T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARA UYGULANAN SODYUM PİRİTİONUN KAN SERUMU ACTH VE KORTİKOSTERON HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuba GÖK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tolga KANKILIÇ

AKSARAY, 2020

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmak fırsatını vererek beni onurlandıran, karşılaştığım zorluklar karşısında yardım ve anlayışını esirgemeyen, bana her şeyden önce umudu yitirmemek gerektiğini öğreten saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Tolga Kankılıç'a en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamla ilgili pek çok konuda bilgi ve tecrübelerine sık sık başvurduğum, lisans öğrenimimden bu yana kendisinden sayısız şey öğrendiğim, bana farklı bakış açıları kazandıran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hüseyin Polat'a sonsuz saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Laboratuvarda nasıl çalışılacağını kendilerinden öğrendiğim, destekleriyle yıllardır yanımda olan, her zaman minnettar kalacağım ablam ve öğretmenim Meltem Alp ile abim ve öğretmenim Ömer Sonkaya'ya sayısız teşekkürler.

Yaşadığım tatsızlıklarda neşem, kazandıklarımda heyecanım olan; sevgileri sayesinde hayata şanslı başladığım canım annem Dilem Gök ve babam Şerafettin Gök'e, kardeşlerim Onur Furkan Gök ve Şeref Berkay Gök'e, manevi kız kardeşim Merve Uzla'ya her şey için çok teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı Aksaray Üniversitesi Yönetimine ve BAP Koordinasyon Birimi çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmanın etik kurul iznini veren ve hayvan deneylerinin yapıldığı Kırıkkale Üniversitesine, laboratuvar çalışmalarının yürütüldüğü ASÜBTAM yönetimi ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tuba GÖK
AKSARAY, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
ÇİZELGELER DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. KAYNAK ÖZETLERİ 4
2.1 Genel Bilgiler 4
2.1.1 HPA aksı 6
2.1.2 Kortikotropin serbestleştirici hormon 8
2.1.3 Adrenokortikotropik hormon 9
2.1.4 Kortikosteron 10
2.1.5 Sodyum pirition 12
2.2 Piritionla İlgili Diğer Çalışmalar 13
3. MALZEME VE YÖNTEM 16
3.1 Deney Hayvanları ve Oluşturulan Deney Grupları 16
3.2 Kan Örneklerinin Alınması 17
3.3 Hormon Analizleri 17
3.4 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve İlaçlar 19
3.5 Deney Protokolü 19
3.6 İstatistiksel Analizler 20
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 21
4.1 Akut Süre Sodyum Piritiоn Uygulanan Sıçanlarda ACTH Hormon Düzeylerine Ait Bulgular 21
4.2 Akut Süre Sodyum Piritiоn Uygulanan Sıçanlarda KORT Hormon Düzeylerine Ait Bulgular 22
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR 24
KAYNAKLAR 27
ÖZGEÇMİŞ 34

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARA UYGULANAN SODYUM PİRİTİONUN KAN SERUMU ACTH VE KORTİKOSTERON HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Tuba Gök

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Tolga KANKILIÇ

ÖZET

Bu çalışmada sıçanlar üzerine intraperitonal yolla uygulanan sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ile tuzlu suyun (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) 24 ve 96 saatlik sürelerde uygulanmasıyla meydana gelen hormonal etkiler incelendi. Araştırma sonucunda, sıçanlarda sodyum piritionun hormonal adaptasyona dair düzenlemelere yol açtığı tespit edildi. Sodyum pirition, tüm dozaj seviyelerinde 4 gün içinde %85-95 oranında metabolize edilip idrarla atılmıştır. ACTH ve kortikosteron düzeylerinin 96 saat sonunda normale dönme nedeninin bu olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sodyum pirition, ACTH, Kortikosteron, Sıçan

Ağustos, 2020; 34 sayfa

M.Sc. THESIS

THE EFFECT OF SODIUM PYRITHIONE ON RAT ACTH AND CORTICOSTERONE HORMONE LEVELS IN BLOOD SERUM

Tuba Gök

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Tolga KANKILIÇ

ABSTRACT

In this study, the hormonal effects in rats caused by intraperitoneal administration of sodium pyrithione (35 and 70 mg/kg, ip) and saline (0.09% NaCl 0.5 ml/kg, ip) for 24 and 96 hours were investigated. As a result of the research, it was found that sodium pyrithione caused regulation of hormonal adaptation in rats. Sodium pyrithione was metabolized 85-95% within 4 days at all dosage levels and was excreted in the urine. It has been demonstrated that this may be the reason why ACTH and corticosterone levels return to normal after 96 hours.

Keywords: Sodium pyrithione, ACTH, Corticosterone, Rat

August, 2020; 34 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HPA aksının kortizol aracılı geri bildirim mekanizması.....5
Şekil 2.2. Sodyum piritionun yapısal gösterimi.....12
Şekil 3.1. Sıçanlarda intraperitonal enjeksiyon görüntüsü.....17
Şekil 3.2. Sıçanlar için ACTH ve KORT ELISA kitleri.....18
Şekil 3.3. Kullanılan ELISA okuyucu ve ELISA yıkayıcı cihazları.....18
Şekil 3.4. Deneylerde kullanılan Wistar albino sıçanları.....19
Şekil 4.1. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik ACTH hormon düzeylerinin grafiksel gösterimi.....22
Şekil 4.2. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik KORT hormon düzeylerinin grafiksel gösterimi.....23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan hayvanlara ait ağırlık bulguları. 16
Çizelge 4.1. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik ACTH ve KORT hormon değişimine ait bulgular. 21

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Ca^{+2}	+2 değerlikli kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CRH	Kortikotropin serbestleştirici hormon
CuPT	Bakır pirition
DDT	Dikloro difenil trikloroetan
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ELISA	Enzim bağlı immünosorbent tahlili
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GR-α	Glukokortikoid reseptör alfa
HepG2	İnsan karaciğer kanseri hücre dizisi
HPA Aksı	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
HSP	Isı şoku proteini
IFN_{α}	İnterferon alfa
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
ip	İntraperitonal
KORT	Kortikosteron
LT_{50}	Öldürücü süre
MR	Mineralokortikoid reseptörü
mRNA	Mesajcı ribo nükleik asit
N	Azot
Na^{+2}	+2 değerlikli sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NaPT	Sodyum pirition
ng	Nanogram
nM	Nanomolar
O^{-}	Negatif değerlikli oksijen
pg	Pikogram
POMC	Proopiyomelanokortin
ROS	Reaktif oksijen türleri
S	Kükürt
SAM	Sempatik-adrenal-medüller sistem
SWS	Yavaş dalga uykusu
TBT	Tribütilin
TNF_{α}	Tümör nekroz faktörü alfa
VP	Vazopressin
ZnPT	Çinko pirition
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

1. GİRİŞ

Çevresel kirleticiler, ekolojik ve toplumsal sağlık düzeyini önemli ölçüde etkilemektedir. Bozulan ekolojik şartların toplum sağlığı sorunlarına temel oluşturduğu görülmektedir. Bu sebeple, çevrenin korunması ve iyileştirilmesi tüm canlılar için hayati önem taşımaktadır. Kimi zaman doğada kendiliğinden, örneğin güneş ışığı ile daha zararsız yapılara parçalanabilen çevresel kirleticilerin, diğer durumlarda özel yöntemlerle elimine edilmesi gerekmektedir. Bu yöntemlere örnek olarak son zamanlarda daha sık başvurulan mikrobiyal degradasyon verilebilir. Kullanılan fizikokimyasal yöntemlerin çeşitli sınırlamaları varken, biyoremediasyonda kullanılacak mikroorganizmaların modifikasyonlarla daha da seçici ve etkili hale getirilebilmesi bu yöntemin tercih sebepleri arasındadır (Samanta vd., 2002).

Çevresel kirleticiler, temel olarak, fosil yakıtlar, endüstriyel atıklar, kentsel atıklar, tarımsal atıklar ve zirai ilaçlar olmak üzere 5 gruba ayrılırlar. Zirai ilaçlar kullanım alanlarına göre yine çeşitli alt gruplara ayrılırlar ve hepsi için genel olarak biyosit terimi kullanılmaktadır.

Biyositler, üretim amaçları gereği son derece toksik olmakla birlikte, çevreye yayılım hızı ve birikme miktarı da oldukça yüksektir. Yıllar içinde birçok biyosit öngörülemeyen zararları sebebiyle ya yasaklanmış ya da kullanımına sınırlama getirilmiştir. Bunlara örnek olarak, TBT (tribütilin) ve DDT (dikloro difenil trikloroetan) verilebilir. Dikloro difenil trikloroetanın kansere yol açtığı görülmüş, Alzheimer riskini artırdığına dair tahminler ortaya atılmıştır. Kaldırıldıktan yıllar sonra bile kalıntılarına rastlanmaya devam etmesi, durumun ciddiyetini gözler önüne sermektedir.

Toksik maddelerin fizyolojik etkileri arasında, duyusal, hormonal, nörolojik ve metabolik sistemlerin bozulması sayılabilir. Davranışsal bozulma ile en sık gözlenen bağlantılar ise kolinesteraz inhibisyonu, değişen beyin nörotransmitter seviyeleri, duyusal yoksunluk ve bozulmuş gonadal veya tiroit hormon seviyeleridir (Scott ve Sloman, 2004).

Önemli biyositlerden biri olan sodyum pirition yaygın olarak kozmetik, madencilik ve yakıt sektörlerinde kullanılan antimikrobiyal ve antifungusit bir ajandır (Dinning vd., 1998). Mantar ve bakterilerde substrat taşınmasını inhibe ettiği bilinmektedir (Chandler ve Segel, 1978). Sıçanlarda radyoaktif olarak etiketlenmiş sodyum piritionun farklı organlarda görüldüğü rapor edilmiştir (Ziller, 1977). Sodyum pirition ve çinko pirition ile gerçekleştirilen deneylerde, piritionun sitotoksik etkisi ve hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Gibson vd., 1985). Sitotoksik olduğundan, sadece düşük konsantrasyonlar test edilebilmektedir.

Sodyum piritionun tek veya birden fazla doz verildiği sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda zehirlenmenin tipik belirtisi olarak arka uzuvlarda dönüşümü olan felç oluştuğu bildirilmiştir. *Tapetum lucidum*a sahip türlerde geri dönüşümü olmayan göz hasarına neden olduğu tespit edilmiştir (Gibson vd., 1982).

Oral sodyum pirition uygulamasının sıçanların omurilik kesitlerindeki motor nöronlarında Ca^{+2} artışına sebep olduğu gözlenmiştir (Knox vd., 2008). Kalsiyumdaki yükselmenin ise enerji üretimini bozduğu, hücre iskeleti bozunmasını başlattığı ve sonuçta hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Nicotera ve Orrenius, 1998).

