T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KOENZİM Q10'UN KAN PLAZMASI NİTRİK OKSİT VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cemşah YAZICI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tufan KEÇECİ

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KOENZİM Q10'UN KAN PLAZMASI NİTRİK OKSİT VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cemşah YAZICI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Tufan KEÇECİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202014 Proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2019

ÖNSÖZ

İnsanlarda ve hayvanlarda tiroit hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen hipotiroidizm; gerek insan, gerekse hayvan vücudunun yapı ve işleyişinde ortaya çıkardığı bozukluklar nedeni ile organizmanın fizyolojik fonksiyonlarının bozulmasında oldukça etkili olmaktadır. Hipotiroidizmin güncel insidans oranları değerlendirildiğinde, endemik olarak yaygın seyreden bu patolojik durumun tanılanması ile başlayan tedavi süreci, fizyolojik aksaklıklar nedeniyle oluşan sağlık problemleri, hayvan sağlığını ve verimini de etkilemesi nedeniyle ekonomik yönden olumsuz etkileri ile önemli bir sorun oluşturmaktadır (Keçeci ve Kocabatmaz 1994a, Keçeci ve Kocabatmaz 1994b, Reddi 1986, Türkoğlu ve ark, 1989).

Tıp hekimleri ve veteriner hekimler bu gibi problemlerde, mevcut medikal tedavilerin yanında alternatif takviyeleri de sıklıkla tercih etmeye başlamışlardır. Buna paralel olarak da; son yıllarda, yaşam kalitesini artırmak amacıyla; vücutta fizyolojik etki sağlayabilen, hastalıkların oluşum riskini azaltabilen, koruyucu ve potansiyel tedavi edici etkinliğe sahip, aynı zamanda vücudun temel gereksinimlerini karşılayabilecek bileşenler üzerine yapılan çalışmalar her geçen gün yoğunluk kazanmaktadır. Gelişen sağlık bilinci ile de özellikle insanların gıda takviye ürünlerini kullanım oranı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla, bilim insanlarının dikkatini çeken moleküllerden biri de, vücutta üretilmesine rağmen, metabolizmanın aksadığı durumlarda yetersizliği söz konusu olabilen ubikinon ya da diğer ismi ile koenzim Q10 (CoQ10)'dur (Anonim 1999, Roberfroid 2000).

CoQ10, tüm hücrelerde yer alması, elektron transport zincirinde elektron taşıyıcı özelliğine sahip olması ve güçlü antioksidan fonksiyonu gibi önemli etkilere sahip bir bileşiktir. Normal koşullarda vücutta sentezlenen miktarı vücut için yeterli olmaktadır. Fakat çeşitli hastalıklar, yaşlanma ve dejeneratif süreçler, bu miktarın vücut için yetersiz kalmasına yol açabilmektedir (Bhagavan ve Cobra 2006).

Diğer yandan, Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2007) verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri günlük 50 µg'ın altında iyot almaktadır. Bu durum, iyot yetersizliği ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik ve mental gerilik ile metabolik fonksiyonların ciddi ölçüde aksaması ile karakterize hipotiroidizme yol açmaktadır.

Tiroit bezi hastalıkları ülkemiz için de özel bir anlam taşımaktadır. Çünkü Türkiye'de, su, toprak ve bitkilerde iyot eksikliği olan endemik guatrlı bölgeler oldukça fazla olduğundan, bu bölgelerde yaşayan insan ve hayvanlarda tiroit bezi hastalıkları oluşması her zaman ihtimal dâhilindedir (Sürmelioğlu ve ark. 2017, Türkoğlu ve ark., 1989).

Tiroit hormon metabolizmasının bozulduğu durumlarda oksidatif stres de şekillenebilmekte, hipotiroidizm durumlarında vücutta oksidatif hasar meydana gelebildiği, antioksidan düzeylerinde olumsuz değişiklikler oluşabildiği (Kandır 2015), CoQ10 düzeylerinin de tiroit bezi hastalıklarında etkilenebileceği ve tiroit hastalıkları nedeniyle oluşabilecek oksidatif hasarın düzeltilmesinde, güçlü bir antioksidan etkiye de sahip CoQ10'un etkili olabileceği bildirilmektedir (Oqura ve ark ve ark. 1994).

Bu bilgilerin ışığında, ülkemizde de tüm dünya genelinde ciddi bir sorun olan hipotiroidizmin neden olduğu metabolik düzensizliklere bağlı olarak şekillenebilecek oksidatif stres üzerine, CoQ10'un ne ölçüde etkili olacağının belirlenmesi fizyolojik yönden önem arz etmektedir. Bu çalışmada da bu konudaki mevcut bilgilere katkıda bulunmak amacıyla; ratlarda deneysel olarak oluşturulan hipotiroidizm durumunda; CoQ10'un kan plazması tiroit hormon düzeyleri ile nitrik oksit ve total antioksidan kapasite parametrelerinin düzeyleri üzerinde ne ölçüde etkili olacağının araştırılmasının planlanmıştır.

"*Hipotiroidizm oluşturulan ratlarda koenzim Q10'un kan plazması nitrik oksit ve total antioksidan kapasite düzeyleri üzerine etkisi*" isimli bu çalışmayı projelendiren ve çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Tufan KEÇECİ'ye, çalışmamın tamamlanmasında önemli katkıları olan Selçuk Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanları Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, Prof. Dr. Zafer DURGUN'a ve Arş. Gör. Durmuş HATİPOĞLU'na, ayrıca bu süreçte verdikleri bilimsel, teknik ve zaman destekleri için Ekol Hastanesi Yönetim Kurulu Başkanı Prof. Dr. Erol YALNIZ'a, Başhekimim Op. Dr. Turhan GAZİOĞLU'na, Başhekim Yardımcılarım Prof. Dr. Tuncay ÇAĞLAR ile Prof. Dr. Mehmet Ali YÜCE'ye ve son olarak yaşamımın her

anında olduğu gibi, bu çalışma sürecinde de varlıklarından güç aldığım eşim Nurten YAZICI'ya ve kızım Sevim Cemre YAZICI'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
ÖZET ..... **viii**
SUMMARY ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Tiroit Bezi 1
1.1.1. Tiroit Hormonları 3
1.1.2. Tiroit Hormonlarının Etkileri 7
1.1.3. Tiroit Hastalıkları 10
1.1.4. Tiroit Hormonlarının Koenzim Q-10 Üzerindeki Etkileri 11
1.2. Koenzim Q10 (CoQ10, Ubikinol-10, Ubikinon-10) 12
1.3. Oksidadif 15
1.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri) 16
1.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri 18
1.3.3. Antioksidanlar 19
1.4. Tiroit Hormonlarının Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerindeki Etkileri 22
2. GEREÇ VE YÖNTEM **24**
2.1. Gereç 24
2.1.1. Hayvan Materyali 24
2.2. Yöntem 25
2.2.2. Plazma Örneklerinde Nitrik Oksit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin Belirlenmesi 26
2.2.3. İstatistiksel Analizler 27
3. BULGULAR **28**
4. TARTIŞMA **30**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **35**
6. KAYNAKLAR **36**
7. EKLER **41**
8. ÖZGEÇMİŞ **42**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Asetil-CoA	Asetil koenzim A
ATP	Adenozin trifosfat
ATPaz	Adenozin trifosfataz
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CAT	Katalaz
CoQ10	Koenzim Q10, Ubiquinone
CuZn-SOD	Cu/Zn Superoksit Dismutaz
DIT	Diiyodotirozin
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
EC-SOD	Ekstraselüler SOD
GC	guanilaz siklaz
GPx	Glutatyon peroksidaz
Gpx	Glukoton Peroksidaz
GR	Glutatyon Redüktaz
GSH	Glutatyon
GSSH	Glutatyon Redüktaz Okside Olmuş Glutatyonun
H_2O_2	Hidrojen peroksit
I	İyot
I-	İyodid
I_2	Okside İyon
IU	İnternasyonal Ünite
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPO	Lipit Peroksidasyonunu
MDA	Melondialdehit
MIT	Monoiyodotirozin
Mn-SOD	Mitokondriyal Superoksit Dismutaz
N_2O_3	Dinitrojen Trioksit
NAD+/NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFkB	Nükleer factor kappa B
NO	Nitrik Oksit
NO2-	Nitrit
NO3-	Nitrat
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NOX	NADH-oksidaz
O_2	Oksijen
O^{2-}	Süperoksidin
OH^-	Hidroksil radikali
ONOO-	Sertbest radikal peroksinitrit
p	P-değeri

Prx	Peroksiredoksinler
PTU	Propiltiyourasil
RNS	Reaktif nitrojen
Rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Süperoksit redüktaz
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TAS	Total antioksidan kapasite
TBG	Tiroid bağlayıcı globulin
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TT_3	Total Tiroksin
TT_4	Total Tiroksin
TTR	Tiroksin bağlayıcı prealbumin

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hipotiroidizm Oluşturulan Ratlarda Koenzim Q10'un Kan Plazması Nitrik Oksit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri Üzerine Etkisi

Cemşah YAZICI
Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA - 2019

Bu çalışmada, koenzim Q10 (CoQ10)'un, deneysel olarak PTU aracılığı ile hipotiroidizm oluşturulmuş ratlarda, nitrik oksit (NO) ve total antioksidan kapasite (TAS) üzerindeki etkisi araştırıldı.

Araştırmada hayvan materyali olarak, sağlıklı, yaklaşık 12 haftalık, 300-350g ağırlığında, toplam 32 adet erkek Wistar Albino ırkı rat kullanıldı. Ratlar; Kontrol (K), Koenzim Q10 (C), Hipotiroid (H) ve Koenzim Q10+ Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 deneme grubuna ayrıldı. Üç hafta süren deneme periyodu süresince C grubundakilere her hayvan için 3mg CoQ10 (10mg/kg/gün), 0.3 ml mısır yağında çözündürülerek intraperitoneal olarak uygulandı. H grubundakilere içme sularına günlük olarak, %0.05 ağırlık/hacim (w/v) oranında 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) ilave edildi. HC grubundakilere ise hem intraperitoneal olarak koenzim Q10 uygulandı, hem de içme suları ile %0.05 oranında PTU uygulaması yapıldı.

Uygulama periyodunun sonunda, gruplardaki ratlardan, kardiak punksiyon yeterli miktarlarda kan alınarak, plazma ve serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinden total tiroksin (TT4), total triiyodotironin (TT3) ve tiroit stimüle edici hormon (TSH); plazma örneklerinden ise NO ve TAS düzeyleri belirlendi.

Araştırmada; H ve HC gruplarındaki serum TSH düzeyleri, K ve C gruplarınkinden daha fazla ($p<0,05$) miktarlarda bulundu. TT_4 ve TT_3 değerleri hem H hem de HC gruplarındaki ratlarda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük miktardaydı. K ve C gruplarınkine göre, hem H ve hem de HC gruplarının serum TSH düzeyi önemli düzeyde ($p<0,05$) yüksekti. C grubundaki serum TT_4 ve TT_3 düzeylerinin K grubundakinden düşük ($p<0,05$), H ve HC gruplarındakinden ise daha yüksek düzeyde olduğu ($p<0,05$) belirlendi.

Gruplar arasındaki en yüksek plazma NO düzeyi H grubunda belirlendi ($p<0,05$), diğer grupların (H, C, HC) arasında ise önemli bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). H grubun plazma TAS değerinin, K, C ve HC gruplarındaki aynı değerden önemli ölçüde yüksek düzeyde olduğu belirlendi ($p<0,05$). C grubundaki plazma TAS düzeyi ise, K grubunun aynı değerinden daha yüksek olmasına rağmen ($p<0,05$), HC grubundaki aynı değerden farklı değildi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, hipotiroidizmde ratların plazma NO düzeylerinin önemli ölçüde artmasıyla oksidatif stres meydana getirdiği anlaşıldı ve CoQ10'un hipotiroidizm nedeniyle artan plazma NO düzeyinin normale getirilmesinde etkili olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan; Hipotiroidizm; Koenzim; NO; TAS

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effect Of Coenzyme Q10 On Blood Plasma Nitric Oxide and Total Antioxidant Capacity Levels In Rats With Hypothyroidism

Cemşah YAZICI
Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2019

In this study, the effect of coenzyme Q10 (CoQ10) on nitric oxide (NO) and total antioxidant capacity (TAS) was investigated in experimentally induced PTU-mediated hypothyroidism in rats.

A total of 32 male albino Wistar rats weighing 300-350 g, approximately 12 weeks old, were used as animal material. Rats; Control (K) was divided into four experimental groups as Coenzyme Q10 (C), Hypothyroid (H) and Coenzyme Q10 + Hypothyroid (CH). For three weeks, 3 mg of CoQ10 (10 mg / kg / day) was dissolved intraperitoneally in 0.3 ml of corn oil for each animal in the C group. In group H, 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) was added daily to the drinking water at a rate of 0.05% w / v (w / v). In the HC group, coenzyme Q10 was administered intraperitoneally and 0.05% PTU was applied with drinking water.

At the end of the application period, plasma puncture and serum samples were obtained from the rats in the groups and cardiac puncture was obtained. NO and TAS levels were determined from plasma samples.

In the study; TSH levels in the H and HC groups were higher than those of the K and C groups ($p < 0.05$). The levels of TT4 and TT3 rats in both H and HC groups were lower with the other groups. Serum TSH levels of both H and HC groups were significantly higher than same parameter of K and C groups ($p < 0,05$). high level ($p < 0.05$).

