T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOTİROİDLİ RATLARDA KOENZİM Q10'UN PLAZMA GLİKOZ, TOTAL PROTEİN, TRİGLİSERİT VE TOTAL KOLESTROL DÜZEYLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ALİ OSMAN İNAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (VETERİNERLİK) ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF.DR. ZAFER DURGUN

KONYA-2019

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOTİROİDLİ RATLARDA KOENZİM Q10'UN PLAZMA GLİKOZ, TOTAL PROTEİN, TRİGLİSERİT VE TOTAL KOLESTROL DÜZEYLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ALİ OSMAN İNAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (VETERİNERLİK) ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF.DR. ZAFER DURGUN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202013 proje numarası ile desteklenmiştir**.**

KONYA-2019

ÖNSÖZ

Hipotiroidi, tiroid bezinin en sık görülen hastalıklarından olup, doğuştan veya edinsel olarak şekillenebilmektedir. Genel metabolik etkiye sahip olan tiroid hormonlarının (tiroksin, triiyodotironin), perifer hedef dokuda etkisinin azalması hipotiroidizm olarak tanımlanmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu, tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanmasının azalması sonucunda gelişmektedir. Tiroid hormonlarının birçok organ üzerinde önemli fizyolojik etkileri bulunduğundan yetersizlikleri halinde özellikle kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok organda belirgin bozukluklar ortaya çıkmakta; kilo alımı, uyku eğilimi, çabuk yorulma, soğuğa karşı intolerans, mental tembellik, depresyon, infertilite, menstürasyon bozuklukları, başağrısı, senkop, kas krampları gibi klinik semptomlar; daha ağır hastalarda ise miksödem, kretinizm ve guatr görülmektedir (Schmid ve ark 2006). Ayrıca hipotiroidizm durumunda bazal metabolik hız azalmakta, dokuların oksijen kullanma oranı düşmekte, dolayısıyla birçok organın fizyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için gerekli olan enerji temini yetersiz kalmakta ve gerekli ısı da üretilememektedir (Bianco ve Silva 1987). Hipotiroidizm vakalarında oksidatif stresin arttığını bildiren çalışma sonuçları da mevcuttur (Costantini ve ark 1998, Yılmaz ve ark 2003).

Tiroid hormonları; hücrelerin yapısal proteinlerini geliştirmeleri, dolayısıyla büyüme için gereklidirler (Guyton ve Hall 1996, Türkoğlu ve ark 1989). Hayese ve ark (1991), deneysel olarak hipotiroidizm oluşturdukları ratlarda protein sentez hızının azaldığını bildirmektedirler.

Tiroid hormonları bağırsaklardan glikoz emilimini, glikozun kullanılma oranı ile kalp, karaciğer ve iskelet kasında glikojenolizi artırmakta ve kan glikoz düzeyini yükseltmektedirler (Godden ve Weeks 1984). Nitekim Zdelar ve ark. (1978) hipotiroidizmde kan glikoz düzeyinin düştüğünü kaydetmektedirler.

Tiroid hormonları, yağ dokudan lipitleri mobilize etmekte ve plazma serbest yağ asitleri düzeyi ile serbest yağ asitlerinin hücrelerdeki oksidasyon oranını artırmaktadırlar (Champbell ve Davis 1990, İbrahim ve ark. 1984). Tiroid hormonlarının lipit metabolizmasına olan klasik etkileri; kolesterolün kan plazmasındaki miktarını düşürmeleridir. Hipotiroidizm hem insanlarda hem hayvanlarda hiperlipideminin en önemli nedenlerinden biri olarak kaydedilmekte ve

hipotiroidizmde lipit metabolizmasında meydana gelen anormalliklerin en önemlisinin hiperkolesterolemi olduğu bildirilmektedir (Meyer ve ark. 1989).

İnsan ve hayvanlarda yaygın olarak gözlenen hipotiroidizm, metabolik değerleri olumsuz etkilemekte ve sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da, hipotiroidizmin oluşum nedenlerinin çeşitliliği ve sıklığına bağlı olarak gerekli destekleyici tedbirlerin alınması düşünülmüş ve konuya ilişkin çalışmalara yönelinmiştir.

Sağlıklı beslenmede temel amaç, organizma için gerekli besin maddelerinin yeterli düzeyde alınması ve metabolik fonksiyonların düzenli bir şekilde gerçekleştirilmesi ve devam ettirilebilmesi için gerekli olan enerjinin sağlanmasıdır. Ayrıca sağlıklı beslenmenin, bazı hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltmada da önemli rol oynadığı da aşikardır (Roberfroid 2000**,** Mantzoros 2009). Son yıllarda tüketim bilincinin artması ile insanların; yaşam kalitelerini yükseltme, bazı hastalıkların oluşum riskini azaltma ve sağlıklı uzun yaşama amacıyla; koruyucu ve/veya tedavi etkinliği olabilecek gıda veya gıda desteklerine olan ilgilerinin arttığı görülmektedir. Son zamanlarda bu konuda en çok dikkati çeken bileşiklerden biri KoQ10'dur. KoQ10 insanlarda ve tüm hayvanlarda vücutta sentezlenebilen ubikinon ailesinden bir bileşik olup besinlerle de alınabilmektedir (Bhagavan ve ark 2007, Kubo 2008). Bununla birlikte insanlarda KoQ10 miktarı yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak azalma göstermektedir. KoQ10, kalp, karaciğer, pankreas ve kas hücrelerinde, daha çok mitokondri iç zarında bulunan ve hücredeki enerji üretimi sırasında enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapması nedeniyle fiziksel performansın artmasında; antioksidan özelliği sayesinde de kaslarda oksijen alımını arttırarak kas yorgunluğunu azaltıp kasların düzenli çalışmasının desteklenmesinde ve oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan lipid yapısında bir bileşiktir (Overvad ve ark 1999, Stocker 2007). Ayrıca yüksek tansiyon, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde gıda desteği olarak da kullanılmaktadır. (Overvad ve ark 1999, Kavas ve ark 2006). KoQ10'un tiroid hastalıklarında da kullanılmaya başlandığı ve tiroid fonksiyonlarını düzenleyici bir rolünün bulunduğu bildirilmektedir (Mancini ve ark. 1989).

KoQ10'un sağlık üzerine olan olumlu etkilerinin belirlenmesiyle bu konudaki bilimsel çalışmalar giderek artış göstermiştir (Overvad ve ark 1999, Kavas ve ark 2006, Bhagavan ve ark 2007, Kubo 2008).

Bu bağlamda çalışmada, insan ve hayvanlarda bir çok sistem üzerine olumsuz etkileri olan ve gerek Türkiye'de gerekse dünyada endemik olarak oldukça yaygın olarak görülen hipotiroidizmin olumsuz metabolik etkilerine karşı; vücutta endojen olarak üretilmesine karşın, yetersizliği gözlenebilen ve bu nedenle son yıllarda gıda takviyesi olarak da kullanılması oldukça yaygınlaşan KoQ10'un, deneysel hipotiroidizm oluşturulmuş ratlarda plazma glikoz, total protein, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ…….. . iii
SİMGELER VE KISALTMALAR…… viii
ÇİZELGE LİSTESİ…… x
ŞEKİLLİSTESİ……... xi
ÖZET……. xii
SUMMARY……... xiii
1. GİRİŞ 1
1.1Tiroid Bezi 1
1.1.1Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı 1
1.1.2Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı 2
1.1.3Tiroid Bezi Hormonları, Yapımı ve Salgılanması..... 2
1.1.4 Tiroid Bezi Hormonlarının Sentez ve Sekresyonunun Regülasyonu 4
1.1.5 Tiroid Hormonlarının Vücutta Taşınmaları 7
1.1.6Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etki Mekanizması 8
1.1.7 Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Eliminasyonu 9
1.2 Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi 9
1.2.1 Tiroid Hormonlarının Bazal Metabolizma Hızı (Basal Metabolic Rate, BMR) Üzerine Olan Etkisi..... 10
1.2.2 Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerindeki Etkileri..... 12
1.2.3 Tiroid Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkileri 12
1.2.4Tiroid Hormonlarının Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri 13
1.2.5 Tiroid Hormonlarının Vitamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri..... 14
1.3 Tiroid Bezi Hastalıkları 14
1.3.1 Hipotiroidizm..... 14
1.3.2 Hipertiroidizm..... 17
1.3.3 Guatr 18

1.3.4 Tiroidit 18
1.3.5 Tiroid Kanserleri 19
1.4 Koenzim Q10 (KoQ10; Ubikinol-10 ve/veya Ubikinon- 10) 19
1.4.1 KoQ10'un Kimyasal Yapısı 20
1.4.2 KoQ10'un Biyosentezi 21
1.4.3 KoQ10'un Eksojen Kaynakları 23
1.4.4 KoQ10'un Emilimi ve Biyoyararlılığı 24
1.4.5 KoQ10'nun Kullanım ve/veya Uygulama Alanları 25
1.5 KoQ10'un Fonksiyonları 26
1.5.1 KoQ10'un Elektron Taşınmasındaki Fonksiyonu 26
1.5.2 KoQ10'un Antioksidan Fonksiyonu 27
2. GEREÇ VE YÖNTEM 30
2.1 Gereç 30
2.2 Yöntem 30
2.2.1 Plazma Örneklerinde İncelenen Parametrelerin Belirlenmesi 32
2.2.2 İstatistiksel Analizler 32
3. BULGULAR 33
3.1 Plazma Örneklerinde İncelenen Parametreler (Glikoz, Total Protein, Trigliserit ve Total Kolesterol) 33
4. TARTIŞMA 36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 42
6. KAYNAKLAR 44
7. EKLER 52
8. ÖZGEÇMİŞ 53

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK	AMP ile aktive olan protein kinaz
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
DAG	Diasil gliserol
DHAL1	İyodotirozin dehalojenaz1
DIT	Diiyodotirozin
$DUOX_2$	Dual $oksidaz_2$
GLUT	Glikoz transporter
H_2O_2	Hidrojen peroksit
I	İyot
I^-	İyodid
IP	Fosfoinositol
IP_3	İnositol trifosfat
KoQ10	Koenzim Q10, Ubiquinone
LCAT	Lesitin kolesterolasil transferaz
LOO	Lipid peroksil radikalleri
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCT	Monokarboksilaz transporter
MIT	Monoiyodotirozin
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Na/I	Sodyum İyodür
NIS	Sodyum iyodür simporteri
OATPs	Organik anyon transporteri

PTU	Propiltiyourasil
RAI	Radyoaktif İyot
TBG	Tiroid bağlayıcı globulin
TBPA	Tiroid bağlayıcı prealbümin
TG	Tiroglobulin
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TSHr	Spesifik TSH reseptörü
T_3	Triiyodotironin
T_4	Tiroksin
Uv	Ultraviyole
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge.1.4.2. Farklı dokularda KoQ10 miktarı.

Çizelge 1.4.3. Bazı gıdaların KoQ10 içeriği,

Çizelge 2.1.1. Standart rat yemi içeriği.

Çizelge 3.1.1. Tüm gruplara ait plazma ortalama glikoz (mg/dl), total protein g/dl), trigliserit (mg/dl) ve kolesterol (mg/dl) değerleri.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1.1. Tiroid bezinin önden görünüşü.

Şekil 1.1.3. Tiroid hormonları (T3 ve T4).

Şekil 1.1.4. Tiroid hormonlarının salınımının negatif-feedback ile kontrolü.

Şekil 1.4.1. KoQ10'nun kimyasal formülü.

Şekil 1.4.2 Koenzim Q10 sentezi.

Şekil 1.5.1. Mitokondriyal elektron transport zinciri.

Şekil 3.1.1. Tüm gruplara ait plazma ortalama glikoz (mg/dl) değerleri.

Şekil 3.1.2. Tüm gruplara ait plazma ortalama total protein (g/dl) değerleri.

Şekil 3.1.3. Tüm gruplara ait plazma ortalama trigliserit (mg/dl) değerleri.

Şekil 3.1.4. Tüm gruplara ait plazma ortalama total kolesterol (mg/dl) değerleri.

ÖZET

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hipotiroidizmli Ratlarda Koenzim Q10'un Plazma Glikoz, Total Protein, Trigliserit ve Total Kolesterol Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Ali Osman İNAN
Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi/KONYA-2019

Çalışmada deneysel hipotiroidizm oluşturulmuş ratlarda Koenzim Q10 (KoQ10)'un kan glikoz, total protein, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırmada materyal olarak sağlıklı toplam 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino ırkı rattan yararlanıldı. Hayvanların10 günlük adaptasyon süresini takiben esas araştırma dönemi toplam 3 hafta sürdürüldü. Çalışma süresince her kafeste 4 rat olacak şekilde barındırılan ratlar kontrol (K), KoQ10 (C), Hipotiroid (H) ve KoQ10+ Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 deneme grubuna ayrıldı. C grubu hayvanlara her gün intraperitoneal olarak KoQ10 uygulandı. Deneysel hipotiroidizm oluşturmak amacıyla, H grubundaki ratların sularına günlük propiltiyourasil (PTU) ilave edildi. HC grubundaki hayvanlara ise hem KoQ10, hem de PTU uygulaması yapıldı. Deneme süresi sonunda tüm gruplardaki ratların kalplerinden kan alındı. Elde edilen kanlardan plazma elde edilen plazma örneklerinde glikoz, total protein, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri belirlendi.

Araştırmada, hipotiroidizm uygulamasının (H grubu), K grubununkine göre plazma glikoz ve trigliserit değerlerini düşürürken ($p<0,05$), total protein ve total kolesterol düzeylerini arttırdığı ($p<0,05$) gözlendi. Çalışmada, KoQ10 uygulamasının (HC grubu), hipotiroidizm oluşturulan ratlarda (H grubu) plazma glikoz, total protein ve trigliserit değerleri üzerinde istatistiksel öneme sahip bir etkisi belirlenemezken, total kolesterol düzeyini ise arttırdığı görüldü($p<0,05$). Araştırmada KoQ10 (C grubu) uygulamasının, K grubununkine göre plazma trigliserit değerlerini azalttığı ($p<0,05$) görüldü.

Sonuç olarak hipotiroidide, CoQ10 uygulaması toplam kolesterol düzeyini arttırdığından, metabolik hastalıklarda CoQ10 takviyesinin kan lipit profili üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: KoQ10, hipotiroidizm, plazma parametreleri, tiroid hormonları, rat.

SUMMARY

REPUBLİC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALT SCIENCES INSTITUTE

The Effect of Coenzyme Q10 on Blood Plasma Glucose, Total Protein, Triglyceride and Total Cholesterol Levels in Hypothyroidism-induced Rats

Ali Osman İNAN
Physiology Department

MASTER/KONYA-2019

The aim of this study was to determine the effect of Coenzyme Q10 (CoQ10) on blood glucose, total protein, triglyceride and total cholesterol levels in rats with experimental hypothyroidism.

By this aim, a total of 32 adult, healthy male Wistar Albino rats were used. Following the 10 days adaptation period, the main research was continued for a total of 3 weeks. During the study, the animals were divided into four experimental groups as control (K), CoQ10 (C), Hypothyroid (H) and CoQ10 + Hypothyroid (HC) and were four animals per cage were housed. In group C, were administered daily CoQ10 intraperitoneally. In group H, to realize experimental hypothyroidism, propylthiouracil (PTU) were added to the water daily. The group HC were received both CoQ10 and PTU. At the end of the experimental period, the blood samples of the rats were withdrawn by cardiac puncture. The plasma were obtained from collected blood. Glucose, total protein, triglyceride and total cholesterol levels were determined in plasma samples.

In the study, in group H, plasma glucose, triglyceride decreased ($p<0.05$) but total protein and total cholesterol levels increased ($p<0.05$) during hypothyroidism compared to the K group. CoQ10 administration did not affect plasma glucose, total protein, and triglyceride levels but total cholesterol increased ($p<0.05$) in the HC group. Additionally, CoQ10 administration decreased plasma triglyceride levels in group C compared with group K.

In conclusion, during the hypothyroid condition, CoQ10 administration has increased effects on total cholesterol level. For that reason, the effect of CoQ10 supplementation on blood lipid profile in metabolic diseases should take into consideration.

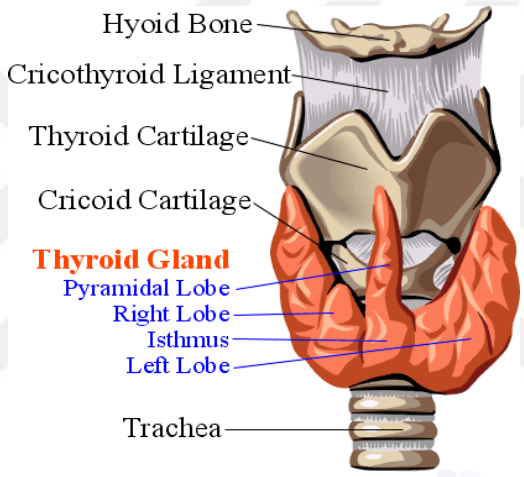
Keywords: CoQ10, hypothyroidism, plasma parameters, thyroid hormones, rat.

1. GİRİŞ

1.1Tiroid Bezi

Tiroid bezi erişkin insanlarda yaklaşık 20-30 g (Noyan 2011), yetişkin Wistar ratlarda ise 14.0-25.8 mg ağırlığında bir iç salgı bezidir (Remington ve ark 1937). Boynun ön kısmında, larinksin son bölümünde, trakeanın her iki yanında sağ ve sol loblar şeklinde yer almaktadır (Ultrasonografisi 2000).

1.1.1Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı



Şekil 1.1.1.Tiroid bezinin önden görünüşü.

Tiroid bezi, açık kahverengi renkte ve sert yapıdadır. İki lobdan oluşmaktadır. Loblar, istmus adı verilen kıkırdakla birleşmektedir. Çoğu insanda istmusun devamı şeklinde tiroid kıkırdağına kadar ulaşan piramidal lob bulunmaktadır. Lobların medial yüzeyleri trakea, özofagus, musculus (mus.) constrictor pharyngis inferior ve mus. cricothyroideus, ventrolateral yüzeyleri mus. sternomastoideus, mus.sternohyoideus, mus.sternothyroideus ve mus.superior omohyoideus, dorsolateral yüzeyleri de arteria carotis communis ile komşudur. Tiroid bezi, ligaman ve kıkırdaklar ile üst trakeaya yapışık bir konumdadır.Tiroid bezi kan damarlarınca çok zengin olup, birim bez hücresinden birim zamanda akan kan miktarı vücuttaki hemen tüm hücrelerden fazladır. Tiroid bezindeki kan akımı 5

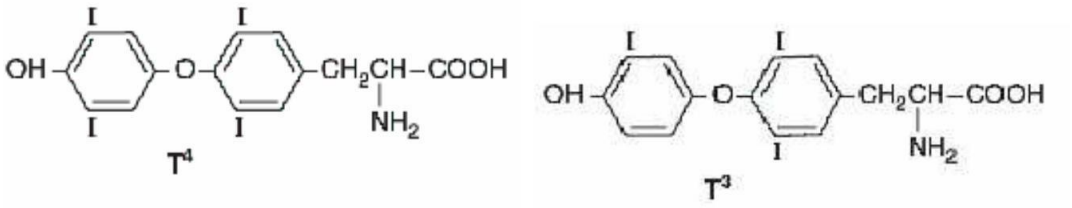
mL/gr/dak kadar olup, bu miktar tiroid bezinin kendi ağırlığının beş katı kan akımı demektir. (Jones and Clemmons 1995, Nørrelund ve ark 2001, Siti ve ark 2013).

1.1.2Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı

Tiroid bezi çok sayıda sferik yapıda follikülden oluşmaktadır. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Folliküller kollid olarak adlandırılan glikoprotein yapısında bir madde içermektedir. Çeperleri ise tek sıra epitelyum hücre ile çevrilmiştir. İstirahat halinde follikül boşlukları büyük iken, aktivite halinde küçülmekte ve epitel hücrelerin boşluğa bakan kısımları kolloid maddeyi pinositozla hücre içine almaya yarayan reabsorbsiyon lakünlerini oluşturmaktadır. Tiroid bezi folliküllerinde kolloid içinde tiroglobulin bulunmakta ve tiroid bezinde tirozinden tiroksine kadar sentezlenen tüm bileşikler kolloid içinde tiroglobuline bağlı olarak yer almaktadır (Hulbert 2000, Noyan 2011).

