

Sigara Dumanına Maruz Kalmış Sıçanların Tiroid Dokusunda Görülen Histopatolojik Değişiklikler ve Resveratrolün Bu Değişikliklere Etkisi

The Histopathological Effect of Resveratrol in Thyroid Tissue of Rats Exposed to Cigarette Smoke

Dr. Meltem KURUŞ,^a
Dr. Gökhan SÖĞÜTLÜ,^b
Dr. Yezdan FIRAT,^c
Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU,^a
Dr. Saim YOĞLU,^d
Dr. Feral ÖZTÜRK,^a
Dr. Ali OTLU^a

^aHistoloji-Embriyoloji AD,
^bGenel Cerrahi AD, ^cKBB AD,
^dBiyostatistik AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 11.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Meltem KURUŞ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji AD, Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
histomelita@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada amacımız, sigaranın tiroid dokusu üzerine zararlı etkisinin resveratrol ile önlenip önlenemeyeceğinin histopatolojik olarak gösterilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda kırk adet, 270-300 gr ağırlığında, erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Deney toplam 6 hafta sürdü ve gruplar deneyin başladığı gün rastlantısal olarak belirlendi. Sıçanlar toplam 4 gruba ayrıldılar: Grup 1, kontrol grubu; grup 2, Sigara dumanına maruz bırakılan grup; grup 3, 10 mg/kg/gün intraperitoneal resveratrol uygulanan grup; grup 4, 10 mg/kg/gün intraperitoneal resveratrolle beraber sigara dumanına maruz kalan grup. Deneyin sonunda tüm gruplardaki denekler öldürüldü; tiroid dokuları çıkarılarak, morfolojik değerlendirme için gerekli işlemler uygulandı. **Bulgular:** Kontrol ve resveratrol grupları normal tiroid histolojisiyle uyumluyken, sigara dumanına maruz kalan grupta, folikül sayılarında azalma, folikül epitel hücrelerinin kübik hücreden yassı hücreye dönmesi, bazı epitel hücrelerinde intrasitoplazmik vakuolizasyon ve foliküllerin azaldığı alanlarda düzensizleşme ve hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler tespit edildi. Sigara dumanına maruz kalırken aynı zamanda resveratrol uygulanan 4. grupta ise, 2. grupta gözlemlenen birçok histopatolojik bulgunun düzeldiği saptandı. **Sonuç:** Bu elde ettiğimiz veriler nedeni ile resveratrolün, bu doz ve sürede maruz kalınan sigara dumanının zarar verici etkisini azalttığı, hatta geri döndürdüğü sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Sigara; tiroid; resveratrol; histopatoloji

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to assess the histopathological effect of resveratrol in thyroid tissue of rats exposed to cigarette smoke. **Material and Methods:** Forty adult, male Wistar Albino rats were divided into four groups for an experiment of 6 weeks duration. Group 1 was the control group. Rats in group 2 were exposed to cigarette smoke only and rats in group 3 received daily intraperitoneal injections of resveratrol (10 mg/kg/d). Animals in group 4 were exposed to both cigarette smoke and intraperitoneal injections of resveratrol. Rats of all groups were sacrificed; their thyroid glands were removed and were examined histopathologically. **Results:** While the control group and the resveratrol group had normal thyroid tissue, in the group exposed to cigarette smoke there was a significant decrease in follicles and differentiation of epithelial cells from cubic to flat cells. There was intracytoplasmic vacuolization in some epithelial cells, irregularity in follicular cells decreasing area and cell infiltrations. On the other hand, we observed significant improvement in these histopathological differences in the group that was exposed to both cigarette smoke and resveratrol. **Conclusion:** Resveratrol has healing effects on the damage of thyroid tissue of rats that are exposed to cigarette smoke at a dose and duration tested in this study.

Key Words: Smoking; thyroid gland; resveratrol; pathology

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1183-90

Bugüne kadar en yaygın maruz kaldığımız toksik ajanlardan olarak bilinen sigaranın tüm organlara belli oranda zarar verdiği rapor edilmiştir.¹ Akciğer, özofagus, mesane, renal pelvis, pankreas, kemik ve

serviks kanserlerine sebep olduğu birçok araştırmacı tarafından ispat edilmiştir.² Ayrıca insanlarda sigaraya maruz kalmanın kardiyovasküler hastalıklar, obstrüktif pulmoner hastalıklarda da başlıca risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir.³ Son yıllarda sigaraya maruz bırakmaya bağlı hayvan modelleri kullanılarak yapılan birçok deneysel çalışmada sigaranın toksik etkileri olduğu, antioksidan/pro-oksidan dengede bozulmaya yol açtığı ve bunların da organlara zarar verdiği gösterilmiştir.⁴