Piritionun fizyolojik stres yanıtı oluşturduğu ve enerji tüketimine sebebiyet verdiği bilinmektedir (Lamore vd., 2010). Bunun yanında oksidatif stres, DNA hasarı, hücresel erken yaşlanma ve ölümüne de neden olabileceği rapor edilmiştir (Rudolf ve Cervinka, 2011). Bu kimyasalın bir midye türünde fizyolojik stres, DNA hasarı ve hücre ölümüne sebep olup anoksik koşullara karşı toleransı azalttığı (Marcheselli vd., 2011), balık larvaları üzerinde ise teratojenik etkileri olduğu bildirilmiştir (Goka, 1999).

Tekne gövdesinde yosun, midye ve sümüksülerin yapışmasını önleyici olarak tercih edilen *antifouling* boyalarda da sıklıkla bakırla birlikte kullanılan piritionun, üç farklı deniz canlısıyla yapılan bir çalışmada bakır ile birlikte sinerjik olarak toksik etkisi tespit edilmiştir (Bao vd., 2008). Ayrıca deniz kıyılarında görülen bakır kontaminasyonunda ana bakır kaynaklarından biri de bakır içerikli *antifouling* kaplamadır (Srinivasan ve Swain, 2007).

Daha önceki çalışmalar bir bütün olarak ele alındığında, kullanımı özellikle çeşitli kozmetik firmalarınca güvenli olarak değerlendirilen sodyum piritionun sadece bakteriler ve mantarlar üzerinde değil, hayvanlar üzerinde de ekolojik olarak da pek çok olumsuz etkisi görülmektedir.

Bu çalışma ile hem literatürdeki boşluğun doldurulmasına katkıda bulunmak, hem sodyum piritionun insanlar ile birlikte tüm doğa üzerindeki etkilerine dikkat çekmek amaçlanmaktadır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Genel Bilgiler

Çeşitli stres uyaranları, vücuttaki savunma ve güçlendirme davranışlarını yönetmek için; limbik, hipotalamik ve diğer merkezleri harekete geçirir. Stresörlere karşı oluşan yanıtlar sempatik-adrenal-medüller sistem (SAM) ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı) da aktive eder, böylece enerji kaynaklarının hareketliliği ve vücudun kavga-kaçma mekanizmasına hazırlanmasıyla memeli stres yanıtını koordine eder (Kudielka ve Kirschbaum, 2005).

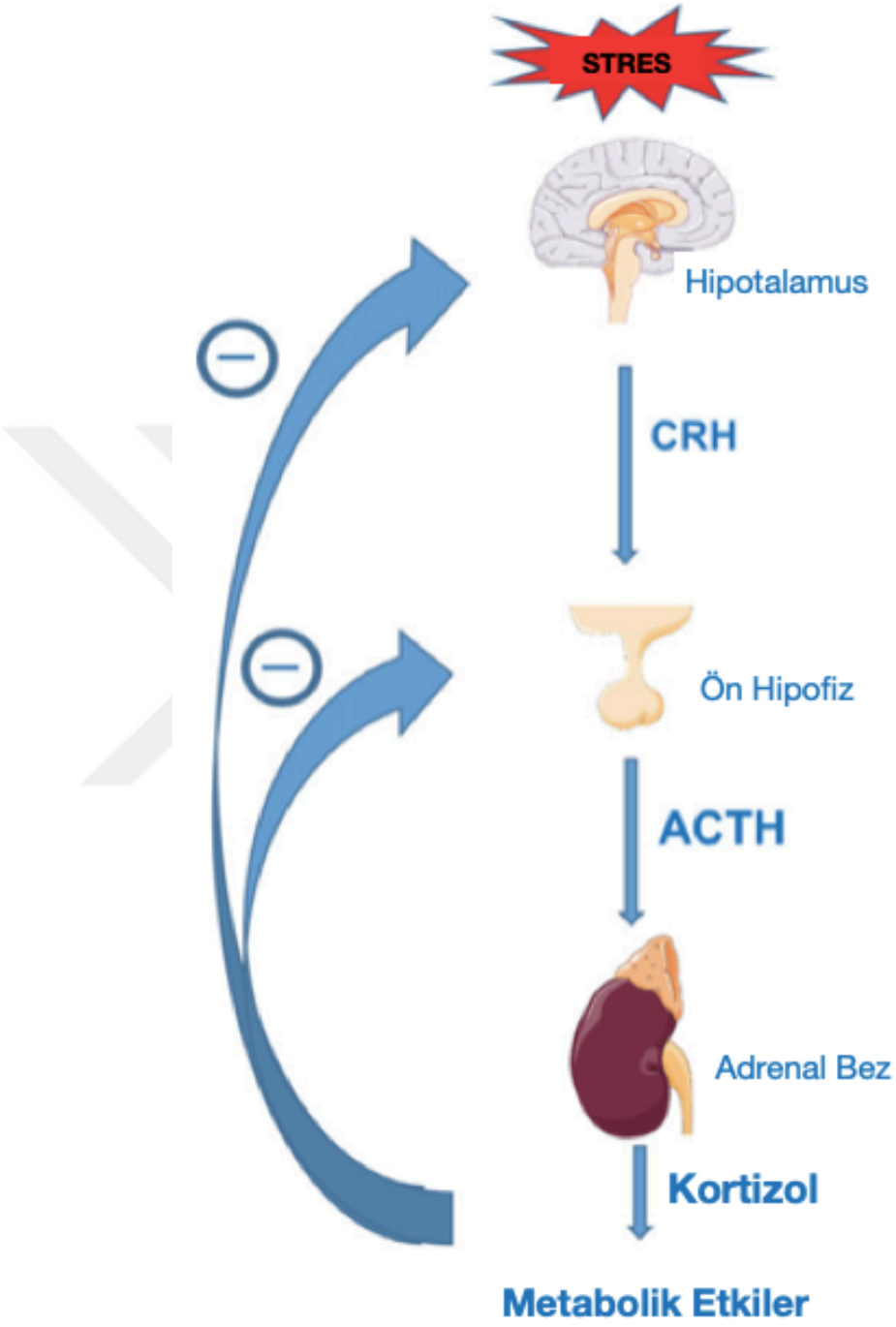
Fiziksel, mental ve metabolik stresler öncelikli olarak hipotalamusta kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), daha sonra hipofizde adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal kortekste kortizol sekresyonuna yol açar. Örnek olarak, açlık durumunun HPA aksı aktivasyonunu sağlaması sonucunda, insanlar için esas glukokortikoid olan kortizol aracılığıyla glikoneogenezis arttırılarak temel fizyolojik fonksiyonlar düzenlenir (Else ve Hammer, 2012).

Glukokortikoidlerin etkileri arasında hepatik glukoneogenezin uyarılması, periferik dokular tarafından glikoz alımının inhibisyonu, inflamasyonun baskılanması, su atılımının artırılması, çok sayıda immün reaksiyonun baskılanması, çeşitli hormon ve nöropeptitlerin salgılanmasında inhibisyon ve strese karşı artan direnç sayılabilir. Öte yandan, glukokortikoid düzeylerindeki stres kaynaklı artışların, stresin kaynağına karşı değil vücudun normal stres reaksiyonlarına karşı etkin olduğu ve bu sebeple homeostazı tehdit ettiği fikri de savunulmaktadır (Munck vd., 1984).

Glukokortikoid sinyalizasyonunun yetersizliğinde davranış değişiklikleri, insülin duyarlılığı, edinilmiş bağışıklık tepkileri gibi stresle ilişkili patolojik durumlar ortaya çıkabilir (Raison ve Miller, 2003). Glukokortikoidlerin uzun süre aşırı üretimi ise, HPA aksının çalışması için gerekli beyin yapılarına (özellikle hipokampüs) zarar vermektedir (Sapolsky vd., 1986).

Glukokortikoid sekresyonu negatif geri bildirim ile sıkı bir şekilde düzenlenir (Şekil 2.1). Bu geri bildirim mekanizmasının depresyon ve travma sonrası stres bozukluğunda değiştiği bulunmuştur. Depresyonda düşük hassasiyetli glukokortikoid

geri bildirim mevcutken, travma sonrası stres bozukluğunda aşırı duyarlı veya artmış negatif geri bildirim tanımlanmıştır (Liberzon vd., 1997).



Şekil 2.1. HPA aksının kortizol aracılı geri bildirim mekanizması (Bowden vd., 2019).

Kortikosteroid geri bildirimi, adrenokortikal sistemin beyin-hipotalamus-hipofiz birimlerini inhibe eder. Kortikosteroid etkisinin hızlı, orta ve yavaş olmak üzere üç ana zaman çerçevesi vardır. CRH'nin ACTH salınımı üzerindeki etkisi, hücre zarındaki

kortikosteroidlerin hızlı geri bildirim etkisiyle inhibe edilebilir. Bazal olmayan, uyarılmış ACTH ve CRH salınımı in vitro olarak inhibe edildiğinden; kortikosteroidler, uyarıcı-salgı bağlantısında (örneğin siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimi) bir olayı inhibe edebilir. Orta geri bildirim ACTH salınımını azaltır ancak sentezini etkilemez; CRH'nin ise hem sentez hem salınımı etkilenir. Yavaş geri bildirim ise ACTH öncü molekülü olan proopiyomelanokortin (POMC) için mRNA kodlama seviyelerini azaltarak hipofiz içeriğini düşürür. Bu nedenle hem bazal hem de uyaran kaynaklı ACTH sekresyonunu inhibe eder (Keller-Wood ve Dallman, 1984).

2.1.1 HPA aksı

Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezden oluşan HPA aksı, stresle ilişkili fizyolojik düzenlemelerde önemli bir rol oynamaktadır. Stres sisteminin aktifleştirilmesi; motor reflekslerin hızlanması, ağrıya direncin artması, dikkat ve kavrama fonksiyonlarının desteklenmesi gibi, organizmanın adaptasyonuna ve homeostazisine yardımcı cevaplar oluşturur. Kardiyovasküler fonksiyonlar ve metabolizmada değişimlere yol açar (Baykal vd., 1998).

HPA aksı, bazı immün, inflamatuar ve neoplastik süreçler sırasında uyarılır. Özellikle interlökin-1 (IL-1) olmak üzere, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNFα) gibi sitokinlerin; CRH, ACTH, kortikosteron ve glukokortikoidlerin salgılanmasında artışa sebep olabileceği bilinmektedir (Besedovsky vd., 1991). Fakat IL-2 ve interferon α (IFNα) bu aktiviteyi göstermez (Dunn, 2000).

İmmün ve inflamatuar süreçlerle ilgili bir örnek endotoksinlerle ilgili yanıttır. Endotoksin, HPA aksının uzun süreli aktivasyonuna yol açan sistemik (immünolojik) bir stres etkenidir. Endotoksin ile karşılaşmadan sonra HPA aksı yanıtı, esas olarak, uyarılmış periferal bağışıklık hücrelerinden salınan sitokinlere (IL-1, IL-6 ve TNF-α) bağlıdır. IL-1 ve endotoksinlere karşı HPA yanıtında cinsiyete bağlı farklar olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte, yüksek dozda ya da uzun süreli endotoksin maruziyetinde, tolerans ortaya çıkabilir (Beishuizen ve Thijs, 2003).