1.1.3Tiroid Bezi Hormonları, Yapımı ve Salgılanması

Tiroid bezi tiroksin (T4), triiyodotyronin (T3) ve kalsitonin hormonlarını sentezleyip salgılamaktır. (Hulbert 2000).



Şekil 1.1.3. Tiroid hormonları (T3 ve T4)'nın kimyasal yapısı (Alihemmati 2010).

Kalsitonin, troid bezi parafoliküler hücrelerince (C hücreleri) üretilip salgılansa da "tiroid hormonları" ibaresi genellikle T4 ve T3 hormonları için kullanılmaktadır. Tiroid hormonları, yapılarında iyot (I) bulunduran biyokimyasal maddelerdir. İyot, organizmada indirgenmiş olarak iyon formda (iyodid, I^-) ve okside formda (I_2) bulunmakta ya da besinlerle organik bileşikler (I) şeklinde alınmaktadır. Organik

iyot, ince bağırsaktan emilim esnasında iyodide (I^-) indirgenmektedir. Tiroid hormonlarının sentezi için gastrointestinal yolla alınan eksojen I şarttır. Günlük iyot ihtiyacının büyük bir kısmı (%90) gıdalardan, ve de içilen sudan sağlanmaktadır. Erişkin insanların günde yaklaşık 150 µg iyotu besinlerle alması gerekmektedir. Eksojen olarak alınan iyot, sindirim kanalından iyodür formunda ekstrasellüler sıvıya geçmekte, büyük bir kısmı (4/5) idrarla atılırken, 1/5'i ise selektif olarak tiroitte tutulmaktadır. Tiroksin (T4) hormonun tamamı, T3'ün ise %15-20 kadarlık bir kısmı tiroid bezinde sentezlenmektedir. T3'ün %80-85'i ise periferal doku düzeylerinde 5'-monodeiyodinaz tarafından katalizlenen T4'ün deiyodinasyonuyla gerçekleşmektedir (HERSHMAN ve PITTMAN JR 1970, Kaynar 2014). Hedef hücrelerde T4'e göre, T3'ün reseptöre daha yüksek bağlanma affinitesinin bulunduğu, dolayısıyla T3 aktivasyonunun daha fazla olduğu ve bu nedenle de T4'ün, T3'ün prohormonu niteliğinde olduğu bildirilmektedir (Granner 1998). T3'ün yarılanma ömrünün 1 gün, T4'ünkinin ise 7 gün olduğu kaydedilmektedir (Erbil 2005).

Tiroid hücre membranları, iyodürün hücre içine taşınmasında önemli fonksiyona sahiptir. TSH tarafından aktive edilen follikül hücresi membranındaki ATPaz, ATP'yi 3'-5' cyclic AMP'ye dönüştürmekte ve bu reaksiyon sırasında açığa çıkan enerji ise iyodürün aktif olarak hücre içine taşınmasında kullanılmaktadır (Onat ve ark 2006).

Tiroid hormonlarının sentezinde görev alan diğer bir önemli substrat ise tiroglobulin (TG)'dir. Kolloid içinde yer alan TG, tiroid proteinlerinin çoğunluğunu (%75) oluşturmaktadır (Onat ve ark 2006, Adam ve Yiğitoğlu 2012).

Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyon aşamaları aşağıda sunulmuştur:

a. TG sentezi**:** Tiroglobulin, TSH kontrolünde tirositin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenmekte, golgi aparatında depolanmakta, karbonhidrat üniteleri modifiye edilip, sülfasyona uğratıldıktan sonra tiroid peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılığı ile iyodinasyon işlemi tamamlanmak üzere hücrelerin apikal yüzeyine geçmektedir Daha sonra da ekzositozla folikül lümenindeki kolloide verilmektedir (Luo ve ark 2014).

b.İyodürün tiroid bezine alınması (iyodür uptake), aktive edilmesi (oksidasyon) ve iyotun tirozine bağlanması (organifikasyon, iyodinasyon): I_2

veya I formundaki iyot, iyon halindeki iyodid (I^-)'e indirgenerek dolaşımdan aktif transport yoluyla tiroid bezi hücrelerine alınmaktadır. Plazmadaki iyodid bazolateral membranda yer alan sodyum-iyodür simporteri (NIS) yardımı ile tirosit içine taşınmakta, taşınmada gerekli olan enerji ise foliküler hücre bazal memranlarında bulunan Na+/K+-ATPaz enzimince sağlanmaktadır. Tirosit içine alınan iyodür daha sonra sitoplazmadan folikül lümenine geçirilmekte ve burada membrana bağlı olan tiroid peroksidaz enzimi (TPO) aracılığı ile iyota okside edilmektedir. Oksidayon için gerekli olan H_2O_2 apikal memran üzerinde yer alan dual oksidaz 2 (DUOX2) enzimince sağlanmaktadır (Ohye ve Sugawara 2010, Fong 2011). Okside olan iyodür, iyodinaz enzimi aracılığıyla tirozine bağlanarak sırasıyla monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozinleri (DIT) oluşturmaktadır ((Noyan 2000). Anoksi, siyanür, dikumarol ve florür yanında, bir kalp glikoziti olan ouabaine, iyodür taşınmasına olumsuz etki eden faktörlerdir (Taşcan 2014).

c. Bağlanma tepkimesi (konjugasyon) ve kolloid içinde depolanma: Sentez edilen T3 ve T4 iyodotirozinlerinin tiroglobuline bağlı şekilde kolloid içinde depolandığı ve depolanan miktarın ihtiyaç duyulan söz konusu hormonları 1-3 karşılayacak düzeyde olduğu belirtilmektedir (Onat ve ark 2006, Herek 2009).

d. İyodotiroglobulinlerin hidrolizi ve hormonların salınması: TSH uyarısıyla, folikül lümeninde depolanmış halde bulunan iyodotiroglobulinler endositotik veziküller aracılığıyla tirosit içine alınmakta, lizozomlarda proteolitik enzimlerin etkisiyle hidrolize uğramaktadır. Serbestleşen T3 %20 oranında T4 ise %80 oranında membranda yer alan monokarboksilat transporter (MCT8) aracılığı ile kan dolaşımına geçirilmektedir (Trajkovic-Arsic ve ark 2010, Bizhanova ve Kopp 2011, Roef ve ark 2013, Schweizer ve ark 2014). MIT ve DIT ise, iyodotirozin dehalojenaz 1 enzimiyle (DHAL1) deiyodine edilmekte (Ohye ve Sugawara, 2010), salınan iyot ise lümene geri verilmektedir. (Greer ve ark 1993, Lechan ve ark 1994, Visser 2000, Zoeller ve ark 2007, Nillni 2010, Fekete ve Lechan 2014).

1.1.4 Tiroid Bezi Hormonlarının Sentez ve Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu, negatif feed-back mekanizması kapsamında hipotalamusun paraventriküler nükleusundan salgılanan "Tiroid Releasing Hormon"un (tirotropin salgılatıcı hormon, TRH) kontrolü altında gerçekleşmektedir. ProTRH halinde sentezlenen bu hormon posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelmekte ve portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşmaktadır.

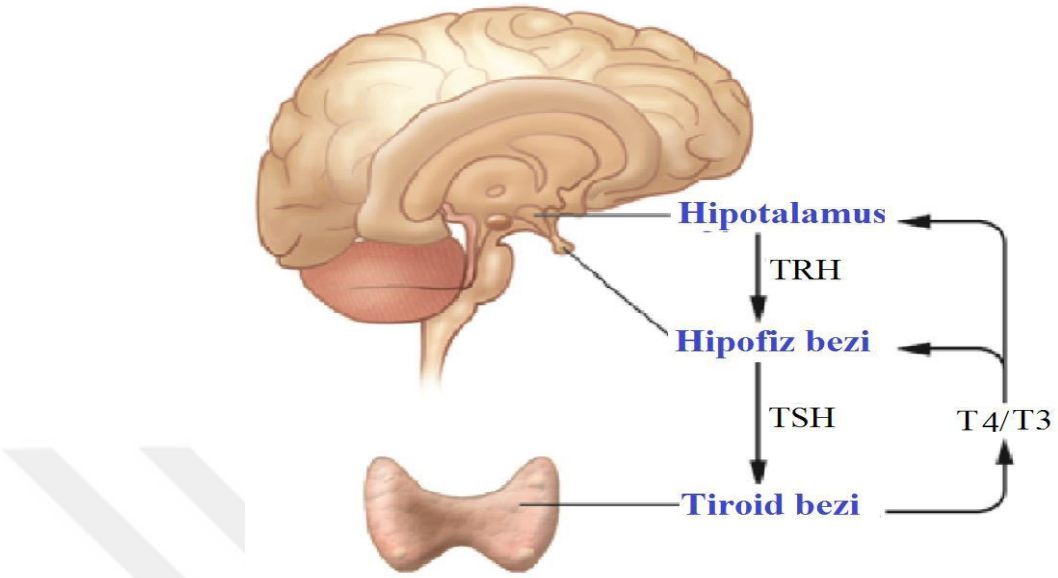
TRH, adenohipofizdeki TSH salgılayan hücrelerdeki kendine özgü reseptörlere bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon oluşturmakta ve TSH'ın yapımını sağlamaktadır. TSH'nin sekresyonu ise TRH'nin kontrolü altında gerçekleşmektedir. TRH'nın yarılanma ömrü oldukça kısa olup, bu süre, hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidililerde ise ortalama 6 dakika kadardır (Kaynaroğlu 1996).

Kanda tiroid hormonları (T4 ve T3) düzeyi azaldığında salgılanan TRH, hipofizeal dolaşım yoluyla, hipofiz ön lobundaki tirotroplardan TSH'nın kana bırakılışını artırmakta, T4 ve T3 düzeyleri artarsa bu kez inhibe etmektedir (Segerson ve ark 1987, Greer ve ark 1993). Bu mekanizmanın düzenlenmesinde adenohipofizde bulunan TSH salgılayan hücrelerin nükleer reseptörlerinin (öncelikle T3 olmak üzere) tiroid bezi hormonlarıyla olan afinite ve etkileşimi önemli rol oynamaktadır. Adenohipofizdeki TSH sentezleyen hücrelerin nükleer reseptörlerine T3'ün bağlanmasıyla TSH sekresyonu durdurulmaktadır. Kanda tiroid hormonları miktarı azalınca, adenohipofizde bulunan TSH salgılayan hücrelerin nükleer reseptörlerinin T3 ile bağlanmayan miktarı artmakta ve sonuçtaTSH salgısı ve dolayısıyla da T4 sekresyonu artmaktadır. Nükleer reseptörlerin asidik bir protein yapısında olduğu, T3'e karşı affinitesinin ise T4'den daha fazla olduğu bilinmektedir (Latham ve ark 1976).

TSH, glikoprotein yapısındadır ve adenohipofizdeki hücrelerde sentezlenip, salgılanmaktadır. Sentezlenmesinde α (92 adet aminoasit) ve β (118 adet aminoasit) polipeptit zincirleri non-kovalent bağlarla birleşmekte ve buna karbonhidrat molekülleri bağlanmaktadır (Gokhan 1989, ZV 1996).

TSH'nin sentez ve sekresyonunu uyarıcı ya da baskılayıcı hormonlar vardır; TRH, vasopressin ve α reseptor etkili katekolaminler uyarıcı; tiroid hormonları, dopamin ve somatostatin ise baskılayıcı etkiye sahiptirler. TSH'nin sekresyonu biyolojik bir saat ritmi içinde gerçekleşmektedir. Sağlıklı insanlarda; uyumadan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlamakta, uykuda en yüksek düzeye ulaşmakta, uyanmaya yakın zamanda azalmakta ve öğlen vaktine doğru daha da düşmektedir (TSH sirkadiyen ritmi) (Kaynaroğlu 1996). TSH, tirositlerin gelişmesini sağlarken, tirositlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin sentezini, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulma ve iyodinizasyonu, iyodotirozinlerin sentezini, ayrıca T3 ve T4'ün sentez ve sekresyonunu kontrol etmektedir. Bu fonksiyonların gerçekleşmesi için TSH'nin tirosit membranında bulunan kendine özgü reseptörüne

bağlanması gerekmektedir (Bouknight 2003).



Şekil1.1.4. Tiroid hormonlarının salınımının negatif-feedback ile kontrolü (Brent 2012).

Tiroid hormonlarının düşük oranda da olsa hipotalamus üzerine negatif feedback etkisi bulunmaktadır. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerine dopamin ve somatostatinin de zayıf etkisi vardır. Büyüme hormonu da hipotalamustan somatostatin sentezini uyararak inhibitör etki göstermektedir (Singer 2009).

Kimyasal kontrol mekanizmalarına ilave olarak, hipotalamustaki çeşitli sinir inputları da TRH salgısının düzenlenmesinde ve böylece TSH ve tiroid hormonlarının üretiminde rol oynamaktadır. Soğuk stresinin de tiroid hormon sekresyonunu uyardığı, T4 düzeyinde birkaç gün içerisinde pik yapan bir artış gözlendiği belirtilmektedir (Pocock ve Richards 1999). Soğuk, sinirsel refleks yoluyla hipotalamusu, hipotalamus da hipofiz bezini uyararak tirotropin (TSH) salınmasını arttırmaktadır. Ani heyecan ve üzüntü durumlarında da TSH salınımı artmaktadır. Kan kaybı, yaralanma, şiddetli ağrıların ise TSH salgısını azalttığı, bu durumun hormonal olmayıp, sinirsel kaynaklı olduğu bildirilmaktedir (Noyan 2001).

TSH'nın tiroid bezi hücrelerindeki spesifik reseptörüne (TSHr) bağlanmasıyla gerek Gs gerekse Gq proteinleri aktive edilmektedir. Gs büyüme ve gelişmenin düzenlenmesini ve tiroid bezinden ilgili hormonların salgılanmasını, Gq ise H_2O_2 üretimini ve iyodun proteinlere bağlanmasını gerçekleştirmektedir (Bouknight 2003).

TSH'ın reseptörüne bağlanması sonucu adenil siklaz uyarılmakta, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve fosfoinositol (IP) üzerinden oluşturulan uyarı cAMP ve proteinkinaz yoluyla çekirdeğe gelerek tiroid peroksidaz (TPO), tiroglobulin (TG), Na-I Simporter (NIS) ve hücre mitozunu uyarmaktadır. IP aktivasyonuyla inositol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) oluşumu gerçekleşmekte, böylece hücreye kalsiyum akışı ile birlikte H_2O_2 sentezi gerçekleşmektedir. TSH'nin, NIS kapasitesini artırarak iyot alımını, tiroglobulin sentezini, TPO aktivitesi ve H_2O_2 yapımını, TG üzerindeki tirozin rezidülerinin iyodinizasyonunu, TG endositozunu, hidrolizini ve hücreden tiroid hormon salınımını uyarması; bu hormonun tiroid bezi hormonlarının üretimi ve sekresyonunun her basamağında etkili olduğunu göstermektedir (Pocock ve ark 1999, De Felice ve Lauro 2004, (Önsel 2004). TSH, tiroid foliküler hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak ve membrana bağlı adenil siklazı uyarmak suretiyle etki eder ve bu suretle cAMP seviyesini artırır (Pocock ve ark 1999).

Tiroid hormonlarının kan dolaşımı ile hedef dokularına gidebilmesi ve etki gösterebilmesi için öncelikle bağlı olduğu TG'den ayrılması gerekmektedir; TG, TSH yardımıyla folikül hücrelerine girmekte, fagolizozomlarda proteolize uğramakta, böylece TG'den ayrılan T3 ve T4, folikül hücrelerinin bazal membranından hücrelerarası boşluğa ve dolaşıma geçmektedir. Bu olaylar esnasında serbest kalan MIT ve DIT'in önemli bir kısmı ise tiroid bezi dokusunda bulunan iyodotirozin deiyodinaz aracılığı ile deiyodinizizasyona uğramakta, iyot ise tiroid bezi hücrelerinde hormon sentezinde kullanılmaktadır. Buna "intratiroidal siklus" adı verilmektedir. İyodotirozin deiyodinaz enzimi eksikliği ya da yokluğunda serbest kalan MIT ve DIT'ler ise büyük ölçüde idrarla atılmaktadır. Bu durum vücutta iyot eksikliğine yol açabilmektedir (Charles 1985, Greer ve ark 1993, Lechan ve ark 1994, Visser 2000, Zoeller ve ark 2007, Nillni 2010, Fekete ve Lechan 2014).

1.1.5 Tiroid Hormonlarının Vücutta Taşınmaları

Tiroid bezinin, TSH tarafından uyarılmasıyla, TG proteazlar aracılığıyla parçalanmakta, serbest kalan T4 ve T3 kana geçmektedir. Kandaki bu hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3'dür. Tiroid hormonlarının önemli bir kısmı dolaşımda plazma proteinlerine bağlı olarak taşınmaktadır. Dolaşımdaki toplam T4'ün % 0.03- 0.04'ü, T3'ün ise % 0.3-0.4'ü serbest formda bulunmaktadır. Bağlayıcı plazma proteinleri, karaciğerde yapılmaktadır. Sentezleri östrojenler tarafından artırılırken, androjenler tarafından azaltılmaktadır. Troid hormonlarının %99'undan fazlası kanda üç proteine

bağlanmaktadır: bunlar, tiroid bağlayıcı globulin (TBG), tiroid bağlayıcı prealbumin (TBPA, transtiretin) ve albumindir. Dolaşımdaki T4'ün %75'inin, T3'ün ise %70'inin bağlandığı glikoprotein olan TBG en yüksek affiniteye sahip olup, bunu sırasıyla TBPA ve albümin izlemektedir. TBPA'NIN T3'e affinitesi yoktur, T4'ü ise %15-20 oranında taşımaktadır. T4'ün dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık bir hafta, proteine daha gevşek bağlanan T3'ünki ise 1,3 gün olarak kaydedilmektedir (Pocock ve Richards 1999, Onat ve ark. 2006, Taşcan 2014). Kanda bağlayıcı proteinlerin miktarındaki değişiklikler T4 ve T3 konsantrasyonunda da değişikliklere neden olmaktadır. TBG miktarındaki artış taşınan toplam T3 ve T4 düzeylerinde artışa, eksikliği ise azalmaya neden olmaktadır. Bağlanma affiniteleri düşük olan TBPA ve albümin miktarlarındaki değişiklikler serum T4 düzeylerini daha az etkilemektedir (Cooper ve ark 2007).

T4'ün ortalama günlük üretim miktarı 80-100 µg (100-130 nm), T3'ünki ise 20-30 µg kadardır. Günlük salgılanan T4'ün yaklaşık %80'i deiyodinasyonla metabolize edilmekte, bunun yaklaşık %40'ı T3'e ve %40'ı da rT3'e dönüştürülmekte, %20'si ise tetraiyodotiroasetik asit oluşturmak için sülfat ve glukronid ile konjugasyon, oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyon yolu ile metabolize edilmektedir. Sistemik hastalıklar, anoreksi, malnütrisyon, cerrahi işlemler, yaşlanma ve glukokortikoidler, T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eden faktörlerdir. Günlük RT3 üretimi 30 µg kadar olup önemli bir kısmı T4'den oluşmaktadır. RT3'ün dokularda biyolojik etkisinin olup olmadığı ve hipofize feedback etkisi bilinmemektedir. (Noyan 2000, Felig ve Frohman 2001, Cooper ve ark 2007).

1.1.6Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etki Mekanizması

T4'ün metabolik etkisinin olmadığı, esas hormon etkisi gösterenin T3 olduğu kaydedilmektedir. Dolaşımdaki T3'ün %80'i çoğunlukla karaciğer, böbrek ve iskelet kası olmak üzere diğer bazı periferik dokularda (beyin, dalak, akciğer gonadlar, retina ve iç kulak gibi) T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmakta ve söz konusu dokularda farklı düzeyde etki göstermektedir. Dokulardaki bu farklılığın nedeninin, "T4'ün oksijen kullanımı üzerine olan metabolik etkileri ile ilgili olduğu" belirtilmektedir (Noyan 2000, Cooper ve ark 2007, Brent 2012).

Uzun süredir tiroid hormonlarının hücre membranından pasif difüzyon yoluyla geçtiği kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda periferik dokuların hücre yüzeyinde tiroid

hormonuna spesifik reseptörler ve monokarboksilat transporter (MCT8) ve organik anyon transporter (OATPs) gibi tiroid hormon transporterlerinin mevcudiyeti bildirilmektedir (Brent 2012, Schweizer ve ark 2014). Hücreye giren tiroid hormonlarının bir kısmı sitoplazmada serbest halde bulunmakta, bir bölümü ise düşük affiniteli sitozolik reseptörlere ya da yüksek affiniteli nükleer mitokondriyal reseptörlere bağlanmaktadır (Gardner ve ark 2007).

