

**DENEYSEL DİYABETİN POSTMENOPUZAL  
DÖNEMDEKİ RATLARIN TİROİD BEZİ  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ:  
HİSTOPATOLOJİK, STEREOLOJİK İNCELEME**

**Zeliha YETİM**

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Deniz ÜNAL**

**Yüksek Lisans Tezi-2014**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETİN POSTMENOPÖZAL  
DÖNEMDEKİ RATLARIN TİROİD BEZİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ: HİSTOPATOLOJİK,  
STEROLOJİK İNCELEME**

**Zeliha YETİM**

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Deniz ÜNAL**

**ERZURUM  
2014**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DİYABETİN POSTMENOPÖZAL DÖNEMDEKİ  
SIÇANLARIN TİROİD BEZİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ; HİSTOPATOLOJİK VE STEREOLOJİK  
İNCELEME**

**Zeliha YETİM**

**Tez Savunma Tarihi** : 27.02.2014  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Deniz ÜNAL  
**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Bünyami ÜNAL  
**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. İsmail MALKOÇ  
**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Deniz ÜNAL

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
**Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**  
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi**  
**ERZURUM – 2014**

# İÇİNDEKİLER

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                     | III  |
| ÖZET .....                                         | IV   |
| ABSTRACT.....                                      | V    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                | VI   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                              | VIII |
| TABLolar DİZİNİ.....                               | IX   |
| 1.GİRİŞ .....                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3    |
| 2.1. Menapozun Tanımı .....                        | 3    |
| 2.2. Menapozun Sınıflandırılması .....             | 4    |
| 2.2.1. Fizyolojik menapoz.....                     | 4    |
| 2.2.2. Cerrahi Menopoz .....                       | 4    |
| 2.3. Menapoz Endokrinolojisi.....                  | 4    |
| 2.4. Lipit Metabolizması ve Menopoz .....          | 6    |
| 2.5. Menopozda Klinik Bulgular .....               | 7    |
| 2.5.1. Erken Dönem Bulgular .....                  | 7    |
| 2.5.2. Geç dönem Bulgular .....                    | 7    |
| 2.6. Diyabetes Mellitus .....                      | 7    |
| 2.6.1. Tanımı.....                                 | 7    |
| 2.6.2. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi.....   | 8    |
| 2.6.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ..... | 8    |
| 2.7. Diyabetes Mellitus'u Etkileyen Faktörler..... | 11   |
| 2.7.1. İnsülin .....                               | 11   |
| 2.8. Tiroid .....                                  | 15   |

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.8.1. Tiroid Anatomisi.....                                                    | 15        |
| 2.8.2. Tiroidin Histolojisi.....                                                | 18        |
| 2.8.3. Tiroidin Embriyonal Gelişimi.....                                        | 19        |
| 2.8.4. Tiroidin Fizyolojisi .....                                               | 20        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>                                                | <b>21</b> |
| 3.1. Denekler ve Deney Grupları .....                                           | 21        |
| 3.2. DeneySEL Prosedür .....                                                    | 21        |
| 3.2.1. Overektomi Prosedürü .....                                               | 22        |
| 3.2.2. Alloksanla İndüklenen Diyabet Prosedürü .....                            | 22        |
| 3.3. Çalışmanın Değerlendirilmesinde Kullanılan Uygulamalar .....               | 23        |
| 3.3.1. Işık Mikroskopik İşlemler.....                                           | 23        |
| 3.3.2. Stereolojik İnceleme .....                                               | 25        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                         | <b>26</b> |
| 4.1. Histopatolojik Bulgular.....                                               | 26        |
| 4.1.1. Kontrol Grubuna (Grup 1) Ait Bulgular .....                              | 26        |
| 4.1.2 Diyabet Grubuna (Grup II) Ait Bulgular .....                              | 26        |
| 4.1.3 Overektomi Grubuna (Grup III) Ait Bulgular .....                          | 26        |
| 4.1.4 Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba (Grup IV) Ait Bulgular..... | 27        |
| 4.2. Stereolojik Bulgular.....                                                  | 37        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                         | <b>39</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                | <b>42</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                          | <b>43</b> |
| <b>EKLER .....</b>                                                              | <b>53</b> |
| <b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                                     | <b>53</b> |
| <b>EK-2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....</b>                                       | <b>54</b> |

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Deniz ÜNAL'a şükran ve minnetlerimi sunarım. Sözü edilen süreçte, bana göstermiş olduğu hoş görülerinden ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Bünyami ÜNAL' a ve Yrd. Doç. Dr. Osman Nuri Keleş'e, Yrd. Doç. Dr. İsmail Can'a teşekkür ederim. Tez çalışmalarımın deney aşamasında yaptıkları katkılardan ötürü Doç. Dr. Zekai Halıcı'ya, Doç. Dr. Elif Çadircı'ya, Arş. Gör. Muhammet Yayla' ya; , bahsi geçen süreç boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim başta Yrd. Doç. Dr. Selina Aksak, Arş. Gör. Tolga Mercantepe, Arş. Gör. Erdem Toktay, Arş. Gör. Elif Polat, Arş. Gör. Seçil Nazife Parlak, Arş. Gör. Nurhan Akaras olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma, katkıları ve sabırlarından ötürü Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün değerli yönetici ve personeline şükran ve minnetlerimi sunarım. Her zaman yanımda olan ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

**Zeliha YETİM**

## ÖZET

### **Deneysel Diyabetin Postmenopozal Dönemdeki Ratların Tiroid Bezi Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi: Histopatolojik, Sterolojik İnceleme**

**Amaç:** Menstruasyon döngüsünün tamamen durması ve üreme potansiyelinin sona ermesi olarak tanımlanan menopoza ve gerek insülin yetmezliğinin neden olduğu “tip 1 diyabet” olarak adlandırılan, gerekse dokularda insülin direncine bağlı olarak meydana gelen “tip 2 diyabet” olarak bilinen Diabetes Mellitus’un tiroid bezine olan etkilerinin sıçanlarda overektomi ve diyabet modeli oluşturularak belirlenmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Yetişkin, dişi, 12 haftalık Sprague Dawley cinsi (n = 24) sıçanlar rastgele seçilerek sırasıyla, Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 1, n=6), Diyabet Grubu (Grup 2, n=6), Overektomi Grubu (Grup 3, n=6), Overektomi Sonrası Diyabet Uygulanan Grup (Grup 4, n=6) şeklinde dört gruba ayrıldı. Sonuçları değerlendirmek için histopatolojik ve stereolojik analizler yapıldı.

**Bulgular:** Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna ait kesitlerde tiroid yapısı normal olarak değerlendirilirken deneysel gruplarda morfolojik açıdan anormallikler belirgin şekilde izlendi. Çalışmamızın stereolojik ölçüm sonuçlarına göre yapılan istatistiksel analizlerde histopatolojik bulgulara paralel olarak tiroid folikül lümeni alanı bakımından tüm deney grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ( $P < 0.05$ ).

**Sonuç:** Elde edilen sonuçlara göre; ratlarda postmenopozal yaşlılık ve diyabet tiroid dokusu üzerinde dejenerasyonlara sebep olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Menopoz, Sıçan, Tiroid, Yaşlılık

## **ABSTRACT**

### **Effects of Menopause and Diabetes on the Rat Thyroid Gland: A Histopathological and Stereological Examining**

**Aim:** Menopause is described as the arrest of menstruation cycle and ending of reproductive potential. Diabetes Mellitus occurs with type 1 diabetes that is originates from absence of insulin and type 2 diabetes depending on insulin resistance. It is one of the most common endocrine disorders encountered in clinical practice that can cause serious health complications. Therefore, the objective of the present thesis was to investigate the effects of menopause and diabetes upon the thyroid using rat model.

**Material and method:** Twenty-four, twelve weeks-old female Sprague Dawley rats were divided randomly into; non-diabetic healthy control group (Group I, n=6), diabetic group (Group II, n=6), ovariectomy group (Group III, n=6), and ovariectomy plus diabetic group (Group IV, n=6), respectively.

**Results:** In histopathological examinations, when the morphological structures of thyroid were observed as intact in control group, in experimental groups many abnormalities were observed distinctively. According to our tissue stereological findings, there were statistically significant differences between control and experimental groups for the area of follicular lumen.

**Conclusion:** Finally; postmenopausal aging and diabetes in rats, may cause thyroid degeneration.

**Key Words:** Aging, Diabetes, Menopause, Rat, Thyroid

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti-GAD</b> | : Beta hücresi membranına karşı glutamik asit dekarboksilaz          |
| <b>ATADEM</b>   | : Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu |
| <b>cAMP</b>     | : Siklik adenozin mono fosfat                                        |
| <b>CPH</b>      | : Karboksipeptidaz H                                                 |
| <b>DIT</b>      | : Diiodotirozin                                                      |
| <b>DM</b>       | : Diyabetes Mellitus                                                 |
| <b>E2</b>       | : Östrojen                                                           |
| <b>FFA</b>      | : Serbest yağ asidi                                                  |
| <b>FSH</b>      | : Folikül uyarıcı hormon                                             |
| <b>GAD</b>      | : Glutamik asit dekarboksilaz                                        |
| <b>GADA</b>     | : Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru                            |
| <b>GER</b>      | : Granüler endoplazmik retikulum                                     |
| <b>GİP</b>      | : Gastrik inhibitör polipeptid                                       |
| <b>GLUT</b>     | : Glikoz taşıyıcıları                                                |
| <b>HDL</b>      | : Yüksek dansiteli lipoprotein                                       |
| <b>HLA</b>      | : İnsan Lökosit Antijeni / Human Leukocyte Antigens                  |
| <b>HSP65</b>    | : Isı şok protein-65                                                 |
| <b>I</b>        | : İyot                                                               |
| <b>IAA</b>      | : İnsülin otoantikoru                                                |
| <b>IA-2</b>     | : İnsülinoma antijen-2                                               |
| <b>ICA</b>      | : Beta hücresi sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikorları       |
| <b>IP3</b>      | : İnozitol trifosfat                                                 |
| <b>IRS-1</b>    | : İnsülin reseptör subtrat-1                                         |
| <b>LADA</b>     | : Yetişkin otoimmün latent diyabet                                   |

|             |                               |
|-------------|-------------------------------|
| <b>LDL</b>  | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| <b>LH</b>   | : Lütein yapıcı hormon        |
| <b>MIT</b>  | : Monoiodotirozin             |
| <b>OGTT</b> | : Oral glukoz tolerans testi  |
| <b>T1DM</b> | : Tip 1 Diyabetes Mellitüs    |
| <b>T2DM</b> | : Tip 2 Diyabetes Mellitüs    |
| <b>T3</b>   | : Triiyodotironin             |
| <b>T4</b>   | : Tiroksin                    |
| <b>Th4</b>  | : Yardımcı T hücresi          |
| <b>Th8</b>  | : Süpresör T hücresi          |
| <b>TSH</b>  | : Tiroid stimulan hormon      |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Şekil No</u></b>                                                                                                              | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Şekil 4.1.</b> Kontrol Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                                 | 28                     |
| <b>Şekil 4.2.</b> Kontrol Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                                 | 29                     |
| <b>Şekil 4.3.</b> Diyabet Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                                 | 30                     |
| <b>Şekil 4.4.</b> Diyabet Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                                 | 31                     |
| <b>Şekil 4.5.</b> Overektomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                              | 32                     |
| <b>Şekil 4.6.</b> Overektomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                              | 33                     |
| <b>Şekil 4.7.</b> Overektomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.....                              | 34                     |
| <b>Şekil 4.8.</b> Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü. ....  | 35                     |
| <b>Şekil 4.9.</b> Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü. ....  | 36                     |
| <b>Şekil 4.10.</b> Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü. .... | 37                     |
| <b>Şekil 4.11.</b> Cavallieri yöntemi ile ölçülen tiroid bezi folikül lümen alanlarını gösterir grafik.....                         | 38                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Tablo No

### Sayfa No

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 3.1.</b> Deneyisel Protokolün Süresi ve Detayları ..... | 22 |
|------------------------------------------------------------------|----|

## 1.GİRİŞ

Tiroid hastalıkları ve diyabetes mellitus klinikte en sık karşılaşılan iki endokrin rahatsızlıktır. Diyabet ve tiroid hastalıklarının birbirlerini karşılıklı olarak etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bir tarafta tiroid hormonları karbonhidrat metabolizması ve pankreasın fonksiyonunun düzenlenmesini etkilerken, diğer tarafta diyabet hastalığı da tiroid bezinin fonksiyonunu etkilemektedir.<sup>1-4</sup> Hipertiroidizmin glukoz intoleransını ve hiperglisemiye kötüleştirdiği ispatlanmıştır. Hipertiroidizmde insülinin yarılanma süresi düşer. Ayrıca biyolojik inaktif insülin prekürsörlerinin salınımı artar.<sup>5, 6</sup> Tedavi edilmemiş hipertiroidizm azalmış C peptid oranından kaynaklanan proinsülin sürecindeki defektle ilişkilidir. Hipertiroidizm ve hiperglisemi arasındaki ilişkiyi açıklayan başka bir mekanizma da artmış tiroid hormonlarının barsaklardan glukozun emilimini artırmasıdır.<sup>7</sup>

Endojen glukoz üretimi birkaç mekanizma ile hipertiroidizmi etkiler. Tiroid hormonları glut-2' nin karaciğer plazma membran yoğunluğunu artırır. Bu nedenle artmış glut-2 seviyesi anormal glukoz metabolizması ve hepatik glukoz üretimini kötüleştirir. Bunun yanında hipertiroidizmdeki lipoliz artışı sonucu oluşan FFA (hepatic glukogenezi uyarır) miktarı yükselir. Yüksek miktarda FFA salınımı katekolaminler tarafından uyarılan lipoliz kaynaklı artmış tiroid hormonları ile açıklanabilir.<sup>8</sup> Hipotiroidizm glukoz metabolizmasını birkaç mekanizma ile etkiler: Hipotiroidizmde azalmış karaciğer glukoz üretimi oranı görülür ve bu durum hipotiroidili diyabetik hastalarda azalmış insülin gereksiniminin açıklamasıdır.<sup>9</sup> Yinelenen hipoglisemik durumlar tip 1 diyabetli hastalarda hipotiroidizmin gelişmesinin habercisi olabilir.

