T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN KARACİĞER VE KALP DOKUSUNDA APOPTOZİS VE DNA HASARINA ETKİSİ

Gülnur GÜLER

Yüksek Lisans Tezi

TIP FAKÜLTESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ

KONYA - 2021

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN KARACİĞER VE KALP DOKUSUNDA APOPTOZİS VE DNA HASARINA ETKİSİ

Gülnur GÜLER

Yüksek Lisans Tezi

TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202074 nolu proje ile desteklenmiştir

KONYA-2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım boyunca desteği, ilgisi ve anlayışlı yaklaşımıyla yanımda olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ'a

Yüksek Lisans eğitimim süresince bana emeği geçen ve her koşulda desteğini gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI'ya

Biyokimyasal Analizlerimizde yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA'ya,

Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Derviş DAŞDELEN'e; yüksek lisans eğitimim boyunca birçok konuda bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Tuğba SEZER'e; Arş. Gör. Saltuk Buğra BALTACI'ya

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve arkadaşlarıma

Ayrıca tez çalışmamızı maddi anlamda destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET vii
SUMMARY viii
1. GİRİŞ 1
1.1. Tiroit Bezi ve Hormonları 1
1.2. Hipertiroidzm 2
1.3. Hipotiroidizm 3
1.4. Apoptozis 4
1.5. DNA Hasarı 6
1.6. Tiroit Hormonları ve Apoptozis DNA Hasarı İlişkisi 6
2. GEREÇ VE YÖNTEM 10
2.1. Biyokimyasal analiz 11
2.1.1. Kaspaz-8 Analizi 11
2.1.2. Kaspaz-9 Analizi 11
2.1.3. 8-OHdG(8-Hidroksideoksiguanosin) Analizi 12
2.2. İstatistiksel analizler 12
3. BULGULAR 14
3.1.Kaspaz-8 Sonuçları 14
3.2. Kaspaz-9 Sonuçları 15
3.3.8-OHdG Sonuçları 16
3.4. Ratların Kilo Değişimi ve Kalp/Vücut Oranı 18
4.TARTIŞMA 19
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 23
6. KAYNAKLAR 24
7. EKLER 28
EK-A: Etik Kurul Onayı 28
EK-B: Turnitin Raporu 29
8. ÖZGEÇMİŞ 30

SİMGELER VE KISALTMALAR

AG : Aminoguanidin

Bcl-2 : Bazal Hücreli Lenfoma Proteini-2

Ca : Kalsiyum

CARD : Kaspaz Alım Bölgesi

DED : Ölüm Efektör Bölgesi

DIT : Diiyodotirozin

I- : İyodür

IPost : İskemik Son Koşullandırma

IR : İskemi Reperfüzyon

LATS : Uzun Etkili Tiroid Uyarıcı Antikor

LDL : Düşük Dansiteli Kolesterol

LDL-C : LDL Kolesterol

MIT : Monoiyodotirozin

p-JNK : Fosfo-c-Jun N-terminal kinaz

p-ERK : Fosfo-hücre dışı regüle kinaz

p-AKT : Serebellar fosfokinaz

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

T3 : Triiodotironin

T4 : Tiroksin

TNFR-1: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü-1

TPO : Tiroid Peroksidaz

TRH : Tiroid Uyarıcı Hormon Salgılayan Hormon

TRAb : Tiroid Reseptör Antikorları

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

TUNEL : Terminal deoksinükleotit-transferaz aracılı dUTP ucu etiketleme

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sıçanlarda Tiroid Fonksiyon Bozukluğunun Karaciğer ve Kalp Dokusunda Apoptozis ve DNA Hasarına Etkisi

Gülnur GÜLER

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2021

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda deneysel tiroid fonksiyon bozukluğu oluşturulması ve tedavisinin karaciğer ve kalp dokusundaki DNA hasarı ve apoptozise olan etkisini belirlemekti. Araştırma toplam 38 adet Wistar-albino türü erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deney grupları şu şekilde oluşturuldu.

1. Kontrol grubu (n=8): Bu gruptaki hayvanlarda herhangi bir işlem yapılmadan genel anestezi altında kalpten kan alındıktan sonra hayvanlar servikal dislokasyonla öldürüldü.

2. Hipotiroidizm grubu (n=10); Hayvanlarda hipotiroidizm oluşturmak amacıyla prophyltiouracil (PTU) periton içi olarak 10 mg/kg/gün 2 hafta süreli olarak uygulandı.