Tiroid hormonları hedef hücreleri üzerindeki etkilerinin önemli kısmını, hücre nukleusu içindeki ve bir kısmını da mitokondrilerdeki reseptörler aracılığıyla göstermektedirler. Nükleustaki reseptörlerin doğal molekülünün T3 olduğu bildirilmektedir (Duckworth 1988). Hücre nükleusu içindeki hormona özgü reseptörlerin T3 ile aktivasyonu sonucunda, bazı genlerin transkripsiyonu hızlanmakta, özel mRNA'lar aracılığı ile bazı hücre proteinlerinin sentezi artırılmaktadır. Nukleus dışında, mitokondrilerin iç membranında yer alan lipoprotein yapısındaki reseptörlerin T3 ile aktivasyonu sonucunda da mitokondrilerin oksidatif metabolizması hızlanmakta ve ATP sentezi arttırılmaktadır. Hücre içi oksidasyonun artmasında, mitokondri sayısının ve her mitokondrideki oksidasyona katılan birimlerin sayısının artması rol oynamaktadır. T3, beyin, dalak ve testis gibi bazı organlarda ise hücre içi oksidasyonu ve oksijen kullanımını arttırmamaktadır (Jolly ve ark 1984). Hücre membranında aktif transport mekanizmasının esasını oluşturan Na^+/K^+ ATPaz da T3 tarafından uyarılarak etkinliği arttırılmakta ve hücrelerin ATP kulanımı da artmaktadır (Duckworth 1988).

1.1.7 Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Eliminasyonu

Fonksiyonlarını tamamlayan tiroid hormonları başta karaciğer olmak üzere böbrekler ve iskelet kaslarında yıkımlanmaktadır. Başlıca yıkıma uğrama yolları iyot yitirme (deiyodinasyon), amin gruplarının ayrılması (deaminasyon) ve konjugasyon olarak bildirilmektedir. Bu sırada oluşan iyodürün önemli bir kısmı ise hormon oluşumu için kan yoluyla tekrar tiroid bezine gelmektedir (Yılmaz 1999).

1.2Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi

Tiroid hormonlarının en önemli etkisi bazal metabolizma hızını, dokuların oksijen kullanma hızını ve vücut ısısını arttırmalarıdır. Tiroid hormonlarının memelilerde doku ve organların büyüme ve gelişmeleri ile cinsel olgunlaşma gibi fizyolojik olaylar üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bu hormonların özellikle

iskelet ve fötal beyin gelişiminde rolleri olup intrauterin dönemdeki eksiklikleri mental retardasyona ve cüceliğe (kretenizm) neden olmaktadır. (Hulbert 2000, (Yüce ve ark 2015). Ayrıca tiroid hormonları kandaki oksijen miktarının arttırılması için solunumu hızlandırmakta, oksijence zenginleşen kanın dokulara ulaştırılabilmesi için kalp kasının kasılma gücü ile kalp atım hızını arttırmakta ve periferik direncin düşmesini sağlamaktır. Bunun dışında söz konusu hormonlar karbonhidrat, protein, lipid ve vitamin metabolizması üzerine de önemli etkilere sahiptirler (Hulbert 2000, Onat ve ark 2006, Dillmann 2010, Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.2.1 Tiroid Hormonlarının Bazal Metabolizma Hızı (Basal Metabolic Rate, BMR) Üzerine Olan Etkisi

Sabit ısıya sahip bir ortamda 12-18 saatlik bir zaman diliminde herhangi bir gıda almamış ve tam dinlenme durumundaki bir canlının metabolizma hızına BMR adı verilmektedir. Uyanık haldeyken yaşamsal faaliyetleri sürdürmek için gerekli olan en düşük düzeydeki enerji miktarı da yine BMR olarak tanımlanmaktadır (Ganong 2002). Bu durumda oluşan enerjinin bir kısmı, fizyolojik fonksiyonların gerçekleştirilmesinde kullanılmakta, diğer kısmı ise ısıya dönüştürülmektedir. Metabolizma hızı organizmadaki birçok maddenin bir diğerine dönüşümünü ve biyolojik olayların sürekliliğini sağlamaktadır. BMR insanlar arasında farklılık arz etmekte olup, kişinin vücudunun iriliğine ve iskelet kası miktarına bağlı olarak değişebilmektedir (Noyan 2000, Guyton 2001).

Tiroid hormonları farklı dokularda değişik metabolik etkinlikleri uyararak bazal metabolizma hızını arttırabilmektedir. Tiroid hormonlarının fazla salgılanması metabolizma hızını normalin 60-100 katı kadar yükseltebilmektedir. (Yüce ve ark 2015). Tiroid hormonları birçok dokunun oksijen kullanma düzeyini artırmasına karşın beyin, testis, dalak, uterus, lenf yumruları ve adenohipofizin oksijen kullanma miktarını arttırmamaktadır. Tiroksin enjeksiyonunu izleyen birkaç saat sonra metabolik hız artmakta ve altı gün kadar devam etmekte olup bu süre içersinde mitokondri enzimlerinin ve birçok hücre içi enzim düzeyinin arttığı belirtilmektedir.Uzun süre tiroid hormonu verilen hayvanların doku homojenatlarından ayrılan mitokondri fraksiyonunda oksijen kullanma miktarının arttığı bildirilmekte, bunun nedeni ise hücrelerdeki mitokondri sayısının artması yanında; mitokondri membran geçirgenliğinin yükselmesinden dolayı mitokondrilerin şiştiğine bağlanmaktadır (Noyan 2000).

Ratlarda küçük dozda deneysel intravenöz T3 uygulamalarından yarım saat sonra hayvanların karaciğer dokusu mitokondrilerinde ATP yapımının %114-217 arttığı bildirilmekte ve T3'ün mitokondrileri direkt olarak uyardığı düşünülmektedir (Sterling ve ark 1980). Tiroid hormonlarının mitokondride ATP yapımını ve oksidatif fosforilasyonu direkt olarak artırmasından hareketle, mitokondride tiroid hormonlarına spesifik reseptörlerin bulunması gerektiği belirtilmektedir (Noyan 2000). Nitekim, Sterling ve ark. (1980) gerçekleştirdikleri araştırmada mitokondri iç membranında T3'ü bağlayan bir reseptör belirlemişler ve bu reseptörün beyin, dalak ve testis dokusunda bulunmadığını bildirmişlerdir. Tiroid hormonlarının BMR ve spesifik mitokondri enzimlerini indükleyerek serbest radikallerin meydana gelmelerine yol açtıkları kaydedilmektedir (Sundaram ve ark. 1997).

Tiroid hormonları, eritrositlerde 2,3-difosfogliserat miktarını arttırarak oksijenin dokulara geçmesini kolaylaştırmakta, membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmekte, mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırmakta, ATP'nin sentezini sağlamakta, Na+/K+-ATPaz aktivitesini uyarmakta ve ATP'nin hücrelerce kullanılmasını arttırmakta, sonuçta vücut ısısının yükselmesine yol açmaktadırlar (Onat ve ark. 2006, Onat 2005, Adam ve Yiğitoğlu 2012, Dillmann 2010). Tiroid hormonlarının az salgılanması halinde BMR'nin %30 azaldığı bildirilmektedir (Bianco ve Silva 1987)

Aşırı düzeydeki tiroid hormonunun ise mitokondrilerde hasara neden olduğu düşünülmektedir (Freake ve Oppenheimer 1995).

Klieverik ve ark (2009a) fiziksel aktiviteden bağımsız ratların toplam enerji tüketiminin hipertiroidizm durumunda %38 oranında arttığını, hipotiroidiz durumunda ise %10 azaldığını bildirmektedirler.

Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlemektedir. Periferik tiroid hormon ve TSH düzeylerinin artması, vücudun enerji harcamasını artırmada bir adaptasyon mekanizması olabilir. Serum T3 düzeyinin, BMR ve dinlenme metabolik hızı ile pozitif ilişkili olduğu bilinmesine rağmen bu mekanizmanın altında yatan yolaklar günümüzde tam olarak belirlenememiş, bu konuda yapılacak daha fazla bilimsel çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür (Yalçın ve Besler 2016).

1.2.2 Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonlarının karbonhidrat metabolizması üzerinde doza bağlı ters etkisi mevcuttur. Tiroid hormon düzeyi kanda arttıkça bağırsaklardan glikoz emilimi ve dokularca glikoz kullanımı artmakta; karaciğer, iskelet kası ve kalp kası hücrelerinde glikojenoliz ve glikoneogezis uyarılarak kan glikoz düzeyi yükselmektedir (Noyan 2000). T3'ün karaciğer dokusunda fosforilaz kinaz ve lizozomal α- oksidaz etkinliğini arttırarak, glikojenolize neden olduğu belirtilmektedir (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989). Ayrıca fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve piruvat karboksilaz gibi glukoneogenik enzimlerde ve glukoz taşıyıcı genlerin çeşitli dokulardaki (karaciğerde GLUT2, iskelet kaslarında GLUT4) ekspresyonlarında artış meydana gelmektedir (Weinstein ve ark 1994, Klieverik ve ark 2008). Hepatositlerde epinefrinin glikojenolitik ve glikoneojenik etkilerine olan duyarlılığını artıran T3, hepatik glukoz üretimini de dolaylı olarak etkilemekte ve kas hücreleri tarafından glukozun kullanımını artırmaktadır (Salvatore ve ark 2014).

Tiroid hormonlarının doza bağlı ters etki kapsamında, küçük dozlarda ve insülin varlığında glikojen sentezini arttırdığı belirtilmektedir (Noyan 2000).

1.2.3 Tiroid Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları lipid metabolizmasının başta degradasyon olmak üzere sentez ve mobilizasyon gibi bir çok aşamasını etkilemektedir.

Tiroid hormonları lipaz aktivitesini uyararak lipolizisi arttırmaktadır. Bu etkilerini adenilat siklaz aracılığıyla hücre içi cAMP düzeyini arttırarak ve dokuları kateşolaminler, büyüme hormonu, glukagon gibi lipolitik maddelere karşı duyarlı hale getirerek gerçekleştirmektedir. Buna bağlı olarak lipid depoları azalmakta, serbest yağ asitlerinin hücrelerde okside olma hızı artmakta ve serum triasilgliserol düzeyi düşmektedir (Hulbert 2000), (Pucci ve ark 2000).

Tiroid hormonları lipogenezise de yol açmaktadırlar. Lipogenezis üzerine olan etkilerini, lipogenik enzimlerin ve hepatik S14 gibi lipogenezis ile yakından alakalı proteinlerin gen ekspresyonlarını artırarak gösterdikleri belirtilmektedir (Oppenheimer ve ark 1991).

Tiroid hormonlarının etkisiyle kolesterol sentezi hızlanmasına karşın

karaciğerin kolesterolu tutma yeteneği arttığından, kan kolesterol düzeyi azalmaktadır. Bunda kolesterolün safra asitlerine dönüştürülmesi ve dışkı ile atılımının artması da etkili olmaktadır (Janoff ve Carp 1982). Nitekim insanlarda kan kolesterol düzeyi 150-250 mg/100 ml iken, hipertiroidizm vakalarında 120 mg/ml düzeyine düştüğü bildirilmektedir (Janoff ve Carp 1982).

Serum kolesterol seviyesi ile tiroid hormonları arasında da doza bağlı ters etki söz konusudur. Hipotiroidizm durumunda, karaciğerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak serum LDL ve kolesterol düzeylerinin yükseldiği belirtilmektedir (Diekman ve ark 1998, Shin ve Osborne 2003). Devdhar ve ark. (2007) da hipotiroidizm vakalarında lipoliz ve yağ asidi sentezinde azalma olduğunu, kolesterol klirensindeki azalma nedeniyle total kolesterolün ve trigliseridin artmasına yol açtığını kaydetmekte ve hipotiroidizmin aterojenik lipit profiline yol açtığını vurgulamaktadırlar.

Ness ve ark (1998), ratlarda tiroidektomi sonucu plazma LDL kolesterol oranının %77 arttığını, plazma trigliseridlerinin %60 oranında azaldığını ve HDL kolesterol düzeyinin ise az miktarda düştüğünü bildirmektedirler. Aynı çalışmada, aynı hayvanlara 7 gün boyunca oral yolla 10-170 nmol/kg T3 uygulamasının, plazma LDL kolesterol düzeylerini %60 oranında düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyinde ise %60'a varan artışın belirlendiği belirtilmektedir.

1.2.4Tiroid Hormonlarının Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkisi, şahıs ya da hayvanın metabolik durumu ve hormon düzeyine göre farklılık arz etmektedir. Hormonun fizyolojik dozları, protein sentezi için gerekli olan oksidatif reaksiyonlarda gerekli enzimlerin sentez hızını artırmakta ve sonuçta pozitif azot dengesi oluşturmaktadır (Noyan 2011).

Tiroid hormonları, oral yolla yüksek dozda verildiğinde ya da tirotoksikozis durumlarında protein katabolizması artarak negatif nitrojen dengesi ve buna bağlı kaslarda zayıflama ile karakterize tirotoksik miyopati meydana gelmektedir. Hipertiroidizmde iskelet kası protein depoları önemli ölçüde azalmakta ve üriner N ve metilhistidin ekskresyon miktarı artmaktadır (Muller ve Seitz 1984).

1.2.5 Tiroid Hormonlarının Vitamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Vitaminler birçok enzim ve koenzimin yapısına girmektedirler. Tiroid hormonlarının enzim sentezini arttırmaları ve metabolik olayları hızlandırmaları nedeniyle hücrelerin de vitaminlere olan gereksimini artmaktadır (Duckworth 1988). Hipertiroidizmde özellikle riboflavin, tiyamin, C ve B12 vitaminlerine olan ihtiyaç artmaktadır. Hipertiroidili hayvanlarda nikotinamid'den piridin nükleotidlerin (NAD ve NADP'nin) sentezi ve yine karotenden vitamin A sentezi ve vitamin A'nın retinen'e dönüştürülmesi aksamaktadır (Noyan 2000).

1.3 Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid hormonlarının önemli metabolik fonksiyonlarından dolayı, sentez ve sekresyonlarındaki dengesizlik, beden işlevlerinde önemli bozukluklara yol açabilmektedir.

"*Tiroid bezi hastalıkları, güncel tıp pratiğinde hekimlerin en sık karşılaştığı endokrinolojik anormalliklerden biridir"* (Knudsen ve ark 1999). Bu hastalıklar genel olarak; hipotiroidizm, hipertiroidizm, guatr, tiroidit ve tiroid kanseri olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

1.3.1 Hipotiroidizm

Tiroid bezinin yetersiz hormon üretmesi ya da nadiren hormonun etkisizliği halinde ortaya çıkan tabloya hipotiroidizm adı verilmektedir. Bu hastalarda uykuya eğilim, yorgunluk, kilo alma, egzersize ve soğuğa karşı dayanıksızlık, mental tembellik, depresyon, infertilite, menstürasyonda bozukluklar, göğüsten süt gelmesi, baş ağrısı, senkop, kas krampları, yara iyileşmesinde gecikme; daha ağır hastalarda ise seste kalınlaşma, saç dökülmesi, ciltte kuruluk, tırnaklarda kırılma, miksödem, kretinizm ve guatr görülmektedir (Schmid ve ark 2006).

Kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik hastalıklar (sinusal bradikardi ve düşük kalp debisi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi) da hipotiroidizmin belirgin klinik semptomlarıdır. (Yuan ve Yang 2005).

Hastalık erkeklere oranla kadınlarda 5-10 kez daha sık görülmektedir. Hipotiroidizm özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde sık olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid peroksidaz (TPO) otoantikoru pozitif olan ve TSH'si normalin üst

sınırlarında olan kişilerde hipotiroidizm oluşma ihtimali artmaktadır (Devdhar ve ark. 2007). Hipotiroidi, subklinik (serum T3 ve T4 düzeylerinin normal düzeylerde olduğu ve TSH'nın biraz yükseldiği hafif tiroid yetmezliği) şekilde olabileceği gibi, yaşa bağlı olarak miksödem, kretinizm veya daha ağır seyreden vakalar olarak da gözlenebilmektedir. Hipotiroidi, bebeklikte kretinizm ve çocuklukta juvenil hipotiridizm şeklinde ortaya çıktığında, büyüme ve gelişme geriliğine yol açmakta, erken tanı ile zamanında tedaviye başlanmazsa geri çevrilmeyecek kalıcı bozukluklara neden olabilmektedir (Noyan 2011).

Kretinizm genellikle doğuştan tiroid bezi yokluğuna ya da gelişmemiş olmasına bağlı olabileceği gibi tiroksin sentezinde gerekli enzim veya enzimlerin eksikliğine bağlı olarak da şekillenebilmektedir. Kretin çocuk hem vücut olarak hem de zeka olarak gelişmemiştir. Derisi kalın, saçları seyrek, başı kısmen büyüktür. Uykulu görünüşte olup, nabız, kan basıncı ve vücut ısısı düşüktür (Yılmaz 1999, Noyan 2011, Santos ve ark 2015).

Miksödem, yetişkinlerde tiroid bezinin atrofisi, tümör nedeniyle tahribi, bez dokusuna karşı gelişen otoimmun maddelerin mevcudiyeti veya troiditis gibi farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Hastaların el ve yüz derileri içinde mükopolisakkarit içeren sıvı toplanması nedeniyle, eller ve yüz şiş ve ödemli bir görüntü arz etmektedir. Bu hastalarda metabolik hız azalmış olup, vücut ısısı düşüktür ve kilo alma gözlenmektedir (Yılmaz 1999, Noyan 2011).

Hipotiroidizmin başlıca nedenleri;

- Primer hipotiroidizm
- Sekonder hipotiroidizm
- Tersiyer hipotiroidizm
- Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün kökenli)
- Boyun bölgesine radyoterapi uygulamaları
- İyot eksikliği veya fazlalığı
- Bazı ilaçlar

- Kalıtsal tiroid hormonu yapım bozuklukları
- Tiroid bezinin intrauterin gelişme bozuklukları
- Generalize tiroid hormonu direnci olarak sıralanabilir (Tireli ve Yıldırım 2008).

Primer Hipotiroidizm (Tiroid Bezi Kaynaklı): Hipotiroidizmin % 95'ten fazlasını primer hipotiroidizm oluşturmaktadır. Nedenleri arasında, iyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroiditis, tiroidektomi, tirotoksikozu kontrol etmek amacıyla uygulanan bazı ilaçlar, boyun bölgesine eksternal ışın uygulanması, RAI (radyoaktif iyot) tedavisi ve tiroid hormon sentezindeki konjenital bozukluklar sayılabilmektedir. Bu tür hipotiroidizmde genellikle tiroid bezindeki büyüme (guatröz hipotiroidizm) önemli klinik bulgular arasındadır (Devdhar ve ark. 2007).

Sekonder Hipotiroidizm (Hipofiz Bezi Kaynaklı): TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmektedir. Hipofiz tümörleri, radyoterapi, infiltratif hastalıklar ve Sheehan sendromu (postpartum hipofiz nekrozu) sekonder hipotiroidizmin başlıca nedenleri arasına yer almaktadır (Devdhar ve ark. 2007).

Tersiyer Hipotiroidizm (Hipotalamus Kaynaklı): TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) yetersizliği sonucu nadir olarak gelişmektedir.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidizm, birlikte santral hipotirodizm olarak da adlandırılmaktadır. Klinik pratikte en sık nedeni hipofiz adenomları olarak belirtilmektedir. Gerek adenomların bası etkisi gerekse adenomların cerrahisi veya radyoterapisi hipofiz yetmezliğine ve dolayısıyla santral hipotiroidiye neden olmaktadır (Devdhar ve ark 2007, Ross 2010). Sadece TRH veya TSH düzeylerinde azalma söz konusu olabilirken, bu hormonlar yanında diğer hipofiz hormonlarının eksikliği de söz konusu olabilmektedir (Devdhar ve ark 2007).