Tiroid hormonları diyabeti etkilediği gibi diyabet de tiroidi etkiler. Hipertiroidizimli diyabetik hastaların kan glukoz seviyelerinin kontrol edilemediği ve tirotoksikozisin diyabetik ketoasidoza neden olduğu gösterilmiştir.<sup>10, 11</sup> Azalmış T3

seviyesi kontrol edilemeyen diyabetik hastalarda görülmüştür. Bu azalmış T3 seviyesi glisemik kontrolün gelişmesi ile normalize olan T3 ve T4' ün periferik değişimlerinde bozulma ile açıklanabilir.<sup>12</sup>

Tiroid bezi metabolizmayı düzenlemede önemli rolü olan ve kalp, böbrek, beyin, üreme organları gibi bir çok organı etkileyen endokrin bir bezdir. Tiroid disfonksiyonu 50 yaş civarındaki kadınlarda sık görülür. Perimenapozal ve postmenapozal kadınların sağlık bakımında tiroid hastalıklarının yaşla birlikte görüldüğünü unutmamak önemlidir.<sup>13</sup>

Bu çalışmada, deneysel diyabet ve deneysel menopoz modellerinin tiroid dokusu üzerine etkilerinin histopatolojik ve stereolojik tekniklerle incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Menapozun Tanımı

Dişi bireylerin hayatının evreleri yeni doğan dönemi (*postpartum ilk 28 gün*), çocukluk dönemi (*8 yaşına kadar*), prepüberte ve püberte dönemi (*8-15 yaş*), adolesan çağ (*15-18 yaş*), cinsel olgunluk dönemi (*18-50 yaş*), klimakterium ve senium (*50 yaş sonraki dönem*) olarak sınıflandırılabilir. Bu evrelerden klimakterik dönemde ki son adet kanamasını temsil eden olaylardan biri de menopoz olgusudur.<sup>14</sup>

Menopoz eski Yunanca'dan köken alan bir kelime olup men, menses (ay) ve pausis (kesilme) kelimelerinin birleştirilmesiyle türetilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre menopoz ise; kadında ovaryum faaliyetinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Bir başka ifadeyle menopoz dişi bireyin hayatında doğurgan dönemden doğurgan olmayan döneme geçiş, östrojenin azalması (<20 pg/ml) ve overlerden folikül üretiminin durması ile karakterize bir yaşam olayıdır.<sup>15</sup> Menopoz; gonadotropinlere duyarlı oositlerin overde tükenmesi veya az sayıdaki oositin gonadotropinlere cevap veremez hale gelmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Menopoz yaşı sosyo-ekonomik durum, genetik, doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik sayısı, eğitim düzeyi, alkol kullanımı ve ergenlik dönemine girme yaşına bağlı olarak değişmektedir.<sup>16</sup> Dişi bireylerde menstruasyon 45-50 yaşlarında sona erer. Menstruasyonun aniden kesilmesi olası ise de en sık görülen şekli 6 aydan 3 seneye kadar değişen bir süre içinde adet düzeninde bozulma, gecikmeli olarak görülme ve giderek azalıp tamamen durmasıdır. Yunancada merdiven basamağı anlamında olan klimakterium bu yavaş yavaş azalışın ifadesidir.<sup>17</sup>

Klimakteryum ve menopoz dönemleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından premenopoz (overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süre), perimenopoz (en son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süre) ve

postmenopoz (menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süre) olmak üzere üç evre şeklinde sınıflandırılmaktadır.<sup>17</sup>

## **2.2. Menopozun Sınıflandırılması**

### **2.2.1. Fizyolojik menopoz**

45–50 yaşları arasında gonadotropinlere duyarlı primordial foliküllerin tükenmesi ve geride kalan az sayıda foliküllerin de gonadotropinlere cevap vermemesidir.

### **2.2.2. Cerrahi Menopoz**

Adet görmekte olan bir kadının overleri herhangi bir nedenle çıkarılırsa buna cerrahi menopoz denir.<sup>18</sup>

## **2.3. Menopoz Endokrinolojisi**

Perimenopozal dönemde overlerin gittikçe yaşlanmasından dolayı, over epiteli işlev kaybına uğrar ve nihayetinde epitel kaynaklı steroid yapımı azalır. Over kökenli östrojen üretiminin azalması, hipotalamustaki negatif feed-back mekanizmasını devreye sokar ve önce folikül uyarıcı hormon (**FSH**), daha sonra da lütein yapıcı hormon (**LH**) düzeyi yükselir. FSH artışından dolayı foliküler faz kısalır, sonra da overlerde FSH'a direncin artması nedeniyle foliküler faz uzar Bu sürecin ileri dönemlerinde ise östrojen seviyesinin azalması dolayısıyla oluşması beklenen LH piki meydana gelmez ve bunun sonucu olarak ovulasyon gerçekleşemez. Dolayısıyla anovulatuvar sikluslar görülür ve siklus uzunluğu artar, östrojen düzeyi daha da düşer, sonuçta menstruasyon kesilir ve postmenopozal dönem başlar.<sup>19-21</sup>

Overlerden FSH etkisiyle birçok nonsteroid madde sentezlenmektedir. Bu maddelerden biri olan inhibin B peptid yapıdaki bir hormondur ve FSH salınımını inhibe edici etkisiyle östrojenle beraber negatif feed-back'te rol alır İnhibin B, over

fonksiyonlarının en iyi göstergelerinden biridir. FSH yükselmesi aslında östrojen kadar inhibin B düzeyindeki azalmaya da bağlıdır. Yaş ilerledikçe FSH'ın yanısıra LH seviyelerinde de artış başlar. Menopoz döneminde 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri menopozdan 1–3 yıl sonra en yüksek düzeye ulaşır. LH'nin yarı ömrünün (30 dakika) FSH'nın yarı ömründen daha kısa olması (4 saat) ve LH'nin çok daha hızlı yıkılmasından dolayı LH'daki artış, FSH düzeylerindeki artıştan (10–20 kat) daha azdır. FSH ve LH değerleri daha sonra da azalarak yaşlılıkta en düşük değerine iner.<sup>22-24</sup>

Cerrahi menopozda FSH ve LH düzeylerinde ani ve önemli değişimler olur. Overlerin alınmasından yirmi gün sonra, LH düzeyleri 50 mIU/ml'den, FSH düzeyleri ise 70 mIU/ml'den yüksektir. 45. günde maksimum yoğunluklara erişilir. Hormon replasman tedavisi LH ve FSH düzeylerini belirgin biçimde düşürmekle beraber, genellikle premenopozal seviyelere indiremez. FSH ve LH'nin normal değerlere kadar düşmemesi ovaryum granüloza hücrelerinin ürettiği İnhibin B'nin yokluğundan kaynaklanmaktadır.<sup>25, 26</sup>

Menopoz öncesi östrojen (**E2**) düzeyi foliküler büyüme ve gelişme sürdüğü müddetçe normal değerlerde görülmektedir. Premenopozal dönemde, FSH düzeyi 30 mIU/ml'den daha fazla yükselirken LH düzeyi normal değerlerde kalmaktadır. 100 mIU/ml üstündeki FSH foliküler tükenmeyi gösterir. Serum gonadotropin seviyesi overektominin ardından hızla yükselirken cerrahiden yaklaşık 1 ay sonra menopoz seviyelerine varır. Menopozdan sonra serum östradiol düzeyi 10–20 pg/ml'dir. Bunun çoğu periferik dönüşümden kaynaklanmaktadır.<sup>22, 24</sup> Serum östron düzeyi ise postmenopozal dönemde 30–70 pg/ml'dir. Günlük 45 µg'lık östrojen üretiminin büyük kısmı periferde androstenediondan ve testosteronun ekstraplandüler dokularda östrojene dönüşümüne bağlıdır. Bu dönüşüm kadından kadına değişiklik göstermekte ve birçok

etken tarafından kontrol edilmektedir. Androstenedionun östrojene dönüşüm hızı vücut ağırlığı ile doğru orantılıdır. Büyük ihtimalle bu orantının nedenleri arasında yağ dokusundaki androjenlerin aromatisasyonu sorumludur. Androjenlerin östrojene aromatisasyonunun sadece yağ dokusuyla sınırlı değildir. Böbrek, karaciğer, kas dokusu, kemik iliği ve hipotalamik nükleuslarda da bu aktivite bulunmaktadır.<sup>14, 27, 28</sup>

#### **2.4. Lipit Metabolizması ve Menopoz**

Doğurganlık dönemindeki kadınların östrojen kaynaklı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol) düzeyi ile koroner kalp hastalığından korundukları bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bir başka ifadeyle erkeklerin koroner kalp hastalığına yakalanma oranı kadınlara göre 10 kat daha fazladır. Erkeklerle göre kadınlarda daha yüksek bulunan HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı), erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) etkisinin bir sonucudur.<sup>21, 29</sup>

Menopoz döneminde (45- 55 yaşlar); ortalama kolesterol seviyesi kadınlarda erkeklerle göre daha fazla yükselmekte, HDL oranı düşerken, LDL düzeyi artmaktadır (Mortalite oranlarına bakıldığında, erkekler ve kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölümlerin yaşla birlikte arttığı görülür. Kadınlardaki kalp hastalığına bağlı ölümler ile menopozun ilişkisi kesin kanıtlarıyla ortaya konulamamış olmasına karşın, menopozdan sonra aterojenik özellikle lipit ve lipoprotein profiline doğru bir kayma olduğu kesindir.<sup>21</sup> Yani kalp hastalığına bağlı ölümlerin, menopazla ilişkisi net olarak açıklanamamakla birlikte postmenapozal dönemde kardiyovasküler hastalık insidansında görülen artış premenapozal döneme göre daha fazladır. Bahsedilen bu son durumun ise ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda bulunması bir olgu olarak karşımızda çıkmaktadır.<sup>21, 29</sup>

## **2.5. Menopozda Klinik Bulgular**

### **2.5.1. Erken Dönem Bulgular**

Psikolojik sorunlar, vazomotor yakınmalar, organik bozukluklar, ürogenital atrofi ve cilt ve bağ dokusu değişiklikleri şeklinde görülür.<sup>21</sup>

### **2.5.2. Geç dönem Bulgular**

#### **a. Kardiyovasküler Sistemle İlgili Değişiklikler:**

Kadınlarda menopozla birlikte kalp hastalıklarına yakalanma riski artmaktadır. Kalp krizi riski de 40 yaş öncesi kadınlarda erkeklerden 20 kat daha az iken menopozda bu oran hızla değişir ve 70 yaş civarında eşit hale gelir.<sup>4</sup>

#### **b. Kemik Doku İle İlgili Değişiklikler:**

Postmenapozal dönemde östrojen eksikliği sonucunda kemik kaybı ortaya çıkar. Overektomiden sonra ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için % 3,9 bunu izleyen yıllarda ise % 1'dir. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı yılda % 1-2'dir ve 80 yaşına gelindiğinde iskelet kitlesinin % 30-50'si kaybolmaktadır.<sup>30</sup>

#### **c. Diğer Kronik Hastalıklar**

Menapoz sonrasında kadınlarda Alzheimer hastalığı, katarakt, over ve kolon kanserleri, artrit, diyabet, diş ve çene bozuklukları gibi birçok rahatsızlığın görülme sıklığı artar.<sup>4</sup>

## **2.6. Diyabetes Mellitus**

### **2.6.1. Tanımı**

Diyabetes mellitus; insülin sekresyonunun veya insülinin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu kan glikoz düzeyinin artışından dolayı gelişen, akut ya da kronik birçok komplikasyonla seyreden, yaşam kalitesini düşüren, hatta hayatı tehdit edebilen metabolik bir hastalıktır.<sup>31, 32</sup>

### **2.6.2. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi**

Diyabetes Mellitusün prevalans ve insidansı coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. En yüksek insidans İskandinav ülkelerinde, en düşük insidans ise Japonyada görülmektedir. Türkiyede ise erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13.7'ye ulaşmıştır. Tip 1 DM 6 aylıktan küçük bireylerde nadirdir ve 9. aydan sonra görülmeye başlar. 5-7 yaş grubunda ve ergenlik döneminde iki pik yapar. Tip 2 diyabet günümüzün en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Dünyada 140 milyon ülkemizde 2,5 milyonun üzerinde Tip 2 diyabetli hasta vardır. Tip 2 DM kronikolojik yaşla artar. Ülkemizde 20 yaş üzerinde prevalans %7,4 60 yaş üzerinde ise %20'dir.<sup>33</sup>

### **2.6.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması**

WHO tarafından 2004 yılında yapılan bir sınıflandırmada diyabet etiyolojik temellere dayandırılmış olup tip 1 (insüline bağımlı), tip 2 (insüline bağımlı olmayan), gestasyonel DM ve diğer spesifik tipler şeklindeki 4 grupta değerlendirilmiştir. Diyabetin en yaygın şekilleri insülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılan tip 1 diyabet (T1DM) ve insüline bağımlı olmayan tip 2 diyabet (T2DM).<sup>34</sup>

#### **a. Tip 1 Diyabetes Mellitus**

İnsüline bağımlı DM veya juvenil başlangıçlı DM olarak bilinir. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki insülin sentezleyen beta hücrelerinin çeşitli sebeplerle tahrip olması sonucu oluşan kronik bir hastalıktır.  $\beta$  hücrelerinin harabiyetinde insülinoma antijen-2 (**IA-2**), glutamik asit dekarboksilaz (**GAD**), ısı şok protein-65 (**HSP65**) ve karboksipeptidaz H (**CPH**) gibi otoantijenler başlatıcı rol oynamaktadır. Bunun sonucunda makrofajlar, T ve B lenfositlerinin faaliyetleri ile  $\beta$  hücre yıkımı meydana gelir. Böylece adacık hücrelerinde enflamasyon (insülinitis) oluşur. Enflamatuvar hasar sonucu antikorlar oluşur. Beta hücresi sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikorları (ICA), beta hücresi membranına karşı glutamik asit dekarboksilaz

(Anti-GAD) antikorları oluşur. Bu antikorlar HLA-DR ve HLA-DQ doku antijenleriyle kompleks oluşturur. Sonuçta total lenfosit sayısı azalır. Yardımcı (Th4)/ Supresor (Th8) oranı azalır; katil hücrelerin faaliyeti artar. Yani pankrastaki sözü edilen adacıklarda mononükleer hücre infiltrasyonu meydana gelir. Sonuçta  $\beta$  hücrelerinin insülin sentezleme kapasitesi azalır ve/veya insülin sentezlenemez, glikoz hücre içine alınamaz ve gerekli metabolik işlemler sürdürülemez. Metabolik dekompanzasyon ve ölümü engellemek için dışarıdan insüline gereksinim duyulur.<sup>35</sup>

Tip 1 diyabet çocuk ve gençlerde genellikle akut başlangıçlı olup daha ileri yaşlarda hastalığın ortaya çıkışı yavaş seyirli olmaktadır.<sup>35</sup> Enfeksiyon, stres gibi durumlar klinik döneme geçişi tetikleyebilir. T1DM etiyolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler rol oynamaktadır.<sup>36</sup> Hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar (enterovirüs, konjenital rubella vb) , beslenmeye bağlı faktörler (anne sütü ile beslenmenin 2-3 ay ile sınırlı kalması; inek sütü ile beslenmeye erken geçilmesi; gluten, nitrozamin and nitrozamid içeren sebze ve et ürünlerinin tüketilmesi; D vitamininden fakir<sup>36</sup> oynadığı gösterilmiştir.<sup>37</sup> T1DM hastalarının anne, baba ve kardeşlerinde diyabet sıklığının diyabetli olmayanlara göre daha yüksek oluşu, biri diyabetli olan tek yumurta ikizlerinden diğesinde % 50'ye yakın olasılıkla hastalık gelişmesi, kalıtımın etkisini kanıtlayan klasik gözlemlerdir.

