

## VİTAMİN E UYGULANAN HİPERTİROİDLİ SIÇANLARDA PANKREAS DOKUSUNUN İNCELENMESİ \*

Nuran DARIYERLİ, H. Oktay SEYMEN, Umut ÖZCAN, Selma YILMAZER, Matem TUNÇDEMİR, Fatma KAYA, Hüsrev HATEMİ, Günnur YİĞİT

**Background.-** In our former experiments we observed that oxidant stress seen in hyperthyroidic conditions was reduced by vitamin E administration. In this study, examination of the pancreatic tissue was planned.

**Design.-** Female, Wistar albino rats weighting 180-200 g. were used in groups; 1<sup>st</sup> group: Control (n=8), 2<sup>nd</sup> group: Vitamin E administered (n=9), 3<sup>rd</sup> group: Hyperthyroidic group (n=10) and 4<sup>th</sup> group: Hyperthyroidic and Vitamin E administered group (n=6). Hyperthyroidism was formed by giving L-tiroxin (0.4 mg/ 100 g food) to rats during 24 days. Vitamin E (500 mg/ kg-i.p.) is administered in 1, 4, 7, 11, 14, 18, 21, 24 days from the beginning of the experiment. At the end of this period blood samples taken from the heart and the whole pancreatic tissue of the rats which are sacrificed under ether anesthesia. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH levels were measured in the blood samples by RIA method. Pancreatic tissue was prepared for routine histologic examination.

**Results and Conclusion.-** Insulin levels (µIU/ ml) are 8.45±5.18 in 1<sup>st</sup> group, 4.78±3.46 in 2<sup>nd</sup> group, 12.87±5.81 in 3<sup>rd</sup> group, 3.63±2.42 in 4<sup>th</sup> group. In histologic examination of pancreatic tissues, exocrin pancreatic tissue and Langerhans islets of 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups showed the same morphology. In the 4<sup>th</sup> group exocrin paranchyma destruction (acinar atrophy), lymphocyte infiltrasyon, fibrosis and fat accumulation were observed. Langerhans islets were lost or became smaller in the areas which the exocrine paranchyma was destroyed. In the islets aldehyde fuchcine (+) stained beta cells were seen. 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> groups showed the same morphologic changes. Our findings suggest that insufficient insulin levels in vitamin E administered groups is related with pancreatic tissue destruction.

Darıyerli N, Seymen HO, Özcan U, Yılmaz S, Tunçdemir M, Kaya F, Hatemi H, Yiğit G. Evaluation of the pancreatic tissue in hyperthyroidic rats which are administration of vitamin E. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 188-193.

**T**iroid hormonları, karbonhidratların hem sentez hem de yıkımıyla ilgilidir. Glukozun hücrelere girişini artırarak hücre içinde glikolizi hızlandırmakta ve glikoneogenez ile de kan glukozunu yükseltmektedir. Aynı zamanda insülin salgılanmasını artırarak hücrelerde karbonhidrat metabolizmasını düzenlemektedir.<sup>1</sup> Ancak hipertiroidi durumunda, kanda insülinin ve glukozun farklı düzeylerde bulunduğu bilinmektedir.<sup>2,3</sup> Hipergliseminin neden olduğu oksidan stresin, β-hücrelerinin fonksiyonlarını bozduğu ve hücre hasarına yol açtığı belirtilmektedir.<sup>4, 5</sup> Vitamin E'nin, hipergliseminin oluşturduğu oksidan stresi belli oranlarda azalttığı, normal ve kısa süre uygulamalarda β hücreleri üzerinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Hipertiroidi durumunda ise insülin direncinin arttığı, insülin reseptörlerinin azaldığı, glukoz

metabolizmasının bozulduğu bildirilmektedir.<sup>8,9</sup> Ayrıca hiperglisemide olduğu gibi hipertiroidide de serbest oksijen radikallerinin arttığı ve buna bağlı olarak oksidatif hasarın oluştuğu saptanmıştır.<sup>10,11</sup> Oksidan ve antioksidan sistemlerle ilgili bir seri araştırmada, hipertiroidi koşulunda vitamin E'nin antioksidan enzimlerin kullanımını azalttığı ve oksidan sistemi dengelediği bulunmuştur.<sup>6,12,13</sup> Hipertiroidi durumunda oluşan oksidan stresten korunmak amacıyla E vitaminini kullanılabilir. Ancak hiperglisemi durumunda, vitamin E'nin normal ve düşük doz uygulanmasının, pankreas dokusunda farklı etkilere neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>7,12</sup> Bu nedenle çalışmamız, hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda, yüksek doz vitamin E'nin pankreas dokusu üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