Kronik Otoimmün (Hashimoto) Tiroiditi: İyot eksikliğine bağlı olmaması ile karakterizedir. Sıklıkla guatr ile birlikte seyretmektedir. Tiroid bezinde hücresel ve antikor aracılıklı yıkımlanma ve atrofi vardır. Bezde lenfosit infiltrasyonu ve fibrözis mevcuttur. Hastaların çoğunda serumda tiroid peroksidaz, tiroglobulin ve TSH'a karşı antikorlar oluşmaktadır. Hastaların çoğunda anti TPO'nun pozitif ve titresinin yüksek olması belirleyici önemli bulgulardandır (Greenspan 2001, Devdhar ve ark 2007).

İyota Bağlı Hipotiroidizm: İyotça fakir olan bölgelerde guatrın eşlik ettiği hipotiroidizm vakaları sıkça oluşabilmektedir. Aynı zamanda iyot fazlalığı da geçici hipotiroidizme yol açabilmektedir. Özellikle daha önce kronik otoimmun veya subakut tiroidit geçirenler, RAI tedavisi alanlar ya da tiroide ilişkin cerrahi uygulamaya tabii olanlarda da hipotiroidizm gelişmektedir (Wiersinga 2010).

Tiroidektomi, Radyoaktif İyot (RAI) Kullanımı ve Radyoterapiye Bağlı Hipotiroidizm : Başlıca nedenleri**;** Graves hastalığı ve toksik guatrın tedavisinde uygulanan total tiroidektomi ve RAI tedavisidir. RAI tedavisi uygulamasında, hipotiroidi oluşumu haftalar sonra gelişebilmektedir. Bu nedenle RAI tedavisi alan hastaların periyodik takibi gereklidir. Radyoterapi uygulamasının da yıllar sonra hipotiroidizme neden olabileceği bildirilmektedir (Devdhar ve ark 2007).

Bazı İlaçların Kullanımına Bağlı Hipotiroidizm: Klinikte kullanılan amiodaron, lityum, perklorat, ethionamid, interferon alfa ve interlökin-2 gibi ilaçlar ile hipertiroidi tedavisinde kullanılan propiltiyourasil ve metimazolün yüksek dozda kullanımlarının hipotiroidiye neden olabileceği kaydedilmektedir. Bu ilaçlara başlanmadan önce ve kullanılma süresince tiroid fonksiyon testlerinin takip edilmesi gerekmektedir (Larsen ve Davies 2003, Devdhar ve ark 2007).

Generalize Tiroid Hormonu Direncine Bağlı Hipotiroidizm : T3 reseptör genindeki mutasyonlar neticesinde nadir olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalarda T3 ve T4 düzeyleri artmış olmasına karşın, TSH normal ya da yüksek düzeydedir (Devdhar ve ark 2007).

1.3.2 Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, TSH salgılanmasını arttıran hipofiz tümörleri, Graves (Basedow) hastalığı, tiroid bezi adenomları veya aşırı doz tiroid hormonu verilmesi sonucu şekillenmektedir (Morgan ve ark 2002). Dokuların normal düzeyin üzerinde tiroid hormonlarına maruz kalmasıyla ortaya çıkan tabloya ise “tirotoksikozis” adı verilmektedir (Cooper 2007). Başlıca klinik belirtiler olarak; guatr, ekzaftalmus, sinirlilik, uykusuzluk, irritabilite, deride değişiklikler, diyare, aşırı terleme, taşikardi, dispne, kan basıncı ve solunum artışı sayılabilir. BMR artmış olduğundan kilo kaybı belirgindir (Yılmaz 1999).

Tirotoksikozis oluşumunda en önemli neden otoimmun bir hastalık olan Graves

hastalığıdır. Graves hastalığında hastaların kanında TSH'a karşı bir antikor oluşmakta ve bu antikor tiroid bezi hücrelerindeki TSH reseptörleri ile birleşerek negatif geri bildirim mekanizmasını engellemekte ve sürekli hormon salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durum yaygın guatr, oftalmopati ve infiltratif dermopati gibi patolojik bozukluklara neden olmaktadır. Egzoftalmus en sık görülen belirtilerdendir (Noyan 2011).

Hipertiroidizmin tedavisinde, antitiroid ilaçlar, lityum karbonat, radyoaktif iyot ve deksometazon kullanılmaktadır (Santos ve ark 2015).

1.3.3 Guatr

Besinlerle yetersiz iyot ve/veya antitiroid maddelerin alınması ya da tiroid hormonları yapımındaki herhangi bir bozukluk neticesinde tiroid bezinin büyümesine guatr adı verilmektedir. (KARATAŞ ve ark 2006). Guatr, endokrinolojide sıkça rastlanılan hastalıklardandır. Guatr hastaları; hipertiroid, hipotiroid ya da ötiroid olabilmektedir. Guatr hastalığı, diffüz ve nodüler guatr şekillerinde ortaya çıkabilmektedir. Erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek oranda karşılaşılmaktadır (Çeçen ve İmamoğlu 2013).

1.3.4 Tiroidit

Tiroidit, farklı etiyolojik (bakteriyel ya da viral) nedenlerle oluşan ve farklı klinik belirtilerle karakterize olan inflamatuar hastalıklardır. Tiroidit vakalarında tiroid follikülünün yapısı bozulmakta ve değişmektedir (Özata 2005). Sınıflandırılmasında klinik prezentasyon, aile hikayesi, boyun ağrısı, ön belirtilerin gözlenmesi ve semptomların başlama hızı başlıca kriterler olarak göz önünde bulundurulmaktadır (Bindra ve Braunstein 2006)

Tiroiditlerin başlangıç hızına göre sınıflandırılması (Özata 2005); I-Akut Tiroiditler

II- Subakut Tiroiditler

a- Subakut Granülomatöz Tiroidit (de Quervain Tioiditi)

b- Subakut Lenfositik Tiroidit (Postpartum Tiroidit)

c- Amiodaron ile Oluşan Tiroidit

III- Kronik Tiroiditler

a- Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)

b- Riedel Tiroiditi

1.3.5 Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri tiroid dokusunun epitelyal ve/veya non-epitelyal kısımlarından gelişmektedir. Tiroid foliküler epitelinden papiller, foliküler ve anaplastik kanserler köken almaktadır. Tiroidin diğer kanserleri ise medullar, primer lenfoma, sarkom ve diğer organlardan (meme, kolon, böbrek gibi) tiroide yayılan yani metastaz yapan kanserlerdir. (Rahman 2011, Adaş ve ark 2012). ATA (American Thyroid Asssociation) düşük, orta ve yüksek riskli bir tiroid kanser sınıflaması sunmuştur (Cooper ve ark 2009).

Tiroid kanseri ender görülen bir kanser tipi olup, genç kadınlarda görülme oranı daha fazladır. Tiroid nodülünün varlığı, tiroidit veya hipertiroidizm olguları risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. İyot alımının az veya fazla olduğu bölgelerde yaşayan, yetersiz ve dengesiz beslenen, özellikle baş ve boyun bölgesine iyonize radyasyona uygulanan kişilerde daha sıkça rastlanmaktadır. (Othman ve ark 2009).

1.4 Koenzim Q10 (KoQ10; Ubikinol-10 ve/veya Ubikinon- 10)

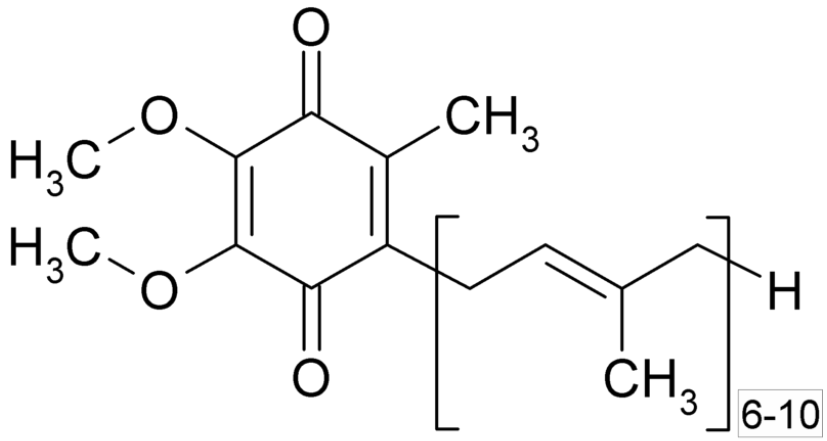
KoQ10, hücrelerdeki enerji üretimi sırasında önemli enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen ve yağda çözünen bir bileşiktir (Overvad ve ark 1999, Stocker 2007). Ubikinon kelimesi, latince “ubiquitos quinone” kelimelerinden türetilmiş olup tüm hücrelerde bulunması ile ilişkilendirilen ve “her yerde bulunan” anlamına gelen bir terimdir (Overvad ve ark 1999) .

KoQ10 ilk kez 1957 yılında ABD’de Dr.Frederick Crane tarafından sığır kalbinin mitokondrisinden izole edilmiş (Overvad ve ark 1999), yine aynı yıl İngiltere’de Prof. Morton rat ciğerinde vitamin KoQ10’u bulmuş ve buna “Ubiquinon” ismini vermiştir. 1958 yılında da Prof. Karl Folkers ve yardımcısı Merck, KoQ10’un biyokimyasal yapısını açıklamışlardır. 1960 yılında Japonya’da Prof. Yamamura KoQ7’yi bir insanda konjestif kalp yetmezliğinde ilk kez kullanmıştır. 1966’da Mellors ve Tappel KoQ6’nın antioksidan etkisini göstermişler, 1972’de Gian Paolo ve Prof. Karl Folkers KoQ10’un insanların kalp hastalığındaki etkisinden bahsetmişlerdir. 1970’lerin ortalarında Japonya’da saf KoQ10 elde edilmiştir. 1978’de ise Peter

Mitchell, KoQ10'un biyolojik enerji transferindeki rolünü kanıtlamasıyla Nobel ödülünü kazanmıştır (Nohl et al. 2001)

1.4.1 KoQ10'un Kimyasal Yapısı

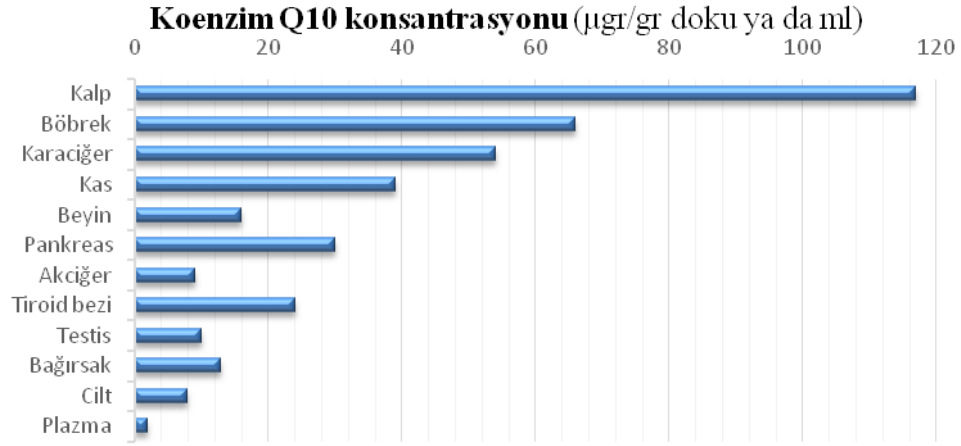
KoQ10, bütün membranların hidrofobik kısmında bulunduğu gibi mitokondriyal iç membranda da bulunan ve elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarında görev alan enzim sistemlerinin aktiviteleri için gerekli önemli bir koenzimdir (Kowaltowski ve Anıbal 1999, Ishrat ve ark 2006). KoQ10'un kimyasal formülü 2,3- dimetoksi, 5-metil, 6-dekaprenil, 1,4- benzokinon'dur (Schulz ve ark 2006, Hatanaka 2008). Biyolojik dokularda indirgenmiş (ubikinol-10) ve okside formda (ubikinon-10) bulunabilmektedir. Ayrıca kısmen-indirgenmiş serbest radikal formda da bulunabilir ki bu da semikinon (ubisemikinon) olarak isimlendirilmektedir. İnsanlarda ve ratlarda, Q harfi yapısındaki kinon grubunu, 10 rakamı ise yan zincirinde her biri 5 karbon taşıyan 10 adet izopren ünitesini sembolize ettiğinden ve kinonların oksidatif sistemde koenzimler gibi görev yaptığı belirlendiğinden (Crane 1964) Koenzim Q10 olarak adlandırılmıştır (Crane 1964, Bhagavan ve ark 2007). Ratlarda ayrıca poliizopren zincirinin 9 adet izopren ünitesi içeren formu da (Coenzim Q9) bulunmaktadır (Crane 2001). Trans- poliizopren, hücre membranın iç kısmına karşı affinite sağlamakta, 2 metoksi grup ise enzim aktivitesinde rol almaktadır (Overvad ve ark 1999, Hathcock ve Shao 2006, Bhagavan ve ark 2007). CoQ10'un özellikle indirgenmiş formu olan ubikinol kuvvetli bir antioksidan maddedir (Mancini ve ark 2011). Yapısı itibarı ile kinon grubu KoQ' ye elektron taşıyıcısı görevini kazandırmakta, yüksek hidrofobik özelliğe sahip izopren yan zinciri ise CoQ'nün hücrelerin lipitten zengin bölgelerini kuşatmasına yardımcı olmaktadır (Turunen ve ark 2004).



Şekil 1.4.1. KoQ10'nun kimyasal formülü (Gürkan ve Dündar 2005)

1.4.2 KoQ10'un Biyosentezi

Vücutta bulunan toplam KoQ10 miktarı, 0.5 -1,5 gr olmakla beraber, kandaki fizyolojik düzeyinin 0.7-1.0 µmg/ml olduğu bildirilmektedir. Vücutta diğer hücrelere göre yüksek enerji gereksinimine ihtiyaç duyan kalp (110 µg/g), böbrek (70 µg/g) , karaciğer (60 µg/g) ile pankreas ve kas hücrelerinde daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu belirtilmektedir (Greenberg and Frishman 1990, Gürkan ve Dündar 2005, Purchas ve ark 2006, ERNA 2008,). (Çizelge.1.4.1). KoQ10 içeriği farklı tür ve dokularda değişiklik göstermektedir. Farelerde farklı dokularda KoQ10 içeriği açısından 100 kata kadar farklılık olduğu bildirilmektedir (Sohal ve Forster 2007). Vücuttaki toplam KoQ10 miktarının % 80-95'ini ubikinol teşkil etmekte ve iç mitokondriyal membranda en yüksek düzeyde olmak üzere, endoplazmik retikulum membranlarında, peroksizomlarda, lizozomlarda ve veziküllerde bulunmaktadır (Kontush ve ark 1997, Altekin 1999, Overvad 1999, Gürkan ve Dündar 2005).



Çizelge.1.4.2. Farklı dokularda KoQ10 miktarı (Åberg ve ark 1992).

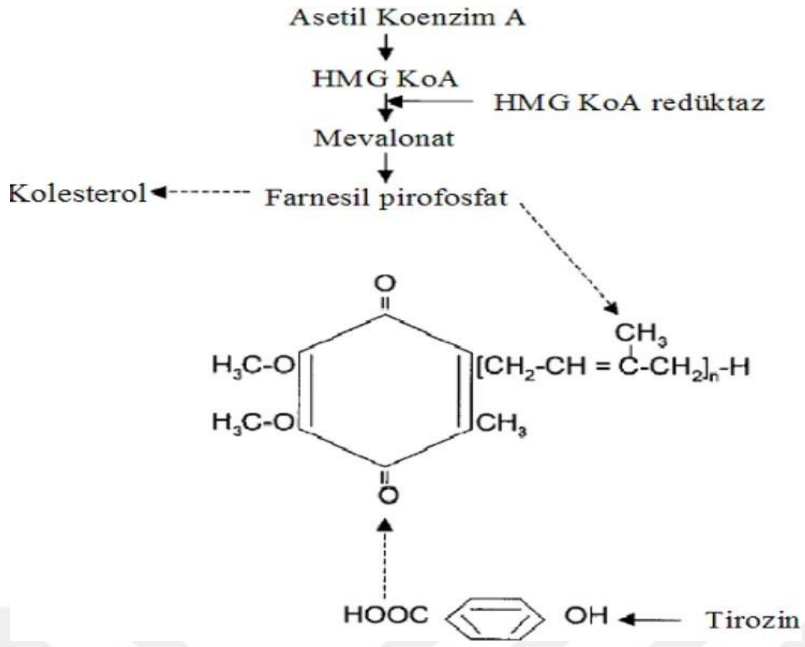
Endojen KoQ10 sentezi çok basamaklıdır ve tüm dokularda gerçekleşebilmektedir. İnsanlarda, kolesterol biyosentezi sırasında mevalonattan ve/veya eksojen kaynaklı tirozin amino asidinden (veya fenil alanin'den) sentezlenmektedir. Tirozinden KoQ10 sentezinin gerçekleşmesinde, vitamin B6 (pridoksal - 5 fosfat), askorbik asit ve vitamin B5 (pantotenik asit) varlığına gerek olduğu bildirilmektedir (Altekin 1999, Overvad ve ark. 1999, Kayapınar 2002, Stocker 2007, Ercan ve Sedef 2010) (Şekil 1.4.2a.).

Normal koşullarda, vücutta sentezlenen miktarı vücut için yeterli olmaktadır. Fakat çeşitli hastalıklar, yaşlanma ve dejeneratif süreçler, bu miktarın vücut için yetersiz kalmasına yol açmaktadır (Bhagavan ve ark 2007).

KoQ10 sentezi, iki metabolik yolun birleşmesi sonucunda oluşmaktadır:

1. Kinon halkasının oluşumu için tirozin ve fenil alanin amino asitlerinin birkaç basamak sonrasında 4-hidroksi benzoat' a dönüşmesidir.

2. Proprenil yan zincirinin oluşması için Asetil Coa' dan mevalonat yolağından farnesil prifosfat' ın oluşmasıdır (Turunen ve ark.).



Şekil 1.4.2a. Koenzim Q10 sentezi (Overvad ve ark 1999)

1.4.3 KoQ10'un Eksojen Kaynakları

KoQ10, insan ve tüm gelişmiş hayvanlarda endojen olarak bulunduğu gibi bazı besinlerle eksojen olarak da alınabilmektedir (Oudshoorn ve ark. 2006).

KoQ10, eksojen olarak; kırmızı et (özellikle karaciğer, kalp ve böbrek), beyaz et, balık eti (alabalık, ringa, somon, uskumru, sardunya), zeytin yağı ve mısır yağında daha fazla olmak üzere yumurta, yeşil yapraklı bazı bitkiler (brokili, ıspanak, bezelye, soya fasülyesi, sarımsak, karnıbahar, lahana, patates) ve bazı meyvelerde (portakal, çilek, elma) farklı miktarlarda bulunmaktadır (Weber ve ark 1997b, Kagan ve Quinn 2001, Mattila ve Kumpulainen 2001, Kettawan 2004, Souchet ve Laplante 2007, Stocker 2007, Kubo ve ark 2008).(Çizelge 1.4.3). Kagan ve Quinn (2001) KoQ10 içeren gıdaların zengin (20 µg/g dan daha fazla) ve daha az zengin (20 µg/g dan daha az) kaynaklar olarak ikiye ayrılabileceğini belirtmektedirler. Weber ve ark. (1997b), Danimarka'da insanların diyetten aldıkları ortalama günlük KoQ10'un çoğunluğunun kırmızı etten (%64) sağlandığını bildirmektedirler.

KoQ10 için önerilen günlük bir alım miktarı belirlenmemiştir. Gıdalarla vücuda alınan günlük KoQ10 miktarının yaklaşık 10 mg kadar olduğu düşünülmektedir (Stocker 2007). İsveç halkının günlük KoQ10 alımının 2 - 20 mg/gün olduğu (ERNA

2008), Japon halkının ise günlük ortalama ubikinol alımının ortalama 2.07 mg, toplam KoQ10 alımının ise 4.48 mg olduğu bildirilmektedir (Kubo ve ark 2008). Mattila ve Kumpulainen (2001) ise günlük KoQ10 alımını erkeklerde 5.4 mg ve kadınlarda 3.8 mg olarak kaydetmektedirler.

