ ile oluşturulan metabolik hız birkaç saat latent periyottan sonra ölçülebilir ve 6 gün ya da daha uzun süre devam eder.^{39,40}

Tiroid hormonları birçok dokuda zara bağlı Na⁺-K⁺ ATPaz etkinliğini artırır. Böylece bazı dokularda hem Na⁺'un hem de K⁺'un hücre zarından taşınması artar. Bu nedenle enerji kullanımı ve vücutta metabolik hızında orantılı olarak arttığı düşünülmektedir. Tiroid hormonu, hücrelerin birçoğunda Na⁺ geçirgen hale getirmesi ile Na⁺ pompası aktive olur ve ısı oluşumu artar.^{39,40}

2.1.10.3. Tiroid Hormonlarının Vücut Mekanizmalarına Etkisi

2.1.10.3.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları her yönüyle karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir. Hücreler tarafından glikozun tutulmasında, glikolizde, glikoneojenezde, hatta insülin salgısında artışta rol almaktadır. Dolayısıyla hipertiroidizmde karbonhidratlı yiyeceklerin tüketilmesinden hemen sonra kan glikoz düzeyi hızla yükselir. Sindirim kanalından karbonhidratların emilim hızı artar.^{39, 40, 46}

2.1.10.3.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizması gibi yağ metabolizmasını da artırır. Bu nedenle plazma kolesterol düzeyinin düşmesine sebep olur. Düşük plazma kolesterol düzeyi, karaciğerdeki LDL reseptörlerinin yapımının artmasına bağlıdır. LDL reseptörlerinin düzeyinin artması ile lipitler hızla yağ dokusundan mobilize edilir. Mobilize edilen lipitler, plazma serbest yağ asitlerinin düzeyini artırır, fosfolipit ve trigliserit plazma düzeyi artar ve karaciğerde aşırı oranda yağ depolanmasına yol açar. Bu durum hipotiroidizmle birlikte aterosklerozun görülmesinin sebebidir.³⁹

Tiroid hormonlarının plazma kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından biri de safra kolesterolün salgılanma düzeyini artması ve sonrasında salgılanan kolesterolün feçesle kaybıdır.^{39, 40, 46}

2.1.10.3.3. Vitamin Gereksinimine Etkisi

Metabolik hızı arttıran tiroid hormonları, vitamin gereksinimini de artırır. Tiroid hormonları enzimleri arttırmaktadır, vitaminlerde bazı enzimlerin koenzimleri oldukları için vitamin gereksinimleri artar. Tiroid hastalıkları durumlarında vitamin yetmezliği sendromları gelişebilir. Örneğin karaciğerde karotenin A vitaminine dönüşebilmesi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Hipotiroidide, karotenin kanda birikmesi sonucu hastalarda karotenemi denilen durum görülür. Hipertiroidizm de ise fazla miktarda vitamin alınmaması durumunda vitamin yetersizliği oluşur.⁴⁰

2.1.10.3.4. Vücut Ağırlığına Etkisi

Tiroid hormonlarının yüksek olması durumlarında vücut ağırlığı azalırken, tam aksi olarak hormon düzeyinin düşük olması vücut ağırlığını arttırır. Fakat bu değişiklikler her zaman görülmeyebilir.⁴⁰

2.1.10.4. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Etkileri

Tiroid hormonlarının en önemli etkisi, dokularda yeterli oksijen salımını sağlayan kalp debisini arttırır. Dinlenim sırasında hem kalp hacmi hem de kalp hızı artar. Dokulardaki metabolizma hızının artması nedeniyle oksijen molekülünün olması gerekenden daha hızlı kullanılmasına ve dokulardan sonraki metabolizma ürünlerinin normalden daha fazla miktarda serbest bırakılmasına sebep olur. Bu nedenle dokularda genellikle vazodilatasyon ve kan akımında artış görülür. Vücuttan ısı kaybının artmasıyla özellikle deride kan akım hızı artar. Kalbin uyarılmasına tiroid hormonları doğrudan etkilidir, kalp atımının artması sonucu kan akımı da artar ve kalp debisine göre kalp atımındaki artış daha fazladır.⁴⁰

Tiroid hormonlarının enzimatik aktivitenin artması nedeniyle kalbin atım gücü artar. Ciddi tiroid hormonlarının artışında protein katabolizması nedeniyle kalp kasının gücü azalır. Ağır tirotoksikozlu hastalarda meydana gelen kalp yetmezliği nedeniyle ölümler görülebilir. Özellikle yaşlı olan hipertiroidi hastalarında, flutter veya fibrilasyon gibi hızlı aritmiler gelişebilir aynı zamanda koroner yetmezliklerde meydana gelebilir.³⁹

Hipertiroidide sistolik basıncın 10-15 mmHg artması, diyastolik basıncında benzer oranda düşmesinden dolayı genellikle nabız basıncında artma görülür. Sonuç olarak artmış olan nabız basıncı, atım hacmi, deri, kas ve kalpte damarların vazodilatasyonu sonucu meydana gelen total periferik damar direncinde azalmanın etkilerini yansıtır. Bu etkiler kısmi olarak tiroid hormonunun uyardığı CO₂ ve ısı üretiminin artışına sekonder etki gösterir.^{39,40}

Total kan hacmi, renin-angiyotensin, aldosteron ekseninin aktive edilmesiyle

renal tübüler sodyum geri emilimi de artar. Bu geri emilimi dengelemek için atrial natriüretik hormon (ANH) arasında negatif feedback mekanizması devreye girer.³⁹

T₄/T₃' n miyositler üzerine doğrudan etkisi bulunmaktadır. Etkilenen miyositler tarafından pro ANH' ın gen ekspresyonu uyarılır ve böylece Na⁺ idrarla atılımını artıran plazma ANH artar. Aksine tiroid foliküler hücre granüllerinde mevcut olarak bulunan ANH, tiroid bezine TSH'nun etkisini inhibe ederek, plazma T₄/T₃' n azaltmaktadır. Dolayısı ile hemodinamik değişiklikler ve artmış kalp debisi, metabolizmadaki genel artış tarafından oluşturulabilir. Tiroid bezinden salgılanan hormonlar kalpte β-adrenerjik almaları sayı, afinitesi ve bununla birlikte kalbin kronotropik ve inotropik etkilerine hassasiyetini arttırır. Kardiyak inotropik etkileri, kısmi olarak adrenerjik uyarı ile indirek, kısmi olarak direk yolladır.^{39,40}

2.1.10.5. Tiroid Hormonunun Solunum zerine Etkileri

Tiroid hormonlarının metabolizma hızını arttırması O₂ ve CO₂ kullanımının artmasına neden olur. Bu etkileri solunum derinliği arttırırken, hızının artmasını sağlayan mekanizmaların da uyarılmasına neden olur. Tiroid hormonları, O₂ depolarını arttırmadan O₂ tüketimini uyarmaz. Bu yüzden tiroid hormonları olan T₄ ve T₃, solunum hızını, hiperkapniyi, dakika ventilasyonunu ve hipoksidede solunum cevabını arttırır.⁴⁰

Kırmızı kan hücreleri az miktarda artar ve böylece O₂ taşıma kapasitesi artar. Kırmızı kan hücrelerinin artmasının sebebi eritropoetin üretimindeki artıştan kaynaklanmaktadır.^{39,40}

2.1.10.6. Tiroid Hormonunun Metabolik Etkileri

Tiroid hormonları iştah ve besin alımını etkilemesine bağlı olarak, bu hormonlar sindirim sıvılarının salgılanmasını arttırır. Bu hormonlar aynı zamanda mide bağırsak hareketlerinin artmasına sebep olurken hipertiroidizmde sıklıkla diyare, hipotiroidizmde ise konstipasyon görülür.³⁹

T₄ ve T₃ gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonu, glukoz alımı,

oksidasyonu ve sentezini arttırlar. Aynı zamanda yağ dokusunda, yağ asidi sentez enzimlerini, asetil Co-A karboksilaz ve yağ asidi sentezini uyarırlar. β -adrenerjik reseptörlerin sayısını arttırarak lipolizi arttırlar. Bu hormonlar, şilomikronların klirensini arttırırken yağ dokusundan FFA salımını ve oksidasyonu arttırırlar.³⁹

Tiroid hormonları, kas aminoasitlerinin salımını, proteinlerin ayrışmasını, daha az miktarlarda protein sentezini ve üre formasyonunu arttırır. Protein döngüsündeki birçok enzim tiroid hormonu tarafından artar. T_4 ve T_3 , epinefrin, norepinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonlarının glukoneogenez, lipoliz, ketojenez ve labil protein havuzunun proteolizisi üzerine uyarıcı yöndeki etkileri potansiyalize eder. Bütün bu metabolik etkiler, açlık için hızlanmış cevaptır. Tiroid hormonu kolesterol sentezini oksidasyon ve safra sekresyonu ile uyarır. Açıkça görülen etkileri, total ve LDL kolesterolün vücuttaki ve plazmadaki seviyelerini azaltmasıdır.^{39, 40}

2.1.10.7. Tiroid Hormonunun Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları genel olarak beyinin gelişim hızını arttırır. Ancak genellikle beyin işlevlerinin ayrışmasına neden olur. Hipertiroidili kişilerde zihinsel etkinlikte artış, irritabilite, huzursuzluk, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikotik eğilim gelişebilirken aksi olarak hipotiroidizmde zihinsel etkinlik yavaştır ve BOS' da protein düzeyi yükselmiştir. Erişkinlerde her iki durumda da beyin kan akımı ile glikoz ve O_2 tüketimi normal seviyelerdedir.⁴⁵

Beyin de hücreler gibi T_4 'i T_3 'e çevirir. Tiroidektomiden sonra beyin 5'-deiyodinaz etkinliğinde artış meydana gelirken, tek doz IV olarak T_3 verilmesiyle 4 saat içerisinde düşer. Tiroid hormonları beyin gelişimi için önemlidir. En çok etkilenen MSS kısımları, serebral korteks, bazal ganglionlar ve kohleadır. Doğum sonrasında tiroid hormonlarının eksikliği teşhis edilip, tedavi edilmezse geri dönüşümü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanabilir. Tiroid hormonlarının eksikliği zeka geriliği, motor katılık, işitme ve konuşma duyusunda kayıplara neden olur.⁴⁵

Tiroid hormonları, merkezi sinir sisteminin yanında periferik sinir sistemini de etkilemektedir. Hipertiroidizmde gerilme refleksleri kısıılırken, hipotiroidizmde bu refleksler uzar.^{39, 40}

2.1.10.8. Tiroid Hormonunun Kas İşlevleri Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarındaki hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Fakat tiroid hormonlarındaki aşırı yükselişler protein katabolizması nedeniyle tirotoksik miyopati denilen kas zayıflığını doğurur. Eğer bu durum uzun süre devam ederse miyopati ağır olabilir. Hipotiroidizmde ise kaslar tembelleşir, kramplar ve kaslarda sertlik meydana gelir.³⁹

2.1.10.9. Tiroid Hormonunun Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, metabolik hız, ısı üretimi, kalp hızı, motor aktivite ve santral sinir sisteminin adrenerjik katekolaminler epinefrin ve norepinefrin tarafından uyarılmanın artması gibi etkileri meydana gelmektedir.⁴⁵

Tiroid hormonları ve katekolaminler birlikte çalışarak, maksimal termojenez, lipoliz, glikojenoliz ve glukoneojenez meydana getirir. T₄ verilen ratlarda, katekolaminlerin toksisitesi belirgin şekilde artma göstermektedir.^{39, 40}

2.1.10.10. Tiroid Hormonunun Diğer Endokrin Bezler Üzerine Etkisi

Tiroid hormonunun artması endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını ve dokuların hormonlara gereksinimini artırır. Tiroid hormonları kemik yapımı için metabolik aktiviteyi artırır buyüzden paratiroid hormon gereksinimi de artar. Tiroid hormonların, adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını artırarak ön hipofizden geribildirim mekanizmasıyla ACTH sentezinde artışa ve sonuç olarak adrenal bezlerden glukokortikoid salgı hızında artışa sebep olur.⁴⁰

2.2. İnce Bağırsaklar

2.2.1. İnce Bağırsak Anatomisi

İnce bağırsaklar, sindirim ve emilimin gerçekleştiği erişkinlerdeki uzunluğu

yaklaşık 5 m olan sindirim sisteminin en uzun bölümüdür. İnce bağırsak, karın boşluğuna yerleşmiş olup midenin son kısmı olan ostium pilorikumdan ileoçekal kapakçığa kadar uzanmaktadır.^{47,48} İnce bağırsaklar, proksimalde duodenum, orta kısımda jejunum ve distalde ileum olmak üzere üç bölümden oluşmakta olup, sindirim ve emilim işlevini yerine getirmek için enzim ve hormon salgılayan organdır.^{49, 50} Yetişkinlerde ince bağırsakların ilk bölümünü olan duodenum, yaklaşık 20-25 cm uzunluğunda olan en kısa, en geniş ve en az hareketli kısımdır. Duodenum anatomik olarak pars superior, pars descendens, pars horizontalis ve pars ascendens olmak üzere dört bölüme ayrılır. Duodenum 2,5 cm'lik proksimal bölgesi intraperitoneal kısımda yer alır gerisi ise retroperitoneal bölümde bulunur. Memelilerde “C” şeklide olup, yatay pozisyonda L1-L3 seviyesinde yer alır. Hem sempatik hem de parasempatik olarak duodenum innerve edilir. Sempatik sinirlerdeki aktivasyon, duodenum yapısında bulunan kan damarlarının vazokonstriksiyonuna; kasların ise inhibisyona uğramasına neden olur. Parasempatik liflerde, duodenum dokusundaki mukozada sekretomotor ile kaslarda ise motor aktivitesine sahiptir. Jejunum, ince bağırsağın 2/5'lik proksimal kısmını oluşturur. Jejunumun duvar kalınlığı ileuma kıyasla daha kalındır ve daha fazla kan rezervine sahip olduğu için kırmızı görünüme sahiptir. İnce bağırsağın diğer bölümlerine göre jejunumda çok daha fazla sayıda sirküler plikalar bulunduğu için belirgindir. İleum, karın boşluğunun hemen ortasında yer alan ve çapı küçük olan ince bağırsak bölümüdür. İleumun mukozası daha az damarlı bir yapıya sahip olmasından dolayı soluk renkli görünür. İleumdaki sirküler plikalar, jejunuma göre daha kısa ve seyrek, özellikle distal ileumda hiç sirküler plika yoktur. Lenfoid dokuların yoğun halde bulunduğu peyer plakları ise ileumda daha fazla oranlarda bulunmaktadır.^{47, 49-53}

2.2.2. İnce Bağırsak Histolojisi

İnce bağırsaklarda, mideden gelen kimus halindeki besin materyali, bağırsak enzimleri ve safra enzimleri, safrayla karışıp yapı taşlarına ayrılarak burada emilir. İnce

bağırsakların esas fonksiyonu olan bu emilim olayında dairesel katlantılar (Kerkring valfleri/valvulae conniventes, plika sirkularis), bağırsak villusları ve mikrovilluslar olmak üzere üç yapı işlev görür. Dairesel katlantılar ince bağırsakların yüzeyi üç, villuslar on, mikrovilluslar yirmi kat büyütürken, tümü yüzeyi altı yüz kat arttırarak 200 m² lik alan oluştururlar.⁴⁷

Dairesel katlantılar (Kerkring valfleri), duodenumun ilk 5 cm'lik bölümü dışında çok sayıda uzun katlantılar çıplak gözle görülebilir. Tunika mukoza ve submukozanın birlikte yaptığı sirküler, spiral ya da yarım ay şeklindeki katlanmalardır. Jejunumun proksimal bölümünde çok sayıda ve büyük olup, ileumun ortasına kadar olan bölümde katlantıların sayıları azalarak küçülür ve distal bölüme doğru kaybolurlar.⁴⁷

Villuslar, mikroskopik olarak incelendiğinde mukoza yüzeyinde 0.5-1.5 mm uzunluğunda 1 mm² de 10-40 adet bağırsak villusları görülür. Damardan zengin küçük parmak şeklinde olan villuslar, ince bağırsağın tüm yüzeyinde bulunur. Duodenum ve jejunumda çok sayıda geniş ve yassı, ileumda ise sayıları az ve silindir şekillidirler.⁵⁰

Mikrovilluslar, bağırsak villuslarının üzerini örten epitel hücrelerinin apikal yüzündeki yüzey farklılaşmalarıdır. Hücre zarı ve bir miktar sitoplazma ile lümene doğru yaptığı parmaksı çıkıntılardır. Mikrovilluslar, bağırsak örtü epitelinde 1 mm² de yaklaşık olarak 3,000-4,000 adet mikrovillus bulunur.^{47, 50, 54, 55}

İnce bağırsaktaki bezlerde kök hücreler, emici hücreler, goblet hücreleri, paneth hücreleri, M hücreleri ve enteroendokrin hücreler bulunur.⁵⁵

Kök hücreler, bölünme özellikleri çok yüksek olan ve kriptaların alt yarısında bulunan hücrelerdir. Kök hücreler; kadeh, paneth ve epitel hücrelerine farklılaşarak bu hücrelerin yenilenmesini sağlar.^{54,55}

Emici hücreler (Enterositler), uzun prizmatik hücreler olan emici hücreler, mikrovilluslar, plika ve villuslara ek olarak besinlerin emilim yüzeyini arttırmaları nedeniyle önemli bir fizyolojik role sahiptir.⁴⁷

Goblet hücreleri, emici hücrelerin arasına dağılmış halde bulunurlar. Sayıları duodenumda az olmasına rağmen ileuma doğru gittikçe artar. Goblet hücreleri, musin tipinde asit glikoprotein üretir. Bu glikoproteinlerin başlıca görevi mukus oluşturarak, bağırsak yüzeyini koruyan ve kayganlaştıran çapraz bağlantılar yapar.^{47,55}

Paneth hücreleri, ince bağırsak florasının denetlenmesinde ve düzenlenmesinde rol oynar. Bağırsak bezlerinin en büyük hücreleri olup, piramidal şekilli seröz hücrelerdir. Bu hücreler, epitel dokuyu patojenik mikroorganizmalardan korumak üzere tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve lizozim gibi maddeler salgılar.⁹

Mikro kalıntı (M hücreleri) hücreleri, peyer plakları içindeki lenf foliküllerini örten, çok sayıda bazal zar girintileri olan özelleşmiş hücrelerdir. Bu zar girintilerinde epitel içi lenfositler ve makrofajlar bulunur. M hücreleri de endositoz ile antijenleri alıp epitel içindeki makrofajlara ve lenfoid dokulara taşırlar.⁴⁷

Enteroendokrin hücreler, çoğunlukla bağırsak bezlerinin (Lieberkühn kriptlerinin) tabanında yerleşmiş olarak bulunan bu hücreler, ince bağırsakta bulunan hücrelerin yaklaşık olarak %1' ini oluşturur. Enteroendokrin hücreler gastrin, CCK, sekretin, GIP, GLP-1, GLP-2 ve peptid YY gibi bazı endojen peptid hormonları salgılar.

Lamina propria kan, lenf damarları, sinir lifleri ve düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. İnce bağırsak villuslarının içine kan ve lenf damarları, sinirler, bağ dokusu ve düz kas hücreleri lamina propria ile birlikte girer.^{47, 50}

İnce bağırsak, gastrointestinal kanalın tamamında olduğu gibi yapı olarak içten dışa doğru tunica mukosa, tunica submukosa, tunica muskularis ve tunica serosa olmak üzere dört katmandan oluşur.^{9, 47}

Tunica Mukoza: Epitel örtüsü, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Muskularis mukoza, birbirine dik konumda lokalize olan düz kas liflerinin oluşturduğu iki katman halindedir. Bu katmanlardan ayrılan kas lifleri lamina propriaya girerek kriptalar arasına ve ince bağırsaklarda villusların uç kısmına kadar uzanırlar.⁵⁶

Tunica Submukoza: Çok sayıda kan, lenf damarları ve submukozal sinir pleksusunu (Meissner pleksusu) içeren elastik liflerden zengin düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşmuştur. Bu tabaka, duodenumun ilk bölümlerinde Brunner bezleri denilen bağırsak bezlerinin içine açılan tübüler bez gruplarını içerir. Brunner bez hücreleri, muköz tipte olup hücre salgıları alkali (pH: 8,1-9,3) özelliktedir. Alkali salgı sayesinde duodenum zarı asidik mide sıvısına karşı korunur. Pankreatik enzim etkisi için ince bağırsak içeriğini uygun pH'ya getirir. Ayriyeten ileumdaki lamina propria ile submukozası Peyer plakları olarak adlandırılan lenf nodullerini içerir.^{47, 50}

Tunica Muskularis, iç kısım sirküler, dış kısımda ise boyuna düz kaslardan meydana gelen iki tabakadan oluşmaktadır. İki kas tabakası arasındaki gevsek bağ dokuda myenterik sinir pleksusu, kan ve lenf damarları bulunur. Sirküler kaslar boyuna kaslardan daha kalındır ve aynı zamanda da lümen içeriğinin kontraksiyon kuvvetinin uygulanmasında çok daha etkindir. Sirküler kasların uzun eksenleri dairesel şekilde bir yerleşim gösterirler. Bu sebepten, bağırsak segmentindeki sirküler kas kontraksiyonlar lümenin çapını daraltırken segmentin boyunun artmasına neden olur. Diğer taraftan boyuna olan kas katmanı liflerinin uzun eksenleri boylamasına bir şekilde yerleştikleri için, kontraksiyonların olduğu bağırsak segmentinin boyunun kısılmasına ve lümenin genişlemesine yol açar. İç sirküler kas katmanının kasılması mideden gelen besinlerin sindirim enzimleriyle karışmasını ve mukoza ile ilişkisini sağlar. Dış kısımdaki boyuna kas tabakasının kasılması ise içeriğin bağırsak lümende ilerlemesine yardımcı olur.^{47, 50}

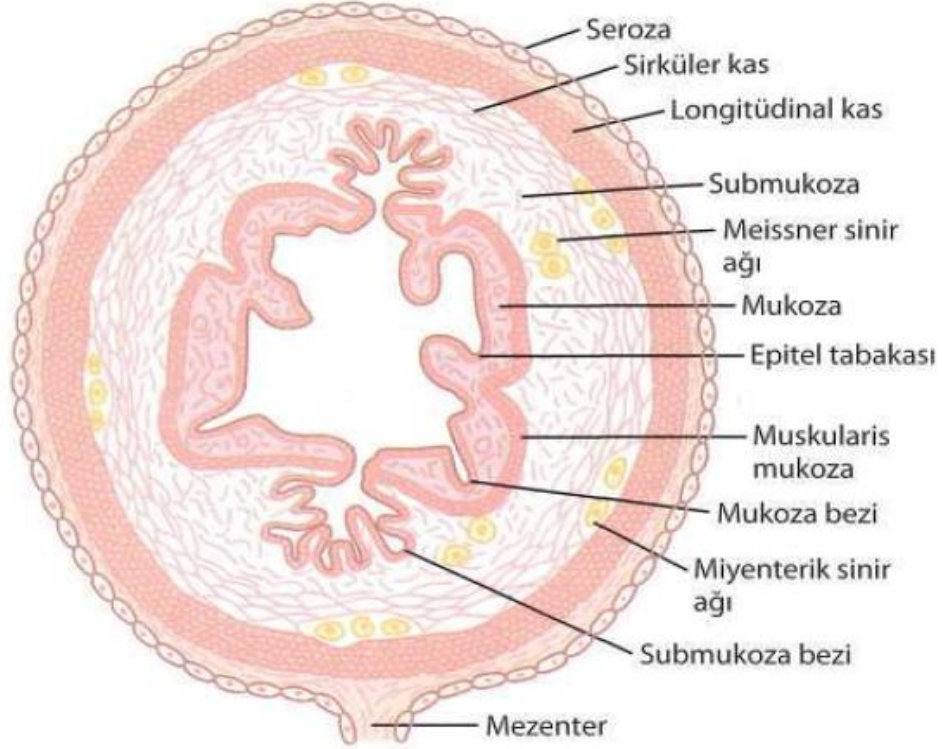
Tunica Seroza: Yağ, kan ve lenf dokusundan zengin olan bu tabaka ince gevşek bağ dokusu tabakasıdır. Tek katmanlı yassı epitel (mezotelyum) doku ile örtülü olup, Karın boşluğunda seroza mezenterler ve periton ile devamlılık gösterir. (Schwartz ve ark., 2004). Sindirim organlarının diğer organ ya da yapılara bağlandığı bölümlerde kalın serozanın yerini, bir adventisya alır. Serozanın yerini alan adventisya, mezotelyum

bulundurmayan içinde damar ve sinirlerin yer aldığı bağ dokusundan meydana gelir (Şekil 2.7).^{47,57}

2.2.3. İnce Bağırsak Bölümleri

2.2.3.1. Duodenum

Duodenum, ince bağırsağın en az hareketli olan, en kısa ve en geniş çaplı bölümüdür.^{47,50,51} Villusları da geniş ve kısa olan duodenum, tunika submukoza tabakasında Brunner bezlerini bulundurmasından dolayı diğer bölümlerden ayırtdılır.⁴⁷ Mide asidinin etkisinden duodenumu koruyan alkali özellikte mukus salgılayan Brunner bezleri, parasempatik etki oluşturur.⁵¹



Şekil 2.7. İnce bağırsağın enine kesiti.

