T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA DENEYSEL HİPOTİROİDİZM VE HİPERTİROİDİZMİN KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinan KANDIR

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Tufan KEÇECİ

KONYA-2015

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA DENEYSEL HİPOTİROİDİZM VE HİPERTİROİDİZMİN KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinan KANDIR

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Tufan KEÇECİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12102019 proje numarası ile desteklenmiştir**.**

KONYA-2015

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Sinan KANDIR tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Zafer DURGUN
	Selçuk Üniversitesi
Danışman:	Prof. Dr. Tufan KEÇECİ
	Selçuk Üniversitesi
Üye:	Prof. Dr. Nuri BAŞPINAR
	Selçuk Üniversitesi
Üye:	Prof. Dr. İlksin PİŞKİN
	Ankara Üniversitesi
Üye:	Prof. Dr. Cenk AYDIN
	Uludağ Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 29.12.2015 tarih ve 39/1 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2007) verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri günlük 50 μg'nin altında iyot almaktadır. Bu durum, iyot yetersizliği ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik kretenizm, miksödemli kretenizm, mental gerilik, guatr ve hipotiroidizme yol açmaktadır. Hipertiroidizm ise genellikle iyot yeterli bölgelerde iyotlama çalışmaları sonucu görülmektedir (Roti ve Uberti 2001, Vanderpump 2011). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından, 2007 yılında 900 denek üzerinde yapılan çalışmaya göre, 9-11 yaşındaki okul çağı çocuklarının %28,7'si ciddi ve orta derecede iyot yetersizliği ile karşı karşıya olduğu bildirilmektedir. Kırsal kesimlerdeki okul çağı çocuklarını iyot yetersizliği tehdit ederken, kentlerde ise farklı iyot kaynakları varlığı neticesinde tirotoksikozise yol açabilecek kadar iyot alımı artışına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (TEMD 2015). Beşeri hekimlik alanında tiroid hormon metabolizması ve hastalıkları önemle takip ve tedavi edilmektedir.

Veteriner hekimliği alanında ise tiroid hormon metabolizması ve hastalıkları endokrinolojik hastalıkların başında sayılmakta, ancak kısıtlı sayıda epidemiyolojik araştırmalar bulunmaktadır. Köpeklerde hipotiroidizm prevalansının %0,2 ila %0,8 arasında olduğu, Doberman Pinscher ve Golden Retriever ırklarının diğer ırklara göre hipotiriodizme eğiliminin daha yüksek olduğunu belirtilmektedir (Panciera 1994, Scott-Moncrieff 2007). Kedilerde ise hipertiroidizmin artan oranda karşımıza çıkan klinik vakalar arasında olduğu bildirilmektedir (McLean ve ark 2015).

Antioksidan sistemin yetersizliği neticesinde gelişen oksidatif stres lipid, protein ve DNA'da hasara yol açmaktadır. Oksidatif hasarın belirlenmesi hastalıkların etiyolojisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır. Günümüzde sıkça karşılaşılan kanser, ateroskleroz, diabetes mellitus, inflamatuar ve nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisinde oksidatif stres ve hasarlarının başlıca rol oynadığı bilinmektedir (Hybertson ve ark 2011). Tiroid hormonları metabolizmasındaki bozulmalar sonucu bazal metabolik hız değişmektedir. Oksidatif metabolizma üzerindeki direk etkileri dolayısıyla, gerek hipotiroidizm gerekse hipertiroidizm durumunda oksidan/antioksidan dengesi bozulabilmektedir. Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, ratlarda süregelen hipotiroidizm ve hipertiroidizm durumunun, oksidatif stres ve hasarlarının biyobelirteçleri olan tiyobarbitürik asit reaktif

maddeleri (TBARS), nitrik oksit (NO), ve 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG) ile antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), total glutatyon (GSH) ve total antioksidan kapasite (TAS) plazma düzeylerinde, meydana getirdikleri değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

"Ratlarda deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin kan plazmasında bazı serbest radikal ve antioksidan sistem parametreleri üzerine etkileri" isimli doktora tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve destekleri ile her zaman yanımda olan ve beni akademik hayata adım adım hazırlayan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi çok kıymetli hocam Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer DURGUN'a, danışmanım Prof. Dr. Tufan KEÇECİ'ye ve Selçuk Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Ailesi'ne, çalışmalarım boyunca manevi destekleri ile her zaman yanımda olan değerli eşim ve sevgili aileme, maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR viii

ÖZET xiii

1. GİRİŞ 1

1.1 Tiroid Bezi 1

1.2 Tiroid Hormonları 2

1.2.1 Tiroid Hormonlarının Yapısı 2

1.2.2 Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı 3

1.2.3 Tiroid Hormonlarının Taşınması 6

1.3 Tiroid Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri 7

1.3.1 Bazal Metabolizma Üzerine Etkileri 7

1.3.2 Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri 7

1.3.3 Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri 8

1.3.4 Protein Metabolizması Üzerine Etkileri 9

1.3.5 Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri 9

1.4 Tiroid Hastalıkları 9

1.4.1 Hipotiroidizm 9

1.4.2 Hipertiroidizm 10

1.5 Serbest Radikaller 10

1.5.1 Serbest Radikallerin Lipidler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar 15

1.5.2 Serbest Radikallerin DNA Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar 16

1.5.3 Serbest Radikallerin Proteinler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar 16

1.5.4 Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar 16

1.6 Antioksidan Sistem 17

1.6.1 Süperoksit Dismutaz (SOD) 17

1.6.2 Katalaz (CAT) 17

1.6.3 Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) 18

1.6.4 Glutatyon (GSH) 19
1.7 Tiroid Hormonları ve Oksidatif Stres 19
2. GEREÇ ve YÖNTEM 22
3. BULGULAR 25
3.1 Tiroid Hormon Düzeyleri 27
3.2 Oksidatif Stres Parametreleri 32
3.3 Antioksidan Sistem Parametreleri 35
4. TARTIŞMA 40
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 47
6. KAYNAKLAR 48
7. EKLER 60
EK-A: Etik Kurul Onayı 60
8. ÖZGEÇMİŞ 61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CAPE	Kafeik Asit Fenil Ester
CAT	Katalaz
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CREB	cAMP-Cevap Elementi Bağlayıcı Proteini
CREM	cAMP-Cevap Elementi Modülatörü
Cu	Bakır
DAG	Diasilgliserol
DDAH	Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz
DİT	Diiyodotironin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DUOX	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH)-Bağımlı Oksidoredüktaz
Fe	Demir
fT3	Serbest Triiyodotironin
fT4	Serbest Tiroksin
G	Guanin
GC	Guanil Siklaz
gDNA	Genomik Deoksiribonükleik Asit
GLUT	Glikoz Taşıyıcı Protein
GR	Glutatyon Redüktaz
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSP	Isı Şok Proteini
I	İyot
kD	Kilo Dalton
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-T4	L-Tiroksin
MDA	Malondialdehit
MİT	Monoiyodotironin
MMI	Metimazol
mtDNA	Mitokondriyal Deoksiribonükleik Asit
mtSOD	Mitokondriyal Süperoksit Dismutaz
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	Nitrik Oksit
NO_2^-	Nitrit
NO_3^-	Nitrat
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
$O_2^{\bullet -}$	Süperoksit Radikali

$^{\cdot}$OH	Hidroksil Radikali
$ONOO^{-}$	Peroksinitrit
PKA	Siklik-AMP Bağımlı Protein Kinaz
PTU	6-propil-2-tiyourasil
PVN	Paraventriküler Nükleus
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
rT3	ters triiyodotironin
SOD	Süperoksit Dismutaz
T2	3,5-diiyodotironin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TAS	Total Antioksidan Seviyesi
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TTR	Transtiretin
UV	Ultraviyole
UYA	Uçucu Yağ Asidi
8-OHdG	8-hydroxy-2' -deoxyguanosine
8-oxodG	8-oxo-7,8-dihydro-2' -deoxyguanosine

ÇİZELGE LİSTESİ

		Sayfa
Çizelge 1.6.1.	Antioksidan çeşitleri.	18
Çizelge 2.1.1.	Standart rat yemi içeriği.	22
Çizelge 3.1.	Tüm gruplara ait canlı ağırlık değerleri.	25
Çizelge 3.2.	Tüm gruplara ait yem tüketimi değerleri.	26
Çizelge 3.1.1.	Tüm gruplara ait TSH değerleri.	27
Çizelge 3.1.2.	Tüm gruplara ait TT3 değerleri.	28
Çizelge 3.1.3.	Tüm gruplara ait fT3 değerleri.	29
Çizelge 3.1.4.	Tüm gruplara ait TT4 değerleri.	30
Çizelge 3.1.5.	Tüm gruplara ait fT4 değerleri.	31
Çizelge 3.2.1.	Tüm gruplara ait TBARS değerleri.	32
Çizelge 3.2.2.	Tüm gruplara ait NO değerleri.	33
Çizelge 3.2.3.	Tüm gruplara ait 8-OHdG değerleri.	34
Çizelge 3.3.1.	Tüm gruplara ait SOD değerleri.	35
Çizelge 3.3.2.	Tüm gruplara ait CAT değerleri.	36
Çizelge 3.3.3.	Tüm gruplara ait GSH-Px değerleri.	37
Çizelge 3.3.4.	Tüm gruplara ait total GSH değerleri.	38
Çizelge 3.3.5.	Tüm gruplara ait TAS değerleri.	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1.1.	Wistar Rat'a ait tiroid bezi sol lobu ve tiroid bezinin histolojik görünümü	1
Şekil 1.2.1.	Biyolojik olarak aktif 4 tiroid hormonunun kimyasal yapısı ve moleküler modelleri.	2
Şekil 1.2.2.	Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı.	4
Şekil 1.2.3.	Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması.	5
Şekil 1.5.1.	Oksijenden (O_2), su (H_2O) oluşum basamakları.	10
Şekil 1.5.2.	Fenton reaksiyonları.	11
Şekil 1.5.3.	Haber-Weiss reaksiyonları.	11
Şekil 1.5.4.	Nitrik oksit sentezi	12
Şekil 1.5.5.	Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşum ve reaksiyonları.	13
Şekil 1.5.6.	Metil arjininlerin açık formülleri	13
Şekil 1.5.7.	ADMA metabolizması	14
Şekil 1.6.2.	Süperoksit dismutaz reaksiyonu.	17
Şekil 1.6.3.	Katalaz aktivitesi.	17
Şekil 1.6.4.	Glutatyon peroksidaz aktivitesi.	18
Şekil 1.6.5.	Glutatyon indirgenme reaksiyonu	19
Şekil 3.1.	Tüm gruplara ait canlı ağırlık değerleri.	25
Şekil 3.2.	Tüm gruplara ait yem tüketimi değerleri.	26
Şekil 3.1.1.	Tüm gruplara ait TSH değerleri	27
Şekil 3.1.2.	Tüm gruplara ait TT3 değerleri.	28
Şekil 3.1.3.	Tüm gruplara ait fT3 değerleri.	29
Şekil 3.1.4.	Tüm gruplara ait TT4 değerleri.	30
Şekil 3.1.5.	Tüm gruplara ait fT4 değerleri.	31
Şekil 3.2.1.	Tüm gruplara ait TBARS değerleri.	32
Şekil 3.2.2.	Tüm gruplara ait NO değerleri.	33
Şekil 3.2.3.	Tüm gruplara ait 8-OHdG değerleri.	34
Şekil 3.3.1.	Tüm gruplara ait SOD değerleri.	35
Şekil 3.3.2.	Tüm gruplara ait CAT değerleri.	36
Şekil 3.3.3.	Tüm gruplara ait GSH-Px değerleri.	37

Şekil 3.3.4. Tüm gruplara ait total GSH değerleri. 38
Şekil 3.3.5. Tüm gruplara ait TAS değerleri. 39

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ratlarda Deneysel Hipotiroidizm ve Hipertiroidizmin Kan Plazmasında Bazı Serbest Radikal ve Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkileri

Sinan KANDIR
Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA 2015

Bu araştırmada, deneysel olarak propiltiyourasil (PTU) aracılığı ile hipotiroidizm ve L-tiroksin (L-T4) aracılığı ile hipertiroidizm oluşturulan ratlarda oksidatif stresin göstergelerinden tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), nitrik oksit (NO) ve 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG) ile antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), total glutatyon (GSH) ve total antioksidan kapasite (TAS) plazma düzeylerinde meydana gelen değişimlerin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırmada sağlıklı 70 adet, yaklaşık 300-350 g ağırlığında, 12 haftalık erkek Wistar Albino ırkı rattan yararlanıldı. Çalışmada 10 günlük adaptasyon periyodunun ardından rastgele seçilen 7 rattan alınan örneklerden elde edilen veriler, tüm gruplar için 0. gün değeri olarak kabul edildi. Daha sonra ratlar; kontrol, hipotiroid ve hipertiroid olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Başlangıçta her bir grupta 7'şer adedi yedek olmak üzere 21 hayvan bulunmaktaydı. Bunların, 7'si 3. haftada, 7'si de 6. haftada kullanıldı. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm sırasıyla PTU (6-n-propil-2-tiourasil; %0,05 w/v) ve L-T4 (L-tiroksin; %0,0012 w/v) içme sularına katılarak gerçekleştirildi. Araştırmada kullanılan ratların, canlı ağırlıkları ve yem tüketimleri kaydedildi. Uygulamaların başlatıldığı 0. gün ve araştırmanın 3. ve 6. haftalarında kontrol, hipotiroid ve hipertiroid gruplarındaki ratların kalplerinden, eter anestezisi altında kan alındı. Toplanan kanların, plazma ve serumları elde edildi. Serum örneklerinden, tiroid uyarıcı hormon (TSH), total triiyodotironin (TT3), serbest T3 (fT3), total tiroksin (TT4), serbest T4 (fT4) düzeyleri ve plazma örneklerinden TBARS, NO, 8-OHdG, SOD, CAT, GSH-Px, total GSH ve TAS düzeyleri belirlendi.

Kontrol grubu 0. gün, 3. ve 6. hafta değerlerine göre, hipotiroid grubun 3. ve 6. haftalardaki serum TSH değerlerinde artış ($p<0,05$), hipertiroid grubunun ise 3. ve 6. hafta değerlerinde düşüş ($p<0,05$) gözlendi. Serum TT3, fT3, TT4, fT4 değerlerinde, 0. gün, 3. ve 6. hafta kontrol grubu değerlerine göre, 3. ve 6. hafta hipotiroid grubu değerleri azalırken ($p<0,05$), 3. ve 6. hafta hipertiroid grubu değerlerinde ise artış ($p<0,05$) gözlendi. Ratların canlı ağırlıkları, 3. haftada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroid grubunda, 6. haftada ise yine kontrol grubununkine göre hem hipotiroid hem de hipertiroid gruplarında azaldı ($p<0,05$). Yem tüketimleri 3. ve 6. haftalarda kontrol gruplarınkine göre hipotiroid grubunda azaldı ($p<0,05$), hipertiroid grubunda ise arttı ($p<0,05$). Hipotiroid ve hipertiroid grupların 3. ve 6. hafta plazma TBARS değerleri, 0.gün, 3. ve 6. hafta kontrol grubu değerlerine göre arttı ($p<0,05$). Hipotiroid ve hipertiroid grupların 3. hafta plazma NO değerleri, hem 0.gün hem de aynı haftadaki kontrol grubu değerlerine göre azalırken ($p<0,05$), 6. haftada hipertiroid grubu değeri diğer gruplara kıyasla düşük ($p<0,05$) bulundu. DNA hasarı belirteçi 8-OHdG plazma düzeylerinde, aynı örneklem zamanlarında gruplararası farklılık görülmedi. Ancak, 3. hafta hipertiroid grubu değeri, 0. gün kontrol grubuna kıyasla yükselirken ($p<0,05$), 6. hafta bu fark ortadan kalktı. Hipotiroid ve hipertiroid gruplarının 3. ve 6. hafta plazma SOD değerleri, 3. ve 6. hafta kontrol grubu değerlerine kıyasla yükseldi ($p<0,05$). Plazma CAT değerleri, 6. hafta hipotiroid grubunda, 0. gün ve 6. hafta kontrol grubu değerlerine göre arttı ($p<0,05$). Plazma GSH-Px değerleri, 6. hafta hipotiroid grubunda 0. gün ve 6. hafta kontrol grubu değerlerine göre düşük ($p<0,05$), 6. hafta hipertiroid grubunda ise 3. hafta hipertiroid grubu ve 6. hafta hipotiroid grubu değerlerine nazaran yüksek ($p<0,05$) bulundu. Plazma total GSH değerleri, 3. hafta hipotiroid grubunda 3. hafta kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0,05$). Plazma TAS değerleri, 3. hafta hipotiroid grubuna göre 3. hafta

hipertiroid grubunda düşük ($p<0,05$) düzeylerdeydi. Ancak, 6. hafta plazma total GSH ve TAS düzeylerinde gruplar arası farklılık ortadan kalktı.

Sonuç olarak, hipotiroidizm ve hipertiroidizmde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin meydana geldiği ancak, antioksidan sistem parametrelerindeki önemli artışlar sebebiyle oksidan/antioksidan dengenin sağlanmaya ve oksidatif stres kaynaklı hasarların antioksidan savunma mekanizmasıyla en aza indirgenmeye çalışıldığı kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan; oksidatif stres; rodent; tiroid bozukluğu.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism on The Some of Blood Plasma Free Radical and Antioxidant System Parameters in Rats

Sinan KANDIR
Department of Physiology

PhD THESIS / KONYA 2015

In this study, the aim was to determine the variations on the plasma levels of oxidative stress parameters as thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), nitric oxide (NO), 8-hydroxy-2' –deoxyguanosine (8-OHdG), and the antioxidant defence mechanism components as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), total glutathione (GSH) and total antioxidant status (TAS) throughout experimental induced hypothyroidism by propylthiouracil (PTU) and hyperthyroidism by L-thyroxine (L-T4) in rats.

In this research, 70 male Wistar Albino rats (approximately 300 – 350 g weight, 12 week old) were used. Following ten days of adaptation period, blood samples were collected from seven randomly selected rats and they were used as day 0. Then, rats were divided into three groups as control, hypothyroid and hyperthyroid. Hypothyroidism and hyperthyroidism were induced by PTU (6-n-propyl-2-thiouracil; 0,05%, w/v) and L-T4 (L-thyroxine; 0,0012%, w/v) received in drinking water, respectively. The blood samples were withdrawn under ether anesthetized rats of each group with cardiac puncture at the day 0, 3rd and 6th weeks of the experimental period. The plasma and serum were obtained from collected blood. Total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free T3 (fT3), free T4 (fT4), thyroid stimulation hormone (TSH) levels were determined from serum and TBARS, NO, 8-OHdG, SOD, CAT, GSH-Px, total GSH and TAS levels were determined from plasma samples.

When compared to their respective control groups, in the 3rd and 6th weeks TSH levels increased ($p<0,05$) in hypothyroidism and decreased in hyperthyroidism ($p<0,05$). In the 3rd and 6th weeks TT3, fT3, TT4 and fT4 levels decreased ($p<0,05$) in hypothyroidism and increased ($p<0,05$) in hyperthyroidism. In the hypothyroid group body weight on the 6th week and food intake on the 3rd and 6th week decreased ($p<0,05$). In the hyperthyroid group body weight decreased ($p<0,05$) despite food intake increased ($p<0,05$) on the 3rd and 6th week. In the 3rd and 6th weeks TBARS levels increased ($p<0,05$) in both hypo- and hyperthyroid groups when compared to their control groups. In the 3rd week NO levels decreased ($p<0,05$) in hypo- and hyperthyroid groups when compared to the 3rd week control group, however increased ($p<0,05$) in the 6th week hypothyroid group. 8-OHdG levels did not changed statistical between groups. In the 3rd and 6th weeks SOD levels increased ($p<0,05$) in hypo- and hyperthyroid groups when compared to their control groups. Additionally, the rising levels of SOD were found statistically significant between different time points. CAT levels did not changed between groups. In the 6th week hyperthyroidism group GSH-Px levels decreased ($p<0,05$) when compared to control and hypothyroidism groups. GSH levels were found lower ($p<0,05$) in the 3rd week hypothyroid group when compared to control group. In the 6th week GSH levels decreased ($p<0,05$) in hyperthyroid group when compared to 3rd week hyperthyroid group. In the 3rd week hypothyroidism group TAS levels were found higher ($p<0,05$) than hyperthyroidism group, but in 6th week it decreased ($p<0,05$) in the hypothyroid group when compared to the 3rd week hypothyroid group.

As a result, the lipid peroxidation and oxidative stress may have occurred during hypothyroidism and hyperthyroidism. However, increasing levels of antioxidant system parameters have shown that the oxidant/antioxidant equilibrium has to stay at steady-state levels and the damage related to oxidative stress has to be suppressed by antioxidant defence mechanism. Nevertheless, the

tissue or organ damage needs to be taken into consideration due to that lipid peroxidation and NO derived endothelial injury can be formed during hypo- and hyperthyroidism.

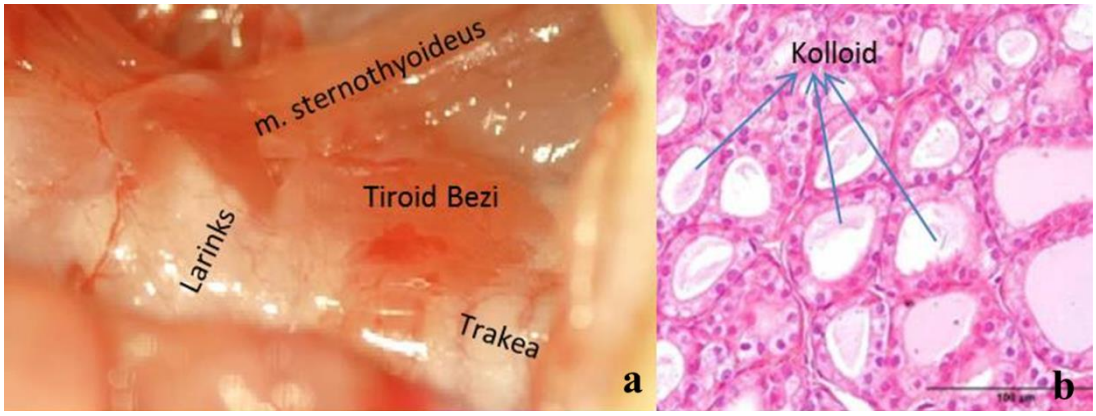
Keywords: Antioxidant; oxidative stress; rodentia; thyroid alteration.