Uzun süreli ya da tekrarlı olarak uyarılması halinde, fiziksel ve mental rahatsızlıkların oluşma riski artmaktadır (Cohen vd., 2007). Depresyon, alkolizm ve yeme

bozukluklarında HPA aksının hiperaktivitesi bulunmuştur. Travma sonrası stres bozukluğu, idiyopatik ağrı sendromları ve kronik yorgunluk sendromu gibi stresle ilişkili bedensel bozukluklar ise, azalmış HPA aktivitesi (adrenal bezin azalmış aktivitesi) ile ilişkili görünmektedir (Ehlert vd., 2001).

HPA hiperaktivitesine bağlı mental hastalıklar için bipolar bozukluk da gösterilebilir. Yakın tarihli bir araştırmaya göre, HPA disfonksiyonu bipolar bozukluk için nüks ve bilişsel bozulma riskini artırabilir. Bipolar bozukluğun artmış kortizol ve ACTH düzeyleriyle ilişkili olduğu, fakat CRH ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca HPA aksı düzensizliğinin bipolar bozukluğun endofentipi değil ancak çocukluk çağı travması gibi çevresel faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Murri vd., 2016).

HPA disregülasyonunun intihar için artmış bir risk olduğu bilinmektedir. Saçtaki kortizol seviyeleriyle intihar teşebbüsü arasındaki bağlantının incelendiği yakın tarihli bir çalışma; GR-α mRNA ile saç kortizolünün çocukluk çağında yaşanan istismar öyküsü ve algılanan stresle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu değerler intihar teşebbüsü öncesi düşük seyrederken, TNF-α yüksekti. Hem intihar teşebbüsünde bulunan hem intihar düşüncesindeki örneklerde benzer sonuçlar ile HPA aksı ve inflamatuar yolaklarda belirteç görüldü (Melhem vd., 2017).

Diyabet hastalarında glukokortikoidlerin aşırı salgılanması ve HPA aksı regülasyonunda değişim görülebilir. Bu değişimlerin bazıları insülin replasman tedavisi ile geri döndürülebilse de nöroendokrin fonksiyon, titiz glisemik kontrolle bile her zaman normale dönmez. Strese karşı yanıt, diyabette bozulur. Diyabette HPA aksının hiperaktivasyonu, hipotalamik CRH mRNA ve hipokampal mineralokortikoid reseptörü (MR) mRNA'nın artmış ekspresyonu ile ilişkilidir. İnsülin replasmanı ACTH ve kortikosteron seviyelerini, muhtemelen ACTH sekresyonunun glukokortikoid aracılı baskılanması yoluyla normale döndürse de CRH ve MR mRNA ekspresyonu yüksek kalır (Chan vd., 2003).

Uyanıklığın sürdürülmesi ve uykunun düzenlenmesinde de HPA aksı önemli bir rol üstlenmektedir. Dolayısıyla, herhangi bir seviyede disfonksiyon (CRH reseptörü, glukokortikoid veya mineralokortikoid reseptörü) uykuyu bozabilir. İnsomnia üzerinde HPA aksı hiperaktivitesinin payının olabileceği bilinmektedir. Uyku apnesinde ise klinik uyku bozukluğuna bağlı olarak HPA disfonksiyonu

görülebilmektedir. Bunların yanı sıra, insülin direnci, hipertansiyon, depresyon gibi ikincil sonuçlar da tanımlanmıştır. HPA hiperaktivitesi uyku bölünmesine, yavaş dalga uykusunun (SWS) azalmasına ve uyku süresinin kısalmasına neden olabilir. Aynı şekilde, uyku bozuklukları da HPA disfonksiyonunu şiddetlendirerek döngüyü kötüleştirebilir. Ayrıca kortizol da SWS'yi etkileyebilmektedir (Buckley ve Schatzberg, 2005).

2.1.2 Kortikotropin serbestleştirici hormon

Kortikotropin serbestleştirici hormon, iç veya dış streslere cevap olarak ACTH üretimi için proopiyomelanokortinin sentez ve işlenmesini uyarıcı bir HPA aksı aktivatörüdür. ACTH, dolaşım sistemine katılarak adrenal kortekse ulaşıp glukokortikoidlerin sentez ve salınımını uyarır (Pankhurst, 2011). Hipotalamik kortikotropin serbestleştirici bir maddenin ilk bulguları 1955'te görülmüştür (Saffran ve Schally, 1955). Kortikotropin serbestleştirici hormon ise ilk kez bir küçükbaş hipotalamusunda bildirilmiştir (Spiess vd., 1981). Beyinde yaygın olarak bulunmasının yanı sıra; retina, mide, bağırsak, dalak, akciğer ve gonadlar gibi periferik organlarda da tespit edilebilir (Amano, 2016).

CRH çıktısının orta derecede artması POMC transkripsiyonu için önemliyken, Vazopressin (VP):CRH salgılama oranının artması, sürekli uyarım sırasında hipofiz kortikotropunun salgılama kapasitesinin korunmasında önemli görünmektedir (Aguilera, 1994).

CRH, kortizol üretimine yol açtığı için dolaylı olarak anti-inflamatuar etki gösterirken; periferal CRH, inflamasyonun otokrin/parakrin uyarımına katılabilir. CRH'nin periferal örneklerinden embriyonik ve endometriyal CRH ise hem aseptik inflamatuar implantasyon sürecinde hem de fetüsü maternal bağışıklık sisteminden koruyan anti-ret işleminde rol oynar (Ilias ve Mastorakos, 2003).

CRH'nin aynı zamanda bağışıklık sistemiyle bağlantısı bilinmektedir (Tsagarakis ve Grossman, 1994). Stres durumunda olduğu gibi, bağışıklık sistemini dolaylı olarak baskılar. İnflamatuar stres durumunda ise CRH ve/ya vazopressin salgılanması uyarılır (Webster vd., 1998).

Laboratuvar ortamında üretilen CRH eksik fareler ve CRH'ye sahip vahşi tip yavrular üzerinde yapılan bir çalışmada; CRH eksik farelerde inflamatuar yanıtın %50 daha

yüksek, kortikosteronun %60 daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun, diğerlerine kıyasla artmış inflamatuar yanıta sebep olduğu düşünülmektedir. Yine de alt sınırdan on kat daha yüksek olması, mutlak CRH eksikliğinde bile adrenokortikosteroid aktivasyonun çıkabileceğini gösterir (Karalis vd., 1997).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Sim1 nöronlarında eksprese edilen hipotalamusa özgü CRH nakavt farelerde; adrenal atrofi, azalmış bazal kortikosteron ve ACTH görülmüştür. Bu sonuçların yanı sıra, anksiyetede de önemli ölçüde bir azalma olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2017).

2.1.3 Adrenokortikotropik hormon

ACTH, hipofizin ön lobunda üretilen 39 amino asitlik peptid yapılı bir hormondur. HPA aksının önemli bir üyesidir, stres cevabı olarak CRH aracılığıyla üretilir. Adrenal korteks üzerindeki reseptörlere bağlanarak c-AMP yoluyla steroid üretimini uyarır. Kortikosteroidlerin ve adrenal androjenlerin üretim ve salınımında rol alır. Kortizol, negatif feedback ile CRH ve ACTH'nin sentez ve salınımını baskılar. Hipersekresyon durumunda kendisi gibi opiyomelanokortin ailesine ait bir hormon olan melanosit stimüle edici hormonun reseptörlerine de bağlanmasıyla hiperpigmentasyon olur (Tuğrul, 2016).

Patolojik durumlar için önemli bir örnek adrenal yetersizliktir; primer Addison hastalığında kortikosteroid miktarı yetersizdir ve buna karşılık olarak hipofiz kortikotropları, adrenal bezleri uyarmak için ACTH salgılanmasını artırır. Sekonder adrenal yetersizliğinde ise bu duruma zıt olarak ACTH eksikliği görülür (Nieman ve Turner, 2006).

Kronik stres sırasında HPA aksında yeterli yanıt düzeyinin devamı, hayatta kalmak açısından önem arz eder. Stresin türüne bağlı olarak üç temel yanıt modeli vardır: (a) ACTH yanıtlarının sürekli uyarana karşı duyarsızlaşması, ancak yüksek plazma glukokortikoid düzeylerine rağmen yeni bir stres uyaranına aşırı yanıt verme; (b) tekrarlayan ağrılı stres ve insülin hipoglisemide olduğu gibi, sürekli uyarıcıya ACTH yanıtında duyarsızlaşma olmaması ve yeni bir stres etkenine yönelik aşırı yanıt; (c) ACTH'de küçük ve geçici artışlar, buna karşın plazma kortikosteronunda sürekli yükselmeler ve azalmış ACTH tepkileri (Aguilera, 1994).

Post-travmatik stres bozukluğu ve kronik yorgunluk sendromu gibi strese bağlı mental rahatsızlıklarda CRH stimülasyonuna karşı düşük ACTH yanıtı alındığı gösterilmiştir. Buna karşılık adrenal ACTH reseptörlerinin minimal ACTH dozlarına karşı duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir (Demitrack vd., 1991).

Yapılan bir çalışma, intravenöz olarak verilen siklofosfamid-ACTH'nin yoğun immunosupresyon ile birlikte özellikle yüksek dozlarda progresif multiple sklerozu kısa vadede stabilize edebildiğini göstermiştir (Hauser vd., 1983).

2.1.4 Kortikosteron

Adrenal bezden izole edilen glukokortikoidlerden biri olan kortikosteron (KORT) 1937'de tanımlanmıştır. Sıçanlar, kuşlar, fareler, amfibiler ve sürüngenler için tek glukokortikoid kortikosterondur. İnsanlarda ise KORT, pregnenolondan aldosteron sentezi için bir reaksiyon ara ürünü olarak önemlidir. Aynı zamanda kortizol üretimini engeller ve androjen üretimini artırır. Bununla birlikte KORT ve kortizol üretimi ACTH'ye bağlı olduğundan, yüksek konsantrasyon seviyeleri Cushing hastalığına ve ektopik ACTH üreten tümörlere; düşük konsantrasyon seviyeleri ise panhipopitüitarizme ve izole ACTH eksikliğine yol açar (Katsu ve Iguchi, 2016).

Kortikosteron, bireylerin stresle baş etmelerine yardımcı olsa da hayvanlarda aşırı maruziyet hipokampal disfonksiyon ve nöronal kayıpla ilişkilidir. Oksitosinin, primer fare hipokampal nöronlarını KORT ile indüklenen apoptozdan koruduğu görülmüştür (Latt vd., 2018).