Sigarada bulunan nikotin, kotinin ve tiyosiyanat endokrin sistemde etkili olan bileşenlerdir. Sigaranın içindeki hidroksipiridin metabolitlerinin hem periferde tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü, hem de tiroid peroksidazı engelleyip tiroid hormonlarının azalmasına yol açtığı düşünülmektedir.⁵

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene), özellikle üzüm çekirdeğinde bulunan polifenol yapıda doğal bir maddedir.⁶⁻⁸ Son zamanlarda yapılan araştırmalarla resveratrol (RVT)'ün biyokimyasal ve fizyolojik aktiviteleri gösterilmiştir⁹. Özellikle antiplatelet ve antiinflamatuvar etkisi üzerinde duran çok fazla çalışma mevcuttur.⁹⁻¹¹ RVT'nin bu etkilerinin yanı sıra serbest radikal süpürücü etkisi de oldukça dikkat çekicidir.¹⁰ Saito ve ark., RVT'nin serbest radikal süpürücü ve çeşitli patofizyolojik olayları önleyici etkisinin birçok çalışmayla kanıtlandığını söylemişlerdir.¹²

Bildiğimiz kadarıyla sigara dumanına maruz kalmanın tiroid dokusu üzerine yaptığı hasara RVT'nin etkisini gösteren yayınlanmış herhangi bir morfolojik çalışma yoktur. Bizim hipotezimiz sigaranın tiroid dokusunda yarattığı histopatolojik hasarı RVT'nin azaltabileceği yönündedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen 40 adet, 270-300 g ağırlığında, erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Denekler 6 hafta boyunca havalandırması olan, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık gün ışığı ritmindeki odalarda özel kafesler içinde, standart sıçan yemi ile beslendiler. Hayvan hakları 'Guide for the Care and Use of Laboratory

Animals' prensipleri doğrultusunda korundu ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (etik kurul no: 2006/004). Denekler çalışmanın başladığı gün rastlantısal olarak 4 gruba ayrıldı, her grup 10 sıçandan oluşuyordu. Gruplarımız şöyleydi;

Grup 1; Kontrol grubu

Grup 2 (SDMK grup); Sigara dumanına maruz kalan (SDMK) grup.

Grup 3 (RVT grup); 10 mg/kg/gün intraperitoneal RVT uygulanan grup.

Grup 4 (SDMK + RVT grup); 10 mg/kg/gün intraperitoneal RVT ile beraber sigara dumanına maruz kalan grup.

Deney düzeneğimiz kısaca şöyleydi; 6 hafta boyunca 2. ve 4. gruptaki sıçanlar 75 x 50 x 50 cm'lik bir cam hazne içerisine konuldu. Bir kabın tavan kısmındaki açıklığa bir hava motoru takıldı. Bu motorun hava pompalanan ucuna takılan plastik bir hortum ile cam haznenin içine ulaşıldı. Hortum cam odanın ön duvarına yapıştırılarak üzerine eşit aralıklı delikler açıldı. Dışarıdaki bu kabın içinde yakılan sigaranın hem önünden hem arkasından çıkan dumanı hava motoru yardımı ile cam haznenin içine pompalandı. Her gün hayvanlar bu cam hazneye koyularak saatte 1 sigara (iyi kalite tütün) olmak üzere 6 saat boyunca 6 adet sigara dumanına maruz bırakıldı. Her gün sıçanların kaldığı bölmeler sırayla değiştirilerek homojen olarak sigara dumanına maruz kalmaları sağlandı.

Altıncı haftanın sonunda tüm gruplardaki denekler servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Tiroid dokuları çıkarıldı. Bouin fiksatifinde bekletildikten sonra parafin bloğa gömüldü. Bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla hematoksin-eozin (H-E) ve kolloid yapısını değerlendirmek için periyodik-asit Schiff (PAS) boyasıyla boyandı ve Leica DFC 280 ışık mikroskopuyla incelendi.

Histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde folikül sayısı için; her denek için 3 kesit ve bu kesitlerin her birinde de rastgele 2 alan 40x büyütmede incelendi. Çok büyük ve çok küçük kabul edilen foliküller dışında kalan (orta büyüklük-

te) foliküller sayıldı. Diğer taraftan her grup için 10 alan 40x büyütmede incelenerek interlobuler septa kalınlığı ölçüldü. Tüm bu incelemeler Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Plus analiz sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows, version 13.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Hem folikül sayıları, hem de interlobuler septa kalınlığı ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Follikül sayıları ve interlobuler septa kalınlığı yönünden gruplar arası karşılaştırmalar önce Kruskal-Wallis Varyans analizi ile, ardından da grupların ikili karşılaştırması Bonferroni Mann-Whitney U ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

HİSTOLOJİK BULGULAR

Kontrol grubundaki sıçanların tiroid dokusu incelendiğimizde; dokunun normal kalınlıkta fibröz interlobuler septaya sahip olduğunu ($7.91 \pm 0.98 \mu\text{m}$), parankimasının tek katlı kübik epitelle döşeli foliküllerden oluştuğunu, foliküller içinde düzgün yapıda ve folikülü dolduracak şekilde kolloidin olduğunu tespit ettik.