1. GİRİŞ

1.1 Tiroid Bezi

Tiroid bezi, rodentlerde insanlardaki gibi sağ ve sol loblar ile birbirine bağlanma bölgesi olan istmustan oluşmaktadır. Larinksin sonu, trakeanın her iki tarafı ile anterior kısımda yerleşim göstermektedir. Lobların medial yüzeyleri trakea, özofagus, musculus constrictor pharyngis inferior, musculus cricothyroideus ve ramus externus nervi laryngei superioris ve nervus laryngeus recurrens ile, ventrolateral yüzeyleri musculus sternomastoideus, sternohyoideus, sternothyroideus ve superior omohyoideusun kemer kısmı ile, dorsolateral yüzeyleri de arteria carotis communis ile üst üste gelmek suretiyle komşudur. İstmus da ikinci veya üçüncü kartilago trakeanın ventralinde lokalize olmuştur (Şekil 1.1.1) (Siti ve ark 2013).

Tiroid bezi, yetişkin bir insanda yaklaşık 20 – 25 g ağırlığa sahip en büyük endokrin organlardan biridir (Noyan 2011). Ağırlığı 300 – 350 g olan erkek wistar ratlarda ise tiroid bezinin ağırlığı 14,0 – 25,8 mg civarındadır. (Remington ve ark 1937).



Şekil 1.1.1. Wistar Rat'a ait tiroid bezi sol lobu (a). Tiroid bezinin histolojik görünümü (HxE, 200x) Okan ve ark (2015)'ndan modifiye edilmiştir (b).

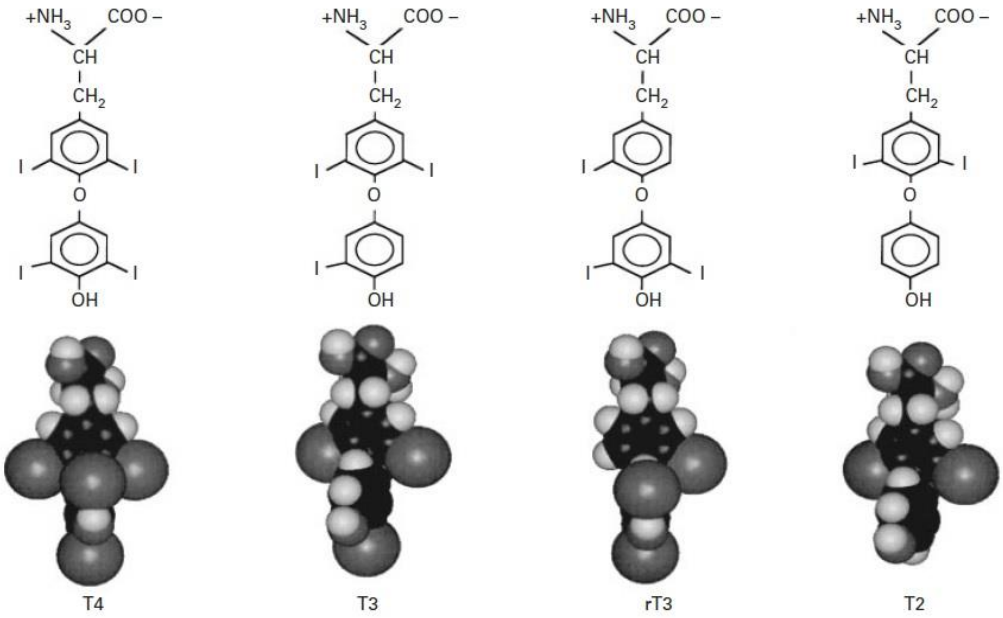
Histolojik yapı itibari ile birçok küremsi folikülden oluşan tiroid bezi tek sıralı epitel hücreleri ile çevrilidir. Bez dinlenme halinde iken folikülü çevreleyen epitel hücreleri yassı ve folikül boşluğu geniştir. Bez aktif iken foliküller küçülürler ve epitel hücreleri kübik hale dönüşürler. Foliküller, kolloid adı verilen madde ile doludur (Şekil 1.1.1). Kolloid içerisinde tiroid hücreleri tarafından sentezlenerek salgılanan glikoprotein yapıdaki tiroglobulin bulunur. Kolloid içerisinde tirozin amino asidi aracılığı ile iyodidden (I^-), triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4)'e kadar

sentezlenen bütün hormonlar salgılanıncaya kadar tiroglobuline bağlı olarak bulunurlar. (Hulbert 2000, Noyan 2011).

1.2 Tiroid Hormonları

1.2.1 Tiroid Hormonlarının Yapısı

Dış fenolik halkaları ve bu halkaların içinde dikey düzlemde konumlanmış iç halkaları resimlenen tiroid hormonlarının kimyasal yapıları ve moleküler modelleri Şekil 1.2.1'de gösterilmiştir. L-izomer konfigürasyonundaki amino asit parçalarından yani doğal tirozin kalıntılarından sentezlenen ters triiyodotironin (rT_3) ve 3,5-diiyodotironin (T_2) de bazı tiroid hormonal etkilere sahiptir.



Şekil 1.2.1. Biyolojik olarak aktif 4 tiroid hormonunun kimyasal yapısı ve moleküler modelleri; tiroksin (T_4), 3',3,5-triiyodotironin (T_3), 3',5',3-triiyodotironin (rT_3) ve 3,5-diiyodotironin (T_2) (Hulbert 2000).

Tiroid hormonları ve metabolitleri vücutta iyot (I) taşıdığı bilinen tek moleküldür. İyot plazmada iyodür olarak inorganik yapıda bulunan bir iz elementtir. On iki yaş üzeri yetişkin bir bireyin günlük 150 μg düzeyinde dışarıdan iyot alması gerekmektedir (TEMD 2015).

İyot, atomları güçlü elektron bağlama enerjileri ve çok yüksek elektron çekici özellikleri ile vücutta bulunan en ağır atomik kütleye sahip (atom ağırlığı = 126,90477 g/mol) elementtir. Tiroid hormonlarının moleküler ağırlıkları taşıdıkları

iyot atomu sayısına bağlı olarak değişmekle birlikte; T_4, 777 ve T_3, 651 dalton (Da)' dur.

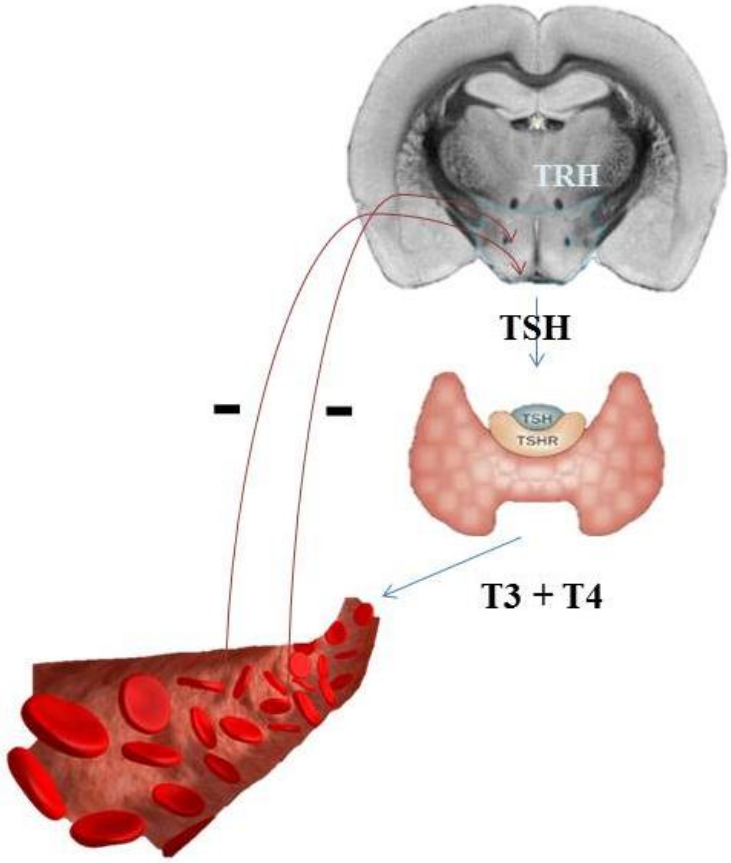
Bu moleküllerin iyonize kısımları amino ($+NH_3$), karboksil (COO-) ve fenolik hidroksil (-OH) gruplarıdır. Farklı tironinlerin lipofilik karakterleri üzerindeki en büyük etken, fenolik gruplarının bağıl iyonizasyonlarıdır. Sade fenolik gruplar pH'nın yaklaşık 10 olduğu ortamda %50 oranında (pK = ~10) dissosiye olurlar. T_3'nin dış halkasındaki tek iyot, fenolik grubundaki pK'nın 8,45'e düşmesine sebep olurken, dış halkasında 2 iyot atomu bulunduran T_4'ün fenolik grubunda pK 6,73'e düşmektedir. Fizyolojik pH'da, T_4 moleküllerinin yaklaşık %80'i iyonize fenolik hidroksil grubuna sahipken, T_3 moleküllerinin %10'u iyonize fenolik gruba sahiptir. Bu durum, fizyolojik pH'da T_4 ve T_3 moleküllerinin bağıl hidrofobisite farklılıkları ile sonuçlanır. Her iki molekülde hidrofobik karakterdedir. Nötral ve asidik pH'da düşük çözünürlükte iken alkali solüsyonlarda çözünebilirlikleri, moleküllerdeki iyonizasyonun artması sebebiyle yüksektir (Hulbert 2000).

Tiroid hormonlarının sentezi esnasında substrat görevi yapan en önemli protein tiroglobulindir. Moleküler ağırlığı 660 kD ve 19S dimer yapıdaki tiroglobulinin sentezi tiroid transkipsiyon faktörü-1, -2 ve Pax8 tarafından kontrol edilir. Tiroglobulin polipeptid zinciri granüllü endoplazmik retikulumun sitozolik yüzeyinden sentezlenir ve endoplazmik retikulumun lümeni içerisinde bir dizi yapısal modifikasyona uğrayarak golgi kompleksinin içine aktarılır. Burada, karbonhidrat üniteleri modifiye edilip, sülfasyon işlemi gerçekleştikten sonra, olgun ancak iyotlanmamış haliyle tiroid peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılığı ile iyodinasyon işlemi tamamlanmak üzere tirositin apikal yüzeyine geçer (Luo ve ark 2014). Oksidasyon reaksiyonu için varlığı elzem olan H_2O_2, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)-bağımlı oksidoredüktaz (DUOX) aracılığı ile üretilir (Milenkovic ve ark 2007).

1.2.2 Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı

Dolaşımdaki tiroid hormonları (T3, T4) negatif geri besleme mekanizması (Şekil 1.2.2) ile hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki (PVN) hipofizyotropik nöronları tarafından gen ekspresyonu yapılan ve sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizeal dolaşım yoluyla ön hipofizde bulunan tirotroplardaki

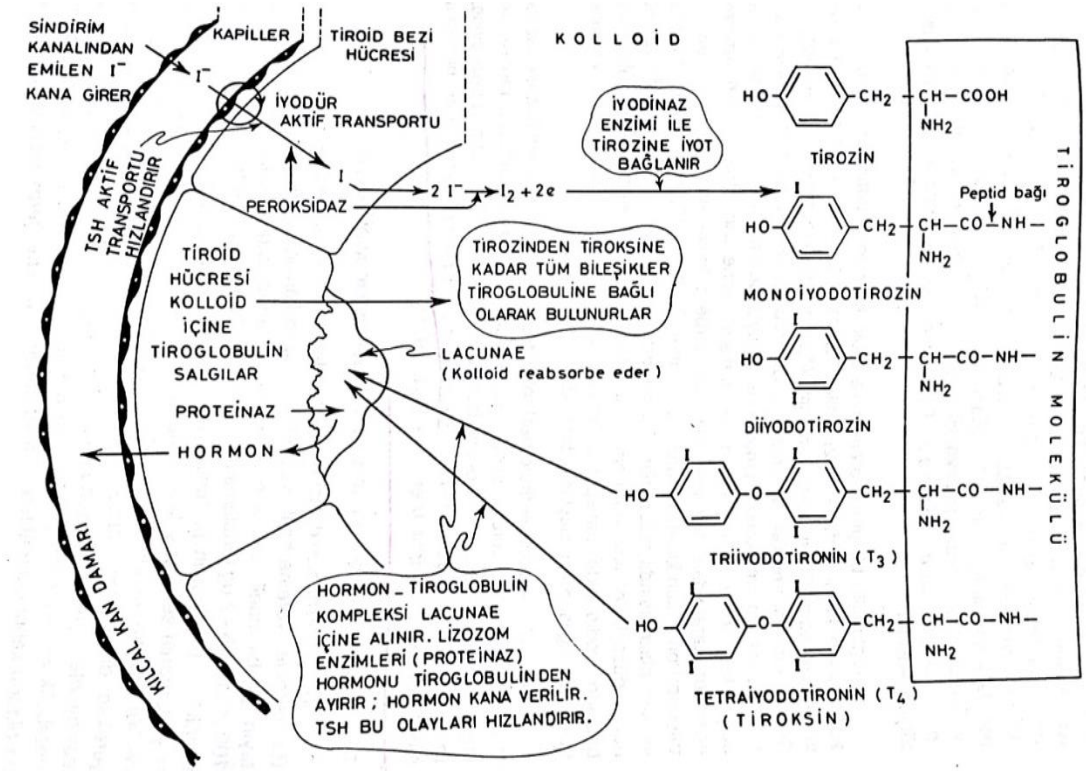
tiroid uyarıcı hormon (TSH)'un glikoprotein hormona dönüşümünü ve salınımını kontörlü altında tutar (Segerson ve ark 1987, Greer ve ark 1993).



Şekil 1.2.2. Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı.

TSH, tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı, hücre içi iyot alımı ve hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi olmak üzere tiroid bezinin aktivitesini düzenler. TSH, tiroid hücresi üzerindeki reseptörüne bağlandığında reseptörün hücre içi kısmı birçok G-proteinini aktive eder. Siklik AMP-bağımlı protein kinazlar (PKA) aktive olmuş TSH reseptörünün birçok aktivitesine aracılık eder. PKA sinyal yolağı da spesifik gen bölgelerindeki özel bölgeler ile iletişime geçecek olan cAMP-cevap elementi modülatörü (CREM) ve cAMP-cevap elementi bağlayıcı proteini (CREB) yolaklarını aktive eder. Ayrıca TSH reseptörü, protein kinaz C (PKC) ve diasilgliserol (DAG) yolaklarını da aktive ederek IP3-bağımlı mekanizma aracılığıyla hücre içi serbest kalsiyum miktarını da geçici olarak artırır. Aktive olmuş bu yolak sayesinde hücre içi iyot alımını hızlanır. Tiroid hormonlarının yapı taşı ve tiroid bezi fonksiyonlarının düzenleyicisi olan iyot, tiroid fizyolojisinde ana rolü

üstlenmektedir. Okside olmuş formda iyot (I_2) veya organik bileşikler halinde besinlerle vücuda alınan iyot sindirim ve emilim esnasında iyon halindeki iyodid (I^-)'e indirgenerek hormon sentezi için tiroid bezi hücrelerine, dolaşımdan aktif transport yoluyla alınırlar (Şekil 1.2.3).



Şekil 1.2.3. Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması (Noyan 2011).

İyot alımı, tirositlerin basolateraline konumlanmış sodyum-iyot (Na^+ / I^-) simport pompaları aracılığıyla olmaktadır. Hücre içine alınacak her bir I^- ile birlikte, iki Na^+ hücre içine girer ve tirositin apikal membranından kolloide geçer. İyodid (I^-), TPO aracılığıyla katalize edilen bir dizi kompleks reaksiyona uğrayarak okside iyot (I_2) haline dönüştürülür. Organifikasyon aşaması tamamlanan I_2 tiroglobulindeki tirozin rezidülerine bağlanır. Böylece mono-iyodotirozin (MİT), di-iyodotirozin (DİT) ve bunların kimyasal bağlanmaları ile de tri-iyodotirozin (T3), tetra-iyodotirozin (T4) meydana gelir. Tiroglobuline bağlı durumda olan bu hormonlar salgılanana kadar kolloid içerisinde depo edilirler. İnsanda kolloid içerisindeki iyodotirozinlerin oranları yaklaşık; MİT %23, DİT %33, T3 %7 ve T4 %35, hayvanlarda ise bu oranlar MİT %45, DİT %35, T4 %19 ve T3 %1 olarak değişim göstermektedir (Dai ve ark 1996, Cavalieri 1997, Yılmaz 1999, Yen 2001, Milenkovic ve ark 2007, Noyan 2011, Portulano ve ark 2014).

TSH uyarımına hızla cevap veren tiroid hücreleri aynı zamanda, apikalden koloide doğru pseupodlar oluşturarak hücre içerisinde tiroglobulin, T3 ve T4 taşıyan birçok kolloidal damlacığı oluştururlar. Bu damlacıkları, folikül hücreleri pinositoz yoluyla veziküller olarak alırlar. Pinositik veziküller lizozomlarda protein degredasyonuna uğrarlar. Burada serbest kalan T3 ve T4 folikül hücrelerinin bazal membranından hücrelerarası boşluğa ve dolaşıma girerler. Tiroid bezi, %20 oranında T3'ü plazmaya sunar, %80 oranında T3 deiyonidaz enzimleri (Tip I, II, III) aracılığıyla dokulardaki T4'ün dış halkasından bir iyot kaybetmesi ile sağlanır (Greer ve ark 1993, Lechan ve ark 1994, Visser 2000, Zoeller ve ark 2007, Nillni 2010, Fekete ve Lechan 2014).

1.2.3 Tiroid Hormonlarının Taşınması

Dolaşımdaki total T4'ün %0,03'ü ve total T3'ün %0,3'ü serbest halde bulunmaktayken, büyük bir kısmı plazmada taşıyıcı proteinlerine bağlı olarak hedef dokulara iletilirler. Bağlayıcı proteinler, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (TTR; tiroksin bağlayıcı prealbumin) ve albumindir. Bu proteinlerin fonksiyonları; (i) tiroid hormonlarının üriner yolla kaybını önlemek, (ii) organizmayı, tiroid hormonlarının üretimi ve degredasyonunda meydana gelebilecek ani değişimlerden ve (iv) iyot yetersizliğinden korumak ve (v) TBG'nin spesifik bölgelerindeki enzimatik değişimler sayesinde, tiroid hormonlarının hedef dokuya iletim miktarlarını ayarlamaktır. Plazmadaki bu proteinlere T4 ve T3'ün affinite oranları ise sırasıyla; TBG için, ~$1x10^{-10}$ M; ~$5x10^{-8}$ M, TTR için, ~$7x10^{-7}$ M; ~$1x10^{-7}$ M ve albumin için, ~$7x10^{-5}$ M; ~$1x10^{-5}$ M'dır. Bu sebeple, insan plazmasındaki T4 ve T3'ün sırasıyla; TBG %65 ve %80'ini, TTR %15 ve %9'unu, albümin %20 ve %11'ini bağlar. Rat serumunda, 8 günlük yavrularda T4 ~%65 oranında TBG'ye, ~35 oranında TTR'ye; T3 ise, ~%82 oranında TBG'ye, ~%18 oranında TTR'ye bağlıdır. Yetişkin, gebe olmayan rat serumunda ise bu oranlar yavru ratlardan ve insanlardan farklı olarak T4 için, TBG ~%24 ve TTR ~%76 oranlarındadır. Ancak, yetişkin ratlarda bu proteinlerin T3 bağlama oranları ölçülemeyecek kadar az düzeydedir (Vranckx ve ark 1989, Hulbert 2000, Rasmussen ve Rasmussen 2007).

1.3 Tiroid Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri

1.3.1 Bazal Metabolizma Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, etkilerini genomik ve genomik olmayan yolaklar aracılığı ile gösterirler. Genomik etkilerini, T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve aktivasyonu ile gösterirken. Genomik olmayan etkilerini birçok enzim, hormon ve mineral, glukoz taşıyıcıları, mitokondriyal proteinler ile etkileşime girerek göstermektedir (Yen 2001, Oetting ve Yen 2007). Tiroit hormonları, dokuların metabolizma ve oksijen kullanma hızının artmasına sebep olurlar. (Hulbert 2000). Hipertiroidizm durumunda bazal metabolizma hızı normalin %60 ile %100'ü kadar arttığı, hipotiroidizm durumunda ise bazal metabolik hızın %35 ile %40 kadar azaldığı belirtilmektedir (Bianco ve ark 2005, Guyton ve Hall 2011). Nitekim, Klieverik ve ark (2009a) ratların toplam enerji tüketiminin hipertiroidizm durumunda %38 oranında arttığını, hipotiroidizm durumunda ise %10 azaldığını ve bu değişimlerin fiziksel aktiviteden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

1.3.2 Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, glikogenoliz ve glukoneogenezisi uyararak endojenöz glukoz üretimini artırır. Buna bağlı olarak, fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve piruvat karboksilaz gibi glukoneogenik enzimlerde ve glukoz taşıyıcı genlerin çeşitli dokulardaki (karaciğerde GLUT2, iskelet kaslarında GLUT4) ekspresyonlarında artış meydana gelir (Weinstein ve ark 1994, Klieverik ve ark 2008). Hipertiroidizm durumunda, oral glukoz yüklemesinin ardından sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gözlenmektedir. Hipertiroidizm süresince glukoz metabolizmasında ortaya çıkan bozulmaların, kas, yağ ve karaciğerdeki anormal glukoz metabolizmasına, insülin salınımının azalmasına, plazma insülin degredasyonunun hızlanmasına veya hiperkinetik gastrointestinal sistemden glukoz absorbsiyonunun artmasına bağlı olarak şekillenebileceği bildirilmektedir (Mokuno ve ark 1999). Ayrıca, Klieverik ve ark (2009b) ratların hipotalamik PVN'larına T3 uygulamasının ardından plazma glukoz seviyesinin yükseldiğini ve karaciğer glukoz üretiminin dolaşımdaki glukoregülatör hormon konsantrasyonlarından bağımsız olarak, sempatik sinir sistemi aracılığıyla da kontrol edildiğini açıklamışlardır.