Çeşitli çalışmalar stresin amfibiler, sürüngenler, kuşlar ve memelilerde KORT konsantrasyonunu artırdığını göstermektedir (Cockrem, 2013). Bununla birlikte, kronik stres sırasında kortikosteronun kortizolden daha iyi bir biyobelirteç olduğu; ancak akut stres varlığında kortizolün kortikosterondan daha hızlı yanıt verdiği bulgusuna ulaşılmıştır (Gong vd., 2015).

Kaplumbağa yumurtalarıyla gerçekleştirilen deney, embriyolarda KORT birikiminin hayatta kalma ihtimalini azaltıp yavrulara zarar verdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, embriyoların bu stres sonuçlarından kaçınmak için maternal kortikosteronu metabolize ediyor olabileceği savunulmuştur (Carter vd., 2018).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, göçmen kuşlar için hayati öneme sahip olan göç ve mola zamanlamasının kortikosteronla ilgili olabileceği sonucu verdi. Yüksek kortikosteron seviyelerinde göçe devam etme ve mola yerinden erken ayrılma oranı da yüksekti (Eikenaar vd., 2017).

Zebra ispinozu yavruları üzerindeki araştırmalarda, yüksek rüzgâr hızlarının KORT düzeyleriyle pozitif ilişkisi görülmüş; yüksek sıcaklıklarda ise yüksek KORT değerlerine ilk 15 dakika içinde ulaşıldıktan sonra geribildirim mekanizması yoluyla düşüş yaşandığı rapor edilmiştir (Crino vd., 2020). Kuşlarda tüy değişimi sürecinde tüylerin zayıflığından sıklığına pek çok özellik de yine KORT tarafından etkilenebilmektedir (DesRochers vd., 2009).

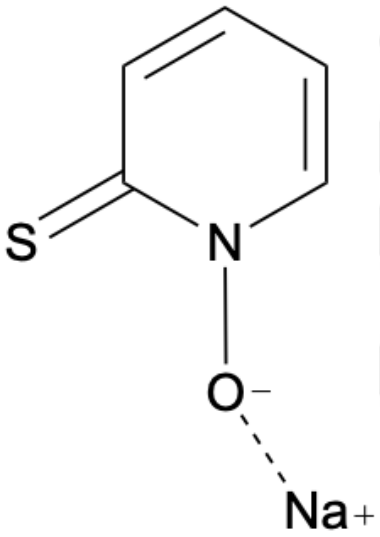
Farelere dört hafta boyunca yüksek miktarda KORT verildiğinde, yüksek plazma trigliserit düzeyleriyle birlikte hiperkortizolemi, hiperinsülinemi ve hiperleptinemi bulgularına ulaşılmış, yeme miktarında artış ve fiziksel aktivitede azalma görülmüştür. Bu durum, stres ile obezite ilişkisini de açıklamaktadır (Karatsoreos vd., 2010). Son veriler, hafif hiperkortizolemi ve uzun süreli sempatik sinir sistemi aktivasyonuyla ilişkili kronik stresin; viseral yağ birikimini desteklemesi sebebiyle viseral obezite, tip 2 diyabet ve ilgili komplikasyonlarda payı olduğunu göstermektedir (Kyrou ve Tsigos, 2009).

Bir başka çalışmada, adrenalektomi yapılmış sıçanlarda kortikosteronun intraserebroventriküler infüzyonunun bazal ACTH'yi artırdığı, CRH'yi artırma eğiliminde olduğu ve tekrarlanan kısıtlamaya karşı ACTH yanıtlarının kolaylaştırılmasını sağladığı görülmüştür. Bu nedenle, kronik stres faktörleri ile kortikosteronun, beyinde inhibitörden ziyade uyarıcı bir şekilde hareket eder gibi göründüğü söylenebilir (Dallman vd., 2004).

Yakın bir zamanda, özellikle durgun suya erişimi olmayan vahşi bir kertenkele türünde, artan termal koşullara karşılık başlangıçtaki KORT seviyesinin düştüğü bulunmuştur. Bu durum; kortikosteronun düşük bazal salgılanması halinde, özellikle su kaybını azaltmak için aktivite seviyelerinde down regülasyonuna neden olabileceği ve olumsuz iklim koşullarına maruziyetin sınırlandırılabileceği anlamına gelmektedir (Dupoué vd., 2018).

2.1.5 Sodyum pirition

Sodyum pirition (NaPT), diğer bir yaygın adıyla sodyum omadin mantar ve bakteri öldürücü olarak (Tenenbaum ve Opdyke, 1969), silgi ve boya endüstrisinde (Wallhäuser, 1995), şampuan ve cilt temizleme losyonları gibi kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılır (Luepke ve Preusser, 1978). NaPT ile çinko pirition (ZnPT) kozmetik sektörünün yanı sıra yakıt endüstirisi ve metal şelatlama özellikleri sebebiyle madencilikte de kullanılmaktadır. Ayrıca bakteriyel fosfolipit baş gruplarıyla da etkileşim gösterdikleri rapor edilmiştir (Dinning vd., 1998). Aşağıda sodyum piritionun kimyasal formülü gösterilmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sodyum piritionun yapısal gösterimi.

Pirition, mantarlardaki membran taşıma süreçlerinin genel bir inhibitörüdür. Ancak yoğunluk düştükçe mantarlar inhibitörü detoksifiye edebilmektedir (Chandler ve Segel, 1978). NaPT ve ZnPT'nin, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* hücre içi ATP düzeylerini büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bunun, gram-negatif bakteriyel membran üzerindeki NaPT ve ZnPT etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Dinning vd., 1998).

Sodyum pirition; nikel, kadmiyum ya da çinko ile birlikte farelere oral yoldan verildiğinde, sadece metallerin verildiği farelere kıyasla, çeşitli dokularda metallerin belirgin artışına neden olduğu görülmüştür. Sodyum pirition ve bu üç metalin lipofilik kompleks oluşturduğu ve bu komplekslerin metallerin hücresel zarlardan nüfuz

etmesini kolaylaştırarak çeşitli dokularda birikime neden olduğu bildirilmiştir (Jasim ve Tjaelve, 1986).

Sodyum pirition ve çinko pirition ile gerçekleştirilen deneylerde, piritionun sitotoksik etkisi ve hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Gibson vd., 1985). Bir başka çalışmada, vücut ağırlığına göre 50 mg/kg intravenöz sodyum pirition dozu verilen köpek ve maymunlarda, kusma ve geçici fotofobi görülmüştür. 200 ila 300 mg/kg dozlarından sonra, tavşanlarda arka bacaklarda felç gelişmiştir (Winek ve Buehler, 1966). Domuzlar için 50 mg/kg dozlarından sonra kolinerjik etkiler, ataksi ve kas güçsüzlüğü tanımlanmıştır (Adams vd., 1976). Sıçanlara, tavşanlara ve maymunlara oral uygulamadan sonra, sodyum piritionun hızla gastrointestinal sistemden emildiği tespit edilmiştir (Ziller, 1977).

Tapetum lucidum'a sahip bir tür köpekte geri dönüşümsüz göz hasarı ve körlük rapor edilmiştir (Moe vd., 1960). Benzer şekilde, iki hafta boyunca vücut ağırlığına göre günlük 25 mg/kg dozda pirition verilen köpeklerde, tedavinin ikinci gününden itibaren retina kanaması, ödem ve dekolman, tapetum nekrozu ve birkaç vakada oküler sinir atrofisi görülmüştür (Delahunt vd., 1962).

Oral NaPT uygulamasının kemirgenlerde arka bacak felcine yol açarken primatlarda böyle bir etki görülmemesi üzerine yapılan bir çalışmada, rhesus maymunu embriyoları ve sıçanlarda omurilik kesitlerindeki motor nöronlarda NaPT'ye yanıt olarak Ca^{+2} artışı gözlenmiştir. Bulgular kemirgenlerdeki toksikolojik hassasiyetin, motor nöronların NaPT uyarımlı hücre içi Ca^{+2} yükselmesine karşı artan duyarlılığından kaynaklandığına işaret etmektedir (Knox vd., 2008).

Kalsiyumdaki yükselmenin enerji üretimini bozduğu, hücre iskeleti bozunmasını başlattığı ve sonuçta hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Ca^{+2} kaynaklı sitotoksisitenin, kronik nörodejeneratif hastalıklar ve akut nöron kayıpları (örneğin inme) gibi nöropatolojik durumlar dahil olmak üzere birçok hastalıkta önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Nicotera ve Orrenius, 1998).

2.2 Piritionla İlgili Diğer Çalışmalar

Çinko pirition kompleksi (ZnPT), uzun zamandır yosun ve bakteri öldürücü olarak, ayrıca anti-kepek şampuanlarında kullanılmaktadır (Yebra vd., 2004). ZnPT; alkol

bazlı cilt antisepsisinde, formülasyonda koruyucu ve antimikrobiyal etkinliği artırıcı özelliktedir (Guthery vd., 2005). Ayrıca seboreik dermatit (Opdyke vd., 1967), sedef hastalığı (Crutchfield vd., 1997) ve tinea versikolor hastalığı tedavisinde de kullanıldığı bilinmektedir (Faergemann ve Fredriksson, 1980).

Tekne gövdesinde yosun, midye ve sümüksülerin yapışmasını önleyici olarak tercih edilen *antifouling* boyalarda da sıklıkla bakırla birlikte pirition kullanılır. Üç farklı deniz canlısıyla yapılan bir çalışmada, çinko piritionun bakır ile birlikte sinerjik olarak toksik etkisi görülmüştür (Bao vd., 2008). Tüm dünyada deniz kıyılarında bakır kontaminasyonu görülmektedir, ana bakır kaynaklarından biri de bakır içerikli *antifouling* kaplamadır (Srinivasan ve Swain, 2007).

ZnPT'nin su bitkileri ve hayvanları için hayli toksik olduğu bulunmuş (Turley vd., 2000), ancak kolayca daha az toksik bileşiklere parçalandığı için çevresel olarak nötr olduğu varsayılmıştır (Turley vd., 2000; Turley vd., 2005). Bununla birlikte Bellas (2005), ZnPT toksisitesinin sadece doğrudan güneş ışığına maruz kaldıktan sonra azaldığını ancak ortadan kalkmadığını göstermiştir (Bellas, 2005).

Mytilus galloprovincialis isimli bir midye türünde 0,2 ve 0,4 μM çinko pirition konsantrasyonları ile yapılan deneyler; çinko piritionun, "heat shock protein" olarak bilinen ve fizyolojik stres yanıtı olarak üretilen HSP aşırı ekspresyonu, apoptoz ve DNA fragmantasyonunda artışla ilgili olduğunu kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, çinko piritiona maruz kalan midyelerde (LT_{50}: 5,4 gün) kontrol grubuna (LT_{50}: 10,7 gün) kıyasla anoksik koşullara karşı toleransın oldukça azaldığı rapor edilmiştir (Marcheselli vd., 2011). Deniz omurgasızları üzerine bir başka araştırmada, ZnPT'nin DNA hasarını indükleyebildiği sonucuna varılmıştır (Dallas vd., 2018). Sıçanlarda, 10 nM ve üstündeki ZnPT konsantrasyonları hücrelerde oksidatif strese karşı duyarlılığı artırmaktadır. Bu sebeple, nanomolar konsantrasyonlarda ZnPT'nin oksidatif strese neden olan kimyasallar ile birlikte hücreler üzerinde ciddi sitotoksik etkilere yol açabileceği düşünülmektedir (Oyama vd., 2012).