The highest plasma NO level H was determined significantly between the groups ($p < 0.05$), and no significant difference was observed between the other groups (H, C, HC) ($p > 0.05$). HC groups ($p < 0.05$). Plasma TAS levels in the C group should be higher than the same value in the K group ($p < 0.05$), but did not show a significant difference to its position in HC ($p > 0.05$).

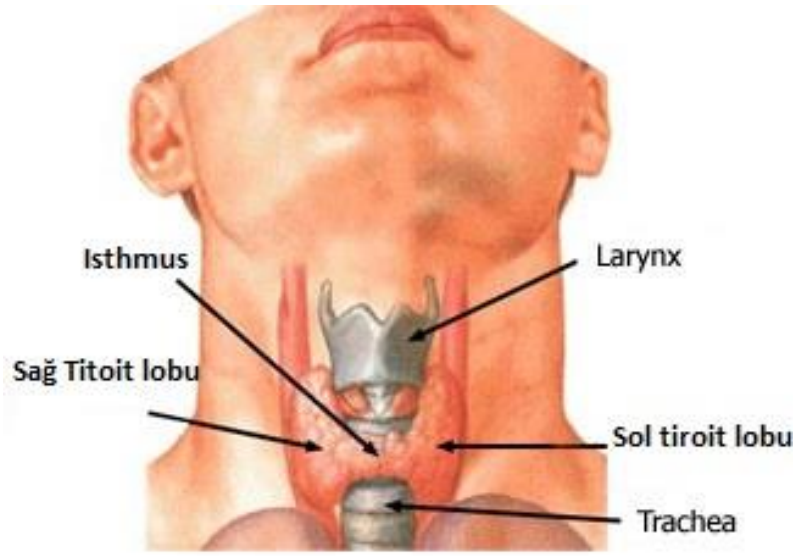
As a result, in hypothyroidism, oxidative stress was revealed and understood by the significant increase in plasma NO levels of rats and hypothyroidism of CoQ10 was effective in normalizing the increasing plasma NO level.

Key Words: Antioxidant; Coenzyme**;** Hypothyroidism; NO; TAS

1. GİRİŞ

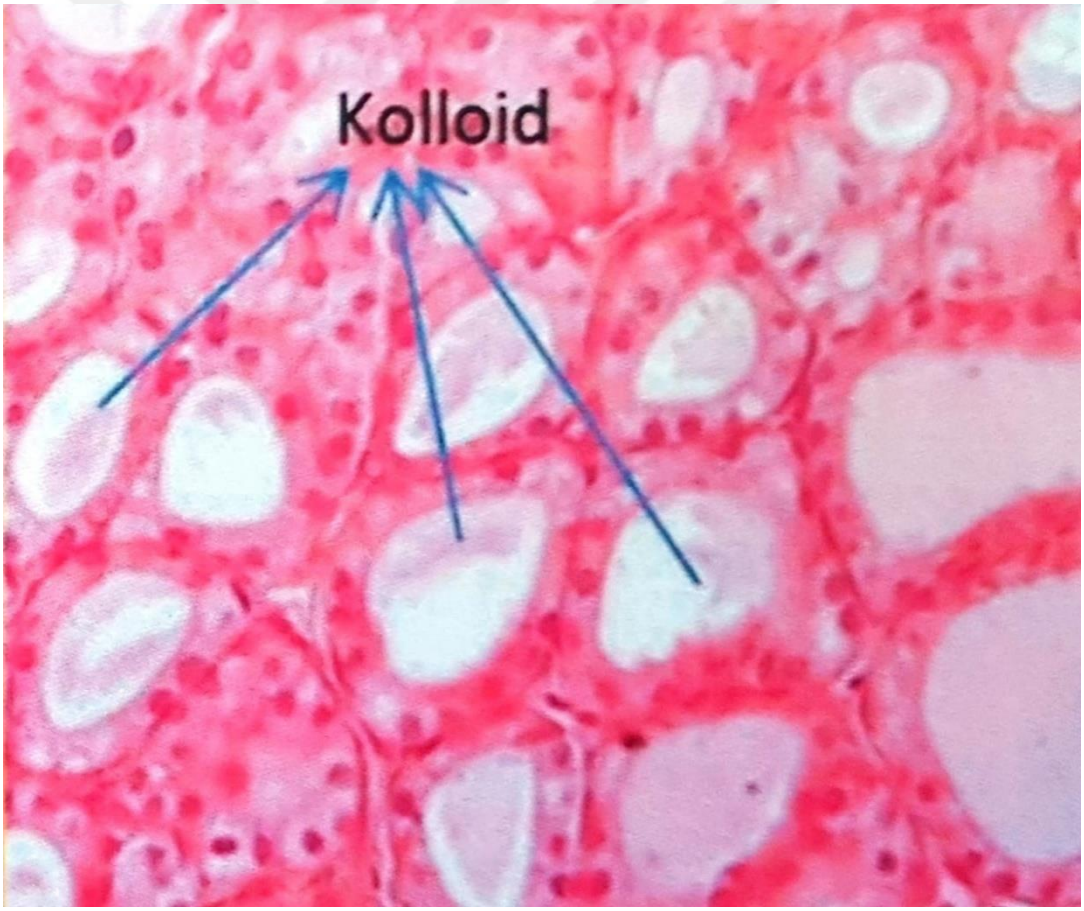
1.1. Tiroit Bezi

Tiroit bezi, boynun ön tarafında, 5. servikal ile 1. torakal vertebralar arasında yer alır (Şekil 1.1.1). Facia cervicalis'in *lamina pretrachealisi*'i ile örtülüdür. *Lobus dexter* ve *lobus sinister* olmak üzere sağda ve solda iki lobdan oluşmuştur (Atoji ve ark 1999). Bu iki lobu; insanlarda, domuzlarda, ineklerde ve rodentlerde oldukça belirgin olan istmus birbirine bağlar. *Isthmus*, trakeanın ön yüzü boyunca uzanır, ancak nadir de olsa bulunmayabilir. At, koyun, keçi, kedi ve köpeklerde ise dar bir doku kalıntısı olarak yer alır, ama çoğu kez mevcut da olmayabilir. ((Won ve Jang 2002, Singh and Beigh 2013). Tiroit bezi yetişkin bir insanda yaklaşık 20-25 gr ağırlığında en büyük endokrin bezlerden biridir (Noyan 2011). Fakat bu ağırlık bireysel özelliklere, beslenme şekline, cinsiyetine, coğrafi duruma ve mevsime göre değişkenlik gösterir (Emirzeoğlu ve Sancak 2012). Yaklaşık 300-350 gr olan erkek Wistar ratlarda ise tiroit bezinin ağırlığı 14,0–25,8 mg civarında olduğu kaydedilmiştir (Remington ve ark. 1937).



Şekil 1.1.1. Tiroit bezinin önden görünüşü

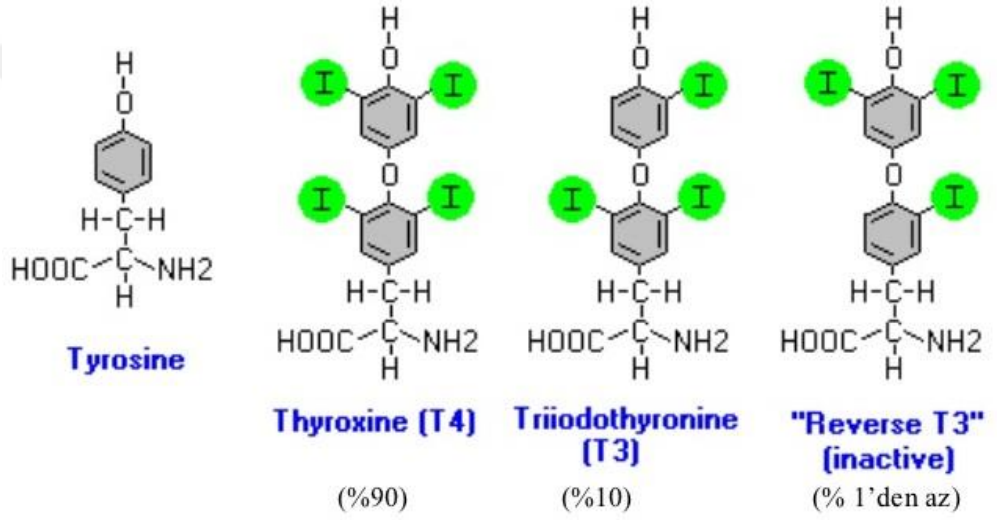
Tiroit bezi histolojik olarak, çeperi tek sıralı epitel hücreleri ile çevrili küremsi foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin ortasındaki boşlukta protein yapısında kolloid ismi verilen yarı sıvı bir madde içermektedir (Şekil 1.1.2). Kolloid içerisinde tiroit hücreleri tarafından sentezlenerek salgılanan glikoprotein yapısındaki tiroglobülin bulunur. Her bir tiroglobülin molekülü, kolloid içerisinde, tirozin aminoasidi kullanılarak, iyodid (I^-)'ten, triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4)'e kadar sentezlenen bütün hormonları salgılanıncaya kadar bağlı olarak tutarlar (Yılmaz 1999, Hulbert 2000, Noyan 2000).



Şekil 1.1.2. Tiroit bezinin histolojik görünümü (Okan ve ark. 2015).

1.1.1. Tiroit Hormonları

Tiroit bezi hücreleri protein salgılayan tipik glandüler hücrelerdir. Başlıca hormonları tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)'dir. T_4 dört, T_3 ise 3 iyot taşıyan aminoasitlerdir. Doğal tirozin kalıntılarından (L-izomer konfigürasyonundaki aminoasit parçalarından) sentezlenebilen ve miktarı çok az olan ters triiyodotironin (rT_3) ise genelde etkisiz olmasına rağmen, bazen hormonal etkilere sahip olabilmekle birlikte, zayıf agonisttir ve biyolojik olarak inaktif kabul edilir (Şekil 1.1.3).



Şekil 1.1.3. Tiroit hormonunun kimyasal yapısı (Hulbert 2000'den modifiye edilmiştir).

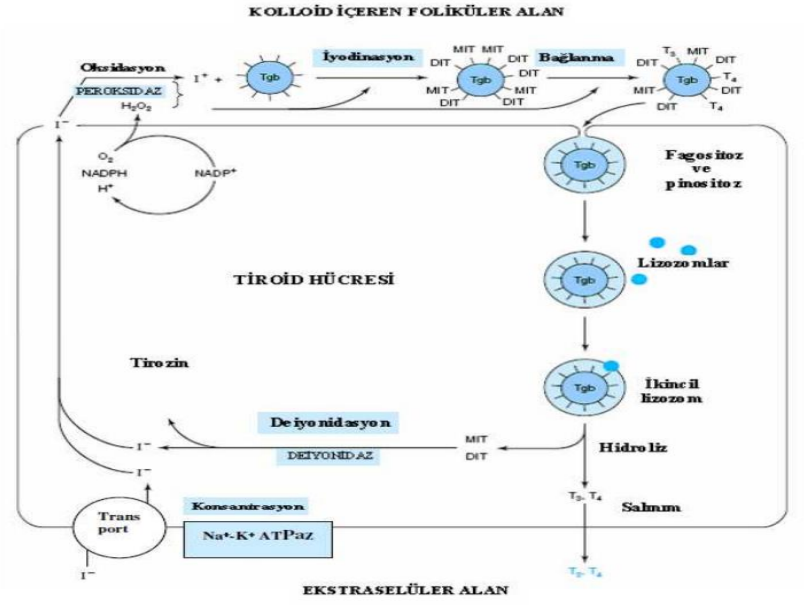
Tiroit hormonları vücutta iyot taşıdığı bilinen tek moleküldür ve yapımında yer alan iyot; iyon halindeki iyodid (I^-), okside olmuş formda (I_2) veya organik bileşik halinde, besinlerle organik ya da inorganik olarak alınabilir. Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlandığı bildirilmiştir (Taşkara 2006). Alınan iyot ince bağırsaklardan adsorbe edilir ve karaciğerden geçer. Organik formdaki iyotun hepatik deiyodinasyonundan sonra dolaşım kanında sadece iyodid halinde bulunur. Bunun 4/5'i idrarla atılır, kalan 1/5'i seçici olarak tiroit bezi tarafından tutulur. Bez içinde, plazmada bulunandan çok daha fazla iyodid bulunur (Guyton ve Hall 2011, Noyan 2011). Tiroit hücrelerinin bazal membranı iyotu hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. TSH (tiroit uyarıcı hormon), tiroit hücrelerinin membranındaki ATP'az enzimini aktive eder ve iyodid hücre içine aktif

olarak taşınır. Ouabaine, perklorat, tiyosiyonat ATP'az enziminin inhibisyonu ile tiroit bezine iyodid taşınmasını engelemektedirler (Taşkara 2006). İyodid hücre içerisine girince foliküler membranda bulunan tiroit peroksidaz ile oksitlenir ve tiroit hormonlarını oluşturmak üzere, tiroglobulinin tirozin parçacıkları ile tutulur. Bu perokisdaz enzim sistemi tiourasil ve karbimazol gibi antitiroit ilaçlar tarafından inhibe edilmektedir (Hulbert 2000, Mumcuoğlu ve Abanuz 2005, Guyton ve Hall 2011).