T1DM, immünolojik ve idiyopatik olmak üzere 2 ayrı kategoride incelenebilir. İmmünolojik T1DM hastalarında pankreatik beta hücrelerinin otoimmün hücresel yıkımına sebep olan klasik adacık hücre antikorları (**ICA**), insülin otoantikorları (**IAA**), glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (**GADA**) gibi otoantikorlar saptanır ve bunlar beta hücreleri tamamen yok olduğunda kaybolurlar.<sup>38</sup> Son yıllarda T2DM tanısı konan adult bireylerde de T1DM a benzer şekilde çeşitli otoantikorların (ICA ve GADA) saptanması ve saptanan bazı otoantikorların az gözlenmesi, buna ilave olarak kan

insülin seviyelerinin T2DM' den farklı olması yeni bir diyabet tipini ortaya çıkarmıştır . Yetişkin otoimmün latent diyabet (**LADA**) olarak adlandırılan bu diyabet, yetişkinlerde görülen diyabet hastalıklarının en sık görülen şekli olmasına rağmen risk faktörleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>39, 40</sup>

### **b. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)**

T2DM patogeneğinde,  $\beta$  hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve bunlara bağlı olarak hepatik glikoz üretiminde artış rol almaktadır. Son yıllarda asıl patolojinin hiperinsülinemiden dolayı oluşan insülin direnci olduğu tartışılmaktadır. Bu hipoteze göre beyinde ventromedial hipotalamus, median eminens gibi alanlarda oluşan değişiklikler dolayısıyla nöropeptit Y ve diğer peptitlerin sempatik sinir sistemini harekete geçirmesi sonucu insülin hipersekresyonu olmaktadır. Hiperinsülinemi sonucu hem glikoliz hem de glikojenezis bozularak insülin direnci meydana gelebilmektedir. Bu durum öglisemik sağlıklı bireylerde de görülür.<sup>41, 42</sup>

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlarındaki insülinin normalden daha az biyolojik cevaba neden olması, glikoz kullanımını uyarma etkisinin azalması olarak tanımlanabilir. İnsülinin temel görevi karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretiminin baskılanmasını sağlamak; glikozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşınarak burada glikojen şeklinde depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktır. İnsülin direnci meydana geldiğinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşur. Bu durumda normal biyolojik yanıtın sağlanabilmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırır. Böylelikle normoglisemik durum ancak normalden 1,5–2 kat yüksek insülin seviyesi ile sağlanabilir. Başlangıçta beta hücrelerinde herhangi bir bozukluk gözlenmezken zamanla beta hücresinde fonksiyon kaybı belirgin hale gelir ve insülin salgısı da giderek azalır ve diyabet ortaya çıkar.<sup>1, 43</sup>

Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glikoz intoleransı veya tip 2 diyabetin geliştiğini göstermektedir. İnsülin direnci obez bireylerde daha sık olmak üzere obez olmayan ve sağlıklı bireylerin normal oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne sahip olanlarında ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların % 25'inde de gözlenebilmektedir.

## **2.7. Diyabetes Mellitus'u Etkileyen Faktörler**

### **2.7.1. İnsülin**

#### **a. İnsülinin Moleküler Yapısı ve Sentezi**

İnsülin, biri 21 amino asit içeren kısa (A), diğeri 30 amino asit içeren uzun (B) iki zincirden oluşan polipeptid yapısında bir hormondur. A ve B zincirleri birbirlerine sistein rezidüleri arasındaki iki disülfür köprüsü ile bağlıdır. B zincircinden farklı olarak A zincirinde zincir içi bir tane daha disülfür köprüsü bulunmaktadır.<sup>44</sup>

İnsülin, pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerinde üretilir. İlk olarak ribozomda tek zincirli, 110 aminoasitli preproinsülin şeklinde olup daha sonra granüler endoplazmik retikulumda (GER) 24 aminoasit içeren N-terminalini kaybeder ve proinsülin halini alır. Daha sonra bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç adet disülfür köprüsü oluşur. Son olarak Golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentini de (C peptid) kaybederek veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin, proinsülinde daha insoluble bir molekül olup  $Zn^{+2}$  iyonu ile birlikte hekzamerik kristaller halinde çöker. Pankreas  $\beta$  hücresinin uyarılması sonucu parsiyel endositozla insülin salgılanırken beraberinde  $Zn^{+2}$ , ekimolar miktarda C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır.  $Ca^{+2}$ , insülin yüklü veziküllerin hücre içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlayarak çok önemli bir rol oynar. Siklik adenosin mono fosfat (cAMP) ve inozitol trifosfat (IP3) ise

endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden  $\text{Ca}^{+2}$  salınımını sağlayarak insülin sekrete edilmesine yardımcı olurlar.<sup>44</sup>

### **b. Pankreasta İnsülinin Salgılanması**

İnsülin, pankreasta biri erken salınan küçük bir havuz şeklinde, diğeri geç salınan büyük bir havuz halinde olmak üzere 2 şekilde depo edilir ve yaklaşık olarak 10 mg kadar bulunmaktadır. İnsülinin plazma yarı ömrü ortalama 5–6 dakikadır. Pankreas, bazal olarak 1 ünite/saat (yaklaşık 40 µg) insülin salgılar. Bunun %50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir, kalan kısım böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere diğer hedef dokular tarafından tutulur ve yarı ömrü 3 saate kadar uzar. Ortalama salgılanan miktarı 2 mg (50 IU)/gün kadardır. Öğünler veya diğer major uyaranlar varlığında ise bazal salgılananın 4–5 katı insülinin 2–3 saat içinde bazal seviyeye dönecek şekilde salgılanmaktadır.<sup>44</sup> β hücreleri yüzeyinde glukoreseptörler denilen glikoza özgü reseptörler içermektedirler. Ayrıca glikozun membranından içeri taşınmasını sağlayan glikoz taşıyıcıları (GLUT) da bulunmaktadır.<sup>44</sup>

### **c. İnsülin Salgısının Düzenlenmesi**

Pankreas Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinden insülin salınımını birçok faktör etkilemektedir.<sup>44</sup>

Besinler insülin salgısının temel uyaranıdır. Bu besinsel yapı taşları; karbonhidratlar (glikoz, fruktoz ve mannoz), amino asitler ve yağ asitleridir. Glikoz daha önce bahsedildiği gibi β hücreleri için temel uyandır. Fruktoz ise sindirim sistemindeki absorpsiyonu ile glikoza dönüşerek etki eder. Proteinlerin sindirimi ile oluşan amino asitlerin tümü de insülin salgılatır. Bunların içinde en güçlü etkinliğe sahip olanı arginindir ve neredeyse glikoza eş değer etki gösterir. Bu amino asit ayrıca glikozun insülin salgılatıcı etkisini de artırır. Lösin daha zayıf etkili bir amino asittir fakat glikozdan bağımsız etkiye sahiptir. Yağ sindirimi sonucunda oluşan yağ asitleri ve

intra venöz infüzyonla verilen yağ asitleri de insülin salgılanmasını arttırır. Bu etkilerini sindirim sisteminde salgılanmasını arttırdıkları gastrik inhibitör polipeptid (**GIP**) aracılığı ile yaparlar. Ayrıca uzun süreli açlıklarda plazmada serbest yağ asitlerinin düzeyinin artması ketoasidoz gelişmesini engeller.<sup>44</sup>

Besinlerin sindirimi sırasında birçok mide ve barsak hormonları açığa çıkar. Bu hormonlar etkilerini dolaylı olarak yani glikozun  $\beta$  hücrelerini stimüle etme yeteneğini arttırarak gösterirler. Bunlar arasında GIP, glukagon benzeri peptid 1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid, enteroglukagon sayılabilir. En önde gelen hormon GIP'tir ve oral alınan glikozun, i.v. verilen glikozdan daha fazla insülin salgılanmasına yol açmasının nedeni budur.<sup>44, 45</sup>

Glukagon Langerhans adacıklarının  $\alpha$  hücrelerinde sentez edilir ve insülinle birlikte karbonhidrat metabolizmasında çok önemli role sahiptir. İnsüline zıt olarak hipoglisemi durumunda salgılanır. Görevi kan glikoz düzeyini artırmak olup bu fonksiyonuyla indirek olarak insülin salınımını uyarmaktadır. İnsülin ise  $\alpha$  hücreleri üzerine parakrin etki göstererek glukagon salgısını direkt olarak azaltır. Kan glikoz düzeyinin yükselmesi ise glukagon salınımını inhibe eder. Bu hormon aşırı insülinin yol açtığı hipogliseminin düzeltilmesinde en önemli faktördür.<sup>44</sup>

Hipotalamus insülin salgısının kontrolünde önemli bir yer tutmaktadır. Ventromedial hipotalamusun uyarılması sonucu insülin salgısı inhibe olurken, ventrolateral kısmın uyarılması sonucunda ise insülin salgısı artar. İnsülin sekresyonunun uyarılması vagal stimülasyonla olur ve yemek yeme eyleminin sefalik fazındaki insülin artışından sorumludur. Sempatik sinir sisteminin uyarılması da insülin sekresyonu kontrolünde önemlidir. Asıl etkisi insülin salgısını inhibe etmek olmakla birlikte zaman zaman insülin sekresyonunu uyarıcı etkisi de gözlenmektedir.<sup>44</sup>

Büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, östrojenler, progesteron ve somatomamotropin gibi hormonlar plazmadaki substrat miktarını değiştirerek indirekt yolla insülin salgısında değişikliğe yol açarlar.<sup>44</sup>

Pankreas Langerhans adacıklarındaki delta hücresinden salgılanan somatostatin; insülin, glukagon ve pankreatik polipeptidin güçlü bir inhibitörü olarak görev yapar. Ayrıca mide-barsak mukozasının kan akımını ve motilitesini azaltarak yağların absorpsiyonunu geciktirir. Dopamin ve serotonin de pankreas adacık hücreleri tarafından sekrete edilen ve insülin salgısını inhibe eden hormonlardır. Langerhans adacıkları  $\beta$  hücrelerinden salgılanan diğer bir inhibitör madde de adacık amiloid polipeptittir.<sup>44</sup>

#### **d. İnsülin Reseptörü ve Post-Reseptör Olaylar**

Tüm trofik faktörler gibi insülin de hedef hücre membranında yer alan resptörlere bağlanarak etki gösterir. Bu reseptörler tirozin kinaz tipi reseptörler olup hücre dışında yer alan iki  $\alpha$  ve transmembran yerleşimli iki  $\beta$  alt biriminden oluşan bir tetramer yapısındadır.  $\alpha$  alt birimleri reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluştururken  $\beta$  alt birimlerinin membran ve sitoplamaya uzanım gösteren kısımları tirozin kinaz aktivitesi göstermektedir. İnsülinin reseptörün  $\alpha$  alt birimine bağlanmasıyla  $\beta$  biriminde otofosforilasyon gerçekleşir. Otofosforilasyonun tirozin kinaz aktivitesini artırmasıyla insülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu olan insülin reseptör substrat-1 (**IRS-1**) adlı bir protein; tirozin, serin ve treonin rezidülerini fosforile eder. IRS-1 ayrıca birçok fonksiyonel proteini de aktive etmektedir. İnsülin bağımlı dokularda membrandan glikoz transportunu IRS-1'in IP3-kinaz aracılığı ile fosfatidilinozitol 3,4,5- trifosfat oluşumunu artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir.<sup>44</sup>

### **e. İnsülinin Etkileri**

İnsülin, direkt veya indirekt yolla, bütün organların çalışmasını etkileyen ve genelde anabolizan yönde etkileri olan bir hormondur. Glikoz, yağ, protein ve nükleik asit sentezi ve / veya depolanmasında görev alır.<sup>44</sup>

#### **- İnsülinin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri:**

İnsülin esas olarak hücrelerde glikoz kullanımını arttırıcı bir etkiye sahiptir. Glikozun hücre içine girişi kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bu olayda insülin; hücre membranındaki glikoz taşıyıcılarının sayısını arttırmak, hücre içindeki glikozun fosforilasyonu ile hem hücre içi serbest glikoz miktarını azaltmak, hem de hücre dışı ile içi arasında glikoz konsantrasyon gradyentini arttırmak suretiyle rol alır.<sup>44</sup>

### **2.8. Tiroid**

Tiroid bezi, bebeklik ve çocukluk çağında vücut ve beynin gelişmesi ve büyümesi için çok önemlidir. Tiroid hormonları, protein sentezi, kolesterol devri, su ve iyon taşınması ve termogenesis gibi olaylarda rol alır. Büyüme ve santral sinir sisteminin gelişimi üzerine direk etkileri ve büyüme hormonu sentezi gibi indirek etkileri vardır.<sup>46</sup>

Tiroid hormonlarının başlıcaları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), yapılarında iyot bulunan bileşimlerdir. Tüm memelilerin farklılaşmaları için gerekli olan bu hormonlar aynı zamanda bütün dokularda hücrel oksidasyon hızını düzenleyerek metabolik işlevleri düzenlerler. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının yapımının yanı sıra bu hormonları depolama yeri olarak da görev yapar .<sup>47</sup>

#### **2.8.1. Tiroid Anatomisi**

Tiroid açık kahverengi, sert ve 15-20 gr ağırlığında bir bezdir. Krikoid kıkırdak inferiorunda isthmusla birleşen, midtiroid kartilaj düzeyine kadar uzanan iki lobdan meydana gelmiştir.. 1. ve 4. trakea halkaları arasında yerleşmiştir.