Brunner bezlerinden salgılanan alkali salgılar, sindirim enzimlerinin sürekli işlevi için uygun ortamı sağlar ve aynı zamanda pankreas enzimlerinin etksi için pH'sını normal düzeye indirgeyici etki de yaparlar. Bir polipeptid hormonu olan ürogastron adı verilen hormonu salgılar. Böylece midedeki parietal hücreler tarafından salgılanan

hidroklorik asiti baskılar ve epitel hücrelerinde mitotik etkiyi artırır.^{47, 50}

2.2.3.2. Jejenum

Duodenumdan sonra gelen villusları uzun ve parmaklı biçimde olan ince bağırsak bölümüdür. Bağırsak villusların en iç kısmında yerleşmiş olan iyi gelişmiş küçük lenf damarları içerir. İnce bağırsağın bu bölümü, submukoza tabakasında bez içermemektedir.^{47, 50, 52}

2.2.3.3. İleum

Jejunumu izleyen distal ince bağırsak bölümüdür. Villusları, jejunumdakilere göre daha kısa olan ileumun, belirlenmesinde ki en belirgin özellik Peyter (lenfatik nodüller) plaklarıdır. Peyter plakları, mukozada ve kısmen submukozada yer alan lenf folikülleridir. İleumda bulunan bu plaklar, gastrointestinal sistem ile ilişkili olan lenfoid dokunun (gut associated lymphoid tissue-GALT) temelini oluştururlar. Peyter plakları, M hücreleri ve enterositlerden oluşmuş bir epitelle örtülü olup, korona ve germinal merkez olarak temel iki bölüm içerir. Korona kısmı, IgD dışında tüm immunoglobulin izotiplerini sentezleyen B lenfositlerini içerirken, germinal kısım ise IgA pozitif B lenfositleri, CD4 pozitif T lenfositleri ve antijen sunucu hücreleri içerir. Lamina propriyanın yaygın lenfatik dokusundan foliküller gelişir ve foliküllerin mukoza yüzeyine ulaştığı bağırsak lümeninde villuslar bulunmaz.^{47, 49, 51}

2.2.4. İnce Bağırsak Fizyolojisi

İnce bağırsaklar, duodenum jejenum ve ileumdan oluşan, yaklaşık olarak 5m uzunluğundaki, besinlerin sindirimini ve emiliminin gerçekleştiği bir organdır. Uzunluğunun, % 60'ını ileum oluşturur, geri kalan kısmını ise duodenum ve jejunum oluşturmuş olup 200-400 m² emilim alanına sahiptir.⁵⁸ Sindirim, dışarıdan alınan besinlerin gastrointestinal sistemde mekanik ve kimyasal olarak parçalara ayrılıp emilebilir hale getirilmesidir. Emilim ise moleküllerine ayrılan besinlerin, kan ve lenf dolaşımına verilmesidir.⁵⁹

2.2.4.1. İnce Bağırsaklarda Sindirim ve Emilim

2.2.4.1.1. İnce Bağırsaklarda Karbonhidratların Sindirim ve Emilimi

Günlük diyetin %50-60' ı kadarı karbonhidratlardan oluşmakta olup yaklaşık olarak diyetle 250-800 g/gün kadar karbonhidrat alınmaktadır.⁵⁸ Günlük diyetle alınan karbonhidratları, polisakkaritler (glikojen, nişasta, selüloz, v.b.) ve disakritler (maltoz, sukroz, laktoz, v.b.) olarak iki grupta sınıflandırılır. Gastrointestinal sistem tarafından emilebilmesi için karbonhidratların monosakkarid (glukoz, mannoz, riboz, v.b.) formuna dönüştürülmeleri gerekir. Selüloz ise bitkilerin yapı polisakkaritidir ve insanlarda sindirilemez ve emilemez. Alınan besinlerin çoğunda insanlar için başlıca karbonhidrat kaynağı olan bitkisel nişasta bulunur. Nişasta, glikoz polimerlerinden oluşur. Bu glikoz polimerleri, α -1,4-glikozid bağları ile bağlanmış glukoz birimlerinin oluşturduğu zincirlerden ve bu düz zincirinin bazı kısımlarından α -1,6-glikozid bağları ile bağlanmaları sonucunda meydana gelen dallanmalarla oluşan dallanmış yapıdadır.⁵⁸ Nişastanın sindirimi ağızda tükürük salgısında bulunan α -amilaz enzimi tarafından α -1,4 bağlarını kopararak sağlar.⁵⁹ Fakat besinlerin ağızda kalma süreleri kısa olduğu için toplam nişastanın %5'i parçalanır. Bu enzimin etkiliği besinlerin midede bulunan asidik sıvı ile karışınca kadar devam eder. Pankreatik α -amilaz ise duodeunuma girdikten sonra nişastayı, maltoz, maltotrioz, α -1,4-bağlı maltooligosakkarider (4 ile 9 glukoz uzunluğunda) ve dekstrinlere dönüştürür. Genellikle karbonhidratlar duodenumu ya da üst jejunumu geçmeden önce hepsi ya maltoza ya da diğer küçük glikoz polimerlerine dönüşür.⁶⁰ Geriye kalan karbonhidratların sindirimi ise duodenum ve jejunumdaki fırçamsı kenar epitelinde bulunan oligosakkaridaz (ektoenzim, laktaz, sükraz, izomaltaz, glukoamilaz) enzimleri ile gerçekleşir. Laktaz, laktozu glukoz ve galaktoza parçalarken; sükraz, sukrozu fruktoz ve glukozu parçalar. Glukoamilaz, maltozdaki α -1,4 bağlarını ve maltotriozu parçalar. İzomaltaz ise, α -limit dekstrinlerin α -1,6 bağlarını koparması açısından önem taşımaktadır.^{58, 59} Monomerlerine ayrılan karbonhidratların Emilimi en

fazla duodenum ve jejunumun üst kısmında gerçekleşir. Glukoz, galaktoz ve fruktoz en iyi emilen besinsel monosakkaritlerdir. Glukoz ve galaktoz, lümeden epitel hücresi içine fırçamsı kenar epitel hücrelerinde bulunan ve sodyum-glukoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1) olarak adlandırılan taşıyıcı protein ile alınır. Bu taşıyıcı protein, her defasında iki sodyum (Na⁺) iyonunu ve bir glukoz ya da galaktozu epitel hücresine almaktadır. Fırçamsı kenar epitel hücrelerinde fruktozun kolaylaştırılmış difüzyonu ise, glukoz taşıyıcı protein (GLUT5) ile gerçekleşir. Epitel hücre içerisine alınan glukoz, galaktoz ve fruktozun dolaşıma geri verilmesi ise bazolateral membranda bulunan ve GLUT2 olarak adlandırılan taşıyıcı protein ile gerçekleşir.⁶¹

2.2.4.1.2. İnce Bağırsaklarda Proteinlerin Sindirim ve Emilimi

Midede başlayan proteinlerin sindirimi, ince bağırsakta devam eder. Midede bulunan hücreler inaktif haldeki pepsinojeni salgılar. Pepsinojen bir proenzimdir, hidroklorik asid sayesinde aktif olan pepsin haline getirilir.⁵⁸ Pepsinler nötr pH'da etkisizken midenin asit pH'sında ise son derece etkili olurlar. Midenin düşük pH'sı diyetle alınan proteinlerin kimyasal yapısını bir miktar bozar böylece pepsinler, yapısı kısmen bozulmuş olan proteinleri daha kolay parçalanmasına olanak sağlar. Pepsinler, alınan proteinlerin küçük peptidlere ve en fazla %15'ni aminoasitlere parçalar. Proteinlerin sindirimde pankreasın salgılayarak duodenuma verdiği tripsin, kimotripsin, elastaz, karboksipeptidaz A ve B gibi proteaz enzimleri önemli görev alırlar. Alınan proteinlerin %50'sinin sindirim ve emilimi duodenumda gerçekleşir. Pankreas salgısı içindeyken bu proteolitik enzimler inaktif haldedirler, duodenum ve jejunumun fırçamsı yüzeyinde olan enterokinaz enziminin etkisiyle aktif hale gelirler. Duodenuma kadar gelen tüm proteinler pankreatik proteaz enzimleri tarafından hızlıca daha küçük yapıtaşlarına parçalanır.⁶¹ İnce bağırsağın diğer bölümleri ve duodenumdaki fırçamsı kenarlar aminopeptidaz, dipeptidaz, dipeptidil aminopeptidazlar ve dipeptidil karboksipeptidaz adı verilen peptidazlar içerir. İçerdikleri bu peptidaz enzimleri,

pankreatik enzimler tarafından parçalanmış peptidleri oligopeptid ve aminoasitlere parçalar. Oligopeptidlerin %70'ini aminoasitlere, geriye kalan kısım ise dipeptit ve tripeptitlere kadar ayrıştırılırlar. İnce bağırsağın yapısındaki epitel hücrelerine di ve tripeptid olarak gelen proteinler sitoplazma yapısında bulunan peptidaz enzimleri (prolidaz, dipeptidaz ve tripeptidaz) kullanılarak aminoasitlere kadar ayrıştırılır. Sindirilen peptidler sekonder aktif taşıma ile taşınırken, aminoasitlerine kadar ayrıştırılan proteinlerin ileumdan emilimi jejunumdakinden daha fazladır. Bazolateral membrandan kana aminoasitlerin taşınması ise nötral aminoasitler olan serin, alanin ve sistein gibi 2 tip Na^+ bağımlı taşıyıcı (A ve ASC) protein yardımıyla, bazik, büyük ve hidrofobik nötral aminoasitler ise 3 tip Na^+ bağımsız taşıyıcısı (asc, y^+ , L) protein olmak üzere toplam 5 adet taşıyıcı protein görev almaktadır.^{58, 59, 61}

2.2.4.1.3. İnce Bağırsaklarda Yağların Sindirim ve Emilimi

Günlük diyetle alınan yağ miktarı yaklaşık olarak 25-160 g'dır. Yağlar, gastrointestinal sistemden emilebilir olmaları için suda erir hale dönüştürülmelidir. Daha sonra pasif difüzyon ile emilimleri gerçekleşir.⁵⁸ Diyetle alınan lipidlerin çoğunluğunu trigliseridler olarak nötral yağlar oluşturur. Trigliserid haricinde diyetle bir miktar sterol ve sterol esterleri ile fosfolipitler de alınır. Mide de başlayan yağların sindirilmesi işlemi ise ince bağırsaklarda devam eder. Genellikle midenin en üst kısmında bulunan yağların, asidik mide sıvısından dolayı birbirleriyle emülsiyon engellenir. Bu nedenle ince bağırsaklarda yağların emülsifikasyon olayı gerçekleşir. Midede yağların sindirimini gerçekleştiren preduodenal lipazlar adı verilen lingual ve gastrik lipaz enzimleri mevcuttur. Pankreasın salgıladığı salgılar yağların parçalanmasını sağlayan birçok lipolitik enzim (pankreatik lipaz, kolesterol ester hidrolaz ve fosfolipaz A) içerir. Pankreas enzimleri su içerisinde çözüldükleri için etkili işlev görmeleri ince bağırsakta yağların emülsifikasyonu çok önemlidir. İnce bağırsaklar yağların emülsifikasyonu için yüzey alanını artırır. Safrada bulunan lesitin ve safra

asitleri besinsel yağları emülsifiye eder. Böylece pankreastan salgılanan lipolitik enzimler, emülsifiye edilmiş yağ globüllerine büyük ölçüde etki eder. Böylece emülsifiye edilmiş yağ globüllerinin ürünleri olan özellikle 2-monogliseritler, safra asitleri ile birlikte 20-30 yağ molekülü bulunduran miçelleri oluştururlar. İnce bağırsaklarda yağlar ve yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) emilmesinde miçeller fazlaca öneme sahiptir.⁵⁹ Miçeller, enterositlerin fırçamsı kenarlarına ulaşarak mikrovilluslarda çözünürler, safra asitleri ise tekrardan kullanılmak için lümeneye geri döner. Hücre membranından yağ asitleri ve monogliseridler ise basit difüzyon kullanılarak sitoplazma içerisine alınırlar. Granülsüz endoplazmik retikulum tarafından tutularak tekrar trigliseridlere dönüşen yağ asitleri ve monogliseridler, miçeller yardımı ile epitel hücrelerinin yapısına girer oradan da şilomikronlara aktarılırlar. Şilomikroların, büyük bölümü lenfatik dolaşıma girerken trigliseridlere dönüştürülen kısa zincirli yağ asitleri ise lenfatiklere verilmeden doğrudan emilmek suretiyle portal sisteme dahil olurlar.⁶⁰

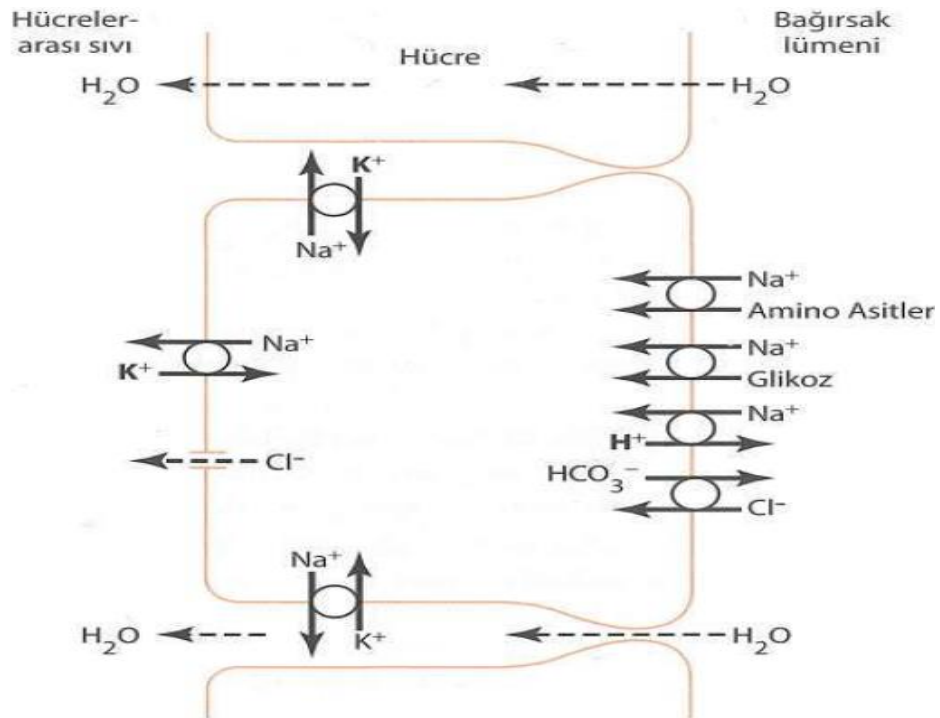
2.2.4.1.4. İnce Bağırsaklarda Su ve Elektrolitlerin Sindirim ve Emilimi

İnce bağırsak, diyet yolu ile aldığımız su ve Na⁺ un dışında tükürük, mide, ince bağırsak, safra ve pankreas salgılarıyla oluşan günlük yaklaşık olarak 9 lt su ile birlikte 20-30 g kadar Na⁺ da emilir. İnce bağırsaklara günlük ulaşan ortalama su miktarı, diyetle yaklaşık 2 lt, tükürük salgısıyla 1 lt, mide salgısıyla 2 lt, pankreas sıvısıyla 2 lt, safra aracılığı ile 1 lt, ince bağırsak salgıları ile de 1lt kadardır. Gastrointestinal sistemde bu sıvının % 90 kadarı emilebilir. İnce bağırsakta (en fazla jejunumda daha sonra ileumda, en az kolonda) suyun büyük bir kısmı emilebilir, yaklaşık 100-200 ml kadarı ise dışkı yoluyla atılır. Su, çoğunlukla Na⁺ iyonlarının aktif transportuyla kısmen de son sindirim ürünleri tarafından ortamda oluşan ozmotik basınç farkından dolayı ozmoz yardımıyla emilir.⁶⁰

İnce bağırsakların tüm bölümlerinde Na⁺ un emilimi gerçekleşir. Lümendeki

Na^+ , fırçamsı kenardan içeri girdikten sonra elektriksel gradient farkına bağlı olarak ve hücrenin bazolateral membranında bulunan sodyum potasyum pompası ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$) taşıyıcı sayesinde aktif olarak hücre içinden dolaşıma verilir. Net Na^+ iyonunun emilim hızı jejunumda daha fazla olup bunun sebebi glukoz, galaktoz ve nötral aminoasitlerdir. Çünkü ince bağırsaklarda Na^+ ile birlikte bu monomerlerin simport taşınımı gerçekleşir.⁵⁹

Bikarbonat iyonu, (HCO_3^-) duodenumun başlangıcından lümeneye salgılanır, jejunumda ise Cl^- ve HCO_3^- bol miktarda emilir. Karaciğer ve pankreas salgılarıyla gelen HCO_3^- 'in büyük bir kısmı jejunumun sonunda emilir fakat lümendeki HCO_3^- 45 mM'dan fazla olursa, lümeden kana geçen miktar kandan lümeneye geçen miktarı aştığı için net emilim oluşturur. Net potasyum (K^+) geçişi ise jejunum ve ileumda lümeden kana doğrudur. Fırçamsı kenardan suyun emilimi ozmotik basınç arttıkça K^+ yoğunluğu da artar. Böylece K^+ 'un bağırsak mukozasından kana geçişini sağlar. İnce bağırsaklarda sadece K^+ 'un emilimi, kolonda ise hem emilim hem de salgılanması gerçekleşir (Şekil 2.8).^{58, 59, 60}



Şekil 2.8. İnce bağırsaklardan su ve elektrolitlerin emilimi.

2.2.4.1.5. İnce Bağırsaklarda Vitaminlerin ve Minerallerin Sindirim ve Emilimi

Vücutta biyokimyasal tepkimelerde yaşamsal öneme sahip ve sentezlenememeleri nedeniyle besin yoluyla alınması gereken küçük moleküller olan vitaminler, A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitamin esterleri şeklinde vücuda alınırlar. Bağırsaklarda çözünmeyen vitaminler, emilimlerinin gerçekleşmesi için miçel içine alınmalıdırlar. Birçoğu ince bağırsağın üst kısımlarında emilen vitaminlerden B12 vitamini ise ileumda emilir. Bu vitamin midede pariyetal hücrelerde sentezlenir ve intrinsek adı verilen proteine bağlanarak ileumdan emilir. Suda çözünen vitaminler (askorbik asit, tiyamin, riboflavin, niyasin, piridoksin, pantotenat ve biotin) emilimi Na^+ taşıyıcı sistemi tarafından olurken, B12 ve folik asitin emilimi Na^+ taşıyıcı sistemlerden bağımsızdır.⁶¹

Kalsiyum (Ca), aktif vitamin D' nin aktive ettiği membran taşıyıcı sistem ile emilir. Enterositlerin içerisinde bulunan Ca, Ca ATPaz aktif transport sistemi ve sodyum ile yer değiştirerek dolaşıma geçer.⁵⁰

Demir (Fe), günlük diyetinde bulunan 15-25 mg demirin % 10' nundan daha az miktarları emilir. Duodenum ve jejunumda Fe emilimi gerçekleşir. Ferröz Fe (Fe^{+2}) Ferrik Fe (Fe^{+3}) daha iyi emilir ve askorbik asit adı verilen vitamin C, Fe^{+3} ün Fe^{+2} ye dönüşmesini sağlayarak emilimini artırır. Çözünmemiş Fe komplekslerini, mide asidi parçalayarak Fe emilimini kolaylaştırır. Transferrin ile ferritin oranları sayesinde Fe emiliminin düzenlenmesi gerçekleşir. Transferrin miktarının artması enterositlerden plazmaya Fe geçişini kolaylaştırırken transferrin miktarının düşük olması emilmiş olan Fe enterositler içinde kalmasına ve enterositin deskuamasyonu ile atılmasına neden olur.^{58, 60, 61}

2.2.4.2. İnce Bağırsak Sekresyonları

Duodeunumdan ileuma kadar ince bağırsak mukozasının kimus ve HCl' den

korunmasında rol alan mukus, Brunner bezlerinden ve Goblet hücrelerinden salgılanır. Bu bezlerden salgılanan mukus, elektrolit ve su içeren salgılar üretir. Brunner bezleri, duodenumun başlangıcında pilor ile pankreas sıvıları ve safranin duodenuma boşaldığı yer olan vater papillası arasında bulunurken, goblet hücreleri intestinal epitel içerisinde Liberkühn kriptlerinde bulunur. Brunner bezleri ve liberkühn kriptalar ince bağırsak boyunca mukus sekresyonunu sağlar.⁵⁸

İnce bağırsak salgılarında tripsini aktive eden enterokinaz ve az miktarda da amilazdan başka enzim bulunmazken, mukozadaki epitel hücrelerinde proteinlerin parçalanmasını sağlayan peptidazlar, sükröz, maltaz, izomaltaz, laktaz ve yağların sindirimi için bağırsak lipazları bulunur. İnce bağırsak epiteli pH değeri 6,5-7,5 arasında olan toplamda 2 lt salgı yapar.⁵⁹ Mukus ve enzimatik sekresyon dışında nöroendokrin hücrelerden çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip peptid yapıda hormon ve mediyatörler de ince bağırsaktan salgılanmaktadır. Bu gastrointestinal salgılar, sekretin, CCK, gastrin, GIP ve GLP-1'dir.^{50, 62}

2.2.4.2.1. Safra Salgısı

Günde yaklaşık olarak 500 cc kadar safra salgısı oluşturulur. Safra salgısı, safra tuzları, kolesterol, yağ asitleri, safra pigmentleri, lesitin ve inorganik tuzlardan oluşur. Glisin ve taurin ile konjuge durumda olan safra tuzu, safra asidlerinin Na ve K tuzlarıdır. İnsandaki safra asitleri primer ve sekonder diye iki grupta incelenirler. Primer safra asitleri kolik asit, kenodeoksikolik asit, sekonder safra asitleri ise deoksikolik asit ile litokolik asittir. Barsak lümenindeki bakteriler tarafından oluşturulan sekonder safra asitleri, yağların emilmesinde emulsifikasyon ile miçel oluşumu için gereklidir. Safra tuzlarının % 90-95 kadarı terminal ilumdan emilir ve portal sistem yardımıyla karaciğere gelir daha sonra tekrardan sekrete edilir. Enterohepatik sirkülasyon aracılığı ile toplamda 3,5 g olan safra tuzlarından bir öğünde 2 kez, bir günde ise 6-8 kez yararlanılmış olur. Günlük ortalama 0,2-0,4 g kadar safra tuzu

kaybedilir ve kaybedilen miktar karaciğer tarafından yeni safra tuzu sentezlenerek giderilir.⁶³

Terminal ileum hasarında ya da rezeksiyonunda safra tuzlarının emilimi gerçekleştirilemediği için enterohepatik sirkülasyonun bozulmasından dolayı yağların sindirilmesinde problemler meydana gelirken safra salgılarının bağırsağa akamaması durumunda ise yağların emilimi sekteye uğrar.⁶³

2.2.4.2.2. Gastrointestinal Hormonlar

Gastrointestinal sistemde hormonlar, enteroendokrin hücreler tarafından sentezlenir. Gastrin, mide antrumundaki bezlerden salgılanan ve temel görevi gastrik asit ve pepsin sentezini artırmak olan bu hormon aynı zamanda mide, incebağırsak ve kolon mukozasının büyümesini stimule eder.⁶³

Kolesistokinin-pankrezimin, bu hormon incebağırsaktan salgılanır. Safra kesesinin kasılması ve pankreas enzimlerinden zengin bir salgının oluşmasını sağlar. Bununla birlikte midedeki gastrik boşalmayı inhibe ederek, enterokinaz ve glukagon enzimlerinin salınımını da artırır. İnce bağırsakta kolesistokinin salgısı mukozaya temas eden peptidler, aminoasitler ya da yağ asitleri nedeniyle artar.⁶³

İncebağırsakta salgılanan başka bir enzim ise sekretindir. Pankreastan HCO_3^- salınımını artıran sekretin hormonu, gastrik asit salınımını ise inhibe eder. Bu hormonun sekresyonu, incebağırsak mukozası asit ile temas ettiği zaman artar ve böylece mide içeriğinden geçen asitin nötralize edilmesi sağlanmış olur.^{57,63}

GIP (Gastrik inhibitör peptid)(Glukoz-bağımlı insulintropik polipeptid), duodenum ve jejunumdan salgılanarak, duodenuma yağ ve glukoz girişi ile artış gösterir. GIP insülin sekresyonunda artışa neden olur ve artmış gastrik motilite ve sekresyonunu baskı altında tutar.^{57,63}

VIP (Vazoactive intestinal polipeptide), ince bağırsakta su ve elektrolit salgısını artırır. Aynı zamanda ince bağırsak düz kaslarını gevşeterek asit salgısını inhibe eder.⁶³

Motilin, incebağırsta ve mide yapısında bulunan düz kasların kasılmasını sağlayarak motilite oluşumunu sağlar. Ghrelin, mideden salgılanan bir hormondur. Açlık durumunda salgı miktarı artarken gıda alımıyla bu hormonun salgılanması baskılanır. Ayrıca büyüme hormonu salgılanmasının artmasına neden olur.^{57,63}

Guanylin, polipeptid yapısındadır ve intestinal mukoza hücreleri tarafından salgılanarak guanil siklaza bağlanır. Lümen içerisine klor salgılanmasını sağlar. E coli bakterisinin ısıya karşı dayanıklı enterotoksini guanyline benzer bir yapı göstererek, bu hormonun reseptörlerini uyarır. Bu uyarılma sonucu diyare meydana gelebilir.^{57, 63}