Tiroglobulin tiroit bezi hücreleri tarafından sentezlenen ve folikül boşluğuna salgılanan büyük bir glikoprotein molekülüdür. Kolloidin ana maddesi olan bu molekül, tiroit hormonlarının sentezi sırasında substrat görevi yapar. Moleküler ağırlığı 660 kD ve 19S dimer yapısındaki tiroglobulinin sentezi tiroit transkripsiyon faktörü-1, -2 ve Pax8 (paired box 8) tarafından kontrol edilir (Luo ve ark. 2014). Tiroglobulinin biyosentezi; polipeptit zincirlerinin sentezi, karbonhidratların bağlanması ve oluşan glikoprotein molekülünün iyotlanarak olgunlaşması şeklinde üç aşmada gerçekleşir. Polipeptit zincirleri, kapillar damarlardan tiroit hücresine giren aminoasitlerden, granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir, golgi aparatına aktarılır. Golgi aparatında tiroglobulinin yapısına sülfat ve karbonhidrat molekülleri eklenir. Bu şekilde, tiroglobulinin yapısında %8-10 kadar karbonhidrat bileşikleri yer almış olur. Bu bileşikler arasında; galaktoz, mannoz, N-asetilglukozamin, fukoz ve sialik asit sayılabilir. Bu şekilde oluşan tiroglobulin, olgun ancak iyotlanmamış haliyle, tiroit hücresinin apikal yüzeyinden kolloide geçer. Burada, tiroit peroksidaz (TPO) aracılığı ile apikal hücre membranında okside edilerek folikül boşluğuna bırakılan iyot ile tiroglobulinin iyodinasyonu gerçekleşir (İşgör 2000, Guyton and Hall 2011). Ratlarda yapılan bir çalışmada, aminoasitlerin tiroit hücresine girişinden, tiroglobulin şeklinde, foliküler koloide girmesine kadar geçen sürenin dört saat olduğu bildirilmiştir (Studer ve ark. 1974). Her bir tiroglobulin molekülü 25-115 arasında değişen tirozin aminoasidi içermektedir. Bunlar tiroit hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca maddelerdir. Tirozin aminoasit rezidüleri, tiroit hormonlarının yapımı sırasında tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalırlar. İyotun oksitli formu, tiroglobulindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonu ile monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT)'ler elde edilmiş olur. MIT ve DIT genel olarak, eşit miktarlarda bulunmasına rağmen, iyot eksikliklerinde daha çok

MİT meydana gelir. Meydana gelen MIT bir molekül DIT ile birleşir ve T_3 oluşturur. DIT molekülünün bir fenolik grubu diğer bir DIT molekülünün fenolik grubuna bir alanin kaybederek bağlanmasıyla da tiroksin yani tetraiyodotironin (T_4) meydana gelir. Tiroglobulindeki tirozin artıklarının takriben %20'si iyotlanmıştır. Bu şekilde, tiroglobulinde genel olarak T_4, T_3, DIT ve MIT olmak üzere dört çeşit iyodoaminoasit mevcuttur. Tiroglobulin tiroit hormonlarının sadece inaktif bir kaynağı değil, aynı zamanda tiroit hormonlarının biyosentez ve sekresyon olaylarında da esaslı rol oynar (Martin ve ark. 1985, Guyton ve Hall 2011).

Hormonlar salgılanacakları zaman pinositoz ile folikülden bez hücreleri içerisine alınır. Bu hücre içine olan transportta hücrenin apikal memranında bulunan megalin önemli rol oynar (Özata 2010). Tiroglobulin hücre içerisinde lizozom enzimleri ile hidrolize edilir. Serbest kalan T_3 ve T_4 ekzositozla sistemik kan dolaşımına karşır (Şekil 1.1.4), (Burtis ve ark 2012).



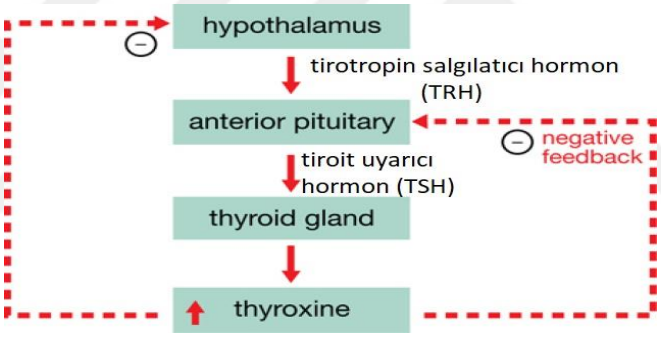
Şekil 1.1.4. Tiroit hormonlarının yapım ve salgılanması (Burtis ve ark 2012).

Tiroit bezinden salgılanan hormonların %90 kadarı T_4 ve %10'dan daha azı da T_3'dür. Dolaşımdaki total T_4'ün % 0.03'ü ve total T_3'ün %0.3'ü serbest haldeyken, büyük bir kısmı plazmadaki taşıyıcı proteinlere bağlı olarak hedef dokulara taşınmaktadır. Kanda çok az miktarlarda bulunan serbest T_4 ve serbest T_3,

bunların proteinlere bağlı olanları ile dinamik denge halindedir (Mitin ve Kallfelz 1976, Hulbert 2000). Bağlayıcı proteinler; tiroksin bağlayıcı protein (TBG), transtiretin de denilen tiroksin bağlayıcı prealbumin (TTR) ve albumindir. Bu proteinler tiroit hormonlarını bağlayıp dokulara taşımakla birlikte; tiroit hormonlarının uriner yolla kaybını önlerler, organizmayı tiroit hormonlarının sentez ve üretim degredasyonunda oluşabilecek değişikliklerden korurlar ve tiroit hormonlarının hedef dokuya iletim miktarlarını da ayarlamış olurlar. Plazmadaki taşıyıcı proteinlerin T4'e olan affinitesi T3'den ortalama 10 misli kadar daha fazladır. Örneğin, insan plazmasındaki T4 ve T3'ün sırasıyla; ortalama olarak TBG %65 ve %80'ini, TTR %15 ve %9'unu, albümin ise %20 ve %11'ini bağlarken (Rasmussen ve Rasmussen 2007), aynı hormonların sekiz günlük yavru ratlarda sırasıyla; %65 ve %82 oranlarında TBG'e, %35 ve %18 oranlarında da TTR'ye bağlandığı, yetişkin ratlarda ise bu oranların; T4 için ortalama TBG'de %24 ve TTR'de %76 olduğu, ancak bu proteinlerin T3 bağlama oranlarının ölçülemeyecek kadar az düzeyde bulunduğu kaydedilmiştir (Vrancx ve ark. 1989). Hormon bağlayan plazma protein tipleri türler arasında çok geniş bir varyasyon gösterebilmektedir. Örneğin; TBG başlıca tiroit hormonu bağlayan protein olmasına rağmen tüm canlı türlerinde bulunmayabilir. Buna karşın tüm türlerde TTR bulunmaktadır. Kedi, tavşan, rat, fare, kobay, güvercin ve tavukta TGB'nin genellikle bulunmadığı, ya da az olduğu ve hormonun, %50 ile 80 arasında değişen oranlarda, çoğunun TTR ve albümin tarafından taşındığı kaydedilmektedir (Singh ve Beigh 2013).

Plazmadaki bağlayıcı proteinlerin tiroit hormonlarına olan yüksek affiniteleri nedeniyle T_4 ve T_3 hücre düzeyinde çok yavaş bir şekilde serbestleşir. Periferik hücrelere girmeden önce T_4'ün çoğu deiyodinasyona uğrayarak T_3'e dönüşür. Bu nedenle, esasen metabolik yönden aktif olan hormonun T_3 olduğu kabul edilmektedir (Noyan 2000). Tiroit hormonları hedef hücrelerde spesifik olarak taşındıktan sonra, yüksek affiniteli nükleer ve mitokondriyal reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir (Gardner ve Shoback 2007). Tiroit hormonlarının hücrelerdeki etkisi T_3'ün hücre çekirdeğindeki reseptörleri ile birleşmesi ile gerçekleşir (Latham ve ark 1976). Bu reseptörlerin, T_4'de göre T_3'e affinitesi dafa fazladır (Oppenheimer 1979, Duckworth 1988).

Tiroit hormonlarının salgısının kontrolünde tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tirotropin (tiroit uyarıcı hormon-TSH) önemli görevler yaparlar ve tiroit hormonlarının kandaki düzeylerini belirli bir seviyede tutarlar. TRH, hipotalamustaki paraventriküler nükleusun hipofizyotropik nöronları tarafından sentezlenir, hipotalamik-hipofizer portal kan dolaşımı yolu ile adenohipofize gelerek, burada bulunan tirotroplardaki TSH'nın salgılanmasını kontrol altında tutar. TSH ise, kan dolaşımı ile tiroit bezine gelerek, tiroit hormonlarının sentezi, salgılanması, hücre içi iyot alımı ve tiroit hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi başta olmak üzere tiroit bezinin tüm aktivitesini düzenlemektedir. Kandaki T_4 ve T_3 düzeyi belirli bir seviyeyi aşınca TRH ve TSH salgılanması negatif geri bildirim (negatif feedback) ile inhibe edilmektedir (Şekil 1.1.5). Bunun tersine kandaki hormon miktarı azaldığında pozitif geri bildirim oluşarak TRH ve TSH salgısı yeniden stimüle edilmektedir (Silva ve Larsen 1977).



Şekil 1.1.5. Tiroit hormonlarının salgılanmasının negatif-feedback ile kontrolü.

1.1.2. Tiroit Hormonlarının Etkileri

1.1.2.1. Tiroit Hormonlarının Bazal Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Tiroit hormonları dokulardaki metabolik faaliyetleri uyararak, bazal metabolizma hızını artırırlar. Öyle ki, tiroit hormonlarının kandaki düzeylerinin arttığı hallerde, bazal metabolizma hızı normalin %60'ı ile %100'ü kadar yükselebilir. Bunun sonuçlarından biri de vücut ısısındaki yükselmedir (Jolly ve ark 1984,Yüce ve ark 2015).

Tiroit hormonlarının etkisi ile hücrelerdeki mitokondrilerde ATP'nin sentezi ve kullanılması, dolayısıyla aerobik enerji üretimi ve tüketimi oldukça artmaktadır (Duckworth 1988, Frary ve ark 2005, Onat T ve ark 2006).

Tiroit hormonlarının yetersizliği durumunda da bazal metabolik hızın %35 ile %40 kadar azalmadığı bilinmektedir (Bianco ve Silva 1987). Nitekim Klieverik ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada; ratların toplam enerji tüketiminin, fiziksel aktiviteden bağımsız olarak, hipertiroidizm durumunda %38 oranında arttığını, hipotiroidizm durumunda ise %10 kadar azaldığını kaydedilmiştir.

Periferik kanda tiroit hormonları ile TSH düzeylerinin artması, vücudun enerji harcamasını ve oksijen kullanım hızının artması gerektiği durumlar için bir adaptasyon süreci de olabilir. (Yalçın ve Besler 2016).

1.1.2.2. Tiroit Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Bağırsaklardan glikoz emilimini, endojen olarak glikojenoliz ve glikoneojenezisi artırarak kan glikoz düzeyini yükselten tiroit hormonları, dokular tarafından glikozun kullanılma oranını da artırmaktadırlar. Buna bağlı olarak fosfoenolpiruvat karboksilaz ve piruvat karboksilaz gibi enzimlerin miktarında ve glikoz taşıyıcı genlerin karaciğer ve iskelet kası gibi çeşitli dokulardaki ekspresyonlarında artış meydana gelir (Weinstain ve ark. 1994, Klieverik ve ark. 2008, Salvatore ve ark 2014, Metin 2016).

Düşük dozlardaki tiroit hormonlarının karaciğerdeki glikojen sentezini artırırken, yüksek dozlarda glikojenolizi hızlandırdığı kaydedilmektedir (Guyton ve Hall 2011). Nitekim tiroidektomi yapılan piliçlerde, kas glikojeninde azalma, karaciğer lipitlerinde ve glikojeninde ise artış olduğu bildirilmektedir (Nobukini ve ark. 1989). Hipertiroidizmde glikoz metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin; kas, yağ ve karaciğer dokularındaki anormal glikoz metabolizmasına, insülin salgılanmasındaki azalmaya, plazmadaki insülin degredasyonunun

hızlanmasına veya gastrointestinal sistemden glikoz absorbsiyonunun artmasına bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (Makuno ve ark. 1999). Ayrıca, Klieverik ve ark. (2009b) ratlarda hipotlamusun paraventriküler nükleuslarına T3 uygulanmasından sonra, plazma glikoz düzeyinin arttığını ve karaciğerdeki glikoz üretiminin sirkülasyondaki glikoregülatör hormonların varlığından bağımsız olarak, sempatik sinir sistemi aracılığı ile de kontrol edilebileceğini belirtmişlerdir.

1.1.2.3. Tiroit Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroit hormonları; lipitlerin sentezi, mobilizasyonu ve parçalanmasını, yani lipit metabolizmasına ait bütün evreleri etkilemektedirler. Bu hormonlar, yağ dokularında, hormona duyarlı lipaz aktivitesini dolayısıyla lipolizi arttırırlar. (Oppenheimer ve ark 1991). Ayrıca tiroit hormonları, kolesterolün safra asitleri aracılığı ile atılmasını hızlandırdıklarından dolayı, kandaki kolesterol düzeyini düşürmesi iyi bilinen etkilerindendir (Janoff ve Carp 1982, Noyan 2000), tiroit hormonlarının LDL kolesterolün hücrelere girişini artıran, hücrelerdeki apoprotein reseptörlerinin üretiminin artırdıklarını da bildirmişlerdir.

Bu nedenle hipertroidizmde yağ asitlerinin sentezi ve kullanılma oranı artarken, hipotroidizmde kandaki kolesterol ve trigliserit düzeyinde artış meydana gelmektedir (Meisinger ve ark. 2014, Metin 2016).