Sigara dumanına maruz bırakılan grupta (SDMK, grup 2), genel olarak fibröz interlobuler septanın kalınlaştığını ($23.00 \pm 8.25 \mu\text{m}$), folikül sayısının azaldığını (20.9 ± 2.37), parankimanın yer yer hücre infiltrasyonu nedeni ile düzensizleştiğini ve bazı foliküllerdeki epitel hücrelerinin kübikten yassı epitele döndüğünü tespit ettik. Bazı sıçanlarda ise birçok tiroid folikülünün tamamen yassı epitelle döşeli ve genişlemiş olduğunu, bazı foliküllerde ise kolloidin hemen hemen hiç olmadığını saptadık. Nadir folikülde hücre harabiyeti ve buna bağlı epitel hücrelerinin lümeneye döküldüğünü gözlemledik. Bu folikül hücrelerinde az miktarda intrasitoplazmik vakuolizasyon da mevcuttu (Resim 1 A, B, C, D).

RVT uygulanan (grup 3) sıçan tiroid dokularını incelendiğimizde kontrol grubu gibi normal histolojiyle uyumlu olduğunu gözlemledik (Resim 2).

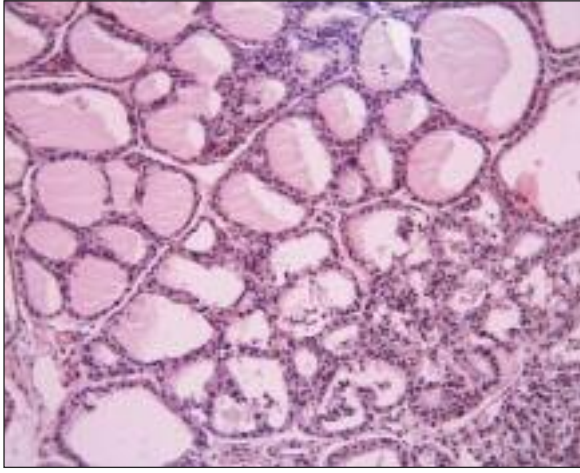
Grup 4 (SDMK + RVT) de ise, sadece sigara dumanına maruz kalan grupta tespit ettiğimiz histopatolojik bulguların son derece azaldığını saptadık. Fibröz interlobuler septanın normal kalınlıkta olduğunu ($8.32 \pm 0.90 \mu\text{m}$) gözlemledik. Follikül sayısının (59.7 ± 3.09) kontrol ve sadece RVT uygulanan grupla uyumlu olduğunu saptadık. İkinci grupta rastlanan kolloidin bulunmadığı foliküllerin ya da hücre infiltrasyonları nedeni ile folikülün bulunmadığı alanların 4. grupta hemen hiç olmadığını tespit ettik. Ancak bazı foliküllerde kolloid azalmıştı. Birçok folikülde epitel kübikken, sadece 1-2 epitel hücrelerinin yassılaştığını gözlemledik. Yine SDMK grupta rastlanan tüm folikülün yassılaşmış genişlediği, epitel hücre hasarının olduğu alanların ve intrasitoplazmik vakuolizasyonların bu grupta hiç bulunmadığını tespit ettik (Resim 3 A, B, C).

İSTATİSTİKSEL BULGULAR

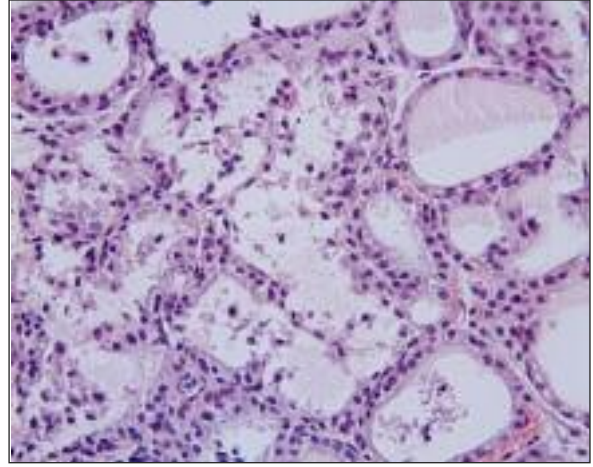
Folikül sayılarının ve interlobuler septa kalınlığının gruplara göre dağılımı Tablo 1'de sunulmaktadır.