3. Hipotiroidizm+Tiroksin grubu (n=10): Hayvanlar 2 hafta süreli PTU uygulaması ile hipotiroidizmli hale getirildikten sonra 1 hafta süreli yüksek dozda L-thyroxine (1.5 mg (kg/gün) ile tedavi edildi.

4. Hipertiroidizm grubu (n=10): Sıçanlar 2 hafta süreli tiroksin uygulaması ile (0.3 mg/kg/gün) hipertiroidizm oluşturuldu.

5. Hipertiroidizm + PTU grubu (n=10): Hayvanlarda 1 hafta süreli tiroksin uygulaması ile öncelikle hipertiroidizm oluşturulduktan sonra ise 1 hafta süreli 10 mg/kg/gün dozunda PTU takviyesi yapıldı.

Deney sürelerinin sonunda anestezi altında kan alımını takiben yüksek dozda anestezik ile öldürülen hayvanların kalp ve karaciğer dokuları alınarak DNA hasarı (8-OHdG) ve apoptozis yönünden (Kaspaz 8 ve 9) değerlendirildi. Karaciğer dokusunda hipotirodizm, kalpte ise hipertiroidizm DNA hasarını artırdı. Hipertiroidizm karaciğer dokusunda Kaspaz 8 ve 9 seviyelerinde önemli artışa neden oldu ($P<0.001$)

Araştırmanın bulguları deneysel hipo ve hipertiroidizmin kalp ve karaciğer dokularında DNA hasarı ve kaspaz seviyelerini farklı şekilde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis; DNA hasarı; Hipertiroidizm; Hipotiroidizm; Kalp; Karaciğer; Sıçan

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The effects of thyroid dysfunction on DNA Damage and Apoptosis in Liver and Heart Tissues of Rats

Gülnur GÜLER

Department of Physıology (Medicine)

MASTER/ KONYA - 2021

The aim of this study was to determine the effects of thyroid dysfunction and treatment DNA damage and apoptosis in liver and heart tissues in rat. The study was performed on the 38 male Sprague-Dawley rats. Experiment groups were designed as follows.

1.Control group (n=8): Animals in this groups were killed without any application and blood samples were collected animals were sacrified by cervical dislocation.

2.Hypothyroidism group (n=10): To induce hypothyroidism PTU was applied by intraperitoneal as 10 mg/kg/day for 2 weeks.

3. Hypothyroidism + Thyroxine group (n=10): Previously animals were made with hypothyrodism by 1 weeks PTU application and then 1 week L-thyroxine was given by intraperitoneal as 1.5 mg/kg/day.

4. Hyperthyroidism group (n=10): Rats were made with hyperthyroidism by 2 weeks L-thyroxine (0.3 mg /kg/day).

5. Hyperthyroidism +PTU group (n=10): Animals were made hyperthyroisim by L-thyroxine, then 1 week PTU was applied to correct hiperthyroidism.

The end of supplementation animals were sacrifed and liver and heart tissues were eveluated for 8-OHdG, Caspase 8 and 9. Hypothyroidism led to DNA damage in liver, while hyperthyroidism led to DNA damage in heart tissue. And also hyperthyroidism caused to significantly increase Caspase 8 and 9 in liver tissue.

The results of study show that experimental hypo-hyperthyroidism affect different form DNA damage and Caspase levels in liver and heart tisues.

Key Words: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, DNA damage, Apoptosis, Rat, Heart, Liver

1. GİRİŞ

1.1. Tiroit Bezi ve Hormonları

Tiroit bezi en büyük endokrin bezdir, larinks ve trakeanın her iki yanında yer alır ve histolojik olarak birçok globüler folikülden oluşur. Tek sıralı epitel hücrelerini çevreleyen folikülün ortasındaki boşluk, kolloid adı verilen bir madde ile doldurulur. Kolloidin ana maddesi tiroglobulin adı verilen büyük bir glikoproteindir ve bu protein tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarını içerir. Tiroid hormonları birçok enzimi, organı ve sistemi etkiler. Ayrıca gelişme ve büyümeyi içeren karmaşık biyolojik olaylarda da rol oynar (Emirzeoğlu ve Sancak 2012). Tiroid, insan vücudunda hormon üreten en büyük endokrin bezdir ve hemen hemen tüm hücre fonksiyonlarında önemli bir rol oynar. Tiroid bezi, ikisi metabolik hız ve biri kalsiyum (Ca) metabolizması ile ilgili olmak üzere üç önemli hormon salgılar. Tiroid bezi tarafından salgılanan T3 ve T4 hormonları metabolik hızın düzenlenmesinde rol oynarken, kalsitonin ise Ca metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Tiroid hormonları yağda çözünür ve hücre zarlarından kolayca geçebilir. Tiroid hormonlarının salgılanması, hipofiz bezi tarafından salınan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (Aygün ve ark 2020).