1.3.3 Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Lipid metabolizmasına ait bütün basamaklar (sentez, mobilizasyon ve degredasyon) tiroid hormonları tarafından etkilenmektedir. Ancak, tiroid hormonlarından en çok etkilenen lipidlerin degredasyon basamağıdır. Tiroid hormonları lipid substratlarının kullanımını, yağ dokuda bulunan trigliserid depolarının mobilizasyonunu artırarak uyarır. Plazma esterifiye olmamış yağ asitleri ve gliserol kosantrasyonlarındaki artış bu etkiyi yansıtmaktadır. Tiroid hormonları in vivo lipolizis oranını artırmaktadır. Lipolizis mekanizmasının sebebi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte tiroid hormonlarının, hücre içi cAMP miktarını yükseltmeleri ve katekolaminlerin lipolitik aktivitelerinde meydana getirdikleri modifikasyonlar ile açıklanmaktadır (Pucci ve ark 2000). Lipolizis sonucu plazma serbest yağ asitleri düzeyi ve buna bağlı olarak serbest yağ asitlerinin hücrelerdeki oksidasyonu artar (Hulbert 2000). Aynı zamanda tiroid hormonları lipogenezise de sebep olurlar. Lipogenezis üzerine olan etkilerini, lipogenik enzimlerin ve hepatik S14 gibi lipogenezis ile yakından alakalı proteinlerin gen ekspresyonlarını artırarak gösterirler (Oppenheimer ve ark 1991). Nitekim Keçeci (1993), hipotiroidizmin koyunlarda rumen UYA miktarlarını önemli oranda azalttığını bildirmiştir. Koyunlarda süregelen hipotiroidizmin bir sonucu olarak rumen asetik, bütirik ve izobütirik asit miktarlarında azalma, buna karşın propiyonik asit miktarlarında ise artma olduğunu bildirerek, rumen UYA miktarlarındaki bu değişimlerin potasyum iyodür (KI) verilen hayvanlarda tekrar kontrol grubu düzeylerine yaklaştığını belirtmiştir.

Serum kolesterol seviyesi ile tiroid hormonları arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Hipotiroidizm durumunda, karaciğerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak serum LDL ve kolesterol düzeyleri yükselir (Diekman ve ark 1998, Shin ve Osborne 2003). Nitekim, Ness ve ark (1998), ratlarda tiroidektomi sonucu plazma LDL kolesterol oranının %77 arttığı, plazma trigliseridlerinin %60 oranında azaldığı ve HDL kolesterol düzeyini ise hafif düzeyde düştüğünü bildirmişlerdir. Ardından aynı hayvanlara, 7 gün boyunca T3'ün oral yolla (10-170 nmol/kg) uygulanmasının, plazma LDL kolesterol düzeylerini %60 oranında düşürdüğünü. LDL kolesterol seviyesindeki bu azalmaya, T3'ün dozuna bağımlı olarak HDL kolesterol düzeylerindeki %60'a varan yükselmenin

eşlik ettiğini belirtmişlerdir. Tiroidektomize ratların karaciğer membranlarında yaptıkları immünoblot incelemesinde, LDL reseptör protein düzeylerinin 8 kata kadar yükselebildiğine dikkat çekmişlerdir.

1.3.4 Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkileri, bu hormonların genel metabolik etkilerinin temelini oluşturmaktadır (Noyan 2011). Fizyolojik koşullar altında, tiroid hormonları protein sentez ve degredasyonunu uyarır. Ancak, tirotoksikozis durumlarında protein katabolizması artarak negatif nitrojen dengesi ve buna bağlı tirotoksik miyopati meydana gelir. Hipertiroidizmde iskelet kası kas protein depoları önemli ölçüde azalır bunu üriner N- ve metilhistidin ekskresyon miktarlarındaki artışla izlemek mümkündür. İskelet kasında amino asit üretiminin artmasına bağlı olarak, plazma glukoplastik amino asitlerinin konsantrasyonlarıda yükselir. Hücresel düzeyde, tiroid hormon etkilerini belirli mRNA ekspresyonlarındaki artış ve azalışla gösterir (Muller ve Seitz 1984).

1.3.5 Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları organizmada birçok enzimin sentezini artırmaktadır. Bu sebeple, tiroid hormonlarında meydana gelen artışlara bağlı olarak enzimlerin ve koenzimlerin yapısına giren vitaminlere olan ihtiyaçta artmaktadır (Noyan 2011).

1.4 Tiroid Hastalıkları

1.4.1 Hipotiroidizm

Organizmada tiroid bezi kaynaklı (primer hipotiroidi), hipofizeal kaynaklı (sekonder hipotiroidizm), hipotalamus kaynaklı (tersiyer hipotiroidi) veya periferal tiroid hormonları yetersizliğine bağlı olarak gelişen ve tiroid hormonlarının eksikliği veya yokluğu ile karakterize endokrin bir hastalık olan hipotiroidizmde bazal metabolizma hızı yavaşlamaktadır. Bebeklerde ve çocukluk evresinde tiroid hormonu yetersizliğine bağlı olarak kretenizm, yetişkinlerde ise miksödem olarak karşımıza çıkmaktadır (Yılmaz 1999, Noyan 2011). Dünyada iyot yetersizliği primer hipotiroidizmin başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte her 3500-4000 yeni doğumda bir bebek tiroid disgenezisi, ektopik tiroidi veya atireozis nedeniyle konjenital hipotiroidizmli olarak dünyaya gelmekte ve bu durum mental

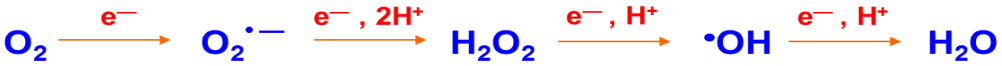
gerilik, büyüme ve gelişme bozukluklarına yol açmaktadır. Bir diğer hipotiroidizm durumu ise, iyot yetersizliğinin görülmediği ülkelerde sıkça karşılaşılan, tiroid bezine lenfosit infiltrasyonunun artmasında bağlı olarak tiroid bezinin uzun sürede harabiyetine yol açan kronik otoimmün kökenli Hashimoto tiroidi hastalığıdır. (Vanderpump 2011). Evcil hayvanlarda ise hipotiroidizm, özellikle orta ve büyük ırk köpeklerde yaygın olarak görülen endokrin hastalıklar arasında yer almaktadır (Scarlett 1994, Dixon ve ark 1999).

1.4.2 Hipertiroidizm

Tiroid bezinin hiperfonksiyonu veya ekstra tiroidal kaynaklı olarak dolaşımda tiroid hormonalarının artışı ile karakterize endokrin bir hastalık olan hipertiroidizmde bazal metabolizma yüksek oranda hızlanmaktadır. Dokuların yoğun olarak tiroid hormonuna maruz kalması durumu tirotoksikozis olarak tanımlanmaktadır (Yılmaz 1999, Noyan 2011). Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, tiroid adenomları hipertiroidizme sebep olan başlıca endokrin bozukluklardır (Vanderpump 2011).

1.5 Serbest Radikaller

Dış orbitalinde eşleşmemiş tek elektron bulunan bir atom veya molekül olan serbest radikaller, aerobik organizmalarda normal hücre içi metabolizmanın doğal bir sonucu veya iyonize radyasyon, UV ışınları, karsinojenik bileşikler, çevresel kirleticiler gibi eksojen kaynaklı olarak şekillenmektedir. Oksijen veya moleküler oksijen bütün organizmaların hayatta kalabilmeleri için elzemdir. Normal hücrelerdeki aerobik metabolizma süresince, oksijen aracılığı ile ATP üretilmektedir. Bu işlem boyunca oksijen 4 basamaklı reaksiyonlar zinciri ile suya indirgenmektedir. Oksijen metabolizması, yüksek düzeyde reaktiviteye sahip reaktif oksijen türlerinden (ROS); süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$), hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$) ile radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2)'i üretir (Şekil 1.5.1).



Şekil 1.5.1. Oksijenden (O_2), su (H_2O) oluşum basamakları.

İmmün sistemin nötrofil, monosit, eozinofil gibi fagositik hücrelerinin antibakteriyel aktiviteleri, heme proteinlerinin metabolizmasının bozulması, mitokondriyal oksijen taşıma zinciri reaksiyonlarında meydana gelen hasarlar, iskemi

ve reperfüzyon, redoks döngüsü ilaçları, iyonize radyasyon, $O_2^{\bullet -}$ radikali üretiminde başlıca rolü oynar. Hidrojen peroksit ise $O_2^{\bullet -}$ radikalinden daha reaktif ve daha az seçici olarak biyolojik moleküllerle çok hızlı şekilde tepkimeye girer. Hidrojen peroksitin (H_2O_2) redoks metal iyonları (Fe^{+2}, Fe^{+3}, Cu^{+}) ile Fenton (Şekil 1.5.2) veya Haber-Weiss reaksiyonları (Şekil 1.5.3) oluşturması, ultraviyole ışınların oksijen-oksijen bağlarında hemolitik kırılmaya yol açması, reaktivitesi çok yüksek olan $^{\bullet}OH$ radikalinin oluşumuna sebep olur. Hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$) DNA, protein, lipid gibi biyolojik moleküllerle etkileşime girerek, yapısal modifikasyonlara sebep olur (Dizdaroglu ve Jaruga 2012, Kalyanaraman 2013).

$$Fe^{+2} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{+3} + {}^{\bullet}OH + OH^-$$

$$Cu^{+} + H_2O_2 \longrightarrow Cu^{+2} + {}^{\bullet}OH + OH^-$$

Şekil 1.5.2. Fenton reaksiyonları.

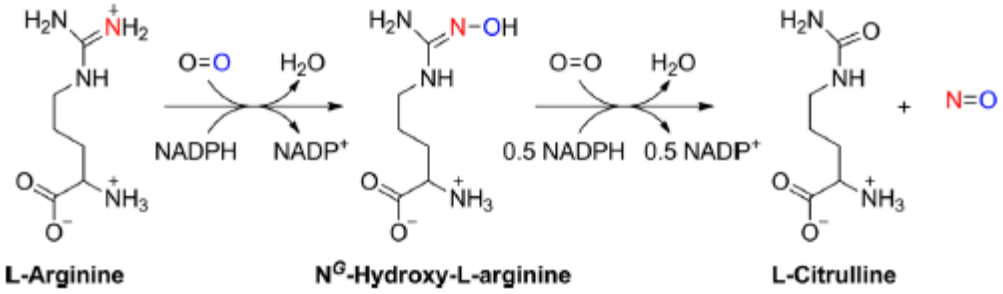
$$Fe^{+3} + O_2^{\bullet -} \longrightarrow Fe^{+2} + O_2$$

$$Fe^{+2} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{+3} + {}^{\bullet}OH + OH^-$$

$$O_2^{\bullet -} + H_2O_2 \longrightarrow {}^{\bullet}OH + OH^- + O_2$$

Şekil 1.5.3. Haber-Weiss reaksiyonları.

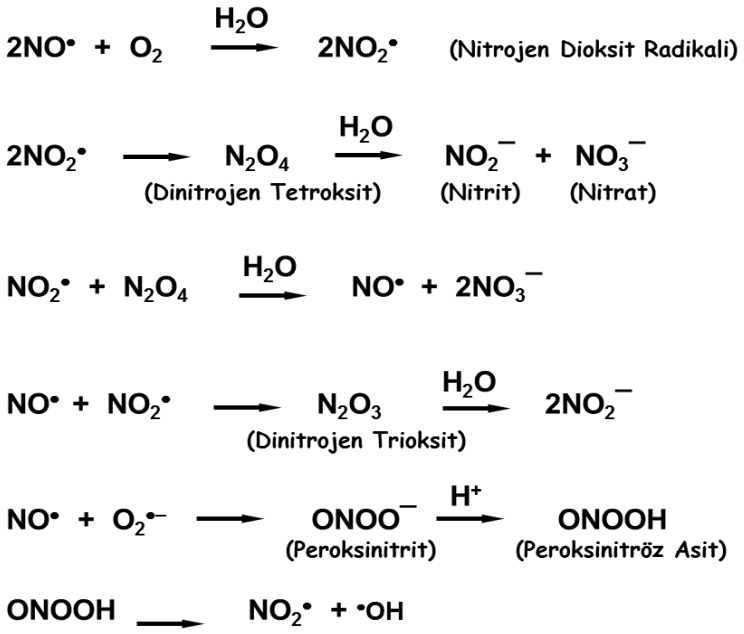
Bir başka serbest radikalde nitrik oksit süper radikali ($NO^{\cdot}$)'dir. Nitrik oksit her ne kadar süper radikalde olsa, konsantrasyon bağımlı olarak hücre içi sinyal mekanizmasında ayrı bir yeri bulunmaktadır. Nitrik oksit, L-arjininin oksijen tarafından nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)-bağımlı 5-elektron oksidasyonunu katalize eden nitrit oksit sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından üretilir (Şekil 1.5.4). Nitrik oksit sentaz ailesinin karakterize edilmiş 3 izoformu bulunmaktadır. Bunlar, nöronal NOS (nNOS; NOS-1), indüklenebilir NOS (iNOS; NOS-2) ve endotelyal NOS (eNOS; NOS-3)'lardır (Murad 2006, Potter 2011, Kalyanaraman 2013).



Şekil 1.5.4. Nitrik oksit sentezi (Kalyanaraman 2013).

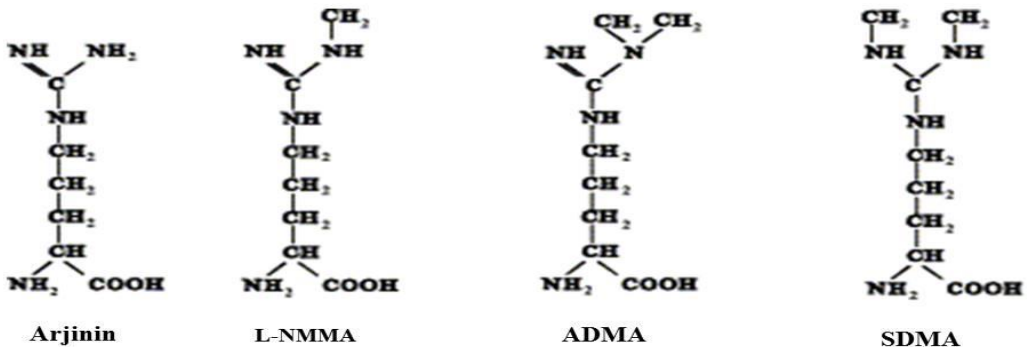
Nitrik oksit, sentezlenince hücreden dışarıya çıkar ve komşu hücreleri bölgesel olarak etkileyebilir. Nitrik oksitin etkisi çok kararsız olması ve yarılanma ömrünün yalnızca birkaç saniye sürmesi nedeniyle lokal etkilidir. NO$^{\bullet}$'in ana hücre içi hedefi guanil siklazlar (GC)'dır. Nitrik oksit, bu enzimin aktif merkezindeki bir hem grubuna bağlanır, bir ikinci haberci olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini uyarır (Hofmann ve ark 2000). Nitrik oksitin etkisini en iyi tanımlayan örneklerden birisi, kan damarlarının genişlemesi için sinyal iletimidir. Bu olaydaki birinci basamak, kan damarlarının duvarındaki sinir hücrelerinin sonlarından, asetilkolin gibi bir nörotransmitter salınımıdır. Bu nörotransmitterler endotel hücreleri üzerinde NO$^{\cdot}$ sentezini uyarıcı etki yaparlar. Böylece NO$^{\cdot}$, GC'ı aktive edeceği yer olan komşu düz kas hücrelerine diffüze olur ve sonuçta kas hücrelerinin gevşemesini ve kan damarlarının genişlemesini uyaran cGMP sentezlenir. Ayrıca, NO$^{\cdot}$ trombosit aktivasyonunu inhibisyonunda, endotelyuma lökosit adezyonunun azaltılmasında ve miyokard kontraksiyonlarının regülasyonlarında da önemli rollere sahiptir. Ek olarak, NO$^{\cdot}$ sistein rezidülerinin nitrozillenmesi ile bazı hedef proteinleri doğrudan modifiye edebilir (Knowles ve Moncada 1992, Murad 2006). Fizyolojik koşullar altında olumlu etkisi olan NO$^{\cdot}$ radikali, fagositik lökositlerin aktivasyonu sonucu nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) üretiminin aşırı boyutlara ulaşmasıyla, reaktif nitrojen (RNS) türlerine dönüşmeye başlar (Şekil 1.5.5). Nitrik oksitin, $O_2^{\bullet -}$ radikali ile reaksiyon hızı 6 – $10x10^9$ M^{-1} sn^{-1} 'dir. Bu hız $O_2^{\bullet -}$ radikali yakalayıcısı olan süperoksit dismutaz (SOD)'ın reaksiyon hızından daha fazladır ($2x10^9$ M^{-1} sn^{-1}). Bu değerler şu açıdan önemlidir; antioksidan mekanizmanın yetersiz kalması durumunda NO$^{\cdot}$radikali, $O_2^{\bullet -}$ radikali ile daha hızlı tepkimeye girerek, RNS kaynaklı doku hasarlarına yol açan başlıca serbest radikal olan peroksinitrit ($ONOO^-$)'in üretimi artacaktır. Sitotoksik bir oksidan olan peroksinitrit ise iskemi ve reperfüzyon, DNA

hasarı, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Estevez ve Jordan 2002, Pacher ve ark 2007, Trujillo ve ark 2008, Kalyanaraman 2013). Organizmada yarılanma süresi 1 saniyeden daha kısa olan $NO^{\cdot}$ 'in vücut sıvıları ve plazma düzeyleri, son ürünleri olan NO_2^- ve NO_3^- 'ın miktarlarının spektrofotometrik yöntemler ile belirlenmesiyle ölçülebilmektedir (Therond ve ark 2000).



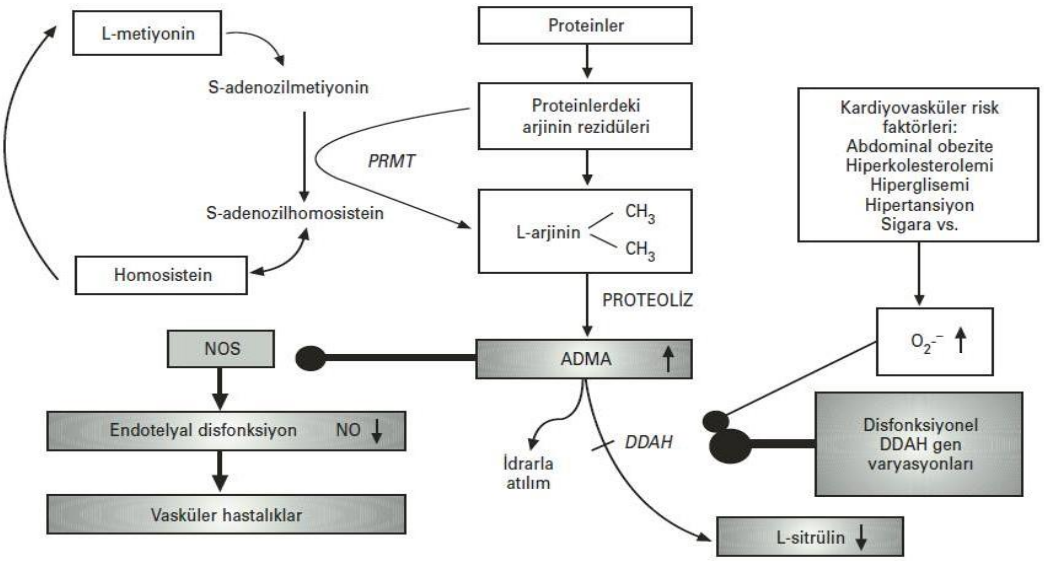
Şekil 1.5.5. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşum ve reaksiyonları.

Nükleer proteinlerin arjinin rezidülerinin metilasyonu sonucu oluşan metil arjininlerin yapısal olarak 3 izoformu bulunmaktadır. Bunlar, Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve mono metil arjinin (L-NMMA)'dir (Şekil 1.5.6).



Şekil 1.5.6. Metil arjininlerin açık formülleri (Tran ve ark 2003).

ADMA ve L-NMMA birer NOS inhibitörüdürler. SDMA ise NOS inhibisyonunda rol oynamamaktadır. Özellikle ADMA'nın, NOS enzimlerinin her 3 formunuda kompetitif olarak inhibe edebilmektedir. ADMA, NOS üzerine olan bu etkisi ile NO sentezini ayarlamaktadır. Protein arjinin metil transferaz (PRMT) 1 ve 2, hücre içinde metil arjininlerin üretiminden sorumlu enzimlerdir. PRMT1 enzimi ADMA ve L-NMMA'nın, PRMT2 enzimi de SDMA ve L-NMMA'nın sentezinde görev alır. PRMT enzimleri, S-adenozil metionin (SAM)'den metil grubunu L-arjinine transfer ederek proteinlerdeki arjinin rezidülerinin guanidin gruplarına metil gruplarının eklenmesini sağlar. Metil grubu vericisi SAM, S-adenozil homosistein (SAH)'e SAH'ta homosisteine hidrolize olur. Böylece ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın sentezi gerçekleştirilmiş olur (Şekil 1.5.7). Metillenen proteinlerin proteolitik katabolizması ile serbest metil arjinin rezidüleri salınır. ADMA ve L-NMMA'nın bir kısmı böbreklerden atılarak vücuttan uzaklaştırılırken, büyük bir kısmı ise dimetil arjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimi aracılığı ile sitrülin ve dimetil amin veya mono metilamine parçalanarak metabolize edilmektedirler (Teerlink 2005). DDAH enziminin de iki izoformu bulunmaktadır. Benzer gen yapısına ve benzer enzim aktivitesine sahip olmalarına rağmen, DDAH1 ve 2 farklı dokularda sentezlenirler. DDAH1 enzimi beyin, karaciğer, adrenal bez, testis ve böbrek gibi nNOS eksprese eden dokularda, DDAH 2 enzimi ise, eNOS ve iNOS eksprese eden kalp, aorta, plesanta gibi dokularda bulunmaktadır (Vallance ve Leiper 2004, Valkonen ve ark 2005).



Şekil 1.5.7. ADMA metabolizması (Valkonen ve ark 2005, Alaçam ve ark 2010).

DDAH enziminin inhibisyonu, ADMA konsantrasyonunu yükselterek, NO üretiminin azalmasına yol açmaktadır. Oksidatif strese karşı aşırı duyarlı olan DDAH aktivitesi, inflamasyon ve oksidatif stres durumlarında azalmaktadır. DDAH aktivitesinin tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azaldığı bildirilmektedir. DDAH enziminde meydana gelen inaktivasyon sonucu, ADMA eliminasyonu bozulmaktadır. ADMA seviyelerinin artması neticesinde de NO üretiminde düşüş meydana gelmektedir. Bu sebeple, endotelyal fonksiyon bozuklukları, renal ve kardiyovasküler sistem hastalıkları şekillenebilir (Boger ve ark 2000, Valkonen ve ark 2005, Matsuguma ve ark 2006).