2.2.4.2.3. İnce Bağırsak Motilitesi

İnce bağırsağın motilitesi, temelde mideden gelen içeriği safra, pankreas ekzokrin sekresyonları ve ince bağırsak sekresyonları ile karıştırarak oluşan kimusu duodenumdan kolana doğru ilerletmektir. Böylece sindirim ve emilim fonksiyonlarını gerçekleştirirken diğer taraftan emilmeyen besinlerinde atılımını sağlar. İnce bağırsaktaki transit zamanı yaklaşık olarak 2-4 saattir. İnce bağırsaktaki kasların, sinirlerin ve endokrin hücreleri koordinasyonu sayesinde motilitenin birçok farklı modeli oluşmaktadır. Diyetle alınan besinler, incebağırsta bulunduğu tokluk sürecinde genellikle segmental (karıştırıcı) ve ilerletici kasılmalar meydana getirirken; öğün aralarındaki açlık dönemlerinde ise ince bağırsağı temizlemek için ölmüş enterositleri ve sindirilmeyen atık besinleri kalın bağırsağa doğru iter. İncebağırsak motilitesi, ekstrinsik ve intrinsik sinirler, interstisyel hücreler, miyojenik mekanizmalar, dolaşıma salınmış hormonlar ve bölgesel mediyatörler gibi düzenlenmiş refleks sistemler sayesinde düzenlenmektedir.⁵⁸

İnce bağırsakta meydana gelen kontraksiyonlar, longitudinal ve sirküler düz kaslar ile meydana gelmektedir. İntestinal kas tabakalarının herhangi bir bölgesinde meydana gelen aksiyon potansiyeli, bu kas tabakasındaki tüm yönlere doğru uyarının iletilmesini sağlar. Bu uyarı iletimi düz kas liflerini birbirlerine elektriksel olarak

bağlayan ve hücreler arası iyon akışını sağlayan gap junctionlar ile meydana gelir.^{57, 58, 63}

2.2.4.3. Gastrointestinal Sistemin Elektriksel Aktivitesi

2.2.4.3.1. Gastrointestinal Sistem Düz Kasının Elektriksel Aktivitesi

Gastrointestinal sistem düz kasları, sürekli fakat yavaş elektriksel aktivite gösterirler. Bu elektriksel aktivitede, yavaş dalgalar ve dikensi (spike, sivri) dalgalar olmak üzere iki temel dalga tipi bulunmaktadır. Ritmik olarak gerçekleşen bu sistemdeki dalgalar, çoğunlukla düz kas zar potansiyelindeki yavaş dalga olarak isimlendirilen dalgaların frekansıyla belirlenen ve istirahat membran potansiyelindeki yavaş dalgalanmaları gösteren değişikliklerdir. Gastrointestinal sistemde mide hariç mide-bağırsak kanalının çoğu bölgesinde yavaş dalgalar genellikle kas kasılmasına neden olmaz fakat dikensi potansiyellerin doğmasını kontrol ederler. Kas kasılmasını, yavaş dalgaların kontrol ettiği dikensi potansiyeller oluşturur. İnterstisyel Cajal hücreleri (ICC), elektriksel yavaş dalgaları üretir ve yayılmalarını sağlarlar. Bu hücreler, ritmik kontraktil ve peristaltik aktivite üreten özelleşmiş mezenşimal hücrelerdir.⁵⁷

Gastrointestinal sisteminde bulunan düz kaslarda elektriksel yavaş dalgaların özgül iyonik mekanizmalarının sebep olduğu membran potansiyeli dalgalanmalarıdır. İstirahat membran potansiyeli seviyelerinde voltaj kapılı L-tipi kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları aktivasyonu sonucu depolarizasyon fazı oluşur. Hücre içerisine kalsiyum akımı ve voltaj kapılı potasyum kanallarından hücre dışarısına potasyum akım dengesi oluşmasıyla kısmi plato fazı oluşur. Daha sonra voltaj kapılı kalsiyum kanalları inaktive, potasyum kanalları ise aktive olarak yeniden kutuplaşma fazı gerçekleşmiş olur. İstirahat membran potansiyeli ise yeni yavaş bir dalganın başlayacağı değere geri döner.^{57, 63}

Gerçek aksiyon potansiyelleri olan dikensi dalgalar, istirahat membran potansiyelindeki yavaş dalgaların yaklaşık -40 mV'tan çok daha yüksek olduğu zamanlarda otomatikmen meydana gelirler. Yavaş dalgaların tepe potansiyeli bu

seviyeden ne kadar yükselirse dikensi potansiyellerin sıklığı o derece artar. Gastrointestinal sistemde, aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazından, düz kaslarda bulunan çok sayıdaki Ca^{+2} iyonu ile birlikte az sayıdaki Na^{+} iyonlarının da hücrelere girmelerine müsaade eden L-tipi Ca^{+2} kanalları görevlidir. L-tipi Ca^{+2} kanallarının Na^{+} kanallarına kıyasla daha yavaş açılıp kapanmaları, aksiyon potansiyellerinin daha uzun sürmesine sebep olur.^{57, 63}

2.2.4.3.2. Enterik Sinir Sistemi

Gastrointestinal sistem özefagustan başlayıp anüse kadar devam eden enterik sinir sistemi adı verilen sinir sistemine sahiptir. 100 milyon nörona sahip ileri derecede gelişmiş olan enterik sinir sistemi gastrointestinal sistem hareketleri ve salgılarının kontrolünde büyük öneme sahiptir. Enterik sinir sistemi, miyenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) pleksus olmak üzere iki ağdan oluşmaktadır. Sirküler ve longitudinal kaslar arasında bulunan miyenterik ağ, temelde gastrointestinal hareketliliği kontrol eder, submukozada yer alan submukozal ağ, başlıca gastrointestinal salgıları ve bölgesel kan akımını düzenler. Enterik sinir sistemi her ne kadar ekstrensek sinirlerden bağımsız olsa da parasempatik ve sempatik sinirlerin uyarılması ile gastrointestinal sistem işlevlerinde baskılama ya da uyarılma yapabilir. Parasempatik sistem enterik sinir sistemi üzerinde genel olarak uyarıcı etki gösterirken, sempatik sinir sisteminde ise inhibisyon yapıcı etki gösterir. Longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında yer alan miyenterik ağın uyarılması ile tonik kasılmalar ya da bağırsak duvarının tonüsünde artış meydana gelir, rimik kasılmaların yoğunluğu artar, kasılma ritim hızı az da olsa artış gösterir ve peristaltik dalgaları hızlandıran uyarıcı dalganın ileti hızı artar. Miyenterik ağ tamamen uyarıcı değildir, salgılanan baskılayıcı nöronlar ile pilor sifinkteri ve ilioçekal kapağı kontrol eder. Bu baskılayıcı sinir lifleri, sifinkter kaslarının inhibisyonunu sağlar. Böylece terminal uçlarından vazo aktif intestinal polipeptid yada diğer peptidler gibi baskılayıcı transmitterler salgılayarak besinlerin mideden boşalmasını ve içeriğin ince

bağırsaktan temizlenmesini sağlayan hareketleri engeller. Submukozal ağ ise, miyenterik ağın aksine her bir küçük bağırsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Gastrointestinal epitelden kaynaklanan her bir duysal sinir submukozal ağda toplanır. Daha sonra lokal olarak ince bağırsak salgı, emilim ve mukozanın içe katlanmasını sağlayan lokal kasların kasılmasına yardımcı olur.⁶³

Enterik sinir sisteminin çoklu işlevlerini yerine getiren birçok nörotransmitter bulunmaktadır. Bunlardan en çok bilinenler; asetilkolin, norepinefrin, adenosin trifosfat, serotonin, dopamin, kolesistokinin, P maddesi, vazodilatör aktif intestinal polipeptid, somatostatin, leu-enkefalin, met-enkefalin ve bombesindir. Bu transmitterler, inhibe ve aktive edici etkilere sahip olup, örneğin asetilkolin gastrointestinal aktivitede hızlandırıcı etki gösterirken, norepinefrin gastrointestinal aktiviteyi baskılayıcı etki göstermektedir. Adrenal medulladan dolaşım sistemine salgılanarak kan aracılığı ile gastrointestinal kanala ulaşan adrenal için de aynı şey geçerlidir.⁵⁷

Anatomik düzeni, parasempatik ve sempatik sistemle bağlantıları bulunan enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemi kontrol edebilmek amacıyla 3 tip gastrointestinal refleks meydana getirir. Bu reflekslerden birincisi, tamamen enterik sinir sisteminin içinde entegre edilen gastrointestinal salgıları, peristaltizmi, karıştırıcı kasılmaları, bölgesel inhibitör etkileri kontrol eden refleksleri içerir. İkinci refleks, bağırsaklardan başlayan ve prevertebral sempatik gangliyonlara kadar ulaşan, prevertebral gangliyonlardan tekrar gastrointestinal kanala dönen reflekslerdir. Uzun mesafeler boyunca iletilen bu refleksler, kolonun boşaltılmasını sağlayan mide tarafından üretilen sinyaller (gastrokolik refleks), mide aktivitesini ve salgısını inhibe eden incebağırsaklar ve kolondan kaynaklanan sinyaller (enterogastrik refleks), ileum içeriğinin kolona boşaltılmasını inhibe eden kolondan kaynaklanan sinyalleri (kolonoileal refleks) oluşturur. Üçüncüsü ise, bağırsaklardan omurilik ve beyin sapına gider sonrasında gastrointestinal kanala geri dönen reflekslerdir. Açıklamasını yaptığını

bu refleksler, kaynağı mide ve duodenum olan, vagus ile beyin sapına kadar giden oradan tekrar mideye dönen motor mide hareketlerini ve salgısını düzenler. Ayrıca gastrointestinal kanalın genelinde bir baskılama oluşturan ağrı refleksleri ve omuriliğe gelip tekrar geri dönerek dışkılamanın yapılabilmesi için gerekli kuvvetler olan kolonik, rektal ve abdominal kasılmaları oluşturan dışkılama refleksleridir.⁵⁸

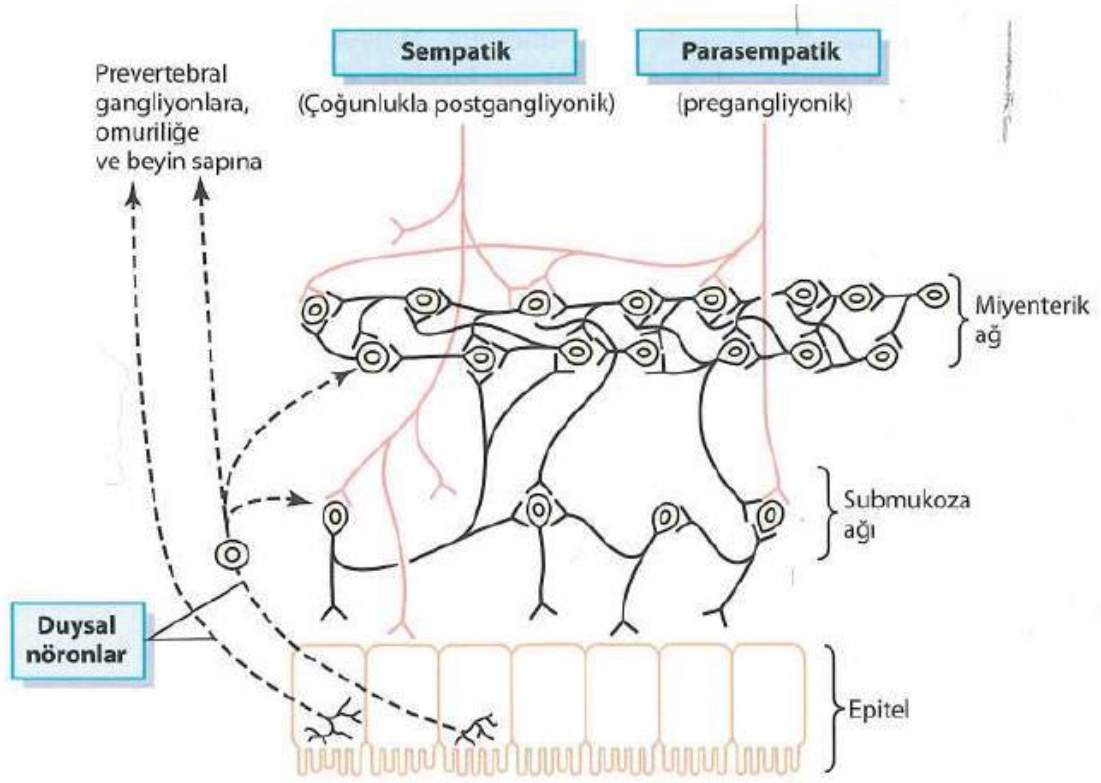
Gastrointestinal kanalda, sindirim ve emilimin kanal içerisinde gıdaları uygun hızlarda ilerlemelerini sağlayan ilerletici hareketler ile bağırsak içeriğinin karışmasını sağlayan karıştırıcı hareketler olmak üzere iki tip hareket meydana gelir. Gastrointestinal kanalın temel ilerletici peristaltik harekettir. Bağırsak etrafında kasılan halkalar meydana gelir ve bunlar ileriye doğru hareket ederler. Sinsityal düz kas tüpleri doğal olarak peristaltik dalgalar üretebilirler. Herhangi bir noktadan uyarılan bağırsak sirküler kas tabakasının kasılma hareketinin başlamasına sebep olur, bu halka daha sonra bütün bağırsak kanalı boyunca yayılır. Peristaltik hareketler aynı zamanda safra kanalları, üreterler, vücuttaki salgı bezi kanalları ile düz kas tüplerinde de meydana gelmektedir. Peristaltik hareketler için en alışılmış uyarı gelen mide içeriği ile bağırsakların gerginleşmesidir. Eğer bağırsak içinde herhangi bir bölümde büyük miktarda içerik toplanırsa, bağırsak duvarı gerilir ve enterik sinir sistemini uyarır. Daha sonra bu bölgenin 2-3 cm gerisinde peristaltizmi başlatan kasılma halkası oluşur. Bağırsak epitelinin iritasyonu da peristaltizmi başlatan diğer uyarılardandır. Ayrıca, bağırsakları uyaran güçlü parasempatik uyarılar da güçlü peristaltik dalgalara yol açar.⁶³

Gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde miyenterik ağ doğumsal olarak gelişmemişse ağın gelişmediği kısımlarda peristaltik hareketler zayıf olur. Miyenterik ağın kolinerjik sinir uçlarında paralizi oluşturmak amacıyla atropin tedavisi yapıldığı zaman, bağırsakların tamamında peristaltik hareketler büyük ölçekte azalma gösterir ya da tam olarak bloke olur. Bu sebeple, etkin peristaltik hareketler için miyenterik ağın aktif olması gerekir.^{57,63}

Peristaltik hareketler, uyarılmış noktadan iki yöne doğru hareket eder. Hareketler anüse doğrultusunda devam ederken, mide yönünde olan hareketler hızla yok olur. Peristaltik hareketlerin yön tercihinin kesin olarak bilinmemesine rağmen, miyenterik pleksusun anüse doğru polarize olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.^{57-59, 63}

Peristaltik refleks (Bağırsak Kanunu): İntestinal kanalın bir segmentinin gerilmesiyle peristaltik hareket başlar. Başlayan bu peristaltik harekete neden olan kasılma halkası normalde gerilmiş segmentin ağız yönünden başlar fakat daha sonra gerilmiş segmente doğru hareket eder. Peristaltik refleks kaybolmadan önce bağırsaklarda oluşan içeriğini anüs yönünde 5-10 cm kadar ilerletir. Böylece bağırsak anüse doğru birkaç cm. genişleyebilir. Besinlerin oral yönünde değil de anüse doğru çok daha kolay ilerletilmesine izin verdiği için "karşılıklı gevşeme" adı verilir. Miyenterik ağın yokluğunda meydana gelmeyen bu olaya miyenterik refleks veya peristaltik refleks denir. Peristaltik refleksle beraber peristaltik hareketin anüse doğru ilerlemesine "bağırsak kanunu" denir.⁵⁹

Karıştırıcı hareketler sindirim kanalının farklı bölgelerinde meydana gelir. Birbirinden tamamen farklı olan bu karıştırıcı hareketler, bazı bölümlerde peristaltik kasılma işini yaparlar. Bağırsak içeriğinin anüse doğru hareketinin sfinkter ile engellendiği durumlarda peristaltik dalgalar içeriği ilerletemezler ve karıştırmış olurlar. Diğer taraftan, bağırsak duvarında bölgesel aralıklı daraltıcı kasılmalar oluşur. Bu lokal kasılmalar 5-30 saniye sürer ve sonrasında bağırsağın bir başka noktasında yeni kasılmalar meydana gelir. Bu sayede "parçalama" ve "bölme" işi yapılmış olur. Bu daraltıcı ve peristaltik kasılmalar, gastrointestinal kanalın farklı bölümleri için değişikliğe uğrar (Şekil 2.9).⁵⁷



Şekil 2.9. Enterik sinir sistemi

2.3. Melatonin

2.3.1. Pineal Bez ve Melatonin

Pineal bez, embriyoda üçüncü ventrikülün arka üst kısmı olan prosensefalondan gelişmekte olup ve pineal sap yardımı ile bu bölgeye bağlı kalır. Erişkin insanlarda pia mater ile sarılmış olan pineal bezin, 100-180 mg ortalama ağırlıktadır. Uzunluğu 5-9 mm, genişliği 3-6 mm ve derinliği 3-5 mm'dir. Arka serebral arterin orta ve arka koroidal dalları ile beslenmekte olup böbrekten sonra en fazla kanlanan organdır. Pineal bezdeki venöz drenaj, bezin küçük çapının küçük olmasına rağmen oldukça fazladır. Kan beyin bariyeri yoktur ve kapiller yapısı ayrışık endotelial yapılanma gösterir.⁶⁴

Pineal bez, ritmik ışık mesajının organizmada bulunan tüm organlara iletilmesinde görevlidir. Işık uyarısı pineal beze çok fazla nöronla ve karmaşık bir sistemle ulaşır. İlk nöral yol retinadan başlıyan Retinohipotalamik traktus (RHT) olup, alınan ışık uyarısı elektriksel uyarıya çevrilerek suprakiazmatik çekirdekte (SKÇ)

sonlanır. Bu çekirdekten çıkan lifler, pineal beze, omuriliğe ve servikal gangliyonlara ulaşır. Daha sonra servikal gangliyondan çıkan postgangliyonik lifler tekrar pineal beze ulaşır ve kapillerler boyunca bez içerisinde dağılır.⁶⁵

Pineal bez, az miktarda parasempatik, sempatik sinir lifleri ve seratonerjik sinirler ile uyarılırlar. İnnervasyonda görevli olan bu lifler pinealositlerin arasında serbest sinir uçları şeklinde sonlanırlar.^{66,67}

Pineal bez, parankimal hücreler ve interstisiyel hücreler olmak üzere iki ana hücre grubundan oluşur. Oluşan bu hücrelerde pinealosit denir. Pinealositlerden başka bu bezin içinde oranları %5-10 arasında değişen glial hücreler bulunur. Bunun dışında plazma, mast, çizgili kas, sinir ve pigment içeren hücreler de pineal bez içinde bulunur. Pinealositler, glial hücreler ve miyelinsiz sinir hücreleri az miktarda pineal bezin sapında bulunur.^{16,65}

Salgı fonksiyonunu bu bezde, indolaminler ve peptidler olmak üzere 2 temel grup endojen madde yardımıyla gerçekleştirmektedir. İndolaminler içerisinde en önemlisi molekül ağırlığındaki 232 g/mol olan N-asetil-5-metoksitriptamin (melatonin)'dir. Norepinefrin, pineal bezin sempatik innervasyonunda en önemli nörotransmitterdir. Norepinefrin, pinealosit membranındaki postsinaptik reseptörler olan β ve α -reseptörlerine bağlanır. Melatoninin öncülü triptofan aminoasitidir. Pinealositler içinde triptofan, ilk olarak serotonine, sonra da melatonine dönüştürülür. Pineal bezin haricinde melatoninin, retina, bağırsak gibi organlarda da sentezlenmektedir fakat kan melatonin düzeyi üzerine etkisi neredeyse yok denecek kadardır. Melaton hormonunun, pineal bezden sentezi gün içi ritimle olmaktadır. Bu hormonun üretilmesi ve salınması karanlık süreçle başlarken aydınlık süreçle sona erer. Pineal bezin çıkarılması ya da sempatik duyarsızlaştırma melatonin hormonunun seviyesinin gece artmasını engeller; aydınlık sürecin uzaması ya da briden bire ışıklı ortama çıkılması melatonin hormonunun üretilmesini durdurur. Melatoninin siklik salınımı her zaman

hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeğin sinirsel aktivasyonu ile gerçekleşir. Beslenme, uyku süresi, vücut pozisyonuna göre de melatonin salınımında değişiklikler olabilmektedir. Melatonin hormonu üretilir üretilmez çok hızlı bir şekilde dolaşıma, beyin omurilik sıvısı, tüm biyolojik sıvılar ve tüm dokulara yayılır.⁶⁴

Ölçülebilen tüm vücut sıvılarında melatonin hormonunun varlığına rastlanmış olup, anneden fetusa ve süt yoluyla yenidoğana da geçebilmektedir. Kanda albumine bağlı olarak bulunan melatoninin serum düzeyi 10-300 pg/ml arasındadır. Bütün metabolitleri idrarla atılır ve yarılanma ömrü 10-40 dakikadır. Atılım hızı, bireysel ve günlük farklılık gösterebilir.⁶⁴⁻⁶⁷

Bütün canlılar için temel ama çok fonksiyonel bir molekül olan melatonin, elektron transferini düzenleyebilmektedir. Reaktif ara ürün radikallerinden oluşan zararları önleyebilmekte ve peroksidatif reaksiyon zincirlerini kontrol edebilmektedir. Böylece insanlarda, hücre ve dokunun bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır. Yaşamsal olayların devam etmesi için, biyokimyasal işleyişte meydana gelen oksidasyon araürünleri ve bunlardan dolayı oluşan oksidatif stres kaçınılmazdır. Fakat sistemlerimiz bu strese karşı etkin antioksidan koruma düzeneklerine sahiptir. Son yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularda, antioksidan maddelerden en güçlülerinden birinin melatonin hormonu olduğu tespit edilmiştir. Melatonin molekülü kolaylıkla yükseltgenmez ve redoks döngüsünde, radikal hidrojen türlerinin olduğu reaksiyonlara girmez. Melatonin hormonunu metabolizma ürünlerinden hiçbirinin prooksidatif etkisi yoktur. Melatonin maddesinin hidroksil radikalini nötralleştirme özelliği glutatyondan 5, mannitolden ise 15 kez daha fazladır. Aynı zamanda peroksit radikal yakalayıcı özelliğinin de tokoferolden 2 kat daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir.

16, 64-67

2.3.2. Gastrointestinal Kanal ve Melatonin

Birçok tür için, gastrointestinal kanal, melatoninin pineal bez haricindeki en

önemli kaynağıdır. Pineal bezin 400 katı kadar bağırsaklar melatonin içermektedir. Mide-bağırsak kanalındaki enterokromafin hücrelerde sentezlenen melatoninin salınımı, pek çok türde besinsel faktörlerin varlığına bağlıdır. Ratlarda ise melatonin, özefagusun mukoza, submukoza ve kas tabakalarında, ayrıca mide duvarının bezsel kısmında, duodenumun Lieberkuhn kriptalarında ve Brunner bezlerinde de tespit edilmiştir. En düşük melatonin konsantrasyonu jejunum ve ileumda tespit edilirken, en yüksek miktar kolon ve rektumda bulunmuştur.⁶⁸

Pineal bezde melatonin üretiminin 7 güne kadar başlamamasına rağmen yeni doğmuş ratların gastrointestinal kanalında melatonin tespit edilmesi bu kanalda pineal bezden bağımsız olarak melatonin sentezini gösterir. Bunların yanı sıra, annedeki melatonin plasentadan fetüse ve anne sütünden yenidoğana kolaylıkla geçtiği için, mide-bağırsak kanalındaki melatoninin, maternal kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.⁶⁸

Endokrin veya parakrin bir hormon olarak görev yapan melatonin, serotoninin uyardığı bağırsak kontraksiyonlarını inhibe eder. Epitelyal sodyum emilimini azaltır ve jejunum epitelin çoğalmasını kısıtlar. Gastrointestinal epitelin fonksiyonunu ve yenilenmesini etkileyen, bağırsağın bağışıklık sistemini güçlendiren ve gastrointestinal kasların tonusunu azaltan melatonin, antioksidan etkisiyle gastrointestinal mukozanın ülserasyonunu önler. Hidroklorik asit sekresyonunu azaltarak, epitelyal yenilenmeye yardımcı olur ve mikrosirkülasyonu artırır. Tüm bu özellikleri nedeniyle; kolorektal kanser, ülseratif kolitis, mide ülserleri ve aşırı duyarlı bağırsak sendromu tedavisinde veya bu hastalıklardan korunmada kullanılabileceği düşünülmektedir.⁶⁸⁻⁷⁰

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda kullanılan, Wistar-Albino cinsi 34 adet erkek sıçan Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğünden temin edildi. Sıçanlar deney öncesi 22 °C sıcaklık ve %50-60 nem oranının da olan ortamlarda tel kafes içerisinde 12 saat gece ve 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde barınmaları ve beslenmeleri sağlandı.

Bu çalışmanın tüm deneysel uygulama ve aşamaları Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü bünyesinde bulunan Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı ve Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı bünyesinde yapıldı. Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü bünyesinde bulunan, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.01.2017 tarihli ve 75296309-050.01.04-E.1700034113 numaralı yazısıyla onaylanan Etik Kurul kararıyla yapılmıştır.

3.2. Deney Grupları

Bu çalışma, temin edilen Wistar Albino cinsi 34 adet erkek rat üzerinde yapıldı. Ratlar deney öncesi 22 °C sıcaklık ve %50-60 nem oranının da olan ortamlarda tel kafes içerisinde 12 saat gece ve 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde barınmaları ve beslenmeleri sağlandı. Ötenazi edilmeden bir gece önce ratın beslenmesi için yem verilmedi. Çalışmamızda kullandığımız sıçanlar kontrol grubu (n=16), hipertiroidi oluşturulan grup (n=18) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı.