Dokuların metabolik hızını ve oksijen kullanımını artıran tiroid hormonları, doza bağlı olarak da protein anabolizma ve katabolizmasını etkilemektedir. Lipid metabolizmasındaki etkisi ise plazma kolesterol seviyesini düşürmektir. Bu hormonların genel işlevi, insan dokularının oksidatif metabolizmasını normal seviyede tutmaktır. Tiroid hormonları; organizmanın metabolik aktivitesini, dokuların gelişimini ve büyümesini, besinlerin enerji sağlamak için kullanılma oranını ve kilo alımını etkiledikleri için tiroid bezinin sağlıklı çalışması son derece önemlidir (Durgun ve ark 2019).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk adım iyodür (I^-) tiroid peroksidazın (TPO) okside iyonlarına (I^+, moleküler iyot) dönüştürülmesidir. Bir sonraki adım, iyodinaz ve oksitlenmiş iyotu tiroglobülin içinde bulunan tirozin ile birleştirmektir. İyodür tirozin için, önce iyodu karbon atomu 3 ile birleştirerek monoiyodotirozin (MIT) oluşturur ve daha sonra başka bir iyotu karbon atomu 5 ile birleştirerek diiyodotirozin (DIT) oluşturur. Son olarak, iyodür iyonlarına bağlanan tirozin

molekülleri, tiroid hormonları (T3 ve T4) oluşturmak için eşleşir (Aygün ve ark 2020).

T3, monoiyodotirozin ve iki diiyodotirozini birleştirerek tetraiyodotironin veya T4 oluşturmak için MIT ve DIT ile birleşir. İyot, hidroksil ucu yerine T4'ün karboksil ucundan ayrılırsa, Reverse T3 meydana gelecektir. Reverse T3'ün etkinliği yoktur ve tepkime sonunda parçalanır. Tiroid peroksidaz da eşleşmede rol oynar. Sentetik ve iyotlu tiroglobulin; foliküler boşluğa ve kolloide salınır. Hormonların kana salınması için kolloidal hücreler tarafından endositoz yoluyla hücrelere geri alınır. Hücre içi lizozomal enzimlerin etkisi altında, T3 ve T4, tiroglobulinden ayrılır ve bazal membran yoluyla kana girer. Dolaşıma % 90 tiroksin (T4) ve % 10 triiyodotiroksin (T3) salınır (Porth 2011).

1.2. Hipertiroidzm

Büyüme hormon salınımındaki değişiklikle ilişkili olan hipertiroidizm, aşırı tiroid hormon salınımdan kaynaklanmaktadır (Kurşunluoğlu 2007).

Artan tiroid hormonlarından kaynaklanan en sık görülen semptomlar; çarpıntı, yorgunluk, titreme, anksiyete, kilo kaybı, ısıya tahammülsüzlük, artan terleme ve su içme arzusundaki artış olarak sayılabilir (Devereaux ve Tewelde 2014). Hipertiroidizm; oksijen kullanımında bir artış, reaktif oksijen türlerinin üretiminde bir artış ve dolayısıyla antioksidan faktörlerde ölçülebilir bir değişikliğin eşlik ettiği hipermetabolik bir hastalıktır (İşgör 2000).

Yeterli iyot kullanımı olan bölgelerde, hipertiroidizmin en yaygın nedeni olan Graves hastalığının birçok nedeni vardır. TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid foliküler hücrelerini uyaran otoantikor gelişimininde ve bağışıklık toleransının azaltılmasında önemli bir rol oynar (Derhem 2019).

Hipertiroidizm ciddi metabolik bozukluklara neden olduğundan karaciğerde glikoz sentezini ve kaslarda kullanımını artırır, oksidatif katabolizmayı artırarak lipid değişim hızını yükseltir (Tauveron ve ark 1992). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada hipertiroidizmde serum total protein düzeyinde kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmüştür (Yur ve ark 1999).

1.3. Hipotiroidizm

Endokrinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olan hipotiroidizm, tiroit hormonunun periferik dokuda azalması olarak açıklanabilir. Vakaların büyük çoğunluğu tiroid bezinden salgılanan hormon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (Atmaca 2012).