Bez 4 cm boyunda, 2 cm genişliğinde, 20- 40 mm kalınlığındadır, yandan karotid kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde strap kaslara (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçası) komşudur. Larinksin anterolateral parçası ve üst trakeal halkalar ile çevrilidir. Her bir tiroid lobunu trakea ve özofagusla medialden, carotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternocleidomastoid ve sternothyroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat mevcuttur.<sup>46</sup> Tiroid larinksten ayrılmış ve trakeye yapışmıştır. Yutkunma esnasında larinksin kalkması ile birlikte yukarı doğru hareket eder. Tiroid pretrakeal fasyanın ön ve arka yapraklara ayrılmasından oluşan gevşek bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Ana kapsülü tiroide sıkıca yapışmıştır; doku içine psödolobüller oluşturan, septaları uzanan ince fibröz bir tabakadır.<sup>46</sup>

#### **a. Tiroidin Damarlanması**

Tiroid bezi damarsallık açısından vücuttaki en zengin organlardan biridir. Tiroide 4 ana damar bulunur. Nadiren arteria tiroidea ima 5. arter olarak bulunabilir. Bu ana damarlar;

**Superior tiroid arter çifti;** Eksternal karotis arterin ilk dalı karotik bifurkasyon seviyesinde ayrılır ve birkaç santimetre inişten sonra üst polün boynundan tiroid loblarına girer. Beze girdiklerinde anterior ve posterior dallara ayrılır. Tiroid lobunun üst kısmına doğru inferior farengeal konstrüktör kasın medialinden inferiora doğru inerken süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakın pozisyonu vardır.

**İnferior tiroid arter çifti;** Subklavian arterin tiroservikal trunkusundan gelir ve karotid kılıfın posteriorunda yukarı uzanarak tiroid loblarının orta seviyesinden beze posterolateral pozisyon ile girer. % 0.2-6 oranında tek taraflı olabilir. % 15 oranında doğrudan subklavian arterden çıkar. Anterior ve posterior dalı vardır. Anterior tiroide ,posterior dal paratiroide gider.

**Tiroid İma;** %1-12 sıklığında görülür. Beşinci bir arterdir. Arkus aortadan,sağ karotis komuniden veya innominate arterden köken alır, trakeanın önünden yükselir, altta ortadan beze girer. Çoğunlukla sağda ve trakeanın önünde yerleşmiştir.<sup>46</sup>

Tiroidde; Kapsüler venlerin boyutları birbirinden oldukça farklıdır. Bunlar ince duvarlıdır, aralarında karakteristik kapsüler bir ağ bulunur. Tiroid bezinin içindeki damarlar daha küçüktür. 22. Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz pleksusu vardır. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur. Superior tiroid ven, superior tiroid artere komşudur. Orta tiroid ven sayıca değişiklik gösterir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların yan yüzeyinden geçer. İnferior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve çoğunlukla bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.<sup>46</sup>

Tiroidin lenfatik drenajı tüm yönlerde dağılır. 22 İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, sonra isthmus ve diğer lobla bağlantılı olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidden çıktıktan sonra doğrudan derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstaviseral; santral grup) doğrudan ya da dolaylı olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar.<sup>46</sup>

Sonuç olarak üst kısım hariç, tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur denebilir. Lateral boyun lenf zinciri tiroid lenfatığının drene olduğu sekonder bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olması halinde, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir.<sup>46</sup>

#### **b. Tiroidin sinirleri**

Sempatik innervasyonu superior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir ve kan damarları ile gider. Vasomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları şeklinde gelirler Tiroid bezi ile rekurren laringeal sinir sıkı bir

ilişki içindedir. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasar görürse, ipsilateral vokal kord paralizi meydana gelir. Aynı şekilde superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası uyarır; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zedelenmesi ile fonksiyonunda bozukluk meydana gelir.<sup>48</sup>

Rekürren laringeal sinir vagustan köken alır. Sağ tarafta rekurren sinir, vagusun subklavian arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden başlar. Sinir subklavian arterin altından geçer ve krikotrioid kasa posteriordan larinkse, cricoid kartilaj düzeyinden girerek hafif oblik halde yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından geçip, medialde trakeoözofajial aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer.<sup>48</sup>

Superior laringeal sinir, kafa tabanına yakın vagustan ayrılır. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (Cernea ve arkadaşlarının sınıflaması). %21 eksternal dal superior tiroid arteri, tiroid üst polün aşağısında çaprazlar ve operasyon sırasında önemli derecede risk altındadır.<sup>48</sup>

### **2.8.2. Tiroidin Histolojisi**

Tiroid bezinin her bir lobu foliküllerden oluşmaktadır. 3 milyon civarında folikül bulunmaktadır. Foliküller tiroidin işlevsel birimidir. Folikül, merkezi lümende iyotlu glikoprotein olan tiroglobulin miktarından zengin bir madde olan kolloid ve onu çevreleyen tek sıralı kübik epitelden meydana gelmiştir. Folikül epitelin bir özelliği de, kandan iyot konsantre etme, tiroksin ve triiyodotironin hormonlarını sentezleme yeteneğidir.<sup>49</sup>

Tiroid epiteli, bazal bir lamina ve retiküler liflerle çevrilidir. Pencerele kapillerler dahil vazomotor ve sempatik sinir lifleri ağı ile kan damarlan, tiroid folliküleri arasındaki bağ dokusunda gözlenebilir.<sup>49</sup> Bir foliküle yakından bakıldığında ise bazal membran en dışta bulunur, folikül hücresine tirosit denir. Tirositlerde T3-T4 sentezlenir..Foliküllerin arasında parafoliküler C hücreleri bulunmaktadır. Folikül epiteli aynı zamanda, C hücreleri olarak da adlandırılan dağınık parafoliküler hücrelerin yaklaşık %10'unu içerir.<sup>49</sup>

Nöral krest'ten orjinlenen C hücreleri depolanmış hormon olan kalsitonin içeren küçük sitoplazmik granüller içerirler. Tiroid yapısı TSH kontrolü altındadır. TSH uyarısı gelince küboidal hücreler kolumnar hücelere dönüşür ve lümen küçülür. Yani tiroid bezi aktif olduğu zaman, folikül epiteli prizmatikleşir, kolloid damlacıkları, büyük psödotopodlar ve mikrovilluslarla birlikte hücreler içinde görülebilir. Tiroid bezi, diyetteki iyot eksikliğinde olduğu gibi hipoaktif olduğu zaman folikül, kolloid ile genişler. TSH uyarısı arttıkça foliküler hücreler hiperplazi ve hipertrofiye uğrar.<sup>49</sup>

### **2.8.3. Tiroidin Embriyonal Gelişimi**

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten kökenlidir. Tiroidin asıl gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitelyum hücreleri kökenlidir. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler yapısının büyük bir kısmını oluşturur. Bunlar farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar. Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak için kalınlaşır ve kaudale doğru gider. Bunlar median tiroid primordiumunu meydana getirir. Tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücreleri median tiroid primordiumundadır.<sup>50</sup>

Gebeliğin 5. haftasında 4. brankial poşun nöroektodermal kökenli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin C hücrelerini oluşturan lateral tiroid, primordiuma

katılır.<sup>50</sup> Tiroid bezi, fetüsün yaklaşık 22. haftasında tiroid stimulan hormona (TSH) yanıt verir. Konjenital tiroid bezi yokluğu çocuklarda geri dönüşümsüz nörolojik tahribata neden olur (kretinizm).<sup>50</sup>

#### **2.8.4. Tiroidin Fizyolojisi**

Tiroid hormonu büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesini için gereklidir.<sup>7</sup>

Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve 3,5,3 triiodothyronine (T3), tiroid foliküllerinde bulunan tiroglobulinin bir parçasıdır. Bu hormonlar, burada sentezlenir ve depolanırlar. Bağlı ve serbest şekilleri bulunur. Bağlı şekli prealbumin, albumin, globulinle taşınır. Metabolizma üzerinde sadece serbest formları etkilidir. Serbest tiroid hormonları hücrelerin içine girer ve oksijen tüketimini stimüle ederler. Vücut sıcaklığını artırır, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını hızlandırır.<sup>7</sup>

Tiroid metabolizması hipotalamus, hipofiz ve tiroid bez arasındaki mekanizma ile düzenlenir. Hipofizden TSH salgılır, bu hormon tiroid hormonu yapımını ve salgılamasını artırır. TSH ise hipotalamusdan salgılanan TRH ve periferik tiroid hormonları etkisi altındadır.<sup>49</sup>

Tiroid hormonu yapımı için iyot lazımdır. Günlük iyot(I) ihtiyacı 150-200 mikrogramdır. Eksikliğinde hipotiroidizm guatr, foliküler karsinom, fazlalığında Graves-Hashimoto gibi otoimmün hastalıklar ve papiller karsinom riski artar.<sup>49</sup>

Tiroid hormonunun sentezi sırasıyla; İyot (I) tutulması, I oksidasyonu, Tirozin iyodinizasyonu, İdotirozinlerin eşleşmesi, Tiroglobulin hidrolizi ve MIT ve DIT deiyodinizasyonu şeklinde gerçekleşmektedir.

### 3. MATERYAL VE METOT

“Deneysel diyabetin postmenapozal dönemdeki ratların tiroid bezi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi: Histopatolojik, sterolojik inceleme” adlı çalışmanın Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığının 36643897–10 sayılı ve 3 nolu kararıyla etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

#### 3.1. Denekler ve Deney Grupları

Çalışmamız da Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden (**ATADEM**) temin edilen toplam 24 adet 12 haftalık dişi Sprague Dawley cinsi denek kullanılmıştır. Her bir grupta biri yedek olmak üzere altı (6) denek kullanıldı. Gruplar; Non-diyabetik sağlıklı kontrol grubu (Grup I), Diyabet oluşturulmuş grup (Grup II), Overektomi uygulanmış grup (Grup III) ve Overektomi sonrası diyabet oluşturulmuş grup (Grup IV) şeklindedir.

#### 3.2. Deneysel Prosedür

Çalışmadaki hayvan deney model işlemlerinin tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

12 haftalık Sprague Dawley cinsi dişi deneklerden grup III (overektomi uygulanmış kontrol grubu) ve grup IV’te (overektomi sonrası diyabet oluşturulmuş deney grubu) bulunan hayvanların tümüne overektomi işlemi uygulandı. Bu işlem çalışmanın birinci (1.) günü olarak kabul edilerek diğer işlemlere devam edildi. Overektomi işleminin üzerinden doksan (90) gün geçtikten sonra, doksan birinci (91.) gün grup IV (overektomi sonrası diyabet oluşturulmuş grup) ve grup II (diyabet oluşturulmuş kontrol grubu)’de bulunan hayvanların tümünde (toplam on iki) alloksan ile uyarılmış diyabet oluşturuldu. Çalışmanın yüz yirmi üçüncü (123.) günü, grup I, II, III, IV’te bulunan hayvanların tümü perfüzyonla fiksasyon işlemi yardımıyla öldürüldü. Hayvan modeli uygulamaları ve bekleme süreleri Tablo 3.1’de izah edilmiştir.

**Tablo 3.1.** Deneyisel Protokolün Süresi ve Detayları

| DENEYİN                                                    | Gruplar       | 1. Gün               | 90. Gün                         | 91. Gün                   | 123. Gün         |
|------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>24 Adet 12 Haftalık Sprague Dawley Cinsi Dişi Sıçan</b> | Kontrol (n:6) | Dinlenmede           | Serüm fizyolojik enjekte edildi | Dinlenmede                | Sakrifiye edildi |
|                                                            | DM (n:6)      | Dinlenmede           | Diyabet indüklendi              | Kan şekeri ölçümü yapıldı | Sakrifiye edildi |
|                                                            | OVX (n:6)     | Overektomi uygulandı | Serum fizyolojik enjekte edildi | Dinlenmede                | Sakrifiye edildi |
|                                                            | DM+OVX (n:6)  | Overektomi uygulandı | Diyabet indüklendi              | Kan şekeri ölçümü yapıldı | Sakrifiye edildi |

### 3.2.1. Overektomi Prosedürü

Grup III ve grup IV olarak belirlenen dişi sıçanlar 20 mg/kg dozda tiopental sodyumla anestezi altına alındı. Daha sonra karın bölgesinden lateral 2–3 cm insizyon açılarak, insizyon bölgesindeki periton ve karın kasları geçilerek overlere ulaşıldı. Overler bilateral ekzisyonla alındı. Sıçanların operasyon sonrası uygun ortamda barınması sağlanarak ilk 2 gün 25 mg/kg dozda günde 2 kez metamizol sodyum ile analjezileri sağlandı. Bir hafta boyunca sıçanlara her gün uygun dozda penisilin verilerek ve yara yeri pansumanları yapılarak enfeksiyon kapmaları engellendi. Overektomi sonrası sıçanlar 3 ay boyunca normal su ve diyet ile beslenerek yaşlanmaları için gerekli sürenin oluşması sağlandı.<sup>51-53</sup>

### 3.2.2. Alloksanla İndüklenen Diyabet Prosedürü

Grup II ve grup IV olarak belirlenen sıçanlara 150 mg/kg tek doz alloksan monohidrat çözeltisi intraperitoneal olarak uygulandı. Pankreas hasarına bağlı diyabet oluşması sağlandı. Bu amaçla taze hazırlanan alloksanın % 0,9 NaCl çözeltisi buzda

bekletildi ve hemen bir gece aç bırakılan sıçanlara intraperitoneal yolla enjekte edildi. Diyabet oluşturulmayan sıçan gruplarına ise aynı miktarda % 0,9 NaCl çözeltisi yine intraperitoneal olarak enjekte edildi. Alloksan uygulamasında pankreasta depolanmış olan insülinin deşarjına bağlı olarak öldürücü hipoglisemi gelişmesi olasılığına karşı sıçanlara alloksan uygulamasından 4–6 saat sonra 5 mL kadar % 20’lik glikoz solüsyonu periton içi yolla uygulandı. Bahsedilen uygulama dışında sıçanlarda hipoglisemiyi önlemek amacıyla 24 saat süreyle % 5 glikoz solüsyonu (içme suyuna katılarak) verildi. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örnekleri Accu-Check Active® kan glikoz monitörü ile değerlendirilerek sıçanların açlık kan şekeri ölçüldü. 3. günün sonunda serum glikoz seviyeleri 200 mg/dl’nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilip gruba dahil edildi. Diyabet oluşturulmuş sıçanlar gruplara ayrılarak 2 ay boyunca diyabetik halde bırakıldı.