Çalışmamızda folikül sayıları yönünden bazı gruplar arasında istatistiksel farklılığın olduğunu bulduk ($p < 0.05$). İstatistiksel farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için folikül sayıları açısından kontrol grubunu, grup 2 (SDMK) ile karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), kontrol grubunu RVT ve SDMK + RVT grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$). Diğer taraftan aynı parametre açısından grup 2 (SDMK) ile RVT grubunu ve SDMK grup ile SDMK+RVT gruplarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak fark saptadık (her iki karşılaştırma için $p < 0.05$). RVT grubu ile SDMK + RVT grubunu karşılaştırdığımızda folikül sayısı açısından aralarında anlamlı fark bulamadık ($p > 0.05$).

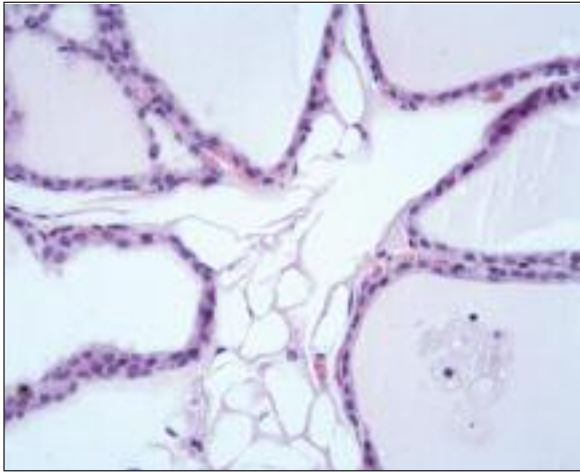
Değerlendirdiğimiz diğer parametre olan; interlobuler septa kalınlığı açısından grupları karşılaştırdığımızda da kontrol grubuyla grup 2 (SDMK) arasında anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), kontrol grubunu RVT (grup 3) ve SDMK+RVT grubuyla (grup 4) karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p > 0.05$). Aynı parametre



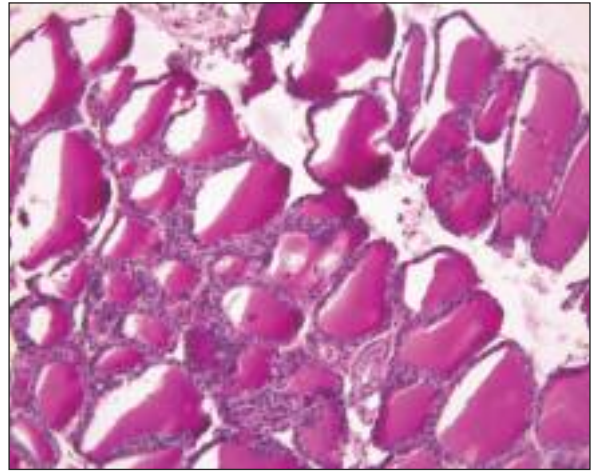
A



B



C



D

RESİM 1: Sigara grubundaki deneklerin tiroid dokularından alınan resimler. **A:** Normal folliküllerin yanında yapısı bozulmuş folliküller ve folliküllerin içinde kolloidin azaldığı görünüyor. (HE, x 20). **B:** Tamamen bozulmuş folliküller yanında normal görülen ama yassı epitel hücrelerinde olduğu folliküller (HE, x 40). **C:** İntrasitoplazmik vakuollerin bulunduğu folliküller(HE, x 100). **D:** Bozulmuş kolloid ve follikül yapısı (PAS, x 20)

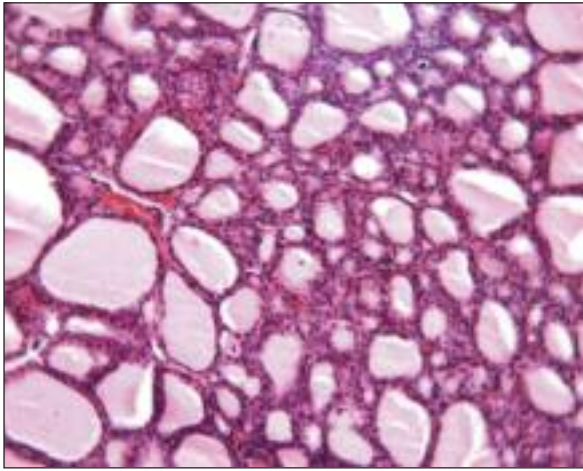
açısından grup 2 ile RVT grubunu ve grup 2 ile SDMK+RVT gruplarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak saptadığımız fark anlamlıydı ($p < 0.05$). Yine interlobuler septa kalınlığı açısından RVT grubu ile SDMK + RVT grubunu karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı fark bulamadık ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Sigara içerdiği 4700 civarındaki toksik madde nedeni ile hemen her sistem üzerine etkilidir. Bu toksik maddelerin birçoğu serbest radikal şeklindedir.^{13,14} Araştırmacılar pasif sigara içenlerin, aktif sigara içenler kadar sigaradan etkilendiği sonucuna varmışlardır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sigara

içenlerde oksidatif stresin artmış olduğunu göstermiştir.¹ Vaart ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda akut sigara içiminin bütün hayvan modellerinde oksidatif stres belirteçlerini arttırdığı görülmüştür. Yine aynı araştırmacılar sigaraya maruz kalmanın hücre membranını hasarladığını da göstermişlerdir.¹⁵ Sigaranın oksidan etkisi belirgin olarak hücre zarının lipid komponentindedir.¹⁶