Hipotiroidizm nedenleri arasında ayrıca; tiroid dokusunun kalıcı atrofisi ya da kaybı (primer hipotiroidizm), hormon biyosentezindeki geçici ya da kalıcı defektlere bağlı olarak kompansatuar tiroid hipertrofisi ile seyreden guatrlı hipotiroidizm ve Tiroid dokusu normal olduğu halde hipothalamo-hipofizer eksen patolojisine bağlı olarak yetersiz TSH üretimi ile karakterize olan santral hipotiroidizm yer almaktadır (İşgör 2000).

Hipotiroidizmde düşük dansiteli kolesterol (LDL-C) ve homosistein düzeyleri artmış durumdadır (Barış ve ark 2011).

Tiroit hormonlarının obezite üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada obez hastalarda hipotiroidizm görülme oranının arttığı görülmüştür (Du ve ark 2019).

Hipotiroidzmin serum MDA düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (Karabağ 2006).

Toksik kardiyomiyopatinin arkasındaki mekanizmalar apoptoz indüksiyonu ile etkileşim halindedir (Hantson 2019). Pax8 ifade eden dokularda miRNA kaybı nedeniyle masif hipotiroidi gelişir. Pax8cre+ kaynaklı mikroRNA biyojenezi için gerekli temel bileşen Dgcr8 kaybı şiddetli hipotiroidizme neden olmuştur (Bartram ve ark 2016).

Hipotiroidizmde miyokard apoptozisin arttığı TUNEL boyama yapılarak gösterilmiştir (Sahin ve ark 2019).

Hipotiroidili fareler ve TRβ veya TRα1/ TRβ eksikliği olan fareler, karaciğer kitlesinin restorasyonunda gecikme sergilerler ve bu da TRβ'nın karaciğer rejenerasyonunda spesifik bir rol oynadığını gösterir. Değişmiş rejeneratif tepkiler, siklin D1 ve E'nin ekspresyonundaki bir gecikmeyle ve NOS inhibitörlerinin uygulanmasıyla önlenebilecek aktive edilmiş TRβ yokluğunda karaciğerde apoptozis oluşumu ile ilgilidir (López-Fontal ve ark 2010).

Hipotiroidizm, siklin bağımlı kinaz-siklin komplekslerinin aktivitesinin down regülasyonunu sağlayarak siklin seviyelerini azaltır. Tiroid hormonları ayrıca kısmi hepatoktomi tarafından indüklenen büyüme durması ve apoptozda rol oynayan iki proteini olan p53 ve p73'ü kontrol eder. Özellikle, hipotiroidizmde artan p73 seviyeleri T3 tedavisi ile azalır (Alisi ve ark 2005).

Hipotiroidizm, beyindeki antioksidan ve pro-oksidan düzeylerinde bir dengesizliğe neden olur ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonunu arttırır ve aşırı ROS sonrasında nöronal hasar gözlenir. Sadece 100 mg/kg dozundaki C vitamini, apoptotik nöron hücrelerin sayısını önemli ölçüde azalttı ve hipotiroidizmin hipokampüsteki hacim azalması üzerindeki etkisini önemli ölçüde zayıflatmıştır. Bu çalışma, C vitamini uygulamasının, sıçanlarda yenidoğan ve genç hipotiroidizminin neden olduğu hipokampal nöronal hasarı önleme olanağına sahip olduğunu göstermiştir (Khordad ve ark 2018).

Hipotiroid yavrularda apoptoz oksidatif stres ile tetiklenmiştir. Kaspaz-3 ve -9 ifadeleri ve TUNEL boyama sonuçları bu bulgulara paralellik göstermiştir (Alcigir ve ark 2017).

1.4. Apoptozis

Apoptoz, hücrelerin programlı ölümü olarak tanımlanır. Gelişmiş organizmalarda fonksiyon bozukluğu olan hücrelerin programlı olarak ölümünü kapsamaktadır (Koçyiğit ve Çevik 2011). Apoptotik hücrelerde kontraksiyon ve apoptotik cisim oluşumu dahil dramatik morfolojik değişiklikler oluşmaktadır (Wickman ve ark 2012).