Çinko pirition ve bakır pirition verilen mercan balığı ve bir karides türünde, solungaçta ağır hasara bağlı ölüm gerçekleşmiş, ölüme yol açan sebeplerden birinin fatal hipoksemi olduğu belirtilmiştir (Mochida vd., 2006). Zebra balığı ile Japon medaka balığı larvalarında yapılan bir çalışma, çinko piritionun her iki balıkta da önemli

teratojenik etkiler yarattığını göstermiştir. ZnPT içeren kepek şampuanları da aynı etkilere sebep olurken, ZnPT içermeyen 23 diğer şampuan teratojenik etkiye yol açmamıştır (Goka, 1999).

FDA onaylı çinko piritionun nanomolar konsantrasyonlarının, insan derisi keratinosit ve melanositleri üzerinde de savunmasızlık oluşturduğu ve bunun sonucunda stres yanıtı olarak yukarıda bahsedilen HSP ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Araştırmacılar ZnPT'nin ayrıca hücresel ATP seviyelerinin hızla tükenmesine ve poli (ADP-riboz) polimerlerin oluşumuna sebebiyet verdiğini göstermiştir (Lamore vd., 2010).

Benzer nitelikte bir çalışma insan dermal fibroblastlarıyla yapılmış ve ZnPT ile indüklenen sitotoksisitenin doza bağlı olduğu, hücre içi artmış Zn konsantrasyonları ve p53 ile stres kinaz p38 dahil olmak üzere ZnPT'nin aktif stres yanıtı yolaklarıyla ilişkisi bildirilmiştir. Konsantrasyon arttıkça oksidatif stres ve DNA hasarı görülmüş, hücre ölüm/apoptozuna veya hücresel erken yaşlanmaya neden olabileceği rapor edilmiştir (Rudolf ve Cervinka, 2011).

ZnPT'nin hepatotoksisitesini araştırmak için yapılan deneyler; ZnPT'nin HepG2 hücrelerinde apoptoza ve büyüme inhibisyonuna neden olabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, 24 saat maruziyetin ardından DNA fragmantasyonu ve apoptozla ilişkili olan Kaspaz-3/Kaspaz-9 aktiviteleri ile hücre içi ve mitokondriyal ROS üretimi dramatik bir şekilde arttı. Sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmik matrikse geçişi indüklendi ve hücrede çinko iyonlarının miktarı yükseldi (Mo vd., 2018). Bir başka kanser çalışmasında, ZnPT'nin prostat kanseri hücrelerinin apoptozuna sebep olduğu ancak normal prostat epitel hücrelerinin daha az hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir (Carraway ve Dobner, 2012).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları ve Oluşturulan Deney Grupları

Sıçanlar kafeslerde istenildiği kadar standart sıçan yemi ve su verilerek beslenmiştir. 21-25 °C oda sıcaklığında, 12:12 saat aydınlık-karanlık periyodu uygulanmıştır. Vücut ağırlığı 238-287 gram arasında değişen erişkin erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan hayvanlara ait ağırlık bulguları.

Gruplar	Ortalama ± Standart Hata (Gram)	Minimum Ağırlık (Gram)	Maksimum Ağırlık (Gram)
Kontrol grubu (24. Saat)	265,2±12,2	242	283
Kontrol grubu (96. Saat)	256,2±16,4	238	282
35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (24. Saat)	261,9±16,4	245	286
35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (96. Saat)	258,7±13,8	241	287
70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (24. Saat)	256,7±14,3	246	284
70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition (96. Saat)	265,8±15,0	247	281

Deney grupları ve bu gruplardaki hayvan sayıları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

1. Grup (n: 10): kontrol grubu tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) (24. Saat kontrolü).
2. Grup (n: 10): kontrol grubu tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) (96. Saat kontrolü).
3. Grup (n: 10): 35 mg/kg, ip sodyum pirition enjeksiyonu. (24. Saatlik deney grubu)
4. Grup (n: 10): 70 mg/kg, ip sodyum pirition enjeksiyonu. (24. Saatlik deney grubu)
5. Grup (n: 10): 35 mg/kg, ip sodyum pirition enjeksiyonu. (96. Saatlik deney grubu)
6. Grup (n: 10): 70 mg/kg, ip sodyum pirition enjeksiyonu. (96. Saatlik deney grubu)

3.2 Kan Örneklerinin Alınması

Sıçanlara intraperitonal yolla uygulanan sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) sonrasında dietileter anestezisi altında intrakardiyak yolla tüm gruplardan 2-3 ml civarında kan örnekleri alınmıştır (Şekil 3.1). Belirtilen her zaman aralığı ve dozu için farklı sıçan grupları kullanılmıştır. Alınan kan örnekleri santrifüj edilip serumları ayrılarak steril saklama tüplerine 300 µL alikotlar halinde -80 ºC derin dondurucuda analizlerin yapılacağı zamana kadar muhafaza edilmiştir.

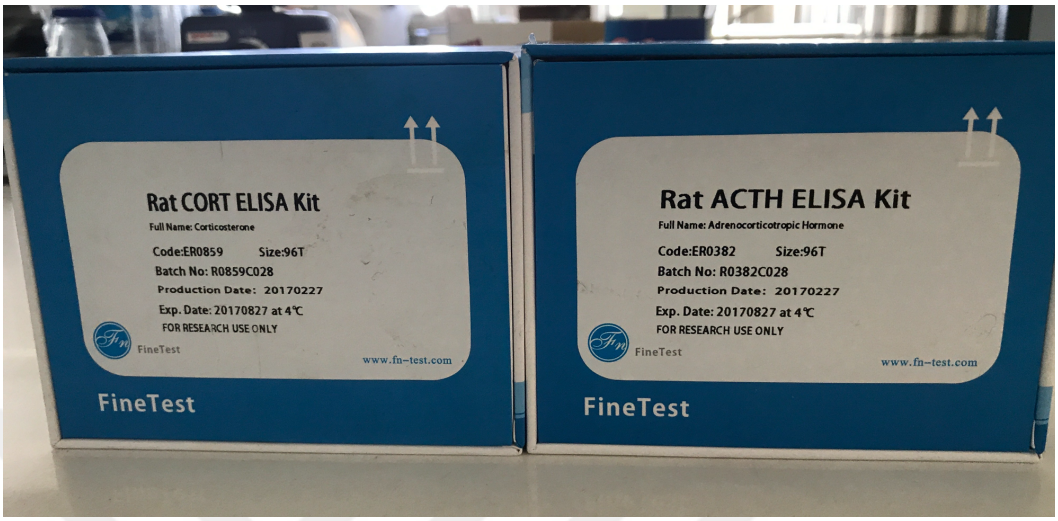


Şekil 3.1. Sıçanlarda intraperitonal enjeksiyon görüntüsü.

3.3 Hormon Analizleri

Elde edilmiş ve -80 ºC'de muhafaza edilen serumlarda ACTH ve kortikosteron hormon düzeyleri sıçanlar için spesifik ACTH ve KORT ELISA ticari kitleri (Fine,

Çin) kullanılarak belirlenmiştir. Hormonal çalışmalar Aksaray Üniversitesi Merkezi Laboratuvarları (ASUBTAM) bünyesinde bulunan ELISA okuyucu ve yıkayıcı cihazları kullanılarak yapılmıştır (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Sıçanlar için ACTH ve KORT ELISA kitleri.



Şekil 3.3. Kullanılan ELISA okuyucu (üstte) ve ELISA yıkayıcı (altta) cihazları.

3.4 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve İlaçlar

Sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip), tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) ve dietileter inhalasyonu uygulanmıştır.

3.5 Deney Protokolü

Bütün deneylerin gerçekleştirildiği laboratuvarın sıcaklığı 21-25 °C civarında tutulmuştur. Deneylere saat 09:00'da başlanmış, sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (salin, %0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) uygulamaları yapılmış ve takip eden 24 ile 96 saat sonra örnekler alınmıştır (Şekil 3.4).

Deney protokolü Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 16/01 numaralı toplantı sayısı, 16/03 karar numarası ile onaylanmış ve deneyler Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Merkezinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.4. Deneylerde kullanılan Wistar albino sıçanları.

3.6 İstatistiksel Analizler

Hematolojik parametrelerin düzeylerine ilişkin elde edilen gözlem değerleri arasında, kontrol, süre ve doz bakımından farklılık olup olmadığını belirlemek için; "Kontrol Grubu x Doz Süresi" ile "Doz 1 ve Doz 2" olmak üzere iki faktörlü (faktöriyel) varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizi sonuçlarına göre farklı doz veya süre ortalamalarını belirlemek amacıyla, Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Varyans analizleri SPSS 15.0, Duncan çoklu karşılaştırma testleri ise MSTAT-C istatistik paket programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