1.1.2.4. Tiroit Hormonlarının Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroit hormonlarının protein metabolizması üzerindeki etkileri, bu hormonların genel metabolizma üzerindeki etkilerinin de temelini teşkil etmektedir (Noyan 2011). Tiroit bezi hormonları tüm vücut dokularında proteinlerin, dolayısıyla enzimlerin de sentezini artırmaktadır. Nitekim Gark ve Tisher (1985)'in deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan ratlarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada, böbreklerde proksimal tubül Na-K-ATPaz aktivitesinin %57 oranında azaldığı, bu azalmanın hayvanlara T_4 verilmesi ile düzeltildiği kaydedilmektedir. Fizyolojik şartlarda tiroit hormonları proteinlerin sentez hızını artırıp, pozitif azot dengesine neden olmaktadır. Hipetroidizmde ise, proteinlerin yıkımı sonucu, hem üre oluşumu

artırmakta, hem de negatif azot dengesine yol açmaktadır (Frary ve ark 2005, Onat T ve ark 2006).

1.1.2.5. Tiroit Hormonlarının Vitamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Tiroit hormonları organizmada birçok enzimin sentezini arttırmakta ve metabolik olayları hızlandırmaktadırlar. Bu nedenle, tiroit hormonlarının artışına paralel olarak, hücrelerin de vitaminlere olan ihtiyacı artar (Duckworth 1988).

Tiroit hormonunun, hem homeostazda, hem de büyüme ve gelişmede önemli etkileri olduğundan, tiroit hormonlarının kandaki düzeylerindeki artış ya da azalış, organizmanın foksiyonlarında önemli bozuklara yol açabilmektedir. Tiroit bezi hastalıkları, hekimlikte en sık karşılaşılaşılan endokrinolojik anormalliklerinden biridir (Knudsen ve ark 1999). Tiroit hormonlarının az miktarda salgılanması sonucu meydana gelen tiroit hormonları yetersizliğine hipotiroidizm, tiroit hormonlarının düzeylerinde görülen artışa ise hipertiroidizm denmektedir.

1.1.3. Tiroit Hastalıkları

1.1.3.1. Hipotiroidizm

Tiroit bezinin gerekli olduğu kadar hormon üretememesi durumu; tiroit bezi kaynaklı (primer hipotiroidizm), hipofiz bezi kaynaklı (sekonder hipotiroidizm) veya hipotalamus kaynaklı (tersiyer hipotiroidizm) olabilir. Bazen de periferal olarak değişik etkenlerle yetersizlik gözlenebilir. Bunların hepsinde de bazal metabolik hız yavaşlamış, çocuk ve gençlerde kretinizm, yetişkinlerde ise miks ödem adıyla tanımlanan hastalık tablosu gelişmiştir (Yılmaz 1999, Noyan 2000, Schmid ve ark 2006.

Hipotiroitizm nedenleri arasında en sık görüleni iyot eksikliğidir. Ayrıca, bazen yeni doğanlarda tiroit disgenezisi, ektopik tiroidi yada atireozis nedeniyle konjenital hipotiroidizm meydana gelebilmekte ve mental gerilik, büyüme ve

gelişme bozukluklaına neden olmaktadır. İlave olarak, tiroit bezinde lenfosit infiltrasyonunun arması nedeniyle, uzun sürede bezin harabiyetine neden olan Hashimato tiroidi de otoimmun bir hastalık olarak gözlenebilir (Vanderpump 2011).

Evcil hayvanlarda da önemli bir sorun olan hipotiroidizm, özellikle orta ve büyük ırk köpeklerde sıklıkla görülmektedir (Singh ve Beingh 2013). Ayrıca, özellikle iyot eksikliği olan yörelerde ekonomik yönden önem taşıyan sığırlar (Türkoğlu ve ark. 1989) ve koyunlar (Keçeci ve Kocabatmaz 1994a, Keçeci ve Kocabatmaz 1994b) gibi çiftlik hayvanlarında da hipotiroidizmin oldukça önemli olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.

1.1.3.2. Hipertiroidizm

Kanda, tiroit bezinin hiperfonksiyonu (hipertiroidizm) veya ekstratiroidal kaynaklı (tirotoksikozis) olarak tiroit hormonlarının kanda aşırı derecede artması sonucunda, periferik dokuların yüksek düzeyde hormon etkisinde maruz kalmasıyla ortaya çıkar. Bazal metabolizmada genel bir hızlanma söz konusudur. Hipertiroidizmle ilgili olarak, otoimmun bir hastalık kabul edilen Graves hastalığına çok sık olarak rastlanılmaktadır (Santos ve ark 2015). Hipertiroidizme neden olan hastalıklar tiroit bezi kaynaklı olabileceği gibi, hipofiz ya da hipofiz dışı nedenlerle de meydana gelebilir (Cooper 2007). Ayrıca, toksik multinodüler guatr, tiroitit, tiroit karsinomu, trofoblastik tümörler, hipofiz ve tiroit adenomları da hipertiroidizmle sonuçlanan endokrin bozukluklardır (Vanderpump 2011).

1.1.4. Tiroit Hormonlarının Koenzim Q-10 Üzerindeki Etkileri

Tiroit bezi hormonlarının, gonadal hormonların ve adrenal hormonların, koenzim Q10 (CoQ10) ile ortak biyosentez geçitleri bulunmaktadır. Bu nedenle aralarında çok yakın etkileşimler bulunduğu bildirilmektedir (Sayıner ve Kısmalı 2016). Nitekim Mancini ve ark.(2011) tiroit hormonlarının hem yetersizliğinde, hem de fazlalığında oksidatif stresin artarak serbest radikallerin şekillenmesine neden olduğunu ve plazma CoQ10 düzeyini etkilediğini vurgulamaktadırlar. Aynı araştırıcıların yaptığı bir başka çalışmada ise, CoQ10 düzeylerinin hiper veya

hipotiroidizmli hastalarda tiroit hormon konsantrasyonu ile anlamlı bir ters korelasyon gösterebileceğini de kaydedilmiştir (Mancini ve ark. 1989). Ubiquinone olarak da bilinen CoQ10, miktarı değişken olsa bile, vücuttaki bütün dokularda bulunur ve tüm oksidatif reaksiyonlarda görevi vardır (Saini 2011). CoQ-10 mitokondrilerde elektron transportunda ve ATP sentezinde önemli rol oynar. Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi hastalarında oksidatif hasar meydana gelebileceği için de CoQ10 miktarında azalma olabilir (Mancini ve ark.2011).

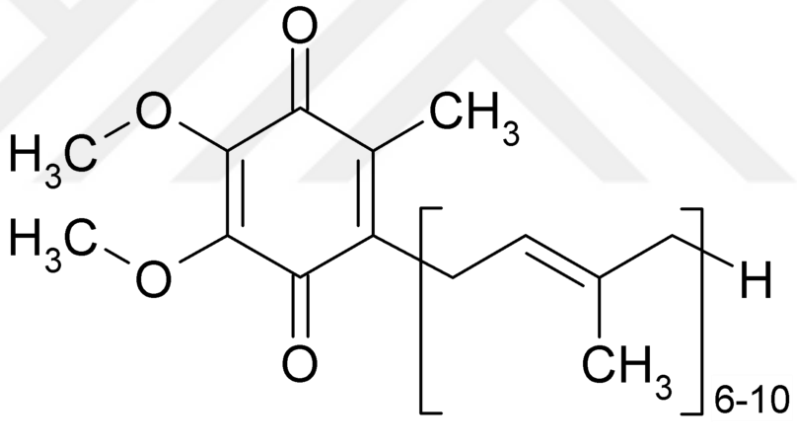
CoQ10, ATP sentezinde yer aldığı için vücutta çok önemli bir rol oynar ve vücuttaki her doku ve hücrenin sağlığı için gereklidir. Aynı zamanda önemli bir antioksidan fonksiyonu da vardır. Hipertiroidizmde dolaşımdaki CoQ10 miktarı belirgin şekilde düşüktür (Mancini ve ark. 2011). Pandofli ve ark. (1994) hipertiroidizmli ve hipotiroidizmli kişilerde plazma CoQ10 düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, hipertiroidizmdeki CoQ10 düzeyindeki azalmanın, hipotiroidizmden daha fazla olduğunu kaydetmişlerdir. İlave olarak, başka bir çalışmada (Asayama ve Kato 1990), tiroit hormonlarının mitokondriyal oksidatif aktivite üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve hipertiroidizmde kas dokularının serbest radikal aracılı hasara neden olmalarına neden olan çeşitli biyokimyasal değişikliklere uğradığı bildirilmektedir. Ogura ve ark. (1980) ise, hipertiroidimde serum CoQ10 düzeyinin ötiroit ve hipotiroit deneklerden daha düşük olmasına rağmen, hipotiroidizmde ötiroit deneklere göre anlamlı bir farklılık gözlenmediğini kaydetmişlerdir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığı ve bu durumlarda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemdeki olumsuz değişikliklerin de etkili olabileceği bildirilmektedir (Resch ve ark. 2002). Tiroit sağlığı ile ilgili olarak, CoQ10'un hipertiroidizmli kişilerde genellikle eksik olduğundan, hipotiroidizmde ise oksidatif stres artmış olabileceğinden, bu gibi durumlarda kontrollü olarak dışarıdan takviye olarak alınmasının faydalı olabileceğini kaydeden araştırıcılar da bulunmaktadır (Saini 2011).

1.2. Koenzim Q10 (CoQ10, Ubikinol-10, Ubikinon-10)

Koenzim Q10 hücrelerdeki enerji üretimi sırasında meydana gelen enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen vitamin benzeri bir bileşiktir (Overvad ve ark 1999, Stocker 2007).

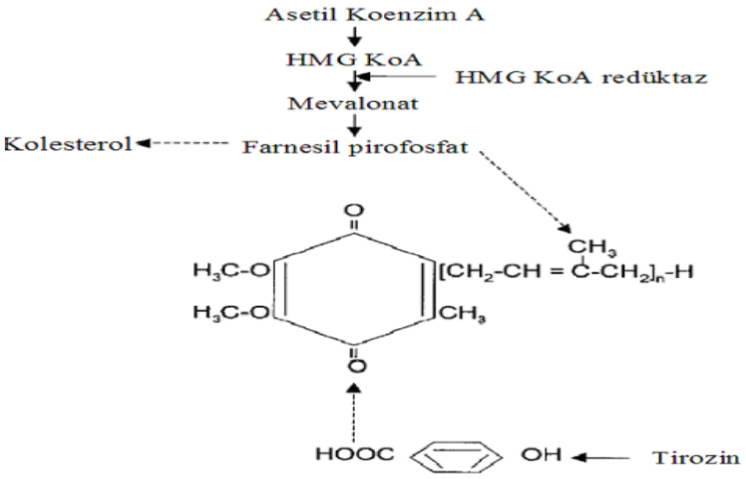
Oksidatif sistemlerde koenzim olarak görev yapmasından dolayı Koenzim Q (CoQ) ismi verilen, lipitlerde çözünebilen bir benzokinondur ve mitokondriyal solunum zincirinin fonksiyonel bir üyesidir (Crane ve ark. 1964). Dolayısıyla metabolik enerjinin üretiminde önemli yeri vardır ve eksikliğinde enerji üretimi gerçekleşemez. CoQ, membran yapısında da yer alır, fosfolipid tabakasının korunmasını sağlar (Crane 2001, Singh ve ark 2002).

Şekil 2.1.1'de de görülen, kimyasal formülü 2,3-dimetoksi - 5-metil - 6-dekaprenil - 1,4-benzokinon olan CoQ (Parkhideh 2008), Dokularda hem ubikinol-10 (indirgenmiş formu) hem de ubikinon-10 (okside formu) şeklinde bulunabilen bir molekülüdür. Yan zincirinin 10 izopren ünitesinden oluşması, koenzim Q10 ismini almasına neden olmuştur (Bhagavan ve ark 2007).



Şekil 1.2.1. CoQ10 (Ubiquinone)'un yapısal formülü.

CoQ10, Şekil 1.2.2'de görüldüğü üzere, kolesterol sentezinin gerçekleştiği sırada, asetil-CoA ve tirozin amino asitinin katkılarıyla sentezlenmektedir (Overvad ve ark 1999). Tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak koenzim Q10 sentezine katılabilmesi için B6 vitamininin varlığına ihtiyaç vardır (Altekin 1999, Kayapınar 2002, Stocker 2007).



Şekil 1.2.2. Koenzim Q10 sentezi (Overvad ve ark 1999)

Vücuttaki CoQ10, vücutta sentezlendiği gibi, gıdalarla dışarıdan da alınabilir (Weber ve ark 1997, Mattila ve Kumpulainen 2001, Oudshoorn ve ark 2006, Stocker 2007). Çizelge 1.2.3'de CoQ10'un bazı gıdalardaki miktarları gösterilmiştir.

Çizelge 1.2.3. Bazı gıdaların koenzim Q10 içeriği (Weber ve ark 1997, Kagan ve Quinn 2000, Mattila ve Kumpulainen 2001, Souchet ve Laplante 2007, Kubo ve ark 2008).

Gıda	KoQ10 içeriği (µg KoQ10 / g gıda)				
	Kubo ve ark. (2008) [7]	Mattila ve Kumpulainen (2001) [20]	Weber ve ark. (1997) [21]	Kagan ve Quinn (2001) [22]	Souchet ve Laplante (2007) [25]
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	-

CoQ10, mitokondrinin iç membranında elektron ve protanların taşınmasında rol alır. Redoks dengesini sağlar (Crane 2001, Bogeski ve ark 2011). Lizozomlarda bulunan NADH-bağımlı CoQ-redüktaz enzimi ise, lizozomal lumen içine proton naklinde görevlidir (Turunen ve ark 2004, Navas ve ark 2005).

