



**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN  
RATLARDA MELATONİN UYGULAMASININ  
TORASİK AORTUN VASOMOTOR  
AKTİVİTİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Hilal ÜSTÜNDAĞ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı**

**TezDanışmanı  
Prof. Dr. Mustafa GÜL**

**Doktora Tezi – 2018**

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

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN  
RATLARDA MELATONİN UYGULAMASININ TORASİK  
AORTUN VASOMOTOR AKTİVİTELERİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Hilal ÜSTÜNDAĞ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mustafa GÜL**

**ERZURUM  
2018**

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

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN RATLARDA  
MELATONİN UYGULAMASININ TORASİK AORTUN  
VASOMOTOR AKTİVİTELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Hilal ÜSTÜNDAĞ**

**Tez Savunma tarihi** : 09.02.2018

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniv.)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Mukadder OKUYAN (Karadeniz Teknik Üniv.)

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

**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. Mustafa Erdem SAĞSÖZ (Atatürk Üniv.)

**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. Sinan SARAL (Recep Tayyip Erdoğan Üniv.)

**Onay**

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

**Prof. Dr. Duygu ARIKAN**  
Enstitü müdürü

**Doktora Tezi**  
**ERZURUM - 2018**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Tiroid Bezi.....	4
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi.....	4
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	6
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması Ve Metabolizması .....	9
2.1.4. Tiroid Salgılanmasının Düzenlenmesi .....	9
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri .....	9
2.1.5.1 Genel Metabolizma Üzerine Etkileri (Kalorijenik Etki) .....	10
2.1.5.2. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi.....	10
2.1.5.3. Lipid Metabolizmasına Etkisi.....	10
2.1.5.4. Vitamin Metabolizmasına Etkisi.....	11
2.1.5.5. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	11
2.1.5.6. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkisi.....	12
2.1.5.7. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri.....	13
2.1.5.8. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi.....	14
2.1.5.9. Kas Sistemine Etkisi.....	14
2.1.5.10. Endokrin Sistem Üzerine Etkisi.....	14

2.1.6. Tiroid Hastalıkları.....	15
2.1.6.1. Hipertiroidizm.....	15
2.2. Melatonin .....	16
2.2.1. Melatonin Sentezi ve Metabolizması .....	18
2.2.2.Melatonin Reseptörleri ve Etki mekanizması.....	21
2.2.3. Melatoninin Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri.....	23
2.2.3.1. Melatoninin Kardiyovasküler Üzerine Etkisi .....	23
2.3.Dolaşım Sistemi .....	26
2.3.1. Dolaşım Sisteminin Fonksiyonel Bölümleri .....	27
2.3.1.1. Vasküler Sistem.....	28
2.3.1.1.1. Arterler.....	29
2.3.1.1.1.1. Aort.....	32
2.3.2. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi.....	33
2.3.2.1. Dolaşımın Lokal Düzenlenmesi.....	33
2.3.2.2. Dolaşımın Humoral Düzenlenmesi.....	34
2.3.2.3. Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi.....	36
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>38</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	38
3.2. Deney Grupları.....	38
3.3. Deney Hayvanlarından İzole Torasik Aort Organ Preparatı Hazırlanması..	41
3.4. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Dozları.....	50
3.5. Çalışmada Kullanılan Alet ve Malzemeler.....	50
3.6. İstatistiksel Analiz.....	53
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>54</b>
4.1. Kontrol Grubunda FE ve KCl Agonistlerinin Submaksimal Dozlarının Belirlenmesi.....	54

4.2. Hipertiroidi Grubu.....	56
4.3. Melatonin Grubu.....	57
4.4. Hipertiroidi+ Melatonin Grubu.....	61
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>70</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>79</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>81</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>92</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>92</b>
<b>EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....</b>	<b>93</b>

## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmada, değerli bilgi ve katkıları ile tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Göl'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora tezimle ilgili bilgilerinden istifade ettiğim ve fikirleri ile desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fikret elebi'ye, çalışmalarına katkılarından dolayı Doç. Dr. Murat şENTÖRK ve Yrd. Doç. Dr. Emin şENGÖL'e, çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Arş. Gör. Esra şENTÖRK'e,

Bu güne kadar maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve hayatımın bu safhasına gelmemde en büyük paya sahip olan annem, babam ve kardeşlerime; sabır ve desteği ile her zaman yanımda olan eşime ve bu çalışmayı **2017/6152 BAP proje numarası** ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür eder saygılarımı sunarım.

**Hilal ÖSTÖNDAĞ**

## ÖZET

### **Deneysel Hipertiroidi Oluşturulan Ratlarda Melatonin Uygulamasının Torasik Aortun Vasomotor Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**

**Amaç:** Hipertiroidizm, birçok etiyojisi, bulguları ve potansiyel tedavileri olan yaygın bir endokrin bozukluktur. Pineal bezin başlıca hormonu olan melatoninin (MEL) birçok nörobiyolojik etkileri mevcuttur. Bununla birlikte, MEL'in damar dokuları üzerine etkileri halen belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, MEL'in hipertroidili rat izole torasik aortu üzerine etkisini ve kontraktıl ajanlara (potasyum klorür (KCl) ve fenilefrinine (FE) karşı vasküler reaktivitesindeki rolünü araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** 34 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat dört gruba bölündü: Kontrol, hipertroidi, melatonin ve hipertroidi+melatonin. Hipertiroidizm, 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin vücut ağırlığı dozunda intraperitoneal (i.p) uygulanarak oluşturuldu. Servikal dislokasyon metodu ile ötenazi edilen ratların göğüs boşluğu açılarak yaklaşık 1cm boyutunda desenden torasik aort izole edildi. Endotelli aort halkaları içerisinde Krebs solüsyonu bulunan 10 ml'lik organ banyosuna yerleştirildi. Halkalara 1g gerim uygulanarak 1 saatlik inkübasyon periyoduna bırakıldı. İnkübasyon periyodu sonunda banyoya submaksimal dozları belirlenen  $10^{-7}$  FE, 40 mM KCl ve melatonin ( $10^{-4}$ - $10^{-10}$  Mm) bir protokol çerçevesinde uygulanarak torasik aort düz kas halkalarının doz-cevap eğrileri belirlendi.

**Bulgular:** FE ile indüklenen izole torasik aort düz kas halkalarından elde edilen yanıtlar değerlendirildiğinde, sonuçlarımız, kontrol grubundaki ratlara kıyasla hipertroidi grubundan alınan aort halkalarının kontraktıl yanıtlarını anlamlı oranda azalttığımızı, in vivo melatonin uygulamasının ise kontraksiyon yanıtlarında hipertroidi grubuna kıyasla daha az oranda azalma gösterdiği belirlendi. KCl ile indüklenen kontraksiyon yanıtları gösterdi ki melatonin grubundan alınan kontraktıl yanıtlar diğer tüm gruplara kıyasla artış gösterirken kontrol grubuna kıyasla hipertroidi ve hipertroidi+melatonin grubu kontraksiyon yanıtlarında azalma tespit edildi. Hipertiroidi grubundaki kontraksiyon yanıtındaki azalış melatonin+hipertiroidi grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek idi.

**Sonuç:** FE ve KCl tarafından indüklenen kasılmalar, L-Tiroksin ile oluşturulan hipertroidizimli ratlardan izole edilen torasik aort halkalarında önemli ölçüde bastırıldı. İn vivo ve in vitro melatonin uygulaması ise hipertroidizmin azalttığı kontraksiyon yanıtlarını kısmen artırdı.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertiroidizm, melatonin, rat aorta, vasküler reaktivite.

## ABSTRACT

### **The Effects of Melatonin Administration on Rat Thoracic Aorta's Vasomotor Activity with Experimental Hyperthyroidism**

**Aim:** Hyperthyroidism is a common endocrine disorder with multiple aetiologies, manifestations and potential therapies. Melatonin (MEL), the principal hormone of the vertebral pineal gland, elicits several neurobiological effects. However, the effects of MEL on vascular tissues are still vague. The first goal of this study was to investigate the effect of MEL on isolated rat with hyperthyroidism aortic rings and its role in the vascular reactivity to contractile agents, potassium chloride (KCl) and phenylephrine (PHE).

**Material and Method:** Thirty-four male Wistar Albino type of male rats were divided into four groups: Control, hyperthyroid, melatonin and hyperthyroid+melatonin. Hyperthyroid was induced in rats by intraperitoneal injection at a dosage of 0,3 mg/kg/day L-Thyroxin. Prepared aortic rings were laid out into the 10 ml organ bath with Krebs solution. Rings were stretched by 1g and they were left to 1 hour incubation period. In the end of the incubation period, submaximal  $10^{-7}$  PHE, 40 mM KCl dose and MEL's ( $10^{-4}$ - $10^{-10}$  Mm) doses were implemented to bath with a protocol.

**Results:** When the responses obtained from the FE-induced isolated thoracic aortic smooth muscle rings were evaluated, our results showed that the aortic rings from the hyperthyroid group significantly lowered the contractile responses compared to the rats in the control group and the in vivo melatonin administration showed a less decrease in contraction responses compared with the hyperthyroid group. KCl-induced contraction responses showed that contractile responses from the melatonin group increased compared to all other groups, whereas hyperthyroidism and hyperthyroidism + melatonin group showed a decrease in contraction responses compared to the control group. The decrease in the contraction response in the hyperthyroid group was significantly higher than the melatonin + hyperthyroid group.

**Conclusion:** FE and KCl-induced contractions were significantly suppressed in the thoracic aortic rings isolated from L-thyroxine-induced hyperthyroid rats. In vivo and in vitro application of melatonin increased the contraction responses partially reducing hyperthyroidism.

**Keywords:** Hyperthyroidism, melatonin, rat aorta, vascular reactivity.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>APUD</b>	: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
<b>EDRF</b>	: Endotel-kaynaklı gevşetici faktör
<b>ET</b>	: Endotelin
<b>FE</b>	: Fenilefrinine
<b>i.p</b>	: İntraperitoneal
<b>KCl</b>	: Potasyum klorür
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>MEL</b>	: Melatonin
<b>MIT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>NAT</b>	: N-asetil transferaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik çekirdek
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TG</b>	: Triglobulin
<b>TRH</b>	: Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid uyarıcı (Stimulan) hormon
<b>TBG</b>	: Tiroksin bağlayan globülin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin bağlayan prealbumün
<b>TH</b>	: Tiroid hormonu
<b>X</b>	: Veri ortalamaları

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi.....	4
Şekil 2.2. Tiroid bezi folliküllerinin histolojik görünümü.....	5
Şekil 2.3. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyasal yapısı.....	7
Şekil 2.4. Tiroid hormonlarının sentez ve depolanması.....	8
Şekil 2.5. T <sub>3</sub> 'ün kalp kası üzerindeki etkileri.....	13
Şekil 2.6. Melatonin sekresyonu ve kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.7. Melatoninin biyosentez ve metabolizması. ([NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ], transaminasyonla; MAO, monoamin oksidaz.).....	20
Şekil 2.8. Melatonin reseptörleri sinyal yolları.....	23
Şekil 2.9. Sistemik ve pulmoner sistem dolaşım sistemi.....	27
Şekil 2.10. Aort'un anatomik ve histolojik yapısı.....	28
Şekil 3.1. İzole organ banyo sisteminin şematik gösterimi.....	43
Şekil 3.2. İzole organ banyo sistemi ve laboratuvarı.....	47
Şekil 3.3. Göğüs boşluğu açılan ratlardan torasik aortadan desenden aorta izolasyonu.....	47
Şekil 3.4. Petri kabında krebs solüsyonuna konulan torasik aortun deney için hazırlanması.....	48
Şekil 3.5. Seroza ve bağ dokusundan arındırılmış aort halkaları.....	48
Şekil 3.6. Hazırlanan torasik aort düz kas halkasının organ banyosu çengellerine asılması.....	46
Şekil 3.7. Aort dokusundan alınan cevapların bilgisayar ekranında okunması.	46
Şekil 4.1. KCl ile indüklenen in vitro torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının etkisi.....	59

<b>Şekil 4.2.</b> FE ile indüklenen <i>in vitro</i> torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının etkisi.....	61
<b>Şekil 4.3.</b> KCl (40 mM) ile indüklenen hipertiroidi+ <i>in vitro</i> melatonin grubunun torasik aort halkalarının melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.....	62
<b>Şekil 4.4.</b> Hipertiroidi + <i>in vitro</i> melatonin grubunun torasik aort halkalarının submaksimal FE ( $10^{-7}$ M) ile birlikte uygulanan melatonine verdiği kontraksiyon yanıtları.....	64
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrol, <i>in vivo</i> melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+ <i>in vivo</i> melatonin gruplarında KCl'ün çeşitli dozları ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz-cevap eğrileri.....	66
<b>Şekil 4.6.</b> Kontrol, <i>in vivo</i> melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+ <i>in vivo</i> melatonin gruplarında FE ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz-cevap eğrileri.....	68

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 3.1.</b> Tez deney grupları.....	39
<b>Tablo 3.2.</b> Endotelli torasik aort düz kas üzerine FE ve KCl'ün submaksimal değerlerinin belirlendiği protokol.....	41
<b>Tablo 3.3.</b> FE ve KCl ile uyarılmış endotelli torasik aort düz kas üzerine melatoninin etkinliğinin belirlendiği deneysel protokol.....	46
<b>Tablo 3.4.</b> Krebs solüsyonu içerik ve oranları.....	53
<b>Tablo 4.1.</b> KCl'ün farklı dozları ile indüklenen kontrol grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulguları.....	59
<b>Tablo 4.2.</b> FE'in farklı dozları ile indüklenen kontrol grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulguları.....	61
<b>Tablo 4.3.</b> KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	62
<b>Tablo 4.4.</b> FE'in farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	64
<b>Tablo 4.5.</b> KCl'ün farklı dozları ile indüklenen melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	57
<b>Tablo 4.6.</b> FE'in farklı dozları ile indüklenen in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	58
<b>Tablo 4.7.</b> KCl ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.....	59

<b>Tablo.4.8.</b> FE ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.....	57
<b>Tablo.4.9.</b> KCl ile indüklenen hipertiroidi+in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.....	62
<b>Tablo.4.10.</b> FE ile indüklenen hipertiroidi+in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.....	63
<b>Tablo 4.11.</b> KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	65
<b>Tablo.4.12.</b> FE'in farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.....	65
<b>Tablo 4.13.</b> KCl ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas halkaları kontraksiyon yanıtları.....	66
<b>Tablo 4.14.</b> FE ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas halkaları kontraksiyon yanıtları.....	68

## 1. GİRİŞ

İnsan vücudundaki endokrin organların en büyüğü olan tiroid bezinin primer fonksiyonu TH salgılanmasıdır. Bu endokrin bezden salgılanan TH'nın büyük kısmını  $T_4$  oluşturur iken geriye kalanı  $T_3$  oluşturur.<sup>1</sup> TH insan organizmasındaki metabolik basamakları etkilemekle birlikte vücut dokularının oksidatif metabolizmalarını normal düzeyde tutma, gelişme ve büyüme, termogenezis, üreme ve metabolizma gibi homeostatik mekanizma düzenlemelerinde kritik rol oynar.

Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklindeki değişiklikler ya da hormon salgılanmasındaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkarlar. Tiroid bezinin büyümesi guatr olarak isimlendirilir ve diffüz ya da nodüler şekilde oluşabilir. Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının aşırı salgılanması olarak adlandırılmakta ve serum TH düzeyindeki artış dokularda biyo-kimyasal ve klinik semptomlara sebep olma durumudur.<sup>1</sup> Tiroid bezi disfonksiyonları toplumda oldukça sık olarak tanı almakta, iyot eksikliği olan sahalarda yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. TH neredeyse tüm doku ve metabolik süreçlerde etkili olması ile birlikte etkisini belirgin bir biçimde KVS'de göstermektedir. Tiroid bezi ve KVS arasındaki ilişki ve sistemik sirkülasyonu etkilediği ikiyüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Hipertiroidide kalp damar sistemi ve serebro-vasküler morbidite ve mortalite oranında artış ayrıca kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda bozukluklar görülmektedir.<sup>2</sup>

MEL, N-asetil metoksitriptamin olarak da bilinmekle birlikte gece saatlerinde pineal bez tarafından salgılanması doruk noktaya ulaşmaktadır.<sup>3</sup> Anatomik olarak pineal bez beynin ortasında, 3. ventrikülün posterior kısmında konumlanan bir salgı bezidir. Pineal bez pinealosit ve nöroglia hücrelerinden oluşur.<sup>4</sup> MEL doğal bir nörotransmitter maddedir. Birçok çalışma sonucunda MEL'in ritmik özellikte olan birçok biyolojik fonksiyon (beden ısısı, ventilasyon, dolaşım sistemi, reproduktif sistem vs.) üzerine

etkisi olduğu bilgisi elde edilmiştir. Genel olarak birçok canlı türü için melatoninin çeşitli fizyolojik olaylara adaptasyonda zamana uyumu düzenlediği düşünölmektedir. MEL'in organizmadaki etkileri iki gruba ayrılabilir. Birincil olarak vücutta yüksek miktarda pineal bezden salgılanan MEL'in sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi, ikincil olarak ise anabolizma üzerine olan etkileridir. İnsanda MEL miktarındaki artış, artan ısı kaybı ile birlikte beden ısısında azalma, kardiyak debide azalma, uyku-uyanıklık hallerinde bozulma ve immün duyarlılıkta artma ile birlikte dir. Sonuç olarak biyolojik ritimlerin oluşmasına yardımcı olan melatonin hormonunun uyku/uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde biyolojik saat olarak etkin bir hormon olduğu görölmektedir.<sup>5,6</sup> Son zamanlarda raporlanan araştırma sonuçları MEL'in kardiyovasküler sistem etkilerinin reseptöre bağlı veya reseptöre bağlı olmadığını göstermiştir. Vasküler çalışmalar, MEL'in beyin arterlerinde damar daralmasına ve periferde bulunan vasküler yataklarda ise damar genişlemesine etki ettiğini göstermiştir. Melatonin ve kalp damar sistemi sirkadyen ritmi birbirleri ile yakın bir ilişki sergilemektedir. Kalp damar sisteminin sirkadiyen ritminde aksaklıklar ya da bozukluk meydana geldiği zaman kardiyak patolojilerden; MI, ani kalp ölümlü, geri dönüşlü miyokard iskemisi gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MI ve ani ölüm riski bulunan kalp hastalıklarında MEL seviyesi normalden az olduğu düşük saptanmıştır.<sup>7</sup> Literatürde, melatoninin tiroid bezi fonksiyonları üzerine baskılayıcı etkiye sahip olduğunu ayrıca hipertiroidili hasta ve rat modellerinde serum melatonin seviyelerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar birçok araştırıcı<sup>8,9</sup> tarafından rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise melatoninin salgılandığı pinealektomi yapılan deneklerde T<sub>4</sub> hormonunun salgılanmasının arttığı ve tiroid bezinde hipertrofi oluştuğu gözlemlenmiştir. Melatonin ise T<sub>4</sub> sekresyonunu azaltmakta ve plazma T<sub>4</sub>'ü baskılamaktadır. Melatonin aynı zamanda TSH'ı da arttırmaktadır.<sup>10</sup> Pineal-tiroid ilişkisi hakkında klinik bulgular literatürde az sayıda ve

melatoninin kalp dokusu ve vasküler sistem üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yetersizdir.

Hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, ilaç toksisitesi ve kardiyak hipertrofiyi içeren kardiyopatolojik durumlarının destek tedavilerinde melatoninin çeşitli yararlı etkilere sahip olduğu aşıkardır. Bu koşulların ciddiyeti, melatoninin düşük toksisitesi, klinik çalışmalarda bu indolün kullanılması son derece doğrudur. Hayvan araştırmalarında bulgular tamamen yanıltıcı olmadıkça, melatonin insan kalbinde de benzer koruyucu etkilere sahip olabilir.<sup>11</sup>

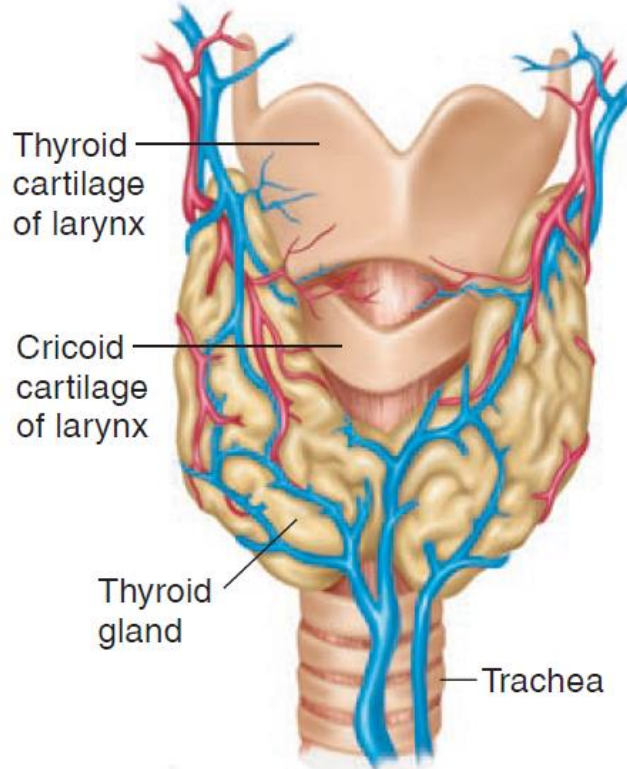
Bu tez çalışmasının amacı kalp damar sistemini yakından etkileyen ve işlevsel ve yapısal bozukluklar ile birlikte ölüm ve morbidite oranlarında artışa neden olan hipertiroidizm üzerine kardiyoprotektif etkileri olan melatoninin in vivo ve in vitro etkilerini ortaya koymaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

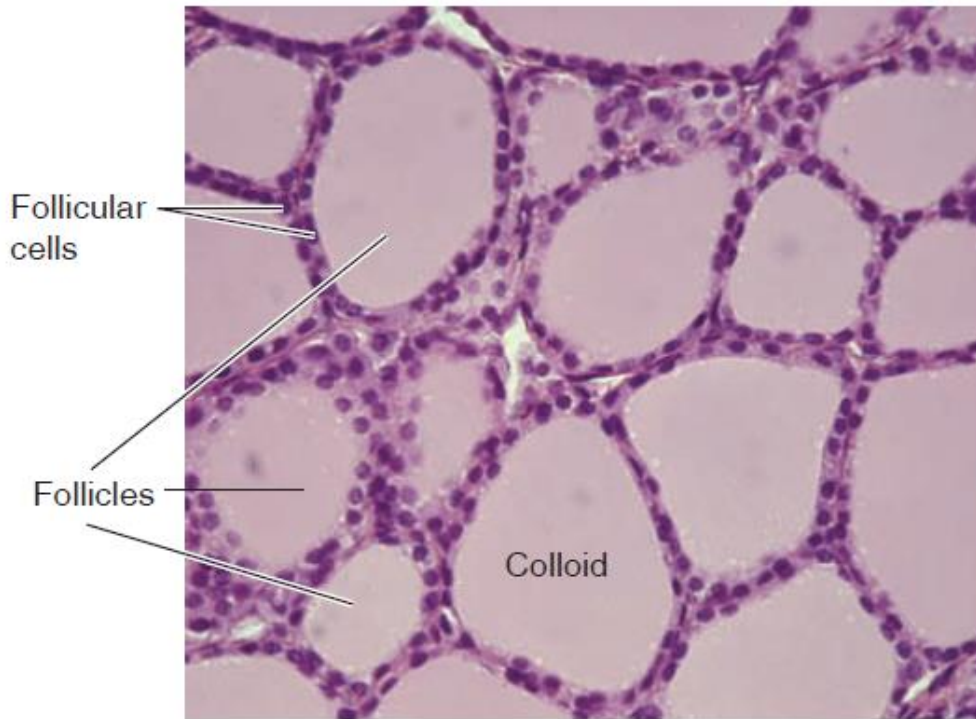
#### 2.1.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid beziboyunda, trakeanın ön bölümünde, C5-T1 vertebralar üzerinde, larenksin yarı alt-ön bölümünde yer alan (Şekil 2.1), normalde ortalama ağırlığı erişkinde 18-20gr.olan önemli bir endokrin bezdir.<sup>12</sup> Görünüşü kelebek gibi olan tiroid bezinin sağ lob, sol lob, isthmus ve piramidal lobları vardır. Sağ ve sol loblar armut şeklinde olup trakea ve özefagus etrafında karotik kılıfa kadar uzanır. İki lobun alt kısımları doku köprüsü olan isthmus ile birleşmiştir. Histolojik özelliği olarak, tiroid folliküler yapı göstermektedir. Tiroid bezinin işlevsel birimi olan tiroid follikülleri tiroksin (T<sub>4</sub>) ve triiyodotironin (T<sub>3</sub>) sentezlerler. Tiroid bezinde üretilen üçüncü hormon kalsitonin olmakla birlikte parafoliküler hücrelerden üretilirler. Bu hormonun fonksiyonuT<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'ten farklıdır.<sup>13</sup>



Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi.<sup>17</sup>

Histolojik yapısı incelendiğinde tiroid dokusu foliküler bir yapı göstermektedir. Foliküller 100-300 m.mic. çapındadır. Folikül lümenleri kolloid olarak adlandırılan madde ile doludur (folikül lümeni) (Şekil 2.2). Etrafı tek katlı epitelden (troid parankim hücresi) oluşur. Trositler yassı, kuboidal veya kolumnardır. Hücre şekli fonksiyonel uyarı ile değişir. Uyarılmamış foliküllerde hücre yüksekliği az (daha kuboidal veya yassılaştırmış) bir sıra oluştururlar ve lümende kolloid artar. Buna karşın uyarılaştırmış foliküllerde hücre yüksekliği artar kolumnar özellik kazanır ve lümende kollid azalır. Bazı foliküllerin paryetal bölümünde C hücreleri (parafoliküler hücreler) yer alır. C hücrelerin lümenle komşuluğu yoktur, folikül dış çevresi, folikül bazal membranı ile komşuluğu vardır. C hücreleri kalsitonin hormonunu salgılamaktadır.



**Şekil 2.2.** Tiroid bezi folliküllerinin histolojik görünümü.<sup>17</sup>

Aynı lobülün içerdiği foliküller, özellik bağlamında birbirilerinden büyük farklılıklar gösterirler. Normal bir troidde folikül çapları ve foliküllerin kolloid içeriği son derece farklıdır; bu bağlamda tam bir heterojenite vardır. Aynı folikülü oluşturan

hücrelerde de birçok yönden farklılıklar gösterirler; bunlar hücre boyları, hormon sentez yetenekleri veya mitotik yeteneklerindeki farklılıklar gibi sıralanabilir. Nitekim radyoaktif iyot verildiğinde aynı folikülden bazı troistlerin yüksek, bazılarının düşük bazılarının da normal uptake gösterdiği saptanır.<sup>14</sup> Tiroid bezi dinlenme esnasında folliküller büyük, kolloidcezenjin ve çevre hücre yapısı yassı şekildedir; bez aktif iken foliküller kolloide doğru küboid şekildedir.<sup>15</sup>

### **2.1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi**

Tiroid bezi çok sayıda folikülden oluşmuştur. Her folikülün çevresi tek bir tabaka hücre ile çevrelenmiştir ve kolloid adı verilen proteinli bir madde ile doldurulmuştur. Kolloidin temel yapı taşı büyük bir glikoprotein olan ve molekülleri içinde tiroid hormonu içeren tiroglobulindir.