Gıda	KoQ10 içeriği (µg KoQ10 / g gıda)				
	Kubo ve ark. (2008)	Mattila ve Kumpulainen (2001)	Weber ve ark. (1997)	Kagan ve Quinn (2001)	Souchet ve Laplante (2007)
Dana eti	30.3±3.9 - 40.1±1.5	36.5	31	8 - 200	-
Tavuk	17.1±0.1 - 25.0±6.7	14.0	17	17 - 21	-
Somon Balığı	5.73±0.57	-	4.3	-	-
Tuna	4.87±0.22	15.9	-	-	-
Ringa balığı	-	15.9	27	-	15 - 24
Uskumru	10.6±1.33	-	-	-	15 - 67
Ispanak	0.44±0.16	-	-	-	-
Brokoli	7.01±0.42	-	6.6	-	-
Karnabahar	6.63±0.89	2.7	4.9	-	-
Patates	1.05±0.11	0.5	0.52	-	-
Portakal	1.02±0.28	1.4	2.2	-	-
Çilek	0.51±0.11	1.4	-	-	-
Elma	1.21±0.02	1.3	1.1	-	-
Süt	0.31±0.01	0.1	-	0 - 2	-
Yoğurt	0.26±0.01	2.4	1.2	2 - 4	-
Tavuk Yumurtası	0.73±0.05	1.2	1.5	-	-
Zeytin yağı	-	-	-	4	-
Mısır yağı	-	-	-	13	-

Çizelge 1.4.3. Bazı gıdaların KoQ10 içeriği.

1.4.4 KoQ10'un Emilimi ve Biyoyararlılığı

KoQ10, lipofilik bir molekül olup, emilimi incebağırsakta gerçekleşmekte ve yağların varlığında artmaktadır. KoQ10'un sudaki çözünürlüğünün zayıf olması ve moleküler kütlesinin büyük olması (836,36 Da) nedeniyle biyoyararlılığının düşük oluğu bildirilmektedir (Schulz ve ark 2006, Xia ve ark 2006, Bhagavan ve ark. 2007). Pankreas ve safra salgıları, yağların ince bağırsakta emilimi için gerekli olan emülsiyon ve misel oluşumunu sağlamakta, bağırsak mukoza hücreleri ile alınan KoQ10, şilomikronların parçası olarak lenf sistemi aracılığı ile kan dolaşımına taşınmaktadır. Dolaşımdaki KoQ10, karaciğer tarafından alınmakta ve özellikle çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile birlikte

sonra yine dolaşıma verilmektedir (Mason 2005, Zmitek ve ark 2008).

Diyet ile alınan günlük KoQ10 miktarının serumdaki düzeyini arttırmak için yeterli olmadığı ve serum KoQ10 düzeyindeki artışın ancak günde 100 mg KoQ10 alınması halinde mümkün olabileceği kaydedilmektedir. Kandaki normal düzeyinin 1 μg/ml kadar olduğu, bu düzeyin 2 μg/ml'a çıkarılabilmesi için günde 100 mg KoQ10 alınması gerektiği bildirilmektedir. Kalp ve ringa balığı gibi zengin KoQ10 kaynakları ile beslenilse dahi, bu besinlerden de günde 100 mg almanın çok zor olduğu belirtilmektedir (Purchas ve ark 2006, ERNA 2008). Buna ilaveten etin pişirilmesi gibi ısısal işlemler sırasında da KoQ10 miktarının azaldığı bildirilmektedir (Weber ve ark. 1997a, Purchas ve ark 2006, Ercan 2009).

KoQ10'un biyoyararlılığını arttırmak için, yağ dispersiyonları, emülsiyon ve yarı emülsifiye sistemler, suda çözünebilir toz formülasyonlar ve siklodekstrin (iç kısımları hidrofobik, dış yüzeyleri ise hidrofilik özellik göstermeleri nedeni ile çok çeşitli katı, sıvı ve gazlarla konakçı-konuk tipinde inklüzyon kompleksi oluşturarak konuk molekülün fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştiren maltooligosakkaritler) ile kompleks oluşturmak gibi farklı uygulamalar denenmiştir (Nazzal ve ark 2002, Xia ve ark. 2006). Bunlardan emülsiyon sistemi (Ochiai ve ark 2007) ile siklodekstrin uygulamaları (Moldenhauer ve Jan 2005, Terao ve ark 2006, Bhavagan ve ark. 2007) KoQ10'un gastrointestinal sistemden emilimini kolaylaştırmak ve arttırmak için denenmiş ve başarılı olarak nitelendirilmiştir.

1.4.5 KoQ10'nun Kullanım ve/veya Uygulama Alanları

KoQ10, hemen tüm hücrelerde bulunması, elektron transport zincirinde elektron taşıyıcı özelliğine sahip olması ve güçlü antioksidan fonksiyonu ile bazı hastalıklarda koruyucu ve tedavide ise yardımcı madde olarak kullanılabilmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalarda, başlıca kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve nörodejeneratif bozukluklarda tedavi edici özellikleri gözlemlenmiştir (Overvad ve ark 1999, Kavas ve ark 2006). Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada KoQ10 takviyesinin, reperfüzyon ve iskemi hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Mortensen 1993). Ayrıca hücre yaşlanmasına karşı da yararlı olduğu kaydedilmektedir. Bu nedenle temel beslenme öğeleri ile vücuda alımının haricinde, takviye ve destek maddesi olarak kullanılmasının vücuda birçok fayda sağlayabileceği önerilmektedir. (Overvad ve ark 1999, Linnane ve ark 2002, Kavas ve ark 2006).

1.5 KoQ10'un Fonksiyonları

KoQ10, hücre membranında iç fosfolipid tabakada yer almaktadır (Turunen ve ark 2004). KoQ10, mitokondride enerji üretiminde önemli rol oynamaktadır. ATP üretiminin büyük bir bölümü KoQ10'nun bulunduğu mitokondri iç membranında meydana gelmektedir. KoQ10 membranlarda doymamış lipit zincirlerine yakın olarak bulunmakta ve antioksidan aktivitesi nedeniyle serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı görev yapmaktadır. (Belviranlı ve Okudan 2015).

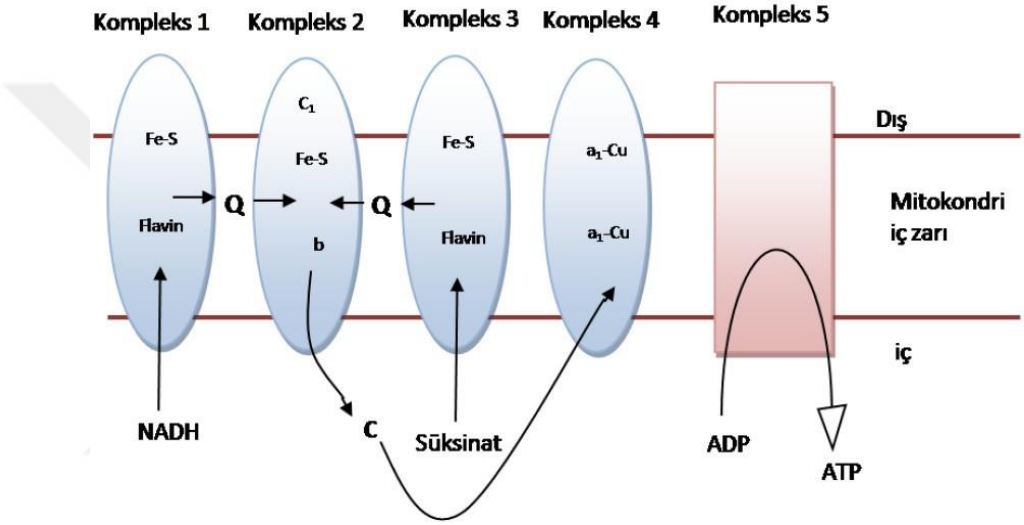
1.5.1 KoQ10'un Elektron Taşınmasındaki Fonksiyonu

KoQ10, mitokondriyal elektron transport zincirinin temel bileşenlerinden biri olup, elektronların ve protonların ($2H^{+}+2e^{-}$) iç mitokondriyal membranda transferi, mitokondriyal iyonize kalsiyumun düzenlenmesi ve redoks dengenin sağlanmasında görev almaktadır (Bogeski ve ark. 2011, Crane 2011).

Hücrede ATP sentezi esnasında gerçekleşen redoks tepkimeleri, eşlenmiş indirgenme (redüksiyon) ve yükseltgenme (oksidasyon) reaksiyonlarıdır. Redoks tepkimelerinde, elektron kazanan madde indirgenmiş, elektron kaybeden madde ise yükseltgenmiş olup canlı organizmada gerçekleşen bu oksidoredüksiyon reaksiyonlarının tamamı "biyolojik oksidasyon" olarak adlandırılmaktadır.

KoQ10, mitokondriyal iç membranda bulunan ve elektron transport zincirinde oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görevli enzim sistemlerinin (kompleks I, II, ve III) aktiviteleri için gerekli bir koenzimdir. KoQ10, solunum zincirinde bulunan hareketli ve tek lipid yapılı bir molekül olup, elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II (süksinat dehidrogenaz)'den, kompleks III (ubikinon - sitokrom c redüktaz)'e taşınmasını sağlamaktadır. Kompleks III de elektronları bir başka bağlayıcı mobil zincir halkası olan kompleks IV (sitokrom C)'e geçirmektedir. Kompleks IV ise, elektronları indirgenmiş sitokrom C'den O_2'e transfer etmektedir. Bu sırada biyolojik enerji olan ATP üretilmektedir (Bhagavan ve ark 2007, Molyneux ve ark 2008, Stocker 2007). (Şekil 1.5.1).

Yapısındaki kinon grubu KoQ10'a elektron taşıyıcısı özelliğini kazandırmaktadır. Koenzim olarak görev yaparken taşımakla görevli olduğu elektron ve protonları (2H++2e-) yapısındaki kinon halkasına katmakta ve hidroksikinon oluşmaktadır (Overvad ve ark 1999, Kayapınar 2002, Turunen ve ark 2004). Solunum zincirinde görev yapan söz konusu enzim sistemlerinde elektron taşınması (akışı) sırasında serbest hale gelen protonlar mitokondriyal matriksten membranlar arası boşluğa geçmekte ve membran boyunca proton gradiyenti şeklinde depolanan enerji, mitokondriyal ATP yapımında kullanılmaktadır. (Overvad ve ark 1999, Crane 2001, Bhagavan ve ark 2007, Stocker 2007).



Şekil 1.5.1. Mitokondriyal elektron transport zinciri. NADH = nikotinamid adenin dinükleotid, Q= KoQ10, C= sitokrom C, Fe-S = demir sülfür kümeleri, C1 = sitokrom C1, b = sitokrom b, a]-Cu=bakır ile ilişkili sitokrom a1, ADP = adenozin difosfat, ATP = adenozin trifosfat. (Oklar yolak içinde elektronların akış yönünü göstermektedir) (Molyneux ve ark 2008).

1.5.2 KoQ10'un Antioksidan Fonksiyonu

KoQ10; hücre membranlarında ve mitokondri başta olmak üzere golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom membranlarında redükte formu olan "ubikinol" ($KoQH_2$) halinde mevcuttur (Crane 2001). KoQ10'u, $KoQH_2$'ye indirgemeden sorumlu başlıca enzimler "NADH sitokrom-b5 redüktaz", "NADH/NADPH oksiredüktaz (DT diaforaz)" ve "NADPH CoQ redüktaz"dır (Turunen ve ark 2004). Endomembranlardaki bu enzimler, bir radikal ile reaksiyon sonucunda oluşan herhangi bir semikinonun, bir elektron ile tekrar redüklenmesi için önemlidir. DT Diaforaz, herhangi bir kinonu ara madde olmadan iki elektron transferi ile direkt olarak redükleyebilme özelliğine sahiptir (Crane 2001).

$KoQH_2$, lipid peroksidasyon başlamasını ve/veya lipid peroksil radikallerinin (LOO) oluşumunu engelleyerek görev almaktadır. $KoQH_2$, başlangıç peroksit radikalini, ubisemikinon ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumu ile redüklemektedir. Oluşan LOO'yu ise direkt olarak da ortadan kaldırabilmektedir (Kawamukai 2002, Trunnen ve ark 2004). Nitekim gerçekleştirilen farklı çalışmalarda; KoQ10'un oksidasyonu önlediği (Yokoyama ve ark 1996), lipid hidroperoksit konsantrasyonunu azalttığı ve aortadaki aterosklerotik lezyonların gelişmesini yavaşlattığı bildirilmektedir (Littarru ve Tiano 2005). KoQ10 takviyesinin sıçanların gastroknemius kaslarında, karaciğer ve kalp gibi organlarında egzersize bağlı lipit peroksidasyonunu önlediği belirtilmektedir (Faff ve Frankiewicz-Jóźko 1997). Yine bir çok araştırmada (Yamashita ve Yamamoto 1997, Götz ve ark 2000, Crane 2001, Turunen ve ark 2004, Bonakdar ve Guarneri 2005, Gürkan ve Dündar 2005, Bentinger ve ark 2007, Kumar ve ark 2009) KoQ10'un serbest radikallerin stabil hale gelmesinde rol oynadığı ve bu önemli özelliği sayesinde, lipid ve protein peroksidasyonunu inhibe ederek biyomoleküllerin zarar görmesini engellediği belirtilmektedir. Ernst ve ark (2004) da, KoQ10 uygulamasının protein oksidasyonunu, Tomasetti ve ark (1999) ise DNA oksidasyonunu önleyebileceğini kaydetmektedirler.

KoQ10'un membran stabilitesini sağlaması yanısıra hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir (Crane 2001, Kayapınar 2002, Kavas ve ark 2006). KoQ10 plazmadaki diğer antioksidanlara göre daha düşük düzeyde olmasına karşın, plazma oksidanları ile tepkimeye giren ilk antioksidandır. Aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda da rol oynadığı belirtilmektedir (Overvad ve ark 1999, Bhagavan ve ark 2007, Ruiz-Jimenez ve ark 2007, Stocker 2007). Örneğin tokoferol radikallerini (alfa-tokoferoksil gibi) redükleyerek alfa-tokoferolün yenilenmesini hızlandırmaktadır. Membranlardaki KoQ10 yetersizliğinde, tokoferolün yenilenmesi çok yavaş olmaktadır. Selenyum ve alfa-tokoferol yetersizliği sonucu oluşan oksidatif stres durumlarında, membranlardaki KoQ10 ve membranlarda bulunan DT diaforaz düzeylerinde artış olduğu bildirilmektedir (Crane 2001, Turunen ve ark 2004).

İnsanlarda KoQ10 takviyesi serum KoQ10 konsantrasyonunun 3 kattan daha fazla artmasına sebep olmaktadır (Eriksson ve ark 1999). KoQ10 takviyesi alan sağlıklı genç erkeklerde KoQ10 konsantrasyonunun plazmada artarken iskelet kasında artmadığı görülmüştür (Svensson ve ark 1999). KoQ10 takviyesi sıçan beyninde

endojen KoQ10 içeriğini artırmaktadır (Kwong ve ark 2002, Kurowska ve ark 2003) KoQ10'un farklı ticari preparatları arasında antioksidan kapasite açısından fark olmadığını bildirmektedirler.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Gereç

Araştırmada materyal olarak sağlıklı toplam 32 adet yetişkin erkek Wistar Albino ırkı rattan yararlanıldı. Hayvanlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Araştırma süresi boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları 22± 2ºC oda sıcaklığı, %50±10 nisbi nem ve 12/12 gece gündüz ışık periyodu olarak sağlandı. Hayvanlar standart rat yemi ile (Bil- Yem) ile ad libitum beslendi (Çizelge 2.1.1) ve 10 günlük adaptasyon süresi boyunca ratların günlük içecekleri ortalama su miktarı belirlenip (50 ml/gün/rat), suları günlük olarak tazelendi. Çalışmada esas araştırma dönemi toplam 3 hafta sürdürüldü.

2.2 Yöntem

Çalışma süresince 8 ayrı kafeste ve her kafeste 4 rat olacak şekilde barındırılan ratlar kontrol (K), KoQ10 (C), Hipotiroid (H) ve KoQ10+ Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 deneme grubuna ayrıldı.

1. **Kontrol Grubu (K):** Diğer deneme grupları ile birlikte, esas araştırma süresince yemleri ad libitum olarak verilirken, günlük içme suları belirlenen miktarda verildi.
2. **KoQ10 Grubu (C):** Bu gruptaki hayvanlara deneme boyunca ratların canlı ağırlıklarına göre yaklaşık hayvan başı 3mg KoQ10 (TCI, C1971) (10mg/kg/gün), 0.3 ml mısır yağında çözündürülerek intraperitoneal olarak uygulandı (Keskin ve Uluışık 2017).
3. **Kontrol Grubu (K):** Diğer deneme grupları ile birlikte, esas araştırma süresince yemleri ad libitum olarak verilirken, günlük içme suları belirlenen miktarda verildi.
4. **Hipotiroidizm + KoQ10 Grubu (HC):** Bu gruptaki hayvanlara deneme boyunca intraperitoneal olarak 10mg/kg/gün miktarında mısır yağında çözdürülmüş KoQ10 uygulandı (Uluışık ve Keskin, 2017). İçme sularına ise%0.05 oranında PTU ilave edildi (Tousson ve ark 2012, Messarah ve ark 2010).

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. bilgileridir.

Araştırmada deneme sonunda gruplardaki deneklerden genel anestezi altında (70 mg/kg ketamin+5 mg/kg Rompun) ve kardiak punksiyon ile EDTA'lı tüplere yeterli oranda kan alındı. Plazma, kanların +4 ºC' de 3500 rpm' de santrifüj edilmesiyle (Hettich Rotina 35 R) elde edildi. Elde edilen plazma örneklerinde total protein, glikoz, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri belirlendi. Kan alınan hayvanların yaşamlarına, uygun ötenazi tekniğiyle (servikal dislokasyon) son verildi.

Hayvanlardan alınan kanlardan elde edilen plazma örnekleri analizler gerçekleşinceye kadar -20ºC'de saklandı.

Araştırma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 28.12.2018 tarih ve 2018-49 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

2.2.1 Plazma Örneklerinde İncelenen Parametrelerin Belirlenmesi

Total protein (Siemens, Df73), glikoz (Siemens, Df39a), trigliserit (Siemens, Df69a), ve total kolesterol (Siemens, Df27), düzeyleri ise Siemens Centaur CP cihazı ile kit prospektüslerine uygun olarak spektrofotometrik olarak belirlendi (Castelo-Branco ve ark. 2010).

2.2.2 İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programından faydalanılarak gerçekleştirildi.

Araştırmada gruplar arası farklılıkların öneminin belirlenmesi amacıyla varyans analizi yapıldı. Post-hoc analizleri için Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı (Tekin 2010).

3. BULGULAR

3.1 Plazma Örneklerinde İncelenen Parametreler (Glikoz, Total Protein, Trigliserit ve Total Kolesterol)

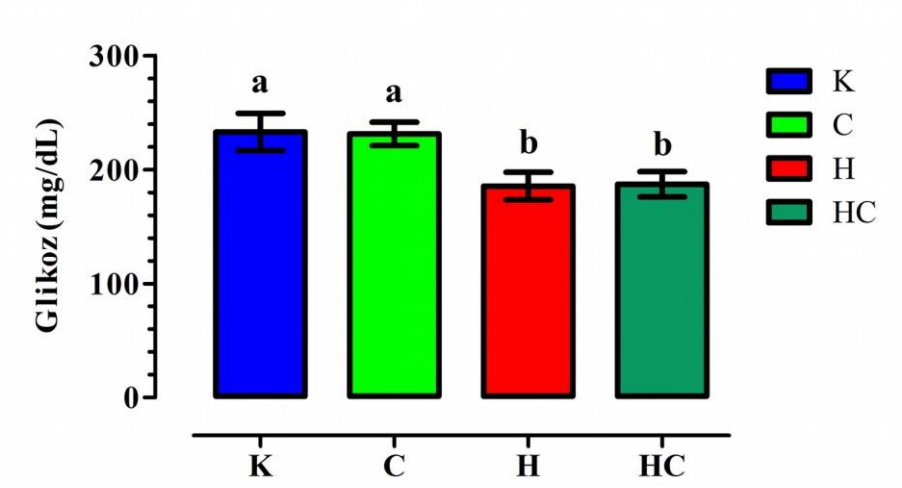
Araştırmada her dört grupta belirlenen plazma ortalama glikoz, total protein, trigliserit ve total kolesterol değerlerine ilişkin çizelge ve şekiller aşağıda sunulmuştur.