1.5.1 Serbest Radikallerin Lipidler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Zayıf karbon-hidrojen bağına sahip, doymamış organik moleküller serbest radikal zincir mekanizmasınca otooksidasyona uğratılmaya eğilimlidirler. Çoklu doymamış yağ asit esterleri ve sterollerin otooksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Otooksidasyonun başlıca ürünleri peroksitler veya hidroperoksitlerdir. Ancak, bu bileşikler genellikle kararsız yapıda oldukları için, aldehid, keton ve diğer reaktif altyapılara ayrıştırılırlar. Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin yol açtığı en önemli hasarlar lipidler üzerinedir. Lipid peroksidasyonu esnasında, hücrelerdeki zar fosfolipidleri yükseltgenerek peroksit türevlerine dönüşür. Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinden oluşan hidroperoksitlerin peroksit gruplarının bir arada tepkimeye girip etkisiz ürünler oluşuncaya veya antioksidan maddeler ile tepkimeye girerek reaksiyon sonlanıncaya kadar devam eder. Lipid peroksidasyonunun önlenmesinde vitamin E'nin etkin rolü bulunduğu bildirilmektedir. Ancak, $ONOO^-$ radikalinin α-tokoferolleri çift elektronla okside ettiği ve bu olayın hücresel faktörlerce etkin olarak engellenemediği için lipid peroksidasyonu üzerine RNS'nin de olumsuz etkleri bulunduğu belirtilmektedir (Yarsan 1998, Hogg ve Kalyanaraman 1999). Lipid peroksidasyonunun şiddeti, lipid peroksidasyonu son ürünlerinden olan malondialdehit (MDA) plazma düzeyinin tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) metoduyla ölçülmesiyle izlenebilmektedir (Akkuş 1995, Ho ve ark 2013). Mutajenik karakterdeki MDA protein degredasyonu sonucu açığa çıkan lizin rezidüleri ile reaksiyona girerek lizin-MDA bileşiğinin oluşumuna yol açar (Guerrero ve ark 1999, Shinohara ve ark 2000).

1.5.2 Serbest Radikallerin DNA Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Serbest radikaller ($NO^{\cdot}$ ve $O_2^{\bullet -}$) ve özellikle de •OH radikali, DNA'ya saldırarak çeşitli mekanizmalar aracılığıyla şeker-baz modifikasyonları, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlantıları gibi oksidatif stres kaynaklı birçok modifikasyona ve baz hasarlarına yol açmaktadır (Dizdaroglu ve ark 2002, Von Sonntag 2006). Kararlı bir yapıya sahip olan DNA'da, aşırı oksidatif strese maruziyetine bağlı olarak meydana gelen 30'dan fazla baz modifikasyonu ve 70'den fazla DNA lezyonu tanımlanmıştır. İndirgenme potansiyelinin düşük olması sebebiyle iyi bir elektron vericisi olan guanin (G) bazı, •OH radikaliyle ~$5x10^9$ dm^3/mol/sn hız sabiti ile reaksiyona girebilmektedir (Cooke ve ark 2003, Evans ve ark 2004). Hücrelerdeki DNA onarım enzimleri aracılığı ile bu lezyonlar bir çok tamir mekanizmasının (baz kesip-çıkarma onarımı, nükleotid kesip-çıkarma onarımı, direk onarımı, sarmallar arası çapraz onarımı, çift sarmal kırık onarımı, yanlış eşleşme onarımı) devreye girmesi ile onarılmakta ve DNA sorunsuz bir şekilde görevine devam edebilmektedir (Sancar ve ark 2004). 8-OHdG, kolay ölçülebilir olması ve güçlü mutajenik özelliği sebebiyle en çok tercih edilen DNA hasarı biyobelirtecidir (Dizdaroglu ve Jaruga 2012).

1.5.3 Serbest Radikallerin Proteinler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler serbest radikallerin hedefleridir. Proteinleri oluşturan amino asitlerin hasarlanması proteinin kendisinde kalıcı değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler parçalanma, agregasyon ve proteolitik sindirme duyarlılık olarak gruplandırılabilir. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olduğundan: sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve trozin içeren proteinler oksidasyona karşı en duyarlı olanlardır (Kavas 1989, Stadtman ve Levine 2000).

1.5.4 Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

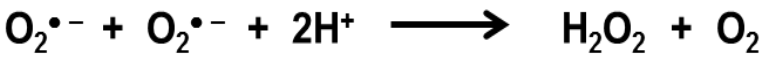
Glikoz ve diğer monosakkaritler uygun koşullar olduğunda oksidasyona uğrayabilir. Basit monosakkaritlerin, dikarbonil bileşikleri ve hidrojen peroksit oluşturmak üzere kolayca oksidasyona uğrayabildiği gösterilmiştir (Akkuş 1995).

1.6 Antioksidan Sistem

Serbest radikallerin organizmada meydana getirebileceği potansiyel hasarlara karşı, vücutta antioksidan savunma sistemi olarak tanımlanan mekanizma devreye girmektedir. Antioksidanlar, serbest radikal ve diğer reaktif türlerini katalitik olarak yok eden, düşük molekül ağırlıklı bileşenlerdir. Ayrıca, demir ve bakır iyonları barındıran transferrin, ferritin, laktoferritin ve seruloplazmin bileşikleri de prooksidan olarak görev yaparlar. Isı şok proteinleri (HSP) de biyomolekülleri oksidatif hasarlardan koruma özellikleri taşırlar. Antioksidan savunma mekanizması, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar (Çizelge 1.6.1) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bazı durumlarda, vücutta eksojen kaynaklı antioksidanlarada ihtiyaç duyulmaktadır. Antioksidanlar, serbest radikaller üzerinde toplayıcı, bastırıcı, onarıcı ve zincir kırıcı etkiler gösterirler (Akkuş 1995, Özel ve Birdane 2014, Wu ve ark 2015).

1.6.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Antioksidan savunma mekanizmasının birinci basamağını SOD (EC 1.15.1.1) enzimi gerçekleştirir. Reaktif oksijen türlerinden $O_2^{\bullet -}$ radikalinin H_2O_2'e dismutasyonunu katalize eden (Şekil 1.6.2) metalloenzim yapıdaki SOD'un bakır (Cu), çinko (Zn) ve mangan (Mn) içeren 3 adet izomeri bulunmaktadır (Akkuş 1995, Miller 2012).



Şekil 1.6.2. Süperoksit dismutaz reaksiyonu.

1.6.2 Katalaz (CAT)

Ağırlıklı olarak peroksizomlarda bulunan, karaciğer ve eritrositler başta olmak üzere vücutta bütün hücreler tarafından üretilen katalaz (EC 1.11.1.6), yapısında dört hem grubu barındıran hemoprotein yapıda bir enzimdir. Oksidaz enzimlerin tepkimeleri sonucu ortaya çıkan H_2O_2' i, O_2 ve H_2O' ya çevirerek etkisini gösterir (Şekil 1.6.3) (Akkuş 1995, Dominguez ve ark 2010).



Şekil 1.6.3. Katalaz aktivitesi.

Çizelge 1.6.1. Antioksidan çeşitleri (Akkuş 1995).

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayanlar
- Süperoksit Dismutaz (SOD) - Katalaz (CAT) - Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) - Glutatyon S-Transferaz (GST)	**A- Lipid Fazda Bulunanlar** - α-tokoferol (Vitamin E) - β-karoten **B- Sıvı Fazda Bulunanlar** - Glutatyon (GSH) - Askorbik Asit (Vitamin C) - Melatonin - Ürat - Sistein - Seruloplazmin - Transferrin - Laktoferrin - Miyoglobin - Hemoglobin - Ferritin - Metionin - Albumin - Bilirubin

1.6.3 Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Yapısındaki 4 adet protein alt ünitesinin herbirinde aktif bölge olarak selenyum barındıran GSH-Px (EC 1.11.1.9), H_2O_2'in H_2O'e indirgenmesini katalize eder (Şekil 1.6.4). GSH-Px tetramerik yapıda, 4 selenyum atomu içeren selanoproteindir. Bugüne kadar memelilerde tanımlanan 8 adet GSH-Px enzimi bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu açısından önem arz etmektedir. Hidroperoksitlerin redükte olması ile şekillenen okside glutatyon (GSSG), NADPH'ye ihtiyaç duyulan bir reaksiyonla glutatyon redüktaz enzimi aracılığı ile tekrar glutatyona (GSH) indirgenir (Şekil 1.6.5) (Brigelius-Flohe ve Maiorino 2013).



Şekil 1.6.4. Glutatyon peroksidaz aktivitesi.



Şekil 1.6.5 Glutatyon indirgenme reaksiyonu.

1.6.4 Glutatyon (GSH)

Glutatyon (γ-glutamyl-L-cysteinylglycine, GSH) protein yapısında olmayan, tiyol bulunduran, güçlü elektron verebilme kapasitesi ve hücre içi konsantrasyonunun fazla olması, sebebiyle önemli bir antioksidandır. Büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenen GSH, okside olmuş halde (GSSG) hücrede bulunmaktadır. Dokulardan üretilen lipid peroksit, hidrojen peroksit, askorbik asit ve serbest radikalleri indirger. Glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz enzimlerine kofaktör olarak oksidatif stresin azaltılmasını sağlar (Akkuş 1995, Li ve ark 2004).

1.7 Tiroid Hormonları ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, ROS/RNS ile antioksidan düzeyleri arasındaki dengenin, organizmada ROS/RNS lehine olması durumudur. Bu sebeple, lipid, protein ve DNA'da meydana gelen hasarlar da oksidatif hasar olarak tanımlanmaktadır (Kalyanaraman 2013). Oksidatif stres ve buna bağlı hasarların belirlenebilmesi amacıyla, çeşitli organ ve dokular ile serum ve plazma da ki ROS ve RNS düzeylerinin ölçülmesi, deneysel çalışmalarda ve klinisyen hekimlikte inflamasyon biyobelirteçleri olarak önemle kullanılmakta ve değerlendirilmektedir (Therond ve ark 2000, Ho ve ark 2013).

Tiroid metabolizmasının çeşitli sebepler neticesinde bozulmalarına bağlı olarak meydana gelen hipotiroidizm ve hipertiroidizm, insan (Vanderpump 2011) ve evcil hayvanlar (Scarlett 1994) için dünya çapında önemli metabolik hastalıklar arasında yer almaktadır. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkileri 1895'te Magnus-Levy'nin hipotiroidili hastalarda bildirdikleri düşük, hipertiroidili hastalarda ise yüksek oksijen tüketimi ile yaklaşık yüz yıldan uzun bir zamandır bilinmekte ve yoğun bir şekilde araştırmalar devam etmektedir (Goglia 2014). Tiroid hormonları aracılığı ile bazal metabolizmanın hızlanması neticesinde mitokondriyal solunum zincirinde ortaya çıkan reaktif oksijen türleri, vücutta oksidatif strese yol açabilmektedir. Tiroid hormonlarının rat dokularındaki lipid kompozisyonlarını etkileyerek oksidatif strese sebep oldukları bilinmektedir. Hipertiroidizm bazal

metabolizma hızını arttırarak hipermetabolik duruma ve kalorigenezise yol açar. Bu da oksidan/antioksidan dengesini bozar. T3 seviyesindeki artış iki şekilde kalorigenezise sebep olur. Bunlardan ilki, sitokrom c oksidazın kısa dönem sinyal mekanizması aracılığıyla allosterik aktivasyonudur. İkincisi ise, uzun dönem sinyal mekanizması ile nükleer ve mitokondriyal gen transkripsiyonundaki artıştır. Her iki yolda bazal termogenezisi uyararak, hücresel solunum ve üretilen ROS miktarında artışa yol açar. Bozulan oksidan/antioksidan dengesi sonucu hücresel hasarlar ve çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkar. ROS lipid peroksidasyonuna (Guerrero ve ark 1999), proteinlerin karbonilasyonuna veya glutatyonilasyonuna (Pamplona ve ark 1999) ve DNA da baz hasarlarına (Lopez-Torres ve ark 2000) sebep olur. Hipotiroidizmde bazal metabolik hız düşer ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyon seviyesinde ve serbest radikal üretiminde de azalma meydana gelir. Ancak, hipotiroidizm doku proteinlerinin miktarında da düşüşe yol açar. Daha da önemlisi, SOD aktivitesinde düşüşe sebep olarak hücre membranını oksidatif hasara karşı hassas hale getirir. Katalaz, GSH-Px ile birlikte H_2O_2'nin su (H_2O) molekülüne katalize olmasını sağlar (Petrulea ve ark 2012). Katalaz aktivitesindeki düşüş hücre içindeki endoplazmik retikulumun hasarına neden olur (Bhandary ve ark 2012). Erdamar ve ark (2008) yapmış oldukları çalışmada, hipotiroidizm ve hipertiroidizm hastalarının malondialdehid (MDA), TBARS ve nitrit (NO_2) değerlerinde artış gözlendiğini, SOD aktivitesinde ise bir değişime rastlanmadığını bildirmişlerdir. Jena ve ark (2012), 6-propil-2-tiyourasil (PTU) ile indüklenen hipotiroidizm oluşturulmuş ratların böbreklerinde lipid peroksidasyonunun ve protein karboksilasyonunun arttığını, buna karşın SOD1 ve SOD2'nin mRNA ekspresyonlarının azaldığını, CAT aktivitesinin düştüğünü, GSH-Px aktivitesinde ise değişime rastlanmadığını bildirmişlerdir. Babu ve ark (2011)'nın yapmış oldukları çalışmada ise, CAT ve GSH-Px aktivitelerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Messarah ve ark (2011) deneysel olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizm oluşturulmuş ratların kalplerinde SOD değerinin hipertiroidizmde belirgin olarak arttığını, GSH-Px değerinin her iki grupta kontrol grubuna göre arttığını ve CAT değerinin hipertiroidizmli grupta önemli düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Kumari ve ark (2011) hipertiroid ve hipotiroid hastalarındaki NO, SOD ve total antioksidan değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada, hipotirodizmin NO, SOD ve total antioksidan seviyelerinde bir değişime yol açmadığını, hipertiroidizmin ise NO ve total antioksidan düzeylerinde belirgin düşüşe yol açtığını, ancak SOD aktivitesinde

belirgin artış olduğunu bildirmiştir. Salama ve ark (2013)'nın ratlar üzerinde PTU ile deneysel olarak hipotiroidzm oluşturdukları çalışmada, hipotiroidizmli ratların kontrol grubu ratlara göre daha yüksek plazma ve doku MDA, plazma NO_2 , NO_3 ve doku total antioksidan düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Lopez-Torres ve ark (2000)'nın yapmış oldukları çalışmada, hipotiroidizmli rat grubundaki genomik DNA da 8-oxodG düzeyinin düştüğü, buna karşın hipertiroid grubunda kontrol grubuna nazaran belirgin bir farklılık görülmediği bildirilmiştir. Gredilla ve ark (2001b)'nın yapmış oldukları çalışmada da fare kalbindeki mitokondriyal DNA 8-oxodG düzeyinin hipotiroidizm durumunda belirgin olarak azaldığı, genomik DNA 8-oxodG düzeyinin ise hipertiroidizmli farelerde düşük olduğu belirtilmiştir.

Sunulan bilgiler ışığında, ratlarda PTU ve L-T4'ün %0,05 ve %0,0012 oranlarında içme sularına katılması ile deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin gerçekleştirildiği bu çalışmada, tiroid metabolizmasında gelişen bozulmalarda, oksidatif stres ve hasarlarının biyobelirteçleri olan, TBARS, NO, ve 8-OHdG ile, antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden, SOD, CAT, total GSH, GSH-Px, ve TAS'nun plazma düzeylerinde meydana gelen değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Gereç

Araştırmada sağlıklı 300-350 g ağırlığında, 12 haftalık, toplam 70 adet erkek Wistar Albino ırkı rattan yararlanıldı. Ratlar, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Anonim Şirketi'nden temin edildi. Hayvanlar deneme süresi boyunca, S.Ü. Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde her bir kafeste en fazla 2 rat olacak şekilde barındırıldı. Araştırma süresi boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları 22±2 ^{0}C oda sıcaklığı, %50±10 nisbi nem ve 12/12 gece gündüz ışık periyodu olarak sağlandı. Ratlar, standart rat yemi (Bil-Yem) ile ad libitum olarak beslendi (Çizelge 2.1.1) ve günlük olarak suları (~50 ml/gün/rat) tazelendi.

Çizelge 2.1.1. Standart Rat Yemi İçeriği*.

Analiz sonuçları	
Kuru Madde (En az)	% 88
Ham Protein (En az)	% 23
Ham Selüloz (En çok)	% 7
Ham Kül (En çok)	% 8
HCl'de Çözünmeyen Kül (En çok)	% 2
Ham yağ (En az)	% 6
Metabolik Enerji (En az, kcal/kg)	2600
Tuz (NaCl, En az)	% 1
Kalsiyum (En az)	% 1
Fosfor (En az)	% 0,9
Potasyum (En az)	% 0,5
Sodyum (En az)	% 0,5
Magnezyum (En az, ppm)	200
Demir (En az, mg/kg)	300
Manganez (En az, mg/kg)	10
Çinko (En az, mg/kg)	4
İyot (En az, mg/kg)	1,3
Lisin (En az)	% 1
Methionin (En az)	% 0,3
Vitamin A (En az, IU)	400
Vitamin D (En az, IU)	300
Vitamin E (En az, mg/kg)	30
Vitamin K (En az, mg/kg)	1
Vitamin B2 (En az, mg/kg)	5
Vitamin B12 (En az, mg/kg)	0,02

* Bil-Yem Gıda San. ve Tic. Ltd. Şti. beyan bilgileridir.

2.2. Yöntem

Çalışmada 10 günlük adaptasyon periyodunun ardından rastgele seçilen 7 rattan alınan örneklerden elde edilen veriler, tüm gruplar için 0. gün değeri olarak kabul edildi. Daha sonra ratlar; kontrol, hipotiroid ve hipertiroid olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Başlangıçta her bir grupta 7'şer adedi yedek olmak üzere 21 hayvan bulunmaktaydı. Bunlardan 7'sinden 3. haftada 7'sinden ise 6. haftada yararlanıldı.

a) **Kontrol Grubu:** Bu gruptaki hayvanlara hiçbir uygulama yapılmadı. Deney süresince yem ve içme suları ad libitum olarak verildi.
b) **Hipotiroid Grubu:** Ratlarda hipotiroidizm oluşturulmak amacıyla günlük olarak içme sularına, %0,05 ağırlık/hacim (w/v) oranında PTU (Sigma, P3755) eklendi (Moulakakis ve ark 2008). Yem ve suları ad libitum olarak verildi.
c) **Hipertiroid Grubu:** Ratlarda hipertiroidizm oluşturulmak amacıyla günlük olarak içme sularına, hacimce %0,0012 ağırlık/hacim (w/v) oranında L-T4 (Sigma, T2376) eklendi (Moulakakis ve ark 2007). Yem ve suları ad libitum olarak verildi.

Çalışmada kullanılan her bir ratın günlük ortalama 50 ml kadar su içtiği belirlendi. Hipotiroid grubundaki her bir hayvanın bu yolla günlük ~25 mg PTU, hipertiroid grubundaki hayvanın ise ~0,6 mg L-T4 aldığı belirlendi. Çalışmanın 0. günü ile 3. ve 6. haftalarında kontrol, hipotiroid ve hipertiroid gruplarındaki ratların kalplerinden, eter anestezisi altında yaklaşık 10-12' şer ml kan alındıktan sonra hayvanlar dekapite edildi. Toplanan kanlar, plazma ve serumları elde edilmek üzere etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren ve içermeyen tüplere konuldu. Plazma, kanların +4 ^{o}C' de 3500 rpm' de santrifüj edilmesiyle (Hettich Rotina 35 R) elde edildi. Plazma ve serum örnekleri, analiz edilinceye kadar -80 ^{o}C' de muhafaza edildi. Araştırmada kullanılan ratların, canlı ağırlıkları 0. gün, 3. ve 6. haftalarda kan alımlarından hemen önce belirlenirken, kafes başına yem tüketimleri ise kan alımlarından önceki hafta boyunca kaydedildi (Pamplona ve ark 1999, Sarandol ve ark 2005).

Araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 31.10.2012 tarih ve 2012-083 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

2.3 Serum Hormon Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde TT3, TT4, fT3, fT4, TSH hormon düzeyleri ADVIA CentaurXP İmmunoassay System (Siemens, USA) cihazı ile prospektuslarında belirtildiği biçimde ticari kitler (Siemens) kullanılarak kemiluminesans metodu ile belirlendi (Sarandol ve ark 2005).

2.4 Plazma Oksidatif Stres ile Antioksidan Sistem Parametrelerinin Belirlenmesi

Plazma NO (Cayman, 780001), TBARS (Cayman, 10009055), 8-oxodG (Cayman, 589320), GSH (Cayman, 703002), GSH-Px (Cayman, 703102), CAT (Cayman, 707002), SOD (Cayman, 706002), TAS (Rel Assay Diagnostics®) düzeyleri ticari kitlerin prospektüslerine uygun olarak Biotek marka ELX800 model ELİSA cihazı ile spektrofotometrik yöntemle belirlendi (Messarah ve ark 2010).

2.5 İstatistiksel Analizler

Araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiki analizleri, SPSS 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programından faydalanılarak gerçekleştirildi. Uygulama sürelerinin gruplar üzerine olan etkilerini incelemek için tekrarlamalı ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ve grup içi farklılıkların belirlenmesi amacıyla tek yönlü varyans analizi yapıldı. Post-hoc analizleri için Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı (Tekin 2010).

3. BULGULAR

Araştırmada her üç grupta belirlenen ortalama canlı ağırlık ve yem tüketimi ile incelenen diğer parametrelere ilişkin değerler şekil ve çizelgeler halinde aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Tüm gruplara ait canlı ağırlık (g) değerleri (x̄±SEM, n=7).