Kontrol grubu, hiçbir şey uygulanmayan 1A (n=5), *in vitro* melatonin uygulanan 1B (n=5) ve *in vivo* melatonin uygulanan 1C (n=6) üç gruba ayrıldı.

Hipertiroidi grubu, deneysel hipertiroidi oluşturulan grup 2A (n=6), deneysel hipertiroidi oluşturulduktan sonra *in vitro* melatonin uygulanan grup 2B (n=6) ve

deneysel hipertiroidi oluşturulması ile *in vivo* melatonin uygulanan grup 2C (n=6) olacak şekilde üç alt gruba ayrıldı.

Kontrol ve hipertiroidi gruplarındaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra boyun ekleminden disloke edildi. Batın bölgesi açılarak ostium pylorikum'dan hemen sonra duodenum alınarak izole organ banyosuna asıldı.

Kontrol grubunda bulunan sıçanlara günlük 0,5 ml/gün intraperitoneal %0,9'luk izotonik NaCl enjekte edildi. Hipertiroidi oluşturulan gruplarda bulunan ratlara ise iki hafta süreyle her gün 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubu ve hipertiroidi grubunun alt gruplarından olan *in vivo* melatonin grubuna ise 14 gün boyunca saat 21:00 de intraperitoneal 3 mg/kg/gün melatonin uygulaması yapıldı.

Ötenazi edilecek olan ratlar bir gece önceden aç bırakıldı. Veteriner kontrol enstitüsünden alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Fizyoloji laboratuvarına getirildi. Burada anestezi uygulandıktan sonra boyun ekleminden disloke edilerek batın bölgesi açılan ratın ostium pilorikumdan hemen sonraki dudenumu dokuya zarar vermeden alındı. Duodenum içeriği boşaltılıp kreps solüsyonu ile temizlendikten sonra izole organ banyosuna asıldı.

Grup 1, (n:16) Kontrol Grubu: İki hafta süreyle 0,5 ml intraperitoneal izotonik NaCl yapılan iki alt gruba (grup 1A ve 1B) ve iki hafta süre ile 3 mg/kg/gün intraperitoneal olarak melatonin uygulanacak olan üç alt gruba ayrıldı. Bu gruplardan, 1A grubuna sadece izotonik NaCl uygulandı. Duodenum dokusu alınarak izole organ banyosunda potasyum klorür (KCl) ve asetilkolin (ACh)' nin farklı konsantrasyonlarındaki kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Doz – cevap eğrileri değerlendirildikten sonra submaksimal dozları belirlendi. Grup 1B'de bulunan ratlara intraperitoneal izotonik NaCl uygulaması yapıldıktan sonra ötenazi edildi. Alınan duodenum dokuları izole organ banyosuna asıldıktan sonra doz- cevap eğrileri için KCl ve ACh' nin farklı konsantrasyonları verdiği yanıtlar belirlendi daha sonra 1A grubun da

belirlenen submaksimal dozlar üç kere denenerek sonuçların ortalaması alındı. 6-10 dk melatoninin farklı dozlarına maruz bırakılarak KCl ve ACh' in kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. 10 dk dinlendirilen dokular daha sonra melatoninin farklı dozlarına KCl ve ACh' nin birlikte verilmesi ile oluşan yanıtları değerlendirildi. Grup 1C de ise 14 gün süreyle gece 21:00 de intraperitoneal olarak 3mg/kg/gün melatonin uygulandı. Ötenazi edilen ratlardan alınan duodenum dokusu izole organ banyosuna asıldıktan sonra, KCl ve ACh' nin farklı konsantrasyonlardaki dozlarına verdiklerin yanıtların doz cevap eğrilerindeki yanıtları değerlendirildi.

Grup 1A, (n:5) Kontrol Grubu: İntraperitonel olarak 0,5 ml %0,9 NaCl verilerek stres oluşturuldu. Bir gece öncesinden su içmesi serbest olarak aç bırakılan rat anestezi edildikten sonra servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Batın bölgesi açılarak çevre dokulara zarar vermeden duodenum dokusu alındı. Hazırlanan kreps solüsyonuna alınan duodenum, izole organ banyosuna asıldıktan sonra 1 g' lık gerim uygulandıktan sonra 15 dk aralarla yıkanarak 1 saat dinlendirildi. KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) ve ACh (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) farklı konsantrasyonları ortama verildi. Doz cevap eğrileri elde edilerek submaksimal dozları belirlendi.

Grup 1B, (n:5) Kontrol + İn Vitro Melatonin Grubu: İntraperitonel olarak 0,5 ml izotonik NaCl yapılarak ötenazi yapılmadan bir gece önce ratlar aç bırakıldı. Servikal dislokasyondan sonra batın açılarak dokulara zarar verilmeden duodenum alındı. İzole organ banyosunda 1g' lık gerim uygulandıktan sonra 15 dk aralıkla yıkanan doku 1 saat dinlendirildi. KCl ve ACh' nin 1A grubunda belirlenen submaksimal dozları (KCl 60 mM ve ACh 10^{-4} M) üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Ortalaması alınan cevaplardan sonra 6-10 dk melatoninin (Mel 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M) farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılarak doz cevap eğrileri belirlendi. Submaksimal dozlar üç kez denenerek ortalamaları alındıktan sonra KCl 60 mM ve melatoninin farklı konsantrasyonlarının birlikte ortamda bulunma yanıtları alındı. Doku 10 dk

dinlendirildikten sonra ACh 10^{-4} M ve melatoninin farklı konsantrasyonlarının ortamda birlikte bulunma eğrileri değerlendirildi.

Grup 1C, (n:6) Kontrol Grubu: İntraperitoneal olarak 3 mg/kg/gün melatonin iki hafta süre ile gece 21:00 de uygulandı. 14 gün sonunda uygulaması tamamlanan ratın duodenum dokusu alındıktan sonra izole organ banyosunda 1 g' lık gerim uygulandı. 15 dk ara ile yıkanarak 1 saat dinlendirilen dokuya KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) ve ACh (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) farklı konsantrasyonları ortama verildi. Doz cevap eğrileri belirlendi.

Grup 2, (n:18) Hipertiroidi Grubu: İki hafta süreyle her gün 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin intraperitoneal olarak üç alt gruba da uygulandı. Fakat 2C grubuna, 2A ve 2B grubundan farklı olarak sabahları L-tiroksin intraperitoneal olarak uygulanırken gece 21:00' de bu grupta bulunan ratlara 3 mg/kg/gün melatonin uygulandı. Uygulaması tamamlanan ratın duodenum' u izole organ banyosuna alındıktan sonra 1g' lık gerim uygulandı. Bu gruplardan, 2A grubuna 14 gün süre ile L-tiroksin 0,3 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyonları tamamlanan ratın duodenum dokusu alınarak izole organ banyosunda potasyum klörür (KCl) ve asetilkolin (ACh)' nin farklı konsantrasyonlarındaki kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Doz – cevap eğrileri değerlendirildikten sonra submaksimal dozları belirlendi. Grup 2B'de bulunan ratlara intraperitoneal L- tiroksin 0,3mg/kg/gün uygulaması yapıldıktan sonra ötenazi edildi. Alınan duodenum dokuları izole organ banyosuna asıldıktan sonra doz-cevap eğrileri için KCl ve ACh' nin farklı konsantrasyonları verdiği yanıtlar belirlendi daha sonra 1A grubun da belirlenen submaksimal dozlar üç kere denenerek sonuçların ortalaması alındı. Melatoninin farklı dozlarına KCl ve ACh' nin birlikte verilmesi ile oluşan yanıtları değerlendirildi. Grup 2C de ise 14 gün süreyle sabah saat 08:00 da L-tiroksin 0,3 mg/kg/gün, gece 21:00 de ise 3mg/kg/gün melatonin intraperitoneal olarak uygulandı. Ötenazi edilen ratlardan alınan duodenum dokusu izole organ banyosuna

asıldıktan sonra, KCl ve ACh' nin farklı konsantrasyonlardaki dozlarına verdiklerin yanıtların doz cevap eğrilerindeki yanıtları değerlendirildi. grupta ise izole organ banyosuna asılan dokulara melatonin uygulaması yapılarak kasılma üzerine etkilerine bakıldı.

Grup 2A, (n:6) Hipertiroidi Grubu: İki hafta süreyle her gün 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin intraperitonel olarak uygulanıp hipertiroidi oluşturuldu. Bir gece öncesinden su içmesi serbest olarak aç bırakılan rat anestezi edildikten sonra servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Batın bölgesi açılarak çevre dokulara zarar vermeden duodenum dokusu alındı. Hazırlanan kreps solüsyonuna alınan duodenum, izole organ banyosuna asıldıktan sonra 1 g' lık gerim uygulandıktan sonra 15 dk aralarla yıkanarak 1 saat dinlendirildi. KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) ve ACh (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) farklı konsantrasyonları ortama verilerek doz-cevap eğrileri belirlendi.

Grup 2B, (n:6) Hipertiroidi + *İn Vitro* Melatonin Grubu: İki hafta süreyle her gün 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin intraperitonel olarak uygulanarak hipertiroidi oluşturulduktan sonra ötenazi yapılmadan bir gece önce ratlar aç bırakıldı. Servikal dislokasyondan sonra batın açılarak dokulara zarar verilmeden duodenum alındı. İzole organ banyosunda 1g' lık gerim uygulandıktan sonra 15 dk aralıkla yıkanan doku 1 saat dinlendirildi. KCl ve ACh' nin 1A grubunda belirlenen submaksimal dozları (KCl 60 mM ve Ach 10^{-4} M) üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Ortalaması alınan cevaplardan sonra KCl 60 mM ve melatoninin farklı konsantrasyonlarının birlikte ortamda bulunma yanıtları alındı. Doku 10 dk dinlendirildikten sonra ACh 10^{-4} M ve melatoninin farklı konsantrasyonlarının ortamda birlikte bulunma eğrileri değerlendirildi.

Grup 2C, (n:6) Hipertiroidi + *İn Vivo* Melatonin Grubu: İntraperitonel olarak 0,3 mg/kg/gün dozunda L-tiroksin hormonu sabah 08:00' de ve 3 mg/kg/gün dozunda ise melatonin hormonu iki hafta süre ile gece 21:00 de uygulandı. 14 gün sonunda

uygulaması tamamlanan ratın duodenum dokusu alındıktan sonra izole organ banyosunda 1 g'lık gerim uygulandı. 15 dk ara ile yıkanarak 1 saat dinlendirilen dokuya KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) ve ACh (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) farklı konsantrasyonları ortama verildi. Doz cevap eğrileri belirlendi.

Tablo 3.1. Kontrol grubu, *in vivo* ve *in vitro* uygulamaları.

Gruplar	Bağırsak Dokusu
1. KONTROL GRUBU (n=16)	Grup 1A ve grup 1B de bulunan ratlara %0,9'luk izotonik NaCl 0,5 ml/gün intraperitoneal olarak uygulandı. Grup 1C bulunan ratlara ise 14 gün intraperitoneal olarak melatonin uygulaması yapıldı.
1A. Hiçbir Uygulama Yapılmayan (n=5)	ACh - (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) KCl - (20, 40, 60, 80 ve 100 mM)
1B. <i>İn Vitro</i> Melatonin Uygulaması Yapılan (n=5)	ACh submaksimal doz- (10^{-4} M) KCl submaksimal doz - (60 mM) Melatonin - (Mel 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M)
1C. <i>İn Vivo</i> Melatonin Uygulaması Yapılan (n=6)	ACh - (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) KCl - (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) (<i>İn vivo</i> melatonin uygulaması 14 gün intraperitoneal uygulandı)

Tablo 3.2. Hipertiroidi grubu, *in vivo* ve *in vitro* uygulamaları

Gruplar	Bağırsak Dokusu
2. HİPERTİROİDİ GRUBU (n=18)	14 gün süre ile intraperitoneal L-tiroksin enjeksiyon uygulaması yapıldı. Hastalık oluşturulduktan sonra izole organ banyosuna dokular asıldı. 2C grubunda bulunan ratlara ise L-tiroksin uygulaması yapılırken <i>in vivo</i> olarak melatonin uygulaması da 14 gün süre ile yapıldı.
2A. Hipertiroidi Oluşturulduktan Sonra Hiçbir Uygulama Yapılmayan (n=6)	ACh - (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) KCl - (20, 40, 60, 80 ve 100 mM)
2B. Hipertiroidi Oluşturulduktan Sonra <i>İn Vitro</i> Melatonin Uygulaması Yapılan (n=6)	ACh submaksimal doz- (10^{-4} M) KCl submaksimal doz - (60 mM) Melatonin - (Mel 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M)
2C. Hipertiroidi Oluşturulurken <i>İn Vivo</i> Melatonin Uygulaması Yapılan (n=6)	ACh - (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M) KCl - (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) (<i>İn vivo</i> melatonin uygulaması 14 gün intraperitoneal uygulandı)

Anestezi altında disloke edilen ratların karın bölgeleri açıldıktan sonra ostium pilorikumdan hemen sonra başlayan dudenum dokusu zarar vermeden alındı. Aldığımız duodenum dokuları, 37°C'ta ve %5-95 karbondioksit-oksijen karışımıyla sürekli olarak havalandırılan Tyrode çözeltisi (Krebs solüsyonu: 119 mM NaCl, 4,75 mM KCl, 1,5 mM MgSO₄, 1,2 mM NaHCO₃, 2,5 mM CaCl₂ ve 1,1 mM glikoz içerir.)⁹² içerisinde olacak şekilde (Tablo 3.5), izole organ banyosunda bağlanıp tespit edildi. Tespit edilen doku parçalarına 1 gramlık gerim uygulandıktan sonra ortama alışmaları amacıyla 1 saat kadar her 15 dk'da bir değiştirilerek tyrode çözeltisi içinde bekletildi.

Uyum süresi sonrasında her dokuda ayrı olacak şekilde çözelti içerisine bu çalışmada kullanılan KCl, ACh ve melatonin farklı konsantrasyonlarda ortama verildi.

Her cevap alındıktan sonra iki dakika ara ile tyrode çözeltisi üç kez değiştirmek suretiyle dokuların daha önceki tonusuna ulaşması sağlandı ve ortama verilen farklı kimyasalların doz cevap eğrileri için belirlenen dozlar tamamlandıktan sonra doku 10 dk diğer kimyasal dozlarına başlamadan dinlendirildi.

Elde edilen kasılım cevapları hesaplanarak duodenum dokusu için verilen ajanlara ait doz-cevap eğrileri çıkarıldı. Daha sonra kontrol grubunda belirlenen submaksimal dozlarda, melatoninin farklı konsantrasyonlarındaki yanıtları değerlendirildi. Duodenum dokusunun izometrik kas hareketleri “force transducer” ve “acquisition system” aracılığıyla bilgisayar ekranında görüntülenerek kayıt edildi.

Hipertiroidinin oluşturulması, melatoninin uygulanması ve izole organ banyosu için deney protokolleri tamamlandıktan sonra gözlenen bulguların istatistiksel analizi SPSS-24 programıyla yapıldı. Bulguların değerlendirilmesi için One Way-ANOVA Tukey testi yapıldı.

İstatistiksel olarak analiz edilen sonuçlar, ortalama (\bar{X}) \pm Standard sapma değeri (SD) olarak gösterildi. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. İzole organ banyo sistemi.

3.3. Numunelerin Hazırlanması

Çalışmamızda, izole organ banyosu ve alınan rat dokularının banyo sistemine asılmadan önce yapılacak işlemler için kreps solüsyonu hazırlandı. Kreps solüsyonu pH 7.4 olacak şekilde hazırlandı. Ratların abdomeni median hat boyunca açıldı. İnce bağırsakların mide ile birleşme yeri olan ostium pilorikundan sonra belirlenen duodenum dokuları makas yardımı ile alındı. İzole edilen duodenum dokusu, soğuk kreps solüsyonunun bulunduğu petriye alınarak etrafındaki bağ dokusundan temizlendi. Enjektör yardımı ile duodenumun lümen içeriği kreps solüsyonu ile temizlendi. Tüm bu işlemler yapıldıktan sonra izole edilen duodenum dokusundan 1-1.5 cm uzunluğunda

kesitler alındı. İzole organ banyo sistemi pH'sı 7,4, 37°C'da ve ortamda % 95-5 oksijen-karbondioksit olacak şekilde kreps çözeltilisi ile dolduruldu. 10 ml' lik izole organ banyosuna asılan duodenum dokularının alt bölümü banyo zemininde bulunan çelik çengele üst bölümü ise transdusere (ELJ-S045C-EMKA-R04003, R04004) çelik bir tel yardımıyla sabitlendi. Organ banyosuna yerleştirilen duodenum dokusuna 1 g gerim uygulandı. 1 saat süre ile inkübe edilen dokumuz 15 dk ara ile yıkandı.

3.4. Kullanılan Etken Maddeler ve Dozları

Deneyimizde kullandığımız etken maddeler, potasyum klorür (KCl), asetilkolin (ACh) ve Melatonin (Mel) dozları hesaplanarak 10 ml toplam hacimdeki izole organ banyosu içerisinde 0,1 ml'lik derişimleri, final konsantrasyonu oluşturacak şekilde hazırlandı.

KCl (CAS no: 7447 - 40 - 7, Sigma-Aldrich, Germany); Ratlarda izole edilen duodenum düz kas kasılmalarını uyarıcı madde olarak kullanıldı. Bu maddenin organ banyosunda 10 ml hacmindeki sonuç 20, 40, 60, 80 ve 100 mM derişimine sahip olan 5 farklı dozu elde edildi. Dozların hazırlanması Tablo 3.3'teki gibidir.

Hassas terazide 2.983 g KCl tartılarak 20 ml saf suda çözümlenerek hazırlandı. Hazırlanan bu stok çözeltiliden 10 ml kadar banyoya 0,5 ml verildiğinde KCl'ün sonuç konsantrasyonu 0,1 M olur.

Tablo 3.3. Kullanılan Potasyüm Klorür (KCl) çözeltilerinin hazırlanışı.

KCl 100 mM (Stok)	2,983 g KCl	20 ml Distile Su
KCl 80 mM	8 ml Stok Solüsyon (100 mM KCl)	2 ml Distile Su
KCl 60 mM	6 ml Stok Solüsyon (100 mM KCl)	4 ml Distile Su
KCl 40 mM	4 ml Stok Solüsyon (100 mM KCl)	6 ml Distile Su
KCl 20 mM	2 ml Stok Solüsyon (100 mM KCl)	8 ml Distile Su

ACh (CAS no: 60-31-1, Sigma-Aldrich, Germany); Ratlardan izole edilen

duodenum düz kas kasılmalarını uyarıcı madde olarak kullanıldı. Bu maddenin organ banyosunda 10 ml hacmindeki sonuç 10^{-7} ile 10^{-2} M arasındaki 6 farklı logaritmik dozu elde edildi. Dozların hazırlanması Tablo 3.4'teki gibidir.

Hassas terazide 1,816 g ACh tartılarak 10 ml saf suda çözülerek hazırlandı. Hazırlanan bu stok çözeltiden 10 ml kadar banyoya 0,1 ml verildiğinde ACh'in sonuç konsantrasyonu 10^{-2} M olur.

Tablo 3.4. Kullanılan Asetilkolin (ACh) çözeltilerinin hazırlanışı.

ACh 10^{-2} M (Stok)	1,816 g ACh	10 ml Distile Su
ACh 10^{-3} M	ACh 10^{-2} M' dan 1 ml alındı	9 ml Distile Su
ACh 10^{-4} M	ACh 10^{-3} M' dan 1 ml alındı	9 ml Distile Su
ACh 10^{-5} M	ACh 10^{-4} M' dan 1 ml alındı	9 ml Distile Su
ACh 10^{-6} M	ACh 10^{-5} M' dan 1 ml alındı	9 ml Distile Su
ACh 10^{-7} M	ACh 10^{-6} M' dan 1 ml alındı	9 ml Distile Su

Melatonin (CAS no: 73 - 31 - 4, Santa Cruz, ABD); Melatonin, *in vitro* uygulamalarda herbir agonist için izole duodenum dokusuna nonkümülatif olarak belirlenen farklı konsantrasyonları banyo ortamına verildi. *In vivo* uygulamalarda ise herbir rat için 3 mg/kg/gün dozunda gece 21:00 intraperitoneal olarak uygulandı.

In vitro melatonin konsantrasyonları, 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M olacak şekilde 7 farklı logaritmik dozu ayarlandı. Kontrol grubunda bulunan izole duodenum dokusu 6-10 dk melatonine maruz bırakıldıktan sonra kontrol grubundaki doz cevap eğrilerine göre belirlenen agonist maddelerin submaksimal dozları verildi. Daha sonra aynı izole dokuya melatonin ve agonist maddelerimiz olan KCl (submaksimal dozu KCl 60 mM) ve ACh (submaksimal dozu ACh 10^{-4} M) birlikte uygulandı. Kontrol grubundan elde edilen veriler doğrultusunda, hipertiroidi grubundaki izole rat duodenum dokularında agonist maddelerin submaksimal dozları ile belirlenen melatoninin logaritmik dozları birlikte uygulandı.

Ketamin hidroklorid (CAS no: 1867 - 66 - 9, Sigma-Aldrich, Germany);

Anestetik madde olarak kullanıldı. (Ketalar: 75mg/kg).

Tablo 3.5. Duodenum dokusu için kreps solüsyon içeriği

NaCl (CAS No: 7647-14-5, Sigma-Aldrich, Almanya)	119 mM	6,96 gr
KCl (CAS No: 744-40-7, Sigma-Aldrich, Almanya)	4,75 mM	0,35 gr
CaCl₂ (CAS No: 10035-04-8, Sigma-Aldrich, Almanya)	2,5 mM	0,36 gr
MgSO₄ (CAS No: 7487-88-9, Fluka, ABD)	1,5 mM	0,31 gr
KH₂PO₄ (CAS No: 7778-77-0, Merck, Almanya)	1,2 mM	0,16 gr
NaHCO₃ (CAS No: 144-55-8, Sigma-Aldrich, Almanya)	25 mM	2,1 gr
Glikoz (CAS No: 14431-43-7, Sigma-Aldrich, Almanya)	11 mM	1,98 gr

3.5. Araştırmada Kullanılan Alet ve Malzemeler

Mezür; kreps solüsyonu ve gerekli tüm çözeltilerin hassas şekilde miktarlarının ölçülmesi için kullanıldı.

Petri; izole edilen duodenum dokusu kreps solüsyonu içeren petri kabı içerisine konularak bağ ve kan dokusundan temizlendi. İzole organ banyosuna asılacak kas şeritleri petri kabı içerisinde çelik tellere takılması için kullanıldı.

Erlen; kreps solüsyonunun hazırlanması ve ve hazırlanan solüsyonun saklanması için kullanıldı.

Beher; kreps solüsyonunun hazırlanmasında kullanıldı.

Hassas terazi; kimyasal maddelerin hassas şekilde tartımı için kullanıldı.

pH metre; kreps solüsyonunun pH değerinin ölçülerek ayarlanması için kullanıldı.

Isıticılı manyetik karıştırma cihazı; deney süresince kullanılan tüm çözeltilerin hazırlanması için kullanıldı.

Mikrocerrahi set; ötenazi edilecek deney hayvalarının servikal dislokasyonu, batın bölgesinin açılması, çevre dokulara ve izole edilecek olan duodenum dokusuna zarar vermeden alınması ve temizlenmesi için kullanıldı.

Sirkülatörlü su banyosu; dokunun canlılığının devamının sağlanması, kreps solüsyonu ve izole organ banyo ortam sıcaklığının 37°C'de sabit tutulması için kullanıldı.

Karbojen tüpü; izole organ banyosuna asılan duodenum dokusunun O₂ ve CO₂ (% 95 O₂, % 5 CO₂) ihtiyacını temin etmek amacıyla kullanıldı.

Dijital termometre; izole organ banyosunun içerisinde bulunan kreps solüsyon sıcaklığının kontrolü amacıyla kullanıldı.

İzole organ banyosu; izole edilen duodenumdan hazırlanan düz kas şeritlerinin kreps solüsyonu içerisinde, uygun sıcaklık ve O₂-CO₂ (%95-%5) seviyesinde canlılığının korunulması ve belirlenen maddelere karşı biyolojik yanıtlarını ölçmek için kullanıldı.

İzometrik transduser; belirlenen maddelerin farklı konsantrasyonlarına izole duodenum düz kas şeritlerine karşı verdiği kontraksiyon cevaplarının elektriksel sinyallere dönüştürülerek amplifikatöre aktarılmasında kullanıldı.

Amplifikatör; transduser tarafından üretilen elektrik sinyallerini yükselterek data analiz sistem cihazına aktarmak amacıyla kullanıldı.

Data analiz sistemi; bu sistem amplifikatör cihazından gelen elektrik sinyallerinin aktarıldığı bilgisayar kayıt sistem cihazına kullanılarak düzenlenmesi amacıyla kullanıldı.

Bilgisayar kayıt sistemi; IOX yazılımı ile data analiz cihazından gelen elektrik sinyallerinin sayısal verilere dönüştürülmesi için kayıt edilmesi amacıyla kullanıldı.

Mikro pipetler; çalışmada kullanılan çözeltilerin belirlenen dozlarının izole organ banyosuna verilmesi için kullanıldı.

Buzdolabı; çalışmada kullanılan çözelti, kimyasal madde ve dokuların muhafaza edilmesi için kullanıldı.

Etüv; mikrocerrahi set ve cam malzemelerin mekanik kirlerinden

arındırılmalarından sonra kurutma ve sterilizasyon için kullanıldı.

Distile su cihazı; çözeltilerin hazırlanması ve izole organ banyosu için gerekli olan suyun hazırlanmasında kullanıldı.