### **3.3. Çalışmanın Değerlendirilmesinde Kullanılan Uygulamalar**

#### **3.3.1. Işık Mikroskopik İşlemler**

Konvansiyonel ışık mikroskobu işlemlerinin tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuarlarında gerçekleştirilmiştir.

Tüm gruptaki sıçanlardan alınan tiroid dokularına kod numaraları verilerek içinde % 4’lük formaldehit içeren şişelere bırakıldı. Ardından aşağıda belirtilen sırası ile doku takip işlemlerine geçildi.

1. Akarsuda yıkama (gün boyu)
2. %70’lik Alkolde (Merck)® 1 gece,
3. %80’lik Alkolde 1 saat,
4. %96’lık Alkol’de 1 saat,
5. %96’lık Alkolde 1 saat,
6. %100’lük Alkolde 1 saat,

7. %100'lük Alkolde 1 saat bekletildi.
8. Ksilende (Merck)<sup>®</sup> 10 dakika,
9. Ksilende 10 dakika bekletildi.
10. Ksilen + boncuk parafin (Merck)<sup>®</sup> karışımında 60°C'lik etüvde 1 saat,
11. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 1 saat,
12. Boncuk parafinde 60°C'lik etüvde 2 saat bekletildi.

Dokular parafin bloklara gömülerek kesit alınması işlemlerine hazır hale getirildi. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2125RT) ile kesilen 5 µm'lik kesitler cam lamalar üzerine alındı. Bu amaçla kesitler aşağıda sıralanan işlemlere tabi tutuldu.

1. Ksilolde (20 dak.) bekletme
2. Ksilolde (10 dak.) bekletme
3. İki ayrı %96'lık Alkol serisinde (5 dak.) bekletme
4. %80'lik Alkol (10 dak.) bekletme
5. Çeşme suyunda yıkama
6. Hematoksilen boyasında (1 dak.) bekletme
7. Asit-Alkol karışımına batırılıp çıkarma
8. Eozin solüsyonunda (1 dak.) bekletme
9. Suda (1 dak.) yıkama
10. %80'lik Alkolde (10 dak.) bekletme
11. İki ayrı %96'lık Alkol serisinde (10 dak.) bekletme
12. Ksilol serilerinde (20 dak.) bekletme
13. Entellan ile kapatma işlemi gerçekleştirildi.

İncelemeye hazır hale gelen kesitler, Olympus BH 40 marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi.

### **3.3.2. Stereolojik İnceleme**

Stereolojik işlemlerin tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

#### **a. Kesit Örnekleme İşlemi**

Parçalama prensibi gereğince organda sistematik rastgele bir örnekleme gerçekleştirildi. Örnekleme yapılırken dikkat edilmesi gereken temel prensip uygun bir hata katsayı değerinin (0,05 veya daha az) elde edilmesi olup gerekli işlemler bu kural dikkate alınarak gerçekleştirildi.

Bu uygulamada parafin bloğa gömülü bir tirod dokusu mikrotom ile kesitlere ayrıldı.

#### **b. Kesitler Üzerinde Alan Hesaplaması**

Cavalieri prensibi, stereolojik yöntemlerde sıkça kullanılan hacim hesaplama yöntemidir. Mikroskopik kesitler ya da makroskopik dilimler üzerinde uygulanabilen Cavalieri hacim hesaplama metodu için ilk aşama, incelenecek bölgenin izdüşümlerinin (kesitlerdeki görüntülerinin) alanlarını hesaplamaktır. Bunun için önce, bilgisayar destekli görüntü analiz cihazları ile, planimetrik olarak izdüşüm alanları doğrudan hesaplanır. Bu metotta, uygun biçimde ayarlanmış (kalibrasyonu yapılmış), mikroskop görüntülerini izlemek için tasarlanmış bir bilgisayar yazılımı ile sınırlandırılan bir bölgenin yüzey alanı hesaplanabilir.<sup>54</sup>

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Histopatolojik Bulgular**

#### **4.1.1. Kontrol Grubuna (Grup 1) Ait Bulgular**

Kontrol grubundaki sıçanların tiroid dokusu incelendiğinde; dokunun normal kalınlıkta fibröz inter lobuler septaya sahip olduğu, parankimasının tek katlı kübik epitelle döşeli foliküllerden oluştuğu, solid hücre adacığı (solid cell nest) yapılarının bulunduğu, foliküller içinde düzgün yapıda ve folikülü dolduracak şekilde kolloidin olduğu tespit edildi. Folikül sınırlarının düzgün ilerlediği ve dağılımının eşit olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1).

#### **4.1.2 Diyabet Grubuna (Grup II) Ait Bulgular**

Alloksanla indüklenen diyabetik grupta (Grup II) ise genel olarak düzensiz sınırlara ve aralıklara sahip foliküllerin varlığı ilk dikkati çeken bulgular arasındaydı. Foliküler arası alanlarda geniş boşluklar izlenmekteydi. Tek katlı kübük epitelle kuşatılı foliküllerde yer yer çok katlı tabakaların varlığı gözlemlendi. Parafoliküler hücrelerde sitoplazma kayıpları, interlobuler septanın incelendiği, foliküllerde kolloidin azaldığı ve bazı folikül hücrelerde az miktarda intrasitoplazmik vakuolizasyon varlığı belirlenen diğer bulgular arasındaydı.

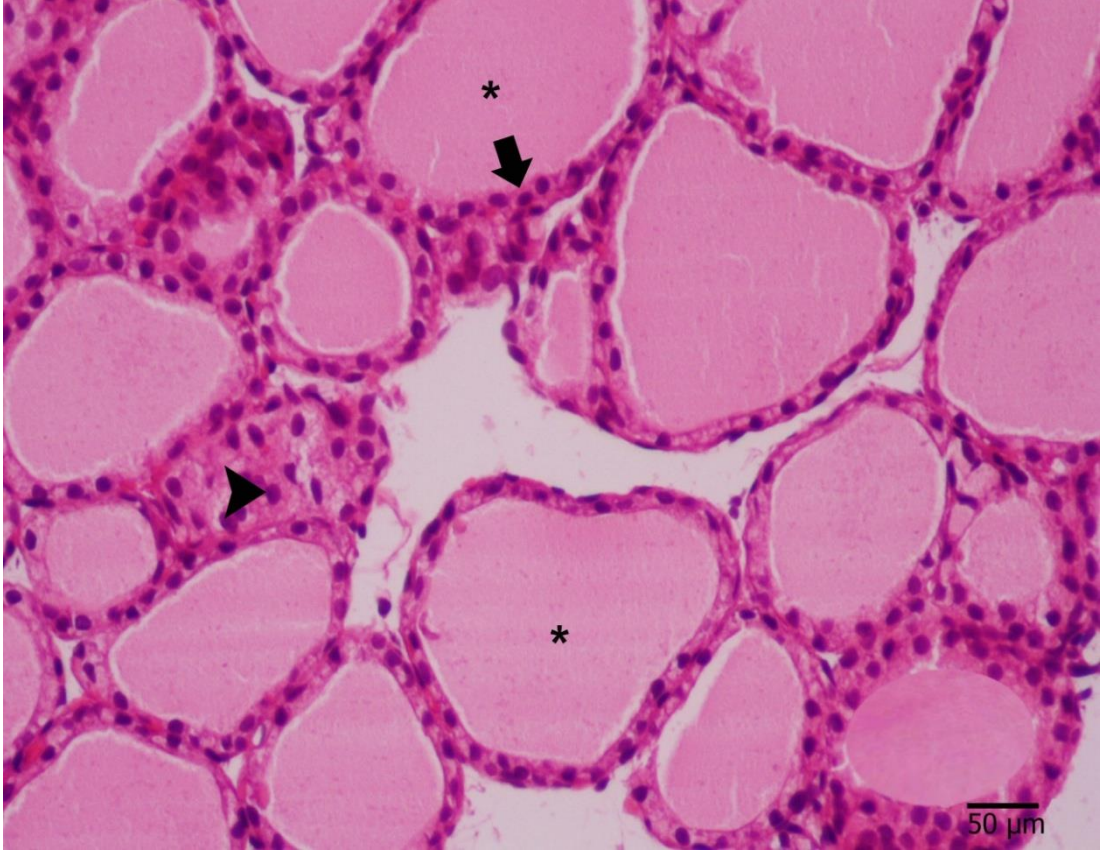
#### **4.1.3 Overektomi Grubuna (Grup III) Ait Bulgular**

Overektomi yapılan (Grup III) sıçanlardan elde edilen tiroid dokularına ait kesitler incelendiğinde solid hücre adacıklarının diyabet grubundakilerden daha fazla olduğunu gözlemlendi. Overektomi grubunda diyabet grubundan farklı olarak foliküllerin genelinde kolloid içeriği mevcuttu. Solid hücre adacıklarının diyabet grubuna kıyasla fazla sayıda olmasına rağmen geriye kalan normal yapıdaki foliküllerde ise normal kolloid yapısının mevcut olması dikkat çekiciydi.

Overektomi grubu preparatlarında da düzensiz sınırlara ve hacimlere sahip foliküller izlenmekteydi. Bir kısım folikülerin lümenlerinin hücre birikimleriyle kapandığı, yer yer folikül epitelinde artış olduğu izlendi (Şekil 4.6). Diyabet grubuna benzer bir şekilde deskuame folikülleri gözlemlendi. Overektomi grubunda kontrol ve diyabet grubundan farklı olarak foliküler arası alanlarda geniş boşluklar görülmekteydi.

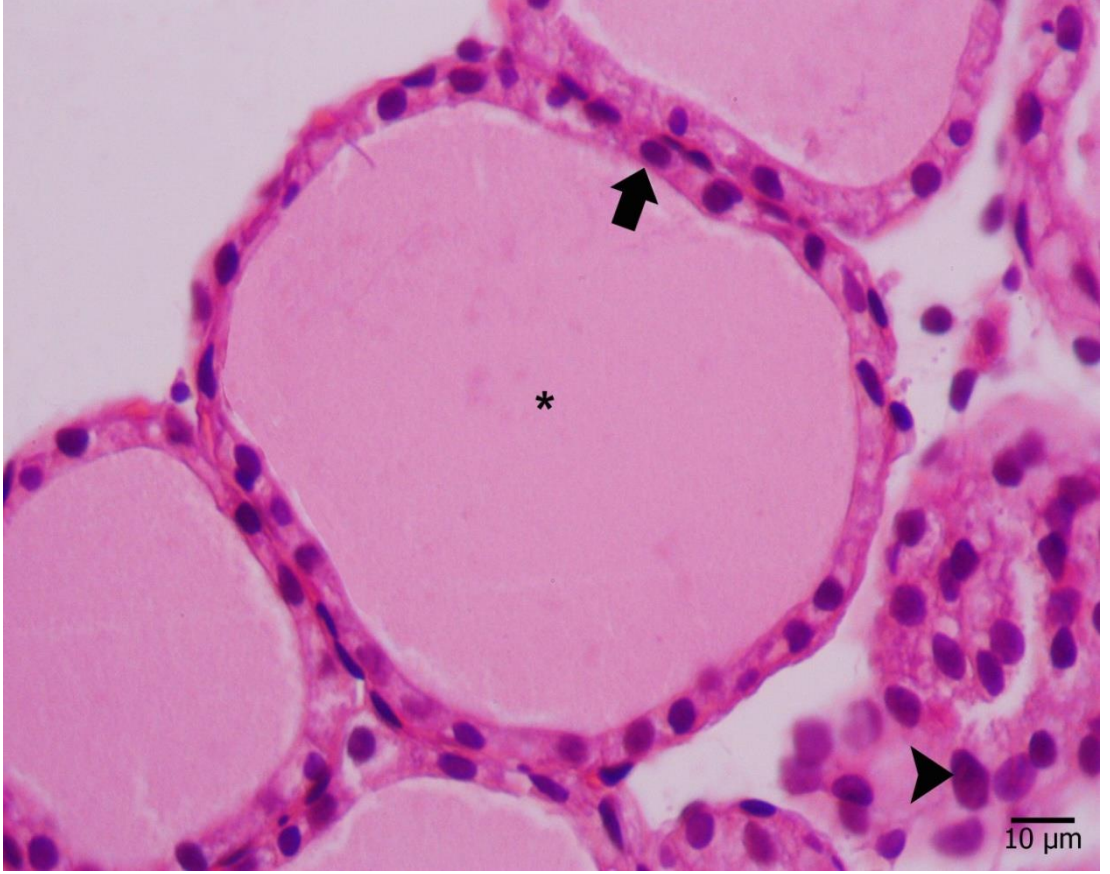
#### **4.1.4 Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba (Grup IV) Ait Bulgular**

Overektomi ve diyabet uygulanan grupta (Grup IV) foliküler hücrelerin yassılaştığı, folüküller arasında yer yer boşluklar olduğu, solid hücre adacıklarının azaldığı ve kolloid miktarının azaldığı görüldü. Düzensiz sınırlara ve aralıklara sahip foliküller izlendi. Overektomi grubuna kıyasla foliküler arası alanlarda daha belirgin geniş boşluklar gözlendi. Diyabet ve overektomi gruplarında olduğu gibi folikül epitel hücrelerinde artış, bazı folikül epitel hücrelerinde yer yer sitoplazma kayıpları izlendi. Parafoliküler hücrelerin sayısı kontrol grubuna kıyasla daha fazla sayıda olduğu, bunun yanında sitoplazma kayıpları, belirgin dejeneratif parafoliküler hücreler gözlemlendi. Diğer gruplardan farklı olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gözlenmesi dikkat çekiciydi.