Vücutta hücre membranlarında genelde redükte olarak (CoQH2) yer alan CoQ10, doymamış lipit zincirlerine yakın olarak yer alarak serbest radikkalerin olumsuz etkilerinden hücreleri koruyan önemli bir antioksidandır (Crane 2001, Bentinger ve ark 2007).

Turunen ve ark. (2004)'ının insanlarda gerçekleştirdikleri bir araştırmada, CoQ10'un lenfositlerde, oksidatif DNA hasarını önlediği ve özellikle mellitus ve kardiovasküler hastalıklarda CoQ10'un endotelyal hasarın düzeltilmesi yönünde olumlu etkilerinin olduğu kaydedilmektedir.

CoQ10'un semikinon formunun, bazı durumlarda membranlarda elektron transferi yapılırken, otooksidasyona uğradığı ve bu nedenle, bir serbest radikal olan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumunun arttığı bildirlmektedir (Crane 2001).

1.3. Oksidadif Stres

Besinlerden aorobik olarak enerji elde edilmesi sırasında organizmaya zararlı reaktif oksijen metabolitleri ya da sertbest radikal denen birçok ara ürün oluşur de oluşabilmektedir. Sağlıklı bir vücutta, serbest radikallerin hem oluşumunu kontrol altında tutmak, hem de zararlı etkilerine engel olmak için antioksidan sistemler de gelişmiştir (Rikans ve Hornbrook 1997, Clarkson ve Thompson 2000). Antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemezse oksidatif stres meydana gelir (Yeum ve ark 2004, Süleyman ve ark 2018).

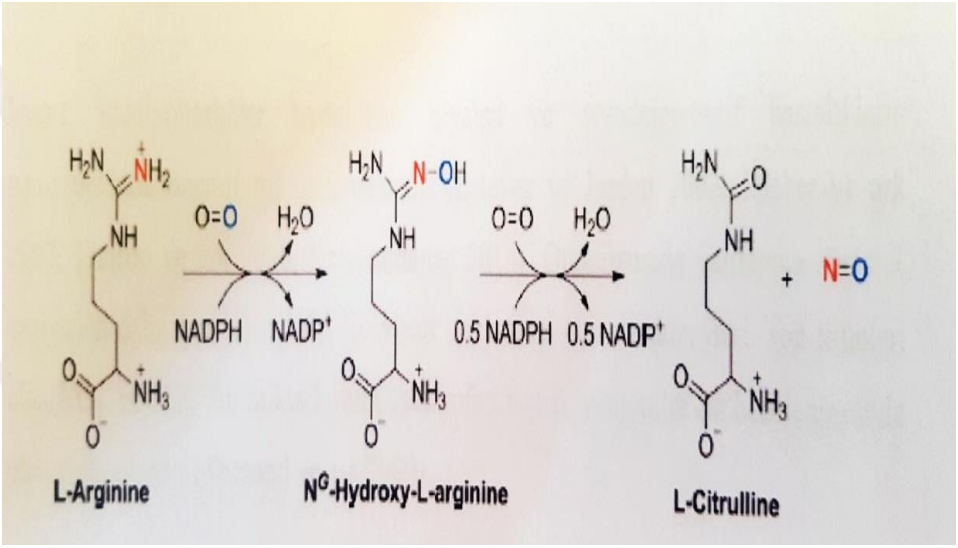
Serbest radikaller dış orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Elektronlar, orbitalde çiftler halinde bulunduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller kolaylıkla elektron alıp vererek, herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilir. Serbest radikallerin önemli bir özelliği radikal olmayan bileşiklerle, yeni radikaller oluşturmak üzere reaksiyonlara girebilmeleridir. Yarı ömürlerinin çok kısa olmasına rağmen, serbest radikaller genel olarak çok reaktiftirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girip, onların yapısını bozan bu moleküller "serbest oksijen radikalleri", "reaktif oksijen metabolitleri" şeklinde adlandırılabilmektedir (Pasaoglu ve ark 2004).

1.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri)

Serbest oksijen radikalleri; hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapıları içermektedir (Cochrane 1991, Aksoy 2002).

1.3.1.1. Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO), L-arjininin oksijen tarafından nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)-bağımlı 5-elektron oksidasyonunu katalize eden nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından üretilir (Şekil 3.1.1).



Şekil 3.1.1. Nitrit oksit sentezi (Kalyanaraman 2013).

Nitrik oksit sentezlenince hücreden dışarıya çıkarak, komşu hücreleri etkileyebilir. Nitrik oksidin hücredeki asıl hedefi guanilaz siklaz (GC)'dır. Normal fizyolojik koşullar altında olumlu etkisi de olan nitrik oksit radikali, fizyolojik şartlar bozulduğunda, fagositik lökositlerin aktivasyonu ile nitrit (NO2-) ve nitrat (NO3-) üretiminin aşırı boyutlara ulaştırır, reaktif nitrojen türlerine (RNS) dönüşmeye başlar. Nirtik oksidin, oksijen radikali ile reaksiyon hızı, oksijen radikali yakalayıcısı olan süperoksit dismutazın reaksiyon hızından daha fazladır (Bianchi ve ark 1997, Onat ve ark 2002, Colleen 2007). Bu durum, antioksidan mekanizmanın yetersiz kalması durumunda nitrik oksit radikali oksijen radikali ile daha hızlı tepkimeye girerek, RNS kaynaklı doku hasarlarına yol açan başlıca sertbest radikal peroksinitrit

(ONOO-)'in üretimini artırır. Peroksinitrit ise sitotoksik bir oksidandır (Estevez ve Jordan 2002).

1.3.1.2. Süperoksit

Fazla reaktif olmayan süperoksit radikali (O^{2-}), hidrojen peroksitin önemli bir kaynağıdır ve moleküler oksijene bir elektron ilavesi ile oluşur (Altınışık 2000). Süperoksit üretiminin görüldüğü ana noktalardan birisi Mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki CoQ10 süperoksit radikalinin üretildiği noktalardan birini oluşturmaktadır (Altınışık 2000, Onat T ve ark 2006). Kaynaklandığı yerden fazla uzağa sızma yeteneği olmadığı için, etkisi üretildiği hücreyle sınırlıdır (Gultekin ve ark 2001, Halifeoğlu ve ark 2005, Colleen 2007).

1.3.1.3. Hidrojen Peroksit

Biyolojik membranlara kolaylıkla penetre olabilen, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in kendisi bir serbest radikal olmamasına rağmen, diğer reaktif moleküllerin oluşmasında aracı rolü oynar (Toyokuni 1999, Colleen 2007), kaynaklandığı yerden daha uzak hücrelerde bile kolaylıkla hasar oluşmasına yol açar. Süperoksit radikalinin dismutasyonu H_2O_2'in üretinmini sağlamaktadır (Altınışık 2000, Onat ve ark 2006).

1.3.1.4. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH), biyomoleküller ile kuvvetli reaksiyona girmesi nedeni ile biyolojik sistemlere zararlı etkisi en fazla olan radikallerden birisidir. Bu radikal, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu ile H_2O_2'ten meydana getirilir (Akkuş 1995, Colleen 2007). Yeni radikallerin oluşmasına yol açarak da hücre membrablarında hasara yol açabilmektedir (Altınışık 2000).

1.3.1.5. Melondialdehit

Melondialdehit (MDA), poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile lipid peroksidasyonun son ürünü olarak oluşan, biyoaktif bir aldehit türüdür (Halliwell 1999, Yüce ve ark. 2015). Oluştukları yerlerden dolaşıma katılarak, vücudun diğer hücrelerinde de hasara yol açabilmektedirler (Valko ve ark 2007). Hücre zarlarında deformasyona yol açar ve membran özelliklerini değiştirir (Yilmaz ve ark 2011). Bunun yanı sıra, hücre çekirdeğinde DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girerek, mutajenik etki de gösterir (Akkuş 1995, Monaghan ve ark 2009). MDA, lipit peroksidasyonun spesifik veya kantitatif bir belirleyicisi olmamakla birlikte, vücutta meydana gelen oksidatif hasarın bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Zwart ve ark 1999, McCord 2000, Fang ve ark 2002).

1.3.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest oksijen radikalleri başlıca; hücre membran lipitleriyle, hücre proteinleriyle, hücre proteinleriyle ve nükleik asitlerle girdikleri reaksiyonlar sonucunda önemli etkilere neden olmaktadır. (Is ve Woodside 2001, Gülbayzar 2006, Cherubini ve ark 2005).

1.3.2.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücre Membran Lipitlerine Etkileri

Serbest oksijen radikalleri hücre zarında yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Lipit peroksidasyonu başladıktan sonra oto katalitik olarak devam etmekte (Davies ve Goldberg 1987) ya da antioksidanlar ile sonlandırılmaktadır (Gutteridge 1995). Lipit peroksidasyonu neticesinde ortaya çıkan aldehitlerden olan malondialdehidler, membran proteinlerinde ciddi hasarlar meydana getirebilirler (Goulart ve ark 2005).

1.3.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücre Proteinlerine Etkileri

Proteinlerin radikallerden, etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Proteinlerin yapı taşı aminoasitlerin (özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitler) hasarı sonucunda, proteinlerde kalıcı deformasyonlar meydana gelir (Akkuş 1995).

1.3.2.3. Serbest Oksijen Radikallerinin karbonhidratlara Etkileri

Uygun şartlar olduğunda, monosakkaritler oksidasyona uğrayabilmektedirler. Bu oksidasyon sonucunda, ortaya çıkan son ürünler arasında dikarbonil bileşikleri ve hidrojen peroksit sayılabilir. (Lelli ve ark 1993, Akkuş 1995).

1.3.2.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin nükleik asitler ile reaksiyona girmesi, nükleik asit bazlarının modifikasyonu ve DNA zincirinde kırılmalara yol açarak, DNA hasarına yol açmaktadır (Kanofsky 1989, Floyd 1990).Bu da hücre ölümüne kdar giden bir sürece neden olur. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehidin nadir de olsa DNA'da mutasyona sebep olduğu, kansere ve bazı genetik hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (Marnett 2002).

1.3.3. Antioksidanlar

Organizmada oksijen radikallerin oluşmasını ve oksidatif stresin meydana getirdiği hasarı önlemeye yönelik gelişmiş savunma sisteminin elemanları antioksidanlar olarak bilinmektedir (Chapman ve ark 1992). Organizmada oksidan/antioksidan sistem arasında hassas bir denge vardır. Bu dengenin sağlanması antioksidanlar ile gerçekleştirilir. Dengenin bozulması, doku hasarına neden olacak şekilde oksidatif strese neden olur (Koca ve ark 2008).

1.3.3.1. Antioksidan Kaynakları

Antioksidanlar, endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler (Akkuş 1995).

Endojen Kaynaklı Antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Akkuş 1995). Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir (Karaoğlan 2009).

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz

Vücuttaki her hücre için esansiyel bir enzim olan süperoksit dismotaz (SOD), süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştüren metalloprotein yapısında bir antioksidandır. Bu özelliği sebebiyle, hücrelerdeki hidrojen peroksit kaynağı olarak da bilinmektedir. Diğer enzimatik antioksidanlarınaktiviteleri azaldığında SOD aktivitesi daha fazla artmaktadır (Oppenheimer 1979, Williams ve ark 1997).

Katalaz

Katalaz (CAT), vücuttaki aerobik hücrelerinde, özellikle de peroksizomlarda fazla miktarlarda bulunur. Başlıca fonksiyonu; hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene indirgemektir. Dolayısıyla, hidrojen peroksitten hidroksil radikali olşummasına engel olmaktadır (Hoffman ve Garewal 1997).

Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GPx), hücre içi hidroperoksitlerin ve hidrjen peroksitin indirgenmesinde görev alan bir enzimdir. Selenyum bağımlı ve bağımsız tipleri vardır. GPx'in etkisi ile glutatyon okside olarak H_2O_2'yu H_2O'ya indirger.

Süperoksit Redüktaz

Süperoksit Redüktaz (SOR) demir içeren ve sadece anaerobik olarak sülfatı redükte eden bakterilerde bulunan bir antioksidandır. Desülfoferrodoksin olarak da isimlendirilir (Lombard ve ark. 2000).

Peroksiredoksinler

Peroksiredoksinler (Prx) hidrojen peroksit ve farklı alkil hidroperoksitleri doğrudan redükte eden enzimlerdendir. Memelilerde mitokondriyal tioredoxin sistemi Prx'in çok özel redüktanıdır (Chae ve ark. 1999).

Glutatyon Redükdaz

Glutatyon Redükdaz (GR) okside olmuş glutatyonun (GSSH) tekrar glutatyona redükte edilmesinden sorumu enzimdir. Glutatyon, Gpx tarafından tekrar GSSH'ye dönüştürülür. GR ve Gpx'in doku dağılımları benzerdir (Peters-Campo ve ark. 1993).