Çizelge 3.1.1. Tüm gruplara ait plazma ortalama glikoz (mg/dl), total protein (g/dl), trigliserit (mg/dl) ve kolesterol (mg/dl) değerleri (xx±SEM, n=8).

Parametreler	K	C	H	HC
Glikoz	233±16,38 a	231,25±10,38 a	185,5±12,15 b	187,12±11,03 b
Total Protein	5,48±0,05 b	5,67±0,1 b	6,46±0,17 a	6,76±0,08 a
Trigliserit	65,85±3,68 a	51,62±6,32 b	30,87±1,39 c	25,25±2,30 c
Total Kolesterol	68,0±1,52 c	67,75±1,89 c	83,37±4,5 b	97,12±4,79 a

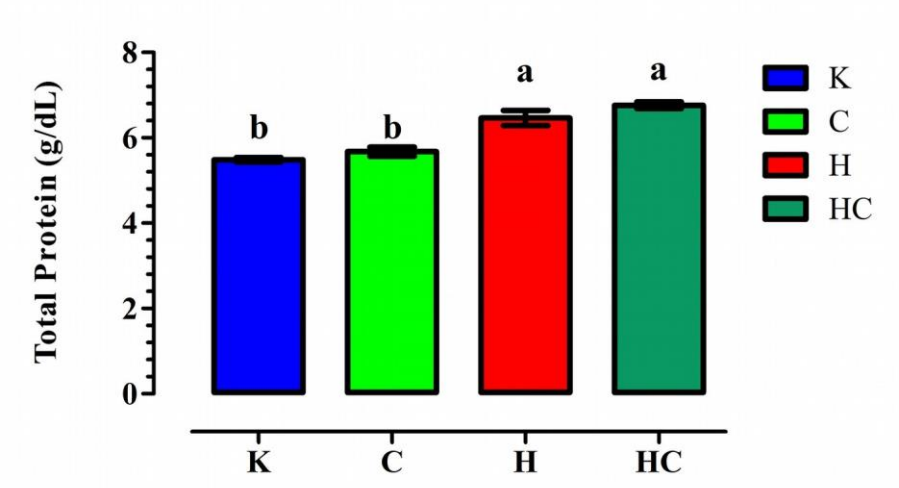
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0,05$).

Araştırmada belirlenen plazma ortalama glikoz değeri K grubu ile C grubu arasında ve H grubu ile HC grubu arasında önem arz etmezken, K ve C gruplarınınkine göre hem H hem de C gruplarında önemli oranda azalma ($p<0,05$) gösterdi. Ortalama glikoz değeri üzerine, deneysel hipotiroidizm oluşturma uygulamasının etkili olduğu, KoQ10 uygulamasının ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.1).



Şekil.3.1.1.T üm gruplara ait plazma ortalama glikoz (mg/dl) değerleri (xx±SEM, n=8).

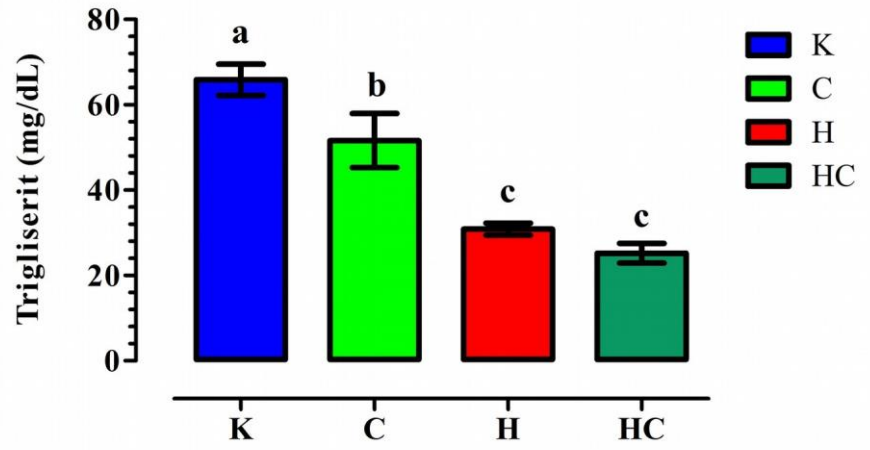
Çalışmada belirlenen plazma ortalama total protein değeri K grubu ile C grubu arasında ve H grubu ile HC grubu arasında önem arz etmezken, ayrı ayrı K ve C gruplarınınkine göre hem H hem de C gruplarında önemli oranda artma ($p<0,05$) gösterdi. Ortalama total protein değeri üzerine, deneysel hipotiroidizm oluşturma uygulamasının etkili olduğu, KoQ10 uygulamasının ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.2).



Şekil 3.1.2. Tüm gruplara ait plazma ortalama total protein (g/dl) değerleri (xx±SEM, n=8).

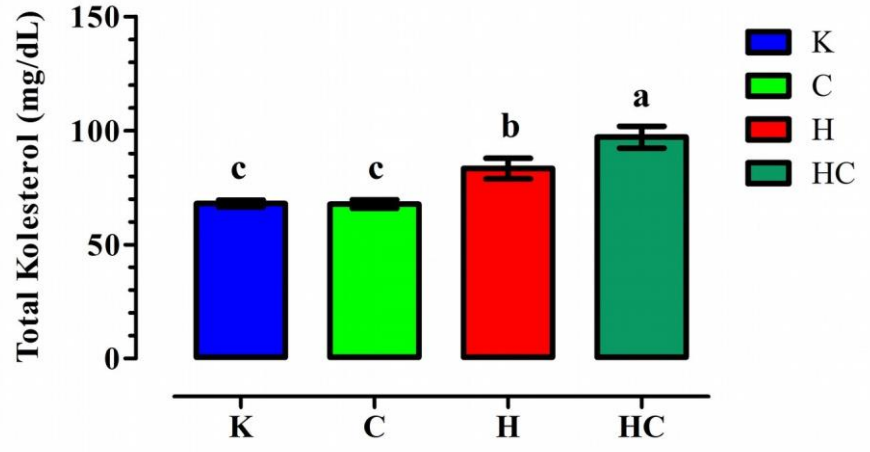
Araştırmada belirlenen plazma ortalama trigliserit değeri K grubununkine göre C, H ve HC gruplarında azalma ($p<0,05$) gösterdi. H ve HC grupları arasındaki değerler arası farklılık ise önemsizdi. Plazma ortalama trigliserit değerinin azalması üzerine;

deneysel hipotiroidizm oluşturma uygulamasının önemli düzeyde ($p<0,05$) etkili olduğu; KoQ10 uygulamasının ise K grubununkine göre C grubunda önemli ($p<0,05$), H grubununkine göre ise HC grubunda önemsiz olduğu görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.3)



Şekil 3.1.3. Tüm gruplara ait plazma ortalama trigliserit (mg/dl) değerleri (xx±SEM, n=8).

Çalışmada belirlenen plazma ortalama total kolesterol değeri; K ve C grupları arasında istatistiksel önem arz etmezken, söz konusu gruplarınkine göre (K ve C) hem H grubunda hem de HC grubunda önemli düzeyde ($p<0,05$) artış gösterdi. HC grubundaki artış ise H grubununkine göre önemliydi ($p<0,05$). Deneysel hipotiroidizm uygulamasının plazma ortalama total kolesterol değerinin artışı üzerine önemli düzeyde ($p<0,05$) etkili olduğu; KoQ10 uygulamasının ise hipotiroidizmde artan total kolesterol değerini daha da artırdığı ($p<0,05$) görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.4).



Şekil 3.1.4. Tüm gruplara ait plazma ortalama total kolesterol (mg/dl) değerleri (xx±SEM, n=8).

4. TARTIŞMA

Çalışmada hipotiroidizm oluşturmak için; tiroglobulinlerdeki tirozin rezidülerinin tiroid peroksidaz aracılı iyodinasyonunu; T3 ve T4 sentezini; ayrıca T4'ün, T3'e periferik dönüşümünde görev alan bir enzim olan tip I 5'-deiodinaz'ı (D1) inhibe ederek etkisini gösteren ve tiyoüre türevi antitiroid bir ajan olan; 6-n- propyl-2-thiouracil (PTU)'den yararlanıldı. PTU, ratların içme sularına ilave edildi. (Massarah ve ark 2010, Tousson ve ark. 2012). Deneysel hipotiroidizm oluşturmada, PTU'nun oral yolla kullanılması; daha uzun uygulama süresi gerektirse ve bu durum dezavantajlı gözükse de; günlük plazma hormon konsantrasyonlarındaki büyük dalgalanmalara yol açmaması nedeniyle tercih edilen uygun bir metot olarak bildirilmektedir (Guerrero ve ark 1999).

KoQ10, lipofilik bir molekül olup, oral yolla alındığında emilimi incebağırsakta gerçekleşmekte ve yağların varlığında artmaktadır. KoQ10'un sudaki çözünürlüğünün zayıf olması ve moleküler kütlesinin büyük olması nedeniyle biyoyararlılığı düşüktür (Schulz ve ark 2006, Xia ve ark 2006, Bhagavan ve ark. 2007). En zengin besin kaynakları ile beslenilse dahi diyet ile alınan günlük KoQ10 miktarının serumdaki düzeyinin yeterince artmadığı bildirilmektedir (Purchas ve ark 2006, ERNA 2008). Bu nedenle araştırmada ilgili gruplardaki her bir ratın canlı ağırlığına göre yaklaşık 3mg KoQ10 (TCI, C1971) (10mg/kg/gün), 0.3 ml mısır yağında çözündürülerek intraperitoneal olarak uygulandı (Keskin ve Uluışık 2017).

Literatürde KoQ10 takviyesinin sağlığa yönelik çok sayıda yararı bildirilmektedir. Bu konudaki çalışmaların önemli bir bölümü tıbbi tedavinin bir parçası olarak KoQ10' un etkisinin araştırıldığı kardiyovasküler hastalıklarla ilgilidir (Greenberg ve Frishman 1990, Overvad ve ark 1999; Belardinelli ve ark 2006). Bunun yanında KoQ10'un nörodejeneratif hastalıklar ile mitokondrial hastalıklarda (DiMauro ve ark 2006), Parkinson ile Huntington gibi nörolojik hastalıklarda (Kieburtz, 2001, Beal 2002, Shults ve ark, 2002, Shults 2003) ve diyabet ile kanser vakalarında (Overvad ve ark 1999, Kavas ve ark 2006) tedaviye yardımcı ya da koruyucu destek maddesi olarak kullanılması önerilmektedir. Ayrıca birçok araştırmada (Götz ve ark 2000, Crane 2001, Turunen ve ark 2004, Bonakdar ve Guarneri 2005, Gürkan ve Dündar 2005, Bentinger ve ark 2007, Kumar ve ark 2009) KoQ10'un güçlü antioksidan fonksiyonu nedeniyle serbest radikallerin stabil hale gelmesinde rol oynadığı ve bu özelliği sayesinde, lipid

ve protein peroksidasyonunu inhibe ederek biyomoleküllerin zarar görmesini engellediği belirtilmekte ve bazı hastalıklarda koruyucu, tedavide ise yardımcı madde olarak yararlı olduğu kaydedilmektedir. Buna karşın KoQ10' un hipotiroidizmde bozulan metabolizma ve ilgili parametreler üzerine olan etkisine dair araştırma sayısı oldukça yetersizdir. Bu durum çalışmada elde edilen sonuçların tatmin edici bir şekilde literatürle karşılaştırılmasını yeterince mümkün kılmamaktadır. Konuyla ilgili detaylı çalışmaların gerçekleştirilmesi, KoQ10'un, tiroid bezi hormonları metabolizması ve ilgili diğer parametreler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından yararlı olacaktır.

Ogura ve ark (1980), hipertiroidizm durumunda serum CoQ10 düzeyinde anlamlı azalma gördüklerini bildirmektedirler. Tabii ki bu durum, hipertiroidizme bağlı hipermetabolik durum ile açıklanabilir. Yine aynı çalışmada (Ogura ve ark 1980), hipotiroidizm durumunda serum KoQ10 düzeyinde artış eğilimi olduğu ve serum KoQ10 düzeyi ile serum tiroid hormonları (fT3, fT4, rT3 ve rT4) düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu vurgulanmaktadır. Henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, hipertiroidizmde görülen düşük KoQ10 düzeyi ile hipotiroidizm durumunda görülen artışın; hem KoCoQ hem de tiroksin için ortak substrat olan tirozin sentezinde meydana gelen kompetitif azalmaya bağlı olabileceği görüşü mevcuttur (Mancini ve ark 1991). Pandolfi ve ark (1994) da benzer şekilde hipotiroidizmli hastaların kan KoQ10 düzeylerinin arttığını bildirmişler ve KoQ10'un T3 ile ters ilişkili olduğunu ancak T4 ile herhangi bir ilişkisi olmadığını vurgulamışlardır. KoQ10 uygulamasına bağlı olarak gelişen T3 düzeyindeki azalmanın, hızlanan mitokondriyal aktivite sonucu bu hormonun hücre içi kullanımının artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada KoQ10 uygulamasının (K grubununkine göre C grubunda, H grubununkine göre HC grubunda) plazma ortalama glikoz değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.1).

KoQ10 uygulamasının plazma glikoz değeri üzerine etkisinin olmadığı yönündeki bildirimlerle (Kismali 2009, (Abdali ve ark 2015), Gholnari 2018) çalışmada elde edilen sonuç benzerdir.

Çalışmada hipotiroidizm uygulamasının ise (H grubunda K grubununkine göre) plazma glikoz düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$) gözlendi (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.1).

Nitekim, tiroid hormonlarının doza bağlı ters etki kapsamında, küçük dozlarda

glikojen sentezini arttırdığı belirtilmektedir (Noyan 2000, Cooper ve ark. 2007a). Yine hipotiroidizmde bazal metabolizmanın yavaşladığı ve glikoneojenezde azalma olduğu bildirilmektedir (Comte ve ark.1990, Marchesini ve ark 1993). Bu bildirimler, çalışmada hipotiroidizm grubunda elde edilen ortalama plazma glikoz düzeyindeki azalmayı destekler niteliktedir. Bu grupta (H) plazma glikoz düzeyinde belirlenen düşüş, muhtemelen T3 düzeyindeki azalma nedeniyle; karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α- oksidaz aktivitesinde, dolayısıyla glikojenolizisteki azalmaya bağlı olabileceği gibi fosfoenolpiruvat, karboksikinaz ve piruvat karboksilaz gibi glukoneojenik enzim aktivitelerindeki zayıflamaya ve hepatositlerdeki glikojenoliz ve glikoneojeneze olan duyarlılığın azalmasına da bağlı olabilir.

Çalışmada KoQ10 uygulamasının (K grubununkine göre C grubunda, H grubununkine göre HC grubunda) plazma ortalama total protein değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı gözlendi. Bu bulgu Kismali (2009)'nın bildirimiyle benzerdi. Hipotiroidizm uygulamasının ise H grubunda K grubununkine göre total protein düzeyini arttırdığı ($p<0,05$) görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.2).

Tiroid hormonları, hücrelerin yapısal proteinlerini ve buna özgü enzimleri sentezlemeleri, dolayısıyla büyüme için gereklidirler. Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerindeki rolünün bifazik özellikte olduğu; yüksek konsantrasyonlarda katabolik, düşük konsantrasyonlarda ise anabolik etkiye sahip oldukları bildirilmektedir (Veerle ve ark 2000). Hipertiroidizmin protein sentezini önlediği, protein katabolizmasını hızlandırdığı ve nitrojen ekskresyonunu artırdığı; fizyolojik dozda uygulanan hormonun protein sentezini artırdığı (Noyan 2000); hipotiroidizmde ise bazal metabolizma hızı ile protein sentez ve yıkımının azaldığı (Hayese ve ark 1991), hastalarda pozitif nitrojen dengesi oluştuğu, kapillerlerin protein geçirgenliğinin arttığı ve efüzyonlarda protein düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (Devdhar ve ark 2007). Çalışmada kontrol grubununkine göre hipotiroidizm oluşturulan grupta total protein düzeyinin artması, protein yıkımına göre sentez hızının artmış olabileceğine bağlandı. Çalışmada deneme süresinin daha uzun sürmesi halinde kapiller geçirgenliğin artmasına bağlı olarak plazma protein düzeyinin azalabileceği kanaati uyandırdı. Noyan (2000), tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkisinin, canlının metabolik durumuna ve uygulanan hormon düzeyine göre de değiştiğini belirtmektedir.

Araştırmada K grubununkine göre hipotiroidizm oluşturulan grupta belirlenen total protein düzeyindeki artış, söz konusu parametrede değişiklik olmadığı yönündeki bildirimlerle (Kismali 2009, Kandır 2015) uyuşmamaktadır.

Çalışmada KoQ10 uygulamasının, ortalama plazma trigliserit düzeyini K grubununkine göre C grubunda azalttığı ($p<0,05$), H grubu ile HC grubu arasında ise önemli bir farklılık oluşturmadığı gözlendi (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.3). KoQ10 uygulamasının, plazma ortalama kolesterol düzeyini H grubununkine göre HC grubunda arttırdığı ($p<0,05$), K grubu ile C grubu arasında ise önemli bir farklılık oluşturmadığı gözlendi (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.4).

"Metabolik bozukluğu olan hastalar tarafından alınan KoQ10'un serum trigliserit düzeyini önemli ölçüde azalttığı" yönündeki bildirim (Sharifi ve ark 2018) ile "diyabetik ratlarda KoQ10 uygulamasının trigliserid düzeyini düşürdüğü" bildirimi (Ahamadvand ve ark. 2011) çalışmada her ne kadar hipotiroidizm grubunda olmasa da, kontrol grubununkine göre KoQ10 uygulanan grupta bu konuda elde edilen sonuç ile benzerdir. Bununla birlikte bu konuda yeterli çalışma olmadığı ve sağlıklı değerlendirmenin yapılabilmesi için sağlıklı canlılarda ve çeşitli hastalıklarda detaylı çalışmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

"KoQ10 uygulamasının insanlarda (Sharifi ve ark 2018) ve diyabetik ratlarda (Ahamadvand ve ark 2011) kolesterol düzeyini düşürdüğü" yönündeki bildirimler çalışmada elde edilen sonuç ile benzerlik göstermemektedir. Buna karşın, hiperlipidemik hastalarda oniki hafta süresince ve günde 200 mg KoQ10 takviyesinin (Mohseni ve ark 2015), akut koroner hastalıklı bireylerde günde 120 mg KoQ10 uygulamasının (Singh ve Niaz 1999) ve diyabetli hastalarda KoQ10 desteğinin (Suksomboon ve ark 2015) çalışmalarda incelenen lipid profili parametrelerini etkilemediği belirtilmektedir. Kismali (2009)'nın oral olarak 10 mg/kg dozda ve 10 gün boyunca KoQ10 verdiği ratlar üzerinde gerçekleştirdiği çalışma sonucunda da uygulamanın, trigliserit ve kolesterol düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı kaydedilmektedir. KoQ10'un lipid profili üzerine olan etkisinin belirlenmesine yönelik çalışmalar ve elde edilen veriler arttıkça konunun bilimsel olarak daha sağlıklı tartışılabilmesinin mümkün olacağı düşüncesine varıldı.

Çalışma ile mevcut literatürde elde edilen bazı verilerin farklı olmasının, araştırmalarda yararlanılan KoQ10'un kullanılma şekli (yağ dispersiyonu, emülsiyon,

yarı emülsiye sistemler, suda çözünebilir toz formülasyonlar gibi), dozajı ve kullanılma süresi gibi faktörlerin farklılığından kaynaklanabileceği kanaatine varıldı. KoQ10'un lipid profili üzerindeki etkisinin temel nedeni bilinmemekle birlikte; KoQ10 takviyelerinin lipit profillerini iyileştirebileceği çeşitli mekanizmalar bildirilmektedir. Hücre içi antioksidan olarak KoQ10, hücre zarı fosfolipitlerini ve mitokondriyal zar proteinini serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı korumaktadır (Singh ve ark 2007). Malondialdehit gibi lipid peroksidasyonundan aldehit türevleri, HDL-kolesterol üzerinde serbest kolesterol esterleyen lesitin-kolesterol asil transferazı (LCAT) inhibe etmektedir. Bu nedenle KoQ10, HDL-kolesterol üretimini destekleyebilmekte, oksidatif stresi baskılayabilmekte ve malondialdehit düzeyini azaltabilmektedir (McCall ve ark 1995). Ayrıca KoQ10 takviyesi, kalsiyum aracılı AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK, mitokondri biyogenezi, glukoz transportu ve serbest yağ asidi oksidasyonunu uyaran molekül) yolunu aktive etmekte ve farklılaşmaya bağlı adipogenezin inhibisyonunu sağlamaktadır (Feige ve ark 2005, Lee ve ark 2012).