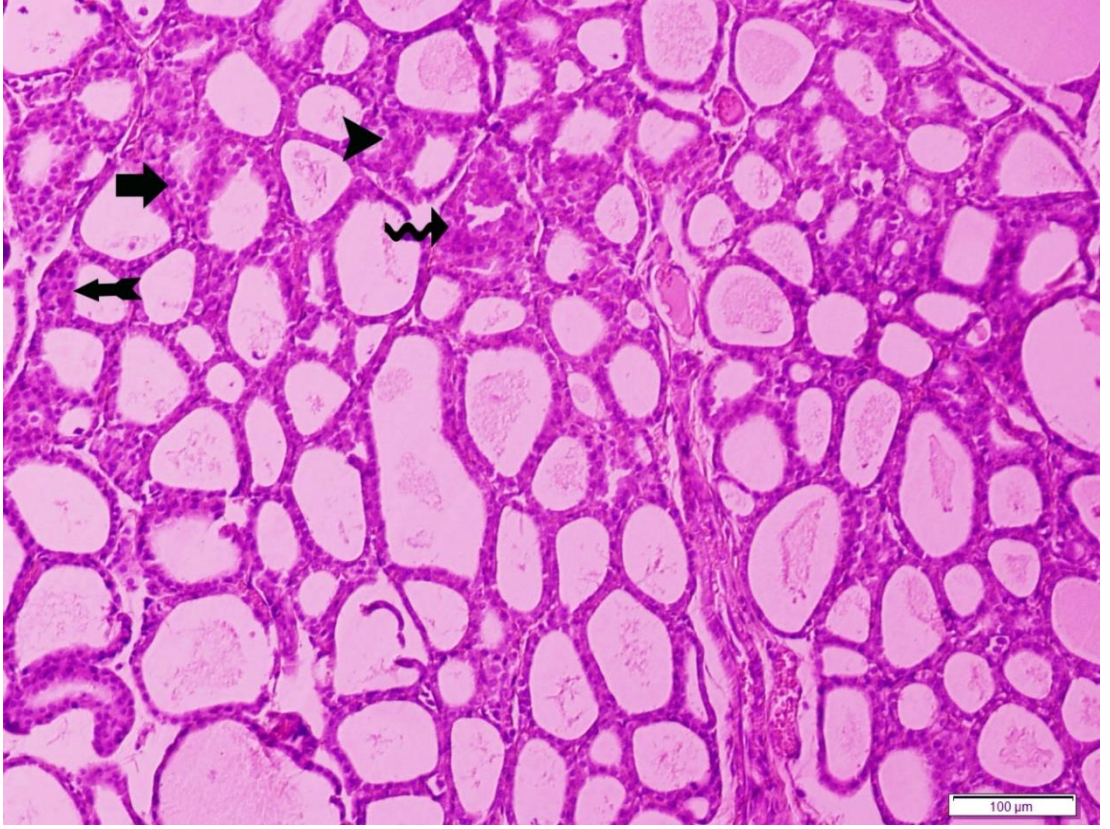
**Şekil 4.1.** Kontrol Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzgün sınırlı ve eşit aralıklı foliküller izlenmekte. Foliküllerin kolloid ile dolu olduğu izlenmekte (yıldız). Foliküler epiteliyal hücrelerin (ok) ve parafoliküler hücrelerin (ok başı) normal yapıda olduğu gözlenmekte. H&E x 20.



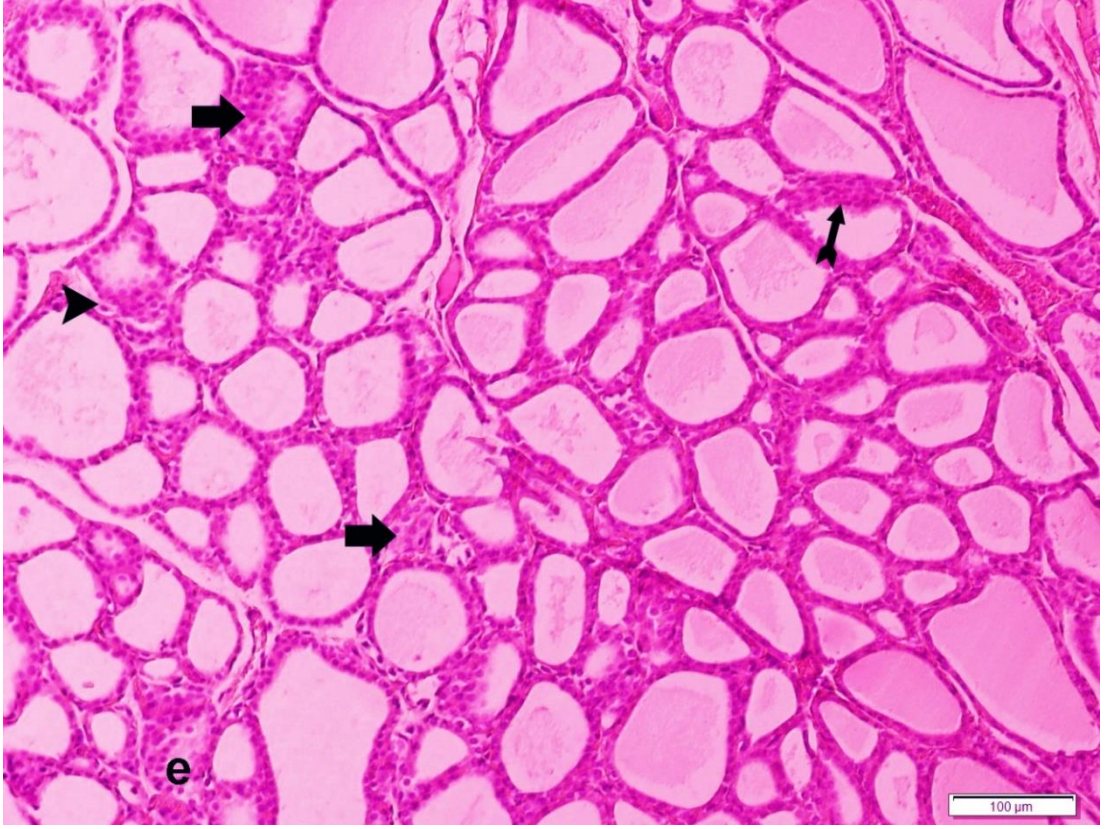
**Şekil 4.2.** Kontrol Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzgün sınırlı ve eşit aralıklı folikül izlenmekte. Foliküllerin kolloid ile dolu olduğu izlenmekte (yıldız). Kolloidin homojen bir yapıda olduğu gözlenmekte. Düzgün sınırlı foliküler epiteliyal hücreler (ok) ve parafoliküler (ok başı) hücreler gözlenmekte. H&E x 40.



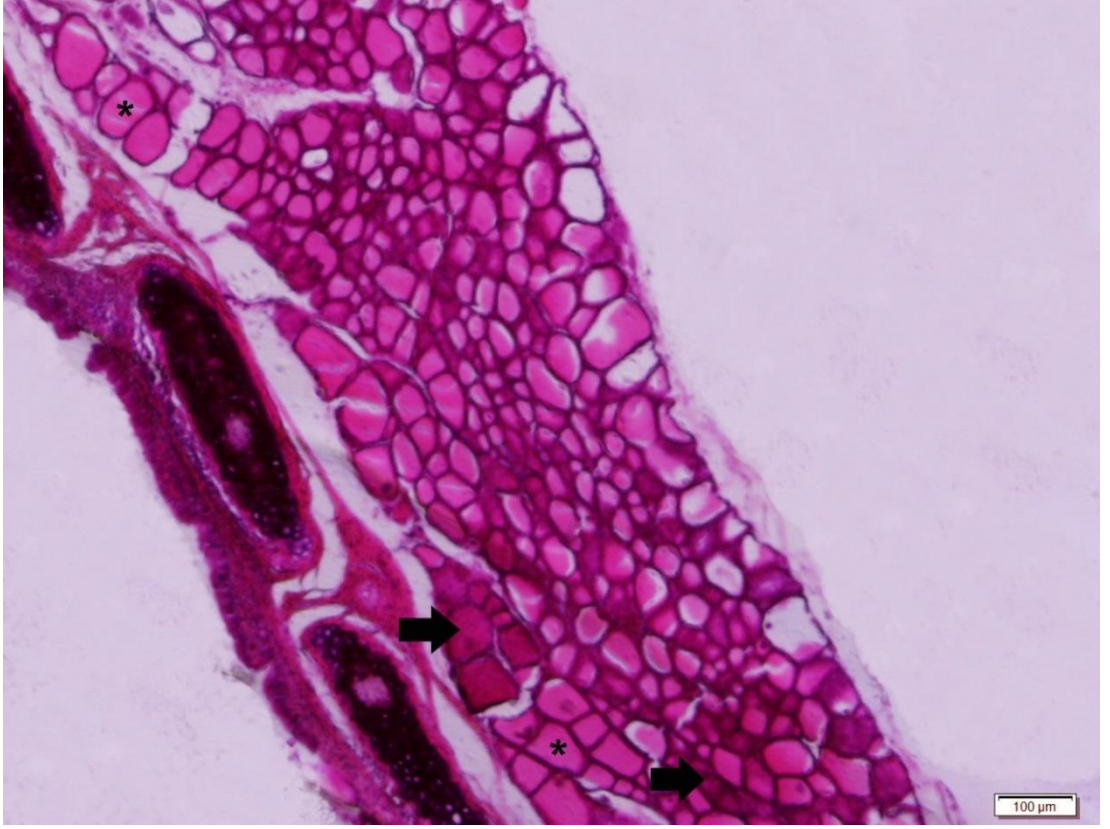
**Şekil 4.3.** Diyabet Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve aralıklara sahip foliküller izlenmekte (F). Folikülerde hiperplazi izlenmekte (kuyruklu ok). Deskuame folikülleri izlenmekte (ok başı). Foliküler epitelyal hücrelerde sitoplazma kayıpları gözlenmekte (ok). Folikül lümenlerinde kolloid kayıpları izlenmekte. H&E x 20.



**Şekil 4.4.** Diyabet Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve aralıklara sahip foliküller izlenmekte. Folikül lümenlerinin boş olduğu gözlenmekte. Foliküler hiperplazi izlenmekte (kuyruklu ok). Parafoliküler hücrelerde belirgin sitoplazma kayıpları gözlenmekte (ok başı). Solid hücre birikimleri görülmekte (solid nest cell) (ok). H&E x 10.



**Şekil 4.5.** Ovariectomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve hacimlere sahip foliküller izlenmekte. Bir kısım folikülerin lümenlerinin hücre birikimleriyle kapanmış olduğu izlenmektedir (ok). Bir çok folikülün lümeninde normal yapıda olan kolloid görülmektedir (yıldız). H&E x 10.



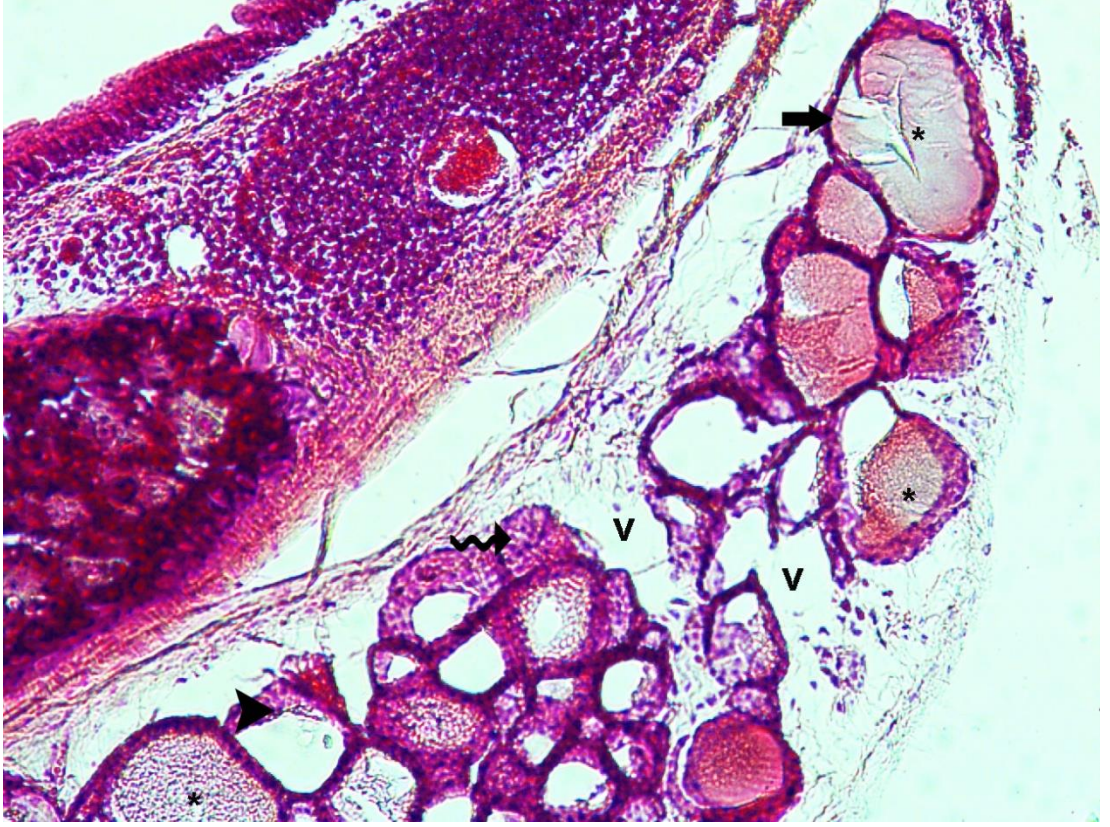
**Şekil 4.6.** Ovariectomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve hacimlere sahip foliküller izlenmekte. Bir kısım foliküllerin lümenleri hücre birikimleriyle kapanmış (ok)durumdadır. Bir kısım foliküllerin lümeninde normal yapıda olan kolloid görünmektedir (yıldız). Deskuame folikülleri izlenmektedir (spiral ok) H&E x 10.



**Şekil 4.7.** Overektomi Grubuna ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve hacimlere sahip foliküller izlenmekte. Bir kısım foliküllerin lümenlerinin solid hücre birikimleriyle kapanmış olduğu izlenmektedir (ok). Bir kısım foliküler lümende normal yapıda olan kolloid görünmektedir (yıldız). Foliküler hiperplazi izlenmekte (kuyruklu ok). İnterfoliküler alanda sayıca azalmış parafoliküler hücreler izlenmektedir (ok başı) H&E x 40.