Tiroid folikül hücreleri ürettikleri ve kolloid adı verilen salgılarını lümende biriktirirken, hücrelerin kandan aldıkları iyot tiroid peroksidaz tarafından oksitlenir ve tiroglobulin molekülüne bağlanır.^{17,18} Kolloidin içinde iyotlanmış tiroglobulin T3 ve T4'ü oluşturmak üzere yeniden düzenle-



RESİM 2: RVT grubundaki sıçan tiroid dokusundan alınan resim. Kübik epitelle döşeli düzgün yapıllı folliküller (HE, x 40).

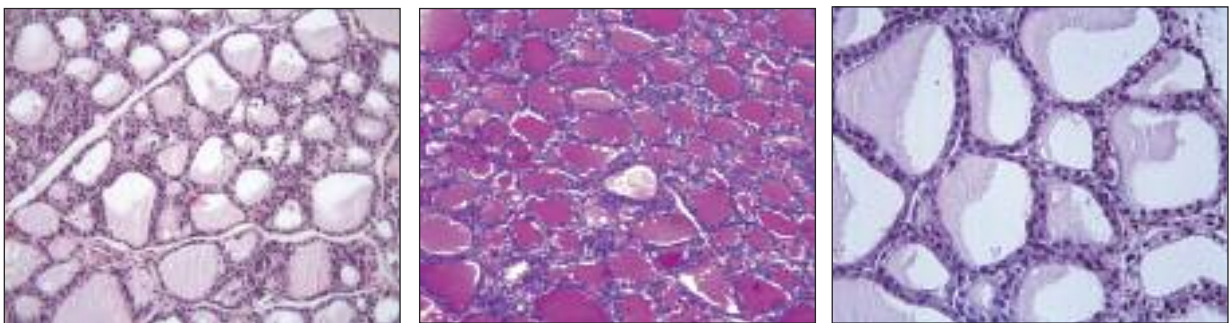
nir.¹⁸ Sonuçta tiroid bezi hormonları, tiroglobuline bağlı kolloid şeklinde folliküllerde depolanır ve tiroid stimulan hormon (TSH) etkisi altında olan bu hücrelerden ihtiyaç oldukça salınır.¹⁷ Tiroid bezinin diyetle iyot eksikliği gibi nedenlerle hipoaktif olduğu zamanlarda, follikül hücreleri yassı epitelle dönüşüp genişler ve kolloidini boşaltırken, bez aktifleştikçe epitel boyu yassıdan prizmatikçe doğru yükselmektedir.¹⁹

Günümüzde sigara tiroid ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır.²⁰⁻²⁶ Gu ve ark., sigara içmenin tiroid bezinin ağırlığına, tiroid fonksiyonlarına ve tiroid otoantikolarına etkisini araştırmışlar ve guatr için sigaranın risk faktörü olduğunu, tiroid otoantikolarının arttığını tespit etmişlerdir. Ancak sigara içenlerle içmeyenler arasında TSH

seviyesi açısından fark bulamamışlardır.²¹ Araştırmacılara göre sigarada yoğun olarak bulunan ve guatrojenik faktör olarak adlandırılan tiosiyanat, iodyon emilimini ve tiroid bezinin organizasyonunu kompetitif inhibisyonla etkilemektedir.²²⁻²⁶

Bizde çalışmamızda SDMK sıçan tiroid dokularında histopatolojik olarak, kontrol grubu ve RVT grubundan farklı bir şekilde follikül sayısının azaldığını (20.9 ± 2.37), bazı folliküllerde kübik olan follikül epitelinin yassılaşmaya başladığını, bazı folliküllerin ise tamamen yassı epitelle döşeli olup genişlediğini ve bazı folliküllerin kolloidini kaybettiğini gözlemledik. Elde ettiğimiz bulguları; sigaranın tiroid hormonlarını azalttığı, hormon üretimini başaramayan bazı folliküllerin tiroid hormon depolarını boşaltarak ortama verdiği ve ardından da yeni hormon yapamadığı için istirahate geçerek epitel boyunu alçalttığı şeklinde yorumladık. Folliküllerin sayısı açısından grup 2'yi kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark olduğunu tespit ettik. Bu histopatolojik değişikliklerin sigaranın guatrojenik etkisiyle olduğu düşünüldük.