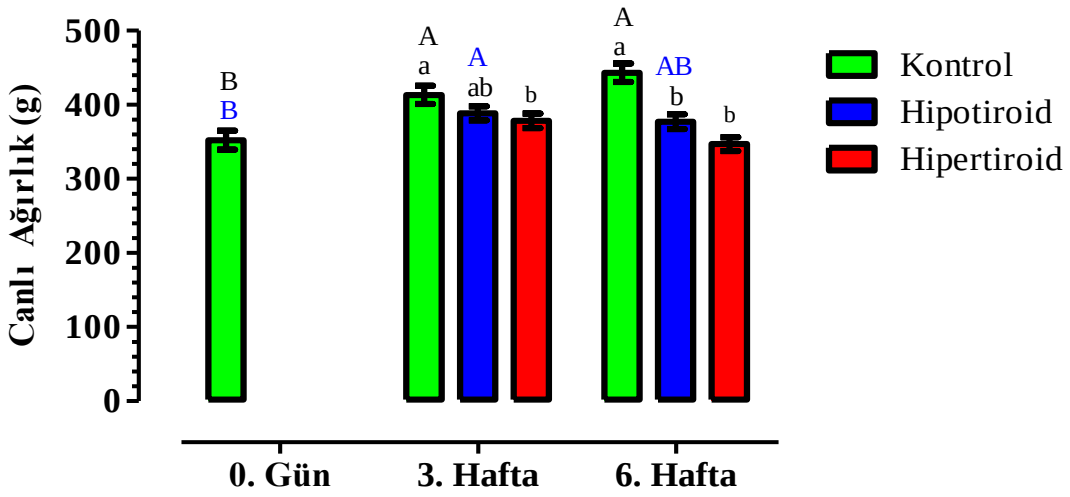
Canlı Ağırlık (g)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	352,1±12,74	B	413,29±12,21 a, A	443,14±12,56 a, A
Hipotiroid		B	388,57±9,45 ab, A	367,29±7,34 b, AB
Hipertiroid			378,57±9,62 b	347,00±9,28 b

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Örnekleme zamanları açısından kontrol grubunda ortalama canlı ağırlığın 0. güne göre 3. ve 6. haftalarda arttığı (p<0,05) belirlenirken, hipotiroid grubunda söz konusu değerin 3. haftada 0. güne göre yüksek (p<0,05) olduğu gözlendi. Hipertiroid grubunda ise örnekleme zamanları arasında istatistiki bir önem bulunmadı.

Çalışmada 3. haftada kontrol grubununkine göre hipertiroid grubunda, 6. haftada ise yine kontrol grubununkine olmak üzere hem hipotiroid hem de hipertiroid gruplarında ortalama canlı ağırlıkta azalma (p<0,05) kaydedildi (Çizelge ve Şekil 3.1).

Şekil 3.1. Tüm gruplara ait canlı ağırlık (g) değerleri (x̄±SEM, n=7).



3.2 Tüm gruplara ait yem tüketimi (g) değerleri (x̄±SEM, kafes/gün).

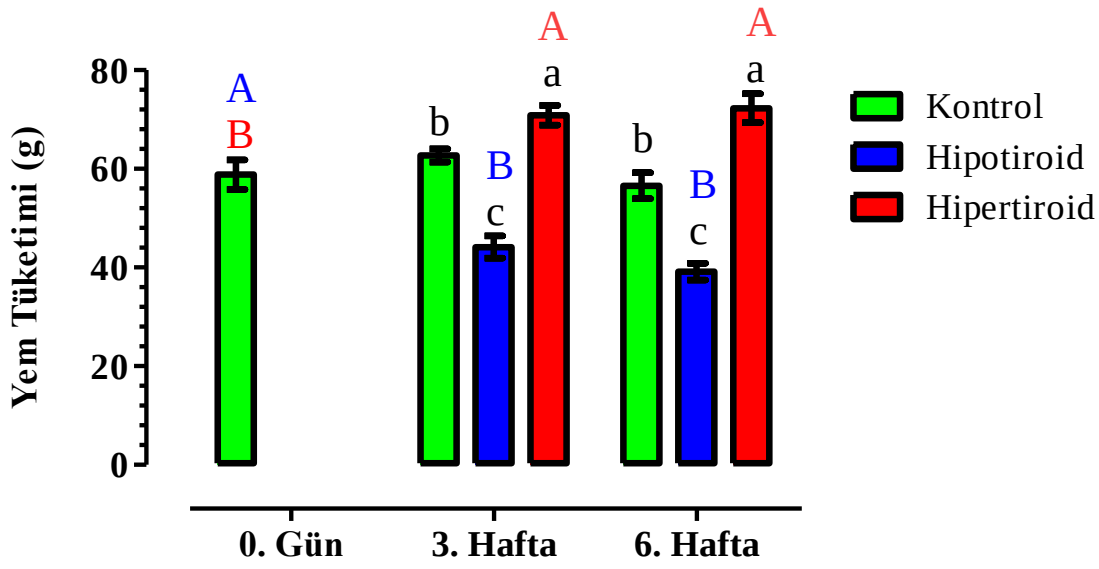
Yem Tüketimi* (g)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	58,83±2,98		62,71±1,32 b	56,57±2,62 b
Hipotiroid		A	44,14±2,24 c, B	39,14±1,71 c, B
Hipertiroid		B	70,86±2,01 a, A	72,29±2,91 a, A

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.
* Kafes (2 rat) başına tüketilen yem miktarları sunulmaktadır.

Hipotiroidizm grubunda, 0. güne göre 3. ve 6. haftalardaki ortalama yem tüketimleri azalırken (p<0,05), aynı örnekleme zamanlarında hipertiroid grupta artış (p<0,05) meydana geldi.

Çalışmada, gerek 3. ve gerekse 6. haftada belirlenen ortalama yem tüketimi her üç grup arasında farklılık arz ederken (p<0,05), en yüksek yem tüketimi hipertiroid, en düşük yem tüketimi ise hipotiroid grubunda gerçekleşti (Çizelge ve Şekil 3.1).

Şekil 3.2. Tüm gruplara ait yem tüketimi (g) değerleri (x̄±SEM, kafes/gün).



3.1 Tiroid Hormon Düzeyleri

Çizelge 3.1.1. Tüm gruplara ait serum TSH (µIU/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

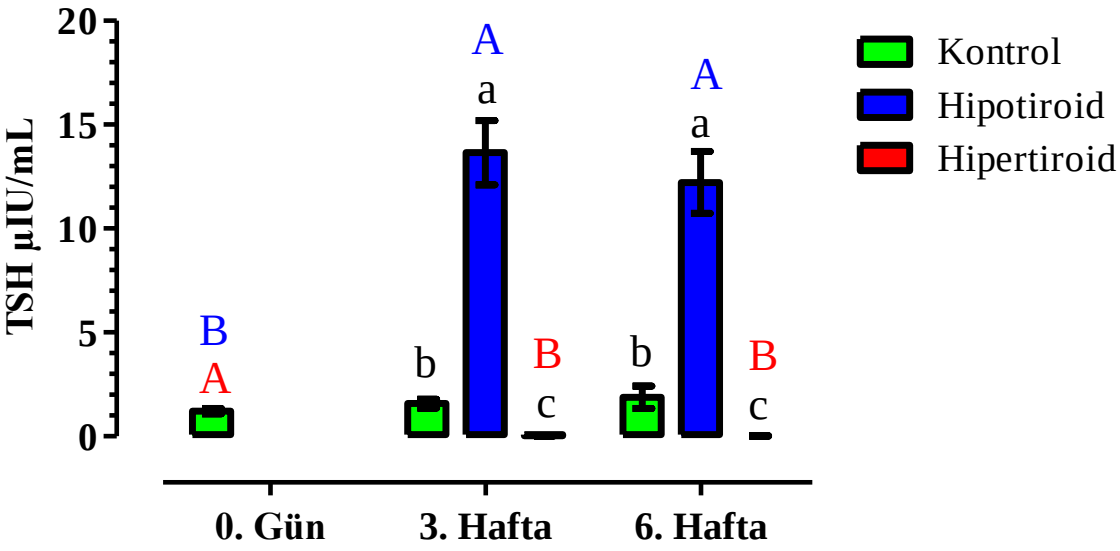
TSH (µIU/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	1,2±0,1		1,6±0,2 b	1,9±0,5 b
Hipotiroid		B	13,7±1,5 a, A	12,2±1,5 a, A
Hipertiroid		A	0,02±0,003 c, B	0,02±0,004 c, B

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Çalışmada serum ortalama TSH değeri, kontrol grubunda örnekleme zamanları arasında farklılık arz etmezken, hipotiroid grubunda 0. güne göre 3. ve 6. haftalarda artma (p<0,05), hipertiroid grubunda ise azalma (p<0,05) gösterdi.

Araştırmada, 3. ve 6. haftalarda sözkonusu değer her üç grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunurken (p<0,05), aynı örnekleme zamanlarında en yüksek değer hipotiroid, en düşük değer ise hipertiroid grubunda belirlendi (Çizelge ve Şekil 3.1.1).

Şekil 3.1.1. Tüm gruplara ait serum TSH (µIU/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.1.2. Tüm gruplara ait serum TT3 (ng/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

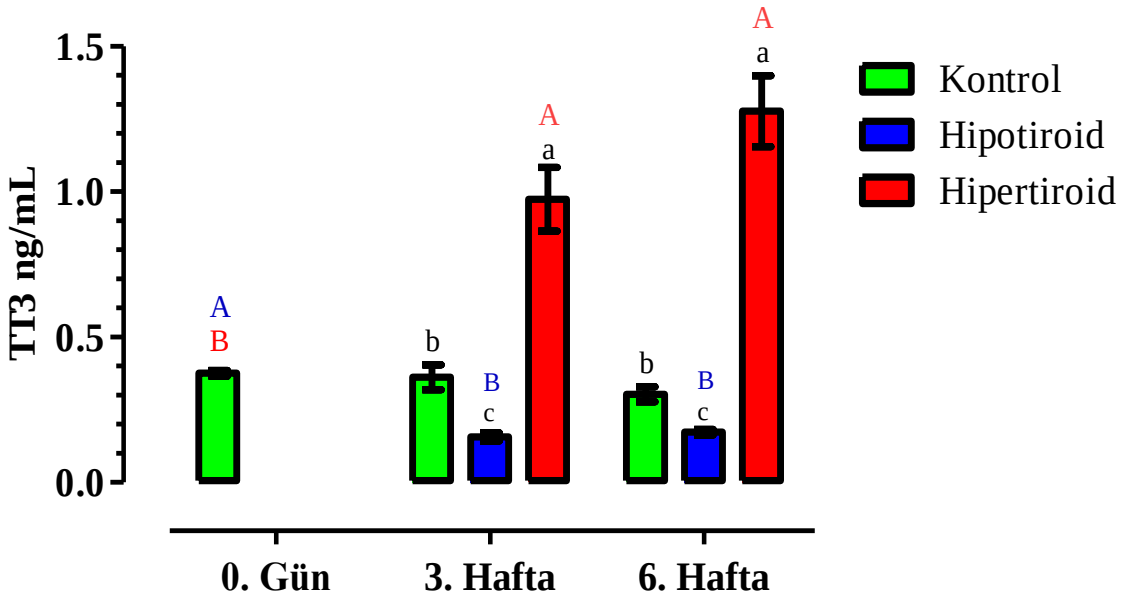
TT3 (ng/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	0,4±0,01		0,4±0,04 b	0,3±0,03 b
Hipotiroid		A	0,2±0,01 c, B	0,2±0,01 c, B
Hipertiroid		B	1±0,1 a, A	1,3±0,1 a, A

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Serum ortalama TT3 düzeyi açısından kontrol grubunda örnekleme zamanları arasında değişiklik gözlenmezken, hipotiroid grubunda 0. güne göre 3. ve 6. haftalarda azalma, hipertiroid grubunda ise artma belirlendi (p<0,05).

Sözkonusu parametre açısından gerek 3. ve gerekse 6. haftalarda gruplararası farklılık önem arz ederken (p<0,05), hem 3. hem de 6. haftalarda en yüksek değer hipertiroid, en düşük değer ise hipotiroid grubuna aitti (Çizelge ve Şekil 3.1.2).

Şekil 3.1.2. Tüm gruplara ait serum TT3 (ng/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.1.3. Tüm gruplara ait serum fT3 (pg/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

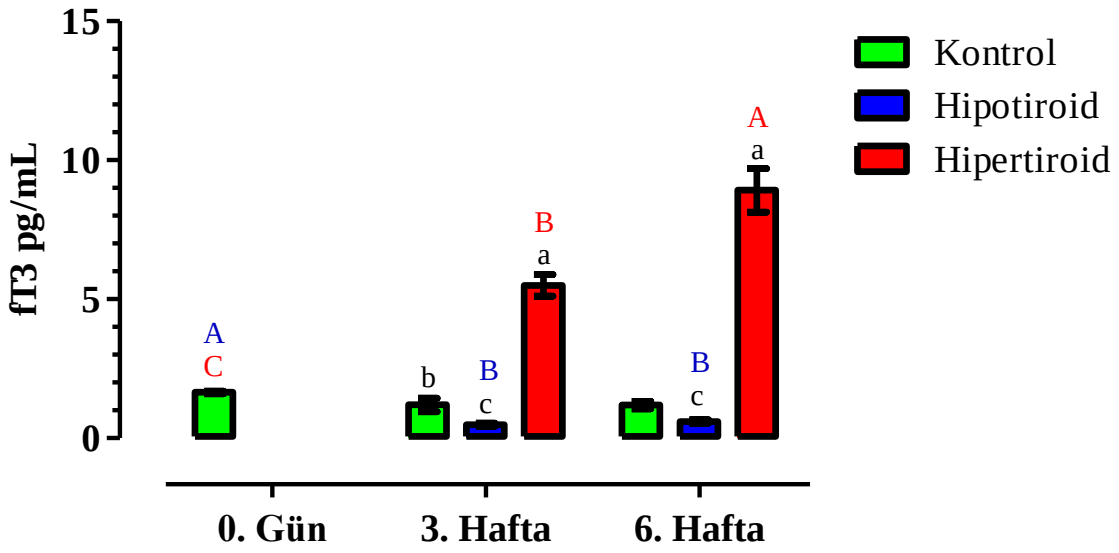
fT3 (pg/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	1,6±0,1		1,2±0,2 b	1,2±0,1 b
Hipotiroid		A	0,5±0,1 c, B	0,6±0,1 c, B
Hipertiroid		C	5,5±0,4 a, B	8,9±0,8 a, A

A, B, C; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Serum ortalama fT3 değerleri, örnekleme zamanları arasında kontrol grubunda istatistiki farklılık göstermezken, hipotiroid grubunda 0. günkü değere göre 3. ve 6. haftalarda azaldı (p<0,05); hipertiroid grubunda ise arttı (p<0,05). Hipertiroid grubunda sözkonusu parametre düzeyindeki artış tüm örnekleme zamanları arasında önemliydi ve en yüksek değer 6. haftada belirlendi (p<0,05).

Serum ortalama fT3 düzeyleri açısından gerek 3. ve gerekse 6. haftalarda belirlenen gruplararası farklılık önemliydi (p<0,05). fT3 değerleri hem 3. hem de 6. haftalarda kontrol grubununkine göre hipotiroid grubunda azalırken, hipertiroid grubunda arttı (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.1.3).

Şekil 3.1.3. Tüm gruplara ait serum fT3 (pg/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.1.4. Tüm gruplara ait serum TT4 (µg/dL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

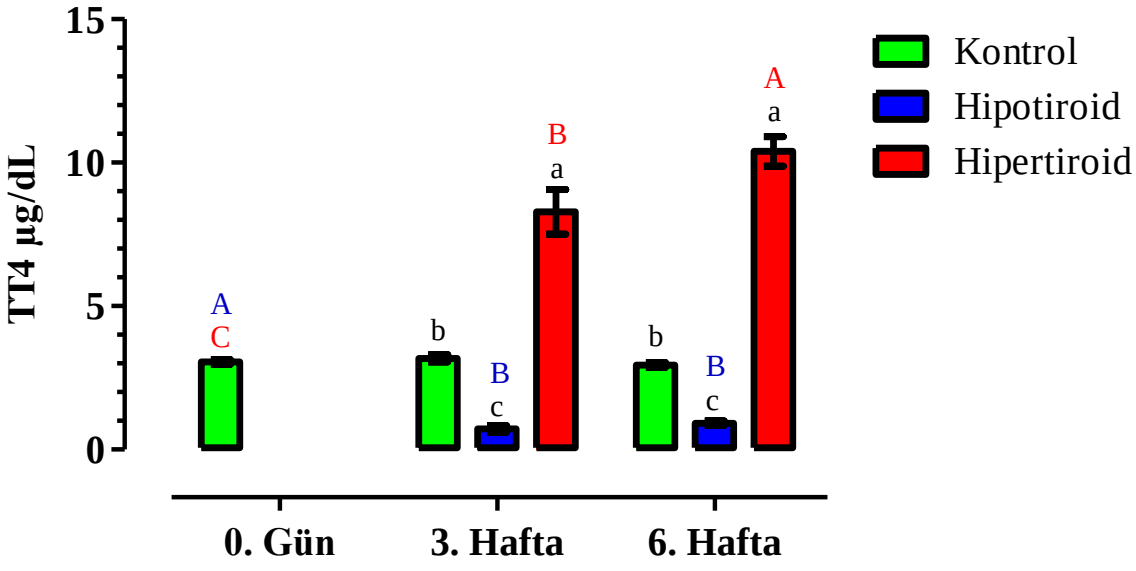
TT4 (µg/dL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	3,1±0,1		3,2±0,1 b	2,9±0,1 b
Hipotiroid		A	0,7±0,1 c, B	0,9±0,1 c, B
Hipertiroid		C	8,3±0,8 a, B	10,4±0,5 a, A

A, B, C; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Serum ortalama TT4 düzeyleri, 0. gün değerlerine göre 3. ve 6. haftalarda hipotiroid grubunda azalırken, hipertiroid grubunda arttı (p<0,05). Hipertiroid grubundaki bu artış 0. günküne göre 3. haftada, 3. haftadakine göre de 6. haftada önemliydi (p<0,05).

Sözkonusu parametre açısından, gerek 3. ve gerekse 6. haftalarda belirlenen gruplararası farklılık önem arz ederken (p<0,05); kontrol grubununkine göre 3. ve 6. haftalarda hipotiroid grubundaki azalma, hipertiroid grubundaki artma istatistiksel olarak öneme sahipti (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.1.4).

Şekil 3.1.4. Tüm gruplara ait serum TT4 (µg/dL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.1.5 Tüm gruplara ait serum fT4 (ng/dL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

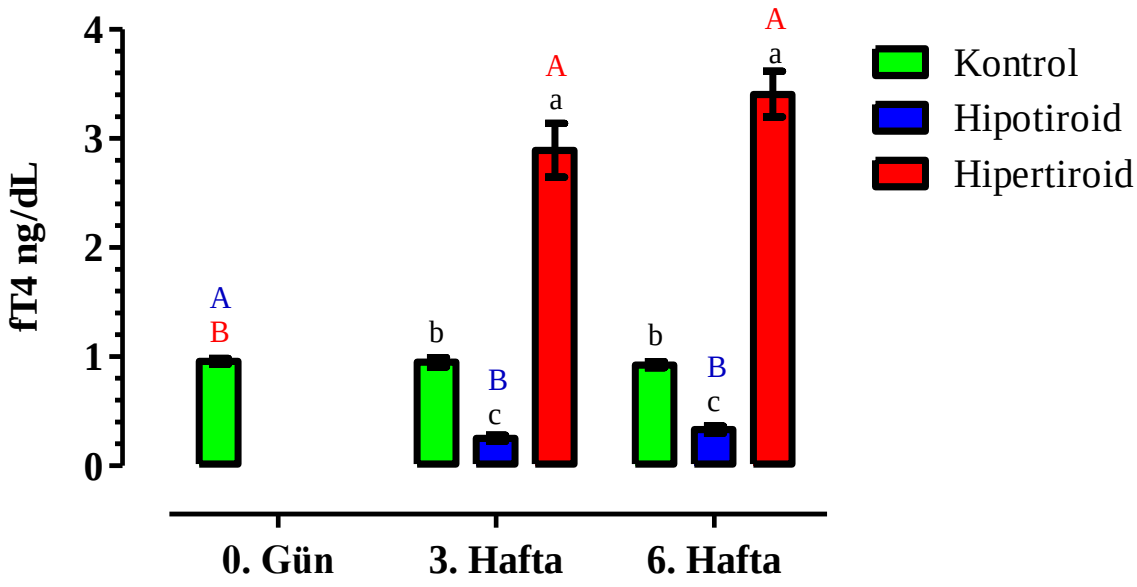
fT4 (ng/dL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	1±0,03		1±0,04 b	1±0,03 b
Hipotiroid		A	0,3±0,003 c, B	0,3±0,003 c, B
Hipertiroid		B	2,9±0,3 a, A	3,4±0,2 a, A

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Serum ortalama fT4 değerleri, örnekleme zamanları arasında kontrol grubunda farklılık göstermezken; 0. gün değerine göre hipotiroid grubunda azalmış, hipertiroid grubunda ise artmıştır (p<0,05).

İncelenen parametre açısından aynı örnekleme zamanlarında belirlenen gruplararası farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Üçüncü ve 6. haftalarda kontrol grubununkine göre hipotiroid grubunda azalma, hipertiroid grubunda ise artma belirlenmiştir (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.1.5).

Şekil 3.1.5 Tüm gruplara ait serum fT4 (ng/dL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



3.2 Oksidatif Stres Parametreleri

Çizelge 3.2.1. Tüm gruplara ait plazma TBARS (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).