Hipotiroidizm uygulamasının K grubununkine göre H ve HC gruplarında plazma trigliserid değerini düşürdüğü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.3), K grubununkine göre hem H hem de HC gruplarında plazma total kolesterol değerini ise arttırdığı ($p<0,05$) görüldü (Çizelge 3.1.1 ve Şekil 3.1.4).

Tiroid hormonları, lipaz aktivitesini uyararak yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin açığa çıkışına neden olmakta, yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserid düzeyini azaltmaktadırlar. Tiroid hormonlarının lipidler üzerindeki klasik etkisi plazma kolesterol düzeyini azaltmasıdır. Kolesterolün barsaklardan emiliminin azalması, karaciğerde tutulumunun artması ve safra asitlerinin üretimini artırması nedeniyle kolesterol düzeyi düşmektedir (Guyton ve Hall 1996).

Hipotiroidizmde bazal metabolizma hızında ve oksijen tüketiminde azalma olduğu, dolayısıyla lipidlerin sentez ve yıkım hızının yavaşladığı, lipid klirensinin azaldığı, sonuçta serum total kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeylerinin ya önemli düzeyde ya da rakamsal olarak arttığı (Dickman ve ark 1999, Devdhar ve ark 2007, Meisinger ve ark 2014) bildirilmektedir. Uzun süren hipotiroidizm vakalarında kan lipid düzeyinin aşırı yükselmesi sonucu karaciğer yağlanması ve ateroskleroz gelişmesinin de kaçınılmaz olduğu (Guyton AC 2001, Ganong WF 2002, Cooper ve ark. 2007b) ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı belirtilmektedir (Hak ve ark 2000). Ayrıca birçok araştırıcı (Kung ve ark 1995, Tanis ve ark 1995, Michalopoulou ve ark

1998, Bindels ve ark 1999)'nın bildirimleri, hipotiroidizm vakasında hiperkolesterolemi geliştiği bilgisini desteklemektedir. Hipotiroidi vakalarında %56 hiperkolesterolemi, %31 hipertrigliseridemi, %4,5 hipertrigliseridemi ve %8,5 vakada ise normal lipid profili belirlenmiştir (Dickman ve ark 1999). Ness ve ark (1998), ratlarda tiroidektomi sonucu plazma LDL kolesterol oranının %77 arttığını, plazma trigliseridlerinin %60 oranında azaldığını ve HDL kolesterol düzeyinin ise az miktarda düştüğünü bildirmektedirler.

Literatür bilgide genel olan sonuç; hipotiroidizmde plazma total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığı şeklindedir. Çalışmada ise hipotiroidizm uygulamasının K grubununkine göre H ve HC gruplarında total kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğu gözlendi ki bu veri bir çok araştırıcının (Kung ve ark 1995, Tanis ve ark 1995, Michalopoulou ve ark 1998, Ness ve ark 1998, Bindels ve ark 1999, Dickman ve ark 1999, Cooper ve 2007, Devdhar ve ark 2007, Meisinger ve ark 2014) bildirimiyle benzerdi.

Çalışmada hipotiroidizm uygulamasının K grubununkine göre H ve HC gruplarında plazma trigliserid değerini düşürdüğü gözlendi. Bu sonuç hipotiroidizmde plazma trigliserit düzeyinin arttığını bildiren çok sayıdaki araştırma (Michalopoulou ve ark 1998, Bindels ve ark 1999, Dickman ve ark 1999, Cooper ve 2007, Devdhar ve ark 2007, Meisinger ve ark 2014) sonucu ile uyuşmamaktadır. Buna karşın çalışmada elde edilen veri, Ness ve ark (1998)'nın (her ne kadar uygulama farklılığı olsa da) triodektomili ratlarda plazma trigliseridlerinin %60 oranında azaldığı bildirimiyle benzerdi. Dickman ve ark (1999) da hipotiroidizm vakalarının %8,5'unda lipid profilinin değişmediğini belirtmektedirler.

Çalışmada özellikle plazma trigliserid düzeyinde, literatür bildirimleri ile olan farklılığın nedeni; deneysel hipotiroidizm süresinin sadece 3 haftadan ibaret olmasından kaynaklanabilir. Nitekim ağır ve acil müdahale gerektiren hipotiroidizm hastaları, tiroid hormonları yetersizliğinin oldukça uzun süredir devam ettiği hastalardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel metabolik etkiye sahip olan tiroid hormonlarının (tiroksin, triiyodotironin) yetersizliği ve perifer hedef dokuda etkilerinin azalması olarak tanımlanan hipotiroidizm tıp hekimliğinde en fazla karşılaşılan endokrinolojik bozukluklardan biri olarak bildirilmektedir.

Son yıllarda insanların yaşam kalitelerini yükseltme, bazı hastalıkların oluşum riskini azaltma amacıyla koruyucu ve/veya tedavi etkinliği olabilecek gıda desteklerine olan ilgilerinin arttığı görülmektedir. Son zamanlarda bu alanda dikkati çeken bileşiklerden biri de KoQ10'dur.

Çalışmada KoQ10'un, deneysel hipotiroidizm oluşturulmuş ratlarda plazma glikoz, total protein, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada KoQ10 uygulamasının plazma ortalama glikoz değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı belirlenirken, hipotiroidizm uygulamasının bazal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı ve literatürle uyumlu olarak plazma glikoz düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir.

Araştırmada KoQ10 uygulamasının plazma ortalama total protein değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı belirlenirken, hipotiroidizm uygulamasının ise kontrol grubununkine göre total protein düzeyini arttırdığı görülmüştür. Her ne kadar tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkisi metabolik duruma ve hipotiroidizmin derecesine göre farklılık arz etse de çalışmada elde edilen bu sonuç hipotiroidizmde protein sentez hızının artmasına ve yıkımının azalmasına bağlanmıştır.

Çalışmada KoQ10 uygulamasının, ortalama plazma trigliserit düzeyini kontrol grubununkine göre azalttığı, plazma ortalama kolesterol düzeyini ise hipotiroidizm grubununkine göre hipotiroidizm+KoQ10 grubunda arttırdığı belirlenmiştir. KoQ10'un lipit profili üzerindeki etkisine dair literatür verileri de farklılık arz etmektedir. Çalışma ile mevcut literatürde elde edilen verilerin farklı olmasının, araştırmalarda yararlanılan KoQ10'un kullanılma şekli, dozajı ve kullanılma süresi gibi faktörlerin ve materyal olarak kullanılan canlı türlerinin farklılığından kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır.

Araştırmada deneysel hipotiroidizm uygulamasının, plazma trigliserid değerini

kontrol grubununkine göre hipotiroidizm ve hipotiroidizm+KoQ10 gruplarında düşürdüğü belirlenmiştir. Çalışmada hipotiroidizm oluşturulan ratlarda belirlenen plazma trigliserid düzeyindeki düşme, literatür bildirimleri ile farklılık arz etmekte olup, nedeninin "deneysel hipotiroidizm süresinin sadece 3 haftadan ibaret olmasından" kaynaklanabileceği kanati oluşmuştur.

Araştırmada deneysel hipotiroidizm uygulamasının, plazma kolesterol düzeyini kontrol grubununkine göre hipotiroidizm ve hipotiroidizm+KoQ10 gruplarında arttırdığı görülmüştür. Bu konuda literatür bilgide genel olan sonuç; "hipotiroidizmde plazma total kolesterol düzeyinin arttığı" yönünde olup elde edilen veri literatür bilgi ile uyumludur.

Ülkemizde ve dünyada endemik olarak oldukça yaygın olarak görülen hipotiroidizmin olumsuz metabolik etkilerine karşı; vücutta endojen olarak üretilmesine karşın, son yıllarda gıda takviyesi olarak da kullanılması oldukça yaygınlaşan KoQ10'un; deneysel hipotiroidizm oluşturulmuş ratlarda plazma glikoz ve total protein değerleri üzerinde herhangi bir etkisi belirlenemezken, lipid profili üzerindeki etkisi kapsamındaki mevcut literatür veriler ise kendi arasında bile tartışmalıdır.

Sonuç olarak çalışmada; hipotiroidizmin oluşturduğu metabolik bozukluklar ve ilgili parametreler üzerine KoQ10'un etkisine dair araştırmaların nitelik ve nicelik olarak yetersiz olması, çalışmada elde edilen sonuçların literatürle karşılaştırılmasını yeterince mümkün kılmamıştır. Konuyla ilgili detaylı ve yeterli sayıda araştırmanın gerçekleştirilmesi, konunun bilimsel olarak daha sağlıklı şekilde tartışılabilmesini sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

Abdali D, Samson SE, Grover AK, 2015, How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes? Medical Principles and Practice, 24, 3, 201-15.

Åberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L, 1992, Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. Archives of biochemistry and biophysics, 295, 2, 230-4.

Adam B, Yiğitoğlu R, 2012, Tıbbi Biyokimya, Atlas Nobel Yayıncılık, İstanbul, 1, 386-99.

Adaş G, Adaş M, Özülker F, Akçakaya A, 2012, Tiroid Kanserleri. Okmeydanı Tıp Dergisi, 28, 26-34.

Ahmadvand H, Tavafi M, Shahsavari G, Khosrowbeygi A, Abdolahpour F, Bagheri S, 2011, The effects of Coenzyme Q10 on serum lipid profile in male rats diabetic. Yafteh, 13, 1, 1-6.

Alihemmati A, 2010, Gebelik döneminde elektromanyetik alana maruz bırakılan ratlarda ve yavrularda melatonin'in tiroid bezi üzerine etkilerinin incelenmesi, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Altekin E, 1999, HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma ubikinon, ATP düzeyi ve total antioksidan kapasite üzerine etkilerinin incelenmesi, Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.

Beal MF, 2002, Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. Free Radic Res. Apr;36(4):455-60.

Belardinelli R, Muçaj A, Lacalaprice F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littarru GP, 2006, Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. Eur. Heart J. 2006 Nov;27(22):2675-681

Belviranlı M, Okudan N, 2015, Well-known antioxidants and newcomers in sport nutrition: Coenzyme Q10, quercetin, resveratrol, pterostilbene, pycnogenol and astaxanthin. In: Antioxidants in sports nutrition. Ed: Manfred Lamprecht. Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group. 79-102.

Bentinger M, Brismar K, Dallner G, 2007, The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion. Suppl: 41-50.

Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE, 2007, Chitchumroonchokchai C, Failla ML. Assesment of coenzyme Q10 absorbtion using in vitro digestion-Caco-2 cell model. Int Journ Pharmace. 333: 112-17.

Bianco AC, Silva JE, 1987, "Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of Brown adipose tissue." The Journal of clinical investigation79(1): 295-300.

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.

Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH, 1999, The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case finding? Clin. Endocrinol. 50, 217-20.

Bindra A and Braunstein GD, 2006, "Thyroiditis." American family physician73(10).

Biondi B, 2012, Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. European Journal of Endocrinology. 167: 609-18.

Bizhanova A, Kopp P, 2011, Controversies concerning the role of pendrin as an apical iodide transporter in thyroid follicular cells. Cellular Physiology and Biochemistry. 28: 485-90.

Bogeski I, Gulaboski R, Kappl R, Mirceski V, Stefova M, Petreska J, Hoth M, 2011, Calcium binding and transport by coenzyme Q. Journal of American Chemical Society, 133, 9293-03.

Bonakdar RA and Guarneri E, 2005, "Coenzyme Q10." Am Fam Physician72(6): 1065-70.

Bouknight AL, 2003, "Thyroid physiology and thyroid function testing." Otolaryngologic Clinics of North America 36(1): 9-15.

Brent GA, 2012, Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation.122: 3035-43.

Castelo-Branco C, Steinvarcel F, Osorio A, Ros C, Balasch J, 2010, Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism, Gynecological endocrinology. 26 (10), 736-42.

Champbell KL. and Davis CA, 1990, Effect of thyroid hormones on serum and cutaneus fatty acid concentrations in dogs., Am. J. Vet. Res., 51,5, 752-57.

Charles GDB, 1985, *The Thyroid Gland*. Clinical Paediatric Endocrinology 3th end, Blackwell Science ltd. Oxford.

Comte B, Vidal H, Laville M, Riou JP, 1990, Influence of thyroid hormones on gluconeogenesis from glycerol in rat hepatocytes: a dose-response study. Metabolism. 39: 259-63.

Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW, 2007, The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8 nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York,. 209-80.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM, 2009, "Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer." Thyroid19(11): 1167- 214.

Costantini F, Sante D. Pierdomenico, Domenico De Cesare, Pierluigi De Remigis, Bucciarelli, T, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Nubile,G, 1998, "Effect of thyroid function on LDL oxidation." Arterioscler Thromb Vasc Biol., 18, 732-37.

Crane F, 1964, "The coenzyme Q group (ubiquinones)." Progress in the chemistry of fats and other lipids. 7: 267-89.

Crane FL, 2001, "Biochemical functions of coenzyme Q10." Journal of the American College of Nutrition. 20(6): 591-98.

Çeçen P, İmamoğlu N, 2013, Tİroid Bezİ Hastalıklari ve Farmakolojik Tedavisindeki Güncel Gelişmeler.Eczalık Temel Bilimleri Bitirme Ödevi.

De Felice M, Lauro R, 2004, Thyroid develepment and its disorders: genetics and molecular mechanisms. Endocr Rev. 25:722-46.

Devdhar M, Ousman YH, Burman KD, 2007, Hypothyroidism. Endocrin. MetabClin. 36, 595-615.

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, 1752-55.

Dillmann W, 2010, Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling, 2010, Heart Fail Rev. 15(2):125–32.

Di Mauro S, Hirano M, Schon EA, 2006, Approaches to the treatment of mitochondrial diseases. Muscle Nerve. 34(3):265-83.

Duckworth WC, 1988, "Insulin degradation: mechanisms, products, and significance." Endocrine reviews. 9(3): 319-45.

Erbil OA, 2005, Tiroid Kanserinin Tiroid Fonksiyonu ile İlişkisi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul.

Ercan, P, 2009, "Bazı Gıdalarda ve Farklı Koenzim Q10 Preparatlarıyla Zenginleştirilmiş Gıdalarda İn Vitro Koenzim Q10 Biyoyararlılığının Saptanması", Danışman: Prof. Dr. Sedef Nehir El, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü.

Ercan P, and Sedef E, 2010, "Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı." TÜBAV Bilim Dergisi3(2). 192-200.

Eriksson J, Forsén TJ, Mortensen SA, Rohde M, 1999, "The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus." Biofactors 9(2-4): 315-18.

ERNA, 2008, http://www.erna.org/userfiles/coq10.pdf, erişim tarihi: 10.09.2012 (The European Responsible Nutrition Alliance), "Coenzyme Q10".

Ernst A, Stolzing A, Sandig G, Grune T, 2004, Antioxidants effectively prevent oxidation-induced protein damage in OLN 93 cells. Arch Biochem Biophys;421:54-60.

Faff J. and Frankiewicz-Jóźko A, 1997, "Effect of ubiquinone on exercise- induced lipid peroxidation in rat tissues." European journal of applied physiology and occupational physiology. 75(5): 413-17.

Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W, 2006, From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. Prog Lipid Res.45:120-59.

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

Felig P, Frohman LA, 2001, Endocrinology and Metabolism. Fourth edition, McGraw-Hill Companies. 89-92.

Fong P, 2011, Thyroid iodide efflux: a team effort? The Journal of Physiology. 15: 5929-39.

Frary CD, Johnson RK, Wang MQ, 2005, "Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States." Journal of the American Dietetic Association. 105(1): 110-13.

Freake HC, Oppenheimer JH, 1995, Therogenesis and thyroid functions. Annu Rev Nutr. 15:263-91.

Gardner DG, Shoback D, Greenspan FS, 2007, Greenspan's basic & clinical endocri-
nology, McGraw-Hill Medical.

Ganong FW, 2002, *Tıbbi Fizyoloji*. 19. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. Gholnari T, Aghadavod E, Soleimani A, Hamidi GA, Sharifi N, Asemi Z, 2018,

The effects of Coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, ınflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Am Coll Nutr. 2018 Mar-Apr;37(3):188-93.

Godden PM and Weeks, TEC, 1984, Influence of chronic thyroxine treatment on plasma hormone and metabolite concentrations and on responses to insulin, glucagon and thyrotropin releasing hormone

in adult sheep, Horm. Metabol. Res., 16, 354-58.
Gokhan N, 1989, "Tiroit Bezi ve Metabolik Hormonlar." Gokhan N, Cavuşoğlu H (ceviri ed). Tıbbi Fizyoloji 3: 1293-309.
Gökhan N, Çavuşoğlu H, 1989, *Tıbbi Fizyoloji*. Cilt 2., Nobel Tıp kitabevi, İstanbul.
Götz ME, Gerstner A, Harth R, Dirry A, Janetzky B, Kuhn W, Riederer P, Gerlach M, 2000, Altered redox state of platet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. J Neural Transm.107 (2); 41-8.
Granner DK 1998, Tiroid Hormonları. İçinde: *Harper'ın Biyokimyası,* Dikmen N, Özgünen T, (Çeviri editörleri). Harper's Biochemistry, Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. 24. Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 551-59.
Greenberg S and W. H. Frishman WH, 1990, "Coenzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease." The Journal of Clinical Pharmacology, 30(7): 596- 608.
Greenspan FS, 2001, The thyroid gland. In Basic and Clinical Endocrinology, 6th. Ed, F.S. Greenspan and D.G. Gardner, eds. McGraw-Hill, New York, 201- 72.
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, Postero-Otin M, Barja G, Lopez-Torres M, 1999, Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. Free Rad Biol Med. 26:73-80.
Guyton AC, Hall JE, 1996, Textbook of Medical Physiology. 9.Edition(Çeviri).Çeviren: Çavuşoğlu, H.Philadelphia.
Guyton AC, 2001, Textbook of Medical Physıology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII. 1291-301.
Guyton AC, Hall JE, 2011, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, United States of America, Elsevier, p. 916-19.
Günöz H, 2002, Tiroid Bezi. Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 1229-47, İstanbul.
Gürkan AS, Dündar OB, 2005, Coenzyme Q10. Ankara Ecz.Fak.Derg. 34 (2):129- 54.
Güvey A, 2006, Tiroid nodüler hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile postoperatif histopatolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması. Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul.
Hak AE, Pols H.A, Visser, TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC, 2000,Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocar dial infarction in elderly women: The Rotterdam study. Ann. Intern. Med. 132, 270- 78.
Hatanaka J, Kimura Y, Lai-Fu Z, Onoue S, Yamada S, 2008, Physicochemical and pharmacokinetic characterization of water-soluble Coenzyme Q(10) formulations. Int J Pharm.363(1-2):112-17.
Hathcock JN, Shao A, 2006, Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone).
Regul Toxicol Pharmacol. Aug, 45 (3): 282-8.
Hayese K, Yonekawa G, Yokogoshi Y, Yoshida A, 1991, Triiodothyronine administration affects urea synthesis in rats. Am. Inst. Nutr., 970-78.
Herek B, 2009, T.C.S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hastaların tiroid İİAB sonuçları ile ameliyat patolojilerinin karşılaştırılması. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı.
Hershman JM and JA. Pıttman JR, 1970, "Response to synthetic thyrotropin- releasing hormone in man." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism31(4): 457-60.
Hulbert AJ, 2000, Thyroid hormones and their effects: a new perspective. Biol Rev, 75, 4, 519-31.
Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, Ahmad AS, Islam F, 2006, Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. Behav Brain Res. Jul 15;171(1):9-16.
İbrahim RE, Maglad MA, Adama SE, Mirghani TE and Wasfi LA, 1984, The effect of altered tyroid status on lipid metabolism in Nubian goats., Comp. Biochem. Physiol., 77, 3, 507-12.
Janoff A. and Carp H, 1982, "Proteases, antiproteases, and oxidants: pathways of tissue injury during inflammation." Monographs in pathology(23): 62-82.
Jones, JI. and Clemmons DR, 1995, "Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions." Endocrine reviews16(1): 3-34.
Jump DB. and J. H. Oppenheimer JH, 1980, "Thyroid hormone receptor- containing fragment released from chromatin by deoxyribonuclease I and micrococcal nuclease." Science 209(4458). 811-13.
Kagan VE and Quinn PJ, 2000, Coenzyme Q: molecular mechanisms in health and disease, CRC Press.
Kandır S, 2015, Changes in Serum Biochemical Profile of Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Rats. International VET istanbul Group Congress – Saint Petersburg/RUSSIA, 7-9th April 2015.
Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E, 2006, Guatr'lı hastalarda antioksidan vitaminler (A, E ve