\* **Anahtar Kelimeler:** Vitamin E, hipertiroidi, pankreas, insülin, glukoz; **Key Words:** Hyperthyroidism, vitamin E, insulin, pancreatic tissue; **Alındığı Tarih:** 11.Mart 2004; Doç. Dr. Nuran Darıyerli, Prof. Dr. H. Oktay Seymen, Prof. Dr. Günnur Yiğit: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. Prof. Dr. Selma Yılmaz, Msc. Matem Tunçdemir, Msc. Fatma Kaya: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. Prof. Dr. H. Hüsrev Hatemi: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul. Umut Özcan: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Fakültesi öğrencisi, İstanbul. **Yazışma Adresi (Address):** Doç Dr. Nuran Darıyerli İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırmamızda ağırlıkları 180-200 gr arasında olan Wistar albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deney gruplarımız; 1- Kontrol grubu (n=8), 2- Vitamin E uygulanan grup (n=9), 3- Hipertiroidi oluşturulan grup (n=10) ve 4- Hipertiroidi yapılan ve Vitamin E uygulanan grup (n=6) olarak ayrıldı. 3. ve 4. grup deney hayvanlarına 24 gün süreyle L- tiroksin (0.4 mg/100 gr yem) verilerek, hipertiroidi oluşumu sağlandı.<sup>14,15</sup> Vitamin E (500 mg/kg) deney başlangıcından itibaren 2. ve 4. gruba 1, 4, 7, 11, 14, 21 ve 24. günlerde intraperitoneal olarak verildi. Deney sonunda eter anestezisi altında sıçanların kalplerinden kan örnekleri alındıktan sonra, sakrifiye edildiler. Sakrifiye olan hayvanların pankreasları çıkartılıp histolojik incelemeye hazırlandı. Alınan kan örneklerinde T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ve insülin düzeyleri RIA yöntemiyle ölçüldü.

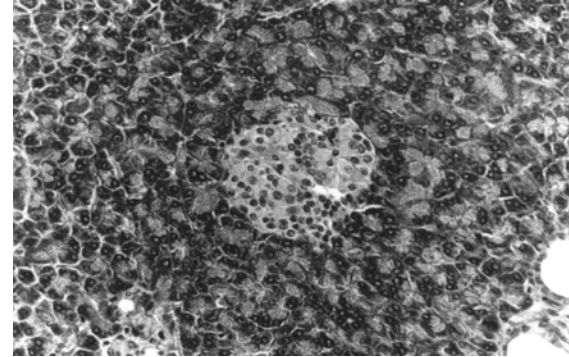
Bulgularımızın istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS 11.ver istatistik programı ile Student-t testi kullanılarak yapıldı, İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Deney gruplarımızın T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ve insülin değerleri Tablo I'de gösterilmektedir. Deney sonuçlarımıza göre hipertiroidi gruplarının T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (p<0.001), TSH düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001) (Tablo I).

Pankreas dokusunun histolojik olarak incelenmesi sonucunda kontrol ve hipertiroidi