Nonenzimatik Antioksidanlar

Bunlar arasında en çok bilineni glutatyon (GSH)'dır. GSH, karaciğerde sentezlenip, hücrelere gelen, hücrenin fonksiyonel proteinlerini oksidan radikallere karşı koruyan bir tripeptittir. Aktif grubu tiyoldur. Kandaki redükte GSH'nın tamamına yakını eritrositler içerisinde bulunur. DNA sentezinde ve hasarlı DNA'nın onarılmasında, zehirli maddelerin inaktif hale dönüştürülmesinde, GSH büyük rol oynamaktadır (Memişoğulları 2005). Hayvan hücrelerinde yüksek yoğunlukta bulunan GSH'nın, birbirine dönüşen redükte bir tiyol formu (GSH) ile okside formu (GSSH) bulunmaktadır. Ancak GSH, GSSH'dan 500 kat daha fazla bulunduğundan, gulutatyonun en yoğun bulunan formu GSH'dır. Hücreyi oksidatif hasara karşı koruduğu gibi, apoptozisin düzenlenmesinde de rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (Terpstra ve ark. 2003).

Ayrıca; melatonin hidroksil radikalinin ortadan kaldırılmasında en güçlü antioksidanlardan biridir (Sayılan 2008). Sitokinler başta katalaz olmak üzere bazı antioksidan enzimleri aktive ederler. Biluribin, süperoksit ve hidroksil radikallerini temizler. Ürik asit, lipit peroksidasyonunu önleyici bir madde olarak kabul edilir. E vitamini bütün hücre çeperlerindeki başlıca antioksidandır. C vitamini serbest radikaller ile doğrudan reaksiyona girebilir. Beta-karoten en etkili yüksüksüz oksijen bağlayıcısıdır. Transferrin, serbest demiri bağlayarak dokuları lipit peroksidasyonuna karşı korur. Seruloplazmin, prooksidan olan bakırı bağlayarak radikal oluşumunu engeller (Çaylak 2011, Guyton ve Hall 2011).

Koenzim Q10 da endojen olarak vücuttaki bütün hücrelerde mitokondrilerde üretilen ya da, ekzojen olarak da alınabilen kuvvetli bir antioksidandır (Sumien ve ark. 2009).

Antioksidan Sistemin Değerlendirilmesinde Total Antioksidan Kapasite

Anlaşılacağı üzere memelilerde serbest radikaller ile mücadele etmek için, pek çok antioksidan sistem mevcuttur ve oksidatif hasara karşı hep birlikte çalışırlar. Vücutta bulunan enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların sayısı dikkate alındığında, bazı durumlarda bunların tamamının ya da bir kısmının analiz edilmesinin pratik olmaması yanında, yapılan ölçümler vücudun toplam antioksidan durumunu da yansıtamayabilmektedir (Torun 2008).

1.4. Tiroit Hormonlarının Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerindeki Etkileri

Tiroit hormonları; hücrelerdeki mitokondrilerde solunumu hızlandırdıkları için, tüm hedef dokulardaki bazal metabolizma hızını ve enerji metabolizmasını artırmaktadırlar (Venditti ve ark. 1997, Guerrero 1999). Tiroit hormonlarının proteinler, vitaminler ve antioksidan enzimlerin sentezi ve yıkımı üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Perreira 1994).

Hücrelerdeki mitokondriler, serbest radikallerin de en önemli üretim yerlerinden biridir (Freeman ve Ceapo 1982) ve bu nedenle de tiroit hormonlarının düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin SOR üretimini etkilemesi kaçınılmazdır (Guerrero 1999). Nitekim tiroit hormonlarının etkisi ile artan metabolizma hızı mitokondrilerin ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunu artırmaktadır. Oluşan süperoksitler de, birçok serbest radikal türünün oluşmasına öncülük eder (Venditti ve ark. 1997).

Kandaki tiroit hormon düzeyleri yüksek (hipertiroidizmli) ve düşük (hipotiroidizmli) hastalarda oksidatif stres parametreleri değişik çalışmalarda incelenmiş, hem hipetirodizm hem de hipotiroidizm durumlarında vücudun oksidan

ve antioksidan sistemlerinde değişiklik olduğu belirtilmiştir (Altuntaş 2007, Kıran 2007, Torun 2008, Mancini ve ark 2013). Örneğin; otoimmun bir hastalık olan Graves hastalığının patogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığını bildiren araştırıcılar (Komosinska-Vassev ve ark. 2000) olduğu gibi, endemik hipotiroidizm bölgelerinde eritrositlerde bazı antioksidan parametrelerinde azalma bulduklarını ileri süren araştırıcılar (Suguwara ve ark. 1988) da bulunmaktadır. Ayrıca hipertiroidizmde tiroit hormonlarının serbest radikal düzeylerini artırdığı, tedavi sonucunda da oksidatif stres parmetrelerinde düşüş meydana geldiği bildirilmektedir (Konukoğlu 2000). Hipotiroidizmde metabolik hızın yavaşlaması dolayısıyla serbest radikal düzeylerinin azaldığı kaydedilmesine karşın (Swaroop ve Ramasarma 1986, Pereira 1994**)**, bazı araştırmalarda hipotiroidim hallerinde de serbest radikal düzeylerinde artış olabileceği kaydedilmiştir (Constantini 1998, Yılmaz 2003). Bianchi ve ark. (1999) ise, serbest radikallerin tiroit hastalıklarının patogenezinde ve ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğunu vurgulamaktadırlar. Hipertiroidizmde bazal metabolizmada meydana gelen anormal artış başta olmak üzere, tüm metabolizma olaylarının hızlanması lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır ve oksidatif metabolizmada artış meydana gelmektedir (Nagataki ve ark. 1970, Endo ve ark. 1990, Ross 1994). Hipotiroidizmde ise metabolik faaliyetlerin dolayısıyla bazal metabolizmanın da oldukça azalması sonucu serbest radikal oluşumunun azalabileceği ve bu nedenle dokuların lipid peroksidasyonuna karsı korunabileceği şeklinde bildirimler (Ross 1994) olmasına karşın, tiroit hormonları yetersizliğinde oksidatif stresin de meydana geldiğine ilişkin bulgular içeren araştırmalar da bulunmaktadır. Bu araştırmalarda oksidatif strese antioksidanların azalmasının yanı sıra SOR üretiminde artışın da yol açabileceği bildirilmektedir (Altuntaş 2007).

Hipotiroidizmin ülkemizde de tüm dünya genelinde ciddi bir sorun olduğu da dikkate alınarak, konu ile ilgili bilgilere katkıda bulunabilmek amacıyla; ratlarda deneysel olarak oluşturulan hipotiroidizm durumunda, CoQ10'un kan plazması tirot hormon düzeyleri ile nitrik oksit ve total antioksidan kapasite parametrelerinin düzeyleri üzerinde ne ölçüde etkili olacağının araştırılması planlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada, S.Ü. Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen; sağlıklı, yaklaşık 12 haftalık, 300-350 g ağırlığında, toplam 32 adet erkek Wistar Albino ırkı rat kullanıldı. 10 günlük adaptasyon ve 3 haftalık esas araştırma periyodunu kapsayan denemede; 22± 2ºC oda sıcaklığı, %50±10 nispi nem ve 12/12 gece gündüz ışık periyodu şeklinde ratlar için ön görülen uygun yaşam şartları sağlandı. Çalışmada, ratların günlük içebilecekleri ortalama su miktarı belirlenip (ortalama 50 ml/gün/rat), suları günlük olarak tazelendi. Hayvanlar standart rat yemi ile (Bil-Yem) ile ad libitum olarak beslendi (Çizelge 2.1.1, Çizelge 2.1.2).

Çizelge 2.1.1. Standart Rat Yemi İçeriği*.

Analiz Sonuçları	
Kuru Madde (En az)	% 88
Ham Protein (En az)	% 23
Lisin (En az)	% 1
Methionin (En az)	% 0,3
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	% 1

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

Çizelge 2.1.2. Yemdeki Vitamin ve İz Elementler*.

Analiz Sonuçları	
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
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.

2.2. Yöntem

Araştırma süresince 8 ayrı kafeste ve her kafeste 4'er adet olacak şekilde barındırılan ratlar; kontrol (K), Koenzim Q10 (C), Hipotiroid (H) ve Koenzim Q10+ Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 deneme grubuna ayrıldı.

I. Kontrol Grubu (K): Bu gruptaki hayvanlara hiçbir uygulama yapılmadı ve araştırma süresince yemleri ad libitum olarak verilirken, günlük içme suları belirlenen miktarda verildi.

II. Koenzim Q10 Grubu (C): Bu gruptaki ratlara, deneme boyunca, canlı ağırlıklarına göre yaklaşık hayvan başı 3mg CoQ10 (TCI, C1971) (10mg/kg/gün), 0.3 ml mısır yağında çözündürülerek intraperitoneal olarak uygulandı (Uluışık ve Keskin, 2017).

III. Hipotiroidizm Grubu (H): Ratlarda hipotiroidizm oluşturmak amacıyla içme sularına deneme boyunca günlük olarak, %0.05 ağırlık/hacim (w/v) oranında 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) (Marka; SİGMA P3755) ilave edildi (Moulakasis ve ark. 2008, Kandır 2015).

IV. Hipotiroidizm + KoenzimQ10 Grubu (HC): Bu gruptaki hayvanlara ise deneme boyunca intraperitoneal olarak 10mg/kg/gün miktarında mısır yağında çözdürülmüş koenzim Q10 uygulandı (Uluışık ve Keskin, 2017). İçme sularına da %0.05 oranında PTU ilave edildi (Moulakasis ve ark. 2008, Kandır ve Keçeci 2015).

Uygulama periyodunun sonunda, gruplardaki ratlardan, 70 mg/kg ketamin+5 mg/kg Rompun ile gerçekleştirilen genel anestezi altında kardiak punksiyon ile EDTA'lı ve serum tüplerine ayrı ayrı ve yeterli miktarlarda kan alındı. Plazma elde etmek için kan örnekleri +4 ºC' de 3500 rpm' de santrifüj edildi (Hettich Rotina 35 R). Serum ve plazma örnekleri analiz edilene kadar -20 ºC'de muhafaza edildi.

Elde edilen serum örneklerinden total tiroksin, total triiyodotironin, tiroit stimüle edici hormon; plazma örneklerinden ise nitrik oksit ve total antioksidan kapasite düzeyleri belirlendi. Kan alınan hayvanların yaşamlarına, uygun ötenazi tekniği kabul edilen servikal dislokasyon ile son verildi.

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 Serum Örneklerinde Hormon Düzeylerinin Belirlenmesi

Alınan serum örneklerinden, TSH, TT_4 ve total TT_3 düzeyleri Abbot Architech I2000 analizöründe Kemuliminesans ölçüm yöntemiyle ölçüldü, ölçümlerde Abbott kitleri kullanıldı.

2.2.2. Plazma Örneklerinde Nitrik Oksit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin Belirlenmesi

Deneme gruplarındaki hayvanların, plazma nitrik oksit (Cayman, 780001) ve total antioksidan kapasite (TAS, Red Assay Diagnostics®) düzeyleri Biotek marka LX800 model ELİSA cihazı ile Cayman marka test kitleri kullanılarak, ticari kitlerin

prospektüslerine uygun şekilde adsorbans değerleri okunarak, spektrofotometrik yöntemle belirlendi (Messarah ve ark. 2010).

2.2.3. İstatistiksel Analizler

Araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistik analizleri SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programından faydalanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin, deneme grupları arasındaki farlılıkların öneminin belirlenmesi için varyans analizi, post-hoc analizler için ise Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı (Tekin 2010).

3. BULGULAR

Araştırmada, her dört grupta belirlenen serum tiroit stimüle edici hormon (TSH), total tiroksin (TT_4) ve triiyodotironin düzeyleri (TT_3) ile plazma nitrik oksit (NO) ve total antioksidan kapasite (TAS) değerleri Çizelge 3.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. Tüm gruplara ait serum ortalama TSH (tiroit stimüle edici hormon), TT_4 (total tiroksin), TT_3 (total triiyodotironin) düzeyleri ile plazma nitrik oksit (NO) ve TAS (total antioksidan kapasite) değerleri ($\bar{x}$±SEM).

Ölçülen Parametreler	GRUPLAR*			
	Kontrol n:8	Hipotiroid n:8	KoenzimQ10 n:8	Hipotiroid + KoenzimQ10 n:8
TSH (µIU/ml)	2,45±0,055^{b}	23,28±2,17^{a}	1,80±0,42^{b}	18,82±1,33^{a}
TT_4 (µg/dl)	2,41 ± 0,07^{a}	0,26±0,14^{c}	2,08±0,12^{b}	0,12±0,01^{c}
TT_3 (ng/ml)	0,33 ± 0,18 ^{a}	0,02±0,003^{c}	0,20±0,05^{b}	0,02±0,01^{c}
NO (µM)	51,5 ± 3,62^{b}	87,1 ± 6,24^{a}	57,5 ± 6,93^{b}	64,0 ± 4,14^{b}
TAS(mmol/l)	9,47 ± 0,85^{c}	15,87 ± 0,68^{a}	12,91 ± 1,33^{b}	10,42 ± 0,94^{bc}

*;Kontrol: hiçbir uygulama yapılmadı, Hipotiroid: içme sularına günlük olarak %0.05 ağırlık/hacim (w/v) oranında 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) ilave edildi, KoenzimQ10: CoQ10 (10mg/kg/gün) 0.3 ml mısır yağında çözündürülerek intraperitoneal (ip) olarak uygulandı, Hipotiroid + KoenzimQ10: 10mg/kg/gün miktarında mısır yağında çözdürülmüş koenzim Q10 (ip) ve %0.05 w/v oranında içme sularına ilave edilen PTU uygulandı.

a,b,c; Aynı satırda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$).