Tipik olarak yangısal değişiklik olmayan programlı hücre ölümünde, belli bölgede bulunan bütün hücreler etkilenmez. Onun yerinde bölgedeki dağınık haldeki hücreler tek tek etkilenir. Görülen ilk değişiklik nukleus zarı altında kromatin yoğunlaşmasıdır. Yoğunlaşan kromatinler yarım ay veya oval şekilde olur. Çekirdekçik kromatinleri nukleus merkezinde granül kümeler meydana getirir. Bu nükleusta olan değişikliklerle apoptotik hücreler komşu hücrelerle bağlantısını ortadan kaldırır, mikrovilluslar ortadan kaybolur. Hücrenin hacmindeki azalmayla yoğunluk artışı olur. Sitoplazmik organellerde yoğunlaşma ve endoplazmik retikulumda genişleme meydana gelir. Genişleyen RNA'lar hücre zarında tomurcuklanmalar meydana getirir. Nukleus sınırında düzensizlik görülür. Nukleus

ve sitoplazmada farklı boyutlarda apoptotik cisimcikler oluşur. Bu cisimler epitelyal yüzeyden dökülebilir ya da çoğunlukla komşu normal parankimal hücreler ya da makrofajlar tarafından fagosite edilirler (Cummings ve Winterford 1997, Savitskaya ve Onishchenko 2015).

Apoptoziste en yaygın intrensek ve ekstrensek yolak olmak üzere 5 farklı yolak kullanılır. İntrensek yolak metabolik ve hipoksik stres ile tetiklenirken, ekstrensek yol fas-L (ölüm ligantı) veya tümör nekroz faktörü-α ile tetiklenir. Fizyolojik ve patolojik apoptoz yolakların diğerleri ise kaspaz bağımlı yolak, granzim-B yolağı ve granzim-A yolağıdır (Elmore 2007).

Bcl-2 protein ailesi mitondrinin dış zarında gözenekler oluşturur. Hücrenin dış mitokondriyal zarında bulunun bu proapoptotik proteinler bax ve bak efektör proteinleridir. Hücrede herhangi bir sebeple internal hasar oluştuğunda hücrede mitokondriyal dış zar geçirgenliği artar. Bu durum intrensek yolun ana adımıdır. Bu artış ile birlikte mitokondriumda intermembranöz alanda bulunan sitokrom C sitozole salınır. Serbest kalan sitokrom C ve Apaf-1, kaspaz-9 molekülüne bağlanır. Sitokrom C, Apaf-1, kaspaz-9 ve ATP'den oluşan komplekse apoptozom denilir. Apoptozom'un oluşması ile birlikte kaspaz kaskadı başlatılmış olur (Kalkavan ve Green 2018, Choo ve ark 2019).

Ekstrensek apoptotik yol; ölüm reseptörlerinin hücre zarındaki aynı kökenli ligandları tarafından bağlanmasıyla indüklenen apoptoza karşılık gelir. Ölüm reseptörlerinin tümü, tümör nekroz faktörü reseptörü ailesinin üyeleridir. Bu reseptörlerinin her biri, aynı kökenli ligandlarının bağlanması üzerine multimerizasyonun ardından aktive edilir. Bu durum aktivasyon platformu montajına ve kaspaz-8 aktivasyonuna yol açar (Boice ve Bouchier-Hayes 2020).

Kaspazlar, hedef hücrelerin apoptozuna neden olan bir sistein proteazları sınıfına aittir ve ilk sentezlendiklerinde, inaktif proteazlar veya enzim genleri şeklinde bulunurlar. Kaspazın zimojen yapısı, apoptoz indüklendikten sonra kesintiye uğrar ve aktif bir kaspaz formuna dönüştürülür. Memelilerde bulunan kaspaz proteinleri, sistin proteazlı dizi homolojisine sahiptir ve ced-3, ced-4 ve ced-9'un apoptotik mekanizmada aynı işleve sahiptir. Ced-4 geninin memeli homologu, apaf-1 kaspazına bağlanarak kademeli tetiklemeye ve apoptoza yol açar. Aksine, ced-9 kaspaz aktivasyonunu inhibe eder (Kartlaşmış ve ark 2016).

Kaspazlar, apoptoz oluşumunda rol oynayan 40'tan fazla proteazı aktive eder. Kaspaz ailesinin bazı üyeleri;

1.Başlatıcı kaspazlar: kaspaz 2, 8, 9, 10 (Coşkun ve Özgür 2011)

Başlatıcı kaspazın N-terminal kısmı, sitokinlerin aktivasyonuna aracılık eder, kaspazın aktivasyonuna aracılık eder. Bu gruptaki kaspazlar apoptotik uyarandan başlayarak ölüm sinyalini efektör kaspazlara yani ikincil kaspazlara iletir (İşler 2012).