Antioksidanlar kanser, inflamasyon gibi patolojik durumlarda serbest oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonunu önleyerek hücre membranlarının korunmasında önemli rol oynarlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar da RVT'nin antioksidan, antitümoral ve antiinflamatuvar etkisini kanıtlamıştır.^{27,28} Cheng ve ark., 2006 yılında yaptıkları çalışmayla RVT'nin lipid peroksidasyonunu engelleyici etkisini göstermişlerdir.²⁹ RVT'nin lipid



RESİM 3: Sigara+RVT grubundaki sıçanların tiroid dokusundan alınan resimler. **A:** Bir-iki follikülde bozulma dışında normal yapıda follikül (HE, x 20). **B:** Düzgün yapıllı kübik epitelle döşeli kolloidi azalmış folliküller (HE, x40). **C:** 1-2 follikülde kolloid azalması (PAS, x20).

TABLO 1: Follikül sayısı ve interlobuler septa kalınlığının gruplara göre dağılımı (ortalama değerler± standart sapma).

Gruplar	Follikül Sayısı	İnterlobuler Septa Kalınlığı (µm)
Kontrol	62.1 ± 2.02	7.91 ± 0.98
SDMK	20.9 ± 2.37*	23.00 ± 8.25*
RVT	62.5 ± 2.50**	7.68 ± 0.77**
SDMK+RVT	59.7 ± 3.09**	8.32 ± 0.90**

SDMK: Sigara dumanına maruz kalan grup, RVT: Resveratrol grubu,

SDMK + RVT: Sigara dumanına maruz kalma + resveratrol uygulanan grup.*:

p< 0.05 kontrol grubuyla karşılaştırma ** p< 0.05 SDMK grubuyla karşılaştırma.

peroksidasyonunu inhibe edici etkisi onun antioksidan kapasitesinin en önemli bileşenidir ve koruyucu etkisi de muhtemelen antioksidan, antisiklooksigenaz, lipid ve lipoprotein metabolizmasını düzenleyici etkisine bağlıdır.^{28,30} Sun ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada RVT'nin peroksidatif stres ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan hücre ölümüne karşı hücreleri koruduğunu göstermiştir.³¹ Söğütü ve ark. da yaptıkları çalışmalarda cerrahi ameliyatları takip eden sürelerde meydana gelen yapışıklıkların tedavisi için RVT'yi kullanmışlar ve RVT'nin lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisi sayesinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir.³²

Sigara içenlerde yapılan çalışmalarda, Panda ve ark., C ve E vitamininin ve karotenin, Helen ve ark. ise sıçanlarda A vitamininin oksidatif strese bağlı hasarı engellediğini göstermişlerdir.^{33,34}

Tiroid fizyolojisinin oksidatif değişikliklerle son derece yakın ilişkili olduğunun gösterildiği bir araştırmanın yanı sıra, alfa-tokaferol ve melatoninin in vitro verilmesiyle yapılan bir başka çalışmada tiroid patolojisinin azaldığı tespit edilmiştir.^{35,36} Diğer taraftan RVT'nin tiroid histopatolojisi üzerine etkisi henüz hiçbir çalışmayla gösterilmemiştir.

Çalışmamızda sigara dumanıyla birlikte RVT uygulanan gruptaki (grup 4) tiroid dokularının follikül sayısını (59.7 ± 3.09). kontrol (62.1 ± 2.02). ve RVT (62.5 ± 2.50). gruplarıyla karşılaştırdığımızda aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Sigara grubunda tespit ettiğimiz follikül hücre deformasyonunun bu grupta hemen hemen hiç olmadığını gözlemledik. Tiroid

dokularında tamamen boş follikül yokken kolloidi azalmış birkaç follikül mevcuttu. Genelde follikül epitelleri kübikken, bazı foliküllerde sadece 1-2 epitel hücresinin yassılaştığını saptadık. Bu durumda sigaranın yarattığı etkiyle kolloidini boşaltan foliküllerin aktifleşip hücre boyunu arttırarak tekrar salgı yapmaya başladığını ancak olayın henüz tamamen normale dönmediğini düşündük. Bu histopatolojik değişiklikleri sigaranın yarattığı harabiyete rağmen RVT'nin mevcut koruyucu etkisine bağladık.

Bazı araştırmacılar sigara içmenin Graves Hastalığı, nontoksik guatr ve lenfadenoid guatr (Hashimoto hastalığı) riskini arttırdığını göstermişlerdir.³⁷⁻⁴⁰ Hashimoto hastalığının morfolojik bulguları lenfoid infiltrasyonu, epitelyal değişiklikler ve değişik derecelerdeki fibröz interlobuler septa kalınlaşmasıdır.⁴¹ Diğer taraftan yapılan çalışmalar göstermiştir ki, sigara dumanına bağlı artmış serbest oksijen radikalleri hasarlanmış bölgeye lökositlerin gelmesi için en önemli uyarıdır. Ancak diğer taraftan aktive lökositlerde serbest oksijen radikallerini çok hızlı bir şekilde arttırırlar.⁴²

Biz de çalışmamızda SDMK sıçanlarda (grup 2) genel olarak fibröz interlobuler septanın kalınlaştığını (23.00 ± 8.25 µm), foliküllerin epitelyal değişikliklerinin olduğunu ve düzensizleştiğini, bu alanlara yoğun hücre infiltrasyonu olduğunu saptadık. İnterlobuler septa kalınlığı açısından bu gruba kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p< 0.05).