Araştırmada; TSH, TT_4 ve TT_3 değerleri dikkate alındığında, PTU uygulamasının hipotiroid (H) ve hipotirod + koenzimQ10 (HC) gruplarında hipotiroidizm oluşturduğu denilebilir. H ve HC grubuplarındaki serum TSH düzeyinin, kontrol (K) ve koenzim Q10 (C) gruplarınkinden daha fazla ($p<0,05$) bulunması, dokulara etkili asıl tiroit hormonları olan serum TT_4 ve TT_3 değerlerinin de hem H hem de HC gruplarındaki ratlarda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük miktarda bulunması bunu teyit etmektedir (Çizelge 3.1).

Nitekim serum ortalama TSH değeri, K grubununkine göre C grubunda rakamsal olarak daha düşük düzeyde olmasına rağmen, bu düşüşün istatistiksel

önemde olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak, K ve C gruplarınkine göre, hem H ve hem de HC gruplarında serum TSH düzeyi önemli düzeyde ($p<0,05$) yüksekti (Çizelge 3.1).

Araştırmadaki deneme gruplarında arasında kaydedilen en yüksek ortalama serum TT_4 ve TT_3 düzeyi K grubunda gözlendi, bu yükseklik diğer gruplarınkine (C,H ve HC) göre önemli ($p<0,05$) düzeydeydi. H ve HC grupları arasında söz konusu değerler açısından bir farklılık belirlenemezken ($p>0,05$), C grubundaki serum TT_4 ve TT_3 düzeylerinin K grubundakinden düşük ($p<0,05$), H ve HC gruplarındakinden ise daha yüksek düzeyde olduğu ($p<0,05$) belirlendi (Çizelge 3.1).

Plazma NO düzeyleri dikkate alındığında ise, gruplar arasındaki en yüksek değerin hipotiroidizm oluşturulan H grubunda olduğu ($p<0,05$), diğer grupların (H, C, HC) arasında ise plazma NO düzeylerinin önemli bir farklılık göstermediği ($p>0,05$) bulundu (Çizelge 3.1).

Çalışmada, H grubun plazma TAS değerinin, K, C ve HC gruplarındaki aynı değerden önemli ölçüde yüksek düzeyde olduğu belirlendi ($p<0,05$). C grubundaki plazma TAS düzeyi ise, K grubunun aynı değerinden daha yüksek miktarlarda ($p<0,05$) bulunmasına rağmen, HC grubundakine göre önemli bir farklılık göstermediği ($p>0,05$) kaydedildi (Çizelge 3.1).

4. TARTIŞMA

Tiroit hormonları; canlının metabolik faaliyetlerine, dokuların gelişip büyümesine, enerji sağlanması için besinlerin kullanılma hızına etkili olduklarından (Reddi ve Rajan 1986, Türkoğlu ve ark. 1989), tiroit hormonlarının salgılanması azaldığında, vücuttaki hemen tüm sistemlerin fonksiyonları etkilenmekte, metabolik faaliyetler aksamakta ve hipotiroidizm meydana gelmektedir (Türkoğlu ve ark. 1989, Guyton ve Hall 2011).

Hipotiroidizmin etkilerini araştırmak için gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda tiroit hormonu sentezini inhibe eden, değişik antitiroit ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanlardan birisi propiltiyourasil (PTU)'dir. PTU; tiroit bezinde tirozin peroksidaz enzimini inhibe ederek iyotun aktif hale gelmesini ve tirozine bağlanmasını inhibe ederek, MIT ve DIT'in birbirlerine bağlanmasını engelleyerek, periferde ise deiyodinaz inhibisyonu ile T_4'ün T_3'e dönüşümünü inhibe ederek etkisini göstermektedir (Cooper ve ark. 1983). Bu çalışmada da, H ve HC gruplarındaki ratlara PTU uygulanmış ve PTU uygulamasının adı geçen gruplardaki hayvanlarda hipotiroidizm oluşturduğu anlaşılmıştır (Çizelge 3.1).

Araştırmada elde edilen bulgulara göre, K ve C grupları ile karşılaştırıldığında, PTU uygulanan H ve HC gruplarındaki serum TSH düzeyinin artması ($p<0,05$), TT_4 ve TT_3 düzeylerinin azalması ($p<0,05$) deneysel olarak hipotiroidizmin oluşturulduğunu teyit etmektedir. Rondeel ve ark (1992) da, bu araştırmada PTU uygulanan gruplardaki elde edilen veriler ile paralel olarak, Wistar ırkı ratların içme sularına %0,1 PTU ilavesiyle serum TSH miktarında artma, T_4 ve T_3 düzeylerinde azalma belirlediklerini kaydetmişlerdir.

CoQ10 tüm hücrelerde yer alan, elektron transport zincirinde elektron taşıyıcı özelliğine sahip, güçlü bir antioksidandır. Normal fizyolojik şartlarda vücutta sentezlenir ve miktarı vücut için yeterlidir. Fakat çeşitli hastalıklar, yaşlanma ve dejeneratif süreçler, CoQ10'un vücutta sentezlenen miktarının vücut için yetersiz kalmasına yol açabilmektedir (Bhagavan ve Cobra 2006). Bu nedenle, gün geçtikçe artan oranda gıda takviyesi olarak kullanımı yaygınlaşmakta ve bu yönde yapılan

bilimsel araştırmalara konu olmaktadır (Eriksson ve ark 1999, Svensson ve ark 1999, Kurowska ve ark 2003). Ayrıca, CoQ10'un farklı ticari preparatlarında da antioksidan kapasite açısından önemli bir farklılık olmadığı da gösterilmiştir (Kurowska ve ark 2003). CoQ10 bazı endokrinolojik rahatsızlıklarda da sıklıkla kullanılabilmektedir. Tiroit hormonlarının, CoQ10 ile tirozin aminoasidi üzerinden ortak biyosentez yollarının bulunması dolayısıyla, söz konusu endokrin bezlerin hormonları ile CoQ10 arasında sıkı etkileşimler olmasının olağandır (Sayıner ve Kısmalı 2016). Hipotiroidizm durumunda yavaşlayan ve hipertiroidizm durumunda artan bazal metabolik hız nedeniyle oluşan metabolik stres, vücudun tüm sistemlerini etkilemektedir (Venditti ve Di Meo 2006, CanoEuropa ve ark. 2012). Metabolik stresin ve serbest radikal üretiminin arttığı durumlarda ise CoQ10 düzeyinin azaldığı saptanmıştır (Braun ve ark 1991). Bu nedenle, tiroit sağlığı ile ilgili olarak, hem hipertiroidizmli hem de hipotiroidizmli kişilerde kontrollü olarak CoQ10 takviyesinin faydalı olabileceğini kaydeden araştırıcılar bulunmaktadır (Saini 2011).

Hipotiroidizm üzerine CoQ10'un etkisi ile ilgili değişik çalışmalardaki farklı bulgular dikkati çekmektedir (Ogura ve ark. 1980, Mancini ve ark. 1989, Braun ve ark 1991, Pandofli ve ark. 1994, Resch ve ark. 2002, Saini 2011, Mancini ve ark. 2011). Mancini ve ark. (1989), kandaki CoQ10 düzeylerinin hiper veya hipotiroidizmli hastalardaki tiroit hormon düzeyleri ile anlamlı bir ters ilişki gösterdiğini bildirmektedirler. Aynı araştırıcıların gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada (Mancini ve ark. 2011) ise, hem hipertiroidizmli hem de hipotiroidizmli hastalarda meydana gelen oksidatif hasar nedeniyle, mitokondride elektron transportunda ve ATP sentezinde önemli rol oynayan CoQ10 miktarında azalma olabileceğini kaydetmişlerdir. Konu ile ilgili olarak, hipertiroidizmli ve hipotiroidizmli kişiler karşılaştırıldığında, hipertiroidizmdeki CoQ10 düzeyindeki azalmanın, hipotiroidizmden daha fazla olduğunu bildiren (Pandofli ve ark. 1994), hipertiroidizmde serum CoQ10 düzeyinin ötiroit ve hipotiroid deneklerden daha düşük bulunmasına rağmen hipotiroidizmde ötiroit deneklere göre anlamlı bir farklılık gözlenmediğini belirten (Ogura ve ark. 1980) araştırmalar da mevcuttur. Diğer yandan, hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığı ve buna enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemdeki olumsuz değişikliklerin önemli etkisinin olabileceği de vurgulanmıştır (Resch ve ark. 2002).

Bu araştırmada ise (her ne kadar CoQ10 düzeyi ölçülmediyse de); CoQ10 verilen C grubunun kontrol grubuna göre serum TSH, TT4 ve TT3 düzeylerinin önemli bir farklılık göstermemesi ($p>0,05$), PTU ile birlikte CoQ10 verilen HC grubundaki serum TSH düzeyinin kontrol grubundan yüksek ($p<0,05$), TT4 ve TT3 düzeylerinin ise düşük olması ($p<0,05$), en azından bu çalışmadaki şartlarda CoQ10'un hipotiroidizm nedeniyle değişen serum TSH, TT4 ve TT3 düzeylerinin düzeltilmesinde etkili olmadığı fikrini vermiştir (Çizelge 3,1).

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin (SOR) en önemli üretim yeri mitokondrilerdir (Freeman ve Ceapo 1982) ve bu nedenle tiroit hormonlarının düzeylerinde meydana gelen artış ve azalışların SOR üretimini etkilemesi kaçınılmazdır (Guerrero 1999). Nitekim, tiroit hormonları dokularda mitokondrideki bazı solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında önemli değişiklikler yaptıklarından (Venditti ve ark. 1997, Guerrero 1999), hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm durumlarında vücudun oksidan ve antioksidan sistemlerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Altuntaş 2007, Kıran 2007, Torun 2008, Mancini ve ark. 2013). Tiroit hormonlarının etkisi ile artan metabolik hız, mitokondrilerde, süperoksit üretimini artıracak şekilde, elektron transportu hızlandırır. Süperoksit radikalleri de, diğer birçok reaktif oksijen türlerinin oluşmasına öncülük eder (Venditti ve ark. 1997). Dolayısıyla, hipertiroidizmde tüm metabolizma olaylarının hızlanması lipid peroksidasyonuna yol açarak, oksidatif metabolizmada artış meydana getirir (Nagataki ve ark. 1970, Endo ve ark. 1990, Ross 1994). Hipotiroidizmde ise metabolik hız yavaşladığından, oksidatif yan ürünlerin de azalması beklenirken (Swaroop ve Ramasarma 1986, Pereira 1994**),** bunun tersine oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Constantini 1998, Yılmaz 2003). Hipotiroidizm durumunda, okside lipoproteinlerdeki lipid peroksitleri hidrolize eden serum paraoksonaz (PON-1) aktivitesinde azalma meydana geldiği kaydedilerek, hipotiroidizmde gözlenebilen lipit peroksidasyon artışı, serum PON-1 enzim aktivitesinin azalmasıyla LDL-kolesteroldeki artışa ve bunun da hızlı bir şekilde oksidasyona uğraması ile açıklanmaya çalışılmıştır (Sarandol ve ark. 2005). Bu araştırma da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hipotiroidizm oluşturulan ratlardaki oksidatif stres göstergelerinden olan plazma NO düzeyinin yüksek olması ($p<0,05$) bu görüşü destekler niteliktedir (Çizelge 3,1). Benzer şekilde, Verma ve ark. (2015)'nın insanlarda gerçekleştirdikleri bir araştırmada, serum NO düzeylerinin

kontroller ile karşılaştırıldığında, hipotiroidizmli olanlarda arttığını kaydetmedirler. Buna karşılık, hipotiroidizmde plazma NO düzeyinin etkilenmediği (Hermenegildo ve ark. 2002), ya da azaldığı (Kandır 2015) yönünde bildirimler de mevcuttur. Bazı araştırmalar arasında ki bu farklı bulgular; doku ve organ hassasiyetine, ölçüm yöntemlerine, hayvan türüne ve uygulama yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Messerah ve ark. 2011, Cana-Europa ve ark. 2012).

Mitokondriyal solunum sistemine antioksidan olarak katılan CoQ10, hücre ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktadır (Cooke ve ark. 2008). Bu fonksiyonunu, üç mitokondriyal enzimin (kompleks I, II, III) koenzimi olarak görev yaparak gerçekleştirir (Littarru 1994). Ayrıca, CoQ10'nun kinol formu mitokondri iç zarında serbest radikalleri direkt bastırarak ya da α- tokoferoksil radikalini indirgeyerek potansiyel antioksidan rolü oynamaktadır (Kwong ve ark. 2002). Faff ve Frankiewicz (1997) CoQ10 uygulaması karaciğer, kalp ve gastroknemius kasında egzersizin neden olduğu lipid peroksidasyonunu önemli düzeyde önlediğini bildirmektedirler. Kaikkonen ve ark. (2009)'nın insanlarda oral olarak verilen CoQ10'un plazma antioksidan kapasite, lipoprotein oksidasyon direnci ve plazma lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 2 ay boyunca günde 90 mg⁄kg CoQ10 takviyesinin; oksidatif stresi azalttığı, invivo ortamlarda antioksidatif kapasiteyi artırdığını gözlemlenmiştir. Weber ve ark (1994) da, 9 erkek ve 13 kadın denekte, 2 hafta boyunca, günlük 90 mg CoQ10 uygulamasının, oksidatif stres göstergelerinden plazma TBARS konsantrasyonunu azalttığını ve antioksidan kapasiteyi artırdığını bildirmektedirler. Bu araştırmada da oksidatif stresin göstergesi kabul edilen NO düzeyleri incelendiğinde; HC grubunun plazma NO düzeyi, H grubundan önemli derecede düşük ($p<0,05$) miktarlarda olmasına karşın, K ve C gruplarının aynı değerlerinden farklı olmaması ($p>0,05$), hipotiroidizmli hayvanlara uygulanan CoQ10'un hipotiroidizm nedeniyle değişen NO düzeyinin düzeltilmesinde etkili olduğu, sonucuna varılabilir (Çizelge 3,1). Yine Weber ve ark. (1994)'nın insanlarda CoQ10 uygulamasının vücudun antioksidan kapasitesini artırdığı yönündeki bildirimlerine paralel olarak, bu çalışmada da CoQ10 verilen C grubunun plazma TAS'i kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda, çalışmada plazma TAS düzeyinin hipotiroidizm oluşturulan H grubundaki ratlarda K, C ve HC gruplarındaki ratlardan daha yüksek miktarlarda

bulunması ($p<0,05$), hipotiroidizmde artmış olan oksidatif stres nedeniyle, vücudun toplam antioksidan kapasitesinin artmış olabileceğini gösterebilir (Çizelge 3,1).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipotiroidizmin oksidan ve antioksidan sistem üzerindeki etkisi ve CoQ10'un hipotiroidizmde oluşabilecek oksidatif hasarın düzeltilmesindeki etkisi ile ilgili çok sayıda farklı sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır. Literatürlerde aynı doku ve parametrelerde dahi rastlanabilen farklı verilerin; hayvanların türlerine, yaşlarına, kullanılan farklı uygulama yöntemlerine (içme suyuna ilave, intraperitoneal veya subkutan enjeksiyonlar, farklı antiroit ilaçlar, doz rejimi ve süresi gibi) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, hipotiroidizm ve oksidatif stres ilişkisi ve bunun üzerine CoQ10'un etkisi ile ilgili daha kapsamlı araştırmalarda incelenmesi gerekmektedir.