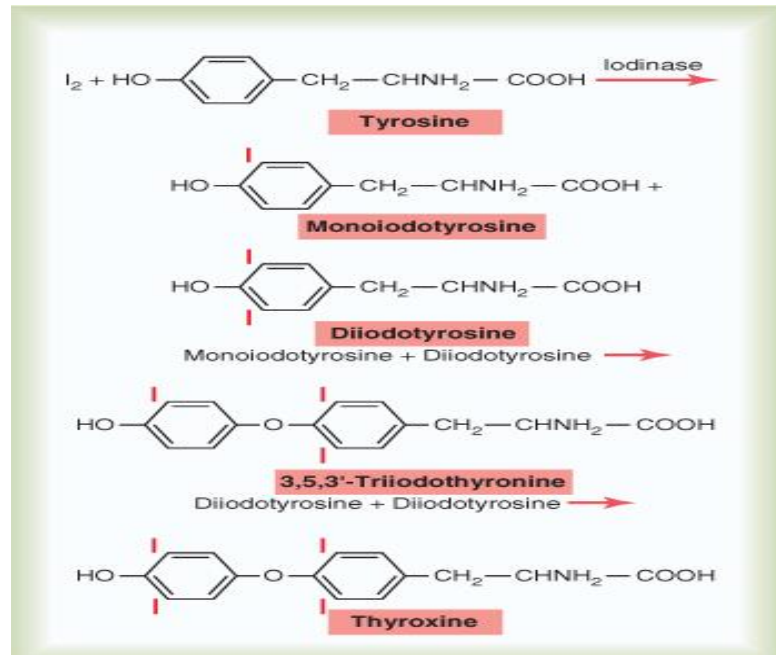
Tiroid hormonunun sentezlenip kana salınabilmesi için aşağıda verilen aşamaları gerektirmektedir.

*İyot yakalanması-* İyot tiroid hormonlarının sentezi için gereklidir. Alınan iyot iyodide dönüşerek barsaklardan emilir. Dolaşımdaki iodidin büyük bir bölümü böbreklerden itrah edilir kalan bölümün çoğu tiroid bezinde yoğunlaştırılır. Bunun gerçekleşebilmesi için tiroid foliküler hücreleri iyodu dolaşımdan bazal zarlarında bulunan pompalar aracılığı ile aktif transport ile hücre içine alınır. Normal tiroid bezinde iyot pompası h.içine iyotu dolaşımın otuz katı kadar derişik olacak biçimde pompalayabilir. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır.<sup>16</sup>

*İyodür İyonunun Oksidasyonu-* İyodür tiroid bezi içine girdikten hemen sonra tiroid peroksidaz enzimi aracılığı ile oksitlenir. Bu olay foliküler hücrelerin apikal zarında gerçekleşir. Peroksidaz sistemi bloklanırsa veya hücrede genetik olarak yokluğu söz konusu ise, TH yapımoranı sıfıra düşer.<sup>16</sup>

*Tirozinin iyotlanması ve tiroglobulin sentezi-* Buglikoprotein, foliküler hücrelerde sentezlenir ve içinde aynı zamanda tiroid peroksidaz enzimi de bulunan salgı granülleri tarafından kolloid içine salgılanır. Her tiroglobin molekülü 25-30 tirozin molekülü içerir.

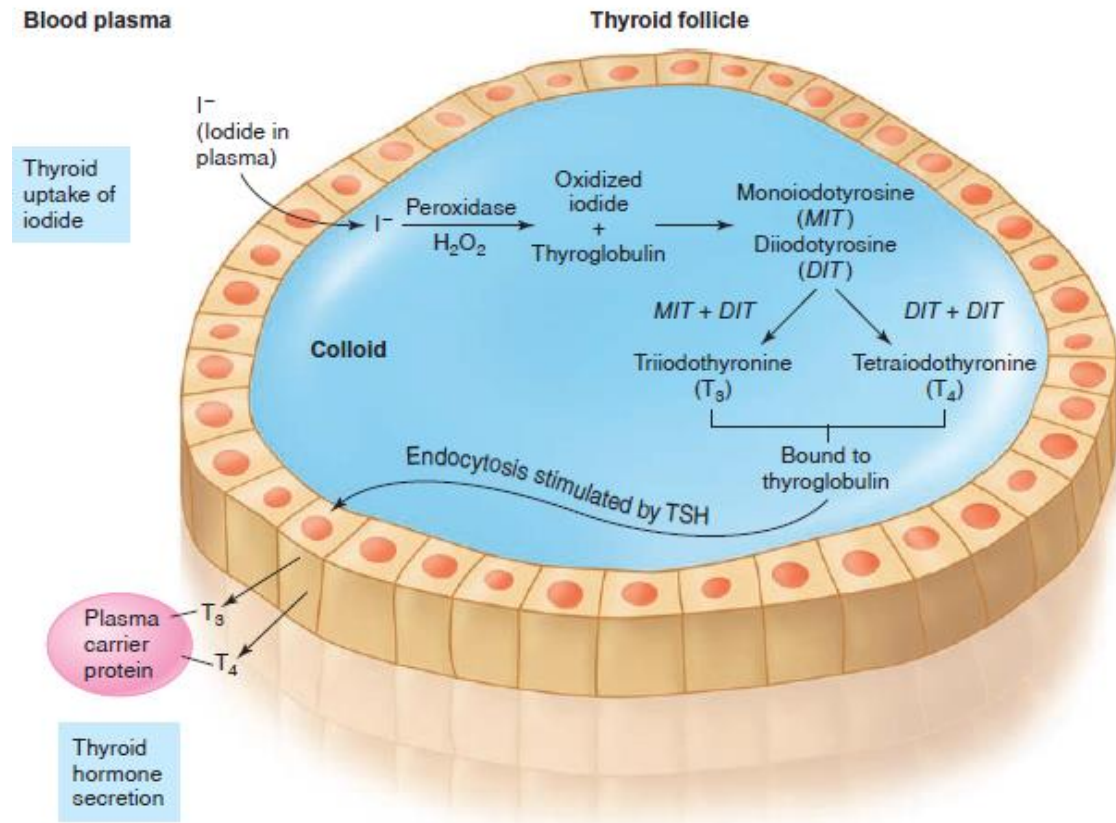
*Tiroglobulinin organikleşmesi ve eşleşme-* İyot, iyodine oksitlendiğinde tiroglobindeki tirozinin üç pozisyonuna bağlanarak monoiodotirozini (MIT) oluşturur. MIT molekülünün beş pozisyonuna bir iyot daha bağlanarak diiodotirozin (DIT) oluşur. Daha sonra iki DIT molekülü eşleşme tepkimesi ile birleşerek T<sub>4</sub> molekülünü oluşturur. Bir MIT ile bir DIT birleşirse triiodotironin (T<sub>3</sub>) oluşur. DIT'ın MIT ile birleşmesi ile bezden salınan iyodotironinlerin %1'inden daha azı olan 3,3',5-triiodotironin (ters T<sub>3</sub> veya r T<sub>3</sub>) oluşur. Bu tepkimeler tiroid peroksidaz tarafından katalizlenir ve propiltiourasil gibi ilaçlar tarafından baskılanır. Tiroglobine bağlanana iyotlanmış bileşiklerin 2/3'ü MIT yada DIT, kalanı aktif T<sub>3</sub> yada T<sub>4</sub> hormonudur. Tiroglobulin, bez tiroid hormonları sentezi yapması için uyarılıncaya kadar folikül lümeninde kolloid olarak depolanır.



Şekil 2.3. Tiroksin ve triiodotironin oluşumunun kimyasal yapısı.<sup>16</sup>

*Proteoliz, deiyodinasyon ve salgılama-* T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün kana serbestlenmesi tiroglobulinin proteolizini gerektirir. Foliküler hücrelerin apikal yüzeyinden kolloid hücrelerin içine endositoz ile alınır, bu veziküller apikal yüzeyden bazal tafraya doğru taşınır ve lizozomlar ile birleşir. Lizozomal proteaz enzimler daha sonra hücreden salınacak olan serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ü tiroglobinden koparır. Serbest MIT ve DIT kana salgılanmaz, folikül hücresinde bulunan deiyodinaz tarafından iyotları koparılır. Açığa çıkan iyot hücre tarafından tiroid hormonu yapımında yeniden kullanılır. Tiroid bezinden salınan hormonun %90'dan fazlası T<sub>4</sub>'tür. Salgının geri kalanı T<sub>3</sub> ten ve çok az miktarda inaktif biçim olan ters T<sub>3</sub> ten oluşur.<sup>16</sup>

Tiroid hormonlarının sentez ve basamakları Şekil 2.4'te gösterilmiştir.<sup>17</sup>



**Şekil 2.4.** Tiroid hormonlarının sentez ve depolanması.<sup>17</sup>

### **2.1.3. Tiroit Hormonlarının Taşınması ve Metabolizması**

$T_3$  ve  $T_4$ , primer olarak karaciğer ve böbrek olmak üzere başka birçok yerde deiyodize edilir. Deiyodinizasyon reaksiyonları sadece hormonların yıkım aşamasında değil, tiroid salgısının fizyolojik etkilerinin birincil aracısı olduğu düşünülen  $T_3$ 'ün yerel kaynağını da sağlar. Tiroid hormonları büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Dolaşıma geçtiğinde  $T_3$  ve  $T_4$ , plazma proteinlerine özellikle tiroksin bağlayan globulibe (TBG) bağlanır. Albumin ve tiroksin bağlayan prealbüminde (TBPA) belli oranda tiroksin bağlar.  $T_4$ 'ün %99'u plazma proteinlerine bağlanır geriye kalan kısımdan daha azı serbest hormon olarak kanda bulunur.  $T_3$ 'ün ise %1'den azı serbest biçimde bulunur. Bu serbest hormon biçimi, metabolize edilecekleri ve biyolojik etkilerini gösterecekleri doku hücreleri tarafından tutulur. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanmaları nedeni ile  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün yarı ömürleri çok uzundur.<sup>16,18</sup>

### **2.1.4. Tiroid Salgılanmasının Düzenlenmesi**

Plazma tiroid hormon düzeyi temel olarak hipofizer tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi aracılığıyla kontrol edilir. TSH, her tiroid hücresinin bazolateral hücre membranında lokalize yaklaşık 1000 taneden biri olan, spesifik TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid hücre büyümesi ve hormon üretimini kontrol eder. TSH salınımı hipotalamustan salınan tirotropin serbestletici hormon (TRH) tarafından uyarılır ve plazma  $T_3$ ,  $T_4$  hormonları tarafından baskılanır.<sup>15,18</sup>

### **2.1.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri**

TH vücutta neredeyse bütün dokuları etkiler. Tiroid bezi, vücut dokularının oksidatif metabolizmalarını normal düzeyde tutma, gelişme ve büyüme, termogenezis, üreme ve metabolizmada kritik rol oynar. Tiroid hormonlarının eksikliği ya da yokluğunda çocuklarda kretinizm, erişkinlerde ise miksödem; tiroid hormonları gereğinden fazla salınması durumunda ise hipertiroidizm ve tirotoksikozis gibi patolojik

durumlar ortaya çıkar. Tiroid hormonlarının genel metabolizma, organlar ve sistemler üzerine etkileri vardır.<sup>19</sup>

#### **2.1.5.1 Genel Metabolizma Üzerine Etkileri (Kalorijenik Etki)**

Tiroid hormonları bazal metabolik hızı kontrol eder, dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketim hızını artırır. Bu etkiler sonucu vücut ısı üretimi artar. Hipotiroidizmde bazal metabolik hız normal değerden %30-45 daha az, hipertiroidizmde ise normal değer %50-100'ü kadar artmış olabilir.<sup>16,19</sup> Bu durum, hücre seviyesinde büyük miktarda enerji homeostazisini ortaya çıkaran mitokondrinin sayı ve boyutunda değişiklik ile ilişkilendirilmiştir. TH (tiroid hormonu) birçok anabolik ve katabolik yolları uyarır böylece protein, lipid ve karbonhidrat yapım ve yıkımını etkiler.<sup>20</sup>

#### **2.1.5.2. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi**

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının hemen hemen bütün evrelerini uyarır. Hormon miktarı arttıkça gastrointestinal sistemden glukoz emilimi de artar. Dokuların glukoz kullanımını artırır. İskelet kası, karaciğer ve kalp kasında glikojenolizi artırır ve kan şekeri düzeyini yükseltir. Bu yükseliş karbonhidrat metabolizmasında ikincil etki oluşturarak insülin salgılanmasında artışa neden olur.<sup>16,19,20</sup>

#### **2.1.5.3. Lipid Metabolizmasına Etkisi**

TH lipid metabolizmasının sentez, mobilizasyon ve parçalanma basamaklarını etkiler. TH, LDL (Low density lipoprotein) reseptörlerinin varlığını artırarak yüksek kolesterol klirensi yapar. Hipertiroidizmde lipid depoları azalır ve plazma lipid düzeyi düşer. Kolesterol miktarındaki azalma mekanizmalarından birisi, kolesterolün safra ile iletme hızını belirgin şekilde artırması ve sonuç olarak feçes ile atılmasıdır. TH adipoz dokuda lipolizi artırarak serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırır. Hipotiroidizmde kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin kan seviyelerinin artmasına ve

karaciğerde aşırı lipid depolanmasına yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterol seviyesindeki artış genellikle ileri derece ateroskleroz ile birliktedir.<sup>16,19,20</sup>

#### **2.1.5.4. Vitamin Metabolizmasına Etkisi**

Vitaminler birçok enzim ve ko-enzimin yapısında bulunurlar. TH birçok enzimin miktarında artış yapması nedeni ile dokuların vitamin ihtiyaçları artar. Bu sebeple hipertiroidizmde fazla miktarda vitamin alınmaz ise göreceli olarak vitamin yetersizliği oluşabilir. TH fazlalığında suda eriyen vitaminlerden tiamin, riboflavin, B<sub>12</sub> ve C vitaminlerine olan gereksinim artar. Karotenden A vitamini sentezi ve A vitaminin retinene dönüştürülmesi için TH ihtiyaç vardır bu sebeple hipertiroidizmde A vitamini eksikliği görülebilir.<sup>16,19</sup>

#### **2.1.5.5. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

TH genel olarak fetal ve doğum sonrası süreçte normal beyin gelişiminde, MSS gelişim hızına ve hızın ayarlanmasında anahtar rol oynar. Fetus bağımsız olarak kendi tiroid fonksiyonunu geliştirmeden önce, erken maternal tiroid hormonlarına bağlıdır. Tiroid bezi, embriyoda 3. haftanın sonunda beliren tiroid taslağından gelişir. Tiroid bezi ve periferik olayların ilişkisi ve bir bütün olarak sistemin hipotiroidizmi devam ettirme olanağı adenohipofiz kaynaklı TSH aracılığı ile sağlanır. Fetus 11.haftasından sonra büyük oranda kendi tiroid sentezinden sorumludur. TH'nin beyinin normal gelişim sürecindeki etkisi çok önemlidir. Özellikle fetusun gelişme sürecinde dendrit formasyonu, bazı nükleuslardaki nöronların ve bazı sinir yollarının gelişmesi gibi MSS üzerinde önemli morfolojik etkilere sahiptir. On beşinci neonatal günden önce TH'nin kullanılması, TH yetersizliğinde gelişen beyin ve iskelet anomalilerini düzeltebilir. Bugünden itibaren değişiklikler geri dönüşümsüz hal alır ve düzelmez; bu da, özellikleri arasında mental retardasyon ve küçüklük bulunan kretinizm hastalığı ile sonuçlanır. Eğer hormon eksikliği gebeliğin ilk trimesterinde var ise, çocuğun görsel dikkati, görsel işlevi

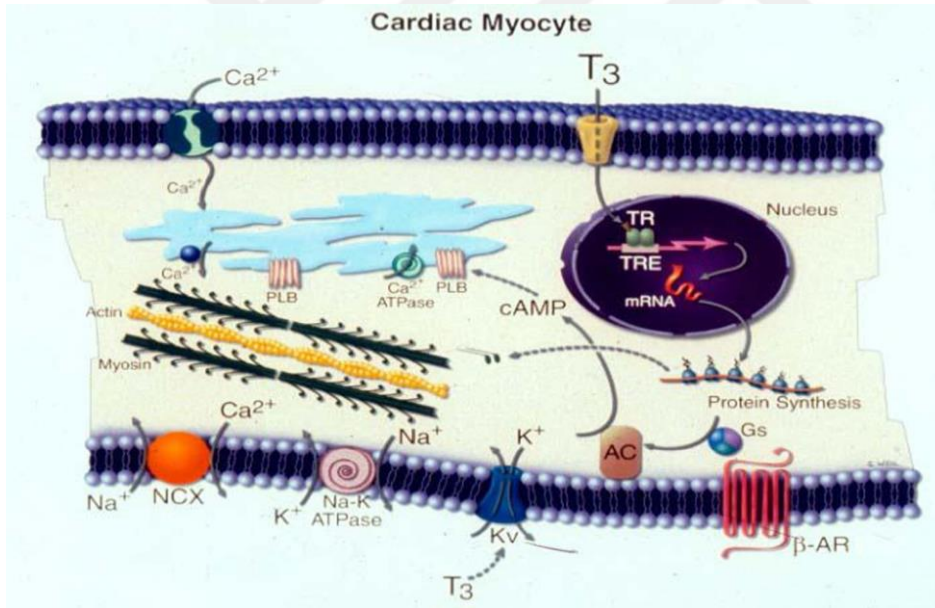
ve kaba motor becerilerinde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte TH'nın duygu, durum ve davranışı düzenleyen varsayılan nörotransmitter sistem üzerine etkisi vardır. Çalışmalar, TH'nın trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilen bazı depresyonlu hastalarda klinik cevabı hızlandırıcı etkilerini artırmaktadır. Yetişkin insanlarda TH eksikliğinde en belirgin özellik entellektüel fonksiyonlarda yavaşlık iken, hafıza zayıflığı, tek başına bir şeye karar verememe, zihinsel ve düşünsel fonksiyonlarda gerilemeye de sık rastlanır. TH fazla salgılanan kişilerde irritabilite, kas tremoru, endişe, anksiyete ve paranoya gibi durumlar gelişebilir.<sup>18,21,22</sup>

#### **2.1.5.6. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkisi**

Spontan oluşan hipertroidi ve hipotroidli hastalarda yapılan araştırmalar TH kalp ve kardiovasküler sistemi derinden etkilediğini göstermektedir. Uzun yıllardır kabul edilen bir gerçektir ki troid hastalığının birçok karakteristik ve genel işaret ve semptomları troid hormonunun kalp ve kardiovasküler sistemi etkilemesinden kaynaklanıyor.<sup>23</sup>

Tiroid hormonları anormallikleri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki hipotiroidizmde ateroskleroz ve hipertiroidizmli kişilerde atrial fibrilasyon riskini gitgide artırmaktadır. TH kalp üzerindeki major etkilerini T<sub>3</sub> aracılığı ile göstermektedir. Genel olarak sistolik kasılmanın gücünü ve hızını, diyastolik gevşemenin hızını artırmaktadır. Buna ek olarak T<sub>3</sub> vasküler dirençte azalma ve koroner arterlerde anjiyogenezde artışa neden olur.<sup>24</sup> Yüksek dozda TH salınımı beden ısısında hafif yükselme yapacak kadar ısı üretimine neden olur. Metabolizmanın artması ve meydana gelen fazla ısının kaybı için kan akımında artış meydana gelir. Metabolizmanın artışı metabolizma artıklarının dokuda artmasına neden olur. Bu etkiler çoğu vücut dokusunda vazodilatör etki yapar. TH ve katekolaminlerin doğrudan etkisiyle kalp dakika volümü artar, nabız basıncı ve kalp hızı yükselir, dolaşım zamanı

kısalır. Tiroid hormonu kendine özgü adenil siklaz-cAMP sistemini aktive ederek bu tür etkileri yapar.<sup>16,19</sup> İnsanlarda ve deney hayvanlarında hipertroidizmde kardiyak kütlelenin büyümesi bilinen bir gerçektir. Kalbin iş yükü arttığında ve sürekli kan hacminde fazla yüklenme olduğunda ventriküler kütlede genişleme olur yani hipertrofi gelişir bu aslında vücudun eksikliği gidermek için yaptığı bir adaptasyondur ki sondan ayrıştırılmış kardiyak miyositteki protein sentezini artırır. Önceki çalışmalar gösteriyor ki, hipertroidizmde sistemik basınç azalırsa pulmoner basınç artar. Bu artış sağ ventriküldeki gerilimi artırır ve bu durumda ventrikülün iç kütlelenin ve içindeki basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak bu durum sağ kalp yetmezliğine, boyun venlerinde genişlemeye ve periferal ödeme neden olur.<sup>25</sup>



Şekil 2.5. T<sub>3</sub>'ün kalp kası üzerindeki etkileri.

### 2.1.5.7. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

TH gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenlerler. İştahın artması ve fazla besin alınması tiroid hormon fazlalığında sık görülen bir semptomdur. Hipertroidizmde iştahta ve beslenme miktarında artış ile birlikte sindirim sıvılarının salgılanma hızında ve gastro intestinal sistem hareketlerinde artma meydana gelir. Motilite artışı ishale

neden olurken hipotiroidizmde barsak geçişinde yavaşlama meydana gelir ve kabızlık ortaya çıkar.<sup>16,18,19</sup>

#### **2.1.5.8. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi**

TH, metabolizma hızının artışı ile birlikte oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler ventilasyonun derinlik ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyarır vesolunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşısolunum cevapların korunmasını sağlarlar. Solunum kas fonksiyonlarında TH tarafından düzenlenir. TH fazlalığında kaslarda oluşan zayıflık vital kapasitenin azalmasına neden olur. Tiroid hormon fazlalığında hiperventilasyon görülürken eksikliğinde hipoventilasyon meydana gelir.<sup>18,19</sup>

#### **2.1.5.9. Kas Sistemine Etkisi**

TH hafif artış kasların cevabını güçlendirirken hormon miktarının çok yüksek olması protein yıkımını arttırarak kasların zayıflamasına neden olur. Bu sebepleTH fazlalığı bulunan kişilerde merdiven çıkarken ve bacakları uzatmış halde zorluk çektikleri gözlenir. Hipertiroidizmin tipik bulgularından biride ince kas tremorlarıdır. Ayrıca TH sinapslardaki uyarıcı etkisi uyumakta güçlüğe neden olur. Hipotiroidide ise aşırı derecede uyku basması ile günde 12-14 saat süren uyuma hali gözlenir.<sup>16,18</sup>

#### **2.1.5.10 Endokrin Sistem Üzerine Etkisi**

Tiroid hormonları bazı hormonların üretimini, cevabını ve metabolik klirensini değiştirir. TH artışı glikoz metabolizmasını hızlandırması nedeni ile pankreasında insülin salınımını artırması gerekir. TH kemik döngüsünü uyararak birçok metabolik aktiviteyi artırır ve buna cevap olarakta PTH (paratiroid hormon) gereksinimide artar. TH eksikliği çocuklarda growth hormon salgılanmasını bozarak boyuna büyümeyi yavaşlatır. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızının artması önhipofizden geribildirim mekanizmasıyla adrenokortikotropik hormon yapımında

artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artışına yol açar. Kadınlarda TH eksikliği adet düzensizlikleri oluşturarak menoraji ve polimenoreye neden olur.<sup>16,18</sup>

### **2.1.6. Tiroid Hastalıkları**

Tiroid hastalıkları hormon eksikliği veya hormon fazlalığının sebep olduğu belirti ve bulguları ile ortaya çıkarlar.<sup>17</sup> Tiroid bozuklukları endokrin sistem olguları arasında %30-40'luk görülme oranı ile en yaygın hastalıklar arasında yer almaktadır. Tiroid hastalıkları prevalansı çoğunlukla iodonun diyetdeki kullanım oranı ve yaşanılan bölgedeki iyota ulaşılabilirliğe bağlıdır.<sup>26</sup>

#### **2.1.6.1. Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm tiroid bezinin yüksek konsantrasyonda tiroid hormonlarını üretip salgıladıkları patolojik bir durumdur. Biyokimyasal olarak hipertiroidizm, düşük TSH ve artmış T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> veya her ikisinde artışı ile karakterizedir.<sup>27</sup> Hipertiroidizmin sebepleri arasında tirotoksikoz, toksik guatr, graves hastalığı ve egzoftalmi yer almaktadır.<sup>16</sup> Bazı kuramcılar hipertiroidizmi tirotoksikoz olarak adlandırmayı tercih ederler.<sup>19</sup> Tirotoksikoz, dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik görünüme verilen isimdir. Çoğu zaman tiroid bezinin fonksiyonlarında artışa bağlıdır. Bazen ekzojen TH alımı, enflamatuvar bir durum veya tiroid dışında bir bölgeden TH salgılanmasına bağlı da olabilir.<sup>28</sup> Tiroid bezinin gereğinden fazla hormon yapması ve kana vermesi sonucu vücut metabolizma hızı artar. Protein ve depo yağın katabolizması arttığı için hastalarda kilo kaybı vardır.<sup>16</sup> Hipertiroidizmin genel semptomları arasında; uyarılabilirliğin çok artması, ısıya karşı duyarsızlık, terlemenin artması, kaslarda zayıflık, diyare, sinirlilik ve nörolojik bozukluklar, yorgunluk ve uyku problemleri, ellerde tremor sayılabilir. Ayrıca hipertiroidili hastalarda tiroid krizi olarak isimlendirilen yaşamı tehdit eden

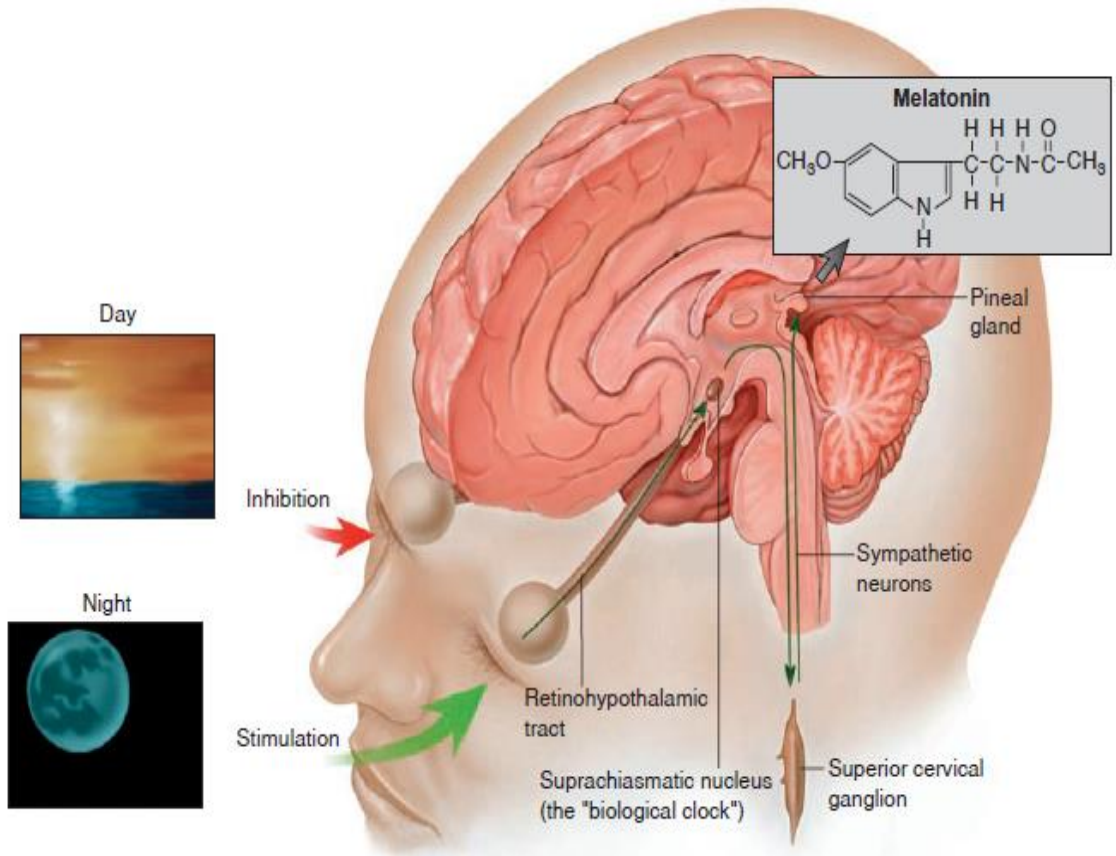
komplifikasyon da geliŒebilir. Bu komplifikasyon miyokard enfarktüsü, enfeksiyonu ya da diğer stres gibi akut hastalık nedeni ile ortaya çıkabilir.<sup>29</sup> Özellikle koroner hastalık yada kalp yetmezliği bulunan hastalarda bu durumu zamanında tedavi etmek kritiktir. Hipertiroidizmin kalp ile alakalı klinik semptom ve bulguları sistolik hipertansiyon, sol ventrikülde kütle artışı, egzersiz intoleransı, angina pektoris ve sistolik murmur; komplifikasyonları inme riski ile birlikte atrial fibrilasyon, kardiyak outputta artış ve kalp yetmezliğidir.<sup>30</sup>

## 2.2. Melatonin

Fransız bilim adamı ve filozof Rene Descartes'in pineal bezi "ruhun oturduğu koltuk" olarak tanımlamış ve ve akıl ile bedenin bağlantı noktası olarak düşünmüştür. Bu tanımlamadan üç asır sonra 1954'te Kitay ve ark.'nın kaleme aldığı "The Pineal Gland" kitabı ve 1958'te Lerner'in epifiz bezinden salınan melatonin hormonunun yapısını keşfetmesi ile pineal bez çalışmalarına öncülük etmiştir. Bu konudaki çalışmalar mevcut zamanda bilimsel makalelerin ardısına medyada da sıklıkla gündem konusu olmaktadır.