Tablo 3.6. Deneyde kullanılan cihazlar ve ait olduğu firma isimleri

Cihaz Adı	Ait Olduğu Firma
Hassas terazi	CAS ME-410
pH metre	HANNA instruments pH-211
Isıtmalı manyetik karıştırıcı	IKA WERKE RCT basic D-79219
Mikrocerrahi set	OLUŞUM cerrahi aletler
Sirkülatörlü su banyosu	EMKA technologies
Dijital termometre	HANNA instruments pH-211
İzole organ banyosu	EMKA technologies
İzometrik transduser	FORCE DISPLACEMENT TRANSDUCER FDT05
Amplifikatör	EMKA technologies
Data analiz sistemi	EMKA technologies
Bilgisayar kayıt sistemi	IOX version 1.7.0.25
Mikro pipetler	AXYGEN autoclavable DC- AP-50
Etüv	TERMAL laboratuvar aletleri
Distile su cihazı	NUVE water distiller ND 4

3.6. Deney Protokolleri

Çalışmamız süresince duodenum dokusu için belirtilen kreps solüsyonu günlük olarak taze hazırladıktan sonra bu çözeltiden 100 ml buzdolabında +4 °C’ de soğumaya bırakıldı. Veteriner Kontrol Enstitüsünden temin edilen ratlar fizyoloji laboratuvarında ketamin ile anestezi edildikten sonra servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Batın bölgesi açılan ratların, ostium pilorikumdan hemen sonraki duodenum dokusu zarar verilmeden mikrocerrahi seti kullanılarak izole edildi. Buzdolabında bekletilen soğuk kreps solüsyonu içerisine alındıktan sonra izole organ banyosuna asılması için çelik tellere takıldı. Hazırlanmış olan izole organ banyosa çelik tellere takılan izole duodenum dokusu, banyo ortamına yerleştirildi. 1 g’ lık gerim uygulanan doku 1 saat inkübasyon süresince 15 dk arayla kreps solüsyonu ile yıkandı. Banyo ortamına

verilmeden önce günlük olarak hazırlanan agonist (KCl ve ACh) maddelerin ve melatoninin farklı konsantrasyonları aşağıdaki tablolarda belirtildiği gibi banyo uygulandı. Çözeltiler uygulandıktan sonra doku 2 şer dk ara ile üç defa yıkandı. Her farklı çözelti uygulamasından sonra doku 10 dk dinlendirildi.

Tablo 3.7. İzole organ banyo sisteminde kontrol grubu rat duodenum dokusu KCl uygulaması deney protokolü

Kontrol Grubu (1A ₁ -1A ₅) ve Kontrol + <i>In Vivo</i> Melatonin Grubu (1C ₁ -1C ₆)		
Deney Protokolü Beklenen Yanıt		
0-60 dk inkübasyon	15 dk yıkama	} Banyo Ortamına Uyum
	15 dk yıkama	
	15 dk yıkama	
	15 dk yıkama	
KCl 20 mM	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 40 mM	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 60 mM	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 80 mM	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 100 mM	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	

Banyo sisteminde KCl'ün farklı dozları ile uyarılan doku 2 dk ara ile üç kez yıkandıktan sonra 10 dk dinlendirildi. Bu inkübasyon süresinden sonra diğer antagonist olan ACh'in uygulamasına geçildi.

Tablo 3.8. İzole organ banyo sisteminde kontrol grubu rat duodenum dokusu ACh uygulaması deney protokolü

Kontrol Grubu (1A ₁ -1A ₅) ve Kontrol + <i>In Vivo</i> Melatonin Grubu (1C ₁ -1C ₆)		
Deney Protokolü Beklenen Yanıt		
ACh 10 ⁻⁷ M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
ACh 10 ⁻⁶ M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
ACh 10 ⁻⁵ M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
ACh 10 ⁻⁴ M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
ACh 10 ⁻³ M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	
ACh 10 ⁻² M	Amplitüd değer	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama	
	2 dk yıkama	

Kontrol + *in vitro* melatonin grubunda bulunan ratların duodenum dokularına ise KCl ve ACh'in submaksimal dozları ile melatoninin logaritmik dozları birlikte uygulandı. Melatoninin logaritmik dozlarından önce KCl ve ACh' in submaksimal dozları üç kez tekrarlandı. KCl uygulamasından sonra 2 dk ara ile üç yıkama yapıldı ve doku 10 dk dinlendirilerek ACh uygulamasına geçildi.

Tablo 3.9. İzole organ banyo sisteminde kontrol + *in vitro* melatonin grubu rat duodenum dokusu KCl (60 mM) + Melatonin uygulaması deney protokolü

Deney Protokolü Beklenen Yanıt			
0-60 dk inkübasyon	15 dk yıkama	}	Banyo Ortamına Uyum
	15 dk yıkama		
	15 dk yıkama		
	15 dk yıkama		
KCl 60 mM (Submaksimal Doz)	Amplitüd değer	→	Kontraksiyon
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
			Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
Melatonin 10⁻¹⁰ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁹ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁸ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁷ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁶ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁵ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		
Melatonin 10⁻⁴ M KCl 60 mM	Amplitüd değer	→	Gevşetme
	2 dk yıkama	}	Bazal Dengeye Dönüş
	2dk yıkama		
	2 dk yıkama		

Tablo 3.10. İzole organ banyo sisteminde kontrol + *in vitro* melatonin grubu rat duodenum dokusu ACh (10^{-4} M) + Melatonin uygulaması deney protokolü

ACh 10^{-4} M (Submaksimal Doz)	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş	Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
Melatonin 10^{-10} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-9} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-8} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-7} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-6} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-5} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10^{-4} M ACh 10^{-4} M	Amplitüd değeri → 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	

Tablo 3.11. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi grubu rat duodenum dokusu KCl uygulaması deney protokolü

Hipertiroidi (2A ₁ -2A ₆) ve Hipertiroidi + <i>In Vivo</i> Melatonin Grubu (2C ₁ -2C ₆)		
Deney Protokolü Beklenen Yanıt		
0-60 dk inkübasyon	15 dk yıkama	} Banyo Ortamına Uyum
	15 dk yıkama	
	15 dk yıkama	
	15 dk yıkama	
KCl 20 mM	Amplitüd değeri	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2 dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 40 mM	Amplitüd değeri	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2 dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 60 mM	Amplitüd değeri	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2 dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 80 mM	Amplitüd değeri	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2 dk yıkama	
	2 dk yıkama	
KCl 100 mM	Amplitüd değeri	→ Kontraksiyon
	2 dk yıkama	} Bazal Dengeye Dönüş
	2 dk yıkama	
	2 dk yıkama	

Banyo sisteminde KCl'ün farklı dozları ile uyarılan doku 2 dk ara ile üç kez yıkandıktan sonra 10 dk dinlendirildi. Bu inkübasyon süresinden sonra diğer antagonist olan ACh'in uygulamasına geçildi.

Tablo 3.12. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi grubu rat duodenum dokusu ACh uygulaması deney protokolü

Hipertiroidi (2A ₁ -2A ₆) ve Hipertiroidi + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu (2C ₁ -2C ₆)		
Deney Protokolü Beklenen Yanıt		
ACh 10 ⁻⁷ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş
ACh 10 ⁻⁶ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş
ACh 10 ⁻⁵ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş
ACh 10 ⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş
ACh 10 ⁻³ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş
ACh 10 ⁻² M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş

Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunda bulunan ratların duodenum dokularına ise KCl ve ACh'in submaksimal dozları ile melatoninin logaritmik dozları birlikte uygulandı. Melatoninin logaritmik dozlarından önce KCl ve ACh' in submaksimal dozları üç kez tekrarlandı. KCl uygulamasından sonra 2 dk ara ile üç yıkama yapıldı ve doku 10 dk dinlendirilerek ACh uygulamasına geçildi.

Tablo 3.13. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubu (2B₁-2B₆) rat duodenum dokusu KCl (60 mM) + melatonin uygulaması deney protokolü

Deney Protokolü Beklenen Yanıt			
0-60 dk inkübasyon	15 dk yıkama 15 dk yıkama 15 dk yıkama 15 dk yıkama	Banyo Ortamına Uyum	
KCl 60 mM (Submaksimal Doz)	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş	Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
Melatonin 10⁻¹⁰ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁹ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁸ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁷ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁶ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁵ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁴ M KCl 60 mM	Amplitüd değeri 2 dk yıkama 2 dk yıkama 2 dk yıkama	Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	

Tablo 3.14. İzole organ banyo sisteminde hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubu (2B₁-2B₆) rat duodenum dokusu ACh (10⁻⁴ M) + melatonin uygulaması deney protokolü

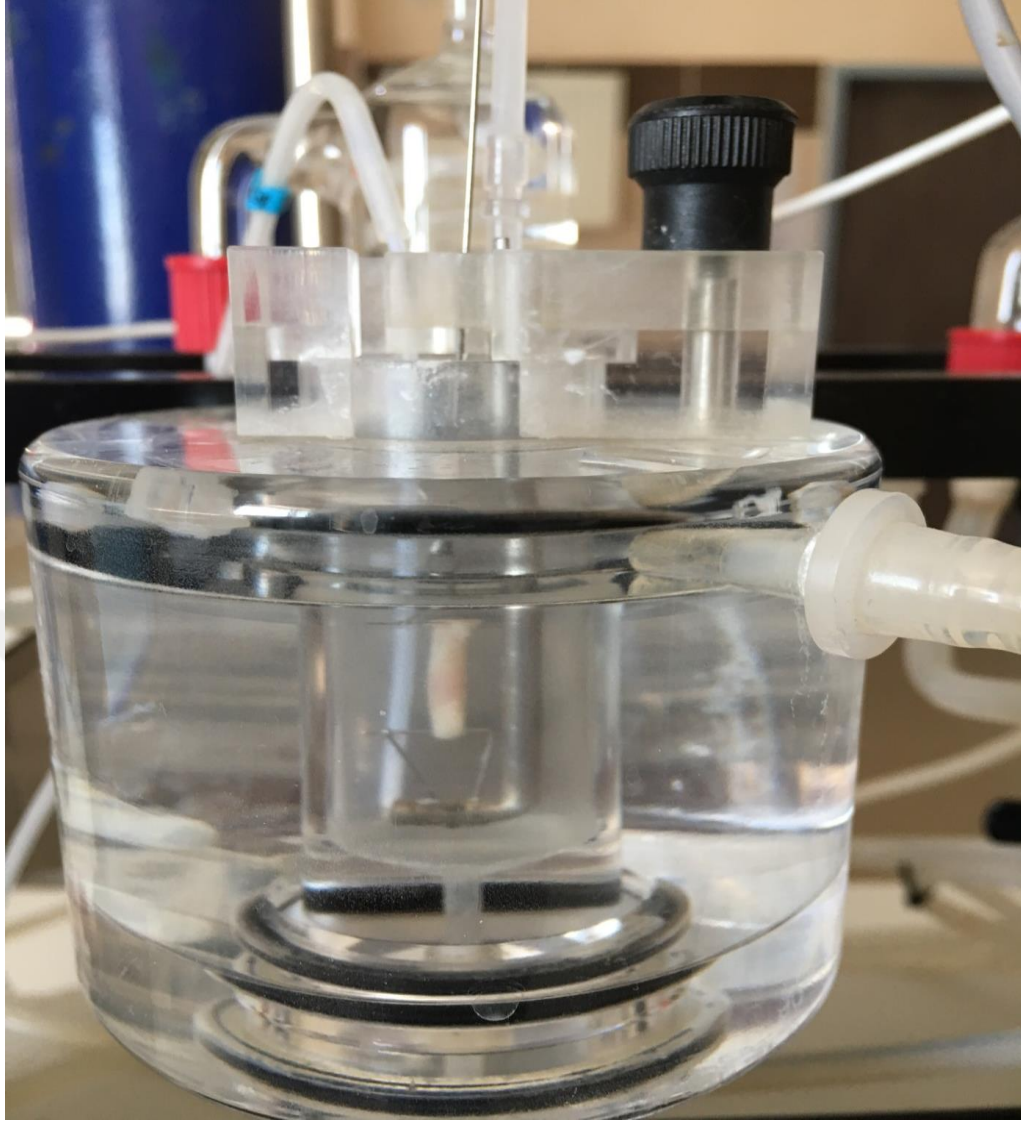
ACh 10⁻⁴ M (Submaksimal Doz)	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Kontraksiyon Bazal Dengeye Dönüş	Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
Melatonin 10⁻¹⁰ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁹ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁸ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁷ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁶ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁵ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	
Melatonin 10⁻⁴ M ACh 10⁻⁴ M	Amplitüd değer 2 dk yıkama 2dk yıkama 2 dk yıkama	→ Gevşetme Bazal Dengeye Dönüş	

Deneysel hipertiroidi modelinin oluşturulması ve *in vivo* uygulamalar için 14 gün süre ile intraperitonel enjeksiyon yapıldı. Deneysel hipertiroidi modeli için 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin hormonu ve *in vivo* melatoninin uygulanması için 3 mg/kg/gün 14

gün süre ile intraperionel olarak uygulandı. Melatonin enjeksiyon uygulaması gece 21:00 de yapıldı. İzole organ banyo sisteminde hergün bir rat duodenum dokusu çalışıldığı için aşağıda gösterilen çalışma takvimi hazırlanarak enjeksiyon uygulamaları yapıldı. Çalışma takvimi EK-3'te gösterildiği gibidir.



Şekil 3.2. Ötenazi edilerek batını açılan rattan duodenum dokusunun izole edilmesi



Şekil 3.3. İzole organ banyo sistemine asılarak 1g'lık gerim uygulanan rat izole duodenum dokusu

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 24 kullanıldı. One Way ANOVA testi ile birlikte post-hoc Tukey testi sonuçların değerlendirilmesi için kullanıldı. Değerler, \pm Standard sapma (SD) ve ortalama (X) olarak verildi. Değerleri $P < 0,05$ şeklindeki değerler ise anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Veteriner Kontrol Enstitüsünden temin edilen 34 adet erkek Wistar Albino ratlardan izole edilen duodenum dokusu üzerine ACh'in (10^{-7} ile 10^{-2} M aralığındaki logaritmik dozlarda) ve KCl'ün (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) olarak belirlenen dozları non- kümülatif uygulandı.

Kontrol grubundaki ratlara ACh ve KCl'ün yukarıda belirtilen dozları uygulanırken, *in vitro* melatonin grubundaki izole duodenum dokularına ACh (10^{-4} M) ve KCl (60 mM)'ün submaksimal dozları ve melatoninin (10^{-10} ile 10^{-4} M aralığında) logaritmik dozları birlikte ve 6-10 dk maruziyet şeklinde uygulandı.

Kontrol grubunda bulunan ve *in vivo* melatonin uygulanan gruptaki ratlara 14 gün süre ile saat 21:00 de melatonin enjeksiyonu intraperitoneal olarak yapıldı. 14 günlük enjeksiyon uygulaması tamamlanan rat duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtlarının belirlenmesi için non- kümülatif olarak ACh (10^{-7} ile 10^{-2} M aralığındaki logaritmik dozlarda) ve KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) uygulandı.

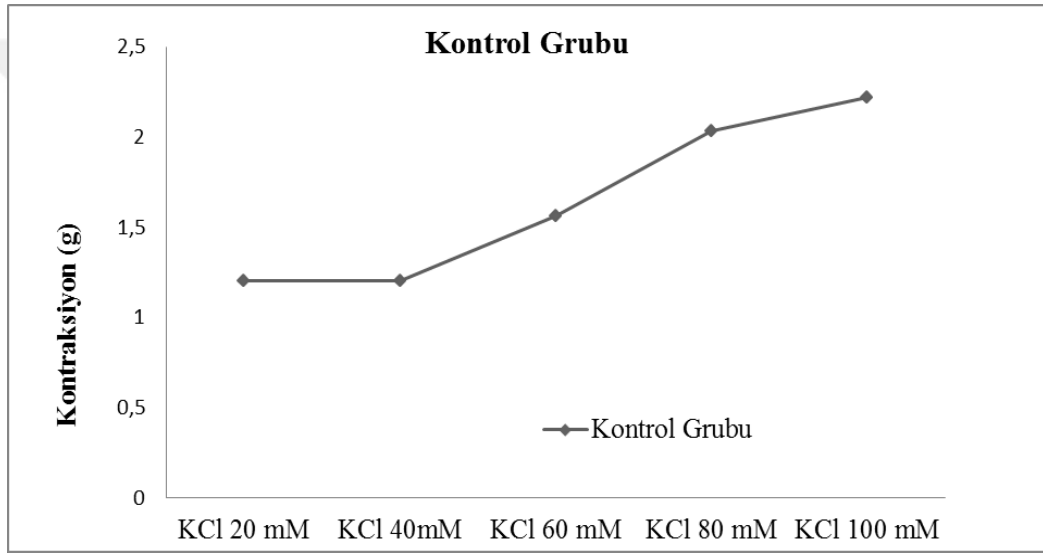
Hipertiroidi grubundaki ratlara ise 14 gün süre ile L-tiroksin uygulaması intraperitoneal olarak yapıldı. Enjeksiyon uygulaması tamamlanan ratlarda duodenum dokusu izole edildikten sonra izole organ banyo sisteminde kontrol grubundaki gibi ACh ve KCl'ün belirlenen dozları non- kümülatif olarak uygulandı.

Deneysel hipertroidi oluşturulan *in vitro* melatonin grubundaki rat dokularına ise ACh (10^{-4} M) ve KCl (60 mM)'ün submaksimal dozları ve melatoninin belirlenen logaritmik dozları birlikte uygulanarak gevşeme yanıtları değerlendirildi. 14 gün süre ile intraperitoneal olarak L- tiroksin ve melatonin uygulanan hipertroidi+ *in vivo* melatonin grubundaki rat duodenum dokularında ise non- kümülatif ACh ve KCl'ün kontraksiyon yanıtları değerlendirildi.

Tüm bu uygulamalar sonucunda elde edilen bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 4.1. KCl'ün farklı dozlarla uyarılmış rat duodenum dokusu

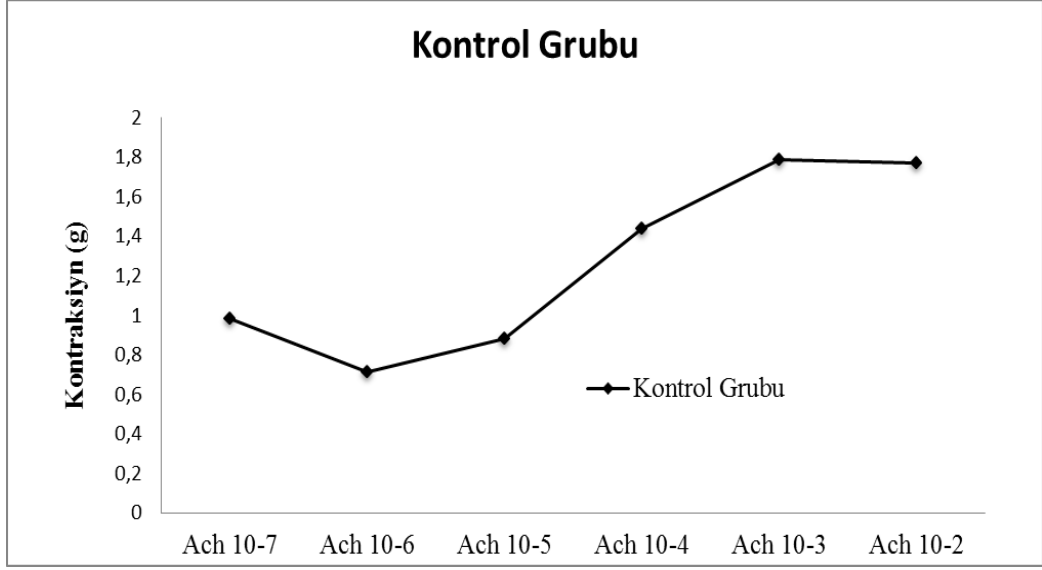
Konsantrasyon (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 20 mM	1,19 ± 0,37
KCl 40 mM	1,19 ± 0,41
KCl 60 mM	1,55 ± 0,67
KCl 80 mM	2,03 ± 0,68
KCl 100 mM	2,22 ± 0,62



Şekil 4.1. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.2. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10 ⁻⁷ M	0,98 ± 0,36
ACh 10 ⁻⁶ M	0,71 ± 0,2
ACh 10 ⁻⁵ M	0,88 ± 0,18
ACh 10 ⁻⁴ M	1,44 ± 0,39
ACh 10 ⁻³ M	1,79 ± 0,47
ACh 10 ⁻² M	1,77 ± 0,28



Şekil 4.2. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri

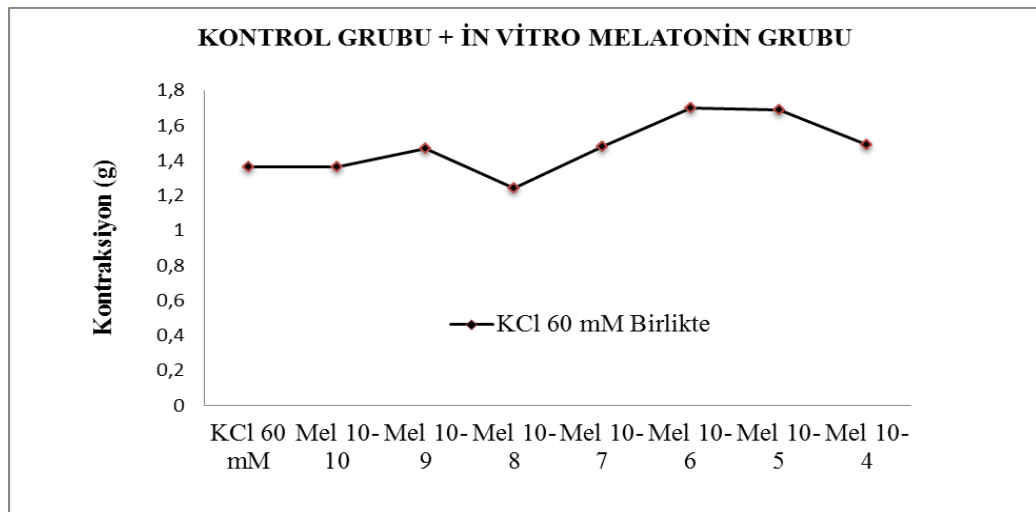
Kontrol grubu (1A₁-1A₅); Bu grupta yer alan ratlardan izole edilerek banyo ortamına asılan duodenum dokuları ACh ve KCl'ün farklı dozları ile indüklenerek dokulardan alınan kontraksiyon yanıtları değerlendirilmiştir. Belirlenen dozlar, banyo ortamına non-kümülatif olarak uygulanmış olup her dozdan sonra 2'şer dk ara ile 3 kez yıkama yapılarak diğer doz uygulanmıştır. Farklı agonist uygulanmadan önce doku 3 yıkamanın ardından doku 10 dk dinlendirildikten sonra diğer agonistin dozları verilmeye başlanmıştır. Kontrol grubunda (n=5) bulunan rat izole duodenum dokularının KCl ve ACh'e verdiği kontraksiyon yanıtlarının ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1. ve Tablo 4.2. de gösterilmiştir. Bu grupta bulunan dokuların farklı konsantrasyonlarda verilen agonistlere karşı gösterdiği yanıtların doz – cevap eğrileri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilmiştir.

Kontrol + *in vitro* melatonin grubu (1B₁-1B₅); Bu grupta yer alan izole duodenum dokularına, kontrol grubunda ACh ve KCl'ün belirlenen submaksimal dozları üç kez uygulandı. Bu uygulama sonrasında melatoninin (10^{-10} ile 10^{-4} M aralığında) logaritmik dozlarına 6-10 dk maruziyet sonucunda agonistler banyo ortamına verildi. Daha sonra yaptıkları kontraksiyon yanıtlarındaki düşme oranları

belirlenerek melatoninin gevşetme etkisine bakıldı. Bu grupta yer alan dokulara aynı zamanda melatoninin logaritmik dozları ve ACh ve KCl'ün submaksimal dozları birlikte uygulanarak agonistler ile meydana gelen kontraksiyon yanıtlarındaki değişiklikler değerlendirildi. Kontrol + *in vitro* melatonin grubundaki (n=5) ratların submaksimal KCl (60 mM) ve ACh (10^{-4} M) ile birlikte uygulanan melatoninin farklı logaritmik konsantrasyonlarına verdiği yanıtların ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir. Bu kontraksiyon yanıtları sonucu elde edilen doz – cevap eğrileri de Şekil 4.3 ve 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl'ün kontraksiyon yanıtları.

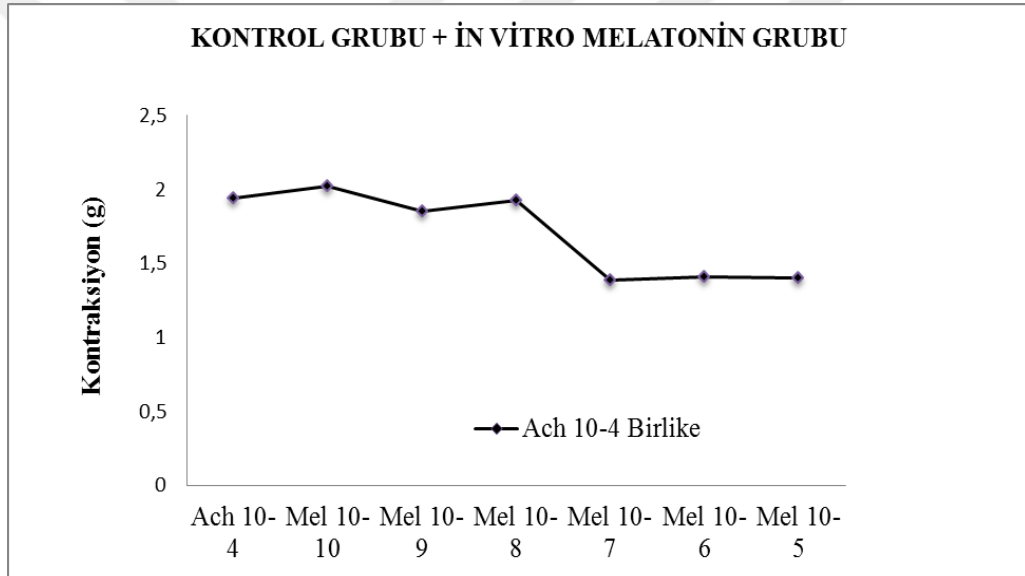
Konsantrasyon (mM - M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 60 mM	1,36 ± 0,07
10^{-10} M	1,36 ± 0,08
10^{-9} M	1,47 ± 0,03
10^{-8} M	1,24 ± 0,03
10^{-7} M	1,46 ± 0,07
10^{-6} M	1,7 ± 0,07
10^{-5} M	1,69 ± 0,09
10^{-4} M	1,49 ± 0,05



Şekil 4.3. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.4. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10^{-4} M ACh'nin kontraksiyon yanıtları.