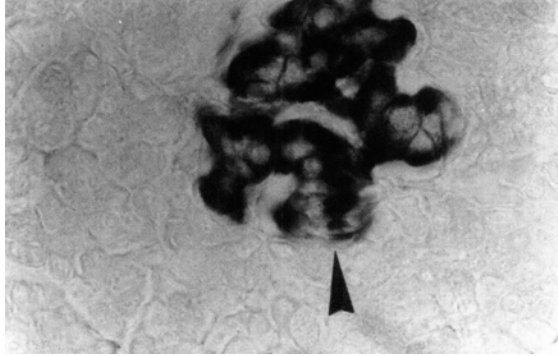
gruplarında ekzokrin pankreas dokusu ve Langerhans adacıklarının benzer morfolojiye sahip olduğu saptandı. Aldehid fuksin (AF) ile boyanan örneklerde adacık β-hücre içeriğinde, kontrole kıyasla belirgin bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 1, 2, 3, 4). Hipertiroidi yapılmış vitamin E uygulanan grupta ise belirgin bir ekzokrin pankreas hasarı (aciner atrofi), lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve yağlanma gözlemlendi. Parankim hasarı lobus periferinde daha belirgindi. Bazı bölgelerde asinuslar tamamen kaybolmuş ve sadece ductuslar ve onları ayıran doku gözleniyordu. Genellikle ekzokrin parankimanın hasarlı olduğu bölgelerde adacıklar kaybolmuş yada küçülmüştü. Adacıklarda AF (+) boyanmış β hücreleri görüldü. Yer yer endokrin parankimanın ekzokrine nazaran daha az etkilendiği bölgelere rastlandı. Tamamen dejenere adacıklar içinde küçük adacıklara rastlanabiliyordu (Şekil 5, 6).



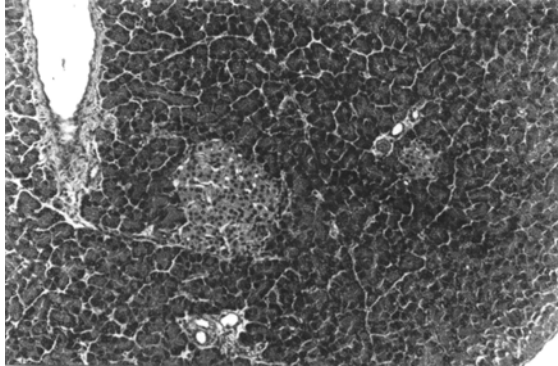
Şekil 1. Kontrol grubunun normal pankreas morfolojisi görülmektedir. Ekzokrin ve endokrin parankima. (Boya: H+E, x)

**Tablo I.** Kontrol ve deney gruplarında ölçülen parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri (\*p<0,054; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; a: Kontrol-Vitamin E; b: Kontrol-Hipertiroidi; c: Kontrol-Hipertiroidi+Vit E; d: Vit E-Hipertiroidi+Vit E; e: Hipertiroidi-Hipertiroidi+Vit E)

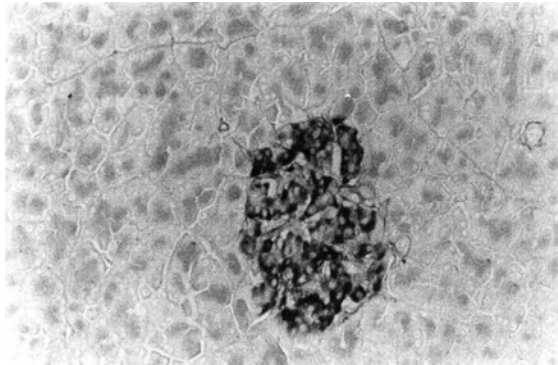
Parametre	Kontrol (n=8)	Vit E (n=9)	Hipertiroidi (n=10)	Hipertiroidi+Vit E (n=6)
T <sub>3</sub> ng/100 ml	77,9±28,5	58,3±20,3	273,9±150,5 b***, e*	126,3±64,7 d*
T <sub>4</sub> µg/100 ml	4,7±2,1	2,4±0,4 a**	7,9±2,8 b*	4,6±0,7 d***
TSH µIU/ml	0,24±0,12	0,27±0,19	0,01±0,001 b***	0,043±0,042 e***
İnsülin IU/ml	8,45±5,18	4,78±3,46 a*	12,87±5,81 b*, e***	3,63±2,42 e*



**Şekil 2.** Kontrol grubuna ait aldehit fuksin (AF) ile boyanmış preparatta Langerhans adacıkları içinde  $\beta$  hücreleri AF+ olarak görülmektedir. (x40)