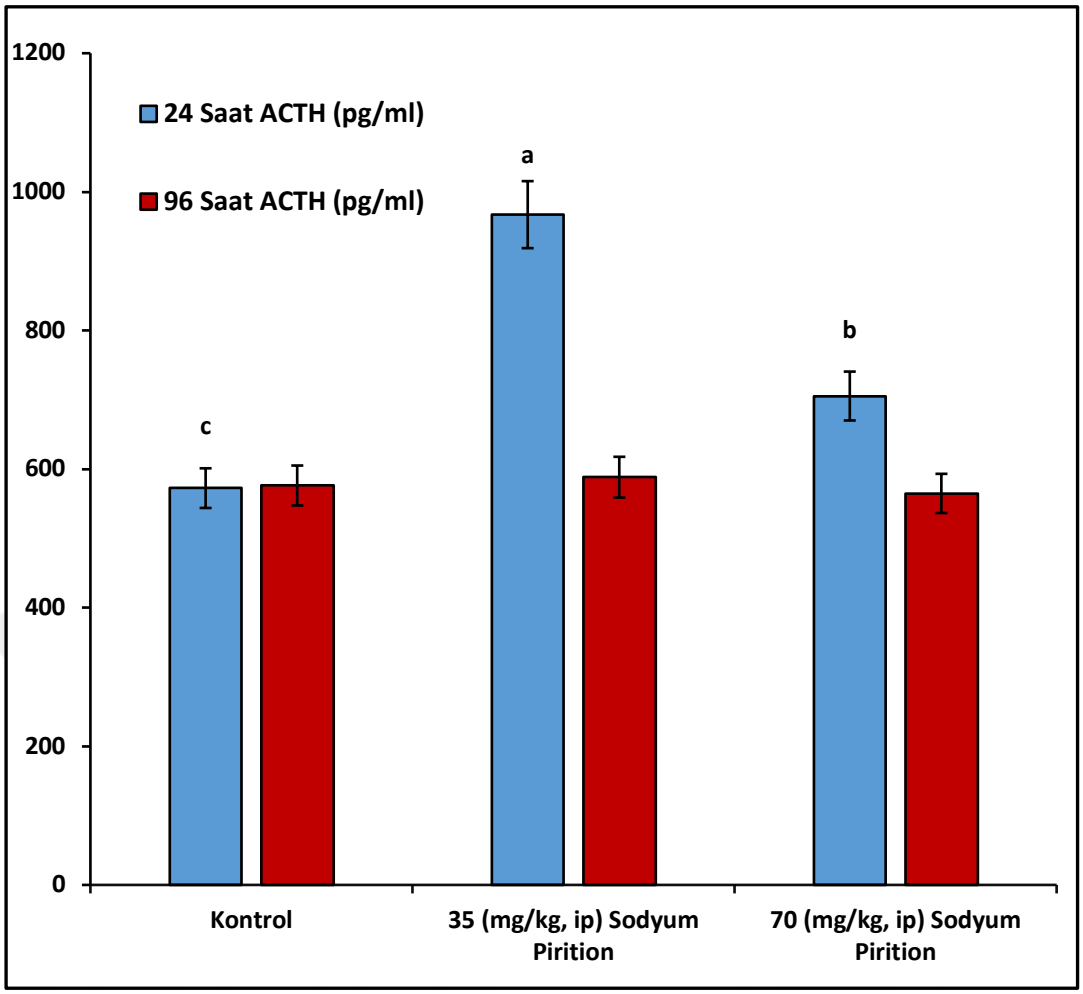
Bu araştırmada intraperitonal yolla uygulanan sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu suyun (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) sıçanlar üzerine 24 ve 96 saatlik sürelerde hormonal etkileri belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik ACTH ve KORT hormon değişimine ait bulgular.

Gruplar	**24 Saat**		**96 Saat**	
	ACTH (pg/ml)	**KORT** (ng/ml)	**ACTH** (pg/ml)	**KORT** (ng/ml)
Kontrol	572,5±2,21 c*	5,9±0,37 b	576,3±15,62	5,7±0,26
35 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition	967,1±3,49 a	15,2±2,07 a	588,3±26,32	5,9±0,60
70 (mg/kg, ip) Sodyum Pirition	605,4±4,35 b	13,2±1,29 a	564,9±13,83	6,0±0,22

4.1 Akut Süre Sodyum Pirition Uygulanan Sıçanlarda ACTH Hormon Düzeylerine Ait Bulgular

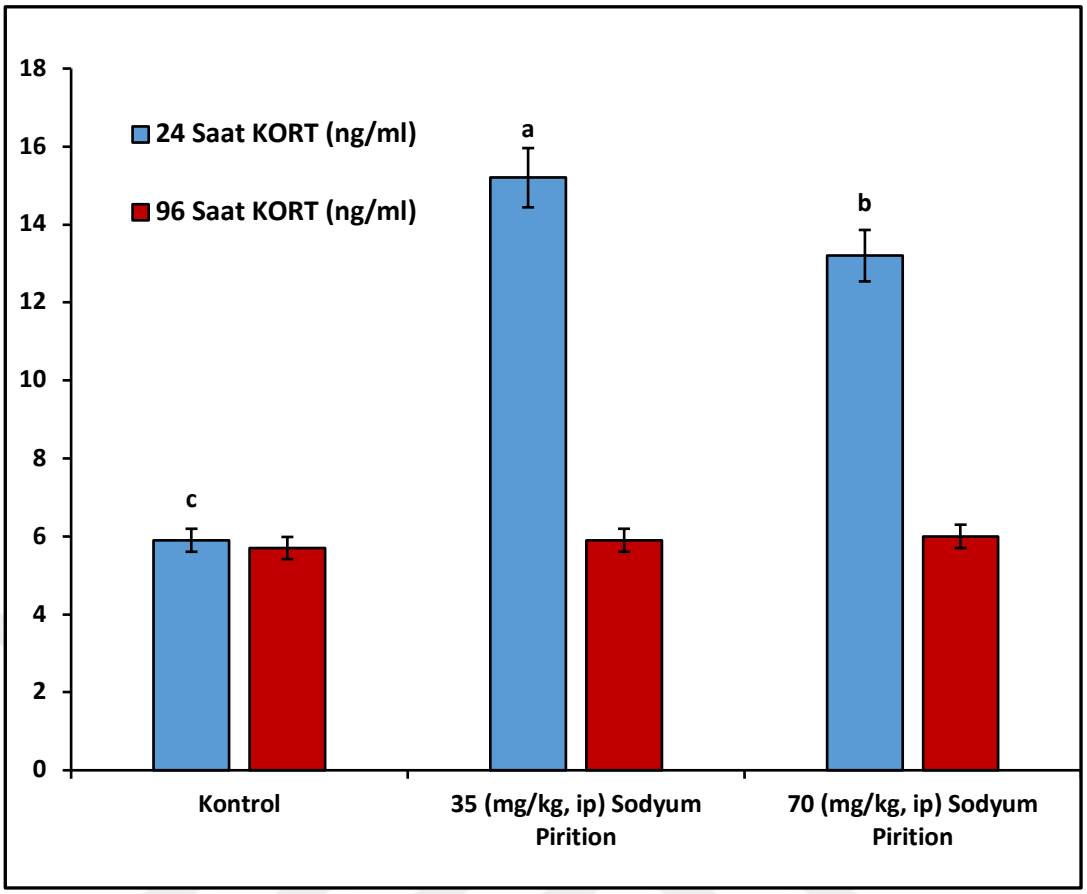
Şekil 4.1'de görülebileceği gibi farklı sürelerde (24 ve 96 saatlik) sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) uygulanan sıçanlarda ACTH hormon düzeyleri belirlenmiştir. Yine aynı şekilden görülebileceği gibi 24 saatlik uygulama sonucunda her iki doz grubunda (35 ve 70 mg/kg, ip) kontrol grubuna göre artış istatistiksel olarak önemli *($p<0,05$)* iken 96 saatlik uygulamalarda artışın önemsiz *($p>0,05$)* olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik ACTH hormon düzeylerinin grafiksel gösterimi.

4.2 Akut Süre Sodyum Pirition Uygulanan Sıçanlarda KORT Hormon Düzeylerine Ait Bulgular

Farklı sürelerde (24 ve 96 saatlik) sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) ve tuzlu su (salin) (%0,09 NaCl 0,5 ml/kg, ip) uygulanan sıçanlarda KORT hormon düzeyleri belirlenmiştir (Şekil 4.2). Buna göre, 24 saatlik uygulama sonucunda her iki doz grubunda (35 ve 70 mg/kg, ip) kontrol grubuna kıyasla artış istatistiksel olarak önemli *(p<0,05)* iken, 96 saatlik uygulamalarda artışın önemsiz *(p>0,05)* olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.2. Farklı dozlarda sodyum pirition uygulanan sıçanlarda 24 ve 96 saatlik KORT hormon düzeylerinin grafiksel gösterimi.

*: Aynı sütunda bulunan küçük harfler arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir. ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pirition; çoğunlukla sodyum, çinko ve bakır tuzları formunda kullanılan ve kozmetikten antiseptik ürünlere, madencilikten tekne boyalarına kadar birçok uygulama sahası bulunan fungisit, yosun öldürücü ve antimikrobiyal bir ajandır (Tenenbaum ve Opdyke, 1969; Luepke ve Preusser, 1978; Bao vd., 2008; Lamore vd., 2010). Klinik uygulamaları arasında seboreik dermatit, tinea versikolor ve sedef hastalığı da bulunan FDA onaylı bir kimyasaldır (Opdyke vd., 1967; Faergemann ve Fredriksson, 1980; Crutchfield vd., 1997).

Sıçanlarda radyoaktif olarak etiketlenmiş sodyum piritionun farklı organlarda görüldüğü rapor edilmiştir (Ziller, 1977). Sodyum pirition, nikel, kadmiyum ya da çinko ile birlikte farelere oral yoldan verildiğinde, sadece metallerin verildiği farelere kıyasla, çeşitli dokularda metallerin belirgin artışına neden olduğu görülmüştür (Jasim ve Tjaelve, 1986).

Vücut ağırlığına göre 50 mg/kg intravenöz sodyum pirition dozu verilen köpek ve maymunlarda, kusma ve geçici fotofobi görülmüştür. 200 ila 300 mg/kg dozlarından sonra, tavşanlarda arka bacaklarda felç gelişmiştir (Winek ve Buehler, 1966). Benzer şekilde, iki hafta boyunca günlük 25 mg/kg doz pirition verilen köpeklerde, ikinci günden itibaren retina kanaması, ödem ve dekolman, tapetum nekrozu ve birkaç vakada oküler sinir atrofisi görülmüştür (Delahunt vd., 1962). Domuzlar içinse 50 mg/kg dozdan sonra kolinerjik etkiler, ataksi ve kas güçsüzlüğü tanımlanmıştır (Adams vd., 1976).

Oral NaPT uygulamasının sıçanlarda omurilik kesitlerindeki motor nöronlarda Ca^{+2} artışına sebep olduğu gözlenmiştir (Knox vd., 2008). Kalsiyumdaki yükselmenin ise enerji üretimini bozduğu, hücre iskeleti bozunmasını başlattığı ve sonuçta hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Nicotera ve Orrenius, 1998). Bir başka çalışmada, çinko piritiona tekrarlayan bir şekilde maruz bırakılan sıçanlarda, aksoplazmik nakil oranının azaldığı ve motor nöronların distal sinir terminallerinde tübüloveziküler profillerin biriktiği gösterilmiştir (Sahenk ve Mendell, 1980).

İnsanda da piritionun çeşitli stres yolaklarıyla ilişkili olduğu, ATP seviyelerinde düşüşe sebebiyet verdiği; konsantrasyona bağlı olarak oksidatif stres, DNA hasarı,

hücresel yaşlanma ve hücre ölüm/apoptozuna yol açtığı bilinmektedir (Lamore vd., 2010; Rudolf ve Cervinka, 2011).

Piritionun akuatik yaşam ve ekolojik etkileri de değerlendirilmelidir. Tekne gövdesinde yosun, midye ve sümüksülerin yapışmasını önleyici olarak tercih edilen *antifouling* boyalarda da sıklıkla bakırla birlikte pirition kullanılır. Üç farklı deniz canlısıyla yapılan bir çalışmada, çinko piritionun bakır ile birlikte sinerjik olarak toksik etkisi görülmüştür (Bao vd., 2008). ZnPT'nin su bitkileri ve hayvanları için hayli toksik olduğu bulunmuş (Turley vd., 2000), ancak kolayca daha az toksik bileşiklere parçalandığı için çevresel olarak nötr olduğu varsayılmıştır (Turley vd., 2000; Turley vd., 2005). Bununla birlikte Bellas (2005), ZnPT toksisitesinin sadece doğrudan güneş ışığına maruz kaldıktan sonra azaldığını ancak ortadan kalkmadığını göstermiştir (Bellas, 2005).