2.Efektör (hedef) kaspazlar: kaspaz 3, 6, 7 (Coşkun ve Özgür 2011)

Kısa prodomaine sahiptirler. Aktif olmayan prokaspaz dimer, promoter kaspaz tarafından klivaj edilir ve aktive edilir. Bölünme, büyük ve küçük alt birimler arasındaki konformasyonel değişiklikler yoluyla gerçekleşir. Efektör kaspaz dimerinin iki aktif bölgesi, fonksiyonel olarak olgun bir kaspaz oluşturmak için birleşir. Aktive edilen efektör kaspazları, diğer efektör kaspazlarını aktive edebilir (McIlwain ve ark 2013).

3.İnflamatuar kaspazlar: kaspaz 1, 4, 5, 11, 12, 13, 14 (Coşkun ve Özgür 2011)

1.5. DNA Hasarı

DNA hasarı, hücredeki hasara cevap verebilecek veya yapılamazsa programlanmış hücre ölümüne yol açabilecek birçok hücresel olayı tetikler. Hücreler, farklı metabolik yollarla DNA hasarına yanıt verir. Ciddi DNA hasarı, hücrelerin apoptotik yolunu aktive ederek ölüme yol açabilir veya DNA onarım mekanizmaları yoluyla hasarı onarabilir (Zhang ve ark 2009).

Bir hücrede DNA hasarına neden olan dört önemli reaksiyon meydana gelmektedir. Bunlar; hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA'nın yeniden yapılanması, DNA hasar noktalarının aktifleştirilmesi, hücredeki gen transkripsiyon yanıtı ve apoptozdur (Onur ve ark 2009).

1.6. Tiroit Hormonları ve Apoptozis DNA Hasarı İlişkisi

TUNEL boyama kullanılarak yapılan çalışmada deneysel hipotiroidizmde miyokard apoptozisi artışı belirlenmiştir (Sahin ve ark 2019).

Ventriküler diyastolik disfonksiyon apoptoz kökenli mikropartiküller için TSH uyarısından etkilenebilir (Bielecka-Dabrowa ve ark 2019).

Bax, Bcl-2, eNOS ve iNOS gen ekspresyonlarındaki değişiklikler sonucu hipotiroidizmde apoptoz azalması ve kalpte iskemi-reperfüzyon hasarına karşı direnç oluşumu gözlenir (Jeddi ve ark 2016). Apoptosiz ve hipertirodizm erken kardiyovasküler hastalığa neden olabilir (Hollan ve ark 2013).

Hipertiroidi, T3 ve T4 seviyelerinin yanı sıra kardiyak hipertrofi gelişiminin değerlendirilmesiyle de doğrulanır. Hipertiroidizmde HSP70, HIF1-α, TNF-α, MyD88, p-NFκB, NFκB, p-p38 ve p38 ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmamıştır. P53 ve PGC1-α'nın azaltılmış ifadesi, artan TLR4 ve azalmış IL-10 ifadesi ile ilişkilendirilmiştir. Azalan Bcl-2 ifadesi ve artan Bax/Bcl-2 oranı da gözlenmiştir. Sonuçlar, düşük PGC1-α ve IL-10 ve yüksek TLR4 proteinleri ekspresyonunun, hipertiroidizm kaynaklı maladaptif kardiyak hipertrofinin oluşumunda azalmış mitokondriyal biyogenez ve anti-enflamatuar yanı sıra hücre ölümü sinyalleşmesine dâhil olabileceğini göstermektedir (Teixeira ve ark 2018). Normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kardiyak hipertrofisi olan sıçanlarda, kalpte bax ekspresyonu ve fosfo-p38 MAPK protein seviyeleri belirgin olarak yukarı doğru regüle olurken, bcl-2 protein seviyesi ise aşağı doğru regüle olur (Wu ve ark 2017). Yapılan başka bir çalışma, hipertiroid erkek sıçanlarda iskemi reperfüzyon (IR) sonrası eNOS ve Bcl-2 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. iNOS ve Bax ekspresyonu hem kontrol hem de hipertiroid grubunda artmıştır. Hipertiroid hayvanlarda iskemik son koşullandırma (IPost), eNOS ekspresyonunu 3.19 kat ve Bcl-2'yi 3.66 kat artırmıştır; ayrıca Bax ekspresyonunu % 51 azaltmıştır ve seçici bir iNOS inhibitörü olan aminoguanidin (AG) varlığında IR kaynaklı DNA ladder desenini ve enfarktüs boyutunu azaltmıştır. IPost kendi başına hipertiroid sıçanlarında miyokard iskemisine karşı kardiyoproteksiyonu sağlayamamıştır; bunun nedeni, kaybı Bax'ta azalma ve hem eNOS hem de Bcl-2 ekspresyonunda artışla etkilenen IPost ve iNOS inhibisyonu kombinasyonu ile restore edilmesidir (Zaman ve ark 2015). T4'ün kardiyak hipertrofiyi indüklendiği gösterilmiş ayrıca Terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP nick ucu etiketleme-pozitif hücrelerin ve bax ve bcl-2 ifadelerinin tespiti ile kanıtlandığı üzere T4 kalpte apoptoza neden olmuştur (Na ve ark 2012). Aşırı tiroid hormonu kardiyak hipertrofiyi indükler ve hipertiroidi hastalarında kalp yetmezliğine neden olur. Sıçanlara hipertiroidizmi indüklemek için oral yoldan T4 uygulanmıştır ve apoptotik oranlar artmıştır. Aksine, primer kültürlenmiş kardiyomiyositlerde apoptotik hız etkilenmemiştir fakat doz bağımlı