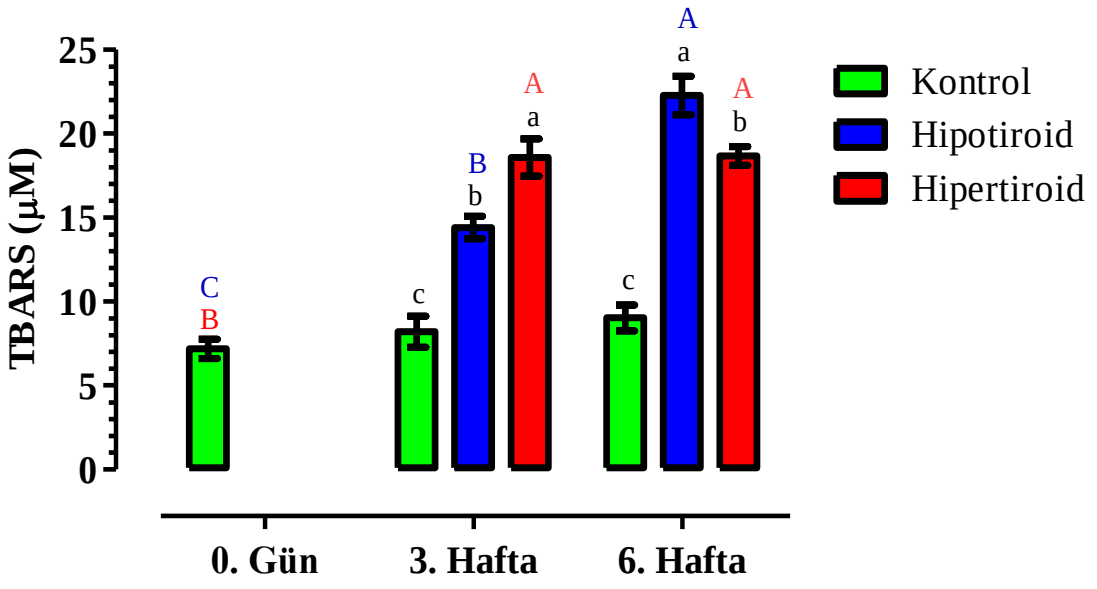
TBARS (µM)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	7,18±0,58		8,20±0,93 c	9,03±0,78 c
Hipotiroid		C	14,41±0,67 b, B	22,28±1,15 a, A
Hipertiroid		B	18,57±1,12 a, A	18,67±0,56 b, A

A, B, C; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama TBARS düzeyi kontrol grubunda 3. ve 6. haftalarda yükselme eğiliminde olmasına karşın, bu yükseliş istatistiki öneme sahip değildi. Sözkonusu parametre düzeyinin 0. gün değerine göre 3. ve 6. haftalarda her iki deneme grubunda da arttığı (p<0,05) bu artışın hipotiroid grubunda süreklilik arz ettiği gözlendi.

Plazma TBARS değerleri açısından aynı örnekleme zamanlarında belirlenen gruplararası farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). İncelenen değer, kontrol grubununkine göre her iki deneme grubunda da 3. ve 6. haftalarda önemli düzeyde (p<0,05) artış gösterirken, hipotiroid grubunda 6. haftada en yüksek düzeye ulaşmıştır (Çizelge ve Şekil 3.2.1).

Şekil 3.2.1. Tüm gruplara ait plazma TBARS (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.2.2. Tüm gruplara ait plazma NO (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).

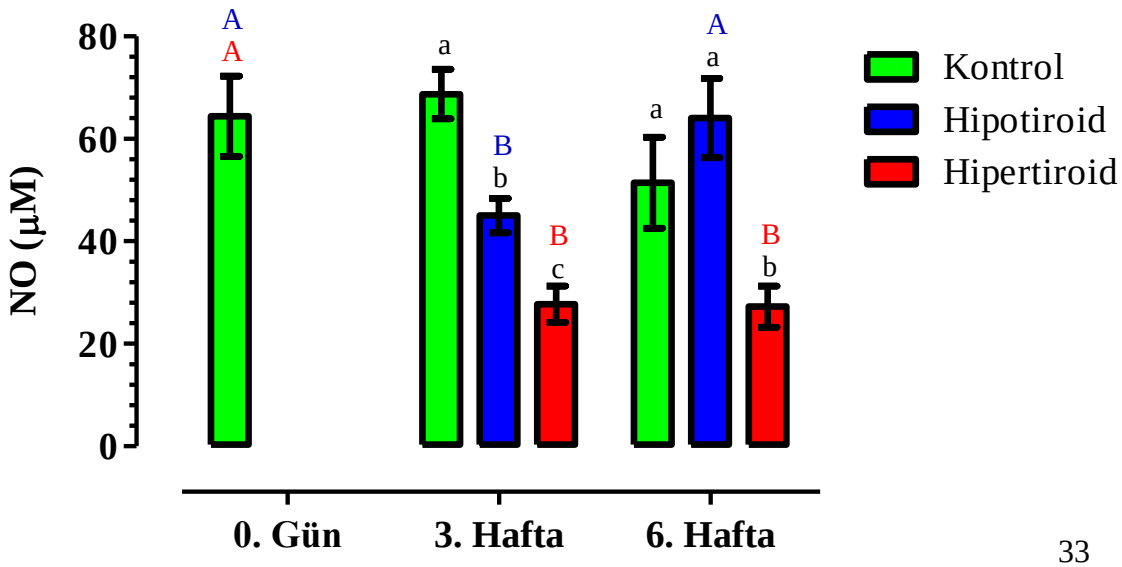
NO (µM)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	64,41±7,82		68,73±4,85 a	51,45±8,88 a
Hipotiroid		A	45,04±3,34 b, B	64,07±7,73 a, A
Hipertiroid		A	27,75±3,53 c, B	27,27±4,05 b, B

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama NO değerleri, kontrol grubunda örnekleme zamanları arasında farklılık göstermezken; hipotiroid grubunda 0. gün değerine göre 3. haftada düşmüş (p<0,05), 6. haftada ise yine 0. gün değerine yakın olarak belirlenmiş; hipertiroid grubunda ise gerek 3. gerekse 6. haftalarda aynı düzeyde azalmıştır (p<0,05). Çalışmada en düşük NO değerleri 3. ve 6. haftalarda hipertiroid grubunda belirlenmiştir.

Sözkonusu parametre açısından 3. haftada belirlenen gruplararası farklılık önemli bulunurken, kontrol grubununkine göre deneme gruplarındaki; deneme grupları arasında ise hipotiroid grubununkine göre hipertiroid grubundaki NO düzeylerinde belirlenen azalma istatistiki önem arz etmiştir (p<0,05). Altıncı haftada ise NO ortalama düzeyi hipertiroid grubunda diğer gruplarınkine göre düşük (p<0,05) olarak bulunurken, çalışmada gerek 3. gerekse 6. haftada en düşük (p<0,05) NO düzeyi hipertiroid grubunda belirlenmiştir (Çizelge ve Şekil 3.2.2).

Şekil 3.2.2. Tüm gruplara ait plazma NO (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.2.3. Tüm gruplara ait plazma 8-OHdG (pg/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

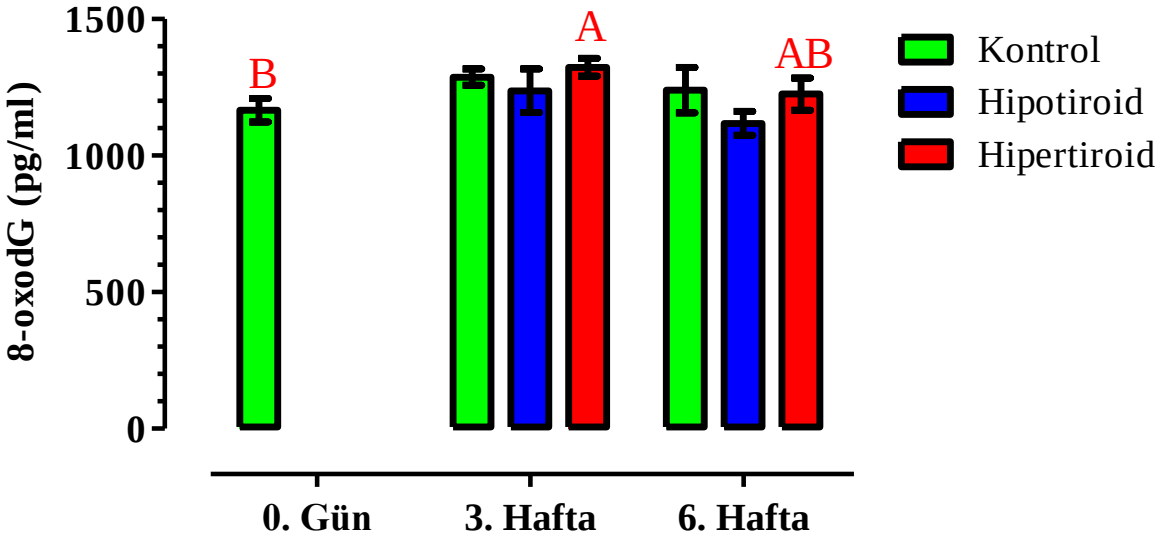
8-OHdG (pg/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	1166,17±43,37		1287,17±29,81	1240,17±83,39
Hipotiroid			1237,33±80,31	1117,83±43,74
Hipertiroid		B	1323,50±32,84 A	1225,33±59,17 AB

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

DNA hasarı belirteci plazma 8-OHdG düzeylerinde, kontrol ve hipotiroid gruplarında 0. güne göre 3. ve 6. haftalarda belirlenen yükseliş önem arz etmezken, hipertiroid grubunda 0. güne göre 3. haftadaki artış önemli bulunmuştur (p<0,05).

Sözkonusu değer açısından aynı örnekleme zamanlarında gruplararası istatistiki önem belirlenmemiştir (Çizelge ve Şekil 3.2.3).

Şekil 3.2.3. Tüm gruplara ait plazma 8-OHdG (pg/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



3.3 Antioksidan Sistem Parametreleri

Çizelge 3.3.1. Tüm gruplara ait plazma SOD (U/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

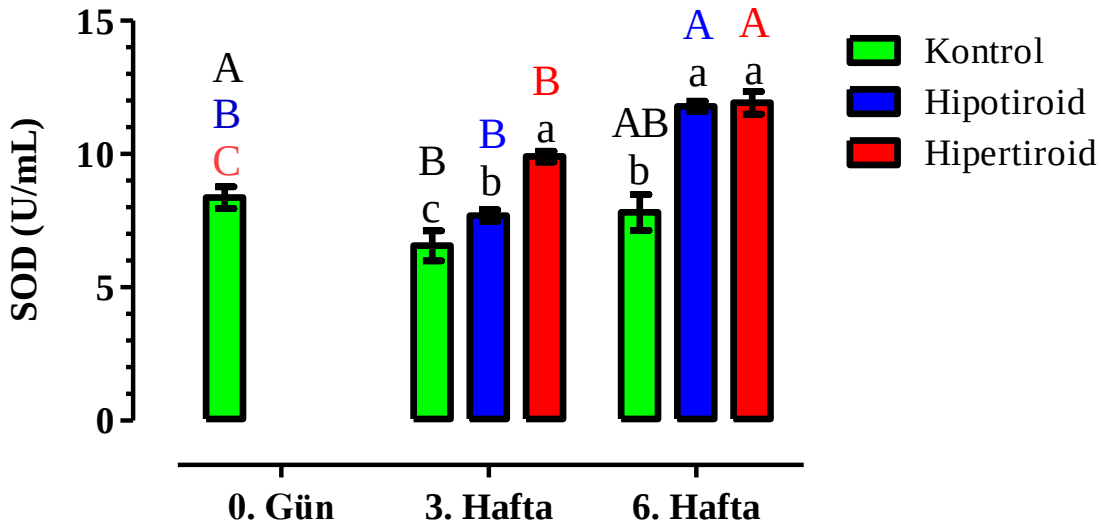
SOD (U/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	8,37±0,41	A	6,56±0,57 c, B	7,81±0,67 b, AB
Hipotiroid		B	7,69±0,23 b, B	11,78±0,20 a, A
Hipertiroid		C	9,91±0,20 a, B	11,92±0,42 a, A

A, B, C; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b, c; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama SOD değerleri kontrol grubunda 0. güne göre 3. ve 6. haftalarda azalırken, 3. haftadaki düşüş önemli bulunmuştur (p<0,05). Hipotiroid grubunda SOD değeri 0. güne göre 6. haftada artmıştır (p<0,05). Hipertiroid grubunda ise sözkonusu değer 0. güne göre 3. haftada, 3. haftadakine göre de 6. haftada artış göstermiştir (p<0,05).

Gruplararası değerlendirmede kontrol grubununkine göre gerek hipotiroid gerekse hipertiroid grubunda 3. ve 6. haftalardaki SOD artışı önemli bulunmuştur (p<0,05). SOD değeri 3. haftada hipotiroid grubununkine göre hipertiroid grubunda yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.3.1).

Şekil 3.3.1. Tüm gruplara ait plazma SOD (U/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.3.2. Tüm gruplara ait plazma CAT (nmol/dk/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

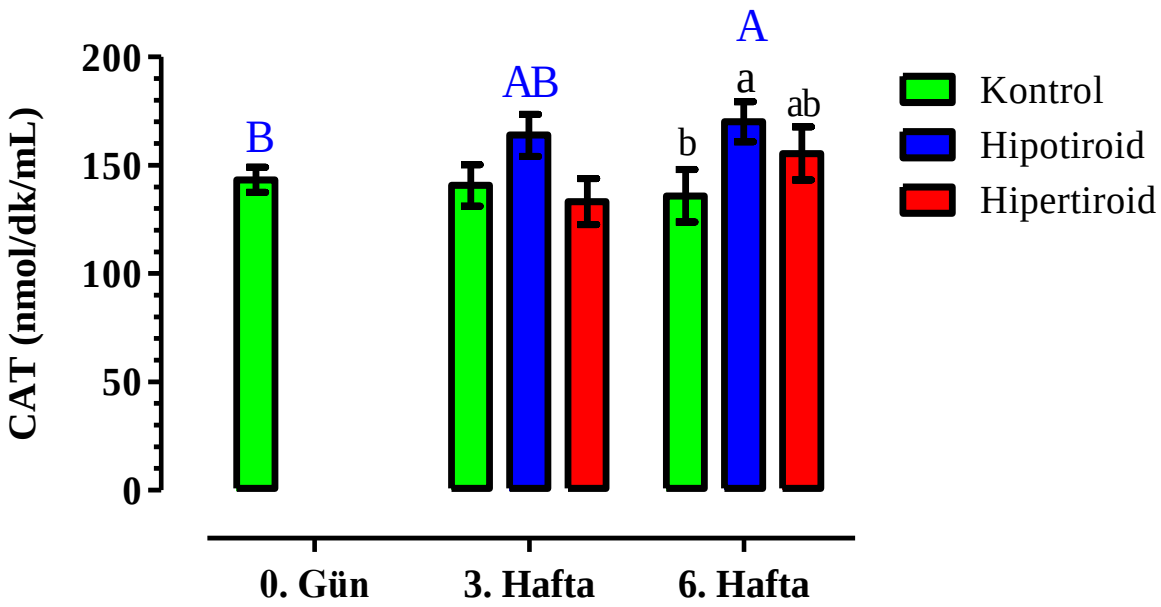
CAT (nmol/dk/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	143,31±5,78	B	140,77±9,57	135,86±12,11 b
Hipotiroid			163,94±9,74 AB	170,14±9,23 a, A
Hipertiroid			133,30±10,66	155,53±12,30 ab

A, B, C; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama CAT değeri hipotiroid grubunda 0. gün değerine göre 6. haftada yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Gruplararası değerlendirmede ise 6. haftada kontrol grubununkine göre her iki deneme grubunda da plazma CAT düzeylerinde görülen artışın, hipotiroid grubunda istatistiki öneme sahip olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.3.2).

Şekil 3.3.2. Tüm gruplara ait plazma CAT (nmol/dk/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.3.3. Tüm gruplara ait plazma GSH-Px (nmol/dk/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).

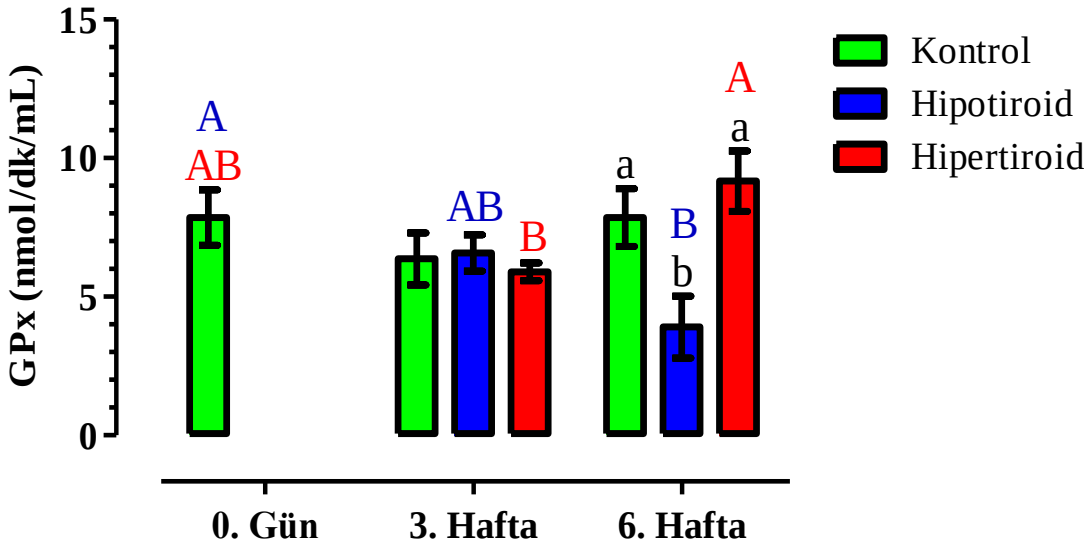
GSH-Px (nmol/dk/mL)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	7,86±1,01		6,37±0,94	7,86±1,04 a
Hipotiroid		A	6,58±0,65 AB	3,91±1,12 b, B
Hipertiroid		AB	5,90±0,32 B	9,17±1,09 a, A

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama GSH-Px düzeyi hipotiroid grubunda 0. gün değerine göre 6. haftada düşük, 3. hafta değerine göre 6. haftada hipertiroid grubunda yüksek olarak belirlenmiştir (p<0,05).

Gruplararası değerlendirmede ise sözkonusu parametre açısından aynı örnekleme zamanlarında, kontrol ve hipertiroid grupları arasında bir farklılık gözlenmezken; 6. haftada hipotiroid grubunda belirlenen plazma GSH-Px değeri aynı örnekleme zamanında diğer gruplarınkine göre istatistiki olarak düşüktü (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.3.3).

Şekil 3.3.3. Tüm gruplara ait plazma GSH-Px (nmol/dk/mL) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.3.4. Tüm gruplara ait plazma total GSH (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).

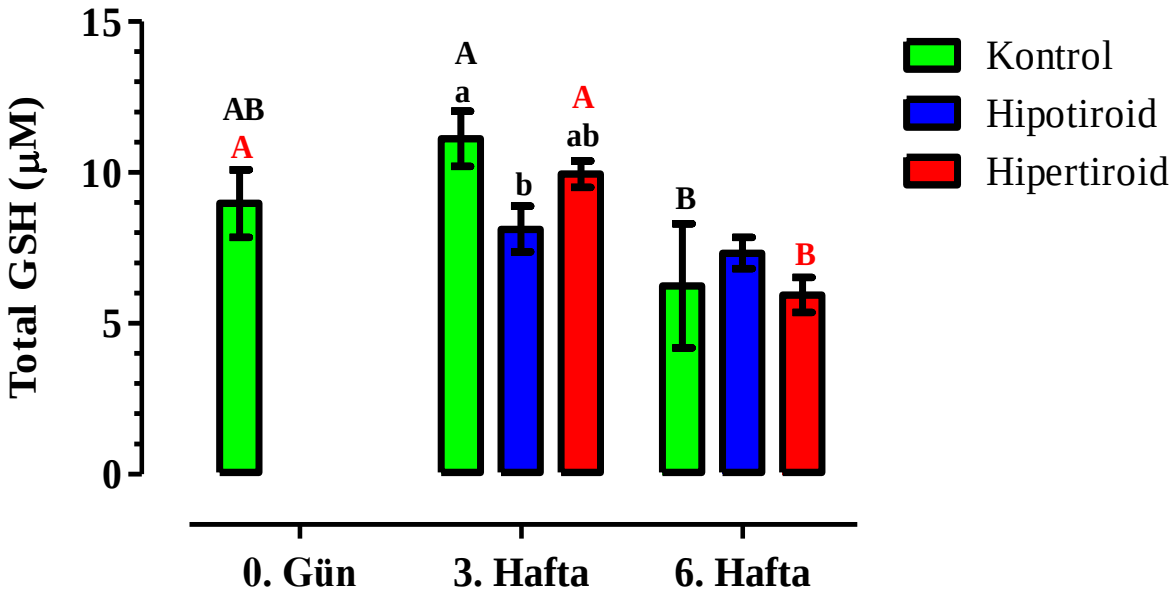
Total GSH (µM)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	8,98±1,12	AB	11,12±0,91 a, A	6,24±2,06 B
Hipotiroid			8,12±0,76 b	7,33±0,52
Hipertiroid		A	9,95±0,44 ab, A	5,94±0,58 B

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma total GSH düzeyinin kontrol grubunda 3. hafta değerine göre 6. haftada azalması önemliydi (p<0,05). İncelenen parametre açısından hipotiroid grubunda örnekleme zamanları arasında önemli bir farklılık gözlenmezken; hipertiroid grubunda hem 0. gün, hem de 3. hafta değerlerine göre 6. haftada belirlenen azalma istatistiki öneme sahipti (p<0,05).

Gruplararası değerlendirmede ise 3. haftada hipotiroid grubunda belirlenen plazma toplam GSH düzeyinin kontrol grubununkine göre düşük olduğu görüldü (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.3.4).

Şekil 3.3.4. Tüm gruplara ait plazma total GSH (µM) değerleri (x̄±SEM, n=7).



Çizelge 3.3.5.Tüm gruplara ait plazma TAS (mmolTroloxEquiv/L) değerleri (x̄±SEM, n=7).