Anatomik olarak pineal bez beynin ortasında, üçüncü ventrikülün posterior kısmında yer alan bir salgı bezidir. Pineal bez pinealosit ve nöroglia olarak isimlendirilen hücrelerden oluşur. Pinealositler norepinefrin, histamin, serotonin, melatonin ve dopamin gibi biyolojik aminleri ayrıca LHRH, TRH, somatostatin, arginin, vasopressin gibi peptidleri sentezlerler. Hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN), sempatik nöronların innerve ettiği pineal bezin hipotalamik kontrolü ile pineal bezden melatonin salgılanmasını düzenler (Şekil 2.6). Pineal bez uyarılmasında sempatik sinir sistemi daha baskın olmakla birlikte nöronların pineal beze gelişi internal karotid sinir aracılığı ile dir. SCN aynı zamanda vücudun sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesi için birincil merkezdir. SCN'deki sinirsel aktivite 24 saatlik bir döngüde

otomatik olarak değişir, ancak SCN aktivitesini gündüz / gece döngüsünü takip etmek üzere senkronize etmek için ortamdaki aydınlık / karanlık değişikliklerin yapılması gerekir. SCN'nin aktivitesi ve dolayısıyla melatonin salgısı, karanlık ile birlikte artmaya başlar ve gece ortasında zirve yapar. Gün boyunca, göz retinasından hipotalamusa (şekil 2.6) kadar sinirsel yollar, SCN'nin aktivitesini baskı altına alıp, pineal sempatik uyarımı azaltır ve melatonin salınımını azaltır. İnsan organizmasında çokça kan damarı ile evreli olan pineal bez, böbreklerin ardından kan akışı dakikada dört mililitre/gr olmak üzere ikinci en fazla kanlanan yapıdır. Yapılan radyolojik alımlarda pineal bez hacminin yaşamın ikinci yaşında doğuma göre iki kat arttığı sonra da sabit seyrettiği ortaya konmuştur.<sup>6,17</sup>



şekil 2.6. Melatonin sekresyonu ve kimyasal yapışı.<sup>17</sup>

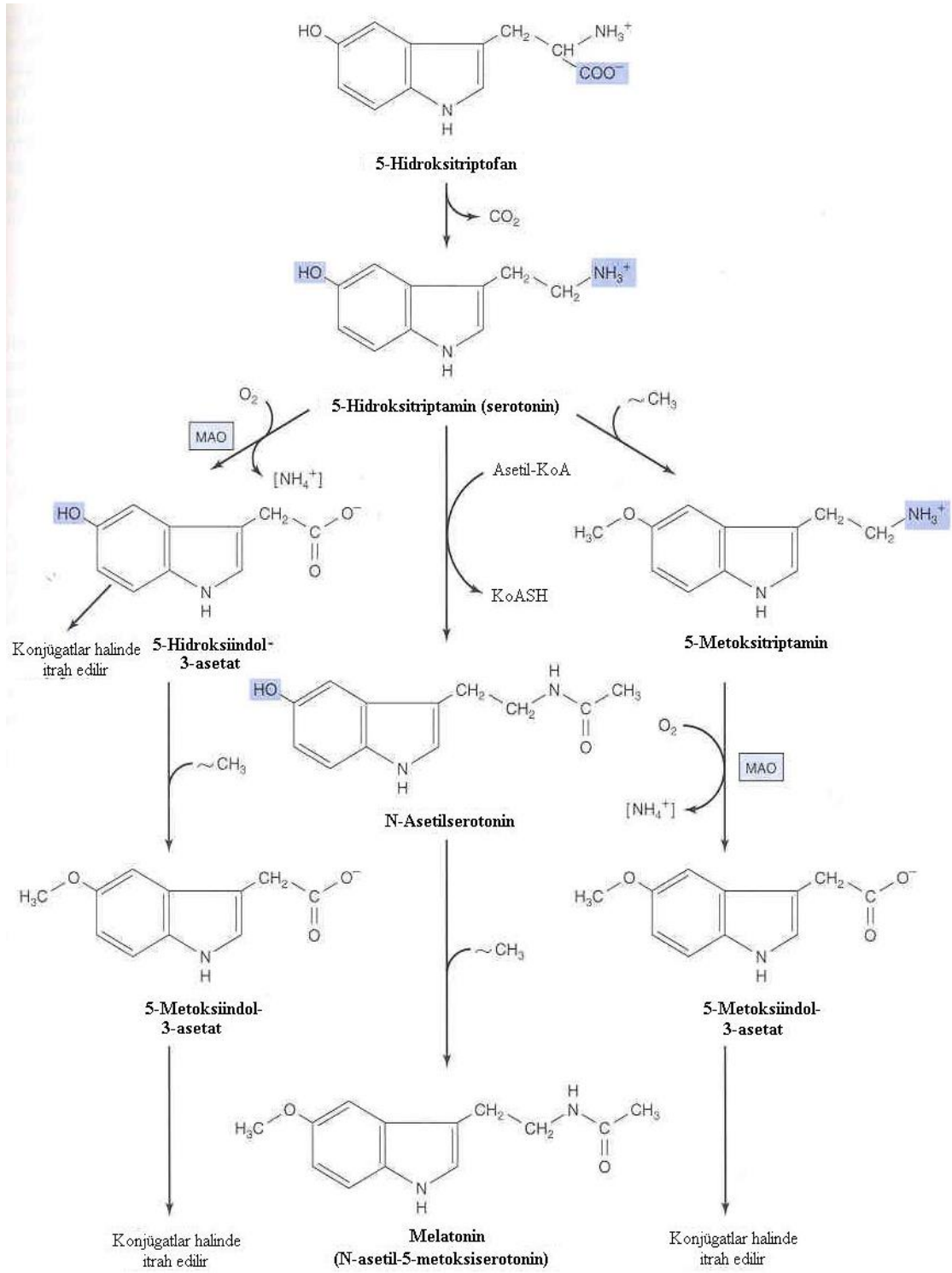
Melatoninininsığır pineal bezinden ilk olarak keşfi Lerner ve ark. tarafından 1958’de gerçekleşmiştir.<sup>31</sup> Melatoninin bu dönemde tanımı “*melanophorecontracting hormon*” olarak yapılmış ve kurbağa derisindeki melanoforların beyaz görünüőe neden olduğu için mela- ön eki ile, serotonininden türediği için -tonin son eki birleştirilmesi ile bu isim verilmiştir.<sup>32</sup> MEL, memelilerin öncelikle pineal bez olmak üzere over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve mide bağırsak sisteminden sentezlenip salınan bir hormondur.<sup>33</sup> Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda enterokromofin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salgılanmaktadır. Nitekim melatoninin postprandiyal plazma düzeyinde ki artış öğün sonrası hipnotik etkisiyle ilişkisini doğrulamaktadır. Safrada sentezlenen melatonin ise okside kolesterol türevlerine ve safra asidine karşı safra yollarının mukozasını ve epitelini oksitdatif hasara karşı korumaktadır.<sup>34</sup>

### **2.2.1. Melatonin Sentezi ve Metabolizması**

Pineal bez elektriksel sinyalleri hormonal sinyallere eviren nöroendokrin bir dönüştürücü olarak görev yapar.<sup>6</sup> MEL sentezipineal bezin dolaşımdan triptofan alması ile başlar. Bir indol aminoasidi olan triptofan, esansiyel bir aminoasit olup, dışarıdan besinler ile alınmaktadır.<sup>35</sup> Pineal bez ile dolaşım sistemi arasında kan-beyin bariyeri olmadığı için plazmadaki triptofan pinealositlere kolayca ulaşır<sup>36</sup> Ekzojen triptofan verilmesi, dolaşımdaki melatonin seviyesini artırır. Triptofan aminoasiti çoğunlukla indol metabolizmasında, az oranda ise protein sentezinde kullanılır. Triptofan, pinealosit hücrelerinde triptofan hidroksilaz enzimi aracılığı ile 5HidroksiTriptofan’a hidroksillenir bu ise 5-hidroksitriptofan, aromatik-L-aminoasid dekarboksilaz (Dopa

Dekarboksilaz) ile 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dekarboksillenerek dönüştürülür. Pineal bez, vücuttaki en zengin serotonin konsantrasyonu ihtiva eden organdır. Serotonin, N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile N-asetil serotonine daha sonra hidroksi-indol-0-metiltransferaz etkisi ile melatonine (N-asetilmetoksitriptamin) dönüşür.(Şekil2.2).<sup>4,36</sup>





**Şekil 2.7.** Melatoninin biyosentez ve metabolizması. ([NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], transaminasyonla; MAO, monoamin oksidaz.)<sup>37</sup>

Pinealektomi ile plazma melatonin düzeyinde azalmakta fakat tamamen sıfırlanmamaktadır. Bu durum melatonin üretiminin yalnızca pineal bezde olmadığını

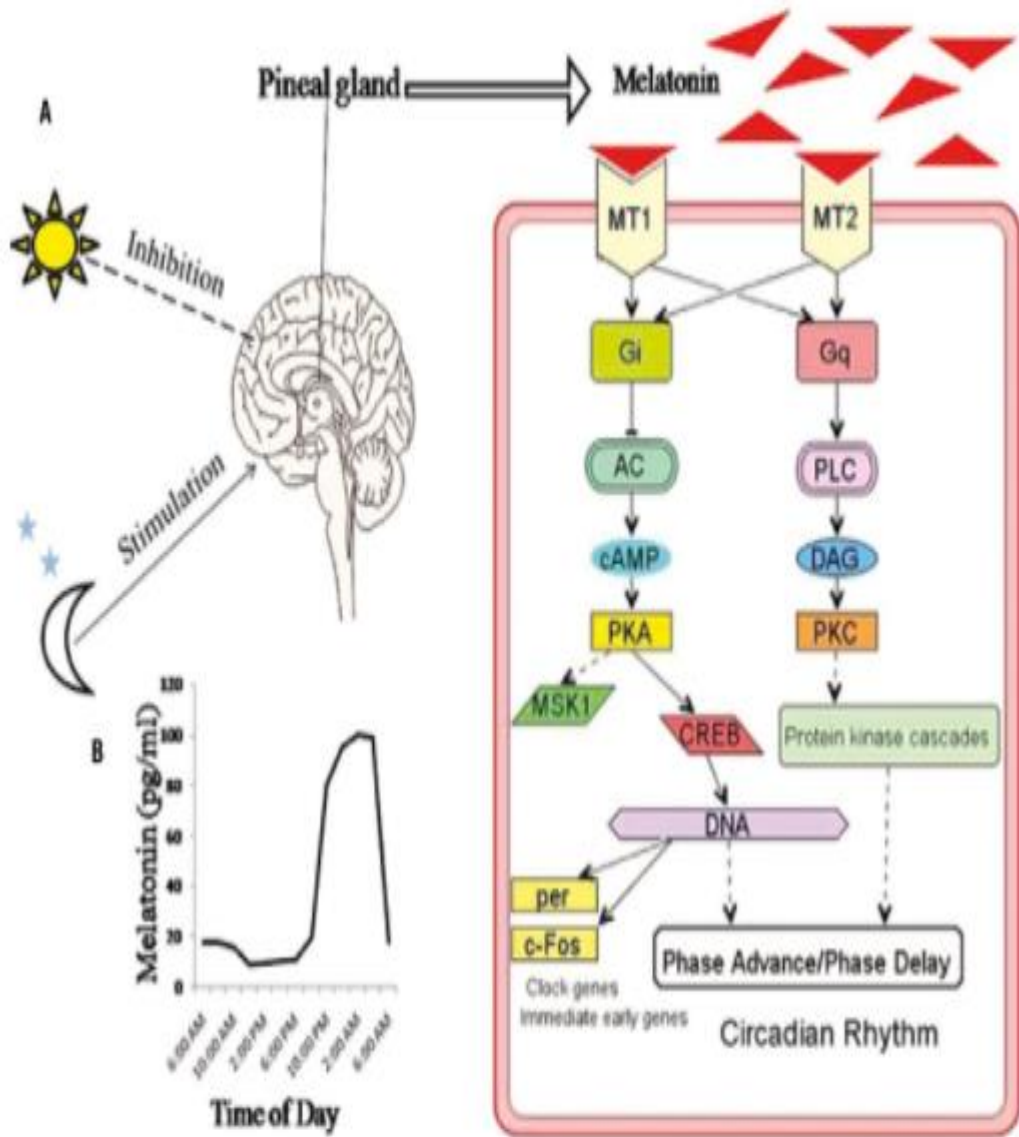
kanıtlamaktadır. Diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinden APUD'da (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) MEL üretimi olduğu bildirilmiştir. Bu hücrelerin ayrıca bronşlarda, karaciğer, böbreküstü bezi, thmus, tiroid bezi, plasenta ve over ile testislerde bulunduğu rapor edilmiştir. MEL sentezinin mast hücreleri, lökositler, NK hücrelerinde de olduğu araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir.<sup>6,38</sup> Fakat epifiz bezi dışındaki dokulardan salgılanan melatoninin hücreler arası iletişimin regülasyonunda parakrin olarak rol aldığı tespit edilmiştir.<sup>38</sup> Son yıllardaki bazı araştırma bulguları SCN'un da MEL sentezleyebildiği fakat pineal bez kadar önemli bir sirkadiyan ritm olmadığını bildirmişlerdir.<sup>39</sup> Gün içinde, ışığa maruziyette pineal bez ve presinaptik sinir sonlanmalarında serotonin miktarı en yüksek seviyede ve devamlı olarak depolanmaktadır. Karanlıkta ise SCN'un uyarısı ile sinir uçlarından norepinefrin salınımı en yüksek seviyede olmaktadır. Norepinefrinin %85'i postsinaptik pinelosit membranında bulunan beta adrenerjik reseptörlerine ve geri kalan %15'i ise alfa adrenerjik reseptörlerine bağlanarak uyarmaktadır.  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile adenilat siklaz enzimi aktive olur ve cAMP miktarı artar. Daha sonra melatonin sentezinde rol oynayan NAT enzimi aktifleşerek MEL sentezi artar. Eğer hem  $\alpha$  hem de  $\beta$  adrenerjik reseptörleri uyarılır ise cAMP miktarı ve MEL sentezinde artış olur.<sup>36</sup> MEL, sentezlendikten sonra depo edilmeden hızlı bir şekilde kapillerler ile dolaşım sistemine ve beyin omurilik sıvısı, tükürük, safra gibi vücut sıvılarına lipofilik özelliğinin yüksek olması sebebiyle dağılım gösterir. Bu sıvılardaki melatonin konsantrasyonu plazma düzeyinden birkaç kat daha yüksektir.<sup>40</sup>

Melatoninin temel olarak karaciğerde metabolize olmaktadır. Karaciğerde melatonin mikrozomal enzimler tarafından 6- hidroksimelatonine dönüştürülür. Bu madde böbrekler aracılığı ile sülfat glukuronik aside bağlanarak idrar ile vücuttan itrah edilir. Melatoninin idrardaki metabolik son ürünü olan 6-sülfatoksimelatonin,

melatoninin sentez ve yıkımını gösteren iyi bir moleküldür.<sup>41</sup> MEL'in geriye kalan yaklaşık yüzde birlik oranı ise metabolize olmadan direkt atılır.<sup>5</sup>

### **2.2.2. Melatonin Reseptörleri ve Etki mekanizması**

Literatürde melatoninin taşınma ve yarılanma ömrü ile alakalı farklı bilgilere rastlanmakla birlikte melatonin miktarının %60-70'i kanda albümin proteinine bağlanarak taşınır ve yarılanma süresi 3-45' kadardır.<sup>5,41</sup> Melatoninin insan ve memelilerde farmakolojik ve kinetik gruplara ait G proteine bağlı MT1 ve MT2 olarak tanımlanan iki farklı membran reseptörü bulunmuştur. Ayrıca insanda rastlanmayan MT3 reseptörü amfibi ve kuşlarda bulunmuştur. MT1 reseptörleri, sinirsel aktiviteyi düzenleme, arteriyel vazokonstriksiyonu sağlama, kanser hücrelerinde çoğalma, üreme ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesine aracılık etmekle birlikte hipofiz bezinin pars tuberalis alanında ve hipotalamusun SCN'inde tespit edilmiştir. MEL'in MT2 reseptör etkinleşmesi, suprakiazmatik çekirdeğin nöronal aktivasyonu, sirkadiyan ritmin regülasyonu, retinada dopamin salınımı inhibisyonu, arteriyel vazodilatasyonda artış, akyuvar göçünün inhibisyonu ve immun sistemin etkinleşmesine neden olur. MT2 reseptörü gözün retina kısmında ve MT1 ve MT2 reseptörlerinin serebellum, retinal yollar ve ganglion hücrelerinde varlığı rapor edilmiştir.<sup>5,41,42</sup> Ayrıca Moğulkaç ve ark. MEL'in reproduktif sistem ve tiroid fonksiyonları üzerine inhibisyon etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>43</sup> Melatonin, hedef doku ve hücrelerde bulunan özgül reseptörler ile etkilerini göstermektedir. Vücutta retina, beyin, hipofiz primer olmak üzere periferik dokuların çoğunda (dalak, eritrosit, lökosit, tiroid bezi, timus, plasenta, endometrium ve gastrointestinal sistem vs.) bu reseptörlerin varlığı rapor edilmiştir.<sup>5</sup>



Şekil 2.8. Melatonin reseptörleri sinyal yolları.<sup>44</sup>

Kalp damar sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerin son yıllarda artması ve hipertansiyonun çok yüksek bir yayılım göstermesi nedeni ile son yıllarda melatonin ve KVS ilişkisi araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Özellikle kalp damar sisteminde melatonin reseptörlerinin varlığının ortaya konulması dikkatleri melatonin üzerine çekmiştir.<sup>45,46</sup> Yapılan çalışmalarda melatonin reseptörlerinin kalbin apeksinde ve sinoatriyal düğümde de eksprese olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup>

### **2.2.3. Melatoninin Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Birçok çalışma sonucunda MEL'in ritmik özellikte olan birçok biyolojik fonksiyon (beden ısısı, ventilasyon, dolaşım sistemi, reproduktif sistem vs.) üzerine etkisi olduğu bilgisi elde edilmiştir. Çoğunlukla MEL'in birçok fizyolojik olay uyumunda zamana uyumu regüle ettiği ifade edilmektedir. MEL'in organizmadaki etkileri iki gruba ayrılabilir. Birincil olarak vücutta yüksek miktarda pineal bezden salgılanan MEL'in sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi, ikincil olarak ise anabolizma üzerine olan etkileridir. İnsanda MEL miktarındaki artış, artan ısı kaybı ile birlikte beden ısısında azalma, kardiyak debide azalma, uyku-uyanıklık hallerinde bozulma ve immün duyarlılıkta artma ile birlikte dir. Sonuç olarak biyolojik ritimlerin oluşmasına yardımcı olan melatonin hormonunun uyku/uyanıklık dngüsünün düzenlenmesinde biyolojik saat olarak etkin bir hormon olduğu görülmektedir.<sup>5,6</sup>

#### **2.2.3.1. Melatoninin Kardiyovasküler Üzerine Etkisi**

Lerner ve ark. 1958'te melatoninini tanımladıklarından beri bu hormonun kardiyovasküler sistemide içeren birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir.<sup>48</sup> Melatoninin kan basıncı, miyokard kontraktilesi ve antioksidan kapasitesi artışı üzerine etkileri vardır. Kalpte ve arterlerde melatonin reseptörleri keşfedilmiştir. Ayrıca çeşitli patolojik durumları içeren non-dipper hipertansiyonlu hastalarda melatonin seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.<sup>49</sup> İnsanın fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlarının gösterdiği davranışlar 24 saatlik zaman dilimi boyunca düzenli bir şekilde tekrarlamaktadır. Bir gün içerisinde devam eden aydınlık/karanlık döngü, insan sirkadiyen ritminin kontrolünü sağlayan birincil çevresel etkidir. Hipotalamusta ki SCN adeta sirkadiyen saat gibi görev yapar. SCN'deki MEL reseptörlerinin mevcudiyeti MEL'in sirkadiyen ritmin kontrolünde önemli görev

üstlendiğini göstermektedir. Kalp farklı fizyolojik veya çevresel koşullara göre günün farklı saatlerinde performansını değiştirerek adaptasyon sağlar. Bu adaptasyonda hem periferik hemde santral kaynaklı birçok sinirsel ve endokrin faktörün etkisi vardır. Kardiyovasküler sistem sirkadiyen ritmini gösteren en önemli göstergeler; kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonustaki değişikliklerdir. Gece kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonuste azalma meydana gelir. Kardiyovasküler aktivitedeki azalma kısmen otonomik aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler sistem sirkadiyen ritmine bağlı olarak belli dönemlerde kardiyak ve serebral olaylarda artış meydana gelir.<sup>6</sup> Melatonin ve kalp damar sistemi sirkadyen ritmi birbirleri ile yakın bir ilişki sergilemektedir. Kalp damar sisteminin sirkadiyen ritminde aksaklıklar ya da bozukluk meydana geldiği zaman kardiyak patolojilerden; MI, ani kalp ölümü, geri dönüşlü miyokard iskemisi gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MI ve ani ölüm riski bulunan kalp hastalarında MEL seviyesi normalden az olduğu düşük saptanmıştır.<sup>7</sup> Sıçanlarda yapılan bir çalışmada sabit ışık uygulaması yapılan pineal bezi rezekte edilen deneklerin nabız sirkadyen ritmi, kontrolekiyasla normalden sapmalar olduğunu göstermiştir.<sup>6</sup> Başka bir çalışmada ise insanlarda gece ışık uygulamasının kalp hızı sirkadiyen ritmini bozduğunu gösterilmiştir.<sup>50</sup> Çalışma sonucunda ise MEL'in nabız sirkadyen değişikliklerini etkileyebileceğini tespit edilmiştir. Deney hayvanlarında sabit ışık varlığında sirkadyen ritim supresse edildiğinde, ekzojen MEL uygulamasının, kan basıncı sirkadyen ritminde değişiklik oluşmazken, nabızda ise kısmen sirkadyen ritime benzerlik etki gösteren bir sonuç bildirilmiştir.<sup>51</sup> İnsanlarda kalpteki hız değişimleri ile ilgili çalışılan bir araştırmada ağızdan MEL takviyesinin yatar durumda kalp vagal tonusunda artışa paralel nabız ve tansiyonda düşme gözlemlendiği, serum norepinefrin ve L-dopamin miktarında azalma olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu etkinin MEL'in sempatik tonüste baskılama yapmasına bağlamışlardır. Fakat kişi yatar pozisyonundan