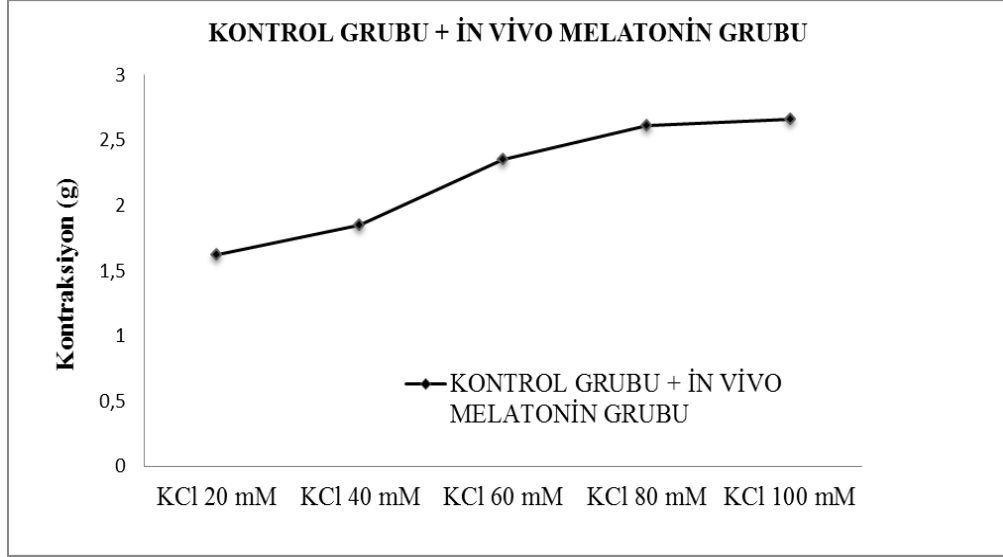
Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10^{-4} M	1,94 ± 0,18
10^{-10} M	2,02 ± 0,32
10^{-9} M	1,85 ± 0,14
10^{-8} M	1,93 ± 0,23
10^{-7} M	1,39 ± 0,25
10^{-6} M	1,41 ± 0,37
10^{-5} M	1,4 ± 0,02
10^{-4} M	1,17 ± 0,19



Şekil 4.4. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10^{-4} M ACh ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.5. KCl'ün farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.

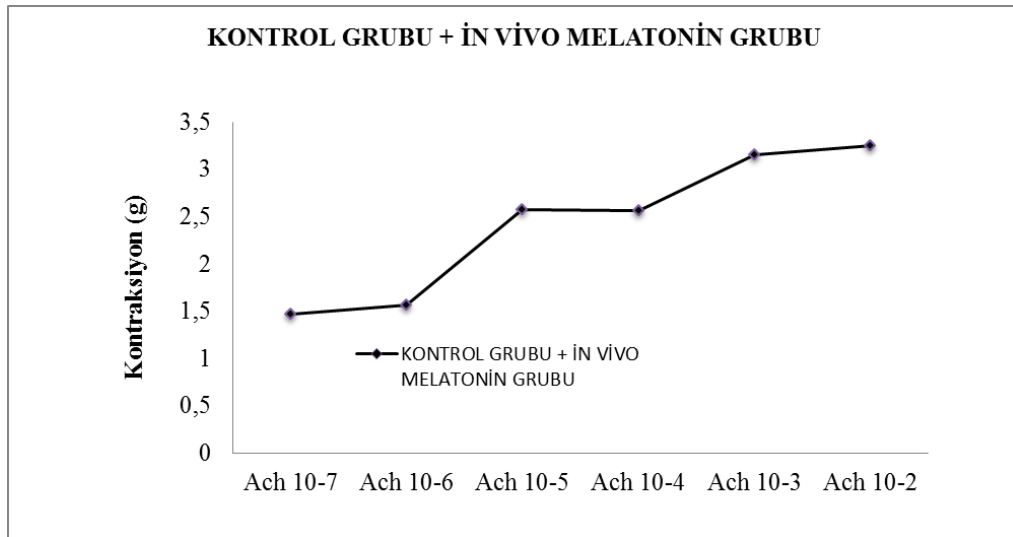
Konsantrasyon (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 20 mM	1,62 ± 0,48
KCl 40 mM	1,85 ± 0,55
KCl 60 mM	2,35 ± 0,53
KCl 80 mM	2,61 ± 0,92
KCl 100 mM	2,66 ± 0,7



Şekil 4.5. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.6. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış rat duodenum dokusu.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10 ⁻⁷ M	1,47 ± 0,07
ACh 10 ⁻⁶ M	0,57 ± 0,08
ACh 10 ⁻⁵ M	2,57 ± 0,79
ACh 10 ⁻⁴ M	2,56 ± 0,96
ACh 10 ⁻³ M	3,15 ± 0,55
ACh 10 ⁻² M	3,25 ± 0,36



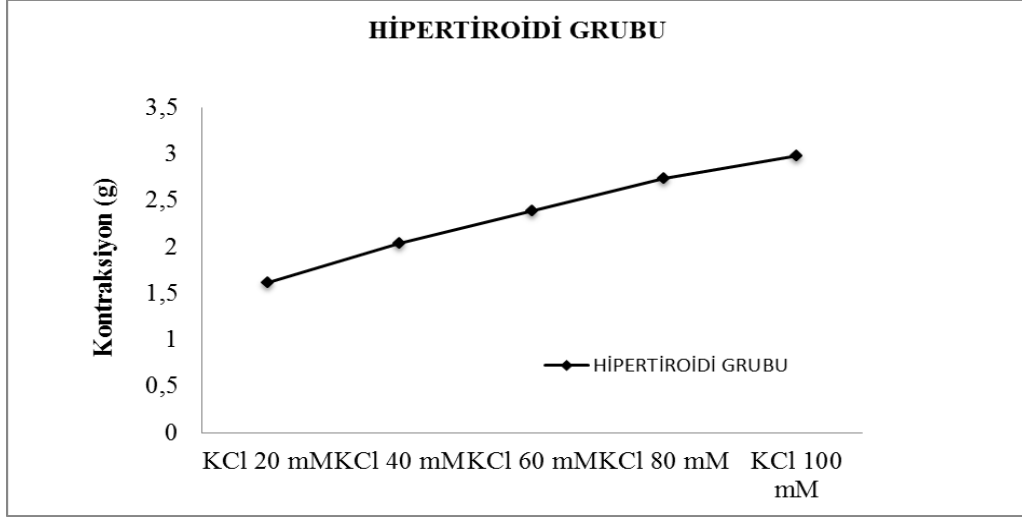
Şekil 4.6. ACh'nin farklı dozları ile indüklenmiş rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Kontrol + *in vivo* melatonin grubu (1C₁-1C₆); Bu grupta yer alan ratların dokuları alınmadan önce 14 gün süre ile 3 mg/kg/gün melatonin intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyon uygulaması tamamlanan ratın duodenum dokusu izole organ banyo sistemine asıldıktan sonra ACh'in (10^{-7} ile 10^{-2} M aralığındaki logaritmik dozlarda) ve KCl'in (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) olan dozları non-kümülatif olarak uygulandı. Bu grupta (n=6) bulunan izole rat dokularının agonistlere karşı verdiği kontraksiyon yanıtlarının ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da gösterilmiş olup, doz – cevap eğrileri ise Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.'da verilmiştir.

Hipertiroidi grubu (2A₁-2A₆); Bu grupta yer alan ratlara 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 0,3 mg/kg/gün L- tiroksin enjeksiyonu yapıldı. 14 gün sonunda enjeksiyon uygulaması tamamlanan ratın duodenum dokusu izole edilerek banyo sistemine asıldı. ACh ve KCl'ün farklı dozları ile indüklenen dokulardan alınan kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Belirlenen dozlar, diğer gruplarda olduğu gibi banyo ortamına non- kümülatif olarak uygulandı ve her dozdan sonra 2'şer dk ara ile 3 kez yıkama yapılarak diğer dozlar uygulandı. KCl ve ACh'in farklı dozları ile indüklenerek elde edilen kontraksiyon yanıtlarının ortalamaları Tablo 4.7. ve 4.8.'de verilmiştir. Bu kontraksiyon yanıtlarının doz – cevap eğrileri ise Şekil 4.7. ve 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu.

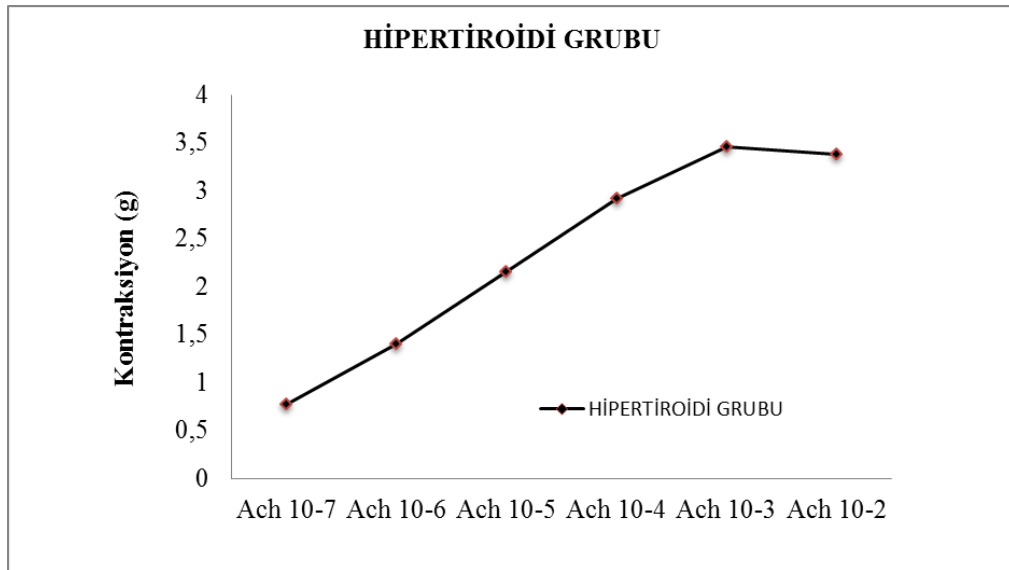
Konsantrasyon (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 20 mM	1,62 ± 0,53
KCl 40 mM	2,04 ± 0,69
KCl 60 mM	2,39 ± 0,33
KCl 80 mM	2,74 ± 0,33
KCl 100 mM	2,98 ± 0,53



Şekil 4.7. KCl'ün farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu doz cevap eğrisi.

Tablo 4.8. ACh'nin farklı dozlarıyla uyarılmış hipertiroidili rat duodenum dokusu.

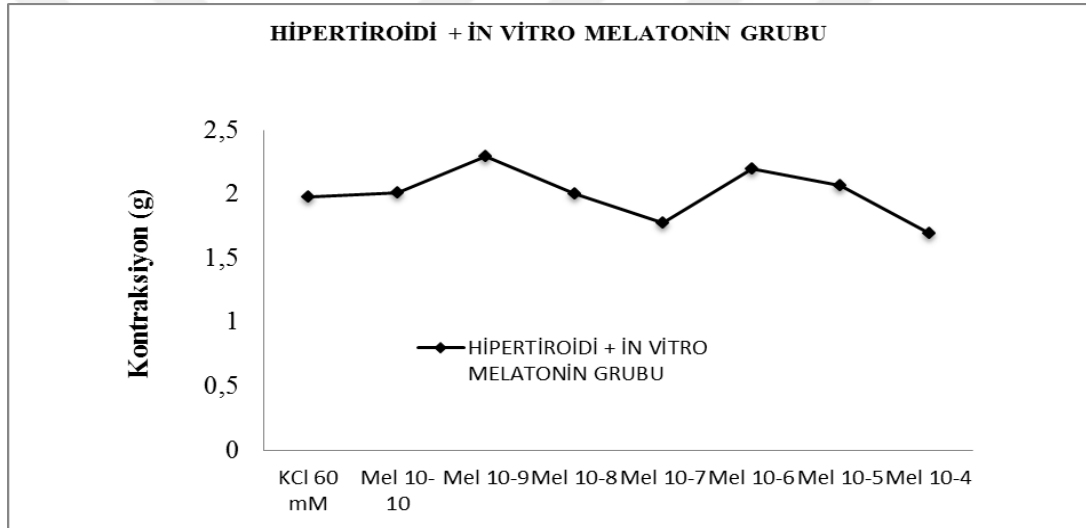
Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10^{-7} M	0,77 ± 0,19
ACh 10^{-6} M	1,4 ± 0,62
ACh 10^{-5} M	2,15 ± 0,35
ACh 10^{-4} M	2,92 ± 0,49
ACh 10^{-3} M	3,46 ± 0,57
ACh 10^{-2} M	3,37 ± 0,68



Şekil 4.8. ACh'nin farklı dozları ile indüklenmiş hipertiroidli rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.9. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl'ün kontraksiyon yanıtları.

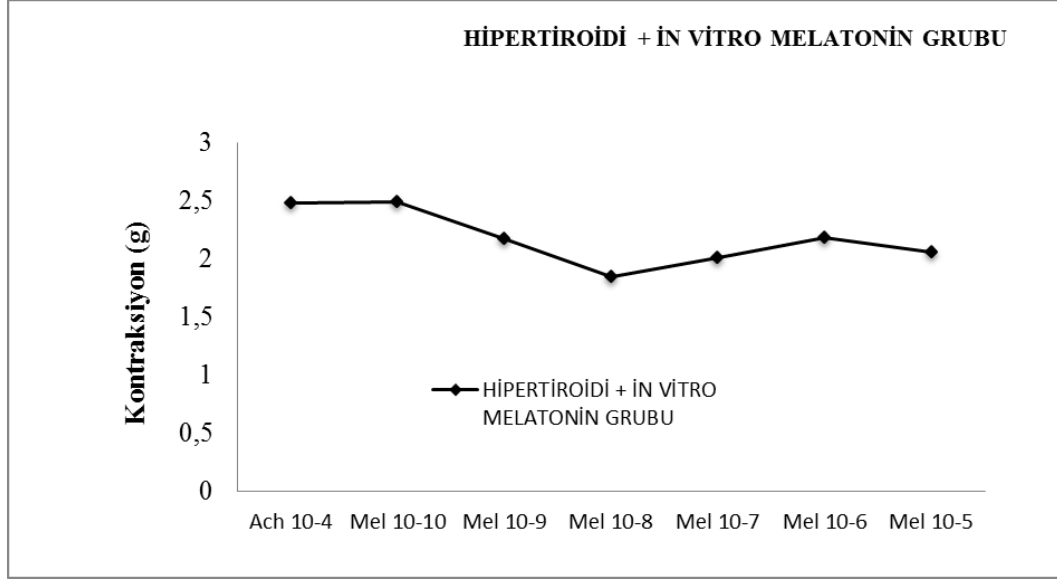
Konsantrasyon (mM - M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 60 mM	1,98 ± 0,09
10 ⁻¹⁰ M	2,01 ± 0,17
10 ⁻⁹ M	2,29 ± 0,14
10 ⁻⁸ M	2 ± 0,06
10 ⁻⁷ M	1,77 ± 0,03
10 ⁻⁶ M	2,2 ± 0,23
10 ⁻⁵ M	2,07 ± 0,35
10 ⁻⁴ M	1,69 ± 0,17



Şekil 4.9. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 60 mM KCl ile indüklenmiş doz cevap eğrileri

Tablo 4.10. Hipertiroidili rat duodenum dokularında melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10⁻⁴ M ACh'nin kontraksiyon yanıtları

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10 ⁻⁴ M	2,48 ± 0,09
10 ⁻¹⁰ M	2,49 ± 0,15
10 ⁻⁹ M	2,17 ± 0,1
10 ⁻⁸ M	1,85 ± 0,12
10 ⁻⁷ M	2,01 ± 0,26
10 ⁻⁶ M	2,18 ± 0,17
10 ⁻⁵ M	2,06 ± 0,3
10 ⁻⁴ M	1,76 ± 0,11



Şekil 4.10. Melatoninin logaritmik dozları ile birlikte 10^{-4} M ACh ile indüklenmiş hipertiroidili rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

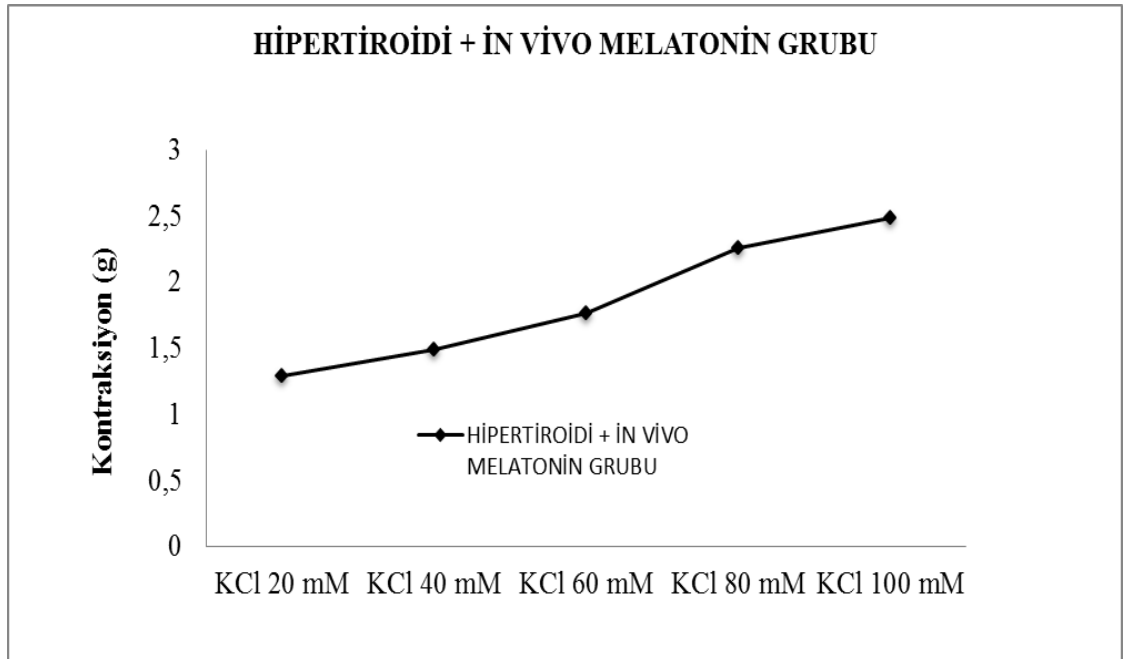
Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubu (2B₁-2B₆); L-tiroksin enjeksiyon uygulaması 14 gün süreyle yapıldıktan sonra izole edilen duodenum dokularına, 10^{-4} M ACh ve 60 mM KCl üç kez uygulandı. Bu uygulama sonrasında izole organ banyo sistemine melatoninin (10^{-10} ile 10^{-4} M aralığında) logaritmik dozları ve agonistlerin submaksimal dozları verildi. Daha sonra agonistlerin yaptıkları kontraksiyon yanıtları üzerindeki melatoninin beklenen etkisi olan gevşetme etkisi değerlendirildi. Hipertiroidi oluşturulduktan sonra banyo ortamına melatonin verilen bu grupta (n=6) agonistler ile birlikte verilen melatoninin logaritmik dozlarına verilen kontraksiyon yanıtları Tablo 4.9 ve 4.10'da verilmiştir. Bu grubun doz – cevap eğrileri ise Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'daki gibidir.

Hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubu (2C₁-2C₆); Bu grupta yer alan ratların dokuları alınmadan önce 14 gün süre ile 3 mg / kg / gün melatonin hormonu ile 0,3 mg / kg / gün L-tiroksin hormonu intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyon uygulamaları tamamlanan ratın duodenum dokusu izole edildikten sonra ACh'in (10^{-7} ile 10^{-2} M aralığındaki logaritmik dozlarda) ve KCl'ün (20, 40, 60, 80 ve 100 mM) olarak

belirlenen dozları non-kümülatif şekilde uygulandı. Hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubundaki (n=6) ratların agonistlerin farklı konsantrasyonundaki dozlarına verdiği kontraksiyon yanıtları Tablo 4.11 ve 4.12’de, doz – cevap eğrileri ise Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’deki gibidir.

Tablo 4.11. KCl’ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak *in vivo* melatonin uygulanan rat duodenum dokusu

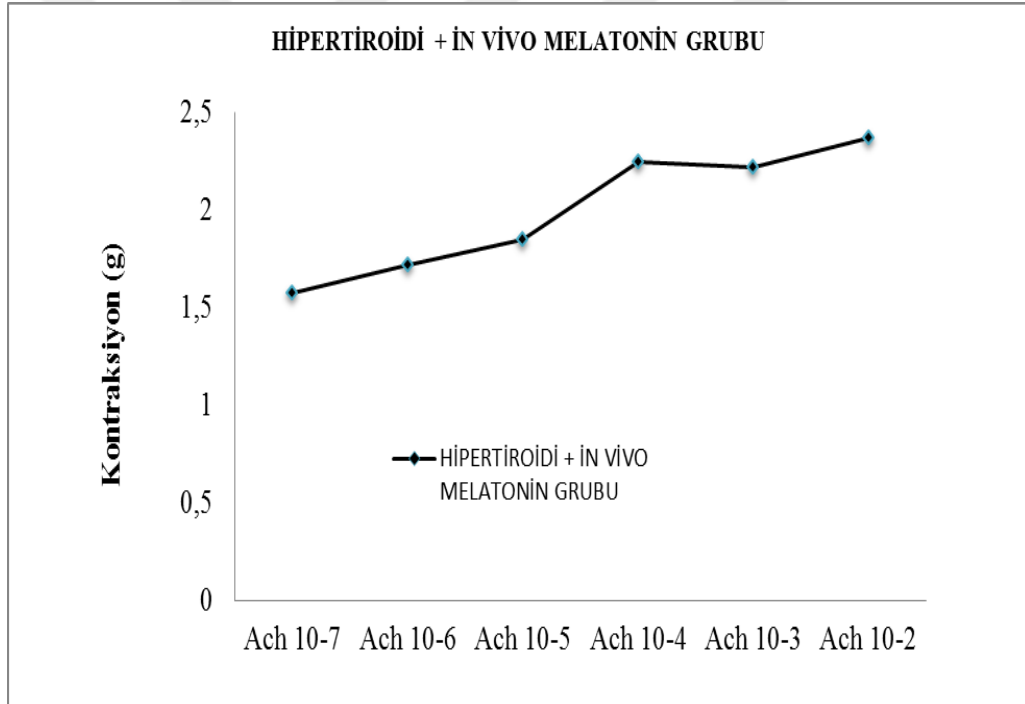
Konsantrasyon (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD
KCl 20 mM	1,29 ± 0,28
KCl 40 mM	1,49 ± 0,6
KCl 60 mM	1,77 ± 0,73
KCl 80 mM	2,26 ± 0,7
KCl 100 mM	2,49 ± 0,92



Şekil 4.11. KCl’ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak *in vivo* melatonin uygulanan rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Tablo 4.12. ACh'nin farklı dozlarıyla indüklenen hipertiroidi oluşturularak *in vivo* melatonin uygulanan rat duodenum dokusu.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD
ACh 10 ⁻⁷ M	1,58 ± 0,62
ACh 10 ⁻⁶ M	1,72 ± 0,57
ACh 10 ⁻⁵ M	1,85 ± 0,51
ACh 10 ⁻⁴ M	2,25 ± 0,63
ACh 10 ⁻³ M	2,22 ± 0,8
ACh 10 ⁻² M	2,37 ± 0,83

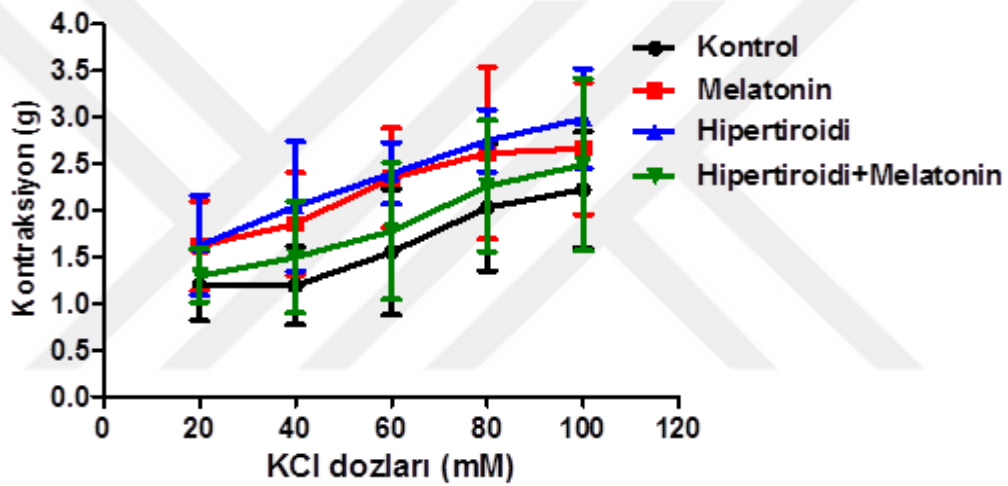


Şekil 4.12. ACh'nin farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi oluşturularak *in vivo* melatonin uygulanan rat duodenum dokusu doz cevap eğrileri.