Bazı çalışmalara göre RVT, iskemiye bağlı hasarı ya antioksidan etkisiyle ya da lökositleri düzenleme kapasitesiyle engellemektedir.^{43,44} Kolgazi ve ark, yaptıkları çalışmalarda da sadece iskemi reperfüzyon sürecinde değil, iskemi reperfüzyona sekonder sepsiste de RVT'nin oksidatif hasar ve lökosit birikiminin azalttığını göstermiştir.⁴⁵

Çalışmamızda sigarayla beraber RVT verilen grupta (grup 4) tiroid dokusunda interlobuler septanın (8.32 ± 0.90 µm) kontrol grubuna benzer kalınlıkta olduğunu ve foliküller arası hücre infiltrasyonunun son derece azaldığını tespit ettik. İnterlobuler septa kalınlığı açısından bu grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulamadık ($p > 0.05$). Bu durumu daha önce bahsettiğimiz çalışmaları destekleyen bir veri olarak düşündük.

SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla yaptığımız bu çalışma sigaranın tiroid dokusu üzerindeki histopatolojik etkilerine resveratrolün etkisini araştıran ilk çalışmadır. Altı hafta sigara dumanına maruz kalmanın tiroid hormonlarını azalttığı, bunun sonucunda bazı foliküllerin depolarını boşaltarak ortama verdiği ve yeni hormon yapamadıkları için istirahat çekilerek epitel boyunu azalttığı görüşündeyiz. Bizce tüm bu değişiklikler sigara dumanına maruz kal-

manın minimal morfolojik değişikliklerden, ciddi doku hasarına kadar geniş bir yelpazede olumsuz etkisi olduğunu kanıtlamakla birlikte, bu doz ve sürede pasif sigara içiciliğinin getirdiği zararlar geri dönüşümlüdür. Sıçanların almış olduğu RVT muhtemel antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi nedeni ile sigaranın verdiği zararı en aza indirmeyi başarmıştır. Hem sigaranın yarattığı hasarın, hem de RVT nin yaptığı düzelmelerin daha açık gösterilebilmesi ve diğer taraftan sigara kullananların koruyucu olarak RVT kullanmasını önerebilmek için biokimyasal analizlerinde yer aldıkları çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ozan E, Çolakoğlu N, Sönmez MF, Ozan S, Yılmaz S, Taşdemir B, et al. [Effects of melatonin and vitamin C on cigarette-induced structural changes in the trachea]. *Firat Tıp Dergisi* 2005;10(2):40-44.
- Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol* 1999;37(12):1196-200.
- Park EM, Park YM, Gwak YS. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 1998;25(1):79-86.
- Florek E, Ignatowicz E, Wrzosek J, Piekoszewski W. Effect of rutin on total antioxidant status of rats exposed to cigarette smoke. *Pharmacol Rep* 2005;57(1):84-9.
- Sepkovic DW, Haley NJ, Wynder EL. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Intern Med* 1984;144(3):501-3.
- Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1999;27(1-2):160-9.
- Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004;24(5A):2783-840.
- İkizler M, Dernek S, Erkasap N, Kaygısız Z, Sevin B, Kural T. [The hemodynamic efficacy of resveratrol on reperfusion injury in isolated rat hearts]. *Türk J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11(2):91-5.
- Hattori R, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(6):H1988-95.
- Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000;66(8):663-73.
- Eybl V, Kotyzova D, Koutensky J. Comparative study of natural antioxidants - curcumin, resveratrol and melatonin - in cadmium-induced oxidative damage in mice. *Toxicology* 2006;225(2-3):150-6.
- Saito M, Satoh S, Kojima N, Tada H, Sato M, Suzuki T, et al. Effects of a phenolic compound, resveratrol, on the renal function and costimulatory adhesion molecule CD86 expression in rat kidneys with ischemia/reperfusion injury. *Arch Histol Cytol* 2005;68(1):41-9.
- Bruno RS, Traber MG. Vitamin E biokinetics, oxidative stress and cigarette smoking. *Pathophysiology* 2006;13(3):143-9.
- Ardite E, Peinado VI, Rabinovich RA, Fernández-Checa JC, Roca J, Barberà JA. Systemic effects of cigarette smoke exposure in the guinea pig. *Respir Med* 2006;100(7):1186-94.
- van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004;59(8):713-21.
- Öztuna F. [Cellular effects of smoking]. *Akciğer Arşivi* 2004;2:111-6.
- Eroschenko VP, Demir R. [The Endocrine System]. In: Demir R, ed. *Di Fiore Histoloji Atlası: Fonksiyonel İlişkileriyle*. 9th ed. Ankara: Palme Publishing; 2001. p.273-6.
- Gartner LP, Hiatt JL. Endocrine system. In: Dağdeviren A, Müftüoğlu A, Karabay G, translation ed.. *Renkli Histoloji Atlası*. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Publishing; 2009. p.208-9.
- Kierszenbaum AL. Endocrine system. In: Demir R, translation ed. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş*. 1st ed. Ankara: Palme Publishing; 2006. p.499-504.
- Colzani R, Fang SL, Alex S, Braverman LE. The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism* 1998;47(2):154-7.
- Gu XL, Mao JY, Shan ZY, Teng XC, Teng D, Guan HX, et al. [Epidemiological study of the effects of smoking cigarette on thyroid gland]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2007;28(1):53-6.
- McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL. The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(1):38-42.
- Bertelsen JB, Hegedüs. [Cigarette smoking and the thyroid gland] *Ugeskr Laeger* 1995;157(28):4019-22.
- Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127(6):520-5.
- Galanti MR, Cnattingius S, Granath F, Ekblom-Schnell A, Ekblom A. Smoking and environmental iodine as risk factors for thyroiditis among parous women. *Eur J Epidemiol* 2007;22(7):467-72.
- Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(5):661-6.
- Kim HJ, Chang EJ, Cho SH, Chung SK, Park HD, Choi SW. Antioxidative activity of resveratrol and its derivatives isolated from seeds of *Paeonia lactiflora*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66(9):1990-3.