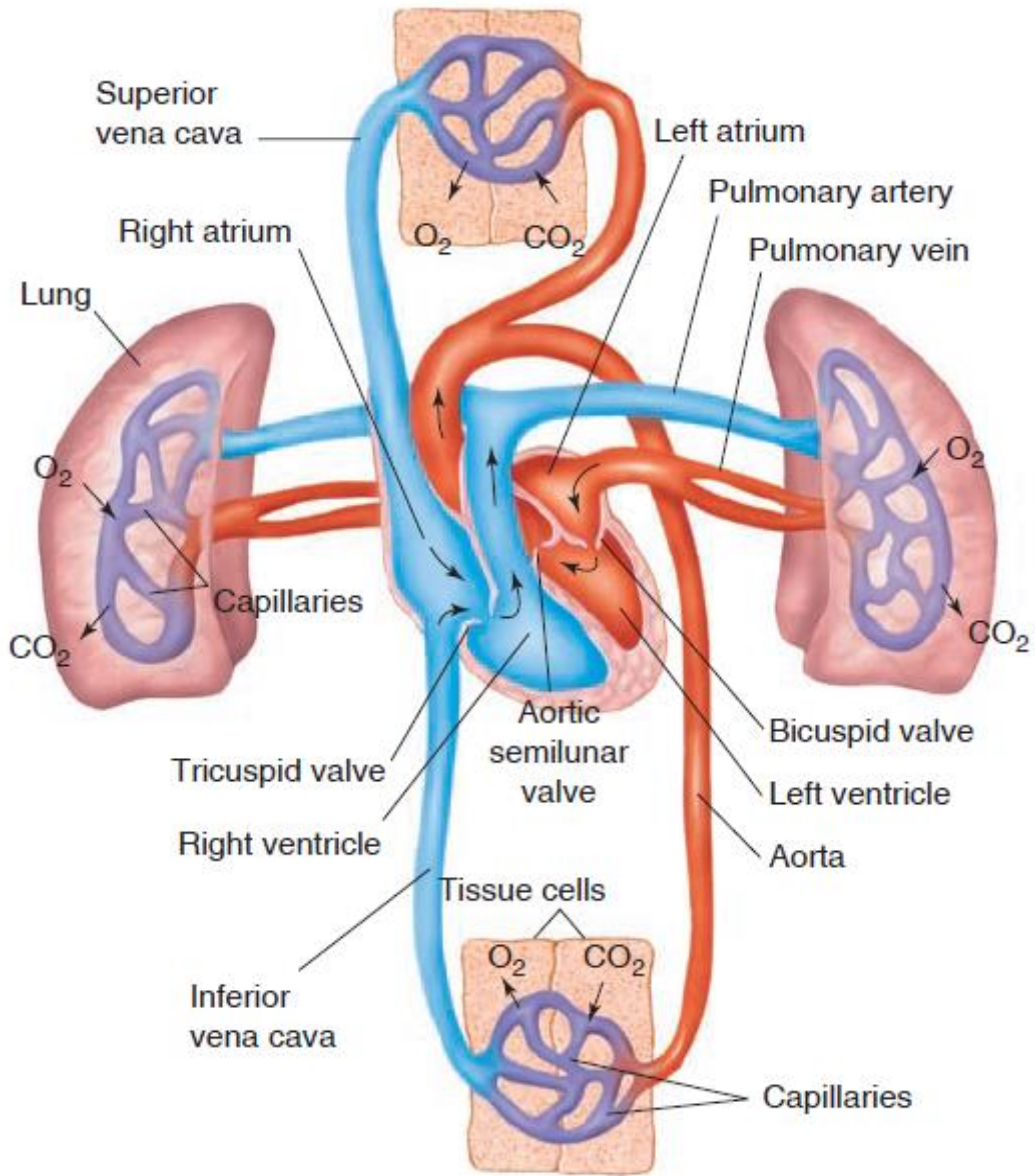
kalktığı zaman bu etkinin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir.<sup>6</sup> Yapılan insan çalışmalarında gösterilmiştir ki melatonin uygulamasından 90 dakika sonra kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde düşüş meydana gelmektedir.<sup>52</sup> Hipertansiyonlu hastalarda yalnızca MEL takviyesinin kan basıncında düşüşe ve artannabız ve kan basıncındaki sirkadyen ritiminin düzelmesinde katkı sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak hipertansif bireylerde MEL takviyesinin sempatik sistem inhibisyonu ve postsinaptik alfa1 adrenerjik alıcı blokajı kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.<sup>6</sup> Tavşan ve rat aortalarında yapılan bir çalışmada yüksek doz melatonin ( $10^{-5}$ - $10^{-3}$  mol/l) konsantrasyonlarının kontraksiyonları inhibe ettiği raporlanmıştır. Ayrıca melatoninin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkilerinin olduğuna dair deliller vardır.<sup>53</sup> Bununla birlikte düşük doz MEL'in ( $10^{-11}$ - $10^{-7}$ M) norepinefrinin indüklediği vazokonstriktif yanıtı artırdığı rapor edilmiştir.<sup>54</sup> Hipertansiyonlu hastaların tedavisinde gece MEL takviyesinin kan basıncı regülasyonunda daha iyi sonuçlar alındığı ifade edilmiştir. MEL'in kan basıncı sirkadyen ritmi üzerine olan etkisinde birlikte kullanıldığı antihipertansif ajanın önemli rolü vardır. Pineal bezi çıkarılan ratlarda damar tonüsünde artış meydana gelmektedir. İnsan çalışmalarında MEL uygulamasının ardından tansiyon, vasküler tonus ve NE seviyesinde azalış tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

### **2.3. Dolaşım Sistemi**

Kanın kardiyovasküler sistemden meydana gelen kapalı bir sistem içerisinde yaşam boyu durmaksızın hareketi dolaşım olarak tanımlanmaktadır.<sup>55</sup> Dolaşımın temel işlevi, dokuların gereksindiği besinleri taşımak, artık ürünleri uzaklaştırmak, hormonları bedenin bir yerinden diğer bölümüne taşımak ve genel olarak doku sıvı bileşimini hücrelerin yaşaması ve en verimli biçimde işlev yapabilmesi için homeostatik koşullarda tutmaktır. Birçok dokudaki kan akım hızı, kendi ihtiyaçlarını karşılayacak

şekilde düzenlenir. Kardiyovasküler sistem ise dokulara gerekli olan kan akımını sağlamak için kardiyak debi ve arteryel kan basıncındaki değişimleri kontrol eder.

Dolaşım, akciğerlerde gerçekleşen pulmoner dolaşım sistem ve vücudun diğer bölümlerinde gerçekleşen sistemik dolaşım olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 2.9). Sistemik dolaşım akciğerler dışındaki bütün organların ihtiyaçlarını karşıladığı için, büyük dolaşım ya da periferik dolaşım olarak da adlandırılır.<sup>16</sup>



Şekil 2.9. Sistemik ve pulmoner sistem dolaşım sistemi.<sup>17</sup>

### 2.3.1. Dolaşım Sisteminin Fonksiyonel Bölümleri

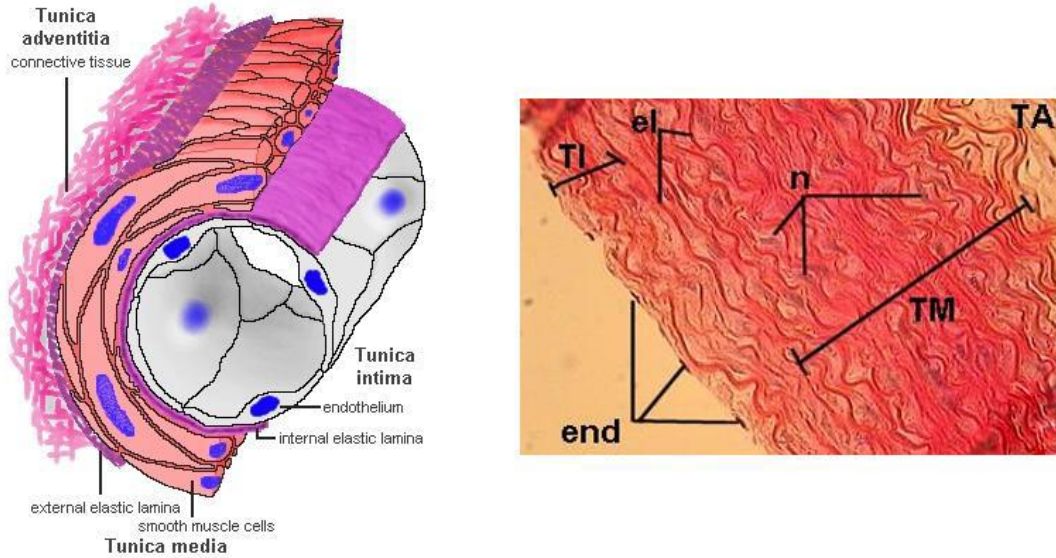
Damar ağı dolaşım sisteminin bölümlerinden olup görevi, kanı organizmanın farklı bölümlerine iletmek ve periferdeki kanı kalbe geri götürmektir. Kan damarlarında öncelikle kalbin pompalaması ile ilerler, vücuttan kalbe geri dönüş sırasında ise diyastol esnasında arteriyel duvarların elastik geri çekilimi, venlerin iskelet kası kontraksiyonu ile sıkışması ve inspirasyon esnasında toraksda oluşan negatif basınç kanın kalbe doğru geri dönüşüne yardım eder. Beş tipte kan damarı vardır. Kan damarları kanı dokulara yüksek basınç altında taşıyan ve güçlü bir damar çeperine sahip olan *arterler*, artar damar sisteminin son ucu olan ve içinden kanın kılcal damarlara gönderildiği denetleme kapağı olarak görev yapan *arteriyoller*, kan ile doku sıvısı arasında besin, sıvı ve diğer maddelerin alışverişinin yapıldığı damarlar olan *kapillerler*, kapillerlerden gelen kanı toplayıp birleşerek daha büyük venleri oluşturan *venüller* ve venüllerden kalbe geri dönen kan için taşıma kanalları olarak görev yapan ve ayrıca büyük bir kan deposu olarak görev yapan *venler* olmak üzere beş fonksiyonel bölümden oluşmaktadır.<sup>16</sup>

#### 2.3.1.1. Vasküler Sistem

Arter ve ven duvarlarında üç katman vardır. İç katman kanla temas eden ilk tabakadır. Damar duvarı ile kan akımı arasında yer alan ve fonksiyonel bir bariyer olarak görev yapan endotel (endothelium) tabaka, hemostaz, damar geçirgenliği ve kan basıncı gibi birçok temel fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır.<sup>19,56</sup> Kılcal kan damarları (kapillerler) sadece endotel tabakadan meydana gelmektedir. Büyük kan damarlarının endotel tabakası üzerinde elastiki ve kollajen ipliklerden bir tabaka ve bunların üzerinde sirküler ve longitudinal olarak yer almış düz kas dokusundan bir tabaka bulunur. Düz kas kasıldığında liflerin organizasyonu nedeniyle lümen çapı daralır ve kan akımı azalır. Gevşeme sırasında tam tersi olur. Damar duvarında yer alan otonom sinir ağı kas liflerini innerve eder. Düz kas lifleri çevrede, sinirlerde ve

dolaşımdaki hormonlarda meydana gelen lokal değişikliklere cevap verir. Orta katmanda ayrıca kan akımı arttığında kan damarlarının kolayca gerilmesini sağlayan bazı elastik liflerde bulunur. Dış katman, konnektif doku ve birçok elastik liften oluşan en dıştaki tabakadır. Bu tabaka venlerde en kalın tabakadır ve düz kas ve elastik liflerden oluşmaktadır. Bu tabaka damarları yerinde tutmaya yardımcı olur ve doku ile doku çevresinden geçerken stabilizasyonunu sağlar.

Kan damarlarının duvarında bulunan üç katman sırasıyla içten dışa doğru endotel ve elastik tabaka beraberince tunica intima, düz kas hücreleri dokusu tunica media ve en üstteki fibröz örtü tunica adventitia olarak adlandırılırlar.<sup>19</sup> (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Aort'un anatomik ve histolojik yapısı. Sol panel: aortun şematik olarak gösterimi. Sağ panel: aortun histolojik kesiti. TI: tunica intima, end: endothelium, el: elastic lamellae, n: smooth muscle tissue, TM: tunica media, TA: tunica adventitia. Sol panel<sup>57</sup> sağ panel<sup>58</sup>.

### 2.3.1.1.1. Arterler

Arterler; elastik arterler, musküler arterler ve arteriyoller olarak sınıflandırılırlar.

**Elastik Arter:** Arterlerin en büyüğü olarak isimlendirilen elastik arterler kalpten musküler arterlere kan transferi yaptığı için iletici arter olarak da adlandırılırlar. Elastik arterlerde kardiyak döngüde oluşan basınç değişimlerine dayanmalarını sağlayan

yüksek yoğunlukta elastik lifler bulunur. Ayrıca diyastolik basıncı sürdürmek için elastik gerçekilim sağlayarak vertirükül gavşediğinde kanı ileri doğru iterler. Bu arterler 2.5 cm çapında büyük arterlerdir. Temel fonksiyonları kanı musküler arterlere iletmektir. Aort, pulmoner arter, brakiosefalik, karotid, subklavyen, vertebral ve common iliak arter elastik arterlere örnektir.

### **Musküler Arter:**

Musküler arterler, orta büyüklükteki arterler ya da dağıtım arterleri, yaklaşık 0.4 cm çapında daha küçük çaplı arterlerdir. Bu arterlerin orta katmanında daha fazla kas vardır. Daha fazla kas içeriği nedeniyle bu arterler kasılarak ya da gevşeyerek besledikleri organın kan akımını değiştirebilirler. Bu nedenle dağıtım arterleri olarak bilinirler. Kolu ve bacağı besleyen arterlere örnektir (brakiyal arter, radial arter)

**Arteriyoller:** Arteriyoller yaklaşık 30 µm (ya da daha az) çapında, kalın, musküler orta katmanları olan arterlerdir. Musküler arterlerle birlikte dolaşımdaki kan akımına karşı olan dirençten sorumludurlar ve direnç damarları olarak bilinirler.

Pek çok dokuya birden fazla arter gider. Aynı dokuyu besleyen iki yada daha fazla arterin dalları birbirleriyle bağlanır. Bu bağlantılara anastomoz adı verilir. Anastomozların bir sonucu olarak, bir arter tıkanıldığında, dokunun kan desteği tamamen ortadan kalkmaz çünkü diğer arter ve ya arterler durumu kompanse eder. Dokuyu bu alternatif kan akımı dokunun kollateral dolaşımı olarak bilinir. Bazı dokulara sadece bir arterle kan gider. Bunlar uç arter olarak adlandırılır. Bu arterler tıkanıldığında doku beslenmez ve nekroze (hücre ölümü) olur.

**Kapillerler:** Kapillerler oldukça geçirgendirler ve su, elektrolit, besin ve gazlar sadece kapiller duvarından geçebilirler. Bu nedenle değişim damarları olarak bilinirler. Kırmızı kan hücresinininkine kadar küçük çapları vardır ve çoğu kez kapillerlere sıkıştıkları için kırmızı kan hücreleri ile birleşik dolaşırlar. Duvarının inceliği, geniş yüzey alanı ve

kanın yavaş hareketi değişimin kolay ve etkili olmasını sağlar. Mikroskobik damarlar oldukları için kaillerlerde kan dolaşımı mikrosirkülasyon olarak bilinir.

Kapillerler bazal membrana bağlı endotel ile çevrilidir. Orta ya da dış katmanları yoktur. Birçok kapillerin hücreler arasında küçük boşlukları olan tam endotelyal çeperleri vardır. Bunlara kesintisiz kapillerler adı verilir. Kesintisiz kapillerler iskelet kasında, düz kasta, konnektif dokuda ve akciğerlerde bulunurlar. Diğer kapillerin endotelyal hücrelerinin plazma zarında su ve daha büyük çözelti maddelerinin geçişine izin veren gözenekleri vardır (pencereli kapillerler). Pencereli kapillerler böbrek glomerülleri, endokrin bezler ve kalın bağırsakta bulunurlar. Karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan diğer kapillerlerin hücreleri arasında büyük gözenekler bulunur(sinüzoidal kapillerler). Plazma proteini ve kan hücreleri gibi büyük partiküller bu gözeneklerden geçer.

Kapiller ağı besledikleri dokudaki metabolik aktiviteye göre bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Böbrek, karaciğer, kaslar ve sinir dokusu gibi yüksek metabolik hızın olduğu dokularda geniş kapiller ağlar mevcuttur. Dokunun aktivitesi azaldıkça kan akımı sadece birkaç kapiller kanalıyla kısıtlı kalır. Doku aktif olduğunda tüm ağ kanla dolar.

Kapiller yatağın yapısal düzeni kan akımında hızlı değişimleri mümkün kılar. Arterioller bölünerek merteriollerini oluşturur. Herbir metarteriol 10-100 kapilleri besler. Metarteriollerin proksimal ucunu çevreleyen düz kas liflerinin kasılıp gevşemesiyle kapillerlere kan akımı düzenlenir. Bazı durumlarda metarteriollerin distal ucu venüle işlek bir kanala doğrudan bağlanır ve pek çok kapiller bu kanaldan dallanır. Oksijen gereksinimi düşük olduğunda kan kapillerlere geçmeden doğrudan bu kanallara geçer. Kan akımındaki bu tür değişimler her bir kapillerin açıklıkta prekapiller sfinkter

olarak bilinen düz kas çemberi ile mümkün olabilmektedir. Bir sfinterin kontraksiyonu o kapillerde kan akımını azaltabilir veya kesebilir.<sup>59</sup>

#### **2.3.1.1.1. Aort**

Kalbin sol ventrikülünün conus arteriosus bölümünden çıkan aort, elastik arterlerden olup en büyük atar damardır. Besin ve oksijenden zengin olan kanı arteryel sisteme dağıtır ve yüksek kompliyansı sayesinde pulsatil basıncı tamponlar. Aorta, Pars ascendens aorta (çıkan aorta), arcus aorta ve pars descendens aorta (inen aorta) olmak üzere üç bölümden meydana gelmektedir.<sup>60</sup> Pars descendens aorta göğüs boşluğunda pars torasik aorta ve karın boşluğunda pars abdominalis aorta olarak adlandırılır.<sup>61</sup>

#### **2.3.2. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi**

Kan damarları, damar yüzeyine gelen kimyasal ve fiziksel uyarıları algılayarak bu uyarılara cevap verebilme yeteneğindedirler. Vasküler tonusun düzenlenmesinde başlıca lokal (yerel), humoral ve sinirsel mekanizmalar rol almaktadır.

##### **2.3.2.1. Dolaşımın Lokal Düzenlenmesi**

Çoğu dokuda kan akımı dokunun metabolik gereksinimine göre otheregülasyon ile ayarlanır. Oksijenin dokulara taşınması, glikoz, protein, lipid gibi besinlerin dokulara taşınması, karbondioksit ve hidrojen iyonunun uzaklaştırılması, dokulardaki diğer iyonların yoğunluklarının dengelenmesi, çeşitli hormon ve özgül moleküllerin farklı dokulara transferi gibi faktörlerden dolayı dokuların kan akımına ihtiyacı vardır.

Lokal kan akımı akut kontrol ve uzun süreli kontrol olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

*Akut kontrol*, arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin daralma yada gevşeme gibi lokal konstriksiyonlarındaki hızlı değişiklikler ile gerçekleştirilir ve saniyeler ya da dakikalar arasında görülür.

*Uzun süreli kontrol* ise, günler, haftalar hatta aylar içerisinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler anlamına gelir. Dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde uzun sürede meydana gelen değişiklikler daha iyi sonuç verir.<sup>16</sup>

Damar endoteli yalnızca pasif difüzyon bariyeri olmamakla beraber vasküler tonus ve homeostazisin sürdürülmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Endotelyal hücre tabakası damar düz kas hücrelerini kasacak veya gevşetecek vazo-aktif maddeleri üretmektedir bu nedenle endotel, kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol üstlenmektedir. Endotelden üretilen vazo-aktif maddelerden en güçlü olanlar şunlardır; prostaglandinler, nitrik oksit (NO) olarak da bilinen endotel-kaynaklı gevşetici faktör (EDRF), anjiyotensin II ve endotelin.<sup>62</sup> NO, eşleşmemiş bir elektrona sahip olup yüksüz bir moleküldür. Bu sebeple hücre zarlarından kolayca geçebilir ve hızlı reaksiyona girer.<sup>63</sup> Yarılanma süresi yaklaşık olarak 20-30 saniyedir. Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), siklooksijenaz (COX) enzim aktivasyonu ile araziidonik asitten sentezlenir ve yarılanma ömrü yaklaşık olarak 10 saniyedir.<sup>64</sup> Hem NO, hem de major prostaglandin olan PGI<sub>2</sub> vasküler tonus üzerine vazodilatör etki gösterirler ve aynı zamanda hemostaz kontrolünde trombosit agregasyonunun inhibisyonuna neden olurlar.<sup>65</sup> PGI<sub>2</sub> bu etkisini cAMP düzeyinde artış göstererek oluştururken, NO cGMP düzeyinde artış yaparak etki göstermektedir. Bazal seviyedeki NO damar endotelinde optimum dilatasyon sağlarken NO inhibisyonu, kan basıncında belirgin artış sağlar. PGI<sub>2</sub>, dolaşımda çok az sistemik etki yaptığından lokal etkili bir moleküldür. Benzer olarak, NO'de saniyeler içinde hemoglobin tarafından inaktive edildiğinden, salgılandığı hücrelerin çevresindeki hücrelere etki eder. Normalde, vasküler dilatasyon yapan faktörler ile damar daraltıcı faktörler arasında yüksek seviyede yerel bir denge vardır.<sup>66</sup>

Lokal vazodilatatörler başlığı altında kininler (kallidin ve bradikinin) yanısıra histamin de yer almaktadır. Küçük polipeptidler olan kininler, proteolitik enzimler ile

plazma ve doku sıvılarında bulunan alfa2-globulinlerden ayrılırlar. Bradikininler güçlü bir vazodilatasyona ve kapiller geçirgenlikte artışa neden olurlar. Histamin hasara ve inflamasyona uğrayan veya alerjik reaksiyona maruz kalan dokulardan serbestlenir. Histaminin büyük kısmı hasarlı dokudaki mast hücrelerinden veya kandaki bazofillerden kaynaklanmaktadır. Histamin arteriyollerde güçlü vazodilatasyona yol açar ve bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine, plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına neden olarak ödem gelişmesine yol açar.<sup>16</sup>

### **2.3.2.2. Dolaşımın Humoral Düzenlenmesi**

Dolaşımı düzenleyen iyon ve hormonlar vücut sıvılarına salgılanarak absorpsiyona uğrarlar ve kanla bütün vücuda yayılırlar. Dolaşımın işlevini etkileyen bu hormonlardan bazıları özel salgı bezleri tarafından sentezlenirken diğerleri ise yerel doku alanlarında oluşturularak yalnızca lokal dolaşımı etkilerler.

#### **a. Katekolaminler**

Katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) vasküler tonüsün regülasyonunda

oldukça önemli rol oynarlar. Noradrenalin ve adrenalin böbrek üstü medullasından ve sempatik sinir uçlarından serbestlenirler ve kan damarlarında bulunan  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterirler. Noradrenalinin vazokonstriktör etkisi adrenaline kıyasla çok daha güçlüdür.

Egzersiz veya stres durumunda sempatik sinir sisteminin vücudun birçok veya tüm bölümlerinde uyarılması ile dokulardaki sempatik sinir uçlarından norepinefrin serbestlenerek arteriyollerin, venlerin ve kalbi uyarıldığı görülür. Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin uyarılması buradan da kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu hormonlar vücudun bütün bölümlerine ulaşarak direkt sempatik

uyarılmanın meydana getirdiği uyarıcı etkinin benzeri bir etki ile çift taraflı kontrol sistemi oluşturular.

### **b. Anjiyotensin II**

Anjiyotensin II, sistemik etkilerini renal renin-anjiotensin sistemi ile gerçekleştirdiği uzun süredir bilinen vazokonstrüktöranların en güçlü olanlarından. Böbrekten renin salınımını takiben kan plazmasında oluşur ve Periferik vasküler direnci artırarak kan basıncı regülasyonu ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ile su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Nanogram düzeyinde bile insan arteryel basıncı 50 mmHg veya daha yüksek bir seviyeye çıkarabilir.

Anjiyotensin II, küçük arteriyollerde güçlü kasılmalar yaparak etki gösterir. Anjiyotensin II tüm arteriyollerde aynı anda etki ederek toplam perifer direncini artırıp kan basıncını yükseltir.<sup>16</sup>

### **c. Vazopressin**

Vazokonstriktör etkisi Anjiyotensin II'den bile güçlü olduğu kabul edilen vazopressin, su reabsorbsiyon kontrolünde önemli işlev görmesi nedeni ile antidiüretik hormon olarak da adlandırılmaktadır. Hipotalamusta sentezlenen bu hormon hipotalamo-hipofizeal aks boyunca hipofiz bezinin arka lobu olan nörohipofizde depolanarak dolaşıma salgılanır.<sup>16,67</sup>

### **d. Endotelin (ET)**

Anjiyotensin ve vazopressinin vazokonstriktör etkileri ile yarışabilecek bir diğer molekül iki disülfid köprü içeren 21 amino asitli lineer bir peptid olan endotelindir. Endotelinlerin ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere üç isopeptidi bulunmakla birlikte sadece ET-1 endotelden salınmaktadır. ET sadece nanogram düzeylerinde bile güçlü bir vazokonstriktör etki oluşturabilir ve endotel hücreleri ile bütün kan hücrelerinde bulunmaktadır. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyararı dokularda meydana gelen

ezilme veya hasar yapıcı kimyasal bir maddenin enjekte edilmesiyle meydana gelen endotel hücre hasarındır. Kan damarında meydana gelen ciddi bir hasarı izleyerek lokal olarak serbestlenen endotelin vazokonstriksiyona neden olarak çapı 5 mm kadar olan arterlerde yırtılma veya ezilme sonucu meydana gelen aşırı kanamayı engelleyebilir.<sup>16</sup> Endotelin; damar içinden uygulandığında, başlangıçta gözlenmesi muhtemel 60 saniyeden az hipotansif sürecin ardından, kan basıncında sürekli yükseklığe neden olur. Bu sonuçlar izole organ çalışmaları ve damar çapında mikrovasküler çalışmalar ile elde edilmiştir.<sup>68</sup>

### **2.3.2.3. Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi**

Deri gibi bazı özel dokular dışında sinir sistemi, doku kan akımının kontrolünde çok fazla rol almaz. Sinir sisteminin, kanın bedenin farklı bölgeleri arasında dağılımını düzenlemek, kalbin pompa etkinliğini artırmak ve arteryel basıncın hızlı kontrolünü sağlamak gibi daha genel işlevleri vardır. Dolaşım sisteminin sinirsel kontrol hemen hemen tamamıyla *otonom sinir sistemi* aracılığıyla gerçekleşir.<sup>16</sup>

Vasküler tonüsün düzenlenmesinde görev alan otonom sinir sistemi, dolaşımın kontrolünde çok önemli olan *sempatik sistem* ve kalp işlevlerinin düzenlenmesine katkıda bulunan *parasempatik sistem* olarak iki alt başlık altında incelenmektedir.