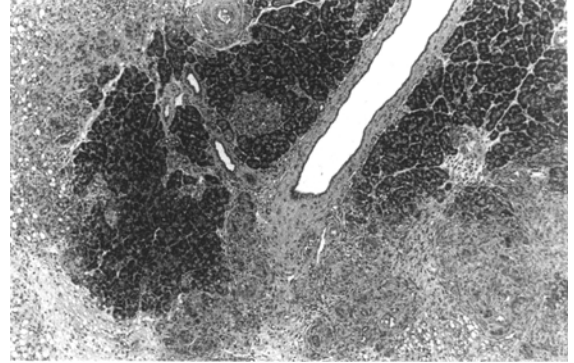


**Şekil 3.** Hipertiroidi grubuna ait pankreas kesiti. Ekzokrin pankreas ve Langerhans adacıkları, kontrol örneklerle benzer morfolojik özellikler göstermektedir. (H+E, x10)

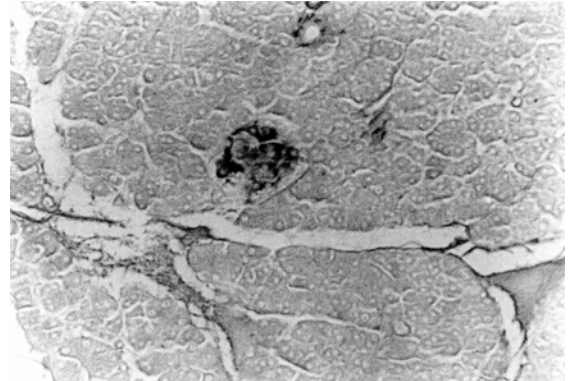


**Şekil 4.** Hipertroidi oluşturulan gruba ait aldehit fuksin ile boyanmış pankreas ve çok sayıda  $\beta$  hücreleri içeren bir adacık kesiti görülmektedir. (AF, x10)

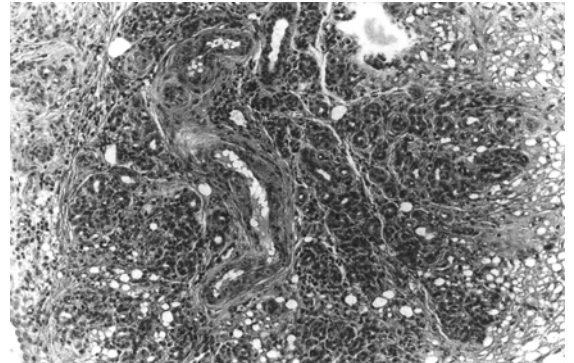
Vitamin E uygulanan gruba ait bulgularda, hipertiroidi yapılan ve vitamin E uygulanan gruba benzer morfolojik değişimler gözlemlendi (ekzokrin parankima hasarı, yağlanma, infiltrasyon). Bu bulgular bazı deney hayvanlarında, çok yaygın olarak pankreası tutmuş, bazılarında ise yalnızca fokal sahalarda gözleniyordu (Şekil 7-8).



**Şekil 5.** Vitamin E+Hipertiroidi grubuna ait pankreas kesiti. Ekzokrin parankima hasarı, yağlanma ve lenfosit infiltrasyonu görülmektedir. Ekzokrin parankima içinde adacıklarda hasar bulguları görülmektedir. (H+E, x10)



**Şekil 6.** Hipertiroidi+Vitamin E grubuna ait aldehit fuksin ile boyanmış preparat. (AF, x10)

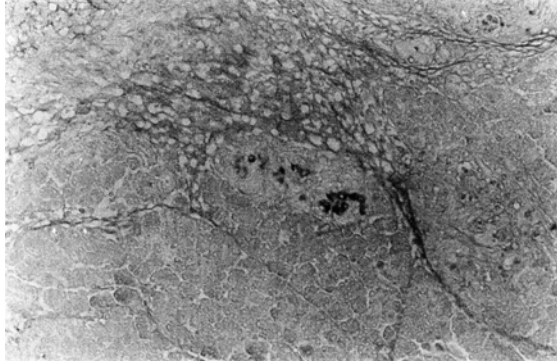


**Şekil 7.** Vitamin E grubunda parankima hasarı görülen bazı bölgelerde asinuslar tamamen kaybolmuş ve sadece duktuslar ile onlar arasındaki bağ dokusunun geriye kaldığı görülmektedir. (H+E, x10)

## TARTIŞMA

Bulgularımız, uygulanan dozdaki vitamin E'nin 2. ve 4. gruplarda, pankreas dokusunda önemli doku hasarı oluşturduğunu göstermiştir.