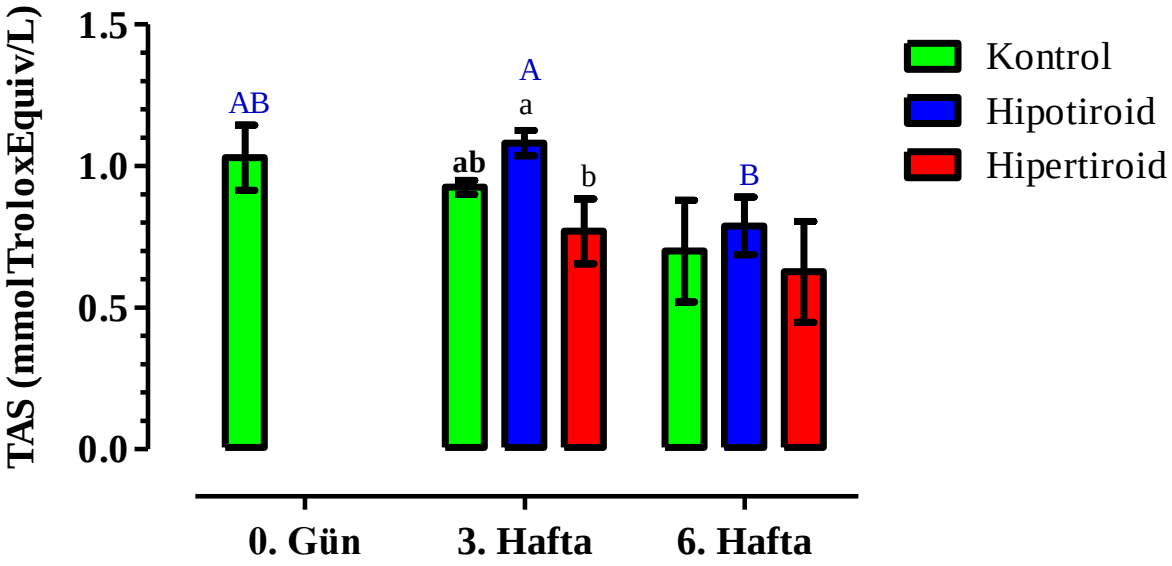
TAS (mmolTroloxEquiv/L)	0.Gün(♦)		3.Hafta	6.Hafta
Kontrol	1,03±0,12	AB	0,93±0,02 ab	0,70±0,18
Hipotiroid			1,08±0,04 a, A	0,79±0,10 B
Hipertiroid			0,77±0,12 b	0,63±0,18

A, B; Aynı satırdaki farklı harfler grup içi istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
a, b; Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arası istatistiki önemi belirtmektedir (p<0,05).
(♦) 0.gün değeri her üç grup için ortaktır.

Plazma ortalama TAS düzeyi hipotiroid grubunda 3. hafta değerine göre 6. haftada azaldı (p<0,05).

Gruplararası değerlendirmede, 3. haftada belirlenen plazma TAS düzeyinin hipertiroid grubununkine göre hipotiroid grubunda yüksek olduğu belirlendi (p<0,05) (Çizelge ve Şekil 3.3.5).

Şekil 3.3.5. Tüm gruplara ait plazma TAS (mmolTroloxEquiv/L) değerleri (x̄±SEM, n=7).



4. TARTIŞMA

Hipotiroidizm durumunda yavaşlayan ve hipertiroidizm durumunda hızlanan bazal metabolizma, insan ve çeşitli hayvanlardaki reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan savunma sistemi dengesinde değişmelere sebep olmaktadır. (Hoch 1976, Wrutniak-Cabello ve ark 2001, Venditti ve Di Meo 2006, Cano-Europa ve ark 2012). Antioksidan savunma sisteminin zayıflaması durumunda oksidatif stres artışı ve buna bağlı olarak lipid, protein ve DNA üzerinde oksidatif hasarların meydana geldiği bilinmektedir (Kalyanaraman 2013).

Tiroglobulinlerdeki tirozin rezidülerinin TPO aracılı iyodinasyonunu inhibe ederek etkisini gösteren, tiyoüre türevi antitiroid bir ajan olan propiltiourasil (PTU) ile bir iyodotironin olan L-tiroksin (L-T4), tiroid hormonlarının metabolizma üzerindeki genetik veya genetik olmayan etkilerini incelemek için deneysel amaçlarla ya da tiroide bağlı hastalıklarda tedavi amacı ile çeşitli hayvan ve insanlarda sıklıkla kullanılmaktadır (Manna ve ark 2013, Bianco ve ark 2014). Hipotiroidizm ve hipertiroidizm oluşturmak için, PTU ve L-T4' ün oral yolla uygulanması, günlük enjeksiyon yöntemine göre daha yavaş etki göstermekte, dolayısıyla daha uzun uygulama süresi gerektirmektedir. Bu açıdan, oral uygulama dezavantajlı gözükse de, günlük plazma hormon konsantrasyonlarındaki büyük dalgalanmaları tetiklememesi sebebiyle avantajlı bir metot olarak uygulanmaktadır (Guerrero ve ark 1999). Bu nedenle sunulan araştırmada, ratlarda deneysel olarak hipotiroidizm oluşturmak için PTU ve hipertiroidizm oluşturmak için de L-T4 oral olarak uygulanmış ve hayvanların kan plazmasında oksidan ve antioksidan sistem ile tiroid bezi hormonlarına ait bazı parametrelere ilişkin değerlerde meydana gelebilecek değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmada, elde edilen bulgulara göre hipotiroidizm oluşturulan grupta serum TSH düzeyinin artması (Çizelge ve Şekil 3.1.1), TT3 (Çizelge ve Şekil 3.1.2), fT3 (Çizelge ve Şekil 3.1.3), TT4 (Çizelge ve Şekil 3.1.4) ve fT4 (Çizelge ve Şekil 3.1.5) düzeylerinin azalması, hipertiroidizm oluşturulan grupta ise serum TSH düzeyinin azalması (Çizelge ve Şekil 3.1.1), TT3 (Çizelge ve Şekil 3.1.2), fT3 (Çizelge ve Şekil 3.1.3), TT4 (Çizelge ve Şekil 3.1.4) ve fT4 (Çizelge ve Şekil 3.1.5) düzeylerinin artması çalışmada hedeflenen deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin gerçekleştiğini teyit etmektedir. Nitekim, Rondeel ve ark (1992)

Wistar ırkı ratların içme sularına %0,1 PTU, %0,05 ve %0,1 MMI ilave ederek ve tiroidoektomi operasyonu yaparak oluşturdukları deneysel hipotiroidizm modellerinde, 3 hafta sonunda serum TSH miktarının arttığını, serum T3 ve T4 seviyelerinin ise azaldığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, Messarah ve ark (2011) tarafından %0,0012 L-T4 uygulaması ile hipertiroidizm oluşturulan Wistar ırkı ratlarda, plazma T3 ve T4 düzeylerinin kontrol grubununkine göre arttığını belirtmişlerdir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, bu çalışmaların sonuçlarıyla uyum içerisindedir. Ayrıca, 8, 17, 30, 56 ve 108 haftalık Sprague-Dawley ırkı ratlarda, tiroid hormon fonksiyonlarının ve serum T3 ile T4 düzeylerinin yaşa bağlı olarak azaldığı da bildirilmektedir (Rao-Rupanagudi ve ark 1992). Bu çalışmada ise, kontrol grupları dikkate alındığında 12 haftalıktan (0. gün) 18 haftalığa (6. hafta) kadar olan ratların tiroid hormon düzeylerinde yaşa bağlı bir farklılık saptanmamıştır. İlave olarak, 3. ve 6. haftalarda hipertiroid grupların serum fT3 ve TT4 değerlerinde gözlenen artışların, L-T4 uygulamasının sürekliliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tiroid hormon metabolizmasında meydana gelen bozulmalar, ratların amigdala ve hipokampüs bölgelerinde oksidatif hasara sebep olarak davranışsal bozukluklara yol açmaktadır (Cano-Europa ve ark 2008, Kandır ve Cano-Europa 2014). Hipertiroidizm durumundaki ratlarda fiziksel aktivite artışı, anksiyete, agresyon (Singhal ve Rastogi 1981) ve kanibalismus (Lu ve Anderson 1996) beklenen bir olgudur. Sunulan çalışmada özellikle süregelen hipertiroidizm durumunun, ratlarda anksiyete, aşırı uyarılma, saldırgan tutum gibi normal olmayan psikolojik davranışları artırdığı gözlenmiştir. Nitekim uygulama süresinin uzamasına bağlı olarak artış gösteren bu davranış bozuklukları sonucunda, 6. hafta hipertiroid grubunda kanibalismus olgusu ile de karşılaşılmıştır.

Çalışmada, 3. ve 6. hafta hipertiroid grubu ile 6. hafta hipotiroid grubundaki ratların ortalama canlı ağırlıkları kontrol grubununkine göre önemli düzeyde ($p<0,05$) düşük bulunmuştur (Çizelge ve Şekil 3.1). Ratların yem tüketim değerleri ise diğer gruplar ile karşılaştırıldığında hipotiroidizm oluşturulan grupta azalmış, hipertiroidizm grubunda ise artmıştır (Çizelge ve Şekil 3.2). Hipotiroidizm vakalarının obezite ile ilişkilendirildiği (Bastemir ve ark 2007, Verma ve ark 2008) bildirimler olmasına karşın; ratlarda toplam enerji tüketiminin fiziksel aktiviteden

bağımsız olarak, hipotiroidizm durumunda azaldığı, hipertiroidizm durumunda ise arttığı (Klieverik ve ark 2009a), hipotiroidizmin şiddetli olduğu durumlarda canlı ağırlık kayıpları şekillendiği (Keçeci 1993), hipertiroidizmde hiperfaji durumuna rağmen, canlı ağırlık kaybı meydana geldiği (Biondi 2010), ratlarda hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmin canlı ağırlık artışını olumsuz etkilediği (Pamplona ve ark 1999, Lopez-Torres ve ark 2000), standart rat yemi ile beslenen Wistar ırkı ratlarda, metabolize edilebilir enerji alımlarının ve enerji tüketimlerinin, PTU aracılı hipotiroidizmde azaldığı, T3 aracılı hipertiroidizmde ise arttığı (Iossa ve ark 2001), ratlarda PTU uygulamasının doza bağımlı olarak canlı ağırlığı ve gıda alımını azalttığı (Nambiar ve ark 2014), L-T4 uygulamasının canlı ağırlık kaybına yol açtığı (Shinohara ve ark 2000) yönündeki bildirimler, bu çalışmada elde edilen bulgular ile uyum içindedir. Hipotalamus – hipofiz – tiroid hattı, vücudun enerji metabolizmasını gerek sentral gerekse periferal düzeyde kontrol altında tutmaktadır. Aynı zamanda, tiroid hormonları metabolizmasında gelişen fonksiyon bozukluklarının, adipoz doku üzerine olan etkileri neticesinde, bu dokudan salgılanan, iştah ve vücut ağırlığının ayarlanması gibi fizyolojik fonksiyonları bulunan, otokrin, parakrin, endokrin etkilere sahip, leptin, ghrelin, adiponektin, vaspin, visfatin gibi adipositokinlerin oranlarında da düzensizliklere sebep olmaktadır (Iossa ve ark 2001, Iglesias ve Diez 2007, Cinar ve Gurlek 2013). Nitekim Iossa ve ark (2001) serum leptin düzeylerinin hipotiroid ratlarda yükseldiğini, hipertiroid ratlarda ise düştüğünü belirterek, hipotiroid hayvanların lipid kazanım/lipid alım oranlarındaki artışa rağmen, bu artışın hipertiroid ratlarda meydana gelmediğine dikkat çekmişlerdir.

Ratlarda oluşturulan deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizm için beklenen bu durumların fizyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, tiroid hormonlarının hipotalamusun arkuat paraventriküler nükleusu ile adipositokinler üzerine olan sentral ve periferal etkileri, hatta bunların negatif ya da pozitif geri bildirim mekanizmaları gibi karşılıklı etkileşimleri neticesinde, oreksijenik ve anoreksijenik yolaklarda meydana getirdikleri aktivasyon ve inhibisyonlar aracılığı ile açıklanabilir (Amin ve ark 2011, Luvizotto ve ark 2012)

Yaşlanmaya bağlı olarak, ratlarda antioksidan kapasitenin azaldığı (Sivonova ve ark 2007) ve oksidatif hasarın artabileceği (Rikans ve Hornbrook 1997)

bildirilmesine rağmen, çalışmada zamana bağlı olarak kontrol grubunun oksidan/antioksidan dengesinde genel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durumun, kullanılan ratların orta yaş aralığında olmaları, yaş aralıklarının birbirlerine yakın olması ve ölçüm yapılan zaman diliminin 6 haftalık bir süreyle sınırlı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm durumlarında, lipid peroksidasyonunun çeşitli organ ve dokular ile serum ve plazmada arttığı, azaldığı ya da hiç değişmediği yönünde literatür bilgiler mevcuttur (Das ve Chainy 2001, Venditti ve Di Meo 2006, Messarah ve ark 2010). Bu çalışmada, hem deneysel hipotiroidizm hem de hipertiroidizm oluşturulmuş ratlarda plazma TBARS (Çizelge ve Şekil 3.2.1) düzeyleri yükselmiş; 3. haftada hipertiroid grubunda, 6. haftada ise hipotiroid grubunda ise en yüksek seviyede kaydedilmiştir. Hipertiroidizmde meydana gelen lipid peroksidasyonu artışı, bazal metabolizmanın hızlanmasına bağlı olarak mitokondriyal solunum zincirinden açığa çıkan serbest radikallere karşı, antioksidan cevabın yetersiz kalması ile açıklanabilir. Çünkü, her ne kadar hipertiroid grubunun plazma SOD (Çizelge ve Şekil 3.3.1) değerlerinin 3. haftada kontrol ve hipotiroid grubu değerlerinden, 6. haftada kontrol grubu değerinden, plazma GSH-Px (Çizelge ve Şekil 3.3.3) değerinin ise 6. hafta hipotiroid grubundan daha yüksek düzeyde olduğu kaydedilmesine karşın, aynı grubun 3. hafta plazma TAS (Çizelge ve Şekil 3.3.5) değerinin daha düşük seviyede olduğu gözlenmiştir. Hipotiroidizm durumunda ise, literatür veride bulunan karşıt görüşlerin nedenleri doku ve organ hassasiyetine, lipid peroksidasyonu ölçüm yöntemlerine, hayvan türüne, uygulama yöntemi farklılıklarına dayandırılmaktadır (Messarah ve ark 2011, Cano-Europa ve ark 2012, Petrulea ve ark 2012). Hipotiroidizmin, lipid ve protein metabolizmasında meydana getirdiği değişimler önemli klinik bulgular olarak dikkat çekmektedir (Pamplona ve ark 1999). Kandaki total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin, serum TSH düzeyi ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve hipotiroidizm durumunda klinik bulgular arasında tanıya yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Abrams ve Grundy 1981, Asvold ve ark 2007). Bu nedenle, bu çalışmada kullanılan ratların plazma kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin de yükselmiş olması kuvvetle muhtemeldir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), hızlı oksitlenen bir lipoproteindir (Slotte ve Gronberg 1990). Hipotiroidizm durumunda, okside lipoproteinlerdeki lipid peroksitleri hidrolize eden enzim olan serum paraoksonaz (PON-1) aktivitesinde de

azalma meydana gelmektedir (Sarandol ve ark 2005). Dolayısıyla, hipotiroidizm durumundaki ratlarda gözlenen lipid peroksidasyon artışı, serum PON-1 enzim aktivitesindeki azalma sonucu, LDL kolesterol seviyesinde meydana gelen artış ve bunların hızlı bir şekilde oksidasyona uğraması ile yorumlanabilir. Bu açıdan, bazal metabolik hızdaki düşüş ile karakterize hipotiroidizm durumunda, uygulama süresine bağlı olarak kontrol grubununkine göre 6. haftada azalan GSH-Px aktivitesi ve 3. haftada azalan total GSH düzeyleri, buna karşın kontrol grubununkine göre 6. haftada artan plazma SOD ve CAT düzeyleri ile 3. haftada artan fakat, 6. haftada azalarak bu farklılığı ortadan kaldıran TAS düzeyleri de bu görüşü destekler niteliktedir. Ayrıca, hipotiroidizm durumunda plazma GSH-Px düzeyinde uygulama süresine bağlı olarak meydana gelen azalmanın, eritrositler ile (Messarah ve ark 2011), karaciğer (Messarah ve ark 2010), kalp ve kas (Venditti ve ark 1997) dokularında hücre içi aktivitesinin artışına bağlı olabileceği de düşünülmektedir.

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm oluşturulan ratlarda, kalbin ventrikülleri, aorta ve vena cava damarları ile renal korteks ve medulla'daki NOS aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, hipertiroidizm durumunda sağ ventrikül haricindeki, incelenen bütün dokularda NOS aktivitesinin arttığı, hipotiroidizm durumunda ise sonuçların heterojen olduğu, sağ ve sol ventriküllerde arttığı, aorta'da düştüğü, vena cava ile renal korteks ve medulla'da yükselme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Quesada ve ark 2002). McAllister ve ark (2005) ise hipotiroidizm ve hipertiroidizm durumundaki ratların aortalarındaki NOS aktivitesinin ötiroid ratlara kıyasla değişmediğini, ancak aortadaki eNOS ve nNOS düzeylerinin hipertiroidizm durumunda hipotiroidizme göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Verma ve ark (2015) insanlarda serum NO seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla hipotiroidizm durumunda arttığını, hipertiroidizm durumunda ise azaldığını bildirmişlerdir. Hipertiroid insanlarda (Hermenegildo ve ark 2002, Arikan ve ark 2007) ve ratlarda (Karabag ve Sozbilir 2011) plazma NO düzeylerinin azalırken, ADMA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Hipotiroidizmde ise plazma NO ve ADMA düzeylerinin etkilenmediği (Hermenegildo ve ark 2002) ya da arttığı (Arikan ve ark 2007) yönünde bildirimler mevcuttur. ADMA, NOS enzimlerinin her 3 formunu da kompetitif olarak inhibe edebilmekte ve intrasellüler bir enzim olan DDAH tarafından büyük bir kısmı sitrülin ve dimetil amin veya mono metilamine parçalanarak metabolize olmaktadır. Dolayısıyla, başlıca etkisi vasküler homeostazisi

sağlanmak olan NO'nun sentezi, ADMA'da meydana gelen artış sebebiyle inhibisyona uğrayabilmektedir (Teerlink 2005). Nitekim, serbest oksijen radikal üretiminin ve lipid peroksidasyonunun artması neticesinde de DDAH aktivitesinde azalma meydana gelebileceği belirtilmektedir (Boger ve ark 2000, Alaçam ve ark 2010). Bu çalışmada, ADMA düzeylerinin belirlenmemiş olması, tiroid hormonları metabolizmasındaki bozulmalar esnasında NO düzeylerinde (Çizelge ve Şekil 3.2.2) meydana gelen değişimlerin ve bunun altında yatan nedenlerin yorumlanması açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Bununla birlikte, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hipotiroidizm grubunda 3. hafta, hipertiroidizm grubunda ise 3. ve 6. haftada plazma NO düzeylerinin azalması, literatür bildirimler ışığında "DDAH aktivitesindeki azalma sonucu katabolizması aksayan ve plazma düzeyi yükselen ADMA'nın, NOS enzimlerinin aktivasyonunu inhibe ederek NO sentezini engellemesine" bağlanabilir. Ayrıca, hipotiroid grubun 6. haftasında NO düzeyinde meydana gelen artışa, süregelen hipotiroidizmde tiroid hormonları düzeyindeki yetersizliğe bağlı faktörler sebebiyle, L-arjinin/ADMA/DDAH yolağında meydana gelebilecek değişimlerin sebep olduğu düşünülebilir. Elde edilen sonuçlara göre, hipotiroidizm ve hipertiroidizmde NO kaynaklı endotelyal fonksiyon bozuklukları ile buna bağlı şekillenen kardiyovasküler sistem hastalıklarının ortaya çıkması muhtemeldir.

Altuntaş (2007) Graves ve Hashimoto tiroidi hastalığı olan bireylerde belirledikleri serum 8-OHdG düzeylerinin, sağlıklı bireylerinkiyle benzer olduğunu belirtmişlerdir. Lopez-Torres ve ark (2000) ratlarda, kardiyak genomik DNA (gDNA) 8-oxodG düzeylerinin hipotiroidizm durumunda, yaklaşık %39 oranında azaldığını, hipertiroidizm durumunda ise herhangi değişim olmadığını bildirmişlerdir. Gredilla ve ark (2001a) OF1 hattı farelerin arka bacak iskelet kaslarındaki 8-oxodG düzeylerinin, gDNA'da hipotiroidizm ve hipertioridizm durumunda azaldığını, buna karşın mitokondriyal DNA (mtDNA)'da her iki durumda da değişmediğini belirtmişlerdir. Serum ve aortik halkada 8-oxodG düzeyinin hipertiroidizm (Moulakakis ve ark (2007) ve hipotiroidizm (Moulakakis ve ark 2008) durumundaki ratlarda yükseldiği bildirilmiştir. Sunulan çalışmada, hipertiroidizm durumunda oksidatif DNA hasarı biyobelirteçi 8-OHdG düzeyleri (Çizelge ve Şekil 3.2.3), beklenen bir sonuç olarak 3. haftada hipertiroid grubunda artmıştır. Ancak, süregelen hipertiroidizm durumunda 8-OHdG düzeylerinin 6.

haftada kontrol grubu değerine gerilediği gözlenmiştir. Uygulama süresinin uzamasına bağlı olarak artan 6. hafta SOD ve GSH-Px aktiviteleri sebebi ile etkili bir şekilde serbest radikal avının sürdürülmesi neticesinde, ROS ve RNS'nin oksidatif DNA hasarına yol açamadan etkisiz hale getirildiği düşünülmektedir. Çalışmada hipotiroidizm oluşturulan grupta da literatür verilerin aksine 8-OHdG düzeyinde önemli bir değişiklik belirlenmemiştir. Gerek literatür bildirimleri arasında, gerekse bu bildirimlerle çalışmada elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıklar; araştırmalardaki deneme süresine, deneme materyaline, uygulama yöntemlerine DNA hasarı ölçüm metotlarına ve üzerinde çalışılan doku ve/veya organlar ile metabolik hız değişiklikleri gibi çok sayıda faktöre bağlı olabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Genel olarak birçok araştırmada olduğu gibi tiroid hormonlarının antioksidan sistem üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda da çok sayıda karşıt görüş mevcuttur. Literatürde, aynı doku ve parametrelerde dahi rastlanabilen birbirine zıt verilerin, hayvanların türlerine, yaşlarına ve/veya kullanılan farklı uygulama yöntemlerine (içme suyuna ilave, intraperitoneal veya subkutan enjeksiyonlar, farklı antitiroid ilaçlar, T3 ve T4 hormonları, doz rejimi ve süreleri gibi) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, çalışmalarda standart oluşturabilme açısından, her ne kadar çeşitli tiroid dernekleri ve konunun uzmanları tarafından, araştırmacılar için kılavuz niteliğinde bilgiler hazırlanmış olsa da, oksidatif stres ölçüm yöntemleri ve tiroid hormonlarının antioksidan savunma sistemi parametreleri üzerine etkileri kapsamında net bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu bağlamda, tiroid hormonları ve oksidatif stres ilişkisinin daha kapsamlı araştırmalarla standardize edilmesi ve fikir birlikteliğinin sağlanması bakımından konunun güncelliğini uzun bir süre daha koruyacağı kanaatine varılmıştır.