**Sempatik Uyarı Vazokonstriksiyona ve Kalp Hızı ve Kasılabilirliğinin Artışına Yol Açar.** Sempatik vazomotor lifler omurilikten tüm torasik omurları hizasından ve ilk bir ya da iki bel omuru hizasından çıkar. Bu lifler sempatik sempatik zincire geçerler ve iki yol aracılığıyla dolaşıma ulaşırlar;

- 1) İç organların damar yataklarına ve kalbe giden özgül sempatik sinirler aracılığıyla
- 2) Periferik bölgelerin damarlarına bağlanan spinal sinirler aracılığıyla

Kılcal damarlar dışında hemen bütün kan damarları sempatik sinirler ile bağlanırlar. Küçük arter ve arteriyollerin sempatik sistem tarafından uyarılması damar direncini artırır ve doku kan akımını azaltır. Büyük damarların, özellikle büyük venlerin sempatik sinirler tarafından innervasyonu damar hacminin azaltılmasına neden olur. Sempatik damar daraltıcı sistemin ana nörotransmitteri norepinefrindir. Sempatik adrejenetik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin, postsinaptik  $\alpha$ 1-adreno reseptörlerine bağlanması ve uyarılması sonucu hücre içine kalsiyum girişi artar, hücre içerisinde artan kalsiyum iyonu calmodulini aktive ederek miyozin hafif zincir kinaz'ın aktive olmasını sağlar ve bu durum vazokonstriksiyona neden olur. Benzer cevaplar küçük arter ve arteriyollerde bulunan post sinaptik  $\alpha$ 2- adreno reseptörler aracılığıyla da gerçekleşir. Ayrıca norepinefrin, presinaptik  $\alpha$ 2- adreno reseptörlerine bağlanarak ta kendi salgılanmasını da kontrol etmektedir.<sup>16,69</sup>

Kan damarlarında ayrıca post sinaptik  $\beta$ 2- adreno reseptörler de bulunmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu damarlarda vazodilatasyona yol açmaktadır. Fakat damarlarda  $\alpha$ -adreno reseptörler daha fazla ve baskın olduğundan  $\beta$ 2-adreno reseptörlerin vazodilatör etkisinin ortaya çıkması için  $\alpha$ -adreno reseptörlerin tamamen bloke edilmesi gerekmektedir.<sup>69</sup>

Sempatik sinirler ayrıca kalbe de ulaşır ve kalbin pompa etkinliğini, kasılma gücünü ve kasılma hızını artırır.

### **Parasempatik Uyarı Kalp Hızını ve Kalbin Kontraktilitesini Azaltır.**

Parasempatik sistem vücuttaki otonom işleyiş üzerinde önemli bir rol oynar ama dolaşımı kontrol etmedeki ana rolü kalp hızını belirgin biçimde düşürmek ve kalp kasının kasılabilirliğini hafif derecede azaltmaktır.<sup>16</sup>

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı* laboratuvarı, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı* Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi ve *T.C Gıda Tarım Ve Hayvancılık Bakanlığı Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü*'nün imkânları kullanılarak yapılmıştır.

Araştırma, Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Birimtarafından verilen 26 Ocak 2017 tarihli ve 42190979-000-E.1700019841 sayılı yazı ile bütünaşamalarının metik kurallara uygun olduğu onaylandı ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından Proje ID: 6152 numarası ile desteklenmiştir.

#### 3.1. Deney Hayvanları

ATADEM'den temin edilen Wistar-Albino cinsi (300-350g, n=34) erkek ratlar, ışık kontrolünün sağlandığı (12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsü),  $22 \pm 0.5$  °C oda ısısı, nem oranı %50-60 olan ortamda, standart pellet ticari sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlanarak gruplar halinde kafeslere yerleştirildi.

#### 3.2. Deney Grupları

Deney hayvanları kontrol (n=5) grubu, hipertiroidi (n=5) grubu, melatonin grubu( in vivo melatonin grubu (n=6), in vitro melatonin grubu (n=6)) ve hipertiroidi+melatonin grubu (hipertiroidi + in vivo melatonin uygulanan grup (n=6), hipertiroidi + in vitro melatonin uygulanan (n=6)) grup olmak üzere dört gruba ayrıldı (Tablo 3.1)

**Tablo 3.1.** Tez deney grupları

<b>1. GRUP</b>	<b>Kontrol Grubu</b> (n=5)	14 gün boyunca i.p %0,9 NaCl uygulaması
<b>2. GRUP</b>	<b>Hipertiroidi Grubu</b> (n=5)	14 gün boyunca i.p 0.3 mg L-tiroksin uygulaması
<b>3. GRUP</b>	<b>Melatonin Grubu</b> (n=12)	in vivo melatonin n=6 14 gün boyunca i.p 0.3 mg/kg/gün MEL uygulaması
		in vitro melatonin n=6 İzole organ banyo ortamına MEL( $10^{-4}$ - $10^{-10}$ M)uygulaması
<b>4. GRUP</b>	<b>Hipertiroidi+Melatonin Grubu</b> (n=12)	in vivo melatonin n=6 14 gün boyunca 0.3 mg L-tiroksin i.p olarak saat 08:00' de ve 3 mgMEL i.p 21'de uygulandı.
		in vitro melatonin n=6 14 gün boyunca 0.3 mg L-tiroksin i.p olarak uygulandı ve izole organ banyo ortamına Mel ( $10^{-4}$ - $10^{-10}$ M) uygulaması yapıldı

Deney grupları;

**Grup 1: Kontrol grubu (n=5):** Ratlara ondört gün boyunca her gün diğer gruplar ile aynı stresi oluşturması amacı ile 0.5 ml/gün intraperitoneal (ip) %0,9 izotonik NaCl çözeltisi enjeksiyonu yapıldı. Deney hayvanlarından elde edilen torasik aort düz

kas halkası üzerine izole organ banyosuna mikropipet ile FE ve KCl'ün farklı dozları uygulanarak doz cevap eğrileri elde edildi. Kontrol grubunda agonistlerin submaksimal değerleri belirlendi

**Grup 2: Hipertiroidi grubu (n=5):** Ratlara deney protokolünce ondört gün boyunca her gün 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin ip yol ile uygulandı.

### **Grup 3: Melatonin Grubu**

**Grup 3A: İn Vivo Melatoningrubu (n=6):** Bu gruptaki deney hayvanlarına melatonin uygulaması 3mg/kg/gün olmak üzere iki hafta süre ile her gün saat 21:00 de ip olarak yapıldı. Ondört gün sonunda uygulaması tamamlanan ratlardan elde edilen torasik aort halkalarına KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM ) ve FE ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) farklı konsantrasyonları banyo ortamında uygulanarak doz cevap eğrileri belirlendi.

**Grup 3B: İn Vitro Melatonin grubu (n=6):** Gruptaki ratlara ondört gün boyunca i.p olarak 0,5 ml %0.9 NaCl yapılarak ötenazi yapılmadan bir gece önce ratlar aç bırakıldı. Servikal dislokasyondan sonra aorta ulaşarak dokulara zarar verilmeden torasik aort izole edildi. İzole organ banyosunda 1g' lık gerim uygulandıktan sonra 15 dk aralıkla krebs solüsyonu ile yıkanan doku bir saat dinlendirildi. Bu gruptaki deney hayvanlarından elde edilen torasik aort halkaları kontrol grubunda submaksimal dozları belirlenen agonistler KCl (40mM ) ve FE ( $10^{-7}$ M) ile indüklendi. Üç kez test döngüsü yapılan dokudan elde edilen yanıtların ortalamaları belirlendi. Submaksimal agonistler ile indüklenen dokular izole organ banyo ortamına asılarak melatoninin farklı konsantrasyonlarının (Mel  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) banyo ortamında kümülatif etkinliği araştırıldı.

#### **Grup 4: Hipertiroidi+ Melatonin Grubu**

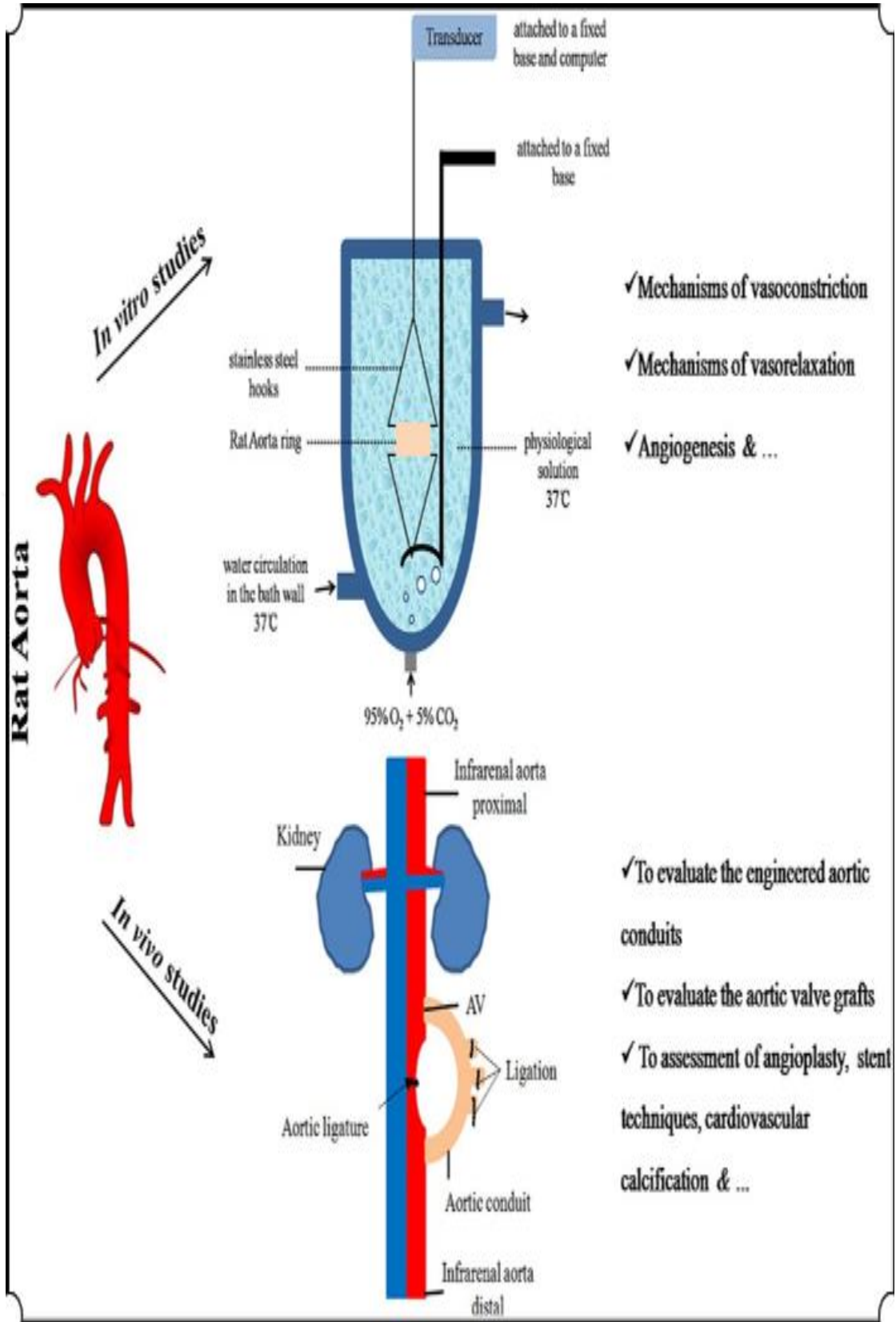
**Grup 4A: Hipertiroidi+ in vitro melatonin grubu (n=5):**Deney hayvanlarına iki hafta süreyle her gün 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin ip olarak uygulandı ve deneysel hipertiroidi oluşturulduktan sonra ötenazi yapılmadan sekiz saat önce beslenmeleri kesilerek yalnızca su verilmesi sağlandı. KCl ve FE' nin kontrol grubunda belirlenen submaksimal dozları (KCl 40 mM ve FE  $10^{-7}$  M) izole organ banyosunda üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Daha sonra FE ( $10^{-7}$  M) ve KCl (40mM) ile oluşturulan torasik aortkasılmaları üzerine melatoninin çeşitli dozlarının (Mel  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) kümülatif etkinliği araştırıldı.

**Grup 4B: Hipertiroidi+in vivo melatonin grubu (n=5):** Deneysel hipertiroidizm oluşturmak amacı ile 0.3 mg L-tiroksin i.p olarak saat 08:00' de ve 3 mg MEL i.p olarak ondört gün süre ile gece 21<sup>00</sup>'de uygulandı. Protokol sonunda deneklerden elde edilen aort halkalarına FE ve KCl'ün farklı dozları banyo ortamında uygulanarak doz cevap eğrileri elde edildi.

#### **3.3. Deney Hayvanlarından İzole Torasik Aort Organ Preparatı Hazırlanması**

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi anabilim dalına ait organ banyosu laboratuvarında (Şekil 3.1) deney hayvanları servikal dislokasyon tekniği ile sakrifiye edildi. Deney hayvanları, anestezi nedeni ile meydana gelebilecek olası vasküler yapı komplikasyonlarını önlemek amacı ile servikal dislokasyon ile öldürüldü. Göğüs kafesi median hattın dikkatli bir şekilde açıldı (Şekil 3.2). Kalp ve akciğerler sol tarafa alınarak torakal aortaya ulaşıldı. Torakal aortun desenden aorta kısmı çıkarılarak hücrelerin optimum şartlarda fonksiyonlarını sürdürebileceği içerisinde krebs solüsyonu bulunan petri kabına alındı (Şekil3.3). Ratlardan izole edilen desenden torasik aort dokusuna zarar vermemeye özen göstererek çevresindeki bağ dokular temizlendi ve 3-4

mm boyutunda damar halkaları (aortic ring) elde edildi ( Şekil 3.2 ve Şekil 3.3). Deney yapılmadan önce izometrik transdüser ucuna 2 gramlık ağırlık asılarak ayar kontrolü yapıldı. İzolasyonu sağlanan torasik aort halkaları pH: 7.4, sıcaklık: 37°C ve çözelti gaz oranı; %95O<sub>2</sub>-%5CO<sub>2</sub> olan standart krebs solüsyonu içinde(*mM*: NaCl 119, KCl 4.75, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, MgSO<sub>4</sub> 1.5, CaCl<sub>2</sub> 2,5, glukoz 11) 10 mililitrelik organ banyosu bölümlerine yerleştirilerek aort dokusubir ucu transdusere bağlı kancaya takılırken diğer uç aort dokusunu tutucu kancaya tespit edildi. ( Şekil 3.4 ve Şekil 3.5). Desenden aortik halkalar banyo ortamına uyum sağlaması sebebiyle 1g'lık ağırlık gerilim düzeyine kadar kontraksiyon oluşturuldu ardından bir saat boyunca 15 dak.'lık süreler ile ortam sıvısı yenilenecek inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon periyodu sonunda Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de belirtilen protokollerde gösterildiği gibi KCl, FE ve etkisini araştırdığımız melatoninin uygulamaları yapıldı. KCl, FE ve melatonin için doz cevap eğrisi yapıldı. Literatürde belirtilen dozlar ile karşılaştırılarak submaksimal dozlar belirlendi. Torasik aort düz kas halkalarının gram cinsinden KCl ve FE maddelerine vermiş oldukları maksimal kasılma eğrileri %100 olarak kabul edilip diğer kasılma ve gevşeme yanıtları % değerler olarak hesaplandı.



Şekil 3.1. İzole organ banyo sisteminin şematik gösterimi

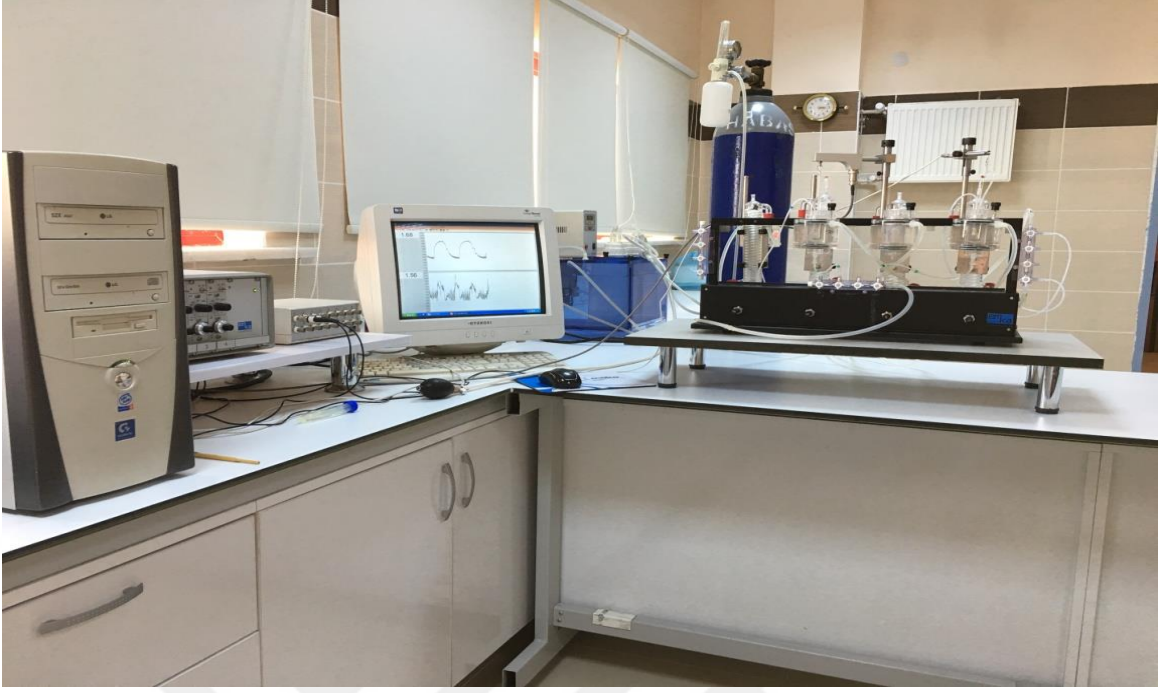
**Tablo 3.2.** Endotelli torasik aort düz kas üzerine FE ve KCl'ün submaksimal değerlerinin belirlendiği protokol.

Test Anı	Zaman	Prosedür	Beklenen Reaksiyon	Test Döngüsü
0-60 dk	15dak.	Yıkama	İnkübasyon Banyo Ortamına Uyum	Bir kez yapıldı
	15 dak.	Yıkama		
	15 dak.	Yıkama		
	15 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	KCl 20 mM	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dk	5 dak.	KCl 40 mM	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	KCl 60 mM	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	KCl 80 mM	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	KCl 100 mM	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
20 dak.	20 dak.	Yıkama (üç kez tekrarlandı)	Bazal dengeye dönme	

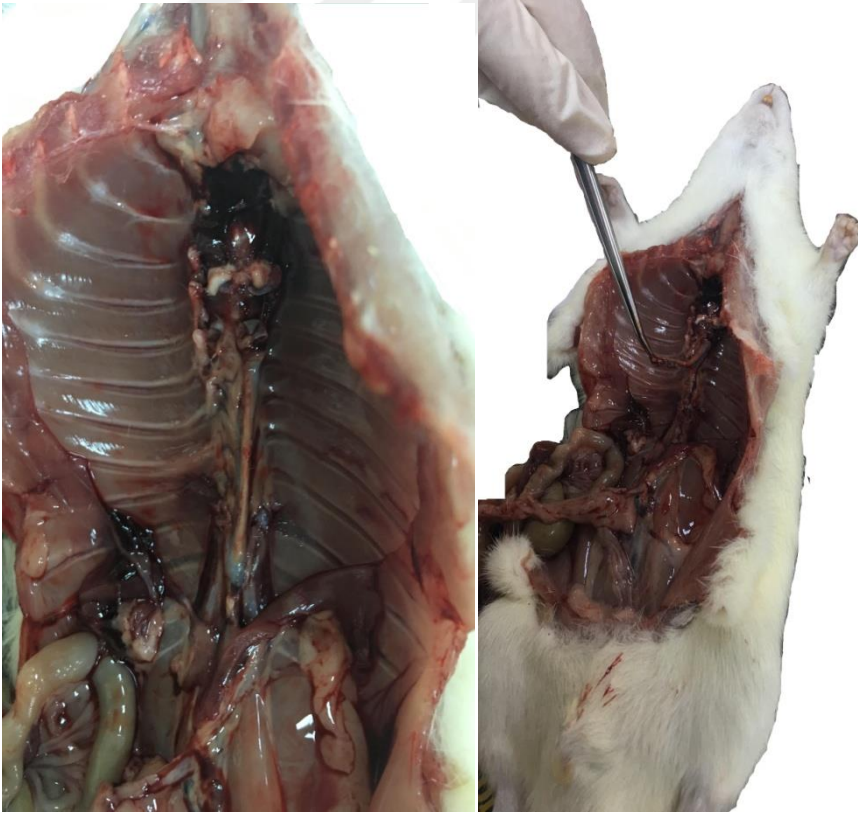
15 dak.	5 dak.	FE 10 <sup>-9</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dk	5 dak.	FE 10 <sup>-8</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	FE 10 <sup>-7</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	FE 10 <sup>-6</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	FE 10 <sup>-5</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı
6 dak.	2 dak.	Yıkama	Bazal dengeye dönme	
	2 dak.	Yıkama		
	2 dak.	Yıkama		
15 dak.	5 dak.	FE 10 <sup>-4</sup> M	Kontraksiyon	Üç kez tekrarlandı

**Tablo 3.3.** FE ve KCl ile uyarılmış endotelli torasik aort düz kas üzerine melatoninin etkinliğinin belirlendiği deneysel protokol.

Test Anı	Zaman	Prosedür	Beklenen Reaksiyon	Test Döngüsü
0- 60 dak.	15 dak.	Yıkama	İnkübasyon Banyo Ortamına Uyum	Bir kez yapıldı
	15 dak.	Yıkama		
	15 dak.	Yıkama		
	15 dak.	Yıkama		
10 dak.	10 dak.	$10^{-7}$ uygulaması	FE Kontraksiyon	
25 dak.	5 dak.	Mel $10^{-10}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-9}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-8}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-7}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-6}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-5}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-4}$ M		
20 dak.	20 dak.	Yıkama (üç kez tekrarlandı)	Bazal dönme	dengeye
10 dak.	10 dak.	KCl 40 mM uygulaması	Kontraksiyon	
25 dak.	5 dak.	Mel $10^{-10}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-9}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-8}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-7}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-6}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-5}$ M		
	5 dak.	Mel $10^{-4}$ M		



Şekil 3.2. İzole organ banyo sistemi ve laboratuarı.



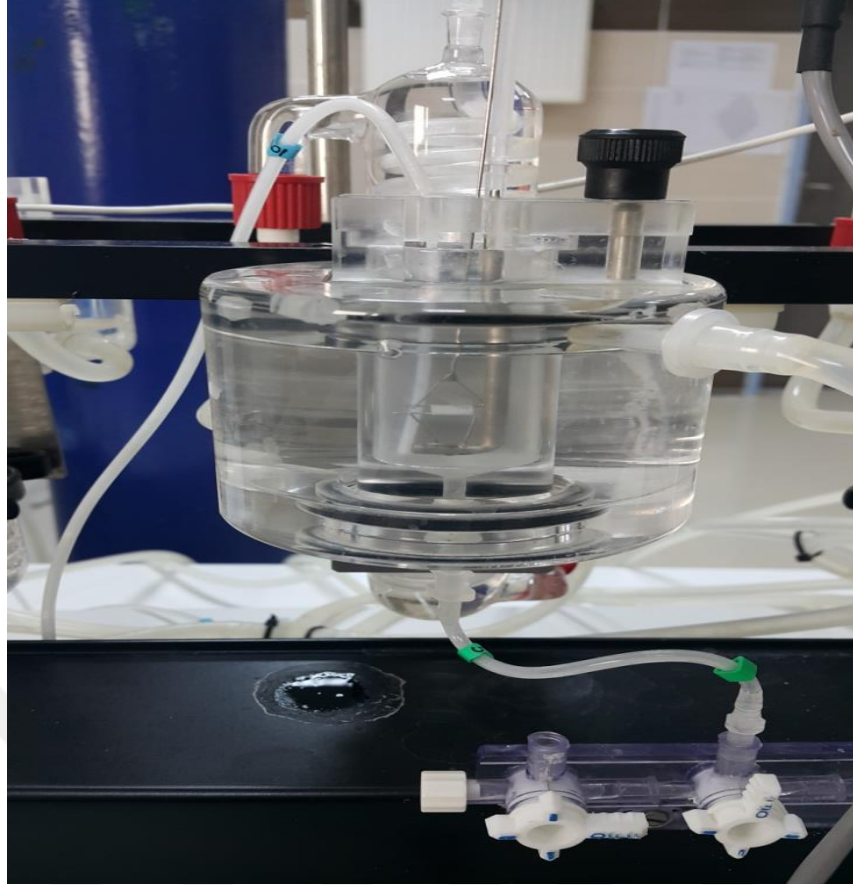
Şekil 3.3. Göğüs boşluğu açılan ratlardan torasik aortadan desenden aorta izolasyonu.



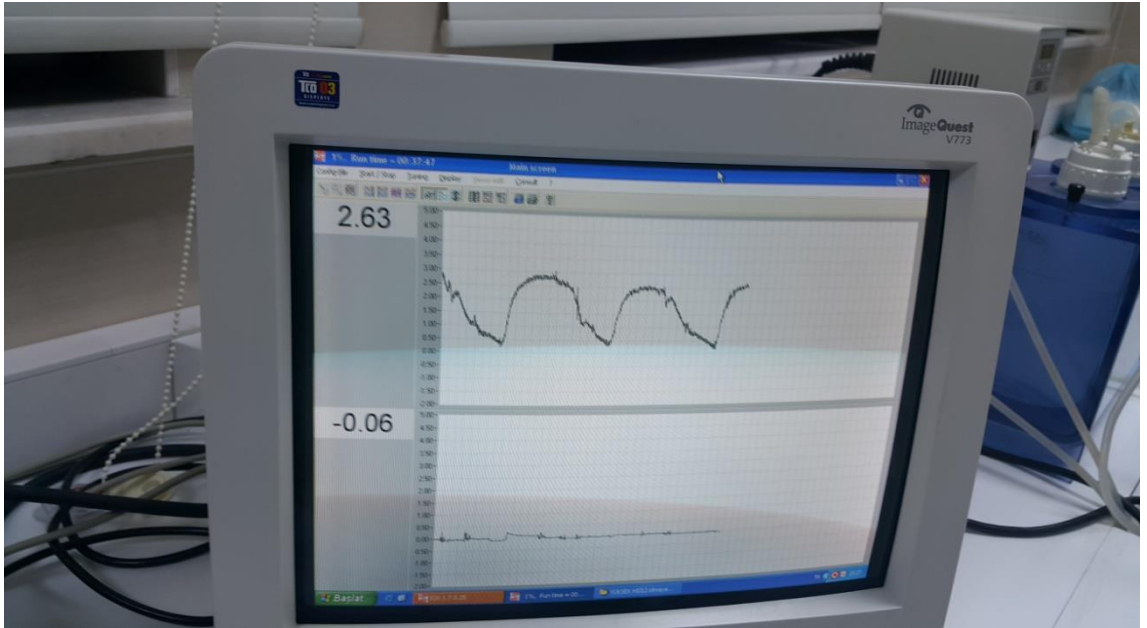
**Şekil 3.4.** Petri kabında krebs solüsyonuna konulan torasik aortun deney için hazırlanması.



**Şekil 3.5.** Seroza ve bağ dokusundan arındırılmış aort halkaları.



Şekil 3.6. Hazırlanan torasik aort düz kas halkasının organ banyosu çengellerine asılması.



Şekil 3.7. Aort dokusundan alınan cevapların bilgisayar ekranında okunması.