Deney hayvanlarının insülin düzeylerinde saptanan farklılıklar; hipertiroidi grubunda kontrole göre az anlamlı bir artış ( $p<0.05$ ), vitamin E uygulanan gruplarda ise anlamlı azalmalar şeklinde bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo I). Vitamin E ile bağlantılı olarak saptanan insülin azalması pankreasın morfolojik hasarı ile ilgili görülmüştür.



**Şekil 8.** Vitamin E verilen gruba ait pankreasta ekzokrin parankimanın hasarlı olduğu bir bölgede rastlanan Langerhans adacığı görülmektedir. Bu adacık az sayıda β hücresi (AF+) içermektedir. (AF, x10)

Deney koşullarımızda, hipertiroidi grubunda ekzokrin pankreas dokusu ve Langerhans adacıklarının, kontrol grubunun ekzokrin pankreas dokusu ve Langerhans adacıklarıyla benzer morfolojide bulunmuştur (Şekil 1, 2, 3, 4). Bu bulgu hipertiroidiye bağlı oksidan stresin antioksidan sistemler ile regüle edildiğini, pankreas dokusunun olaydan etkilenmediğini göstermektedir. Daha önceki çalışmalarımızda da hipertiroidili sıçanların antioksidan enzimlerinin yüksek bulunması yukarıdaki bulguyu kanıtlamaktadır.<sup>11,13</sup>

Bulgularımıza göre, hipertiroidili sıçanlara uygulanan vitamin E'nin antioksidan yararından çok, pankreas dokusunda hasar verici etkisi önemlidir. Hipertiroidi grubunun insülin düzeyi ile hipertiroidik-vitamin E uygulanan grubu arasındaki çok anlamlı farklılık ( $p<0.001$ , Tablo I), bu görüşü doğrulamaktadır. Pankreasın histolojik incelemesi sonucunda, dokuda kronik pankreatit benzeri hasarın ortaya çıktığı görülmüştür (Şekil 5, 6). Bu bulgunun yalnız vitamin E verilen hayvanlarda da saptanması (Şekil 7, 8), vitamin E'nin doza ve süreye bağlı farklı etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Vitamin E ve Se eksikliğinde gelişen Keshan hastalığında, pankreasta morfolojik ve fonksiyonel değişimler saptanmaktadır. Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan Keshan hastalığında; hayvanlar vitamin E ile tedavi edildiğinde (100 mg/kg), pankreasta meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmadığı belirlenmiştir.<sup>16</sup> Bu çalışmada uygulanan dozda vitamin E'nin pankreas dokusunda koruyucu etkisi vurgulanmaktadır. Tajiri ve Grill'in<sup>12</sup> sıçanlarda yaptığı bir çalışmada da, vitamin E uygulamasının (40 mg/kg) iki haftalık glukoz ya da arginin uygulamasıyla benzer şekilde pankreasta insülin salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Uygulama altı haftaya uzatıldığında, vitamin E'nin insülin sekresyonunu artırıcı etkisinin ortadan kalktığı görülmüştür. Bu bulgu insülin düzeyleri açısından, çalışmamızın sonuçlarına uymaktadır. Deneyde uygulanan vitamin E dozunun, kısa ve orta sürede β-hücre fonksiyonu üzerinde faydalı etkisinin olduğu bildirilmektedir.