Bu araştırmada elde edilen oksidan/antioksidan sistem parametrelerine ait veriler, yukarıda bahsi geçen bazı literatür verilerden farklı olmasına rağmen, birçok literatür veriyle uyum içerisindedir. Literatür bilgide dikkat çekilen, lipid peroksidasyonuna bağlı doku ve organ hasarları ile NO kaynaklı endotelyal hasarların hipotiroidizm ve hipertiroidizm süresince şekillenebileceği göz ardı edilmemelidir. Nitekim çalışmada, hipotiroidizm ve hipertiroidizmde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin arttığı belirlenmiştir. Ancak, antioksidan sistem parametrelerindeki önemli artışlar, bozulan oksidan/antioksidan dengenin sağlanmasına ve oksidatif stres kaynaklı hasarların antioksidan sistem mekanizmasıyla en aza indirgenmesine yönelik olduğu kanaatini uyandırmıştır. Tiroid hormonlarına ilişkin metabolik bozukluklar neticesinde DNA'da meydana gelen veya gelebilecek hasarlar ve bunların tamir mekanizmaları, ancak konu ile ilgili daha kapsamlı ve farklı çalışmalar ile aydınlatılabilecektir.

Çalışmada elde edilen sonuçların; birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayan ve süregelen hipotiroidizm ve hipertiroidizm durumlarında da oluşabilen oksidatif stres ile antioksidan sisteme ilişkin bazı parametrelerin plazma düzeylerini yansıtması ve bu konuda yapılacak çalışmalara kaynak teşkil edebileceği yönleriyle önem arz ettiği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abrams JJ, Grundy SM, 1981. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. J Lipid Res, 22, 2, 323-38.

Akkuş İ, 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Konya, Mimoza yayınları, Kuzucular ofset.

Alaçam H, Dikmen Z, Doğan P, 2010. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) metabolizması ve ADMA'nın oksidatif hasar, endotel hasarı ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi. Hacettepe Tıp Dergisi, 41, 75-81.

Altuntaş İ, 2007. Otoimmun Tiroid Hastalığının Tanı ve Takibinde Oksidatif DNA Hasar Belirleyicisi 8-OHdG'nin Önemi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Amin A, Dhillo WS, Murphy KG, 2011. The central effects of thyroid hormones on appetite. J Thyroid Res, 2011, 306510.

Arikan E, Karadag CH, Guldiken S, 2007. Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. J Endocrinol Invest, 30, 3, 186-91.

Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T, 2007. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. European Journal of Endocrinology, 156, 2, 181-6.

Babu K, Jayaraj IA, Prabhakar J, 2011. Effect of abnormal thyroid hormone changes in lipid per oxidation and antioxidant imbalance in hypo and hyperthyroid patients. Int J Biol Med Res, 2, 4, 1122-6.

Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B, 2007. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. Swiss Medical Weekly, 137, 29-30, 431-4.

Bhandary B, Marahatta A, Kim HR, Chae HJ, 2012. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. Int J Mol Sci, 14, 1, 434-56.

Bianco AC, Anderson G, Forrest D, Galton VA, Gereben B, Kim BW, Kopp PA, Liao XH, Obregon MJ, Peeters RP, Refetoff S, Sharlin DS, Simonides WS, Weiss RE, Williams GR, 2014. American Thyroid Association Guide to investigating thyroid hormone economy and action in rodent and cell models. Thyroid, 24, 1, 88-168.

Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA, 2005. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. Biosci Rep, 25, 3-4, 191-208.

Biondi B, 2010. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. J Clin Endocrinol Metab, 95, 8, 3614-7.

Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM, 2000. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. Circ Res, 87, 2, 99-105.

Brigelius-Flohe R, Maiorino M, 2013. Glutathione peroxidases. Biochim Biophys Acta, 1830, 5, 3289-303.

Cano-Europa B, Franco-Colin M, Ortiz-Butron R, 2012. The Relationship Between Thyroid States, Oxidative Stress and Cellular Damage. Oxidative Stress and Diseases. Gospodaryov VILaDV, InTech.

Cano-Europa E, Perez-Severiano F, Vergara P, Ortiz-Butron R, Rios C, Segovia J, Pacheco-Rosado J, 2008. Hypothyroidism induces selective oxidative stress in amygdala and hippocampus of rat. Metab Brain Dis, 23, 3, 275-87.

Cavalieri RR, 1997. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. Thyroid, 7, 2, 177-81.

Cinar N, Gurlek A, 2013. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: An experimental and clinical update. Endocrine connections, 2, 4, R30-8.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J, 2003. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. FASEB J, 17, 10, 1195-214.

Dai G, Levy O, Carrasco N, 1996. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature, 379, 6564, 458-60.

Das K, Chainy GBN, 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. Bba-Mol Basis Dis, 1537, 1, 1-13.

Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM, 1998. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 83, 5, 1752-5.

Dixon RM, Reid SW, Mooney CT, 1999. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. Vet Rec, 145, 17, 481-7.

Dizdaroglu M, Jaruga P, 2012. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. Free Radic Res, 46, 4, 382-419.

Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H, 2002. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. Free Radic Biol Med, 32, 11, 1102-15.

Dominguez L, Sosa-Peinado A, Hansberg W, 2010. Catalase evolved to concentrate H2O2 at its active site. Arch Biochem Biophys, 500, 1, 82-91.

Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoglu G, Yetkin I, 2008. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. Clin Chem Lab Med, 46, 7, 1004-10.

Estevez AG, Jordan J, 2002. Nitric oxide and superoxide, a deadly cocktail. Ann N Y Acad Sci, 962, 207-11.

Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS, 2004. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutat Res, 567, 1, 1-61.

Fekete C, Lechan RM, 2014. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. Endocrine reviews, 35, 2, 159-94.

Goglia F, 2014. The effects of 3,5-diiodothyronine on energy balance. Front Physiol, 5, 528.

Gredilla R, Barja G, Lopez-Torres M, 2001b. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. Free Radic Res, 35, 4, 417-25.

Gredilla R, Lopez Torres M, Portero-Otin M, Pamplona R, Barja G, 2001a. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. Mol Cell Biochem, 221, 1-2, 41-8.

Greer MA, Sato N, Wang XB, Greer SE, Mcadams S, 1993. Evidence That the Major Physiological-Role of Trh in the Hypothalamic Paraventricular Nuclei May Be to Regulate the Set-Point for Thyroid-Hormone Negative Feedback on the Pituitary Thyrotroph. Neuroendocrinology, 57, 4, 569-75.

Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otin M, Barja G, Lopez-Torres M, 1999. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. Free Radic Biol Med, 26, 1-2, 73-80.

Guyton AC, Hall JE, 2011. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, United States of America, Elsevier, p. 916-919.

Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S, 2002. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab, 87, 12, 5636-40.

Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA, 2013. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. Redox Biol, 1, 483-91.

Hoch FL, 1976. Thyroid hormone action on mitochondria. IV. Redox states of intrinsic pyridine nucleotides in hypothyroidism, and influence of L-thyroxine. J Bioenerg Biomembr, 8, 5, 223-38.

Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J, 2000. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. Journal of Cell Science, 113, 10, 1671-6.

Hogg N, Kalyanaraman B, 1999. Nitric oxide and lipid peroxidation. Biochim Biophys Acta, 1411, 2-3, 378-84.

Hulbert AJ, 2000. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. Biol Rev, 75, 4, 519-631.

Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM, 2011. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. Mol Aspects Med, 32, 4-6, 234-46.

Iglesias P, Diez JJ, 2007. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. Cytokine, 40, 2, 61-70.

Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G, 2001. Fat balance and serum leptin concentrations in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity, 25, 3, 417-25.

Jena S, Chainy GB, Dandapat J, 2012. Expression of antioxidant genes in renal cortex of PTU-induced hypothyroid rats: effect of vitamin E and curcumin. Mol Biol Rep, 39, 2, 1193-203.

Kalyanaraman B, 2013. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. Redox Biol, 1, 244-57.

Kandır S, Cano-Europa E, 2014. Relationship Between The Hypothyroid State and The Endoplasmic Reticulum Stress in Rats. Instutito Politecnico Nacional, Mexico, TÜBİTAK-BİDEB 2214/A-Yurt Dışı Araştırma Burs Programı.

Karabag F, Sozbilir N, 2011. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Plasma Homocysteine, Asymmetric dimethylarginine, Nitric Oxide Levels in Rats Constituted Hyperthyroidism. J appl Biol Sci, 5, 3, 1-5.

Kavas GE, 1989. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri, 9, 1, 1-7.

Keçeci T, 1993. Hipotiroidizmin Koyunlarda Bazı Kan ve Rumen İçeriği Metabolitleri ile Ağırlık Kazancı Üzerine Etkisi, Doktora, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, Rensen PC, Romijn JA, Kalsbeek A, Fliers E, 2009a. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. Endocrinology, 150, 12, 5639-48.

Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, Foppen E, Bisschop PH, Serlie MJ, Boelen A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Fliers E, Kalsbeek A, 2009b. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. Proc Natl Acad Sci U S A, 106, 14, 5966-71.

Klieverik LP, Sauerwein HP, Ackermans MT, Boelen A, Kalsbeek A, Fliers E, 2008. Effects of thyrotoxicosis and selective hepatic autonomic denervation on hepatic glucose metabolism in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab, 294, 3, E513-20.

Knowles RG, Moncada S, 1992. Nitric-Oxide as a Signal in Blood-Vessels. Trends in Biochemical Sciences, 17, 10, 399-402.

Kumari NS, Gowda S, Gowda KMD, 2011. Oxidative Stress in Hypo and Hyperthyroidism. Al Ameen J Med Sci, 4, 1, 49-53.

Lechan RM, Qi YP, Jackson IMD, Mahdavi V, 1994. Identification of Thyroid-Hormone Receptor Isoforms in Thyrotropin-Releasing-Hormone Neurons of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. Endocrinology, 135, 1, 92-100.

Li Y, Wei G, Chen J, 2004. Glutathione: a review on biotechnological production. Appl Microbiol Biotechnol, 66, 3, 233-42.

Lopez-Torres M, Romero M, Barja G, 2000. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. Mol Cell Endocrinol, 168, 1-2, 127-34.

Lu MH, Anderson RR, 1996. Triiodothyronine-induced hyperthyroidism and reproduction in female rats. Endocr Res, 22, 3, 237-60.

Luo Y, Ishido Y, Hiroi N, Ishii N, Suzuki K, 2014. The Emerging Roles of Thyroglobulin. Advances in Endocrinology, 2014, 7.

Luvizotto RAM, Conde SJ, de Oliveira M, De Sibio MT, Jr KN, Nogueira CR, 2012. Obesity and Weight Loss: The Influence of Thyroid Hormone on Adipokines. In: Thyroid Hormone. Eds: Agrawal NK: InTech, p.

Magnus-Levy A, 1895. Uber den respiratorischen Gaswechechsel unter dem Einfluss der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zustanden. Berlin Klinische Wochenschrift, 32, 650-2.

Manna D, Roy G, Mugesh G, 2013. Antithyroid Drugs and Their Analogues: Synthesis, Structure, and Mechanism of Action. Accounts of Chemical Research, 46, 11, 2706-15.

Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, Fujimura T, Matsuoka H, Kimoto M, Kato S, Imaizumi T, Okuda S, 2006. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 17, 8, 2176-83.

McAllister RM, Albarracin I, Price EM, Smith TK, Turk JR, Wyatt KD, 2005. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. J Endocrinol, 185, 1, 111-9.

McLean JL, Lobetti RG, Schoeman JP, 2015. Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. Journal of the South African Veterinary Association, 85, 1.

Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, Feki AE, 2010. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. Exp Toxicol Pathol, 62, 3, 301-10.

Messarah M, Saoudi M, Boumendjel A, Boulakoud MS, Feki AE, 2011. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. Environ Toxicol Pharmacol, 31, 1, 33-41.

Milenkovic M, De Deken X, Jin L, De Felice M, Di Lauro R, Dumont JE, Corvilain B, Miot F, 2007. Duox expression and related H2O2 measurement in mouse thyroid: onset in embryonic development and regulation by TSH in adult. J Endocrinol, 192, 3, 615-26.

Miller AF, 2012. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. FEBS Lett, 586, 5, 585-95.

Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, Hayakawa N, Makino M, Nagata M, Kakizawa H, Sawai Y, Kotake M, Oda N, Nakai A, Nagasaka A, Itoh M, 1999. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. J Endocrinol, 160, 2, 285-9.

Moulakakis KG, Poulakou MV, Dosios T, Dontas I, Sokolis DP, Vlachos IS, Safioleas MC, Papachristodoulou A, Karayannacos PE, Perrea DN, 2008. Hypothyroidism and the aorta. evidence of increased oxidative DNA damage to the aorta of hypothyroid rats. In Vivo, 22, 5, 603-8.

Moulakakis KG, Poulakou MV, Paraskevas KI, Dontas I, Vlachos IS, Sokolis DP, Dosios T, Karayannacos PE, Perrea D, 2007. Hyperthyroidism is associated with increased aortic oxidative DNA damage in a rat model. In Vivo, 21, 6, 1021-6.

Muller MJ, Seitz HJ, 1984. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism. Klin Wochenschr, 62, 3, 97-102.

Murad F, 2006. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. N Engl J Med, 355, 19, 2003-11.

Nambiar PR, Palanisamy GS, Okerberg C, Wolford A, Walters K, Buckbinder L, Reagan WJ, 2014. Toxicities associated with 1-month treatment with propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI) in male rats. Toxicol Pathol, 42, 6, 970-83.

Ness GC, Lopez D, Chambers CM, Newsome WP, Cornelius P, Long CA, Harwood HJ, Jr., 1998. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-

hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. Biochem Pharmacol, 56, 1, 121-9.

Nillni EA, 2010. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. Front Neuroendocrinol, 31, 2, 134-56.

Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Ankara, Palme Yayınları, p. 1019-1033.

Oetting A, Yen PM, 2007. New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 21, 2, 193-208.

Okan A, Barlas N, Karabulut G, 2015. Investigation of effects of myricetin on thyroid-gonadal axis of male rats at prepubertal period. Environ Toxicol Pharmacol, 40, 1, 268-79.

Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, Thompson MP, 1991. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. J Clin Invest, 87, 1, 125-32.

Özel KGS, Birdane YO, 2014. Antioksidanlar. Kocatepe Vet J, 7, 2, 41-52.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L, 2007. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev, 87, 1, 315-424.

Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR, Baynes JW, Romero M, Lopez-Torres M, Barja G, 1999. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. Free Radical Bio Med, 27, 7-8, 901-10.

Panciera DL, 1994. Hypothyroidism in Dogs - 66 Cases (1987-1992). J Am Vet Med Assoc, 204, 5, 761-7.

Petrulea M, Muresan A, Duncea I, 2012. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. Antioxidant Enzyme. El-Missiry MA, InTech.

Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N, 2014. The Na+/I- symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocrine reviews, 35, 1, 106-49.

Potter LR, 2011. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. Cell Signal, 23, 12, 1921-6.

Pucci E, Chiovato L, Pinchera A, 2000. Thyroid and lipid metabolism. Int J Obes Relat Metab Disord, 24 Suppl 2, S109-12.

Quesada A, Sainz J, Wangensteen R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A, 2002. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. Eur J Endocrinol, 147, 1, 117-22.

Rao-Rupanagudi S, Heywood R, Gopinath C, 1992. Age-related changes in thyroid structure and function in Sprague-Dawley rats. Vet Pathol, 29, 4, 278-87.

Rasmussen UF, Rasmussen AK, 2007. Thyroid Hormone Transport and Actions. In: Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Eds: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess We. Basel: Karger, p. 80-103.

Remington RE, Remington JW, Welch SS, 1937. The thyroid gland of the normal rat: Size, dry matter and iodine content. The Anatomical Record, 67, 3, 367-76.

Rikans LE, Hornbrook KR, 1997. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. Biochim Biophys Acta, 1362, 2-3, 116-27.

Rondeel JM, de Greef WJ, Klootwijk W, Visser TJ, 1992. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. Endocrinology, 130, 2, 651-6.

Roti E, Uberti ED, 2001. Iodine excess and hyperthyroidism. Thyroid, 11, 5, 493-500.

Salama AF, Tousson E, Ibrahim W, Hussein WM, 2013. Biochemical and histopathological studies of the PTU-induced hypothyroid rat kidney with reference to the ameliorating role of folic acid. Toxicol Ind Health, 29, 7, 600-8.

Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kacmaz K, Linn S, 2004. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Annu Rev Biochem, 73, 39-85.

Sarandol E, Tas S, Dirican M, Serdar Z, 2005. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. Cell Biochemistry and Function, 23, 1, 1-8.

Sarandol E, Tas S, Dirican M, Serdar Z, 2005. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. Cell Biochem Funct, 23, 1, 1-8.

Scarlett JM, 1994. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 24, 3, 477-86.

Scott-Moncrieff JC, 2007. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 37, 4, 709-22, vi.

Segerson TP, Kauer J, Wolfe HC, Mobtaker H, Wu P, Jackson IMD, Lechan RM, 1987. Thyroid Hormone Regulates TRH Biosynthesis in the Paraventricular Nucleus of the Rat Hypothalamus. Science, 238, 4823, 78-80.

Shin DJ, Osborne TF, 2003. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). Journal of Biological Chemistry, 278, 36, 34114-8.

Shinohara R, Mano T, Nagasaka A, Hayashi R, Uchimura K, Nakano I, Watanabe F, Tsugawa T, Makino M, Kakizawa H, Nagata M, Iwase K, Ishizuki Y, Itoh M, 2000. Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status. J Endocrinol, 164, 1, 97-102.

Singhal RL, Rastogi RB, 1981. Thyroid Hormone in the Regulation of Neurotransmitter Function and Behaviour. In: Neuroendocrine Regulation and Altered Behaviour. Eds: Hrdina PD, Singhal RL: Springer US, p. 205-21.

Siti N, Husnaida A, Shukri A, 2013. Thyroid Gland Resection in Euthanised Rat: A Practical Guide. International Medical Journal, 20, 1, 1-4.

Sivonova M, Tatarkova Z, Durackova Z, Dobrota D, Lehotsky J, Matakova T, Kaplan P, 2007. Relationship between antioxidant potential and oxidative damage to lipids, proteins and DNA in aged rats. Physiological Research, 56, 6, 757-64.

Slotte JP, Gronberg L, 1990. Oxidation of cholesterol in low density and high density lipoproteins by cholesterol oxidase. J Lipid Res, 31, 12, 2235-42.

Stadtman ER, Levine RL, 2000. Protein oxidation. Ann N Y Acad Sci, 899, 191-208.

Teerlink T, 2005. ADMA metabolism and clearance. Vasc Med, 10 Suppl 1, S73-81.

Tekin M, 2010. Örneklerle Bilgisayarda İstatistik, Konya, Selçuk Üniversitesi Basım Evi, p.

TEMD, (2015). Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A, 2000. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 3, 5, 373-84.

Tran CT, Leiper JM, Vallance P, 2003. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl, 4, 4, 33-40.

Trujillo M, Ferrer-Sueta G, Radi R, 2008. Peroxynitrite detoxification and its biologic implications. Antioxid Redox Sign, 10, 9, 1607-19.

Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R, 2005. DDAH gene and cardiovascular risk. Vasc Med, 10 Suppl 1, S45-8.

Vallance P, Leiper J, 2004. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 24, 6, 1023-30.

Vanderpump MP, 2011. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull, 99, 39-51.

Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T, 1997. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. J Endocrinol, 155, 1, 151-7.

Venditti P, Di Meo S, 2006. Thyroid hormone-induced oxidative stress. Cell Mol Life Sci, 63, 4, 414-34.

Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD, 2008. Hypothyroidism and obesity. Cause or effect? Saudi Med J, 29, 8, 1135-8.

Verma M, Dahiya K, Ghalaut V, Seth S, Roy P, Basu A, Soni A, 2015. Thyroid Disorders and Nitric Oxide Levels. Journal of Science, 5, 1, 4-8.

Visser TJ, 2000. Cellular Uptake of Thyroid Hormones. In: Endotext. Eds: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. South Dartmouth (MA), p.

Von Sonntag C, 2006. Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair. A Chemical Perspective. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Vranckx R, Savu L, Nunez EA, 1989. The microheterogeneity of rat TBG. FEBS Lett, 244, 2, 343-6.

Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS, 1994. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. Endocrinology, 135, 2, 649-54.

WHO, 2007. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization (WHO).

Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G, 2001. Thyroid hormone action in mitochondria. J Mol Endocrinol, 26, 1, 67-77.

Wu CW, Biggar KK, Zhang J, Tessier SN, Pifferi F, Perret M, Storey KB, 2015. Induction of Antioxidant and Heat Shock Protein Responses During Torpor in the Gray Mouse Lemur, Microcebus murinus. Genomics Proteomics Bioinformatics, 13, 2, 119-26.

Yarsan E, 1998. Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg., 9, 1-2, 89-95.

Yen PM, 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev, 81, 3, 1097-142.

Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Ankara, Feryal Matbaacılık, p.

Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW, 2007. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. Crit Rev Toxicol, 37, 1-2, 11-53.

7. EKLER

EK-A: Etik Kurul Onayı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL KARARLARI

Karar Sayısı: 2012-083	**Karar Tarihi: 31.10.2012**

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.B.D.'den Prof. Dr. Tufan KEÇECİ ve Arş. Gör. Sinan KANDIR tarafından sunulan "***Ratlarda deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin kan plazmasında bazı serbest radikal ve antioksidan sistem parametreleri üzerine etkileri***" başlıklı ***Doktora Tez*** projesi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede toplam 3 grupta 70 sıçanın kullanılacağı sıçanların eter anestezisi altında kalplerinden kan alındıktan sonra dekapite edilerek sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinin 6ncı maddesinde belirtilen "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesinde "Başvuru Sahibinin Sorumlulukları" başlığı altında yer alan kurallar ve madde 6'da belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından **"Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr. K. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Başkan

Prof.Dr. Lema TAYFUN
Üye

Prof.Dr. Said BODUR
Üye

Prof.Dr. A. Saide ŞAHİN
Üye

Doç.Dr. Mehmet GÜL
Üye

Dr. M. Metin ŞENER
Üye

Mustafa ŞİRİN
Üye

8. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında İzmir'de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Konya'da tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Vet) Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve 1 çocuk babasıdır.