28. Stivala LA, Savio M, Carafoli F, Perucca P, Bianchi L, Maga G, et al. Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *J Biol Chem* 2001;276(25):22586-94.
29. Cheng JC, Fang JG, Chen WF, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Structure-activity relationship studies of resveratrol and its analogues by the reaction kinetics of low density lipoprotein peroxidation. *Bioorg Chem* 2006;34(3):142-57.
30. Tadolini B, Juliano C, Piu L, Franconi F, Cabrini L. Resveratrol inhibition of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 2000;33(1):105-14.
31. Sun AY, Chen YM, James-Kracke M, Wixom P, Cheng Y. Ethanol-induced cell death by lipid peroxidation in PC12 cells. *Neurochem Res* 1997;22(10):1187-92.
32. Sogutlu G, Karabulut AB, Ara C, Cinpolat O, Isik B, Piskin T, et al. The effect of resveratrol on surgery-induced peritoneal adhesions in an experimental model. *Cell Biochem Funct* 2007;25(2):217-20.
33. Panda K, Chattopadhyay R, Ghosh MK, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Vitamin C prevents cigarette smoke induced oxidative damage of proteins and increased proteolysis. *Free Radic Biol Med* 1999;27(9-10):1064-79.
34. Helen A, Vijayammal PL. Effect of vitamin A supplementation on cigarette smoke-induced lipid peroxidation. *Vet Hum Toxicol* 1997;39(1):18-21.
35. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord* 2008;8:2.
36. Myshunina TM, Kalinichenko OV, Pil'kevych LI, Tron'ko MD. [Effect of antioxidants on internucleosomal DNA fragmentation in thyroid tissue of patients with various thyroid pathology]. *Ukr Biokhim Zh* 2007;79(5):186-95.
37. Warmuz-Stangierska I, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. [Smoking among thyroid patients]. *Przegl Lek* 2004;61(10):1077-9.
38. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):153-61.
39. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(1):69-75.
40. Gülcü F, Polat A, Gürsu F. [The effect of excessive cigarette smoking on the thyroid function tests and trace elements]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(5):386-91.
41. Wyllie A, Duvall E. Cell injury and death. In: Mc-Gee JOD, Isoocson PG, Wright NA, eds. *Oxford Textbook of Pathology*. New York: Oxford University Press; 1992. p.1945-51.
42. Kettle AJ, Winterbourn CC. Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. *Redox Report* 1997;3:3-15.
43. Cavallaro A, Ainis T, Bottari C, Fimiani V. Effect of resveratrol on some activities of isolated and in whole blood human neutrophils. *Physiol Res* 2003;52(5):555-62.
44. Elmali N, Esenkaya I, Karadağ N, Taş F, Elmali N. [Effects of resveratrol on skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007;13(4):274-80.
45. Kolgazi M, Sener G, Cetinel S, Gedik N, Alican I. Resveratrol reduces renal and lung injury caused by sepsis in rats. *J Surg Res* 2006;134(2):315-21.