Bir midye türünde çinko pirition ile yapılan deneyler; çinko piritionun, "heat shock protein" olarak bilinen ve fizyolojik stres yanıtı olarak üretilen HSP aşırı ekspresyonu, apoptoz ve DNA fragmantasyonunda artışla ilgili olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca bu midyelerde anoksik koşullara karşı toleransın oldukça azaldığı rapor edilmiştir (Marcheselli vd., 2011). Zebra balığı ile Japon medaka balığı larvalarında yapılan bir çalışma, çinko piritionun her iki balıkta da önemli teratojenik etkiler yarattığını göstermiştir (Goka, 1999).

Ekolojik kirlilik üzerine pirition rolünün görmezden gelinmesinin en büyük sebeplerinden biri piritionların doğal ışıkta fotobozunma sürelerinin yaklaşık 8 dakika olması, buna bağlı olarak tehlike arz etmedikleri yanılgısının oluşmasıdır. Maraldo ve Dahllöf (2004), güneş ışığı etkisi olmadan CuPT ve ZnPT biyobozunmasının önemsiz olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, mikrobiyal bozunma ile fotobozunma kombinasyonu süreyi kısaltmamıştır, bu da biyodegredasyon olmadığını göstermektedir (Maraldo ve Dahllöf, 2004).

Bu verilerden yola çıkarak doğada, özellikle akuatik ortamda piritionun kendiliğinden ve etkin bir şekilde yok olmadığını söylemek mümkündür. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar da bu görüşü destekler niteliktedir. Bir İngiliz marinasında yapılan çalışma, deniz ortamında ZnPT varlığının yavaşça arttığını, konsantrasyonun ise tehlikeli değerlere yaklaştığını ortaya koymuştur (Mackie vd., 2004). Tüm dünyada

deniz kıyılarında bakır kontaminasyonu görülmektedir ve ana bakır kaynaklarından biri de bakır içerikli *antifouling* kaplamadır (Srinivasan ve Swain, 2007).

Toksik maddelerin vücutta stres yolaklarını tetiklediği ve pek çok patolojik durumla bağlantılı olduğu bilinmektedir, hormonal stres cevabı ise HPA aksı aracılı olarak verilir. Bu çalışmada, fizyolojik stresin bir göstergesi olan ACTH ve kortikosteron düzeyleri ölçülmüştür. Sıçanlara uygulanan sodyum pirition (35 ve 70 mg/kg, ip) sebebiyle 24 saat sürede ACTH ve kortikosteron düzeylerindeki artışın önemli *($p<0,05$)* olduğu belirlenmiştir.

Literatürde pirition uygulamalarının ACTH ve kortikosteron düzeyleri üzerine etkisini belirlemeye yönelik çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak çevresel kirleticilerin proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1/6, TNF-alfa) salınımının artmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu sitokinlerin stresi yenmeye yönelik adaptif düzenlemelerle hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) aktivasyonuna aracılık ettiği ve doğrudan adrenal bez hormonlarının salınımında artışına neden olduğu bilinmektedir. Bu durumun 24 saatlik süredeki artıştan sorumlu oluğu düşünülmektedir. Sıçanlarda sodyum pirition maruziyetinde tüm dozaj seviyelerinde 4 gün içinde %85-95'inin metabolize edilip idrarla atıldığı bildirilmektedir. ACTH ve kortikosteron düzeylerinin 96 saatlik sürede normale dönme nedeninin bu olabileceği söylenebilir.

Yapılan çalışma sonucunda, sıçanlara intraperitonal yolla uygulanan sodyum piritionun (35 ve 70 mg/kg, ip) 24 ve 96 saatlik sürelerde hayatta kalmaya yönelik hormonal adaptasyona yol açtığı düşünülmektedir.

Hakkında kısıtlı çalışma olan ve uzun yıllardır güvenli bir ajan olarak çeşitli alanlarda kullanılan piritionun, birbirinden farklı gelişmişlik düzeyindeki canlıda patolojik sonuçlara yol açabildiği görülmektedir. En yaygın kullanımının kepek şampuanları olması sebebiyle nehirlere, denizlere karışan ve bu bölgelerde birikiminin arttığı belirtilen piritionun akuatik yaşama ve ekolojiye etkileri dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, bu çalışmalar sodyum piritionun doz ve süreye bağlı etkilerini belirlemeye yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

Adams, M., Wedig, J., Jordan, R., Smith, L., Henderson, R. ve Borzelleca, J., 1976. Urinary excretion and metabolism of salts of 2-pyridinethiol-1-oxide following intravenous administration to female Yorkshire pigs, Toxicology and Applied Pharmacology, 36, 3, 523-531.

Aguilera, G., 1994. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress, Frontiers in Neuroendocrinology, 15, 4, 321-350.

Amano, M., 2016. Subchapter 2A-Corticotropin-Releasing Hormone. In: Handbook of Hormones. Eds: Takei Y., Ando H. ve Tsutsui K., San Diego: Academic Press, 23-25.

Bao, V.W., Leung, K.M., Kwok, K.W., Zhang, A.Q. ve Lui, G.C., 2008. Synergistic toxic effects of zinc pyrithione and copper to three marine species: Implications on setting appropriate water quality criteria, Marine Pollution Bulletin, 57, 6-12, 616-623.

Baykal, Y., Nevruz, O. ve Özdemir, Ç., 1998. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks ve İmmün Sistem, Türkiye Klinik Tıp Bilimleri, 18, 341-350.

Beishuizen, A. ve Thijs, L.G., 2003. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, Journal of Endotoxin Research, 9, 1, 3-24.

Bellas, J., 2005. Toxicity assessment of the antifouling compound zinc pyrithione using early developmental stages of the ascidian Ciona intestinalis, Biofouling, 21, 5-6, 289-296.

Besedovsky, H., Del Rey, A., Klusman, I., Furukawa, H., Arditi, G.M. ve Kabiersch, A., 1991. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 40, 4-6, 613-618.

Bowden, S.A., Connolly, A.M., Kinnett, K. ve Zeitler, P.S., 2019. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy: Clinical practice recommendations, Journal of Neuromuscular Diseases, 6, 1, 31-41.

Buckley, T.M. ve Schatzberg, A.F., 2005. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90, 5, 3106-3114.

Carraway, R.E. ve Dobner, P.R., 2012. Zinc pyrithione induces ERK-and PKC-dependent necrosis distinct from TPEN-induced apoptosis in prostate cancer cells, Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1823, 2, 544-557.

Carter, A.W., Bowden, R.M. ve Paitz, R.T., 2018. Evidence of embryonic regulation of maternally derived yolk corticosterone, Journal of Experimental Biology, 221, 22.

Chan, O., Inouye, K., Riddell, M., Vranic, M. ve Matthews, S., 2003. Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis, Minerva Endocrinologica, 28, 2, 87.

Chandler, C.J. ve Segel, I.H., 1978. Mechanism of the antimicrobial action of pyrithione: Effects on membrane transport, ATP levels, and protein synthesis, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14, 1, 60-68.

Cockrem, J.F., 2013. Individual variation in glucocorticoid stress responses in animals, General and Comparative Endocrinology, 181, 45-58.

Cohen, S., Janicki-Deverts, D. ve Miller, G.E., 2007. Psychological stress and disease, Jama, 298, 14, 1685-1687.

Crino, O.L., Driscoll, S.C., Brandl, H.B., Buchanan, K.L. ve Griffith, S.C., 2020. Under the weather: Corticosterone levels in wild nestlings are associated with ambient temperature and wind, General and Comparative Endocrinology, 285, 113247.

Crutchfield 3rd, C., Lewis, E.J. ve Zelickson, B.D., 1997. The highly effective use of topical zinc pyrithione in the treatment of psoriasis: a case report, Dermatology Online Journal, 3, 1, 3.

Dallas, L.J., Turner, A., Bean, T.P., Lyons, B.P. ve Jha, A.N., 2018. An integrated approach to assess the impacts of zinc pyrithione at different levels of biological organization in marine mussels, Chemosphere, 196, 531-539.

Dallman, M.F., Akana, S., Strack, A., Scribner, K., Pecoraro, N., La Fleur, S., Houshyar, H. ve Gomez, F., 2004. Chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect, Annals of the New York Academy of Sciences, 1018, 1, 141-150.

Delahunt, C., Stebbins, R., Anderson, J. ve Bailey, J., 1962. The cause of blindness in dogs given hydroxypyridinethione, Toxicology and Applied Pharmacology, 4, 3, 286-291.

Demitrack, M.A., Dale, J.K., Straus, S.E., Laue, L., Listwak, S.J., Kruesi, M.J., Chrousos, G.P. ve Gold, P.W., 1991. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 73, 6, 1224-1234.

DesRochers, D.W., Reed, J.M., Awerman, J., Kluge, J.A., Wilkinson, J., van Griethuijsen, L.I., Aman, J. ve Romero, L.M., 2009. Exogenous and endogenous corticosterone alter feather quality, Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 152, 1, 46-52.

Dinning, A., Al-Adham, I., Austin, P., Charlton, M. ve Collier, P., 1998. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid head groups, Journal of Applied Microbiology, 85, 1, 132-140.

Dinning, A., Al-Adham, I., Eastwood, I., Austin, P. ve Collier, P., 1998. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis, Journal of Applied Microbiology, 85, 1, 141-146.

Dunn, A.J., 2000. Cytokine activation of the HPA axis, Annals of the New York Academy of Sciences, 917, 1, 608-617.

Dupoué, A., Rutschmann, A., Le Galliard, J.F., Clobert, J., Blaimont, P., Sinervo, B., Miles, D.B., Haussy, C. ve Meylan, S., 2018. Reduction in baseline corticosterone secretion correlates with climate warming and drying across wild lizard populations, Journal of Animal Ecology, 87, 5, 1331-1341.

Ehlert, U., Gaab, J. ve Heinrichs, M., 2001. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, Biological Psychology, 57, 1-3, 141-152.

Eikenaar, C., Müller, F., Leutgeb, C., Hessler, S., Lebus, K., Taylor, P.D. ve Schmaljohann, H., 2017. Corticosterone and timing of migratory departure in a songbird, Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 284, 1846, 20162300.

Else, T. ve Hammer, G.D., 2012. Hipotalamus ve Hipofiz Bezinin Bozuklukları. In: Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma. Eds: McPhee SJ, Hammer GD, Altıncı Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 523-547.

Faergemann, J. ve Fredriksson, T., 1980. An open trial of the effect of a zinc pyrithione shampoo in tinea versicolor, Cutis, 25, 6, 667-669.