### 3.4. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Dozları

**Fenilefrin (Sigma, CAS numarası:61-76-7);** rat torasik aort düz kas kontraksiyonlarını indükleyici ajan olarak  $10^{-7}$  M/ml dozunda kullanıldı. FE'nin 10 mililitrelik organ banyosuna final konsantrasyonu  $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M olacak şekilde 6 farklı logaritmik dozu hazırlandı.

**Krebs Solüsyonu;** torasik aort halkalarının in vitro banyo ortamda canlılıklarını koruması ve etrafındaki bağ dokuyu temizlemek için petri kaplarında kullanılan krebs solüsyonu; *NaCl* (119 mM), *KCl* (4.75 mM), *KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>* (1.2 mM), *NaHCO<sub>3</sub>* (25 mM), *MgSO<sub>4</sub>* (1.5 mM), *CaCl<sub>2</sub>* (2.5 mM)ve *glukoz* (11 mM) gibi kimyasal maddeleden oluşmaktadır.

**KCl (Sigma, CAS no: 7447-40-7);**deney hayvanları izole torasik aort kasılmaları 40 mM/ml dozunda KCl ile oluşturuldu. KCl'nin 10 ml'lik organ banyosuna final dozu 20-100 mM olmak üzere 5 dozda kullanıldı.

**L- Tiroksin(Sigma, CAS numarası: 51-48-9);** ratlarda hipertiroidizm oluşturmak amacı ile 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin dozunda kullanıldı.

**Melatonin (Santa Cruz, CAS numarası: 73-31-4);** İzole organ banyo uygulamalarında herbir agonist için nonkümülatif olarak belirlenen farklı konsantrasyonları banyo ortamına verildi. İn vivo uygulamalarda ise herbir rat için 3 mg/kg/gün dozunda gece 21:00 intraperitoneal olarak uygulandı.

İn vitro melatonin konsantrasyonları,  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M olacak şekilde 7 farklı logaritmik dozu ayarlandı.

### 3.5. Çalışmada Kullanılan Alet ve Malzemeler

**İzole organ banyosu (EMKA Technologies);**Torasik aort dokusundan izole edilen halkaların in vitro ortamda canlılıklarını koruyabilmesi ve uygulamada kullanılan maddelere karşı biyolojik aktivitelerin yanıtını almak için kullanılan düzenektir.

**İzometrik transdüser (Force Displacement Transducer Fdt05);** Torasik aort dokusundan izole edilen halkaların banyoya uygulaması yapılan etken maddeye karşı verdiği yanıtlar fiziksel kuvvet olarak algılanır ve bu fiziksel kuvvetler elektriksel sinyallere dönüştürerek amplifikatör sistemine aktarmak için kullanılan cihazdır.

**Data analizi (EMKA Technologies);** amplifikatör aracılığı ile elde edilen elektrik sinyallerinin bilgisayar kayıt programına göre düzenlenip aktaran sistemdir.

**Sirkülatörlü su banyosu;** İçerisinde bulunan distile suyu istenilen ısı derecesine kadar ısıtarak izole organ banyo ortamının ısınısını istenilen değerde sabit tutulmasını sağlar.

**Bilgisayar kayıt sistemi (IOX version 1.7.0.25);** data analiz sisteminden elde edilen yanıtların I O X yazılımı ile sayısal değerlere dönüştüren ve kayıt için kullanılan sistemdir.

**Karbojen tüpü (%95 O<sub>2</sub>, %5 CO<sub>2</sub>);** Aortdokusunun canlılığını koruyabilmesi ve kasılabilmesi için optimal olarak O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> (% 95 O<sub>2</sub>, % 5 CO<sub>2</sub>) ihtiyacını karşılar. İzole organ banyosuna bu gaz karışımı sirkülasyonu devamlı olarak sağlandı.

**Amplifikatör (EMKA Technologies);** transduserden elde edilen elektriksel sinyallerin büyütülerek veri analiz sistemine aktaran gerim transdüseridir.

**Dijital termometre (HANNA instruments pH-211);** organ banyosunun istenilen sıcaklıkta sabit olmasının kontrolünü sağlar.

**Buzdolabı;** çalışmada kullanılan krebs solüsyonu, kimyasal madde ve aort dokusunun muhafaza edilmesi için kullanıldı.

**Etüv (TERMAL laboratuvar aletleri);** deney esnasında kullanılan mikro cerrahi set ve kullanılan cam malzemelerin mekanik kirlerinden arındırılmalarından sonra kurutma ve sterilizasyon için kullanıldı.

**Distile su cihazı (NUVE water distiller ND 4);** krebs solüsyonu, çözeltilerin hazırlanması ve izole organ banyosunun sıcaklığının ayarlanmasında sirkülasyon sisteminde kullanıldı.

**Mikropipetler (AXYGEN autoclavable DC- AP-50);** Kimyasal bileşiklerin ve etken maddelerin hacimsel ölçüm ve sıvı aktarılmasında kullanıldı.

**pH metre (HANNA instruments pH-211);** hazırlanan Krebs çözeltisinin pH değerinin ölçülmesinde ve istenilen değerde ayarlanması için kullanıldı.

**Isıtmalı manyetik mikser (IKA WERKE RCT basic D-79219);** Çalışmada kullanılan solüsyon ve çözeltilerin hazırlanması için kullanıldı.

**Mikrocerrahi set (Oluşum cerrahi aletler);** deney hayvalarının ötenazi sırasında, torasik kavitenin açılması ve aort dokusunun izole edilerek organ banyosuna asılacak halkaların elde edilmesinde kullanıldı.

**Hassas terazi (CAS ME-410);** Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin hassas tartılması için kullanıldı.

**Cam Erlen;** krebs solüsyonunun hazırlanmasında ve ve hazırlanan solüsyonun saklanması için kullanıldı.

**Cam Petri;** aort dokusunun bağ dokudan arındırılması ve halkaların elde edilmesinde kullanıldı.

**Cam Mezür;** krebs solüsyonu ve gerekli tüm çözeltilerin hassas şekilde hacimlerinin ölçülmesinde kullanıldı.

**Tablo 3.4.** Krebs solüsyonu içerik ve oranları

<b>Kimyasal Madde</b>	<b>Molaritesi/Litre</b>	<b>Oran</b>
<b>NaCl</b> (Sigma, Almanya)	118mM	6.9g
<b>KCl</b> (Sigma, Almanya)	4.65mM	0,34g
<b>CaCl<sub>2</sub></b> (Sigma, Almanya)	2,05mM	0,36g
<b>MgSO<sub>4</sub></b> (Fluka, ABD)	1,18mM	0,24g
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b> (Merck, Almanya)	1,18mM	0,15g
<b>NaHCO<sub>3</sub></b> (Sigma, Almanya)	24,9mM	2,1g
<b>Glikoz</b> (Sigma, Almanya)	12mM	2,16g

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Deney gruplarının aort dokusu yanıtları;  $10^{-7}$ M fenilefrin ve KCL oluşturduğu maksimal kasılma yanıtının %100 olarak kabul edilerek, buna göre her bir ilacın doz yanıtı yüzdesi hesaplanarak yapıldı. Deney gruplarının istatistiksel analizleri yapılırken Graph Pad Prism® bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Doz-cevap yanıtları yüzdelarını gruplar arası karşılaştırmak için istatistiksel analiz SPSS 24 version bilgisayar programı ile yapıldı. İstatistiksel değerlerin belirlenmesinde One Way ANOVA'da Tukey testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Veriler; ortalama( $\bar{X}$ )  $\pm$  standart sapma(SD) şeklinde sunuldu.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 34 adet erkek ergin Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Hipertiroidizm, 0,3 mg/kg/gün L-tiroksin vücut ağırlığı dozunda ondört gün boyunca intraperitoneal uygulanarak oluşturuldu. Boyun kırma tekniği ile ötenazi edilen ratların median hattan göğüs boşlukları açılarak bir santimetre ölçüsünde desenden torasik aort izolasyonu yapıldı. Endotelli torasik aort düz kas halkaları, içlerinde Krebs karışımıolan 10 mililitrelik izole organ banyosu sistemine çengelli iğnelere asıldı. İzole torasik aort düz kas halkalarına 1gramlık gerim yapılarakbir saatdinlenim periyodunda bırakıldılar. Dinlenimsüresi sonunda banyoya submaksimal dozları belirlenen  $10^{-7}$  FE, 40 mM KCl ve melatonin ( $10^{-10}$ - $10^{-4}$  M) bir protokol çerçevesinde uygulanarak torasik aort düz kas halkalarının doz-cevap eğrileri belirlendi.

### 4.1. Kontrol Grubunda FE ve KCl Agonistlerinin Submaksimal Dozlarının Belirlenmesi

Kontrol grubunda yer alan ratlardan izole edilen torasik aort düz kas halkaları banyo ortamına asılarak FE ( $10^{-4}$ - $10^{-9}$ ) ve KCl'ün (20mM-100mM) farklı dozları banyo ortamına mikro-pipet aracılığı ile uygulanıp kontraksiyon yanıtları elde edilmiştir. Belirlenen dozlar, banyo ortamına non-kümülatif olarak uygulanmış olup her dozdan sonra ikişer dakika ara ile üç kez yıkama yapılarak dokunun bazal dengeye gelmesi sağlanmıştır. Bazal dengeye geldiği görülen dokuya bir diğer üst doz uygulanarak son doza kadar işlem deney protokülde belirtildiği gibi devam etmiştir. Kontrol grubunda (n=5) bulunan rat izole torasik aort endotelli düz kas halkalarının KCl ve FE'e verdiği kontraksiyon yanıtlarının ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1. ve Tablo 4.2. de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.**KCl'ün farklı dozları ile indüklenen kontrol grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulguları.

<b>KCl (mM)</b>	<b>Kontraksiyon (g)</b>
	<b>X ± SD</b>
20 mM	1,59±0,12
40 mM	2,07±0,14
60 mM	2,18±0,21
80 mM	2,35±0,14
100 mM	2,31±0,13

**Tablo 4.2.**FE'in farklı dozları ile indüklenen kontrol grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulguları.

<b>FE (M)</b>	<b>Kontraksiyon (g)</b>
	<b>X ± SD</b>
10 <sup>-9</sup> M	2,18±0,15
10 <sup>-8</sup> M	2,35±0,27
10 <sup>-7</sup> M	3,26±0,39
10 <sup>-6</sup> M	3,50±0,33
10 <sup>-5</sup> M	3,45±0,44
10 <sup>-4</sup> M	3,37±0,43

Tablo 4.1'de gösterildiği üzere KCl'ün farklı dozları (KCl 20mM-100mM) ile indüklenen torasik aorta düz kas halkalarından elde edilen yanıtlara göre maksimum yanıt KCl 60 mM ve KCl 80 mM dozunda alınırken submaksimal yanıt KCl 40 mM olarak belirlenmiştir. Elde edilen submaksimal doz diğer gruplarda düz kas kontraksiyonu oluşturmak için banyo ortamında kullanılmıştır.

Tablo 4.2'de gösterildiği üzere FE'in farklı dozları (FE10<sup>-4</sup>M-10<sup>-9</sup>M) ile indüklenen torasik aorta düz kas halkalarından elde edilen yanıtlara göre maksimum yanıt FE 10<sup>-6</sup> M dozunda alınırken submaksimal yanıt FE 10<sup>-7</sup> M olarak elde edilmiştir.

Elde edilen submaksimal doz diğer gruplarda düz kas kontraksiyonu oluşturmak için banyo ortamında kullanılmıştır.

#### 4.2. Hipertiroidi Grubu

Çalışmamızda ratlara deney protokolünce ondört gün boyunca her gün 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin i.p yol ile uygulandı. Hipertiroidi olduğu belirlenen ratlardan elde edilen izole torasik aort endotelli düz kas halkaları üzerine in vitro uygulanan KCl ve FE'nin submaksimal dozlarından elde edilen kontraksiyon yanıtları aşağıda tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.**KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.

KCl (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD	Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
20 mM	1,49±0,11	-6,29
40 mM	1,89±0,19	-8,21
60 mM	1,78±0,13	-18,35
80 mM	1,18±0,12	-49,79
100 mM	0,49±0,19	-78,35

**Tablo.4.4.**FE'in farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.

FE (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
10 <sup>-9</sup> M	0,75±0,24	-65,59
10 <sup>-8</sup> M	0,79±0,23	-65,96
10 <sup>-7</sup> M	1,34±0,43	-40,97
10 <sup>-6</sup> M	1,35±0,37	-61,43
10 <sup>-5</sup> M	1,23±0,35	-64,35
10 <sup>-4</sup> M	1,01±0,39	-70,03

Bu çalışmada banyo ortamına KCl'ün 20mM-100mM logaritmik dozları uygulanarak kontraksiyon yanıtları kaydedilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroidi grubunun KCl'ün tüm dozlarına karşı gevşeme yanıtları elde edildi. KCl ile indüklenen hipertiroidi grubu in vitro torasik aort düz kas kontraksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek gevşeme yanıtının 80mM dozunda %49,79, KCl 100mM dozunda %78,35 olduğu kaydedildi.

FE yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroidi grubu izole torasik aort düz kas kontraksiyonlarındaki azalma tüm dozlarda gözlemlenmek ile birlikte en yüksek azalış FE  $10^{-4}$  M'da %70,03 oranında olduğu belirlendi.

### 4.3. Melatonin Grubu

**İn Vivo Melatonin grubu (n=6):** Bu gruptaki deney hayvanlarına melatonin uygulaması 3mg/kg/gün olmak üzere iki hafta süre ile her gün saat 21:00 de ip olarak yapıldı. İn vivo melatonin uygulamasının sonunda ratlardan elde edilen torasik aorta düz kas halkaları üzerine KCl (20, 40, 60, 80 ve 100 mM ) ve FE'nin ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) çeşitli dozları banyo ortamına verilerek kontraksiyon yanıtları elde edildi. Belirlenen yanıtlar aşağıda tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.**KCl'ün farklı dozları ile indüklenen melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.

KCl (mM)	Kontraksiyon (g) X ± SD	Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
20 mM	1,58±0,13	0
40 mM	2,59±0,15	+25,12
60 mM	2,71±0,12	+24,31
80 mM	2,77±0,12	+19,15
100 mM	2,47±0,10	+7,36

**Tablo 4.6.**FE'in farklı dozları ile indüklenen in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevapları.

FE (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
10 <sup>-9</sup> M	1,19±0,28	-45,41
10 <sup>-8</sup> M	1,26±0,32	-46,28
10 <sup>-7</sup> M	1,9±0,34	-16,3
10 <sup>-6</sup> M	1,47±0,48	-57,92
10 <sup>-5</sup> M	1,59±0,56	-54,57
10 <sup>-4</sup> M	1,46±0,47	-57,68

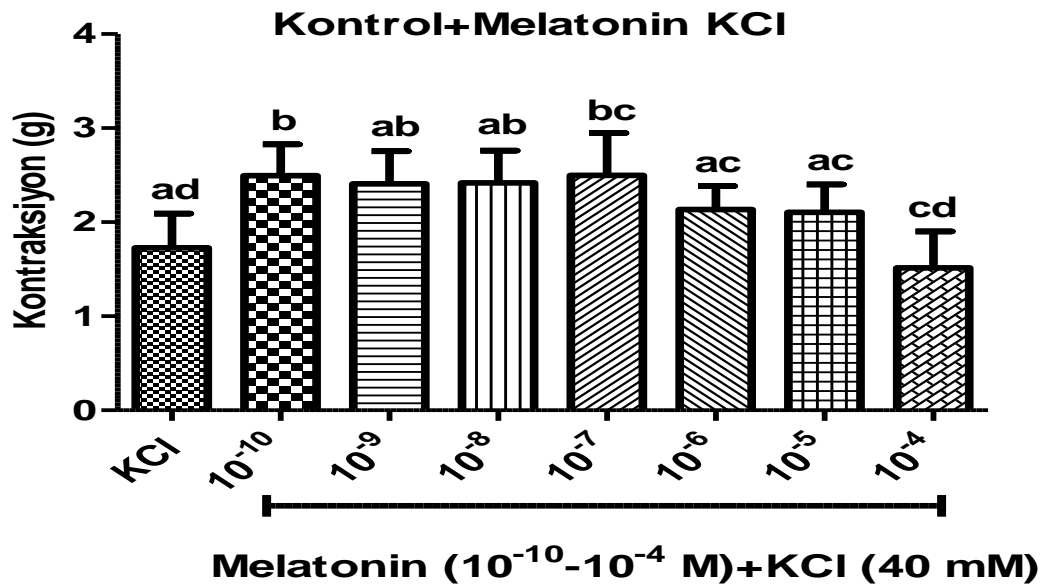
İn vivo melatonin grubu izole torasik aort düz kas dokusu KCl'ün 20mM-100mM logaritmik dozları uygulanarak kontraksiyon yanıtları kaydedildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KCl 20mM dozunda hiçbir farklılık yokken diğer doz uygulamalarından elde edilen kontraksiyon yanıtlarının kasılma yüzdelerinin arttığı belirlendi. İn vivo melatonin grubunda submaksimal doz olarak belirlediğimiz KCl'ün 40mM dozundan elde edilen kontraksiyonu%25,12 oranında artırdığı belirlendi.FE'nin 10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup>M dozları ile indüklenen in vivo melatonin grubu izole torasik aort düz kas dokusu yanıtlarının kaydedildiği araştırmada kontrol grubu değerleri ile kıyaslandığında tüm dozlardaki kontraksiyon yanıtlarında azalma olduğu saptandı. En belirgin azalma %57 oranında FE 10<sup>-6</sup> ve 10<sup>-4</sup> dozlarında alındı.

**İn Vitro Melatonin grubu (n=6):** Ondört gün boyunca i.p uygulama yapılan ratlar ile aynı stresi oluşturmak için i.p olarak 0,5cc %0,9 NaCl uygulaması yapıldı. KCl ve FE' nin kontrol grubunda belirlenen submaksimal dozları (KCl 40 mM ve FE 10<sup>-7</sup> M) üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Bu uygulama sonrasında melatoninin (10<sup>-10</sup>-10<sup>-4</sup> M) logaritmik dozlarına 6-10 dk maruziyet sonucunda agonistler banyo ortamına

verilerek agonistler ile meydana gelen kontraksiyon yanıtlarındaki değişiklikler kaydedildi. İn vitro melatonin grubundaki (n=5) ratların submaksimal KCl (40 mM) ve FE ( $10^{-7}$  M) dozları ile birlikte uygulanan melatoninin farklı logaritmik konsantrasyonlarına verdiği yanıtların ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.7 ve 4.8'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.**KCl ile kontraksiyon oluşturulan in vitro melatonin grubu torasik aort kasılmaları üzerine Melatoninin farklı dozlarına alınan doz-cevap bulguları.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	KCl (40mM)ile
		Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
KCl (40 mM)	1,73±0,36	%100
Mel $10^{-10}$ M	2,49±0,33	+44,51
Mel $10^{-9}$ M	2,40±0,35	+39,31
Mel $10^{-8}$ M	2,42±0,34	+39,89
Mel $10^{-7}$ M	2,49±0,45	+44,51
Mel $10^{-6}$ M	2,14±0,24	+38,73
Mel $10^{-5}$ M	2,10±0,30	+21,39
Mel $10^{-4}$ M	1,52±0,39	-13,29

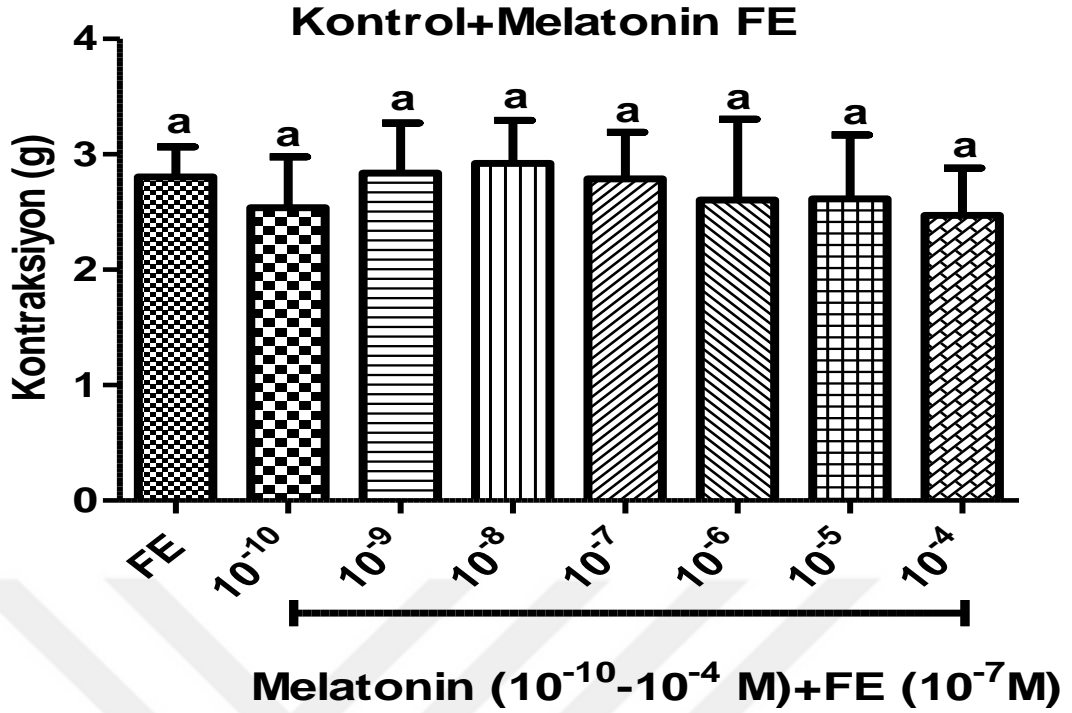


**Şekil 4.1.**KCl ile indüklenen in vitro torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının etkisi (ad, b; ad, bc: P<0.05; ab, cd; b, cd: P<0.01).

KCl (40mM) ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas dokusu kontraksiyon yanıtları üzerine melatoninin ( $10^{-10}$ - $10^{-4}$ M) çeşitli dozlarının kümülatif etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, melatoninin  $10^{-10}$ - $10^{-5}$ M dozuna kadar kontraksiyon yanıtlarında artış meydana geldiği, Mel  $10^{-10}$  ve Mel  $10^{-7}$  dozlarında kaydedilen kontraksiyonların %44,51 anlamlı oranda arttığı ( $P<0.05$ ) kaydedilirken Mel  $10^{-4}$  dozunda %13,29 oranında istatistiksel olarak anlamlı oranda gevşeme yanıtı elde edildi ( $P<0.01$ ).

**Tablo.4.8.**FE ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilitesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	FE ( $10^{-7}$ M) ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
FE ( $10^{-7}$ M)	2,80±0,26	% 100
Mel $10^{-10}$ M	2,54±0,44	-9,29
Mel $10^{-9}$ M	2,84±0,43	+1,43
Mel $10^{-8}$ M	2,92±0,37	+4,29
Mel $10^{-7}$ M	2,79±0,40	0
Mel $10^{-6}$ M	2,60±0,69	-7,14
Mel $10^{-5}$ M	2,62±0,55	-7,14
Mel $10^{-4}$ M	2,47±0,41	-11,79



**Şekil 4.2.** FE ile indüklenen in vitro torasik aort düz kas kontraktilitesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının etkisi<sup>(a)</sup>: P<0.05).

FE ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilitesi üzerine Mel'in çeşitli dozlarının doz-cevap bulgularının araştırıldığı çalışmada Mel 10<sup>-9</sup> ve 10<sup>-8</sup> dozlarında kasılma yüzdelerinde artış, Mel 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> dozlarında kontraksiyonlarda kısmen azalma, Mel 10<sup>-7</sup> dozunda kontraksiyon yüzdesinde hiçbir değişiklik olmadığı görüldü.