Hipertiroidide kandaki insülin ve glukoz miktarının değişik hastalarda farklılıklar gösterdiği ve bu değişikliklerin hipertiroidinin şiddetine ve uzunluğuna bağlı olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Yüksek veya düşük glukoz değerleri, düşük veya yüksek insülin değerlerine bağlanabilir. Kısa dönem T<sub>4</sub> ile tedavi edilen sıçanlarda bazal glukoz seviyesinin normal olduğu fakat uzun süreli T<sub>4</sub> tedavisinde bazal glukoz seviyesinin, artan insülin seviyesine bağlı olarak düştüğü belirlenmiştir. İntravenöz glukoz yüklemesinden sonra her iki grupta da glukozun kandan uzaklaştırma hızı artmıştır. Uzun süreli T<sub>4</sub> tedavisi gören grupta ise K indeksi değeri daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da glukoz uygulaması ile oluşan ilk insülin piki yükselmiştir. Ancak otuz gün süreyle tedavi edilen hayvanlar kontrol gruplarıyla kıyaslandıklarında, insülin salgı artışında daha büyük bir farkın olduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bu bilgilere dayanarak hipertiroidide görülen glukoz uzaklaştırmasının insülin artışına bağlı olduğu belirtilmektedir. Hipertiroidide tüm vücutta insüline karşı duyarlılığın arttığı, in-vivo çalışmalarda da gösterilmiştir. Hipertiroidi koşulu ağırlaştıkça insülin rezistansının arttığı ve dia-

bet riskinin yükseldiği görülmektedir.<sup>19</sup> Hipertiroidi koşulunda insülin düzeyine baktığımız benzer bir çalışmada, hipertiroidili sıçanların insülin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.<sup>20</sup> Bu hayvanların pankreas dokuları incelendiğinde uzun süre T<sub>4</sub> verilmesi sonucunda beta hücrelerinin hasara uğradığı immüno-sito kimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Ayrıca Lenzen ve Bailey<sup>21</sup> bizim bulgularımıza benzer şekilde hipertiroidide beta hücrelerinde dejenerasyon olduğunu saptamışlardır. Bu etki hipertiroidide oluşan oksidan stresin bir sonucu olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; hipertiroidiye bağlı diabetes riski, tiroid hormonlarının aktivasyon süreci ile ilgilidir. Tiroid hormonlarının oksidan stres etkisi deney koşullarımızda pankreası etkilememektedir. Vitamin E'nin pankreas üzerindeki antioksidan etkisi vitamin dozuna ve uygulama süresine bağlıdır. Araştırmamızda uygulanan doz (500 mg/kg) yüksek doz düzeyine uymakta ve pankreasın ekzokrin ve belirli oranlarda da endokrin fonksiyonlarını bozmaktadır. Nitekim bu etki belirgin doku hasarı şeklinde histolojik olarak görülmektedir.

## ÖZET

Daha önce yaptığımız araştırmalarda, hipertiroidi koşulunda oluşan oksidan stresin vitamin E uygulamasıyla azaltıldığı saptandığı için, konunun farklı dokularda araştırılması planlanarak pankreas dokusu incelendi. Deneyde ağırlıkları 180-200 g arasında Wistar-albino türü dişi sıçanlar kullanıldı. Deney grupları 1- Kontrol (n=8), 2- Vitamin E (n= 9), 3- Hipertiroidi (n=10), 4-Hipertiroidi ve Vitamin E uygulanan gruplar (n=6) olarak ayrıldı. Hipertiroidi oluşturmak amacıyla sıçanlara 24 gün boyunca L- tiroksin (0.4 mg/100 g yem) verildi. Vitamin E deney başlangıcından itibaren 1, 4, 7, 11, 14, 18, 21, ve 24. günlerde 500 mg/kg intraperitonel olarak verildi. Deney sonunda eter anestezisi altında sıçanların kalplerinden kan örnekleri alındı. Daha sonra hayvanlar sakrifiye edildi ve pankreasları çıkartıldı. Pankreas dokusu histolojik incelemeye hazırlandı. Alınan kan örneklerinde T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ve insülin düzeyleri RIA yöntemiyle ölçüldü.