Çalışmamızda, kontrol (n=5), kontrol + *in vivo* melatonin (n=6) , hipertiroidi (n=6) ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin (n=6) gruplarında KCl' ün farklı konsantrasyonlarındaki dozlarına izole duodenum dokusunun verdiği kontraksiyon yanıtları Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. KCl ile indüklenmiş izole duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları.

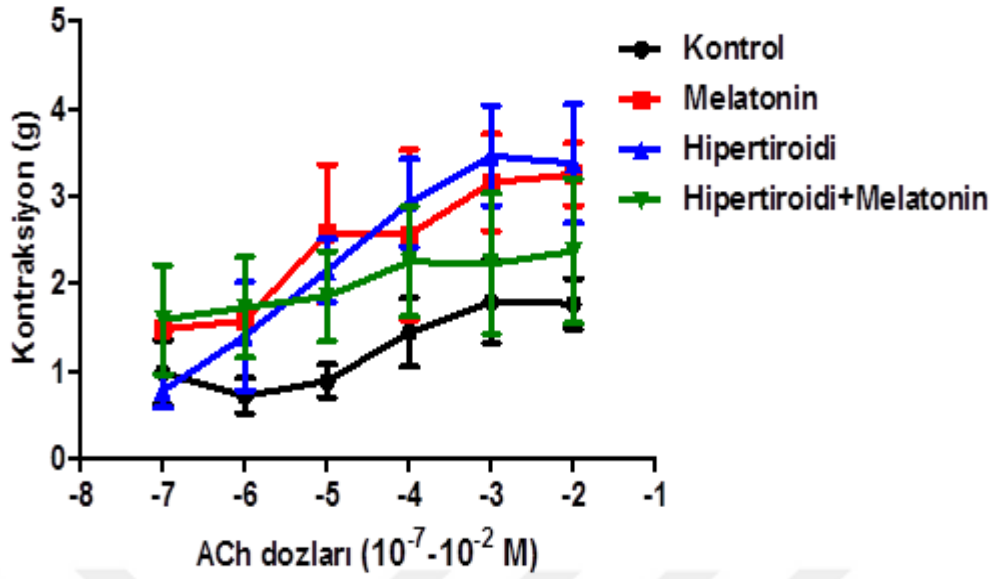
Konsantrasyon (mM)	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kontrol + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu $X \pm SD$	Hipertiroidi Grubu $X \pm SD$	Hipertiroidi + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu $X \pm SD$
KCl 20 mM	1,19 ± 0,37 ^a	1,62 ± 0,48 ^a	1,62 ± 0,53 ^a	1,29 ± 0,28 ^a
KCl 40 mM	1,19 ± 0,41 ^a	1,85 ± 0,55 ^a	2,04 ± 0,69 ^a	1,49 ± 0,6 ^a
KCl 60 mM	1,55 ± 0,67 ^a	2,35 ± 0,53 ^a	2,39 ± 0,33 ^a	1,77 ± 0,73 ^a
KCl 80 mM	2,03 ± 0,68 ^a	2,61 ± 0,92 ^a	2,74 ± 0,33 ^a	2,26 ± 0,7 ^a
KCl 100 mM	2,22 ± 0,62 ^a	2,66 ± 0,7 ^a	2,98 ± 0,53 ^a	2,49 ± 0,92 ^a



Şekil 4.13. Kontrol, kontrol + *in vivo* melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi + *in vivo* melatonin gruplarında KCl ile indüklenmiş izole duodenum dokusu doz – cevap eğrileri.

Tablo 4.14. ACh ile indüklenmiş izole duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları.

Konsantrasyon (M)	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kontrol + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu $X \pm SD$	Hipertiroidi Grubu $X \pm SD$	Hipertiroidi + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu $X \pm SD$
ACh 10 ⁻⁷ M	0,98 ± 0,36 ^a	1,47 ± 0,07 ^b	0,77 ± 0,19 ^a	1,58 ± 0,62 ^{ab}
ACh 10 ⁻⁶ M	0,71 ± 0,2 ^a	1,57 ± 0,08 ^b	1,4 ± 0,62 ^{ab}	1,72 ± 0,57 ^b
ACh 10 ⁻⁵ M	0,88 ± 0,18 ^a	2,57 ± 0,79 ^b	2,15 ± 0,35 ^b	1,85 ± 0,51 ^b
ACh 10 ⁻⁴ M	1,44 ± 0,39 ^a	2,56 ± 0,96 ^{ab}	2,92 ± 0,49 ^b	2,25 ± 0,63 ^{ab}
ACh 10 ⁻³ M	1,79 ± 0,47 ^a	3,15 ± 0,55 ^b	3,46 ± 0,57 ^b	2,22 ± 0,8 ^{ab}
ACh 10 ⁻² M	1,77 ± 0,28 ^a	3,25 ± 0,36 ^b	3,37 ± 0,68 ^b	2,37 ± 0,83 ^{ab}



Şekil 4.14. Kontrol, kontrol + *in vivo* melatonin, hipertiroidi ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin gruplarında ACh ile indüklenmiş izole duodenum dokusu doz – cevap eğrileri.

Kontrol, kontrol + *in vivo* melatonin, hipertiroidi, hipertiroid + *in vivo* melatonin gruplarındaki ratlardan izole edilen duodenum dokuları KCl' ün farklı dozları ile indüklendi. Elde edilen kontraksiyon yanıtları değerlendirilerek doz cevap eğrileri Şekil 4.13. gösterildi. Kontrol grubunda bulunan ratların izole duodenum dokularının verdiği kontraksiyon yanıtları diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, hipertiroidi grubundaki duodenum dokularının kontraksiyon yanıtlarlarının diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. 14 gün süre ile intraperitoneal melatonin uygulanan her iki grupta ise kontrol grubuna göre duodenum dokularının verdiği kontraksiyon yanıtlarının yüksek fakat hipertiroidi grubuna göre bu yanıtların düşük olduğu tespit edildi.

Kontrol (n=5), kontrol + *in vivo* melatonin (n=6) , hipertiroidi (n=6) ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin (n=6) gruplarında ACh' nin farklı konsantrasyonlarındaki dozlarına izole duodenum dokusunun verdiği kontraksiyon yanıtları Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

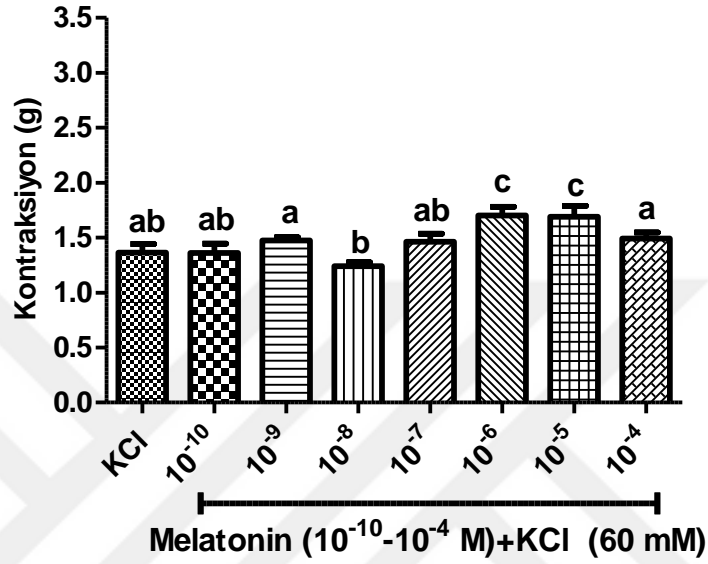
Kontrol, kontrol + *in vivo* melatonin, hipertiroidi ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin gruplarındaki izole duodenum dokuları ACh'nin farklı dozları ile indüklendi. İzole organ banyosuna farklı konsantrasyonlarda verilen ACh'nin kontraksiyon yanıtları değerlendirilerek doz cevap eğrileri Şekil 4.14'te gösterildi. Kontrol grubundaki ratların duodenum dokularından elde edilen kontraksiyon yanıtlarının diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, hipertiroidi grubundaki dokuların kontraksiyon yanıtlarının ise diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. *In vivo* melatonin uygulanan her iki grupta ise kontrol grubuna göre duodenum dokularının verdiği kontraksiyon yanıtlarının yüksek olduğu tespit edildi. Kontrol + *in vivo* melatonin grubunda dokunun verdiği kontraksiyon yanıtları düşük ACh konsantrasyonlarında (10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} M) hipertiroidi grubuna göre yüksek, diğer dozlarında ise aynı gruba göre düşük olduğu tespit edildi. Hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubunda ise ilk iki dozda (10^{-7} ve 10^{-6} M) hipertiroidi grubuna göre yüksek, diğer dozlarda ise düşük olduğu belirlendi.

Tablo 4.15. Banyo ortamına melatonin ve KCl (60 mM)'ün birlikte uygulanması sonucu elde edilen duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtları.

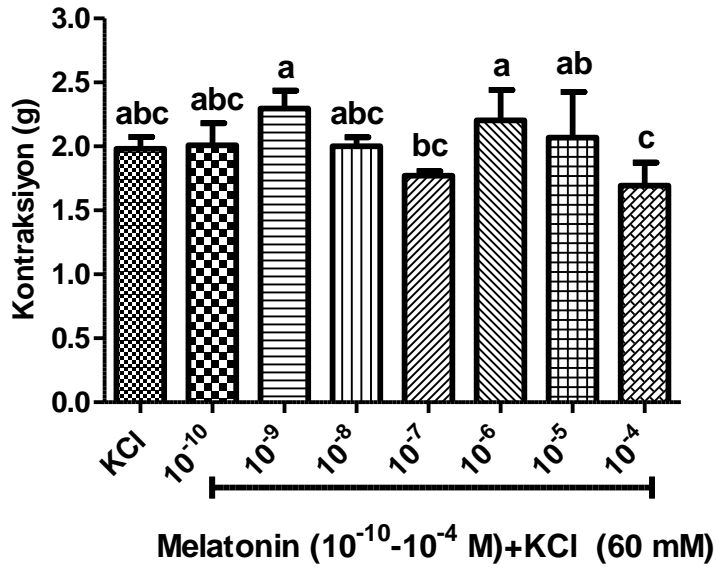
Konsantrasyon	Kontrol + <i>İn Vitro</i> Melatonin Grubu X ± SD	Hipertiroidi + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu X ± SD
KCl 60 mM	1,36 ± 0,07	1,98 ± 0,09
10^{-10} M	1,36 ± 0,08	2,01 ± 0,17
10^{-9} M	1,47 ± 0,03	2,29 ± 0,14
10^{-8} M	1,24 ± 0,03	2 ± 0,06
10^{-7} M	1,46 ± 0,07	1,77 ± 0,03
10^{-6} M	1,7 ± 0,7	2,2 ± 0,23
10^{-5} M	1,69 ± 0,09	2,07 ± 0,35
10^{-4} M	1,49 ± 0,05	1,69 ± 0,17

Kontrol + *in vitro* melatonin (n=5) ve hipertiroidi + *in vitro* melatonin (n=6) uygulanan gruplarda KCl'ün submaksimal dozu üç kez uygulanarak ortalama değerler belirlendi. KCl'ün submaksimal dozu ile melatoninin farklı konsantrasyonlardaki

dozları birlikte uygulanarak rat izole duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Şekil 4.15. (a,b; a,c; b,c; $p<0.0001$) ve Şekil 4.16. (a,b,c; a,c; ab,c; $p<0.0001$, ab,c; $p<0.05$)’ te farklı harflerle ifade edilen sütünlarda istatistiksel olarak farklılık olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.15. Kontrol + *in vitro* melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal KCl (60 mM) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.

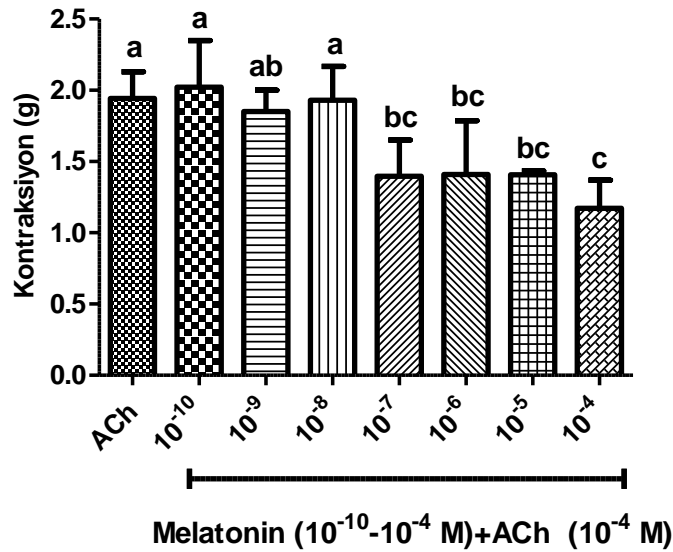


Şekil 4.16. Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal KCl (60 mM) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.

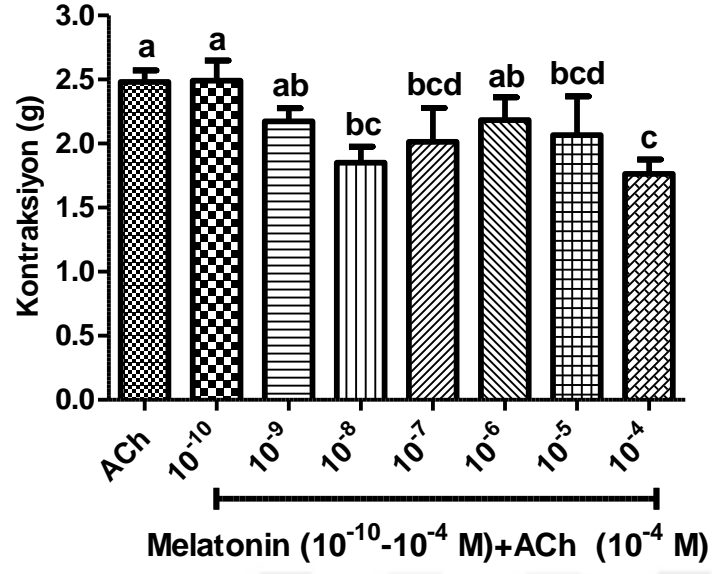
Tablo 4.16. Banyo ortamına melatonin ve ACh (10^{-4} M)'in birlikte uygulanması sonucu elde edilen duodenum dokusunun kontraksiyon yanıtları.

Konsantrasyon	Kontrol + <i>İn Vitro</i> Melatonin Grubu X ± SD	Hipertiroidi + <i>İn Vivo</i> Melatonin Grubu X ± SD
ACh 10^{-4} M	1,94 ± 0,18	2,48 ± 0,09
10^{-10} M	2,02 ± 0,32	2,49 ± 0,15
10^{-9} M	1,85 ± 0,14	2,17 ± 0,1
10^{-8} M	1,93 ± 0,23	1,85 ± 0,12
10^{-7} M	1,39 ± 0,25	2,01 ± 0,26
10^{-6} M	1,41 ± 0,37	2,18 ± 0,17
10^{-5} M	1,4 ± 0,02	2,06 ± 0,3
10^{-4} M	1,17 ± 0,19	1,76 ± 0,11

Kontrol + *in vitro* melatonin (n=5) ve hipertiroidi + *in vitro* melatonin (n=6) uygulanan gruplarda ACh'in submaksimal dozu üç kez uygulandı. Uygulanan üç submaksimal dozun ortalama değerleri hesaplandı. ACh'nin submaksimal dozu ile melatoninin farklı konsantrasyonları banyo ortamına verilerek ratlardan izole edilen duodenum dokularının kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Şekil 4.17. (a,c; $p<0.0001$, ab, c; $p<0.001$, a,bc; $p<0.001$) ve Şekil 4.18. (a,bc; a,c; $p<0.0001$, a, bcd; ab,c; $p<0.001$)' te farklı harflerle ifade edilen sütünlarda istatistiksel olarak farklılık olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.17. Kontrol + *in vitro* melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal ACh (10^{-4} M) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.



Şekil 4.18. Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunun duodenum dokularına submaksimal ACh (10⁻⁴ M) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.

5. TARTIŞMA

Vücuttaki doku ve organların neredeyse tamamında metabolik aktiviteyi arttıran tiroid hormonları, vücutta kan akışının en yüksek olduğu organlardan biri olan tiroid bezinden salgılanırlar. Tiroid hormonlarının normalden fazla salgılanması, büyüme gelişmeden zihinsel işlevlere, endokrin bezlerin aktivitesinden, besinlerin geçiş hızının artmasına kadar bütün sistemler üzerine etki göstermektedir. Hipertiroidi, tiroid hormonlarının fazla salgılanması sonucunda ortaya çıkan klinik tablodur. Hipertiroidi de artan iştah ve besin alımı ile birlikte sindirim salgıları artar. Besin geçiş hızı ve intestinal motilite bu sebepler doğrultusunda hipertiroidide artış gösterir.^{1, 26, 28, 46}

İnce bağırsaklar, gastrointestinal kanalın en uzun bölümüdür. Ostium pilorikundan sonra duodenum ile başlayıp jejunum ile devam eder ve ileumdaki ileoçekal kapakçıkta sonlanır. İnce bağırsaklar, temelde alınan besin maddelerini sindirerek kana emilimini sağlar. Sindirim ve emilimde görevli olan ince bağırsaklar, bu işlevlerini yerine getirmek için enzim ve hormon salgılamaktadırlar.^{23, 47-50} İntestinal motilite, mideden gelen içeriği, safra, pankreas ve ince bağırsak sekresyonları ile karıştırarak kimus haline dönüştürerek kolona doğru ilerletir. İntestinal kanalda bu geçiş yaklaşık 2-4 saat arasında değişim göstermektedir.⁵⁸ Fakat tiroid bezi hastalıklarında, bu transit zamanı, metabolizma hızı ve besin alımındaki değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Örneğin, hipertiroidili hastalarda diyare görülürken, hipotiroidili hastalarda konstipasyon meydana gelmektedir.²⁸ Drago ve ark.⁷⁹ yaptığı çalışmaya göre intraperitoneal olarak enjekte edilen melatoninin düşük dozlarının intestinal geçişi artırdığı, yüksek dozlarının ise bu geçişi azalttığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 14 gün süre ile 3 mg/kg/gün intraperitoneal melatonin uyguladığımız ratların KCl ve ACh ile indüklediğimiz duodenum dokularında kontrol grubunda bulunan rat dokularının verdiği kontraktilite yanıtına göre arttığı gözlemlendi. Banyo ortamına

melatonin verdiğimiz kontrol + *in vitro* melatonin grubunda ise KCl'ün submaksimal dozuna verilen yanıtlara göre submaksimal KCl (60 mM) ve melatoninin 10^{-6} ve 10^{-5} M birlikte uygulandığı dozlarında anlamlı derece artış olduğu, 10^{-8} M melatonin ve submaksimal KCl'ün birlikte uygulandığı dozlarda ise anlamlı derecede kontraktilitenin azaldığı tespit edildi. Hipertiroidi oluşturulduktan sonra banyo ortamına submaksimal KCl ve melatoninin birlikte uygulandığı hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunda ise KCl'ün submaksimal dozuna verilen kontraksiyon yanıtına göre melatoninin 10^{-9} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M ve submaksimal KCl'ün verildiği konsatrasyonda artış tespit edilmiş olmasına rağmen, 10^{-7} M ve 10^{-4} M melatonin konsatrasyonlarındaki kontraksiyon yanıtlarında azalma tespit edildi. ACh'in submaksimal dozu ile indüklenen duodenum dokusunda ise kontrol + *in vitro* melatonin grubunda submaksimal ACh ve melatoninin 10^{-10} M, 10^{-8} M konsatrasyonlarının uygulandığı dokuda kontraksiyon yanıtları değişmezken, melatoninin diğer dozlarının uygulandığı dokularda azalma olduğu belirlendi. Hipertiroidi oluşturulduktan sonra banyo ortamına melatonin verilen grupta ise 10^{-10} M melatonin ile birlikte ACh'in submaksimal dozu haricindeki tüm dozlarda ACh'in submaksimal dozuna verilen kontraksiyon yanıtına göre düşüş olduğu tespit edildi.

Çevresel ışığı olarak organizmada tüm organlara ileten pineal bezden salgılanan melatonin, pineal bez haricinde retina ve bağırsak gibi organlarda da sentezlenmektedir. Melatoninin üretilmesi karanlık ile başlayarak gün içi ritimle sentezlenir.⁶⁵ Vücutta bazal düzeyde bulunan melatonin hücre ve doku bütünlüğünün korunmasında, yaşamsal faaliyetlerin devamı esnasında oluşan oksidatif ürünlerin nötralize edilmesinde de görevlidir. Mogulkoç ve ark.⁷¹ yaptığı çalışmada hipertiroidili ratların beyin, karaciğer ve kalp dokularında oluşan oksidatif hasarın hipertiroidili grupta yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Melatoninin ise oluşan bu oksidatif hasarın olumsuz etkisini azalttığını gözlemlemişlerdir.⁷¹ Melatonin, endokrin ve parakrin bir hormon olarak görev yapar ve

bağırsaklarda serotoninin uyardığı kontraksiyonları inhibe eder.⁶⁸⁻⁷⁰ Birçok bilimsel çalışmada melatoninin gastrointestinal sistemde koruyucu olduğu rapor edilmiştir. Brzowski ve ark.⁷² yaptığı çalışmaya göre melatonin, stres ve iskemi reperfüzyonu sonucu meydana gelen gastrik lezyonları azalttığı gözlemlenmiştir. Bandyopadhyay ve ark.⁷³ yaptığı çalışmada da soğuk algınlığında oluşan gastrik hasarı melatoninin azalttığı gözlemlenmiştir. Pradeepkumar Singh ve ark.⁷⁴ yaptıkları çalışmada melatoninin, diyabetik sıçanlarda mide mukozasını indometazin kaynaklı hasardan koruduğunu belirlemiştir. Chojnacki ve ark.⁷⁵ yaptığı çalışmada kabızlıkla beraber hassas bağırsak sendromu (IBS) olan hastalarda melatonin tedavisi sonrası semptomların azaldığı görülmüştür. Sommanson ve ark.⁷⁶⁻⁷⁸ yaptıkları çalışmalarda etanol ile indüklenen rat duodenum mukozasının geçirgenliğini melatoninin azalttığını bulmuşlardır. Buna ek olarak, melatoninin etanol ile indüklenen duodenal hipermotiliteyi kaldırdığı, ancak bazal motor aktivitesinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise intestinal motilitenin artmasına neden olan hipertiroidi modeli ratlarda oluşturuldu. İzole organ banyo sistemine asılan duodenum, KCl ve ACh' in farklı dozları ile indüklenerek doku kontraktilesi belirlendi. Hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre kontraksiyonların belirgin olarak arttığı ve bu artışların anlamlı oldukları tespit edildi. *In vivo* melatonin uygulanan gruplarda ise benzer şekilde kontraksiyonun arttığı fakat hipertiroidi grubu ile kıyaslandığında kontraktilesinin azaldığı gözlemlendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında *in vivo* melatonin uygulanan gruplarda kontraksiyon yanıtlarının arttığı belirlendi. Kontrol + *in vivo* melatonin grubundaki kontraksiyon yanıtı hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

İzole edilmiş kas şeritlerindeki birçok çalışma, karmaşık melatoninin eylemlerinin olduğunu, düz kas üzerinde serotonin ve melatonin arasındaki antagonistik ilişki dahil olmak üzere doğrudan ve dolaylı etkileri bulunduğunu ortaya koymuştur.⁷⁹⁻⁸⁷ bizim çalışmamızda da *in vitro* melatonin uygulanan gruplarda KCl ve ACh'in

submaksimal dozları ile melatoninin farklı logaritmik dozları ile indüklenmiş duodenum dokularında alınan kontraksiyon yanıtlarının farklı olduğu tespit edildi. *In vitro* melatonin uyguladığımız kontrol grubundaki rat dokularında KCl'ün submaksimal dozu ile birlikte uygulanan melatoninin 10^{-8} M dozunda anlamlı derecede azalma tespit edilirken aynı gruptaki dokuların KCl'ün submaksimal dozu ile birlikte uygulanan melatoninin 10^{-6} ve 10^{-5} M konsantrasyonundaki dozlarına verilen kontraksiyon yanıtlarda ise anlamlı derece artış tespit edildi. 14 gün L-tiroksin uygulaması sonucu hipertiroidi oluşturulan ve banyo ortamına melatonin verilen ratlarda ise, submaksimal KCl ile indüklenen gruplara göre KCl ve melatoninin 10^{-9} ve 10^{-6} M dozlarında artış gözlemlenirken, 10^{-7} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarındaki yanıtların diğer dozlara verilen yanıtlara göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi. ACh'in (10^{-4} M) submaksimal dozu ile indüklenen rat izole dokularında da melatoninin farklı logaritmik dozlarına verilen yanıtlar KCl'ün submaksimal dozuna verilen yanıtlar gibi farklılıklar gösterdiği belirlendi. Ahmed ve ark.⁸⁸ yaptığı çalışmada gastrik düz kas hücrelerinde melatonin, bazı reseptörler ve yolaklar üzerinden hücre içi Ca^{+2} artırarak düz kas kasılmasını başlatma kabiliyetini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da *in vivo* melatonin uygulanan kontrol grubu ve hipertiroidi grubundaki rat izole duodenum dokularında KCl ve ACh'in farklı konsantrasyonlarındaki dozlarına verilen yanıtların hem kontrol + *in vivo* melatonin grubu hem de hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubunda kontrol grubundaki rat izole duodenum dokularına göre kontraksiyon yanıtlarının anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir.