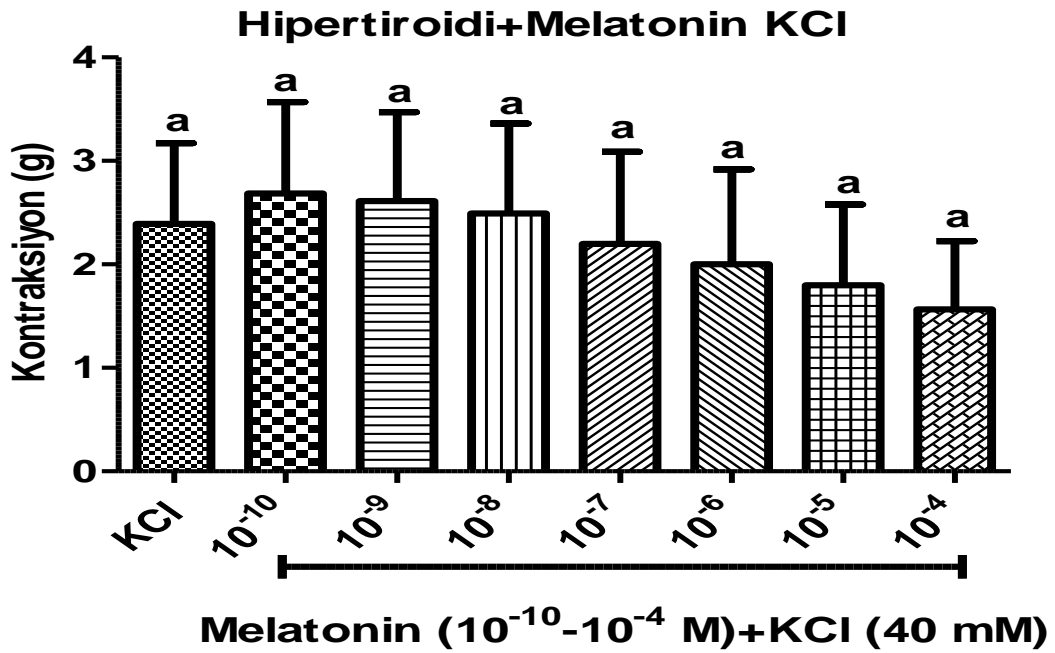
#### 4.4. Hipertiroidi+ Melatonin Grubu

**Hipertiroidi+ in vitro melatonin grubu (n=5):** Deney hayvanlarına iki hafta süreyle her gün 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin i.p olarak uygulandı ve deneysel hipertiroidi oluşturulduktan sonra ötenazi yapılmadan sekiz saat önce beslenmeleri kesilerek yalnızca su verilmesi sağlandı. KCl ve FE' nin kontrol grubunda belirlenen submaksimal dozları (KCl 40 mM ve FE 10<sup>-7</sup> M) izole organ banyosunda üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Daha sonra FE (10<sup>-7</sup> M) ve KCl (40 mM) ile indüklenmiş aort düz kas kontraksiyonları üzerine melatoninin çeşitli dozlarının (Mel

$10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) kümülatif etkinliği araştırıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 4.9.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.**KCl ile oluşturulan hipertiroidi+in vitro melatonin grubu torasik aort kasılmaları üzerine Melatoninin farklı dozlarından alınan doz-cevap bulguları.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	KCl (40mM)ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
KCl (40 mM)	2,26 ±0,78	% 100
Mel $10^{-10}$ M	2,68 ±0,90	+18,58
Mel $10^{-9}$ M	2,60 ±0,86	+15,04
Mel $10^{-8}$ M	2,47 ±0,87	+9,29
Mel $10^{-7}$ M	1,20 ±0,89	-46,90
Mel $10^{-6}$ M	1,81 ±0,92	-19,91
Mel $10^{-5}$ M	1,68 ±0,78	-25,66
Mel $10^{-4}$ M	1,54 ± 0,66	-31,86

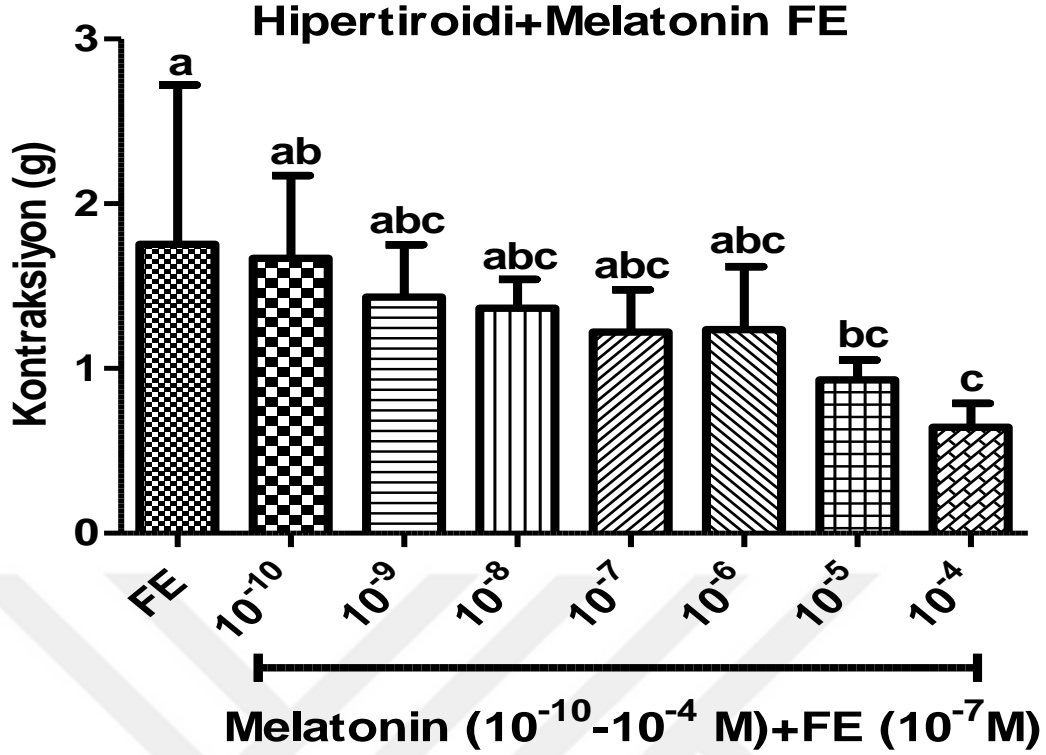


**Şekil 4.3.**KCl (40 mM) ile indüklenen hipertiroidi+in vitro melatonin grubunun torasik aort halkalarının melatoninine verdiği kontraksiyon yanıtları (<sup>a</sup>: P<0.05)

KCl (40 mM) ile indüklenen hipertiroidi+in vitro melatonin grubunun torasik aort halkalarının Mel  $10^{-10}$ - $10^{-4}$  dozlarına verdiği kontraksiyon yanıtlarının değerlendirildiği araştırmada, Mel  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  dozlarının sırasıyla %18,58, %15,04, %9,29 oranında kasılma artışı meydana getirdiği, melatoninin daha yüksek dozları  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  dozlarındaki yanıtların sırasıyla %46,90, %19,91, %25,66, %31,86 oranında gevşemeye neden olduğu belirlendi (P<0.05).

**Tablo.4.10.** FE ile indüklenen hipertiroidi+in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktilesi üzerine Melatoninin çeşitli dozlarının doz-cevap bulguları.

Konsantrasyon (M)	Kontraksiyon (g) X ± SD	FE ( $10^{-7}$ M) ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)
FE ( $10^{-7}$ M)	1,71±0,97	% 100
Mel $10^{-10}$ M	1,59±0,50	-6,43
Mel $10^{-9}$ M	1,46±0,31	-12,28
Mel $10^{-8}$ M	1,40±0,18	-18,13
Mel $10^{-7}$ M	1,22±0,26	-28,65
Mel $10^{-6}$ M	1,25±0,39	-26,9
Mel $10^{-5}$ M	0,90±0,12	-47,37
Mel $10^{-4}$ M	0,67±0,15	-60,82



**Şekil 4.4.** Hipertiroidi + *in vitro* melatonin grubunun torasik aort halkalarının submaksimal FE (10<sup>-7</sup>M) ile birlikte uygulanan melatoninine verdiği kontraksiyon yanıtları (<sup>a,bc</sup>: P<0.05; <sup>a,c</sup>; <sup>ab, c</sup>: P<0.01).

FE'in submaksimal dozu FE 10<sup>-7</sup>M ile indüklenen hipertiroidi+*in vitro* melatonin grubu torasik aort düz kas dokusu kontraktilesi üzerine Mel'in çeşitli (10<sup>-10</sup>-10<sup>-4</sup>) dozlarının etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, Mel 10<sup>-5</sup> ve Mel 10<sup>-4</sup> dozunun FE 10<sup>-7</sup>M oluşturduğu kontraksiyonu sırasıyla %47,37, %60,82 anlamlı oranda azalttığı belirlendi P<0.05.

**Hipertiroidi+*in vivo* melatonin grubu (n=5):** Deneysel hipertiroidizm oluşturmak amacı ile 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin ip olarak saat 08:00' de ve 3 mg/kg/gün melatoninin i.p olarak ondört gün süre ile saat 21:00 de uygulandı. Protokol sonunda deney hayvanlarından elde edilen torasik aort halkalarına FE ve KCl'ün farklı dozları banyo ortamında uygulanarak doz cevap eğrileri elde edildi.

**Tablo 4.11.**KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevaplari.

<b>KCl (mM)</b>	<b>Kontraksiyon (g) X ± SD</b>	<b>Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)</b>
<b>20 mM</b>	1,53±0,19	+3,77
<b>40 mM</b>	2,01±0,40	+2,89
<b>60 mM</b>	2,06±0,19	+5,96
<b>80 mM</b>	1,75±0,26	+25,53
<b>100 mM</b>	1,46±0,16	+36,79

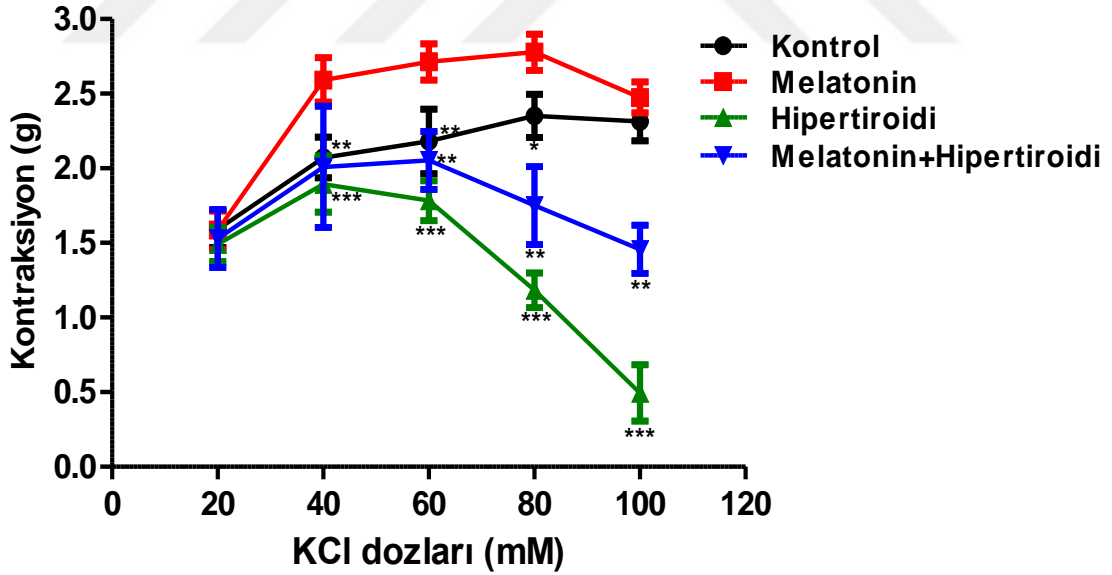
**Tablo.4.12.**FE'in farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevaplari.

<b>FE (M)</b>	<b>Kontraksiyon (g) X ± SD</b>	<b>Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında % Kasılma(+)/Gevşeme(-)</b>
<b>10<sup>-9</sup> M</b>	1,18 ±0,29	-45,87
<b>10<sup>-8</sup> M</b>	1,40 ±0,27	-40,43
<b>10<sup>-7</sup> M</b>	1,43 ±0,23	-37
<b>10<sup>-6</sup> M</b>	1,40 ±0,23	-60
<b>10<sup>-5</sup> M</b>	1,26 ±0,17	-63,48
<b>10<sup>-4</sup> M</b>	0,98 ±0,27	-70,92

Çalışmamızda, kontrol (n=5), kontrol+in vivo melatonin (n=6) , hipertiroidi (n=6) ve hipertiroidi+in vivo melatonin (n=6) gruplarında KCl' ün (KCl 20mM-100mM) farklı konsantrasyonlarındaki dozlarına izole torasik aort düz kas halkalarının verdiği kontraksiyon yanıtları Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** KCl ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas halkaları kontraksiyon yanıtları.

KCl (M)	Kontrol Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		İn Vivo Melatonin Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		Hipertiroidi Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		Hipertiroidi+İn Vivo Melatonin Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$	
	Kontraksiyon(g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)
20 mM	1,59±0,12	% 100	1,59±0,13	0	1,49±0,11	-6,29	1,53±0,19	-3,77
40 mM	2,07±0,14	% 100	2,59±0,15	+25,12	1,89±0,19	-8,22	2,01±0,40	-2,89
60 mM	2,18±0,21	% 100	2,71±0,12	+24,31	1,78±0,13	-18,35	2,06±0,19	-5,96
80 mM	2,35±0,14	% 100	2,77±0,12	+19,15	1,18±0,12	-49,79	1,75±0,26	-25,53
100 mM	2,31±0,13	% 100	2,47±0,10	+7,36	0,49±0,19	-78,35	1,46±0,16	-36,79



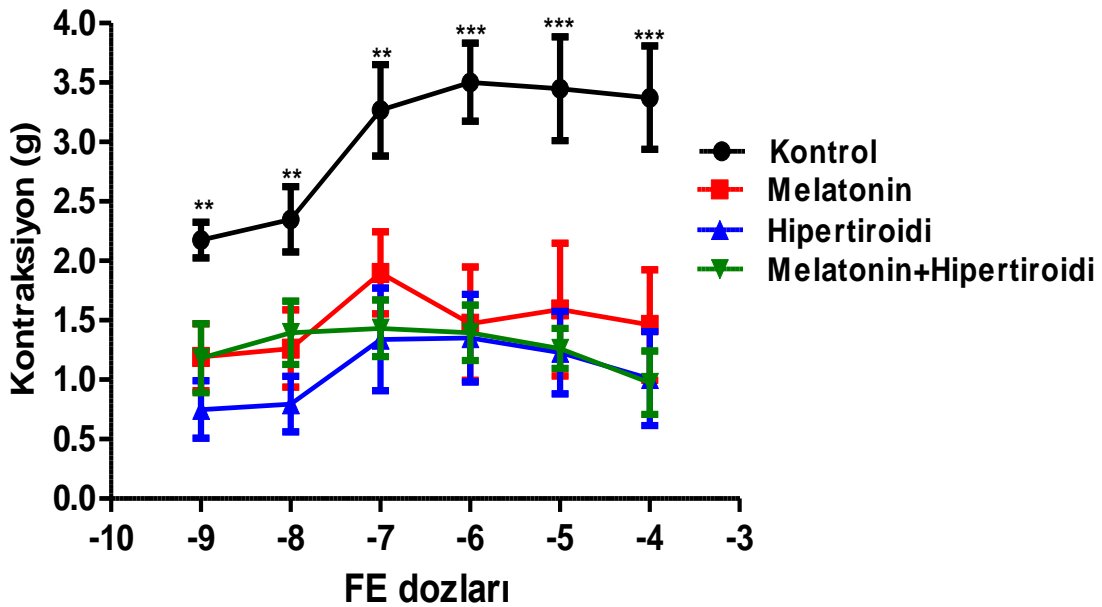
**Şekil 4.5.** Kontrol, in vivo melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+in vivo melatonin gruplarında KCl'ün çeşitli dozları ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz-cevap eğrileri

(\*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001)

Yukarıdaki tablo ve şekilde kontrol, in vivo melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+in vivo melatonin gruplarında KCl'ün çeşitli dozları ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz-cevap bulgularının araştırıldığı çalışmada, melatonin grubunun KCl'ün çeşitli dozlarına verdiği konsantrasyon yanıtı kontrol, melatonin, hipertiroidi ve hipertiroidi+melatonin grubu ile karşılaştırıldığında kasılma oranında artış meydana geldiği belirlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroidi grubu ve melatonin+hipertiroidi grubunun kontraksiyon yanıtlarında azalma görülürken KCl 40-100mM dozlarındaki azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi  $P<0.05$ . Melatonin+hipertiroidi grubunun kontraksiyon yanıtları, kontrol ve hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma  $P<0.01$ , hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında kontraksiyon yanıtlarında anlamlı düzeyde artış meydana geldiği kaydedildi. Sonuçlar göz önüne alındığında diğer gruplar ile karşılaştırıldığında en yüksek kontraksiyon yanıtı azalışı hipertiroidi grubunda ( $P<0.001$ ) gözlemlenirken melatonin+hipertiroidi grubunun hipertiroidi grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek konsantrasyon yanıtı verdiği belirlendi.  $P<0.01$ .

**Tablo 4.14.**FE ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas halkaları kontraksiyon yanıtları.

FE (M)	Kontrol Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		İn Vivo Melatonin Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		Hipertiroidi Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$		Hipertiroidi + İn Vivo Melatonin Grubu $\bar{X}\pm SD/\%$	
	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)	Kontraksiyon (g)	Kasılma(+) Gevşeme(-)
$10^{-9}$ M	2,18±0,15	% 100	1,19±0,28	-45,41	0,75±0,24	-65,6	1,18 ±0,29	-45,87
$10^{-8}$ M	2,35±0,27	% 100	1,26±0,32	-46,28	0,79±0,23	-65,96	1,40 ±0,27	-40,43
$10^{-7}$ M	3,26±0,39	% 100	1,9±0,34	-16,3	1,34±0,43	-40,97	1,43 ±0,23	-37
$10^{-6}$ M	3,50±0,33	% 100	1,47±0,48	-57,92	1,35±0,37	-61,43	1,40 ±0,23	-60
$10^{-5}$ M	3,45±0,44	% 100	1,59±0,56	-54,57	1,23±0,35	-64,35	1,26 ±0,17	-63,48
$10^{-4}$ M	3,37±0,43	% 100	1,46±0,47	-57,68	1,01±0,39	-70,03	0,98 ±0,27	-70,92



**Şekil 4.6.** Kontrol, in vivo melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+in vivo melatonin gruplarında FE ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz–cevap eğrileri (\*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001).

Tablo 4.14 ve şekil 4.6'da gösterildiği üzere, FE'in çeşitli dozları ile indüklenmiş izole torasik aort düz kas dokusu doz-cevap bulgularının araştırıldığı çalışmada, kontrol, in vivo melatonin, hipertiroidi, hipertiroidi+in vivo melatonin gruplarından elde edilen yanıtlar değerlendirildiğinde, Kontrol grubunda FE  $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M dozları ile indüklenen kontraksiyon cevaplarının diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı oranda arttığı, hipertiroidi grubu kontraksiyonlarının diğer gruplara kıyasla azalma gösterdiği belirlendi. Melatonin+hipertiroidi ve melatonin gruplarının hipertiroidi grubuna kıyasla kontraksiyon yanıtları daha yüksekti.



## TARTIŞMA

Çalışmamızda, L-tiroksin uygulaması ile hipertiroidizm modeli oluşturduğumuz ratlardan izole edilen torasik aorta halkaları in vitro ortamda organ banyosuna asılarak banyo ortamına verilen FE ve KCl'ün submaksimal değerleri belirlendi. Submaksimal doz ile ortaya çıkan kasılma yanıtlarına karşı etken madde olarak kullandığımız melatoninin farklı dozlarının endotelli aort halkaları üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca hipertiroidli ratlara in vivo uygulanan melatoninin etkileride araştırıldı.

Tiroid bezi iki biyolojik aktif homon olan  $T_3$  ve  $T_4$  hormonlarını sentezlemektedir.<sup>70</sup> Dolaşımdaki bu hormonların seviyelerindeki değişim kardiyak kontraktilitie ve elektrofizyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının aşırı salgılanması olarak adlandırılmakta ve serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin doku düzeyinde biyokimyasal ve klinik bulgulara neden olma durumudur. Hipertiroidizmin klinik bulguları arasında kardiyak kontraktilitie, kalp atım hızı ve kardiyak outputda artış yer almaktadır.<sup>1,71</sup>

Tiroid bezi disfonksiyonları toplumda oldukça sık olarak tanı almakta, iyot eksikliği olan sahalarda yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. TH neredeyse tüm doku ve metabolik süreçlerde etkili olması ile birlikte etkisini belirgin bir biçimde KVS'de göstermektedir. Tiroid bezi ve KVS arasındaki ilişki ve sistemik sirkülasyonu etkilediği ikiyüz yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Bu etkiler miyosit nükleus ve reseptörleri yoluyla doğrudan, hemodinami ve otonomik sinir sistemi yoluyla dolaylı olarak karşımıza çıkar. Hipertiroidide kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite artmış ayrıca kardiyak yapıda ve fonksiyonlarda bozukluklar görülmektedir.<sup>2</sup>Tiroid disfonksiyonu ve subklinik tiroid hastalığının kardiyovasküler fonksiyonlar ve sağlık üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Aynı şekilde, kronik hastlık durumu ve kalp hastalıkları özellikle  $T_3$  hormonu olmak üzere serum tiroid

hormon seviyelerinde azalmaya neden olarak kardiyak ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine birbirleriyle bağlantılı olarak negatif yönde etkilemektedir. Bu sebeple, kalp hastalığı bulunan kişilerin teşhis ve tedavisinde tiroid durumu ve serum total T<sub>3</sub> seviyelerinin ölçülmesi yararlı olabilir.<sup>70</sup>

Melatonin, yüksek oranda geceleri sirkadiyen bir ritim ile salınan ve özellikle pineal bezde üretilen bir hormondur. Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde melatonin ritminin genliklerinde yaşa bağlı değişiklikler olduğunu ve ileri yaş insanlarda melatonin replasmanı için yeni stratejilerin yaygınlaşmasına yol açtığı rapor edilmiştir. Melatonin ABD’de ilaç olarak lisans almamasına rağmen yaygın olarak besin takviyesi ve uyuma problemi yaşayanlarda teşvik edici ürün olarak satılmaktadır.<sup>72</sup> Lerner ve ark. 1958’te melatonin tanımladıklarından beri bu hormonun kardiyovasküler sistemde içeren birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir.<sup>48</sup> Melatoninin kan basıncı, miyokard kontraktilitesi ve antioksidan kapasitesi artışı üzerine etkileri vardır. Kalp’te ve arterlerde melatonin reseptörleri keşfedilmiştir. Ayrıca çeşitli patolojik durumları içeren non-dipper hipertansiyonlu hastalarda melatonin seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.<sup>49</sup> Melatonin ve kardiyovasküler sirkadiyen ritm arasında sıkı bir ilişki vardır. Bozulmuş kardiyovasküler sirkadyen ritm miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, geçici miyokardiyal iskemi gibi olaylarda artışla birlikte dir. Myokard infarktüs riski ve ani ölüm riski olan koroner kalp hastalarında melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur.<sup>7</sup> Yapılan insan çalışmalarında gösterilmiştir ki melatonin uygulamasından 90 dakika sonra kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde düşüş meydana gelmektedir.<sup>52</sup> Tavşan ve rat aortalarında yapılan bir çalışmada yüksek doz melatonin ( $10^{-5}$ – $10^{-3}$  mol/l) konsantrasyonlarının kontraksiyonları inhibe ettiği raporlanmıştır. Ayrıca melatoninin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkilerinin olduğuna dair deliller vardır.<sup>53</sup>

Kontrol grubunda yer alan ratlardan izole edilen torasik aort düz kas halkaları banyo ortamına asılarak FE ( $10^{-4}$ - $10^{-9}$ ) ve KCl'ün (20mM-100mM) farklı dozları uygulanıp kontraksiyon yanıtları elde edilmiştir. Belirlenen dozlar, banyo ortamına non-kümülatif olarak uygulanarak ilgili agonistlerin doz-cevap yanıtları kaydedilerek submaksimal dozları belirlenmiştir.

KCl'ün farklı dozları (KCl 20mM-100mM) ile indüklenen torasik aorta düz kas halkalarından elde edilen yanıtlara göre maksimum yanıt KCl 60 mM ve KCl 80 mM dozunda alınırken submaksimal yanıt KCl 40 mM olarak belirlenmiştir. Submaksimal doz diğer gruplarda düz kas kontraksiyonu oluşturmak için banyo ortamında kullanılmıştır.

FE'in farklı dozları ( $10^{-4}$ - $10^{-9}$ M) ile indüklenen torasik aorta düz kas halkalarından elde edilen yanıtlara göre maksimum yanıt FE  $10^{-6}$  M dozunda alınırken submaksimal yanıt FE  $10^{-7}$  M olarak belirlenmiştir. Elde edilen submaksimal doz diğer gruplarda düz kas kontraksiyonu oluşturmak için banyo ortamında kullanılmıştır.

Tiroid hormonu (TH), kalp ve periferik dolaşım sistemi üzerinde derin etkiler yapar.<sup>73</sup> Özellikle hipertiroidizm, periferik vasküler dirençte belirgin bir düşüş ile yüksek kardiyak out-put durumuna neden olur. Bununla birlikte, TH'nın damar sistemini nasıl etkilediği mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Artmış kılcak yoğunluk hem de vasküler endotelyal büyüme faktörü artışı hipertiroid sıçanlarda ve insanlarda bildirilmiştir.<sup>74,75</sup>

Kalp fonksiyonlarının ve sistemik vasküler rezistansın tiroid durumu ile yakından ilişkili olduğu açıktır. Hipertiroidi, artmış bir kalp debisi ve total periferik dirençte azalma gösterir.<sup>76</sup>

Deneyssel hipertiroidizm oluşturulan ratlarda in vivo ve in vitro MEL uygulamasının kontraktıl ajanlar olan KCl ve FE'in izole torasik aorta düz kas halkaları

kontraksiyonları üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda, ratlarda hipertiroidizm intraperitoneal olarak ondört gün L-tiroksin (T4) (300 mg/kg/gün) ile indüklenerek oluşturuldu.

McAllister ve ark.<sup>77</sup> hipertiroidizmin vasküler kontraksiyon ve gevşeme yanıtları üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada 6-12 hafta boyunca erkek ratlara triiyodotironin (Hyper, n=27; 300 µg/kg) uygulaması yapmışlar ve ötiroid kontrol grubu (Eut, n=27) ile karşılaştırmışlardır. Hipertiroidizm grubunun sol ventrikül hipertrofisi sergilediğini (Eut, 2.01±0.04 mg/g kg; Hyper, 2.70±0.06; P<0.0005) ayrıca birçok iskelet kası dokusunda oksidatif enzim aktivitesinin daha yüksek (p<0.0005) olduğunu raporlamışlardır. Abdominal aortadan elde ettikleri 2-3 mm boyutunda damar halkalarının vasküler yanıtlarını in vitro ortamda değerlendirmişler ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında hipertiroidizm grubundaki endoteli aort halkalarının norepinefrinin oluşturduğu kontraksiyon yanıtlarını azalttığını (P<0.05), endotel tabakasını temizlediklerinde ise oluşan yanıtta farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir. Çalışma sonucunda elde ettikleri bulguların erkek hipertiroidi sıçanlarda vasküler kontraktıl ve gevşeme yanıtlarının değiştiği sonucuna varmışlardır. Benzer çalışma bulguları birçok araştırmacı tarafından da rapor edilmiştir.<sup>78-81</sup>

Tiroid hormonlarının fazla miktarı, kalp ve vasküler sistem üzerindeki birçok etkiyle ilişkili bulunsa da, çeşitli iletici ve dirençli arterlerin adaptif değişiklikleri büyük oranda bilinmemektedir. Honda ve ark.<sup>82</sup> raporladığı izole rat aortalarında akut hipertiroidizmin indüklediği vasküler değişimler isimli çalışmada hipertiroidizmin adrenerjik ve muskarinik reseptör aracılı vasküler yanıtların hastalığın erken safhasında değişip değişmediğini araştırmak için 3 günlük L-tiroksin (T4) (500 mg / kg / gün) subkutan enjeksiyonu ile indüklemişlerdir. T4 uygulaması, belirgin derecede tiroid kilo kaybı, taşikardi, kardiyak hipertrofi ve serum T4 seviyelerinde bir yükselmeye neden

olduğunu belirtmişlerdir. Sıçanlardan izole edilen aortik halka preparatlarının gerginliği akut hipertiroidizmin etkisini araştırmak için izometrik olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak Norepinefrin (NE) tarafından indüklenen kasılmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T4 uygulaması yapılan sıçanların aort halkalarında belirgin olarak baskılanma olduğunu, sonuç olarak vasküler yanıtların hipertiroidinin akut evresinde değişebileceğini ve eNOS protein miktarından bağımsız olarak endotel NO sisteminde bir değişikliğe bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada KCl ile indüklenen hipertiroidi grubu in vitro torasik aort düz kas kontraksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek gevşeme yanıtının 80mM dozunda %49,79, KCl 100mM dozunda %78,35 olduğu kaydedildi. FE yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroidi grubu izole torasik aort düz kas kontraksiyonlarındaki azalma tüm dozlarda gözlemlenmek ile birlikte en yüksek azalış FE  $10^{-4}$  M'da %70,03 oranında olduğu belirlendi. Çalışmada elde ettiğimiz hipertiroidili torasik aort düz kas kontraksiyonlarındaki belirgin azalış literatürdeki bulgular ile paralellik göstermektedir. Hipertiroidizm durumundaki meydana gelen vasküler vazodilatasyon periferik vasküler direncin azalması anlamına gelir.