Deney gruplarımızın insülin değerleri (µIU/ml); 1. grupta 8.45±5.18, 2. grupta 4.78±3.46, 3. grupta 12.87±5.81, 4. grupta 3.63±2.42 olarak saptandı. Pankreas dokusunun histolojik olarak incelenmesinde kontrol ve hipertiroidi gruplarında ekzokrin pankreas dokusu ve Langerhans adacıkları benzer morfolojide bulundu. 4. grupta belirgin parankim hasarı (aciner atrofi), lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve yağlanma gözlemlendi. Ekzokrin parankimanın hasarlı olduğu bölgelerde adacıklar kaybolmuş yada küçülmüştü. Adacıklarda AF(+) boyanmış beta hücreleri görüldü. 2. gruba ait bulgularda 4. gruba benzer morfolojik değişimler gözlemlendi. Bu bulgulara göre, vitamin E gruplarında insülin azlığının pankreas doku hasarıyla ilgili olduğu sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Yiğit G, Yiğit R. Tiroid Fizyolojisi. Tiroid hastalıkları. Ed. G. Ünal İ.Ü. CTF Yayınları 2000; 28-64.
2. Kuzuya N. Thyroid hormone and glucose metabolism. Nippon. Rinsho. 2002; 60: 151-165.
3. Gonzalo MN, Grant C, Moreno I, Garcia FJ, Suarez AI, Herrera-Pombo JL, Rovira A. Glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in normal and overweight hyperthyroid women. Clin Endocrinol. 1996; 45: 689-697.
4. Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. J Clin Invest. 1994; 93: 870-876.
5. Hong JH, Kim MJ, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB, Rhee SJ. Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. Clin Chim Acta. 2004; 340: 107-115.
6. Jorns A, Tiedge M, Lenzen S. Thyroxin induces pancreatic betacell apoptosis in rat. Diabetologia. 2002; 45: 851-855.
7. Wiernsperger NF. Oxidative stress: the special case of diabetes. Biofactors. 2003; 19: 11-18.
8. Sona H, Takebayashi A. Effects of moderate hyperthyroidism and time relative to feeding on tissue responsiveness on insulin in sheep. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2003; 136: 515-520.
9. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoid P, Fabrico A, Berry C, Champredon C, Thieblot P, Grizard J. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hyperthyroidism. Clin Sci. 2003; 104: 7-15.

10. Civelek S, Seymen O, Seven A, Yiğit G, Hatemi H, Burçak G. Oxidative stress in heart tissue of hyperthyroid and iron supplemented rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2001; 64: 499-506.
11. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: evitamin E supplementation. *Clinica Chimica Acta*. 1996; 65-74.
12. Tajiri Y, Grill VE. Interaction between vitamin E and glucose on beta-cell functions in the rat: an in vivo study. *Pancreas*. 1999; 274-281.
13. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in Experimental Hypothyroidism. *Clinical Chemistry*. 1996; 42: 7.
14. Toktamış N, Seven A, Hacıbekiroğlu M, Yiğit G, Candan G, Hatemi S, Hatemi H. Deneysel hipertiroidide demir parametreleri ile eritrositer parametreler arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler*. 1996; 5:35-39.
15. Karaturan N, Şimşek G, Güner İ, Şahin G, Oruç T, Hatemi H H. Hipertiroidi oluşturulmuş anestezi altındaki tavşanlarda apneik düzeyde solunum faaliyeti. Hipoksi ve hiperkapniye karşı duyarlılığın incelenmesi. *Türk Anest. Rean. Mecmuası*. 2001; 29: 4-9.
16. Tong WM, Wang F. Alterations in rat pancreatic islet beta cell induced by Keshan disease pathogenic factors: protective action of selenium and vitamin E. *Metabolism*. 1998; 47: 415-419.
17. Wolf E, Eisentein AB. Portal vein blood insulin and glucagon are increased in experimental hyperthyroidism. *Endocrinology*. 1981; 108: 2109-2113.
18. Casla A, Arrieta F, Grant C, Casonova B, Rovira A. Effect of short and long- term experimental hyperthyroidism on plasma glucose level and insulin secretion during an intravenous glucose load and on insulin binding, insulin receptor kinase activity, and insulin in adipose tissue. *Metabolism*. 1993; 42: 814-821.
19. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri H, Komiya I, Takasu N. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sci*. 2002; 71: 1059-1070.
20. Toktamış N. Hipotiroidi ve hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda demir absorpsiyonunun incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. 1991.
21. Lenzen S, Bailey C. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of Langerhans. *Endocr Rev*. 1984; 5: 411-434.