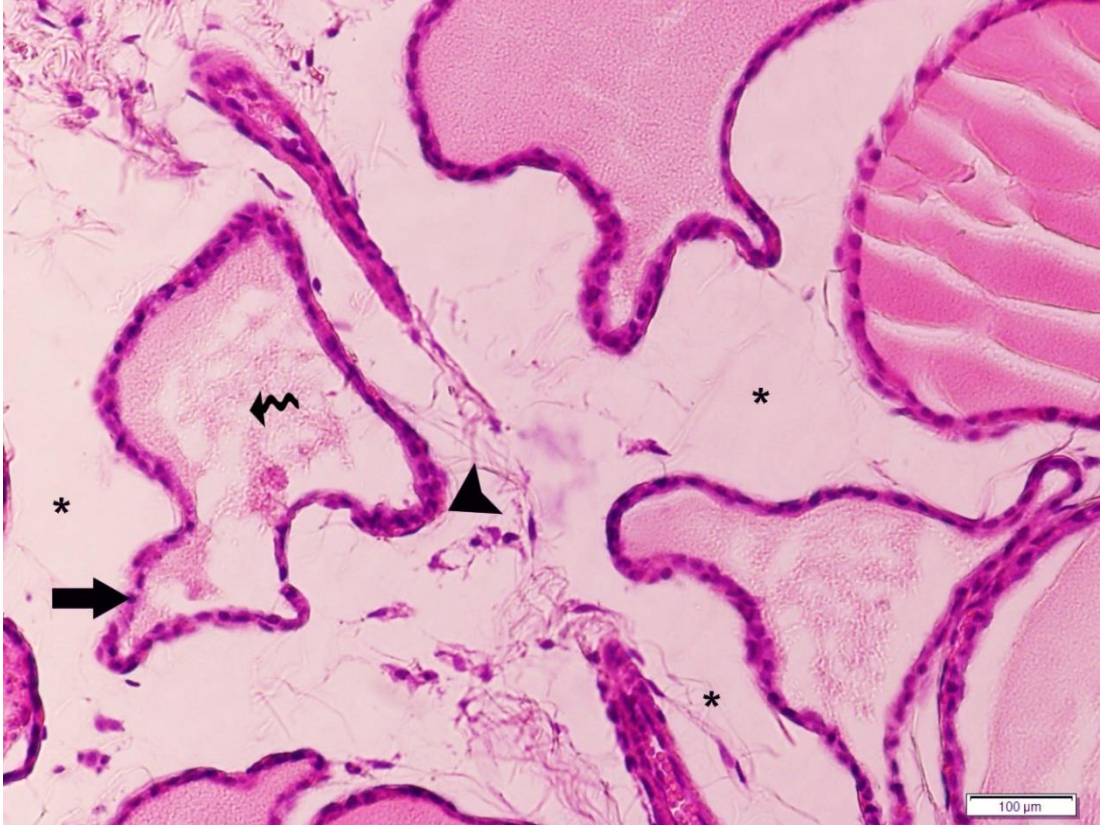
**Şekil 4.8.** Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara ve aralıklara sahip foliküller izlenmekte. Foliküler arası alanlar da geniş boşluklar izlenmekte (v). Düzensiz şekilli foliküller izlenmekte (ok). Folikül lümeninde kolloid kayıpları gözlenmekle beraber foliküler lümende kanama alanları izlenmekte (yıldız). Foliküler hiperplazi görülmekte (ok başı). Solid hücre birikimi izlemekte (spiral ok). H&E x 10.



**Şekil 4.9.** Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara sahip foliküller izlenmekte. Foliküller arası alanlarda geniş boşluklar izlenmekte (v). Düzensiz şekilli foliküller izlenmekte (yıldız). Folikül lümeninde kolloid kayıpları gözlenmekte (spiral ok). Solid hücre birikimi izlenmekte (ok). Deskuame folikülleri izlenmekte (ok başı) H&E x 40.

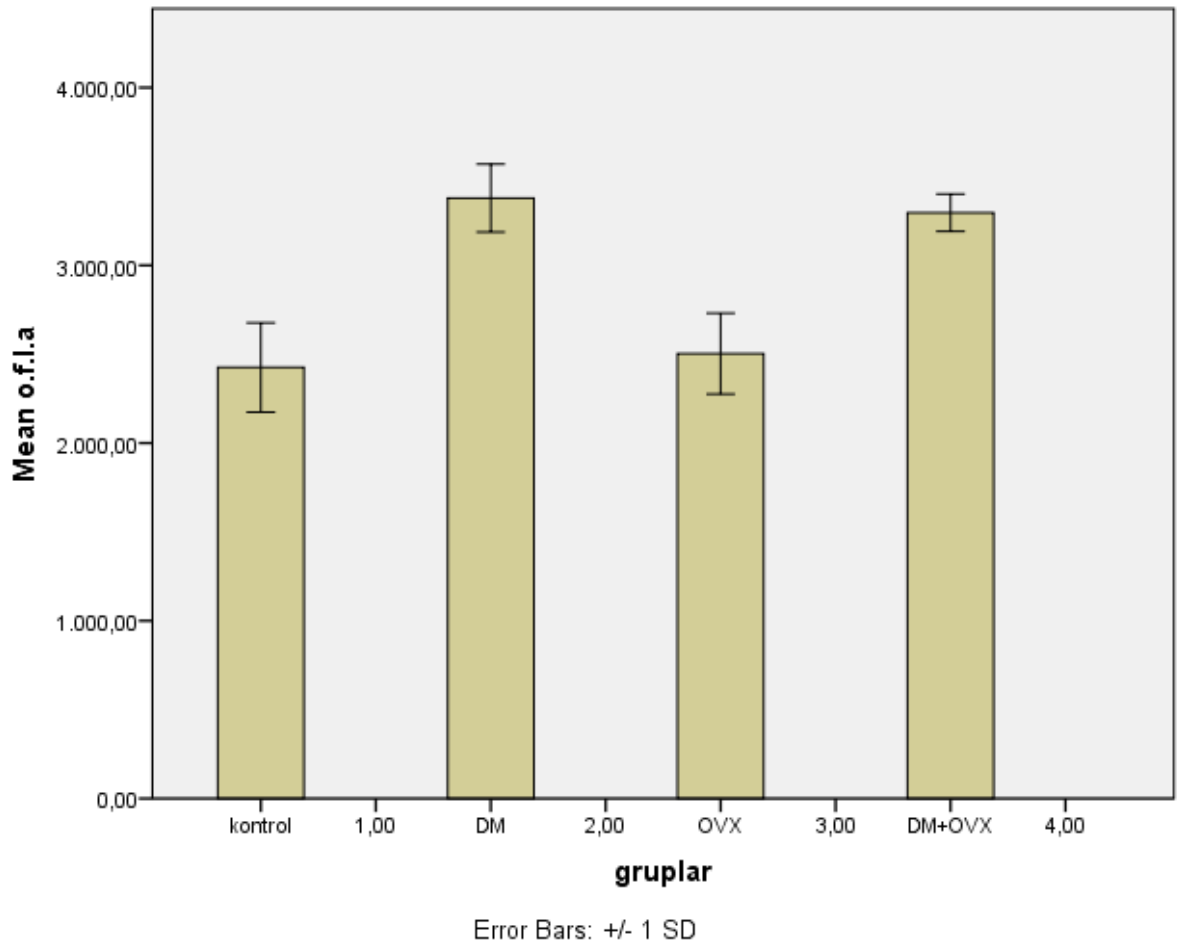


**Şekil 4.10.** Overektomi Sonrası Diyabet Oluşturulmuş Gruba ait tiroid dokusundan elde edilen ışık mikroskopik görüntüsü.

\*Düzensiz sınırlara sahip ve genişlemiş foliküller izlenmekte (ok başı). Foliküller arası alanlarda geniş boşluklar izlenmekte (yıldız). Folikül lümeninde kolloid kayıpları gözlenmekte(spiral ok). Foliküler epitaliyal hücrelerde belirgin sitoplazma kaybı gözlemlenmekte. (ok). H&E x 40.

#### 4.2. Stereolojik Bulgular

Cavallieri yöntemi ile ölçülen tiroid bezi folikül lümen alanlarının SPSS statistics 17.0 ile yapılan grafik analizinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Kontrol grubuna kıyasla diğer deneysel grupların folikül lümen alanlarında belirgin bir artış olduğu görüldü. Overektomi grubu folikül lümen alanlarının kontrol grubuna daha yakın olduğu, DM grubundaki asinus alanlarının artışının fazla olduğu, Diyabet ve overektomi uygulanan grupta folikül lümen alanlarının artışının en fazla olduğu görüldü (Şekil 4.10).



**Şekil 4.11.** Cavallieri yöntemi ile ölçülen tiroid bezi folikül lümen alanlarını gösterir grafik

## 5. TARTIŞMA

İnsanoğlunun en önemli sağlık problemlerinden biri olan diyabetes mellitüs ve her kadının kaçınılmaz sonu olan postmenopozal yaşlılık günümüzde üzerinde çok sayıda çalışma yapılan, uğruna milyarlarca para harcanan iki önemli durumdur. Gerek diyabetin gerekse postmenopozal yaşlılığın kesiştiği önemli bir eksen oksidatif stres gelişimidir. Bilindiği üzere serbest oksijen radikalleri ile antioksidan miktarları sürekli bir denge halindedir. Yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal yaşlılık ve deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda beyin, karaciğer, akciğer dokuları üzerinde oksidatif stres parametleri biyokimyasal açıdan değerlendirilmiş olup oksidatif dengenin bozulduğu belirlenmiştir.<sup>55</sup>

DM'de insülin eksikliği dolayısıyla hiperglisemi oluşmakta, bunu takiben proteinlerin non enzimatik glikozilasyonu meydana gelmektedir. Bu durum önce kandaki proteinlerde oluşurken daha ileri dönemlerde interstisyel dokularda ve damar duvarındaki kollajen vb. proteinlerde de oluşur ve bunlara geç glikozilasyon ürünleri (AGE) adı verilir. AGE'ler bir çok hücrede bulunan reseptörlere bağlanırlar (endotel, lenfosit, monosit, mezengial hücreler vs.). Böylece sitokinler ortama verilir; inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, endotel geçirgenliğinde artma, ekstrasellüler matrikste artma gibi pek çok durum meydana gelir.<sup>56</sup> Çalışmamızda DM grubunda gözlemlediğimiz foliküler ve hücrel değişiklikler, lenfosit infiltrasyonu, bağ doku değişiklikleri gibi bulgular literatürdeki bulgularla örtüşmekteydi.

Klinik bazı çalışmalara baktığımızda diyabetin tiroid üzerine olan etkilerinin vehametini anlamamız kolay olmaktadır. Örneğin; Radaideh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastaların asemptomatik tiroid disfonksiyonu açısından yoklanmalarını tavsiye etmişlerdir.<sup>57</sup> Benzer şekilde M Alvarez-Marfany ve arkadaşları da Tip 1 diyabetli kadınların postpartum tiroid disfonksiyonu açısından yüksek risk

altında olduklarını belirtmişler; tip 1 diyabetli tüm kadınların postpartum 3 ay ve hamilelik süresi boyunca tiroid hormonu anormallikleri açısından taranmalarını tavsiye etmişlerdir.<sup>58</sup> Vondra ve arkadaşları da hipotiroidizm durumlarında hipoglisemi sıklığının ve tirotoksikozda hayatı tehdit edecek derecede ketoasidoz olması potansiyelinin arttığını söylemeleri bu çalışmalardan birkaçıdır<sup>59</sup>.

Bilindiği üzere menopoza olgusunun gelişimindeki önemli olaylardan biride östrojen hormonunun dramatik azalışıdır. Östrojen hormonu dokularının çoğunda; hücrelerin büyümesi, embriyolojik gelişimi ve yaşamın devamlılığı açısından önemli rollere sahiptir.<sup>60</sup> Östrojenin hücresel düzeydeki bu fizyolojik etkilerini direkt genomik, ikincisi indirekt genomik ve nongenomik olmak üzere üç mekanizma ile gerçekleştirdiği bilinen bir gerçektir.<sup>61</sup> Sözü edilen bu mekanizmalarla muhtelif gen ekspresyonları gerçekleşmekte ve üretilen proteinler gerek hücre içi gerekse hücre dışı bazı fonksiyonları icra etmektedir. Birkaç örnekle bu cümleyi irdeleyek olursak;

- Epidermal büyüme faktörü (EGF) yapımı ve salınımının kontrolü<sup>62</sup>
- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) yapımı ve salınımının düzenlenmesi<sup>63</sup>
- Anti-apoptotik protein Bcl-xL proteinlerinin (anti-apoptotic protein Bcl-xL) yapımı<sup>64</sup>
- NMDA reseptörlerinin oluşturulması ve aktivasyonu<sup>65</sup>
- Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) yapımının düzenlenmesi ve salınımı<sup>66</sup>
- CD4+ T, Th1, Th2 ve CD8+ T hücre maturasyon ve aktivasyonu<sup>67</sup>
- Damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) oluşturulması ve aktivasyonu<sup>68</sup> ve
- Doğal öldürücü hücre (NK) familyasındaki sitokin ve hücre membran yüzey antijenlerinin (CD34 antijen, defensin 1, IL-13 reserptör 2, IL-8, fosfolipaz A2,

selenoprotein P1 ve sialomucin/CD164) maturasyon ve aktivasyonunu<sup>69</sup> gibi çok sayıda fonksiyonu gerçekleştirdiği kaynaklara geçmiştir.

Yapılan çalışmalarda tıpkı diyabet modelinde olduğu gibi postmenopozal yaşlılık modeli oluşturulmuş sıçanlarda da benzer şekilde oksidatif stresin geliştiği belirlenmiştir.<sup>55</sup> Östrojen hormonunun özellikle okside edilmiş lipidleri azaltma yoluyla antioksidan özelliğinin olduğu bildirilmiştir.<sup>70</sup> Östrojenin koruyuculuğunun ortadan kalktığı dönemde, overektomi yapılan sıçanların tiroid dokularını incelediğimizde gördüğümüz histopatolojik değişikliklerin muhtemel sebebi de budur.