hpertrofi olmuştur. Anjiyotensin II, T3 kaynaklı hipertrofik kardiyomiyositlerin apoptotik oranını daha da arttırmıştır. Bu durum, kalp kontraktilitesinin hipertiroidizmin erken evrelerinde arttığını, ancak hipertiroidizmin geç evrelerinde azaldığını göstermektedir (Wang ve ark 2010). Tiroid hormonları normal metabolizma, gelişim ve büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, kanser hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar (Lin ve ark 2016). Tiroid hormonları, nörotransmiterlerin ve ilgili metabolitlerinin seviyelerini koruyarak beynin gelişmesini ve olgunlaşmasını düzenler. Hipotiroid grubunun Hordeum vulgare ile tedavisi, yukarıda belirtilen olumsuz etkiyi, DNA bozulmasını azaltarak ve beyin alanlarındaki ilgili reseptörler ve amino asitlerle nörotransmiterlerin seviyelerini artırarak tiroid hormon seviyelerini hafifleterek olumsuz etkiyi iyileştirmiştir (Wahman ve ark 2019).

Nigella sativa özü, PTU grubuna kıyasla hipokampüsün farklı alanlarında nöronların ve apoptotik hücrelerin üretimini önemli ölçüde azaltmıştır. Hipotiroidizmin aynı zamanda hipokampüsün hacim azalması üzerindeki etkisini anlamlı derecede azaltmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, N. sativa ekstresinin, sıçanlarda yenidoğan ve yavru büyümesi sırasında hipotiroidizmin neden olduğu hipokampal sinir hasarını önleme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Asiaei ve ark 2017). Nöron apoptozisini saptamak için TUNEL analizi kullanılmıştır. Apoptoz ile ilişkili protein kaspaz-3, Bcl-2 ve Bax ekspresyonunu saptamak için Western blot analizinde beyin enjeksiyonundan sonra miR-124 taklit eder, hipokampal nöron sayısı ve morfolojisi, 15 yenidoğan farede tiroid hipofonksiyon grubuyla karşılaştırıldığında düzeldiği belirlenmiştir. TUNEL boyama, pozitif nöronların azaldığını ve bu durumun miR-124'ün tiroid hipofonksiyonlu sıçanlarda hipokampal nöron apoptozisini inhibe edebileceğini göstermiştir. Diğer Western blot sonuçları, apoptoz inhibisyonunun, aşağı-düzenleyici aktif Kaspaz-3 ve Bax seviyelerine ve yukarı-düzenleyici tümör baskılayıcı gen Bcl-2 ekspresyonuna bağlı olabileceğini ortaya koymuştur. MiR-124 tiroid hipofonksiyon sıçanlarında nöron apoptozisine karşı koruyabilir (Shao ve ark 2015). Hipotiroidi yetişkin sıçanların hipokampüsünün nöronlarında ve astrositlerinde, reaktif glioziste olduğu gibi kontrollerle karşılaştırıldığında apoptozis seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Cortés ve ark 2012). Hipertiroid sıçan karaciğerinde TUNEL ve kaspaz-3 aktivasyon verileri ile apoptozisi