Vertebral pineal bezin başlıca hormonu olan melatonin (MEL), birçok nörobiyolojik etki oluşturmaktadır. Melatoninin doğrudan kalp, beyin ve deri gibi bazı vasküler yataklardaki kan damarları reseptörleri üzerinde etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.<sup>83</sup> Bununla birlikte, MEL'in damar dokuları üzerindeki etkileri halen belirsizdir. Yapılan izole arter araştırmalarda melatoninin hem vazokonstriktör hem de vazodilatör etkileri bildirilmiştir. Anwar ve ark. MEL'in izole tavşan aort halkaları üzerindeki etkisini ve kontraktıl ajanlar (noradrenalin (NA), fenilefrin (PHE))ile gevşetici ajanlara (asetilkolin ve sodyum nitroprussid) karşı vasküler reaktivitedeki

rolünü araştırmayı amaçladıkları çalışmada ayrıca, önceden inkübe edilmiş (20 dakika) tavşan aort halkalarının doku homojenatlarında kontrakil maddeler varlığında ve yokluğunda nitrik oksit (NO), cGMP, toplam kalsiyum, lipid peroksite, speroksite dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) düzeylerini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar alışma sonuçlarında MEL'in endotele bağımlı bir vazo-gevşetici etkisi olduğunu ve asetilkolinin vazo-gevşetici etkisini önemli derecede güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Üstelik, MEL $10^{-4}$  M dozunun aortik halkaların hem NA hem de PHE'in indüklediği kontrakil cevaplarında belirgin bir inhibitör etkiye sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Kontrol grubu doku halkaları ile karşılaştırıldığında, NA veya PHE ile pre-inkübe edilmiş (20 dakika) aortik halkaların doku homojenatlarında lipid peroksite seviyeleri belirgin olarak artarken GSH ve SOD aktiviteleri, belirgin şekilde azalmıştır. Buna ek olarak, sırasıyla NA ve PHE ile önceden muamele edilen doku halkalarında sırasıyla NO ve cGMP düzeyleri daha düşük ayrıca, toplam kalsiyum seviyeleri yalnızca NA ile önceden inkübe edilen doku halkalarında belirgin şekilde artmış olduğunu, MEL + NA'da kuluçkaya yatan aort halkalarında lipid peroksite ve toplam kalsiyum seviyeleri önemli ölçüde düşük iken, NO düzeyleri tek başına NA'da inkübe edilen halkalı dokulardaki seviyelerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. MEL'in endotele bağımlı bir vazorelaksant etki yaptığının ve asetilkolin tarafından indüklenen endotele bağlı vazorelaksasyonunu güçlendirdiğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, MEL'in NA ve PHE'nin indüklediği aort halkalarının kontrakil yanıtlarının inhibe ettiğini, bu etkiler, kısmen, vasküler dokudaki pro-oksitan / antioksitan sistemin dengelenmesinden, kalsiyum içeriğinin düşürülmesinden ve yüksek NO ve cGMP seviyelerinden kaynaklanıyor olabileceğini rapor etmişlerdir.

Son yıllardaki veriler, bozulmuş melatonin üretiminin hipertansiyon ve iskemik kalp rahatsızlığı gibi birçok kardiyovasküler patolojiye karıştığını gösteriyor. Bununla

birlikte, kardiyovasküler sistem üzerindeki melatoninin mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. Melatonin reseptörlerinin endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde aktivasyonu ve melatoninin antioksidan özellikleri, vasküler tonusta melatoninin etkilerinden sorumlu olabilir.

Mevcut çalışmada, KCl (40mM) ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas dokusu kontraksiyon yanıtları üzerine melatoninin ( $10^{-10}$ - $10^{-4}$ M) çeşitli dozlarının kümülatif etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, melatoninin  $10^{-10}$ - $10^{-5}$ M dozuna kadar kontraksiyon yanıtlarında artış meydana geldiği, Mel  $10^{-10}$  ve Mel  $10^{-7}$  dozlarında kaydedilen kontraksiyonların %44,51 anlamlı oranda arttığı ( $P<0.05$ ) kaydedilirken Mel  $10^{-4}$  dozunda %13,29 oranında istatistiksel olarak anlamlı oranda gevşeme yanıtı elde edildi ( $P<0.01$ ). Bir diğer kontraktıl ajan olan FE ile indüklenen in vitro melatonin grubu torasik aort düz kas kontraktılitesi üzerine Mel'in çeşitli dozlarının doz-cevap bulgularının araştırıldığı çalışmada, Mel  $10^{-9}$  ve  $10^{-8}$  dozlarında kasılma yüzdelerinde artış, Mel  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  dozlarında kontraksiyonlarda kısmen azalma, Mel  $10^{-7}$  dozunda kontraksiyon yüzdesinde hiçbir değişiklik olmadığı görüldü. Periferdeki damar düz kas hücrelerindeki reseptör aracılı vazokonstriksüyon, endotel hücrelerinden salınan reseptör aracılı NO salınımı ile dengelenebilir. Bu durum melatoninin antioksidan özellikleri ile daha da güçlenir.<sup>49</sup>Melatoninin in vitro ve in vivo etkisi ile yapılan vasküler çalışmalar değerlendirildiğinde endotel tabakanın MEL'in etkisinde önemli olduğunu göstermektedir bu sebepleMEL'in NO üzerinde baskılayıcı bir etkisi bulunduğu sonucuna varılmaktadır.<sup>92,93</sup>

Literatürde endokrin sistemin önemli organları olan tiroid bezi ve pineal bezin ilişkileri konusunda birçok çalışma mevcuttur. Araştırmalardaki hipotez, materyal- metod ve bulgular ile alakalı çeşitli sonuçlar söz konusu olmak ile birlikte sonuç olarak tiroid bezin pinel bezi ya da pinel bezin tiroid bezi etkilediğı görüşü ortaya çıkmaktadır.

Literatür taraması sonucunda MEL'in uygulama zamanları ile tiroid bezi fonksiyonları arasında da farklılıklar olduğu saptanmıştır. Lewinski ve ark.'nın<sup>85</sup> ratlarda gerçekleştirdikleri iki farklı araştırma ve Petterborg ve ark.'nın<sup>86</sup> deney hayvanlarında yaptıkları bir araştırma öğleden sonraki zaman diliminde uygulanan MEL'in tiroid inhibasyonunu daha etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Kniazevski ve ark. ise pineal bezi çıkarılan ratlara sabah saatlerinde ekzojen MEL uygulamasının TH'nı etkilemediğini, akşam verilen MEL'in T<sub>4</sub> seviyesini azalttığını raporlamışlardır. Mevcut çalışmada Deneysel hipertiroidizm oluşturmak amacı ile 0.3 mg/kg/gün L-tiroksin i.p olarak saat 08:00' de ve 3 mg/kg/gün melatonin i.p olarak ondört gün süre ile saat 21:00 de uygulandı. Literatür sonuçları göz önüne alınarak akşam saatlerinde melatonin uygulaması ile hormonun biyoyararlanımının daha yüksek olması amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalar, tiroid bezi fonksiyonları üzerinde endokrin etkisi olan MEL hormonunun genel bir inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Pinealektomi yapılan deney hayvanlarında T<sub>4</sub> hormonunun salgılanmasında artış ve tiroid bezinde hipertrofi olduğu rapor edilmiştir. Melatonin ise tiroid bezinden salınan T<sub>4</sub>'ü baskılayarak plazma T<sub>4</sub> seviyesinde düşüş meydana getirmektedir. Melatonin aynı zamanda TSH'ı da arttırmaktadır.<sup>10</sup>Vriend ve ark.'nın raporladığı bir çalışmada hipotiroidi oluşturulan hamsterlara melatonin uygulamasının yüksek olan TSH hormon seviyesini azalttığını ifade etmişler ve bu durumda MEL'in TRH salınımının düzenlenmesinde rol aldığını düşünmüşlerdir.<sup>87</sup> Yine yapılan başka bir çalışmada ise kör edilen hamsterlara ekzojen MEL uygulamasının T<sub>3</sub> Ve T<sub>4</sub> seviyelerini azalttığını ifade etmişlerdir.<sup>88</sup>

FE ve KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulgularını değerlendirdiğimiz mevcut çalışmada, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KCl'ün 40-100mM dozları için

kontraksiyon yanıtları sırasıyla %25, %24, %19 ve %7'lik oranında artış gösterirken, hipertiroidi grubunda azalan kontraksiyon yanıtları hipertiroidi+in vivo melatonin grubunda hipertiroidi grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı oranda artış göstermiştir. FE ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu dokularından elde edilen kontraksiyon yanıtları değerlendirildiğinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında in vivo melatonin grubu FE  $10^{-9}$ - $10^{-4}$  kontraksiyon yanıtları sırasıyla %45, %46, %16, %58, %55, %58 azalma gösterirken, hipertiroidi grubuna kıyasla hipertiroidi+in vivo melatonin grubu kontraksiyon yanıtları anlamlı oranda artış göstermiştir. Literatürde melatoninin kardiyo-protektif etkilerini gösteren birçok araştırma olması ile birlikte hipertiroidizmin oluşturduğu vasküler değişiklikler üzerine in vivo ve vitro melatoninin etkisini gösteren yeterli çalışma bulamadığımızdan sonuçlarımızı birebir karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu sebeple daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında L-tiroksin ile indüklenen hipertiroidili rat torasik aort düz kas reaktivitesi üzerine *in vivo* ve *in vitro* melatoninin etkileri araştırıldı.

Sonuç olarak, on dört günlük i.p. L-tiroksin uygulamasının ratlarda belirgin kilo kaybı ile birlikte hipertiroidizm oluşturdu.

Deney protokolü sonunda kontrol grubundaki deneklerden izole edilen torasik aort düz kas preparatları izole organ banyo ortamına asıldı. FE ve KCl'ün çeşitli dozları ile indüklenen dokuların kontraksiyon yanıtları kaydedildi. Submaksimal doz FE için  $10^{-4}$  M, KCl için 40mM olarak belirlendi.

Hipertiroidi grubunda FE  $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M, KCL'ün 20mM-100mM logaritmik dozları uygulanarak kontraksiyon yanıtları kaydedilen torasik aort düz kas halkası doz-cevapları kontrol grubuna kıyasla tüm doz kontraksiyon yanıtlarında azalma meydana geldiği saptandı.

Melatonin grubu *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu gruptaki deney hayvanlarına melatonin uygulaması 3mg/kg/gün olmak üzere iki hafta süre ile her gün saat 21:00 de i.p olarak yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KCl 20mM dozunda hiçbir farklılık yokken diğer doz uygulamalarından elde edilen kontraksiyon yanıtlarının kasılma yüzdelerinin arttığı belirlendi. FE'nin  $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M dozları ile indüklenen *in vivo* melatonin grubu izole torasik aort düz kas dokusu yanıtlarının kaydedildiği araştırmada kontrol grubu değerleri ile kıyaslandığında tüm dozlardaki kontraksiyon yanıtlarında azalma olduğu fakat hipertiroidi grubuna kıyasla bu azalmanın daha düşük yanıtta olduğu belirlendi.

Hipertiroidi grubu *in vivo* ve *in vitro* melatonin olmak üzere ikiye ayrıldı. FE ve KCl'ün farklı dozları ile indüklenen hipertiroidi+*in vivo* melatonin grubu torasik aort düz kas halkası doz-cevap bulgularını değerlendirdiğimiz mevcut çalışmada, kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında KCl'ün 40-100mM dozları için kontraksiyon yanıtları sırasıyla %25, %24, %19 ve %7'lik oranında artış gösterirken, hipertiroidi grubunda azalan kontraksiyon yanıtları hipertiroidi+ in vivo melatonin grubunda hipertiroidi grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı oranda artış göstermiştir. FE ile indüklenen hipertiroidi+in vivo melatonin grubu dokularından elde edilen kontraksiyon yanıtları değerlendirildiğinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında in vivo melatonin grubu FE  $10^{-9}$ - $10^{-4}$  kontraksiyon yanıtları sırasıyla %45, %46, %16, %58, %55, %58 azalma gösterirken, hipertiroidi grubuna kıyasla hipertiroidi+in vivo melatonin grubu kontraksiyon yanıtları anlamlı oranda artış göstermiştir. Melatoninin in vitro ve in vivo etkisi ile yapılan vasküler çalışmalar değerlendirildiğinde endotel tabakanın MEL'in etkisinde önemli olduğunu göstermektedir bu sebeple MEL'in NO üzerinde baskılayıcı bir etkisi bulunduğu sonucuna varılmaktadır.

Literatürde melatoninin kardiyo-protektif etkilerini gösteren birçok araştırma olması ile birlikte hipertiroidizmin oluşturduğu vasküler değişiklikler üzerine in vivo ve in vitro melatoninin etkisini gösteren rat aortasındaki yapılan çalışmalar ise belli bir sonuca ulaşmak için çelişkili ve yetersiz kalmaktadır. Mevcut çalışmada literatürde konu ile alakalı yeterli çalışma bulamadığımızdan sonuçlarımızı birebir karşılaştırma imkanı olmamıştır. Bu sebeple daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Yasavul Ü. Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı, 2. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
2. Arınç H., Gündüz H., Uyan, C. Tiroid hormonu ve kardiyovasküler sistem. *Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*, 2006 18(2), 138-142.
3. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*, 2005, 9.1: 11-24.
4. Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 1997; 336: 186-95.
5. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: general features and its role in psychiatric disorders. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry*, 2013, 5(2), 179-203.
6. Altun A, Vardar Arzu, Altun BU. Melatonin ve kardiyovasküler sistem. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2001, 1: 283-288
7. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinology Letters*, 2002, 23 Suppl 1:79-83
8. Wright ML, Cuthbert KL, Donohue MJ, Solano SD, Procter KL. Direct influence of melatonin on the thyroid and comparison with prolactin. *Journal of Experimental Zoology* 2000;286:625-31.
9. Baltacı AK, Bediz CS, Kurtoglu E, Kul A, Aydın L, Dundar TK. The effects of zinc and melatonin deficiency on thyroid hormones in rats. *Neuro Endocrinology Letters*, 2001;22:283.
10. Öner J, Ozan E, Kükner A, Öner H. Hipertiroidili Ratların Böbrek Dokusu Üzerine Melatonin'in Etkisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2002, 22(3), 287-291.

11. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin and cardiac pathophysiology. *Heart and Metabolism*, 2009, 44, 31-34.
12. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, 6.Baskı. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 747.
13. Valeria C, Scanlon T. Essential of Anatomy and Physiology, 5. Baskı, 2007.
14. Kabalak T. Tiroid El Kitabı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 2012, shf:1-3.
15. Belviranlı M. Endokrin ve Üreme Fizyolojisi. İçinde: *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, Gökbel H (çeviri editörü). Ganong's Review of Medical Physiology, Ganong WF. 23. Baskı, İstanbul Kitabevi, 2011: 301-313.
16. Balkancı D. Tiroidin Metabolik Hormonları. İçinde: *Tıbbi Fizyoloji*, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2012: 931-941.
17. Fox SI. Endocrine Glands: Secretion and Action of Hormones. In: Human Physiology. 12<sup>nd</sup> ed. New York, 2010: 337-340.
18. Gürsoy A, Anıl C. Tiroid Bezi. İçinde: Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji, Arslan M (çeviri editörü). Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Gardner DG, Shoback D. 8. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 209-280.
19. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 17. Baskı. Ankara, Meteksan Yayınevi, 2008: 1007-1033.
20. SILVA JE. Thermogenesis and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. Braverman LE, Utiger RD. The thyroid. A fundamental and clinical text, 2005, 9: 607-620.

21. Berne RM, Levy MN, Koppen BM, Stanton BA. *Physiology*. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Fizyoloji, 5. Baskı. Ankara, Öncü Basımevi, 2008: 860-882.
22. Arslan ER, Sayki M. Tiroid ve Beyin. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2009, 29.1: 215-220.
23. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
24. Grais IM, SowerS JR. *Thyroid and the heart. The American journal of medicine*, 2014, 127.8: 691-698.
25. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Current problems in cardiology*, 2016, 41.2: 65-92.
26. Garmendia MA, Santos PS, Guillén GF, Galofré, JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(3), 923-931.
27. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379:1142–1154.
28. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE (ed). *Thyroid Disease*, 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;14: 241-252.
29. Grais IM. Internal medicine problems as they present to the cardiologist. *The Texas Heart Institute Journal*. 2011; 38(4):330–332.
30. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012; 379:1155–1166.
31. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 1958, 80: 2587.

32. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2006, 38: 313-316.
33. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of Pineal Research*, 1995, 19: 149-165.
34. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Cześnikiewicz-Guzik M, Kwiecień S, Brzozowski T, Bubenik GA, Pawlik WW. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2007, 58: 381-405.
35. Ölmez, E, Şahna, E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: Emeklilik Yaşı 80 Olur mu?. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 2000, 7(2):177-187.
36. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. *Arşiv*, 2002, 11: 453-70.
37. Murray, Robert K. Granner, Darly K. Mayes, Peter A. RADWELL, Victor W. Harper'in Biyokimyası. (Çev: Dikmen, Nurten, Özgünen, Tuncay) 25. Baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi, 1999.
38. Baltacı AK. Melatonin, immun sistem ve çinko. *Selçuk Tıp Fakültesi Dergisi*, 2001, 17: 267-272.
39. Hamada T, Ootomi M, Horikawa K, Niki T, Wakamatu H, Ishida N. The expression of the melatonin synthesis enzyme: Arylalkylamine N-Acetyltransferases in the suprachiasmatic nucleus of rat brain, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999; 258: 772-777

40. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Hanes MA, Farley NJ. High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life sciences*, 1999, 65(23), 2523-2529.
41. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;6: 23-52.
42. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27: 101-110.
43. Moğulkaç R, Baltacı AK. Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 2002; 12:129-132.
44. Hardeland, R., Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors*, 2009. 35(2): p. 183-92
45. Dominguez R, Alberto AG, Pedro R, Russel J. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era. *World journal of cardiology*, 2014, 6. 3: 100.
46. Slominski, RM, Reiter, RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. 2012, *Molecular and cellular endocrinology*, 351(2), 152-166.
47. Sallinen, P, Saarela S, Ilves M, Vakkuri O, Leppäluoto J. The expression of MT 1 and MT 2 melatonin receptor mRNA in several rat tissues. *Life sciences*, 2005, 76(10), 1123-1134.
48. Važan R, Styk J, Béder I, Pancza D: Effect of melatonin on the isolated heart in the standard perfusion conditions and in the conditions of calcium paradox. *General Physiology and Biophysics*, 2003, 22: 41-50.

49. Paulis L, Šimko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiological research*, 2007, 56. 6.
50. Scheer FA, Van Doornen LJ, Buijs RM. Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 1999; 14: 202-12.
51. Witte K, Grebmer W, Scalbert E, Delagrang P, Guardiola Lemaitre B, Lemmer B. Effects of melatonergic agonists on light-suppressed circadian rhythms in rats. *Physiology & Behavior*, 1998; 65: 219-24.
52. Arangino S, Cagnaccia A, Vacco A M, Longu G, Volpe A, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *The American Journal of Cardiology*.1999;83:1417–1419.
53. Chen Z, Chua Cc, Gao J, Hamdy Rc, Chua Bh. Protective effect of melatonin on myocardial infarction. *American Journal of Physiology*, 2003, 284: H1618-H1624.
54. Vandeputte C, Giummelly P, Atkinson J, Delagrang P, Scalbert E, Capdeville-Atkinson C. Melatonin potentiates NE-induced vasoconstriction without augmenting cytosolic calcium concentration. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2001;280: H420-5.
55. A Ş. İnsan Embriyolojisi: Ankara, Tıp ve Teknik Yayıncılık, 1998: 416-417.)
56. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced Endothelial Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 621–8., Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.

57. Slomianka, L. *Blue Histology - Vascular System*. 2009 [erişim: 23. 12. 2017];  
Erişim Adresi  
<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Vascular/Vascular.htm>.
58. Histology. Histology of the Blood Vessels [erişim 23.12.2017]; Available from:  
<http://www.courseweb.uottawa.ca/medicineshistology/english/Cardiovascular/histologybloodvessels.htm>.
59. Premkumar K, Anatomi ve Fizyoloji, çeviri: Arzu Razak Özdiñler, İstanbul Tıp Kitabevi, 1. Baskı, 2015 shf:392-415.
60. İV O. Anatomi Ders Kitabı II : Ankara, Elif Matbaacılık, 1979: 426-428.
61. G G. Sistemik Anatomi: İzmir, Güven Kitabevi, 2003: 311-320.
62. Ekerbiçer N, Özbek M. Local cardiovascular control mechanisms. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2002;22(2):227-32.
63. Palmer R. Nitric oxide release accounts for the biological activity of. *Nature*, 1987, 327: 525.)81
64. Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *American Journal of Hypertension*, 1995, 8: 28S-41S.)80, 90
65. Kobayashi N, Matsuoka H. Interaction between angiotensin II and other local vasoactive substances. *Nippon Rinsho* 1999;57(5):1110-6.
66. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiological Reviews*, 1996;76(1):193-244.
67. Thews G, Vaupel P: Autonomic Functions in Human Physiology. *Berlin Springer Verlag*, 1985:117
68. Baydoun AR, Peers SH, Cirino G, Woodward B. Vasodilator action of endothelin-1 in the perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1990;15:759-63.

69. Klabunde, R.E., Neurohumoral Control of the Heart and Circulation, in Cardiovascular Physiology Concepts, B. Sun, Editor. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2011, 118-121.
70. Danzi S, Klem I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2014, 43.2: 517-528.
71. Vieira FF, Olivoto RR, da Silva PO, Francisco JC, Fogaça RTH. Functional Effects of Hyperthyroidism on Cardiac Papillary Muscle in Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(6):542-549. doi:10.5935/abc.20160179.
72. Kurcer, Z, Sahna E, Olmez E. Vascular reactivity to various vasoconstrictor agents and endothelium-dependent relaxations of rat thoracic aorta in the long-term period of pinealectomy. *Journal of pharmacological sciences*, 2006, 101(4), 329-334.
73. Kahaly GJ, Dillmann WH. (2005). Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine reviews*, 26(5), 704-728
74. Celsing BE, Melichna J, Terrados N, Clausen N, Lins PE, Jansson E. Effect of hyperthyroidism on fibre- type composition, fibre area, glycogen content and enzyme activity in human skeletal muscle. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 1986, 6(2), 171-181.
75. Anjos-Ramos L, Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Martins-Silva J, Barreto-Chaves MLM. Early cardiac hypertrophy induced by thyroxine is accompanied by an increase in VEGF-A expression but not by an increase in capillary density. *Virchows Archiv*, 2006, 448(4), 472-479.
76. M Roffi F, Cattaneo MB. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*, 2005, 30, 47-58.

77. McAllister RM, Grossenburg VD, Delp MD, Laughlin MH. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1998, 274(5), E946-E953.
78. Carrillo-Sepúlveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Laurindo FR, Barreto-Chaves MLM. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovascular research*, 2009, 85(3), 560-570.
79. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, Wangensteen R, Osuna A, Álvarez-Guerra M, García-Estañ J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *European Journal of Endocrinology*, 2006, 154(2), 197-212.
80. Pantos CI, Tzilalis, V, Giannakakis, S, Cokkinos DD. Phenylephrine induced aortic vasoconstriction is attenuated in hyperthyroid rats. *International angiology*, 2001, 20(2), 181.
81. Scivoletto R, Z. B. Fortes, J. Garcia-Leme. Thyroidhormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell. *Eur. J. Pharmacol*, 1986, 129: 271–278.
82. Honda H, Iwata T, Mochizuki T, Kogo H. Changes in vascular reactivity induced by acute hyperthyroidism in isolated rat aortae. *General Pharmacology: The Vascular System*, 2000, 34(6), 429-434.
83. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87(16), 6200-6203.
84. Anwar MM, Meki ARM, Rahma HHA. Inhibitory effects of melatonin on vascular reactivity: possible role of vasoactive mediators. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2001, 130(3), 357-367.

85. Lewiński A, Karbownik M. Melatonin and the thyroid gland. *Neuroendocrinology Letters*, 2002, 23: 73-78.
86. Petterborg LJ, Rudeen P. Kevin. Effects of daily afternoon melatonin administration on body weight and thyroid hormones in female hamsters. *Journal of pineal research*, 1989, 6.4: 367-373.
87. Viriend J, Wasserman RA. Effects of Afternoon Injektions of Melatonin in Hypothyroid Male Syrian Hamsters. *Neuroendocrinol* 1986; 42: 498-503.
88. Vaughan MK, Powanda M.C, Brainard GC, Johnson LY, Reiter R.J. Effects of blinding or afternoon melatonin injections on plasma cholesterol, triglycerides, glucose, TSH and thyroid hormone levels in male and female Syrian hamsters. *Progress in clinical and biological research*, 1982, 92, 177-186.
89. Zhai M, Liu Z, Zhang B. Melatonin protects against the pathological cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction through activating PGC-1 $\beta$ : In vivo and in vitro studies. *Journal of Pineal Research*. 2017;63:e12433.
90. Lee YM, Chen HR., Hsiao G, Sheu JR, Wang JJ, Yen MH. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *Journal of pineal research*, 2002, 33(2), 72-80,
91. Dominguez- Rodriguez, A, Abreu- Gonzalez P, Sanchez- Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter R.J. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *Journal of pineal research*, 2010, 49(1), 14-22..

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p><b>Adı Soyadı:</b> Hilal ÜSTÜNDAĞ</p> <p><b>Doğum tarihi:</b> 08.08.1986</p> <p><b>Doğum yeri:</b> Erzurum</p> <p><b>Medeni hali:</b> Evli</p> <p><b>Uyruğu:</b> T.C.</p> <p><b>Adres:</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM</p> <p><b>Tel:</b> 0442 236 00 00</p> <p><b>Faks:</b> 0449 236 00 00</p> <p><b>E-mail:</b> hurcar@artvin.edu.tr</p>
Eğitim
<p><b>Lise:</b> Erzurum Nene Hatun Kız Lisesi (Y.D.A) (2004)</p> <p><b>Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu (2005-2009)</p> <p><b>Yüksek lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2010-2013)</p> <p><b>Doktora:</b> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2013-2018)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce : Orta derecede (Yök Dil: 67.5, Yıl: 2017)</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>Türk Fizyoloji Derneği</p>
İlgi Alanları ve Hobiler

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



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

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700034126  
Konu : HADYEK Kararı.

27.01.2017

### TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.01.2017 tarihli ve 42190979-000-E.1700019841 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 26.01.2017 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 6 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

**Toplantı Tarihi:** 26.01.2017

**Toplantı Sayısı :** 1

**KARAR NO 6:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Fiziyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Mustafa GÜL'ün yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Deneysel Hipertiroidi Oluşturulan Ratlarda Melatonin Uygulamasının Torasik Aortun Vasomotor Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı doktora tezi çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 17.01.2017 tarih ve 42190979-000-E.1700019841 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

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

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ  
Kurul Başkanı

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

Bilgi: Mehmet KOCA  
Faks: +90 442 2317244  
E-Posta: [vetfak@atauni.edu.tr](mailto:vetfak@atauni.edu.tr)

**Kep Adresi:** [atauni@hs01.kep.tr](mailto:atauni@hs01.kep.tr)

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
[www.atauni.edu.tr](http://www.atauni.edu.tr) adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=F0E132D