Gibson, W., Chamberlain, M., Parsons, J., Brunskill, J., Leftwich, D., Lock, S. ve Safford, R., 1985. The effect and mode of action of zinc pyrithione on cell growth. I. In vitro studies, Food and chemical toxicology: An international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 23, 1, 93-102.

Gibson, W.B., Jeffcoat, A.R., Turan, T.S., Wendt, R.H., Hughes, P.F. ve Twine, M.E., 1982. Zinc pyridinethione: serum metabolites of zinc pyridinethione in rabbits, rats, monkeys, and dogs after oral dosing, Toxicology and Applied Pharmacology, 62, 2, 237-250.

Goka, K., 1999. Embryotoxicity of zinc pyrithione, an antidandruff chemical, in fish, Environmental research, 81, 1, 81-83.

Gong, S., Miao, Y., Jiao, G., Sun, M., Li, H., Lin, J., Luo, M. ve Tan, J., 2015. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice, Plos One, 10, 2.

Guthery, E., Seal, L.A. ve Anderson, E.L., 2005. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antisepsis: Persistence of antimicrobial effects, American Journal of Infection Control, 33, 1, 15-22.

Hauser, S.L., Dawson, D.M., Lehrich, J.R., Beal, M.F., Kevy, S.V., Propper, R.D., Mills, J.A. ve Weiner, H.L., 1983. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH, New England Journal of Medicine, 308, 4, 173-180.

Ilias, I. ve Mastorakos, G., 2003. The emerging role of peripheral corticotropin-releasing hormone (CRH), Journal of Endocrinological Investigation, 26, 4, 364-371.

Jasim, S. ve Tjaelve, H., 1986. Effect of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice, Toxicology, 38, 3, 327-350.

Karalis, K., Muglia, L.J., Bae, D., Hilderbrand, H. ve Majzoub, J.A., 1997. CRH and the immune system, Journal of Neuroimmunology, 72, 2, 131-136.

Karatsoreos, I.N., Bhagat, S.M., Bowles, N.P., Weil, Z.M., Pfaff, D.W. ve McEwen, B.S., 2010. Endocrine and physiological changes in response to chronic corticosterone: A potential model of the metabolic syndrome in mouse, Endocrinology, 151, 5, 2117-2127.

Katsu, Y. ve Iguchi, T., 2016. Subchapter 95A-Corticosterone. In: Handbook of Hormones. Eds: Takei Y., Ando H. ve Tsutsui K., San Diego: Academic Press, 527-528.

Keller-Wood, M.E. ve Dallman, M.F., 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion, Endocrine Reviews, 5, 1, 1-24.

Knox, R.J., Keen, K.L., Luchansky, L., Terasawa, E., Freyer, H., Barbee, S.J. ve Kaczmarek, L.K., 2008. Comparative effects of sodium pyrithione evoked intracellular calcium elevation in rodent and primate ventral horn motor neurons, Biochemical and Biophysical Research Communications, 366, 1, 48-53.

Kudielka, B.M. ve Kirschbaum, C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: A review, Biological Psychology, 69, 1, 113-132.

Kyrou, I. ve Tsigos, C., 2009. Stress hormones: Physiological stress and regulation of metabolism, Current Opinion in Pharmacology, 9, 6, 787-793.

Lamore, S.D., Cabello, C.M. ve Wondrak, G.T., 2010. The topical antimicrobial zinc pyrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells, Cell Stress and Chaperones, 15, 3, 309-322.

Latt, H.M., Matsushita, H., Morino, M., Koga, Y., Michiue, H., Nishiki, T., Tomizawa, K. ve Matsui, H., 2018. Oxytocin inhibits corticosterone-induced apoptosis in primary hippocampal neurons, Neuroscience, 379, 383-389.

Liberzon, I., Krstov, M. ve Young, E.A., 1997. Stress-restress: Effects on ACTH and fast feedback, Psychoneuroendocrinology, 22, 6, 443-453.

Luepke, N. ve Preusser, P., 1978. Antischuppen-Kosmetika-Wirkung und Toxikologie, Aerztl. Kosmetologie, 8, 269.

Mackie, D.S., Van den Berg, C.M. ve Readman, J.W., 2004. Determination of pyrithione in natural waters by cathodic stripping voltammetry, Analytica Chimica Acta, 511, 1, 47-53.

Maraldo, K. ve Dahllöf, I., 2004. Indirect estimation of degradation time for zinc pyrithione and copper pyrithione in seawater, Marine Pollution Bulletin, 48, 9-10, 894-901.

Marcheselli, M., Azzoni, P. ve Mauri, M., 2011. Novel antifouling agent-zinc pyrithione: Stress induction and genotoxicity to the marine mussel Mytilus galloprovincialis, Aquatic Toxicology, 102, 1-2, 39-47.

Melhem, N.M., Munroe, S., Marsland, A., Gray, K., Brent, D., Porta, G., Douaihy, A., Laudenslager, M.L., DePietro, F. ve Diler, R., 2017. Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters, Psychoneuroendocrinology, 77, 284-294.

Mo, J., Lin, D., Wang, J., Li, P. ve Liu, W., 2018. Apoptosis in HepG2 cells induced by zinc pyrithione via mitochondrial dysfunction pathway: Involvement of zinc accumulation and oxidative stress, Ecotoxicology and Environmental Safety, 161, 515-525.

Mochida, K., Ito, K., Harino, H., Kakuno, A. ve Fujii, K., 2006. Acute toxicity of pyrithione antifouling biocides and joint toxicity with copper to red sea bream (Pagrus major) and toy shrimp (Heptacarpus futilirostris), Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 25, 11, 3058-3064.

Moe, R.A., Kirpan, J. ve Linegar, C.R., 1960. Toxicology of hydroxypyridinethione, Toxicology and Applied Pharmacology, 2, 2, 156-170.

Munck, A., Guyre, P.M. ve Holbrook, N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions, Endocrine Reviews, 5, 1, 25-44.

Murri, M.B., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M. ve Antonioli, M., 2016. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis, Psychoneuroendocrinology, 63, 327-342.

Nicotera, P. ve Orrenius, S., 1998. The role of calcium in apoptosis, Cell Calcium, 23, 2-3, 173-180.

Nieman, L.K. ve Turner, M.L.C., 2006. Addison's disease, Clinics in Dermatology, 24, 4, 276-280.

Opdyke, D., Burnett, C. ve Brauer, E., 1967. Anti-seborrhoeic qualities of zinc pyrithione in a cream vehicle. II. Safety evaluation, Food and Cosmetics Toxicology, 5, 321-326.

Oyama, T.M., Saito, M., Yonezawa, T., Okano, Y. ve Oyama, Y., 2012. Nanomolar concentrations of zinc pyrithione increase cell susceptibility to oxidative stress induced by hydrogen peroxide in rat thymocytes, Chemosphere, 87, 11, 1316-1322.

Pankhurst, N., 2011. The endocrinology of stress in fish: An environmental perspective, General and Comparative Endocrinology, 170, 2, 265-275.

Raison, C.L. ve Miller, A.H., 2003. When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders, American Journal of Psychiatry, 160, 9, 1554-1565.

Rudolf, E. ve Cervinka, M., 2011. Stress responses of human dermal fibroblasts exposed to zinc pyrithione, Toxicology Letters, 204, 2-3, 164-173.

Saffran, M. ve Schally, A.V., 1955. The release of corticotrophin by anterior pituitary tissue in vitro, Canadian Journal of Biochemistry and Physiology, 33, 3, 408-415.

Sahenk, Z. ve Mendell, J.R., 1980. Axoplasmic transport in zinc pyridinethione neuropathy: Evidence for an abnormality in distal turn-around, Brain Research, 186, 2, 343-353.

Samanta, S.K., Singh, O.V. ve Jain, R.K., 2002. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Environmental pollution and bioremediation, Trends in Biotechnology, 20, 6, 243-248.

Sapolsky, R.M., Krey, L.C. ve McEwen, B.S., 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis, Endocrine Reviews, 7, 3, 284-301.

Scott, G.R. ve Sloman, K.A., 2004. The effects of environmental pollutants on complex fish behaviour: Integrating behavioural and physiological indicators of toxicity, Aquatic Toxicology, 68, 4, 369-392.

Spiess, J., Rivier, J., Rivier, C. ve Vale, W., 1981. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus, Proceedings of the National Academy of Sciences, 78, 10, 6517-6521.

Srinivasan, M. ve Swain, G.W., 2007. Managing the use of copper-based antifouling paints, Environmental Management, 39, 3, 423-441.

Tenenbaum, S. ve Opdyke, D., 1969. Antimicrobial properties of the pyrithione salts VII. In vitro methods for comparing pyrithiones to standard antimicrobials, Food and Cosmetics Toxicology, 7, 223-232.

Tsagarakis, S. ve Grossman, A., 1994. Corticotropin-releasing hormone: Interactions with the immune system, Neuroimmunomodulation, 1, 6, 329-334.

Tuğrul, A., 2016. Hipofiz Bezi ve Hormonları. In: Endokrinoloji ve Metabolizma. Eds: Özata M, 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 24-33.

Turley, P., Fenn, R. ve Ritter, J., 2000. Pyrithiones as antifoulants: Environmental chemistry and preliminary risk assessment, Biofouling, 15, 1-3, 175-182.

Turley, P.A., Fenn, R.J., Ritter, J.C. ve Callow, M.E., 2005. Pyrithiones as antifoulants: environmental fate and loss of toxicity, Biofouling, 21, 1, 31-40.

Wallhäuser, K.H., 1995. Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung, Georg Thieme, Stuttgart New York.

Webster, E.L., Torpy, D.J., Elenkov, I.J. ve Chrousos, G.P., 1998. Corticotropin-releasing hormone and inflammation, Annals of the New York Academy of Sciences, 840, 1, 21-32.

Winek, C. ve Buehler, E., 1966. Intravenous toxicity of zinc pyridinethione and several zinc salts, Toxicology and Applied Pharmacology, 9, 2, 269-273.

Yebra, D.M., Kiil, S. ve Dam-Johansen, K., 2004. Antifouling technology-past, present and future steps towards efficient and environmentally friendly antifouling coatings, Progress in Organic Coatings, 50, 2, 75-104.

Zhang, R., Asai, M., Mahoney, C.E., Joachim, M., Shen, Y., Gunner, G. ve Majzoub, J.A., 2017. Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice, Molecular Psychiatry, 22, 5, 733.

Ziller, S., 1977. Absorption, excretion and tissue distribution of 2-pyridinethiol-1-oxide, Food and Cosmetics Toxicology, 15, 1, 49-54.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Tuba Gök

Adres : Küçük Bölcek Mahallesi 2618 Sokak Şammas Akpınar Apartmanı No: 4/11 Merkez/Aksaray

E-posta adresi : tubagk34@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2013-2017

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2017-