Bu araştırmada, araştırma olanakları çerçevesinde incelenen plazma NO ve TAS parametreleri de bazı literatür verilerinden farklılık gösterse de, bazıları ile uyum içinde bilgiler sunmuştur. Öyle ki, özellikle plazma NO ve TAS değerleri dikkate alındığında, elde edilen sonuçlar hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığını gösterilmekle birlikte, CoQ10 ilavesinin bir antioksidan olarak oluşan oksidatif stresin ortadan kaldırılmasında etkili bir ajan olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, konunun daha kapsamlı araştırmalar ile daha iyi aydınlatılmasına da ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar, ülkemizde de tüm dünya genelinde ciddi bir sorun olan hipotiroidizmin neden olduğu metabolik düzensizliklere bağlı olarak şekillenebilecek oksidatif stres parametrelerinden, plazma NO ve TAS düzeyleri üzerine CoQ10'un ne ölçüde etkili olabileceğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenle araştırma sonuçlarının, konu ile ilgili mevcut bilgilere katkıda bulunabilecek ve bu konuda yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar için kaynak teşkil edebilecek nitelikte olduğu kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

Abdullah SI, Al-Samarrae A-JJ, Mahood A-KS, 2010. The Effect of Aging on Human Thyroid Gland:(Anatomical and Histological Study). Iraqi journal of community medicine, 23, 3, 158-64.

Akkuş İ, 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 32.

Aksoy Y, 2002. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 22, 4, 442-8.

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, 20-23.

Altınışık M, 2000. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya AD., Aydın, Erişim tarihi, 27 Nisan 2019, Erişim adresi, https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf

Bentinger M, Brismar K, Dallner G, 2007. The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion, 7, S41-S50.

Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE, Chitchumroonchokchai C, Failla ML, 2007. Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. International journal of Pharmaceutics, 333, 1-2, 112-7.

Bianchi G, Marchesini G, Fabbri A, Ronchi M, Chianese R, Grossi G, 1997. Lipoperoxide plasma levels in patients with liver cirrhosis. Hepato-gastroenterology, 44, 15, 784-8.

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 investigation, 79, 1, 295-300.

Bogeski I, Gulaboski R, Kappl R, Mirceski V, Stefova M, Petreska J, Hoth M, 2011. Calcium binding and transport by coenzyme Q. Journal of the American Chemical Society, 133, 24, 9293-303.

Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, 2012. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book, Elsevier Health Sciences, 1905.

Chapman PF, Atkins CM, Allen MT, Haley JE, Steinmetz JE, 1992. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning. Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience, 567-570.

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P, 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radical Biology and Medicine, 39, 7, 841-52.

Clarkson PM, Thompson HS, 2000. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? The American journal of clinical nutrition, 72, 2, 637S-46S.

Cochrane CG, 1991. Cellular injury by oxidants. The American journal of medicine, 91, 3, S23-S30.

Colleen S, 2007. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası-Klinik Yaklaşım. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Yayınları, S42-43, 69.

Cooper DS, 2007. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92, 1, 3-9.

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, 591-8.

Davies K, Goldberg A, 1987. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. Journal of Biological Chemistry, 262, 17, 8220-6.

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

Emirzeoğlu M, Sancak R, 2012. Tiroit bezi anatomisi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29, 4S.

Fang Y-Z, Yang S, Wu G, 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition, 18, 10, 872-9.

Floyd RA, 1990. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. The FASEB journal, 4, 9, 2587-97.

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, 110-3.

Gardner DG, Shoback DM, 2007. Greenspan's basic & clinical endocrinology, McGraw-Hill Medical New York, 7, S143.

Goulart M, Batoreu M, Rodrigues A, Laires A, Rueff J, 2005. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. Mutagenesis, 20, 5, 311-5.

Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc I, 2001. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. Archives of Toxicology, 75, 2, 88-96.

Gutteridge J, 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical chemistry, 41, 12, 1819-28.

Gülbayzar S, 2006. Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Gostergesiolarak) Malondialdehit. Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Selda T, 2005. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi, 10, 3, 117-22.

Halliwell B, 1999. Chemistry of free radical and related'reactive species'; Transition metal, Hydroxyl radical. Free radicals in biology and medicine, 53-5.

Hoffman RM, Garewal HS, 1997. Antioxidants and coronary artery disease prevention. Antioxidants and Disease Prevention, 14, 131.

Is Y, Woodside J, 2001. Antioxidant in health and disease. J Clin Pathol, 54, 3, 176-86.

İşgör A, 2000. Anatomi. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi, 1, 515-40.

Janoff A, Carp H, 1982. Proteases, antiproteases, and oxidants: pathways of tissue injury during inflammation. Monographs in pathology, 23, 62-82.

Jolly S, Kane W, Bailie M, Abrams G, Lucchesi B, 1984. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. Circulation research, 54, 3, 277-85.

Kagan VE, Quinn PJ, 2000. Coenzyme Q: molecular mechanisms in health and disease, CRC Press, 210.

Kanofsky JR, 1989. Singlet oxygen production by biological systems. Chemico-biological interactions, 70, 1-2, 1-28.

Karaoğlan H, 2009. Tip II diyabette oksidatif stresin 8-isoprostan ve Koenzim Q düzeyleri ile değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.

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.

Kayapınar A, 2002. Akut koroner sendromlu olgularda koenzim Q10 düzeyleri, Master Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.

Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H, 1999. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clinical endocrinology, 12.

Koca C, Altan N, Dincel AS, Kosova F, 2008. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin incelenmesi, 100.

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, 3, 199-210.

Latham KR, Ring JC, Baxter JD, 1976. Solubilized nuclear" receptors" for thyroid hormones. Physical characteristics and binding properties, evidence for multiple forms. Journal of Biological Chemistry, 251, 23, 7388-97.

Lelli JL, Pradhan S, Cobb LM, 1993. Prevention of postischemic injury in immature intestine by deferoxamine. Journal of Surgical Research, 54, 1, 34-8.

Marnett LJ, 2002. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. Toxicology, 181, 219-22.

Mattila P, Kumpulainen J, 2001. Coenzymes Q9and Q10: contents in foods and dietary intake. Journal of Food Composition and Analysis, 14, 4, 409-17.

McCord JM, 2000. The evolution of free radicals and oxidative stress. The American journal of medicine, 108, 8, 652-9.

Meisinger C, Ittermann T, Tiller D, Agger C, Nauck M, Schipf S, Wallaschofski H, Jørgensen T, Linneberg A, Thiery J, 2014. Sex-specific associations between thyrotropin and serum lipid profiles. Thyroid, 24, 3, 424-32.

Metin Ö, (2016). Tiroit bezinin görevleri ve tiroit hormonları. Erişim tarihi, 06 Nisan 2019. Erişim adresi, http://www.tiroit.org.

Monaghan P, Metcalfe NB, Torres R, 2009. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. Ecology letters, 12, 1, 75-92.

Mumcuoğlu ODS, Abanuz Ü, 2005. Hipertiroidide tiroid kanser insidansı, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniği

Navas P, Villalba JM, Lenaz G, 2005. Coenzyme Q-dependent functions of plasma membrane in the aging process. Age, 27, 2, 139-46.

Noyan A, 2000, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Palme Yayınevi, Ankara, 174, 855-856, 921,1118.

Onat T, Emerk K, Sözmen EY, 2002. İnsan biyokimyası. Palme yayıncılık, 666.

Onat T, Emerk K, EY S, 2006. İnsan Biyokimyası Tiroid Hormonları. Palme Yayıncılık, 517.

Oppenheimer J, 1979. Thyroid hormone action at the cellular level. Science, 203, 4384, 971-9.

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 investigation, 87, 1, 125-32.

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, Hølmer G, Mortensen S, Stender S, 1999. Coenzyme Q 10 in health and disease. European Journal of Clinical Nutrition, 53, 10, 764.

Parkhideh D, 2008, Methods and compositions that enhance bioavailability of coenzyme-Q10, Google Patents, 4.

Pasaoglu H, Bulduk G, Ögüs E, Pasaoglu A, Önalan G, 2004. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. The Tohoku journal of experimental medicine, 202, 2, 87-92.

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

Rikans LE, Hornbrook KR, 1997. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Basis of Disease, 1362, 2-3, 116-27.

Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR, 2014. Thyroid hormones and skeletal muscle new insights and potential implications. Nature Reviews Endocrinology, 10, 4, 206.

Santos JEC, 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 Research Notes, 8, 1, 284.

Schmid C, Zwimpfer C, Brändle 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 endocrinology, 65, 6, 706-11.

Silva J, Larsen P, 1977. Pituitary nuclear 3, 5, 3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine. Science, 198, 4317, 617-20.

Singh D, Jain V, Saraf S, Saraf S, 2002. Coenzyme q 10: a review. Ancient science of life, 22, 2, 49.

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, 5, 403-10.

Stocker R, 2007. Coenzyme Q10. Reviewed, Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health, Erişim tarihi, 05 Mayıs 2019. Erişim adresi, http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/

Sumien N, Heinrich KR, Shetty RA, Sohal RS, Forster MJ, 2009. Prolonged intake of coenzyme Q10 impairs cognitive functions in mice. The Journal of nutrition, 139, 10, 1926-32.

Taşkara B, 2006. Hipoaktif tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biopsisinin tanısal değeri, Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği.

Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2009, Metabolik Sendrom Kılavuzu, 23-25.

Toyokuni S, 1999. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathology international, 49, 2, 91-102.

Turunen M, Olsson J, Dallner G, 2004. Metabolism and function of coenzyme Q. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1660, 1, 171-99.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology, 39, 1, 44-84.

Weber C, Bysted A, Hølmer G, 1997. Coenzyme Q10 in the diet-daily intake and relative bioavailability. Molecular aspects of medicine, 18, 251-4.

Williams GM, Iatropoulos MJ, Baskin S, Salem H, 1997. Antiocarcinogenic effects of synthetic phenolic antioxidants. Oxidants, antioxidants, and free radicals, 341-50.

Won H-S, Jang I-H, 2002. Morphologic variations of the thyroid gland in Korean adults. Korean journal of physical anthropology, 15, 2, 119-25.

Yalçın T, Besler HT, 2016. Tiroid Fonksiyonları ile Bazal ve Dinlenme Metabolik Hızları Arasındaki İlişki. Journal of Nutrition and Dietetics, 44, 2, 154-9.

Yeum K-J, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G, 2004. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Archives of biochemistry and biophysics, 430, 1, 97-103.

Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. AÜ Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, 1, 82.

Yilmaz Z, Şenoğlu M, Kurutaş, Ciralik H, Özbağ D, 2011. Neuroprotective effects of mannitol and vitamin C on crush injury of sciatic nerve; an experimental rat study. Journal of Neurological Sciences (Turkish), 28, 4, 538-51.

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, 940-5.

Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP, 1999. Biomarkers of free radical damage: applications in experimental animals and in humans. Free Radical Biology and Medicine, 26, 1-2, 202-26.

8. ÖZGEÇMİŞ

Cemşah YAZICI 1985 yılında Konya'da doğdu. Lise eğitimini 2003 yılında Konya Atatürk Sağlık Meslek Lisesi'nde tamamladı. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu'ndan 2008 yılında mezun oldu. 2014 yılında Anadolu Üniversitesi'nde lisans eğitimini tamamladı. 2016 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. Mesleki lise eğitimi sonrası tüm eğitimlerine iş hayatı ile birlikte devam etti. 2004 yılında laborant olarak Silivri Onur Hastanesinde iş yaşamına başladı ve 2005-2007 yılları arasında aynı kurumda supervisor olarak çalıştı. 2007-2009 yılları arasında Ilgın Damla Tıp Merkezinde Personel Müdürü, 2009-2012 yılları arasında ise Karaman Onur Hastanesinde Hastane Müdürü olarak görev aldı. 2014 yılı itibari ile Edirne Ekol Hastanesi'nde Kalite & Akreditasyon yöneticisi olarak çalışmaya devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.