DM ve overektominin birlikte yol açtığı histopatolojik değişikliklere değinecek olursak; tiroid folikül hücreleri ürettikleri ve kolloid adı verilen salgılarını lümende biriktirirken; hücrelerin kandan aldıkları iyot, tiroid peroksidaz tarafından oksitlenir ve tiroglobulin molekülüne bağlanır.<sup>7, 71</sup> Kolloidin içinde iyotlanmış tiroglobulin, T3 ve T4'ü oluşturmak üzere yeniden düzenlenir. Sonuçta tiroid bezi hormonları, tiroglobuline bağlı kolloid şeklinde foliküllerde depolanır ve tiroid stimulan hormon (TSH) etkisi altında olan bu hücrelerden ihtiyaç oldukça salınır.<sup>72</sup> Tiroid bezinin diyetle iyot eksikliği gibi nedenlerle hipoaktif olduğu zamanlarda, folikül hücreleri yassı epitele dönüşüp genişler ve kolloidini boşaltırken, bez aktifleştikçe epitel boyu yassıdan prizmatikçe doğru yükselmektedir.<sup>73</sup>

Biz de DM ve overektomi uygulanan grupta hasarın diğer gruplara oranla en fazla olduğunu gördük. Bu grupta foliküllerdeki kübik hücrelerin yassılaştığını, foliküller arasında yer yer boşluklar olduğunu, solid hücre adacıklarının azaldığını ve kolloid miktarının azaldığını saptadık.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Menopoz sonrası dönemde görülen diyabetes mellitüs olgusunun tiroid dokusu üzerinde yaptığı değişikliklerin gösterilmesinin amaçlandığı bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Diyabet olgusunun tiroidin yapısını bozduğu belirlendi. (ödem, hiperplazi)
2. Overektomi işlemi uygulanarak post-menoposal yaşlılık modeli oluşturulan grubun tiroid yapısının bozulduğu belirlendi
3. Östrojenin koruyuculuğunun ortadan kalktığı dönemde yani post-menopozal dönemde görülen diyabet olgusunun da tiroid yapısının diğer gruplara nazaran daha dramatik bir şekilde bozduğu belirlendi

Yapılan çalışmalara ilave olarak diyabet ve menopoz modelleri uygulanan çalışmalarda histopatolojik değerlendirmeye ilave olarak oksidatif stress parametrelerine çalışılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Scardina GA, Messina P. Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. *Gerodontology*, 2012, 29: 1045-1051.
2. Gray RS, Irvine WJ, Clarke BF. Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *British Medical Journal*, 1979, 2: 1439.
3. Yanmaz AP. Cerrahi Menopoz Hastalarında Transdermal Ve İntranazal Östrojen Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
4. Kapdağlı D. Kadınlarda Cinsel Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2009.
5. Kreines K, Jett M, Knowles HC, Jr. Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965, 14: 740-4.
6. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 1993, 76: 79-84.
7. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, Haymond M, Gerich J. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *The American Journal of Physiology*, 1985, 248: E593-601.
8. Vaughan M. An in vitro effect of triiodothyronine on rat adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 1967, 46: 1482-91.
9. Okajima F, Ui M. Metabolism of glucose in hyper- and hypo-thyroid rats in vivo. Glucose-turnover values and futile-cycle activities obtained with <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labelled glucose. *Biochemical Journal*, 1979, 182: 565-75.

10. Sestoft L, Christensen NJ, Saltin B. Responses of glucose and glucoregulatory hormones to exercise in thyrotoxic and myxoedematous patients before and after 3 months of treatment. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 1991, 81: 91-9.
11. Sola E, Morillas C, Garzon S, Gomez-Balaguer M, Hernandez-Mijares A. Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetologica*, 2002, 39: 235-7.
12. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90: 4904-11.
13. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause International*, 2007, 13: 8-13.
14. Speroff L FM. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th edition Baski. Philadel Lizotte E, Grandy SA, Tremblay A, Allen BG, Fiset C. Expression, distribution and regulation of sex steroid hormone receptors in mouse heart. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2009, 23: 75-86.
15. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, Butterworth S, Wadsworth ME. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005, 112: 476-485.
16. Liu SL, Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 2006, 40: 11-24.

17. Yanmaz AP. Cerrahi Menopoz Hastalarında Transdermal Ve İntranazal Östrojen Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
18. I. G. Overektomize Sıçanlarda Östrojen Yerine Koyma Tedavisinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi Ve Mekanizması. Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2001.
19. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, Farrell SA, Beckerson LA, Comeau M, Johnston SL, Lefebvre G, Papaioannou A, Gynaecology SJC-CP, Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 26: 503-515.
20. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*, 2001, 32: 1104-1111.
21. Tuna V. Doğal Menopoz Olgularında Kan Lipid Profili, Trombotik Sistem, Arteriyel Elastisite Ve Psikoseksüel Parametrelerdeki Değişiklikler. Bakırköy Doğumevi Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
22. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Research*, 2002, 57: 257-75.
23. Chakravarti S, Collins WP, Thom MH, Studd JW. Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause. *British Medical Journal*, 1979, 1: 983-5.
24. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker R, Johnston CC, Jr. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas*, 1986, 8: 189-96.

25. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, Do MT. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes*, 2004, 2: 45.
26. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*, 2009, 6: 8-18.
27. Ertüngealp E SH. *Klimakterium ve Menopoz. In Kişnişçi HA, ed. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1996.
28. Perry W, Wiseman RA. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effect on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas*, 2002, 42: 157-164.
29. Downs RW, Jr., Moffett AM, Ghosh A, Cox DA, Dowsett SA, Harper K. Effects of arzoxifene on bone, lipid markers, and safety parameters in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis International*, 2010, 21: 1215-1226.
30. Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, Sieja K, Stanosz M. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism*, 2009, 58: 1-7.
31. Claudino M, Ceolin DS, Alberti S, Cestari TM, Spadella CT, Rubira-Bullen IR, Garlet GP, de Assis GF. Alloxan-induced diabetes triggers the development of periodontal disease in rats. *PLoS One*, 2007, 2: e1320.
32. Nusier MK, Bataineh HN, Bataineh ZM, Daradka HM. Effects of Ballota nigra on glucose and insulin in alloxan-diabetic albino rats. *Neuro Endocrinology Letters*, 2007, 28: 470-2.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. TÜRKİYE DİYABET ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI, Baskı, 2011.

34. Roden M. [Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2012, 124 Suppl 2: 1-3.
35. Carro E, Torres-Aleman I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 2004, 490: 127-33.
36. Hawa MI, Beyan H, Buckley LR, Leslie RD. Impact of genetic and non-genetic factors in type 1 diabetes. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 115: 8-17.
37. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 115: 18-29.
38. Achenbach P, Schlosser M, Williams AJ, Yu L, Mueller PW, Bingley PJ, Bonifacio E. Combined testing of antibody titer and affinity improves insulin autoantibody measurement: Diabetes Antibody Standardization Program. *Clinical Immunology*, 2007, 122: 85-90.
39. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, Walker M, Gillespie KM, Bingley PJ, Hitman GA, Holman RR, McCarthy MI, Clark A. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*, 2007, 50: 68-73.
40. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 2005, 48: 2206-12.
41. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *British Medical Journal*, 2000, 320: 1062-6.

42. Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Progress in Hormone Research*, 2001, 56: 175-193.
43. Zavaroni I, Platti PM, Monti LD, Gasparini P, Barilli LA, Massironi P, Ardigo D, Valsecchi G, Delsignore R, Reaven GM. Plasma nitric oxide concentrations are elevated in insulin-resistant healthy subjects. *Metabolism*, 2000, 49: 959-61.
44. Kayaalp OS. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 9th edition Baskı. Hacettepe-TAŞ 2000: 1252–1264.
45. Özışık M. Bazal/Bolus İnsülin Tedavisine Geçilen Tip 2 Diyabetlilerde İnsan İnsülinleri (Regüler/Nph) İle İnsülin Analoglarının (Lispro/Glargin) Etkinliğinin Karşılaştırılması. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.
46. Dozois RR, Beahrs OH. Surgical anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *The Surgical Clinics of North America*, 1977, 57: 647-61.
47. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85: 1822-7.
48. Summers JE. Surgical anatomy of the thyroid gland. *American Journal of Surgery*, 1950, 80: 35-43.
49. Brent GA. Tissue-specific actions of thyroid hormone: insights from animal models. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2000, 1: 27-33.
50. Shepard TH, Andersen HJ, Andersen H. The Human Fetal Thyroid. I. Its Weight in Relation to Body Weight, Crown-Rump Length, Foot Length and Estimated Gestation Age. *The Anatomical Record*, 1964, 148: 123-8.

51. Minami N, Mori N, Nagasaka M, Ito O, Ogawa M, Kurosawa H, Kanazawa M, Kohzuki M. Exercise training fails to modify arterial baroreflex sensitivity in ovariectomized female rats. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2007, 211: 339-45.
52. Zheng W J-LM, Rubin BS, Halvorson LM. Anterior pituitary gene expression with reproductive aging in the female rat. *Biology of Reproduction*, 2007, 76: 1091-1102.
53. Castillo C SV, Ariznavarreta C, Vara E, Tresguerres JA. Effect of isoflavone administration on age-related hepatocyte changes in old ovariectomized female Wistar rats. *Phytomedicine*, 2006, 13: 468-476.
54. Bauer J, Gries W, Bahmer FA. Volume estimation of multicellular colon carcinoma spheroids using Cavalieri's principle. *Pathology, Research and Practice*, 1995, 191: 1192-7.
55. Altunkaynak BZ, Unal D, Altunkaynak ME, Halici Z, Kalkan Y, Keles ON, Aksak S, Selli J, Unal B. Effects of diabetes and ovariectomy on rat hippocampus (a biochemical and stereological study). *Gynecological Endocrinology*, 2012, 28: 228-33.
56. Hasegawa J, Hidaka H, Tateda M, Kudo T, Sagai S, Miyazaki M, Katagiri K, Nakanome A, Ishida E, Ozawa D. An analysis of clinical risk factors of deep neck infection. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38: 101-107.
57. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MS, Naser AS, Ajlouni KM. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Medical Journal*, 2004, 25: 1046-50.
58. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with

- insulin dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994, 79: 10-6.
59. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinologica*, 2005, 30: 217-36.
  60. Tomikawa J, Homma T, Tajima S, Shibata T, Inamoto Y, Takase K, Inoue N, Ohkura S, Uenoyama Y, Maeda K, Tsukamura H. Molecular characterization and estrogen regulation of hypothalamic KISS1 gene in the pig. *Biology of Reproduction*, 2010, 82: 313-319.
  61. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta: an overview and update. *Nuclear Receptor Signaling*, 2008, 6: e003.
  62. Salvatori L, Caporuscio F, Coroniti G, Starace G, Frati L, Russo MA, Petrangeli E. Down-regulation of epidermal growth factor receptor induced by estrogens and phytoestrogens promotes the differentiation of U2OS human osteosarcoma cells. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, 220: 35-44.
  63. Nar A, Demirtas E, Ayhan A, Gurlek A. Effects of bilateral ovariectomy and estrogen replacement therapy on serum leptin, sex hormone binding globulin and insulin like growth factor-I levels. *Gynecological Endocrinology*, 2009, 25: 773-8.
  64. Florian M, Magder S. Estrogen decreases TNF-alpha and oxidized LDL induced apoptosis in endothelial cells. *Steroids*, 2008, 73: 47-58.
  65. d'Anglemont de Tassigny X, Campagne C, Steculorum S, Prevot V. Estradiol induces physical association of neuronal nitric oxide synthase with NMDA receptor and promotes nitric oxide formation via estrogen receptor activation in primary neuronal cultures. *Journal of Neurochemistry*. 2009 Apr;109(1):214–224.

66. Arreguin-Arevalo JA, Nett TM. A nongenomic action of 17 $\beta$ -estradiol as the mechanism underlying the acute suppression of secretion of luteinizing hormone. *Biology of Reproduction*, 2005, 73: 115-22.
67. Wang F, Sobel ES, Butfiloski EJ, Roberts SM. Comparison of chlordecone and estradiol effects on splenic T-cells in (NZB $\times$ NZW)F(1) mice. *Toxicology Letters*, 2008, 183: 1-9.
68. Wen L, Chen LH, Li HY, Chang SP, Liao CY, Tsui KH, Sung YJ, Chao KC. Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vascular endothelial growth factor production. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2009, 72: 188-93.
69. Ahmed SA, Hissong BD, Verthelyi D, Donner K, Becker K, Karpuzoglu-Sahin E. Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107 Suppl 5: 681-6.
70. Lamon-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, DeLuca C, O'Connor J, Jr., Welty FK, Dolnikowski GG, Barrett PH, Schaefer EJ. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2006, 26: 385-91.
71. Gartner LP, Hiatt JL. Endocrine system. In: Dağdeviren A, Müftüoğlu A, Karabay G, translated.. *Renkli Histoloji Atlası*. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Publishing; 2009. p.208-9.
72. Eroschenko VP, Demir R. [The Endocrine System]. In: Demir R, ed. *Di Fiore Histoloji Atlası: Fonksiyonel İlişkileriyle*. 9th ed. Ankara:Palme Publishing; 2001. p.273-276.

73. Kierszenbaum AL. Endocrine system. In: Demir R, translation ed. Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş. 1st ed. Ankara: Palme Publishing; 2006. p.499-504.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kişisel Bilgiler</b>                                                                                               |
| <b>Adı Soyadı :</b> Zeliha YETİM                                                                                      |
| <b>Doğum Tarihi :</b> 16.05.1985                                                                                      |
| <b>Doğum Yeri :</b> Erzurum                                                                                           |
| <b>Medeni Hali :</b> Bekar                                                                                            |
| <b>Uyruğu :</b> T.C.                                                                                                  |
| <b>Adres :</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı                              |
| <b>Tel :</b> 0537 723 59 16                                                                                           |
| <b>E_mail :</b> <a href="mailto:zeliha.yetim@ogr.atauni.edu.tr">zeliha.yetim@ogr.atauni.edu.tr</a>                    |
| <b>Eğitim</b>                                                                                                         |
| <b>Lise :</b> Erzurum Merkez Anadolu Lisesi (2003)                                                                    |
| <b>Lisans :</b> Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü (2004-2010)                         |
| <b>Yüksek Lisans :</b> Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı (2011-) |
| <b>Yabancı Dil Bilgisi</b>                                                                                            |
| <b>İngilizce :</b> İyi Derece (IELTS 60, Aralık 2013)                                                                 |
| <b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>                                                                                  |
|                                                                                                                       |
| <b>İlgi Alanları ve Hobiler</b>                                                                                       |
|                                                                                                                       |

## EK-2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ



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

Sayı : 36643897-10

Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

04.06.2013  
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 21.05.2013 tarih ve 42190979-01-02/2188 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Deniz ÜNAL'ın yürüttüğü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Deneyel Diyabetin Postmenapozal Dönemdeki Ratların Tiroid Bezi Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi: Histopatolojik, Sterolojik İnceleme" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 31.05.2013 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 3 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

06 Haziran 2013

Prof. Dr. Özkan POLAT  
Dekan

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR  
Başkan Vekili

Toplantı Tarihi : 31.05.2013

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO : 3- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Deniz ÜNAL'ın yürüttüğü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Deneyel Diyabetin Postmenapozal Dönemdeki Ratların Tiroid Bezi Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi: Histopatolojik, Sterolojik İnceleme" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 21.05.2013 tarih ve 42190979-01-02/2188 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM  
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ERZURUM

BÖLÜMÜ : Temel Tıp  
SERVİS : Tıbbi Mikrobiyoloji ABD  
SAYI : 42190979-12  
KONU :

10.06.2013

HİSTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalınız öğretim üyelerinden Doç.Dr.Deniz ÜNAL'ın yürütücülüğünde Anabilim Dalınız Laboratuvarında yürütülecek olan araştırma çalışmasının Etik Kurallara uygun olduğu ile ilgili, Dekanlık makamının 07.06.2013 gün ve 2574 sayılı yazısı eki ilişkide gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ahmet AYYILDIZ

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı

EK:1