Fizyolojik açıdan, enterokromaffin hücrelerinde veya pineal bezde üretilen melatonin, myenterik nöronlara ve düz kas hücrelerine etki ederek bağırsak motilitesini düzenler.⁸⁹ Daha önceki çalışmalarda da melatoninin, düz kasın hem kasılmasını hem de gevşemesini etkilediği bildirilmiştir.^{79, 83-87, 90} Lucchelli ve ark.⁸⁷ yaptığı çalışmada *in vitro* rat duodenumunun spontan ve serotoninle indüklenen kasılmaları, yüksek doz

melatonin ile engellendiği tespit edilmiştir. Storr ve ark.⁸⁵ ise yaptığı çalışmada ise melatoninin, hareketliliği düzenlediği mekanizmaların net olmadığı ve bazı çalışmalarda nikotinic kanalları bloke ederek Ca^{+2} ve K^{+} kanallarını aktive ettiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 14 gün süre ile 3 mg/kg/gün intraperitoneal melatonin uygulanan ratların izole duodenum dokuları KCl (20 mM, 40 mM, 60 mM, 80 mM ve 100 mM) ve ACh' in (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, 10^{-3} M ve 10^{-2} M) farklı dozları ile indüklendi. *In vivo* melatonin uygulanan her iki grupta da kontraksiyon yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Deneysel hipertiroidi oluşturulan grupta da KCl ve ACh'e verilen yanıtlar diğer gruplara göre anlamlı derecede arttığı belirlenirken *in vivo* melatonin uygulanan, kontrol + *in vivo* melatonin grubunda ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin gruplarında bu grupta elde edilen kontraksiyon yanıtlarına verilen cevaplara göre düşüş olduğu belirlendi. Kontrol + *in vivo* melatonin grubunda ACh ve KCl'e verilen kontraksiyon yanıtlarının ise hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubunda elde edilen kontraksiyon yanıtlarına göre düşük olduğu tespit edildi.

Bonderonko ve ark.⁹¹ yaptıkları çalışmada tiroid bezi ve pineal bez arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Baltacı ve ark.⁹² yaptığı çalışmada ise deneysel hipertiroidi oluşturdukları grupta kontrol grubuna göre plazma melatonin düzeyini anlamlı derece yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Genel olarak tiroid ve pineal bezler arasında önemli bir ilişki olduğu ve tiroid fonksiyonundaki bozulmalar melatonin salınımını değiştirebildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir.⁹¹⁻⁹³ Drago ve ark.⁷⁹ yaptığı çalışmaya göre intraperitoneal olarak enjekte edilen melatoninin, yüksek dozlarının intestinal geçişi azalttığını yukarıda belirtmiştik. Bondorenko ve ark.⁹¹ ve Rom-Bugoslavskaja ve ark.⁹³ yaptığı çalışmalarda ise hipertiroidinin plazma melatonin düzeyini yükselttiği tespit edilmiş olup hipertiroidili ratlara melatonin takviyesinin de plazma melatonin düzeyini arttırdığını belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmalara paralel

olarak hipertiroidi + *in vivo* melatoninin grubunda bulunan rat izole duodenum dokularının KCl ve ACh' in farklı konsatrasyonlarına verdiği kontaksiyon yanıtları kontrol + *in vivo* melatonin grubu ve hipertiroidi grubunun kontraksiyon yanıtlarına göre düşük olduğu tespit edildi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında deneysel hipertiroidi oluşturulan ratlardan izole edilen duodenum dokuları üzerine *in vivo* ve *in vitro* olarak uygulanan melatoninin etkileri araştırıldı.

Kontrol grubu, kontrol + *in vivo* melatonin grubu, hipertiroidi grubu ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubunda bulunan ratlardan izole edilen duodenum dokuları KCl ve ACh'in farklı dozları ile indüklenerek dokuların kontraksiyon yanıtına göre doz cevap eğrileri belirlendi. ACh ve KCl' ün tüm dozlarında 14 gün süre ile 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin uygulanarak deneysel hipertiroidi oluşturulan gruptan elde edilen izole duodenum dokularından elde edilen kontraksiyon yanıtları, diğer gruplardan elde edilen kasılma yanıtına göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği tespit edildi. Kontrol + *in vivo* melatonin grubunda KCl'e verilen kasılma yanıtlarının kontrol ve hipertiroidi + *in vivo* melatonin uygulanan gruplardaki duodenum dokularının kasılma yanıtına göre anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edilirken, hipertiroidi grubuna göre ise bu yanıtların düşük olduğu tespit edildi. Aynı gruptaki izole duodenum dokularının ACh' e verdiği yanıtlar ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Hipertiroidi grubuna göre ise kontrol + *in vivo* melatonin grubunun ACh 10^{-7} M, 10^{-6} M ve 10^{-5} M dozlarına verdiği yanıtlar yüksek diğer dozlarından hipertiroidi grubundan düşük olduğu belirlendi. Hipertiroidi + *in vivo* melatonin grubundaki dokuların KCl'ün farklı dozlarına verdiği yanıtlar kontrol grubuna göre yüksek hipertiroidi ve kontrol *in vivo* melatonin grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. ACh'e verdiği yanıtlar ise 10^{-7} M ve 10^{-6} M konsantrasyonlarına verdiği yanıtlarda diğer tüm gruplardan yüksek olduğu gözlemlenirken ACh'in diğer dozlarına verdiği yanıtlar hipertiroidi ve kontrol + *in vivo* melatonin gruplarındaki dokuların verdiği yanıtlara göre düşük olduğu gözlemlendi.

İn vitro melatonin uygulanan gruplarda KCl ve ACh'in submaksimal dozları melatoninin logaritmik dozları ile birlikte uygulanmadan önce üç kez uygulanarak ortalamaları alındı. Daha sonra belirlenen submaksimal dozlar ve melatoninin logaritmik dozları birlikte verilerek kontraksiyon yanıtları değerlendirildi. Kontrol + *in vitro* melatonin grubundaki rat izole duodenum dokularının KCl'e verdiği yanıtlara göre KCl + melatonin 10^{-8} M dozunda anlamlı derecede azalma görülürken, KCl + melatonin 10^{-6} M ve 10^{-5} M anlamlı derecede artma görüldü. ACh' verdiği yanıtlarda ise ACh'in submaksimal dozuna verdiği yanıtlar ACh + melatonin 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M ve 10^{-4} M dozlarına verdiği yanıtların anlamlı derece azaldığı tespit edildi. Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunda KCl' e verdiği yanıtlar KCl + melatonin 10^{-9} M ve 10^{-6} M artış olduğu belirlendi. Fakat aynı grupta KCl' e verdiği yanıtlara göre KCl + melatonin 10^{-7} M ve 10^{-4} M dozlarına verdiği yanıtların düşük olduğu diğer konsantrasyonlarda ise aynı yanıtların alındığı belirlendi. Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunun submaksimal ACh' e verdiği yanıtlarda ise ACh + melatonin 10^{-10} M hariç tüm konsantrasyonlarındaki kontraksiyon yanıtlarında anlamlı derece azalma olduğu tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda ileride yapılacak bilimsel çalışmalarda melatoninin hipertiroidi semptomlarını azaltılması ya da ortadan kaldırılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ersöz B. Tiroid Hormonları.İçinde: Onat T, Emerk K, Sözmen Y. E, (editörler). *İnsan Biyokimyası*, 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2002: 464-467.
2. Emirzeoğlu M, Sancak R. Tiroid bezi anatomisi. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 2012, 29: 273-275
2. Güzel ÇE. Hipertiroidili Kadın Hastalarda Vitamin E Düzeyleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
3. Gür B, Halifeoğlu İ, Telo S, Tolun Fi. Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve sonrası malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2005, 19: 221-226.
4. Kamel N. Tiroid Bezi, Hormonları ve Hastalıkları Hakkında Genel Bilgiler. İçinde: Erdoğan G (editörler). *Klinik Endokrinoloji*, 3. Baskı, Ankara, ANTIP A.Ş. Yayınları, 2003: 67-77
5. *Klinik Anatomi*, Yıldırım M, (Çeviri editörü). Clinical Anatomy, April WE. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1996: 577-252
6. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*, 2nd ed. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 2001: 1-173.
7. Yıldırım M. Topografik anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:244-8.
8. Özkuş K, Demirci S, Barlas BO. İnce bağırsak anatomisi. *J Surg Med Sci* 2005;1:1-2.
9. Ceylan T. Sıçanlarda Oluşturulan İnce Bağırsak İskemi-Reperfüzyon Hasarında Curcumin'in Etkinliği. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2006
10. Gültürk S. Sindirim Kanalında Besinlerin İlerlemesi ve Karışması. İçinde: *Tıbbi fizyoloji*, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). Guyton& Hall

- TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 768-769
11. Yıldırım M. Resimli İnsan anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 116.
 12. Rao G, Verma R, Mukherjee A, Haldar C, Agrawal NK. Melatonin Alleviates Hyperthyroidism Induced Oxidative Stress And Neuronal Cell Death İn Hippocampus Of Aged Female Golden Hamster, *Mesocricetus Auratus*. *Exp. Gerontol*, 2016,82: 125-130.
 13. Karbownik, M., Lewinski, A., 2003. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol*, 2003, 24: 293–303.
 14. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The Basic Physiology And Pathophysiology Of Melatonin. *Sleep Med Rev*, 2005, 9:11-24.
 15. Bountin JA, Aedinot V, Ferry G, Delagrang P. Molecular Tools To Study Melatonin Pathways And Actions. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26:412-419.
 16. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 2013, 5:179-203.
 17. Touitou Y. Human Aging And Melatonin: Clinical Relevance. *Exp Gerontol*, 2001, 36:1083-1100.
 18. Martín, M.T, Azpiroz, F, Malagelada, J.R. Melatonin As A Modulator Of The İleal Breake Mechanism. *Scand J Gastroenter*, 2005, 40: 559- 563.
 19. Lee, P.P, Pang S.F. Melatonin And İts Receptors İn The Gastrointestinal Tract. *Biol. Signals*, 1993, 2: 181-193.
 20. Ganguly K, Maity P, Reiter R.J, Swarnakar S. Effect Of Melatonin On Secreted And İnduced Matrix Metalloproteinase-9 And -2 Activity During Prevention Of İndomethacin-İnduced Gastric Ulcer. *J. Pineal Res*, 2005, 39; 307-315.

21. Bilici D, Süleyman H, Banoğlu Z.N, Kiziltunç A, Avcı B, Çiftçioğlu A, Bilici S, Melatonin Prevents Ethanol-İnduced Gastric Mucosal Damage Possibly Due To İts Antioxidant Effect. *Dig. Dis. Sc*, 2002, 47: 856–861.
22. Moezi L, Nasiripoor S, Mohajer V, Maghsoodi M, Samini M, Dehpour A.R. Gastric Healing Effect Of Melatonin Against Different Gastroinvasive Agents İn Cholestatic Rats. *Pathhophysiology*, 2010,17: 65-70.
23. Alican İ. Sindirim Kanalının Salgı İşlevi. İçinde: *Tıbbi fjiyoloji*, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 787.
24. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1523-1524.
25. Kırım E. Propiltiourasilin Tiroid ve Kalp Dokusunda Tc-99m MIBI Up-Take'ine Akut Etkisi. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. http://www.turkendokrin.org/index.php?func=hekimler_icin&inside=hekimler_icin_menu_content&id=41. 24 Ağustos 2017.
27. Dobrucalı A. <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/ahmet-dobrucali/Sistemik-hastalıklarda-gastrointestinal-bulgular.pdf>. 24 Ağustos 2017.
28. Erdem A. Tiroidin Metabolik Hormonları. İçinde: *Tıbbi fjiyoloji*, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 907-913.
29. Gökmen, F.G. Sistematik Anatomi. Güven Kitabevi, İzmir, 2003; 602-605.
30. Junqueira, L.C., Carneiro, J. Temel histoloji. Çeviri ed. Yener AYTEKİN, Seyhun Çolakoğlu. Nobel Tıp Kitapevleri, 2006: 423-425.
31. Marur T, Şeker M. Trigonum CervicaleAnterius. İçinde: *Klinik Anatomi*, Yıdırım M

- (Çeviri Editörü). April E.W.3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999:577.
32. Sancak, B., Cumhur, M. Fonksiyonel Anatomi. Baş-boyun ve iç organlar.1. baskı
Ankara, 1999: 346-348.
33. Williams, P.L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L.H. Gray's Anatomy.37.
edition, Longman Group UK Ltd, 1992: 1459-1463.
34. Özdoğan H. A. Tiroid ve Paratiroid Hastalıkları Ders Notları.194.27.141.99/dosya-
depo/ders.../tiroid%20ve%20paratiroid%20hast%20ders.ppt. 25 Eylül 2017.
35. Aktaş A. Endokrin Sistem Histolojisi. [http://www.dicle.edu.tr/Contents/fc8d1853-
216e-4f16-8c4e-147c1e730045.pdf](http://www.dicle.edu.tr/Contents/fc8d1853-216e-4f16-8c4e-147c1e730045.pdf). 25 Ağustos 2017.
36. Şimşek C. *Anatomi*,1. Baskı. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 290-253.
37. Junqueira, L.C., Carneiro, J. Junqueira's Basic Histology Text & Atlas. Çeviri:
Aytekin Y, Çolakoğlu S. *Temel Histoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri,
2006:423-425.
38. Özyener F.Tiroid Hormonları Fizyolojisi. [http://tip.uludag.edu.tr/fizyoloji/ders-
notlari.php](http://tip.uludag.edu.tr/fizyoloji/ders-
notlari.php). 4 Ağustos 2017.
39. Şemin İ. Tiroid bezi. İçinde: *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, Türk Fizyolojik Bilimler
Derneği, (Çeviri). Review of Medical Physiology, Ganong, W.F. 19. Baskı,
Ankara, Barış Kitapevi, 1999: 335-339.
40. Balkancı ZD. Tiroidin metabolik hormonları. İçinde: *Tıbbi fizyoloji*, Çavuşoğlu H,
Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology.
Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 931.
41. Okuyucu A, Alaçam H. İyot metabolizması. *Journal of Experimental and Clinical
Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 2012: 29, 277-279.
42. Newsome, S., Hickmen, P.E., 2010. Chapter 49: Thyroid. Clinical Chemistry.
Kaplan, A.L., Pesce, J.A. Fifth eds. *Elsevier*, 948-960.
43. Tezcan BK. Tiroid Bezi Hastalıkları ve Diş Hekimliğine Etkisi. Tıp Fakültesi, İç

- Hastalıkları Anabilim Dalı. Bitirme Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2010.
44. Büyükmumcu M. *Sistemik Anatomi*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 85-87.
45. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1523-1524.
46. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. *Klinik Biyokimya*, 1. Baskı. Ankara, Medisan Yayın Serisi, 2000: 215-125.
47. Akgül C. Nifedipinin Karaciğer ve İnce Bağırsak Üzerindeki Etkilerinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2012.
48. Eşrefoğlu M, Çatin A. İnce ve Kalın Bağırsakların Gelişimi. *Bezmialem Science*, 2017, 4: 36-40.
49. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 40th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2008; 224-245.
50. Darakçı Ö. Speksinin Sıçan İnce Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2016.
51. Snell R.S. *Clinical Anatomy*. Yıldırım M. (çeviri editörü). *Klinik Anatomi*. 6.baskı. Ankara. Nobel Tıp kitapevi. 2004;191-283.
52. Unur E, Ülger H, Ekinci N. *Anatomi*, 1. Baskı. Kayseri, Medikal Kitapevi, 2005: 149-150.
53. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 1.Cilt. Ankara. Güneş Kitabevi. 2006;25-37.
54. Larsen W. Development of the gastrointestinal tract. In: Sherman LS, Potter SS, Scott WJ, eds. *Human Embryology*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009; 435-77.
55. Barbara PS, van den Brink GR, Roberts DJ. Development and differentiation of the

- intestinal epithelium. *Cell. Mol. Life Sci* 2003; 60: 1322-32.
56. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A. Principles of Surgery. Geçim EG, Editör. 7. Baskı. Ankara. Antıp. 2004;25: 1235-1282.
57. Ek R.O. Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri- Hareketlilik, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı: *Tıbbi fizyoloji*, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 754.
58. Hatemi İ, Dobrucalı A. İnce Bağırsak Fizyolojisi ve Motilite Bozuklukları. <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/ahmet-dobrucali/ince-barsak-fizyolojisi1.pdf>. 5 Temmuz 2017.
59. Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA. Physiology. Türk Fizyoloji Bilimler D, Editör. Fizyoloji. 5. baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008;537-595.
60. Genç O. Sindirim Yolunda Sindirim ve Emilim: *Tıbbi fizyoloji*, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2013: 790.
61. Alican İ. Mide Bağırsak İşlevi Sindirim ve Emilim. İçinde: *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, (Çeviri). Review of Medical Physiology, Ganong, W.F. 19. Baskı, Ankara, Barış Kitapevi, 1999: 494-505.
62. Gomez GA, Englander EW, Greeley GH. Postpyloric Gastrointestinal Peptides. In: Johnson LR. Editors. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 5rd Ed., New York. Elsevier. 2012;155-198.
63. Erdal S. Gastrointestinal İşlevin Düzenlenmesi: *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, (Çeviri). Review of Medical Physiology, Ganong, W.F. 19. Baskı, Ankara, Barış Kitapevi, 1999: 515-506.
64. Hardeland R., Pandı-Perumal S.R., Cardinalı D.P. Melatonin. *Internat J Biochem*

- Cell Biol*, 2006, 38: 313-316.
65. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal Bez ve Yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics*, 1998, 1: 13-18.
66. Cassone VM, Varren WS, Brooks DS, Lu J; Melatonin, The Pineal Gland and Circadian Rhythms. *J Biological rhythms*, 1993; 8:73-81.
67. Wu YH, Swaab D.F. The Human Pineal Gland and Melatonin İn Aging And Alzheimer's Disease. *Journal of Pineal Research*, 2005: 3: 145-152.
68. Martin M.T, Azpıroz F, Malagelada J.R. Melatonin as a modulator of the ileal breake mechanism. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005, 40: 559- 563.
69. Eralp Z. E, Melatoninin Fare İnce Ve Kalın Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2009.
70. Motilva V, Cabeza J, Alarcon De La Lastra C. New İssues About Melatonin and İts Effects of The Digestive System. *Curr. Pharm. Des*, 2001, 7: 909-31.
71. Mogulkoç R, Baltacı AK, Öztekin E, Aydın L, Sivrikaya A. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with Hyperthroidism. *Life Sciences*, 2006, 79: 311-315.
72. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, Stachura J, Hahn EG. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res*. 1997; 23: 79-89.
73. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay A, Das PK, Reiter RJ. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res*. 2002; 33: 1-7.
74. Pradeepkumar Singh L, Vivek Sharma A, Swarnakar S. Upregulation of collagenase-1 and -3 in indomethacin- induced gastric ulcer in diabetic rats: role of

- melatonin. *J Pineal Res.* 2011; 51: 61-74.
75. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokiec K, Pawlowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, Klupinska G. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska.* 2013, 64; 114-120.
76. Sommansson A, Nylander O, Sjöblom M. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats in vivo. *Journal of Pineal Research.* 2013, 54; 282-291.
77. Sommansson A, Wan Saudi WS, Nylander O, Sjöblom M. Melatonin inhibits alcohol-induced increases in duodenal mucosal permeability in rats in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013, 305; 95-105.
78. Sommansson A, Yamskova O, Schiöth HB, Nylander O, Sjöblom M. Long-term oral melatonin administration reduces ethanol-induced increases in duodenal mucosal permeability and motility in rats. *Acta Physiologica.* 2014, 212; 152-165.
79. Drago F, Macaуда S, Salehi S. Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Digest Disease Sci.* 2002, 47; 1969-1974.
80. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58: 97–103.
81. Teresa Martin M, Azpiroz F, Malagelada JR. Melatonin as a modulator of the ileal brake mechanism. *Scand J Gastroenterol.* 2005, 40:559–563.
82. Martin MT, Azpiroz F, Malagelada JR. Melatonin and the gastrointestinal tract. *Therapie.* 1998, 53: 453-458.
83. Kasimay O, Cakir B, Devseren E, Yegen BC. Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors. *J Physiol Pharmacol.* 2005, 56: 543–553.
84. Storr M, Schusdziarra V, Allescher HD. Inhibition of small conductance K⁺ channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric

- fundus. *Canad J Physiol Pharmacol*. 2000, 78:799–806.
85. Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H, Schusdziarra V, Allescher HD. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J Pineal Res*. 2002, 33:101–108.
86. Merle A, Delagrange P, Renard P, Lesieur D, Cuber JC, Roche M, Pellissier S. Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist S 22153. *J Pineal Res*. 2000, 29:116–124.
87. Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, Tonini M. Investigation into the contractile response of melatonin in the guinea-pig isolated proximal colon: the role of 5-HT₄ and melatonin receptors. *British J Pharmacol*. 1997, 121:1775–1781.
88. Ahmed R, Mahavadi S, Al-Shboul O, Bhattacharya S, Grider JR, Murthy KS. Characterization of signaling pathways coupled to melatonin receptors in gastrointestinal smooth muscle. *Nih Public Access Author Manuscript in PMC*. 2013, 184; 96-103.
89. Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochemica*. 1976, 55:19-24.
90. Murthy KS, Makhlof GM. Phosphoinositide metabolism in intestinal smooth muscle: preferential production of IP₃ in circular muscle cells. *Am J Physiol*. 1991, 261:945–951.
91. Bondarenko LA, Sotnik NN, Chagovets EM, Sergienko LY, Cherevko AN. Intensity of in vitro incorporation of 3H-melatonin in the thyroid gland of rabbits with pineal gland hypofunction. *Bull Exper Biol Med*. 2011, 150:753-755.
92. Baltacı AK, Mogulkoç R. Leptin, NPY, Melatonin and Zinc Levels in Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism: The Relation to Zinc. *Biochemical Genetics*. 2017, DOI 10.1007/s10528-017-9791-z.

93. Rom-Bugoslavskaja ES, Bondarenko LA. Effect of deficiency and excess of thyroid hormones in the body on indolamine metabolism in the rat epiphysis cerebri. *Problemy Endokrinologii*. 1984, 30:82-85.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı : Esra ŞENTÜRK Doğum tarihi : 21.06.1987 Doğum yeri : Erzurum Medeni hali : Evli, 2 çocuk Uyruğu : T.C. Adres : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel : 04722164000 Faks : 04722164001 E-mail : esracavusoglu87@gmail.com</p>
Eğitim
<p>Lise : Erzurum Nene Hatun Kız Lisesi (2005) Lisans : Atatürk Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu (2005-2009) Yüksek lisans : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2010-2013) Doktora : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2013-2017)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce : Orta derecede (ÜDS 51.25, 2009)</p> <hr/> <hr/>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>Kitap okumak.</p>

EK-2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700034113
Konu : HADYEK Kararı.

27.01.2017

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.01.2017 tarihli ve 36643897-000-E.1700020801 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 26.01.2017 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 5 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 26.01.2017

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO 5: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fikret ÇELEBİ'nin yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **“Deneysel Hipertiroidi Oluşturulan Ratlarda Melatonin Uygulamasının İn Vitro İntestinal Motilite Üzerine Etkileri”** başlıklı doktora tezi çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.01.2017 tarih ve 36643897-000-E.1700020801 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; **(Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Fikret ÇELEBİ, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı).** karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=9C85A8F

EK-3. ÇALIŞMA TAKVİMİ

L- Tiroksin ve melatonin intraperitonel enjeksiyon çalışma takvimi

	İzole Organ	İntraperitonel Enjeksiyon
1. Gün	1A ₁	
2. Gün	1A ₂	1C ₁
3. Gün	1A ₃	1C ₁ ,1C ₂
4. Gün	1A ₄	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃
5. Gün	1A ₅	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄
6. Gün	1B ₁	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅
7. Gün	1B ₂	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆
8. Gün	1B ₃	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁
9. Gün	1B ₄	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂
10. Gün	1B ₅	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃
11. Gün	-	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄
12. Gün	-	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅
13. Gün	-	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆
14. Gün	-	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁
15. Gün	-	1C ₁ , 1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂
16. Gün	1C ₁	1C ₂ , 1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃
17. Gün	1C ₂	1C ₃ , 1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄
18. Gün	1C ₃	1C ₄ , 1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅
19. Gün	1C ₄	1C ₅ , 1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆
20. Gün	1C ₅	1C ₆ , 2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁
21. Gün	1C ₆	2A ₁ , 2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂
22. Gün	2A ₁	2A ₂ , 2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃
23. Gün	2A ₂	2A ₃ , 2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄
24. Gün	2A ₃	2A ₄ , 2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅
25. Gün	2A ₄	2A ₅ , 2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
26. Gün	2A ₅	2A ₆ , 2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
27. Gün	2A ₆	2B ₁ , 2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
28. Gün	2B ₁	2B ₂ , 2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
29. Gün	2B ₂	2B ₃ , 2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
30. Gün	2B ₃	2B ₄ , 2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
31. Gün	2B ₄	2B ₅ , 2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
32. Gün	2B ₅	2B ₆ , 2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
33. Gün	2B ₆	2C ₁ , 2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
34. Gün	2C ₁	2C ₂ , 2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
35. Gün	2C ₂	2C ₃ , 2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
36. Gün	2C ₃	2C ₄ , 2C ₅ , 2C ₆
37. Gün	2C ₄	2C ₅ , 2C ₆
38. Gün	2C ₅	2C ₆
39. Gün	2C ₆	