C), selenyum ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp), 20, 4, 277-80.
Kavas G, Çelikel N, Kınık Ö, 2006, "Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)", Dünya Gıda, Yıl:11 Sayı: 6.
Kawamukai M, 2002, "Biosynthesis, bioproduction and novel roles of ubiquinone." Journal of bioscience and bioengineering. 94(6): 511-517.
Kayapınar D, 2002, "Akut Koroner Sendromlu Olgularda Koenzim Q10 Düzeyleri", Biyokimya (Eczacılık) Programı Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
Kaynaroğlu ZV, 1996, Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı.Güneş Kitabevi.nkara.1523-24.
Keskin E, Uluisik D, 2017, Hematological effects of Coenzyme Q10 in streptozotocin-induced diabetic rats. Eurasian J.Vet. Sci. 33, 3, 167-71.
Kettawan A, 2004, "The content of Coenzyme Q10 in foods, animal sources and vegetable oils", Research Project, Mahidol University, Thailand.
Kismali G, 2009, Effects of coenzyme Q10 on blood biochemistry in rats. Journal of the Faculty of Veterinary Medicine Kafkas University, 15 (2).191-94.
Kieburtz K, 2001, Placebo-kontrolled trial of creatine in Huntington's disease. Neurology 56 (Suppl.3): A334.
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.
Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, Rensen PC, Romijn JA, Kalsbeek A, Fliers E, 2009, Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. Endocrinology, 150, 12, 5639-48.
Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H, 1999, The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin. Endocrinol. (Oxf). 51(3):361-67.
Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U, 1997, Plasma ubiquinol is decreased in patients with hyperlipidemia. Atherosclerosis 129: 119-26.
Kowaltowski AJ, Anıbal EV, 1999, Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stres, Free Rad. Biol. Med. 26: 463-71.
Kubo H, Fujii K, Kawabe T, Matsumoto S, Kishida H, Hosoe K, 2008, "Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet", Journal of Food Composition and Analysis, 21:199–210.
Kumar A, Hrharpreet K, Pushpa D, Varun M, 2009, Role of coenzyme Q10 (Coq10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. Pharm & Therap. 124: 259-68.
Kung AW, Pang RW, Janus ED, 1995, Elevated serum lipoprotein in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol. Oct;43(4):445-9.
Kurowska EM, Dresser G, Deutsch L, Bassoo E, Freeman DJ, 2003, "Relative bioavailability and antioxidant potential of two coenzyme Q10 preparations." Ann Nutr Metab.47(1): 16-21.
Kwong LK, Kamzalov S, Rebrin I, Bayne AC, Jana CK, Morris P, Forster MJ, Sohal RS, 2002, "Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat." Free Radic Biol Med. 33(5): 627-38.
Larsen PR, Davies TF, 2003, Hypothyroidism and thyroiditis. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th. Ed, L. Kronenberg and M. Polonsky, eds. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 423-56.
Latham KR, Ring JC, Baxter JD, 1976, "Solubilized nuclear" receptors" for thyroid hormones. Physical characteristics and binding properties, evidence for multiple forms." J Biol Chem 251(23): 7388-97.
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.
Linnane AW, Zhang C, Yarovaya N, Kopsidas G, Kovalenko S, Papakostopoulos P, Eastwood H, Graves S, Richardson M, 2002, "Human aging and global function of coenzyme Q10." Ann N YAcad Sci. 959(1): 396-411.
Littarru, GP. and Tiano L, 2005, "Clinical aspects of coenzyme Q10: an update." Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care8(6): 641-46.
Luo Y, Ishido Y, Hiroi N, Ishii N, Suzuki K, 2014. The emerging roles of thyroglobulin. Advances in Endocrinology. 7.
Lee SK, Lee JO, Kim JH, Kim N, You GY, Moon JW, Sha J, Kim SJ, Lee YW, Kang HJ, Park SH, Kim HS, 2012, Coenzyme Q10 increases the fatty acid oxidation through AMPK-mediated PPAR α induction in 3T3-L1 preadipocytes. Cell Signal. 2012;24:2329–36.
Mancini A, Marinis D, Calabro F, Sciuto R, Oradei A, Lippa S, Sandric S, Littarru GP and Barbarino

A, 1989, Evaluation of metabolic status in amiodarone- induced thyroid disorders: plasma coenzyme Q10 determination., J. Endocrin. İnvest., 12,8, 511-16.

Mancini A, de Marinis L, Calabrò F, Fiumara C, Goglia A, Littarru GP, 1991, Physiopathological relevance of Coenzyme Q10 in thyroid disorders: CoQ10 concentrations in normal and diseased human thyroid tissue. In: Folkers K, Littarru GP, Yamagami T, editors. Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands. pp. 441– 48.

Mancini A, Festa R, Raimondo, S, Pontecorvi A, Littarru GP, 2011, "Hormonal influence on coenzyme Q10 levels in blood plasma." International journal of molecular sciences12(12): 9216-25.

Mantzoros C.S, 2009, "Nutrition and Metabolism", Underlying Mechanisms and Clinical Consequences, Humana Press, New York, USA.

Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP, Motta E, Bugianesi E, Urbini D, Pascoli A, Lodi A, 1993, Hepatic conversion of amino nitrogen to urea nitrogen in hypothyroid patients and upon L-thyroxine therapy. Metabolism, 42: 1263- 69.

Mason P, 2005, "Potential uses for coenzyme Q10", The Pharmaceutical Journal, vol 275, 24, 379-82

Mattila, P. and J. Kumpulainen, 2001. "Coenzymes Q9and Q10: contents in foods and dietary intake." Journal of Food Composition and Analysis14(4): 409- 17.

McCall MR, Tang JY, Bielicki JK, Forte, 1995, TM. Inhibition of lecithin- cholesterol acyltransferase and modification of HDL apolipoproteins by aldehydes. Arterioscler Thromb Vasc Biol.15:1599–606.

Meisinger, C, Ittermann, T, Tiller, D, Agger, C, Nauck, M, Schipf, S, Wallaschofski, H, Jørgensen, T, Linneberg, A, Thiery, J, Kluttig, A, Greiser, KH, Werdan, K, Burkhardt, K & Völzke, H, 2014, " Sex- Specific Associations Between Thyrotropin and Serum Lipid Profiles" *Thyroid*, vol. 24, no. 3, pp. 424-32.

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. 62:301–10.

Meyer BJ, Ha YC and Barter PJ, 1989, Effect of experimental hypothyroidism on the distribution of lipids and lipoproteins in he plasma of rats., Biochem. Biophysica Acta, 1004, 73-79.

Michalopoulou, G, Alevizaki, M, Piperingos, G, Mitsibounas, D, Mantzos, E, Adamopoulos, P, Koutras, DA, 1998, High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: Should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. Eur. J. Endocrinol. 138, 141-45.

Mitat, K, 2016, "Egzersizin Endokrin Sistem Üzerine Etkileri ve Hormonal Regülasyonlar." Turkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics 2(1): 48-56.

Mohseni M, Vafa M, Zarrati M, Shidfar F, Hajimiresmail SJ, Rahimi FA, 2015, Beneficial effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profile and Intereukin-6 and intercellular adhesion Molecule-1 reduction, Preliminary Results of a Double-blind Trial in Acute Myocardial Infarction. Int J Prev Med.6:73.

Moldenhauer J, Jan C, 2005, "Method for producing a coenzyme Q10/γ- cyclodextrin complex", US Patent 6861447.

Molyneux SL, Young JM, Florkowski CM, Lever M, George PM, 2008, Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? Clin Biochem Rev. 29(2):71-82.

Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, 2002, Clinical Anesthesiology: Anesthesia for patients with endocrine disease. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division p.741-42.

Mortensen S, 1993, "Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with oenzyme Q 10 (Ubiquinone)." The clinical (8): 116-23.

Nazzal S. Smalyukh II, O.D. Lavrentovich OD, Khan MA, 2002, "Preparation and *in vitro* characterization of a eutectic based semisolid self- nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation", International Journal of Pharmaceutics, 235, 247–65,

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, 121-29.

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

Nohl H, Andrey VK, Stainek K, Gille L, 2001, The multiple functions of Coenzyme Q. bioorganic chemistry. 291: 1-13.

Nørrelund H, Nair KS, Jørgensen JO, Christiansen JS, Møller N, 2001, "The protein-retaining effects of growth hormone during fasting involve inhibition of muscle-protein breakdown." Diabetes50(1): 96-104.

Noyan A, 2000, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.
Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Ankara, Palme Yayınları, p. 1019-33.
Ochiai A, Itagaki S, Kurokawa T, Kobayashi M, Hirano T, Iseki K, 2007, "Improvement in the intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake", Journal of the The Pharmaceutical Society of Japan, 127: 1251-54.
Ogura F, Morii H, Ohno M, Ueno T, Kitabatake S, Hamada N, Ito K, 1980, Serum coenzyme Q10 levels in thyroid disorders. Horm Metab Res. Oct;12(10):537-40. DOI: 10.1055/s-2007-999193).
Ohye H, Sugawara M, 2010, Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. Experimental Biology and Medicine. 235: 424-33.
Onat T, 2005, Tiroid Fonksiyonu, *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*, Aslan D, (Çeviri editörü). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis CA,Ashwood ER. 5. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 839-56.
Onat T, Sözmen EY, Emerk K, 2006, *İnsan Biyokimyası,* 2. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 280-758.
Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, Thompson MP, 1991, "Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat." The Journal of clinical investigation87(1): 125- 32.
Othman NH, Omar E, Naing NN, 2009, "Spectrum of thyroid lesions in hospital Universiti Sains Malaysia over 11years and a review of thyroid cancers in Malaysia." Asian Pac J Cancer Prev10(1): 87-90.
Oudshoorn JH, Lecluse AL, van den Berg R, Vaes WH, van der Laag J, Houwen RH, 2006. Decreased coenzyme Q10 concentration in plasma of children with cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 43, 5, 646-50.
Overvad K, Diamant B, Holm L, Hùlmer G, Mortensen S.A., Stender S, 1999, "Review Coenzyme Q10 in health and disease", European Journal of Clinical Nutrition, 53, 764-70.
Oyar OB, 2000, Ultrasonografisi, İzmir, EÜ *Basımevi*, 64.
Önsel Ç, 2004, "Tiroid bezinin yeri, yapısı ve fonksiyonları." Erişim [www. tiroit. com/default. asp.
Özata M, 2005, "Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım." Epsilon Yayıncılık, İstanbul: 118.
Pandolfi C, Ferrari D, Stanic I, Pellegrini L,1994, Circulating levels of CoQ10 in hypo- and hyperthyroidism. Minerva Endocrinol. 19(3):139-42. Italian. PubMed PMID: 7799896.).
Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL, 2007, Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. Mitochondrion. Suppl:S154-67.
Pocock G, Richards CD, 1999, Human Physiology. The Basis of Medicine, Oxford University Pres.,118-45.
Pucci E, Chiovato L, Pinchera A, 2000, Thyroid and lipid metabolism. Int J Obes Relat Metab Disord, 24 Suppl 2, S109-12.
Purchas RW, Busboom JR, Wilkinson BHP, 2006, "Changes in the forms of iron and in concentrations of taurine,carnosine, coenzyme Q10, and creatine in beef longissimus muscle with cooking and simulated stomach and düodenal digestion", Meat Science, 74, 443–49.
Rahman G A, 2011, "Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: recommended guideline." Oman medical journal. 26(1): 56.
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.
Roberfroid MB, 2000, "Concepts and strategy of functional food science: the European perspective", The American Journal of Clinical Nutrition, 1(suppl):1660S-4S.
Roef GL, Rietzschel ER, De Meyer T, Bekaert S, De Buyzere ML, Van daele C, Toye K, Kaufman JM, Taes YE, 2013, Associations between single nucleotide polymorphisms in thyroid hormone transporter genes (MCT8, MCT10 and OATP1C1) and circulating thyroid hormones. Clin Chim Acta. 425:227-32.
Ross DS, 2010, Diagnosis of and screening for hypothyroidism. http://www.uptodate.com 2012.
Ruiz-Jimenez J, Priego-Capote F, Mata-Granados JM, Quesada JM, Luque de Castro MD, 2007, "Determination of the ubiquinol-10 and ubiquinone-10 (coenzyme Q10) in human serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the oxidative stres", Journal of Chromatography A, 1175 : 242–48.
Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR, 2014, "Thyroid hormones and skeletal muscle-new insights and potential implications." Nature Reviews Endocrinology10(4): 206-14.
Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, Chiovato L, Biondi B, 2014, Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. European Journal of Endocrinology. 171: 137-52.

Santos JE, Kalk WJ, Freitas M, Marques Carreira I, Castelo Branco M, 2015, "Iodine deficiency and thyroid nodular pathology-epidemiological and cancer characteristics in different populations: Portugal and South Africa." BMC Res Notes. 8(1): 284.

Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P, 2006, "Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid- labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism." Clinical endocrinology65(6): 706-11.

Schulz C, Obermüller-Jevic UC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK, 2006, Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu™ Q10). Int J Food Sci Nutr. Nov-Dec;57(7-8):546-55.

Schweizer U, Johannes J, Bayer D, Braun D, 2014, Structure and function of thyroid hormone plasma membrane transporters. European Thyroid Journal. 3: 143-53.

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.

Sharifi N, Tabrizi R, Moosazadeh M, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Chamani M, Kolahdooz F, Asemi Z, 2018, The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Pharm Des. 24(23):2729-742.

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.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, Juncos JL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter JS, Reich S, Stern M, Watts RL, Kurlan R, Molho E, Harrison M, Lew M. 2002, Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol. Oct;59(10):1541-50.

Shults CW, 2003, Coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases. Curr Med Chem. Oct;10(19):1917-21.

Silva J and Larsen P, 1977, "Pituitary nuclear 3, 5, 3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine." Science198(4317): 617-20.

Singer PA, 2009, Evaluation of thyroid function. In: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 6, p. 414-25.

Singh RB, Niaz MA, 1999, Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role. Int J Cardiol. 68:23–29.

Singh U, Devaraj S, Jialal I, 2007, Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. Nutr Rev. 65:286–293. doi: 10.1111/j.1753-4887.

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

Sohal RS, Forster MJ, 2007, Coenzyme Q, oxidative stress and aging.Mitochondrion. 7(Suppl): 103-11.

Souchet N, Laplante S, 2007, “Seasonal variation of Co-enzyme Q10 content in pelagic fish tissues from Eastern Quebec”, Journal of Food Composition and Analysis. 20 : 403-10.

Sterling K, Brenner MA, Sakurada T, 1980, Rapid effect of triiodothyronine on the mitocondrial pathway in rat liver in vivo. Sci., 210 (4467): 340-42.

Stocker R, 2007, "Coenzyme Q10." Reviewed, Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health, http://lpi. oregonstate. edu/infocenter/othernuts/coq10/,(Erişim tarihi: 5 Eylül 2009).

Suksomboon N, Poolsup N, Juanak N, 2015, Effects of coenzyme Q10 supplementation on metabolic profile in diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm. Ther. 2015;40:413-18.

Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM, 1997, Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. J Clin Endocrinol Metab., 82: 3421-24.

Svensson M, Malm C, Tonkonogi M, Ekblom B, Sjödin B, Sahlin K, 1999. "Effect of Q10 supplementation on tissue Q10 levels and adenine nucleotide catabolism during high-intensity exercise." Int. J. Sport. Nutr.9(2): 166-80.

Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM, 1996, Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemiain patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies.Clin Endocrinol. Jun; 44(6):643-9.

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

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

Taşcan, M, 2014, Hadim ilçesi ve yöresinde tiroit bezi hastalıklarının yoğunluğu, Selçuk Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
Terao K, Nakata D, H. Fukumi H, Schmid G, Arima H, Hirayama F, Uekama K, 2006, "Enhancement of oral bioavailability of coenzyme Q10 by complexation with γ-cyclodextrin in healthy adults". Nutrition Research, 26 :503– 508.
Tireli H, Yıldırım B, 2008, Akut Serebrovasküler Hastaliklar ve Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İlİşkİsİ. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune, Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Alleva R, 1999, Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. Free Radic Biol Med; 27:1027-32.
Tousson E, Ali EM, Ibrahim W, Mansour MA, 2012, Treatment with folic acid ameliorated the histopathological alterations caused by propylthiouracil- induced hypothyroid rat testes. Toxicol Ind Health. 28(6):566-76.
Trajkovic-Arsic M, Müller J, Darras VM, Groba C, Lee S, Weih D, Bauer K, Visser TJ, Heuer H, 2010, Impact of monocarboxylate transporter-8 deficiency on the hypothalamuspituitary- thyroid axis in mice. Endocrinology.151(10):5053–62
Turunen M, Olsson J, Dallner G, 2004, Metabolism and function of coenzyme Q. Biochimica Biophysica Acta.1660: 171-99.
Türkoğlu A, Gülen Ş., İlhan N. Baydaş G, 1989, Elazığ ve yöresinde endemik ve nonendemik guartlı bölgelerde su, toprak ve sütte iyot miktarları ile sütçü ineklerde tiroid hormon düzyleri. TUBİTAK, VHAG-700, Elazığ.
Visser TJ, 2000. Cellular uptake of thyroid hormones. In: Endotext. Eds: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. South Dartmouth (MA).
Weber C, Bysted C, Holmer G, 1997a "Coenzyme Q10 in the diet-daily ıntake and relative bioavailability", Molecular Aspects of Medicine. Vol. 18 (Supplement): 251-54.
Weber C, Bysted, A. Holmer G, 1997b, "The coenzyme Q10 content of the average danish diet", International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 67, 123-29.
Veerle MD, Serge Van der Geyten, Eduard RK, , Thyroid hormone metabolism in poultry. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 4 (1), 13–20.
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.
Xia S, Xu S, Zhang X, 2006, "Optimization in the preparation of coenzyme Q10 nanoliposomes", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54, 6358-66.
Yalçın T, Besler HT, 2016, "Tiroid fonksiyonları ile bazal ve dinlenme metabolik hızları arasındaki ilişki." Beslenme ve Diyet Dergisi. 44(2): 154-59.
Yamashita S, Yamamoto Y, 1997, Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stres. Anal Biochem. 250: 66-74.
Yılmaz B, 1999, Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD., 1. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara.
Yilmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H, 2003, "Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism.", Cell Biochem Funct, 21, 4, 325-30.
Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA, Kamelgard J,Kott BR, Momeni R, Milli J, Mortensan SA, Whitman GJ, 1996, Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. Surgery. 120 (2): 189-96.
Yuan P and Yang H, 2005, "Hypothyroidism increases fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 289(5): E892-E899.
Yüce İ, Okuducu H, Çağlı S, Vural A, Gündoğdu R, Abdülrezzak Ü, Arlı T, Aydın M, Güney E, 2015. Experimental autotransplantation and cryopreservation of the thyroid gland. Head & neck, 37, 7, 940-45.
Zdelar F, Mitin V, Sankovic F, Kraljevic P and Martinic B, 1978, The relation between the level of thyroxine and glucose in the bood serum of fattening calves. Vet. Arhiv, 48, 39-41.
Zhang J, Lazar MA, 2000, The mechanisma of action of thiroid hormones. Annu Rev physial 62:439.
Zmitek J, Zmitek K, Pravst I, 2008, "Improving the bioavailability of coenzyme Q10 from theory to practice", AgroFOOD industry hi-tech, vol 19.
Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW, 2007. General background on the hypothalamic- pituitary-thyroid (HPT) axis. Crit Rev Toxicol, 37, 1-2, 11-53.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ali Osman İNAN 1991 yılında Konya'nın Akşehir ilçesinde doğdu. Lise eğitimini 2009 yılında Konya ÖZEL DİLTAŞ ANADOLU Lisesi'nde tamamladı. Selçuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı Beden Eğitimi ve spor yüksekokulunda başladı . 2013 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2013 yılında konya yunak ilçesine beden eğitimi öğretmeni olarak atandı .2016 yılında Selçuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.