doğrulanmıştır. Hipertiroid sıçan karaciğerinde ölüm ligandları, TNF- α, Fas ligandları ve bunların eşlenik reseptörleri, TNF-reseptörü-1 ve Fas düzeylerinde ve kaspaz-8 aktivasyonunda 8 kat artış olduğu gözlemlenmiştir. Hipertiroidizmin sıçan karaciğerinde p75NTR düzeylerini ve ligandlarını, pro-sinir büyüme faktörünü ve pro-beyin kaynaklı nörotrofik faktörü yükselttiği ilk kez gösterilmiştir (Kumar ve ark 2007). TH'nin subventriküler zondaki (SVZ) kök hücrelerin proliferasyonu ve apoptozisi üzerindeki etkileri ve transgen etiketli nöroblastların kök hücre nişinden göçü üzerindeki etkilerini araştırıldığında, hipotiroidizm bu işlemlerin üçünü de önemli ölçüde azalttı ve yeni hücre oluşumunu engelledi (Lemkine ve ark 2005).

Bu çalışmanın amacıda deneysel tirodi fonksiyon bozukluğu ve tedavisinin kalp ve karaciğer dokusunda DNA hasarı ve apoptozis üzerine olan etkisini belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 8-12 haftalık Wistar tipi 40 erkek rat üzerinde gerçekleştirildi ve çalışma aynı merkezin Etik Kurulu tarafından onaylandı (27.09.2019 tarihli 2019-48 nolu onayı ile 2019-8 nolu çalışmada alınan dokular üzerinde çalışıldı.)

Çalışmada deney grupları aşağıda belirtildiği şekilde oluşturuldu:

1-Kontrol grubu (n=8): Kontrol grubundaki hayvanlarda herhangi bir işlem yapılmadan genel anestezi altında öldürülerek kalp ve karaciğer dokuları alındı.

2-Hipotiroidizm grubu (n=8): Hayvanlarda hipotiroidizm oluşturmak amacıyla prophyltiouracil (PTU) periton içi olarak 10 mg/kg/gün 2 hafta süreli uygulandı, deney süresi sonunda karaciğer ve kalp dokuları alındı.

3-Hipotiroidizm + Tiroksin grubu (n=8) : Hayvanlar 1 hafta süreli PTU uygulaması (10 mg/kg/gün) ile hipotroidizmli hale getirildikten sonra 1 hafta süreli yüksek dozda L-thyroxine (1,5 mg/kg/gün) uygulandı.

4-Hipertiroidizm grubu (n=8) : Sıçanlarda 2 hafta süreli tiroksin uygulaması ile (0,3 mg/kg/gün) hipertiroidizm oluşturuldu.

5-Hipertiroidizm + PTU grubu (n=8): Hayvanlar 1 hafta süreli tiroksin (1.5 mg/kg) uygulaması ile öncelikle hipertiroidizm oluşturuldu daha sonra ise 1 hafta süreli 10 mg/kg/gün dozunda PTU takviyesi yapıldı.

Çalışmanın başlanıgıcında, 1 hafta sonra ve 2 hafta sonra (kesim günü) olmak üzere toplam 3 kez rat vücut ağırlıkları ölçüldü. Çalışmanın bitiminde kesim günü genel anestezi altında öldürülen hayvanların kalpleri çıkartıldıktan sonra kalp ağırlıkları tartılarak kalp vücut oranları mg/g olarak hesaplandı. Hayvanların karaciğer ve kalpleri alınarak apoptosis (Kaspaz 8, kaspaz 9) ve DNA hasarı (8-Hydroxydeoxyguanosine)) yönünden değerlendirildi.

PTU (Sigma, P3755) 0,1 N NaOH/%0,9 NaCl çözülerek hazırlandı ve 10 mg/kg/gün periton içi yolla uygulandı.

L-thyroxine (Sigma, T2376); 0,1 N NaOH/%0,9 NaCl olarak çözüldü ve 1,5 mg/kg/gün periton içi yolla uygulandı.

L-thyroxine, 0,01 N NaOH/%0,9 NaCl olarak çözüldü ve 0,3 mg/kg/gün periton içi yolla uygulandı.

2.1. Biyokimyasal analiz

Çalışmada kullanılan karaciğer ve kalp dokusu homojenize edildi. Santrifüj edilerek Supernatantlar elde edildi.

2.1.1. Kaspaz-8 Analizi

Kaspaz-8 analizi Elabscience E-EL-R2080 Katolog nolu ELISA kiti kullanıldı ve BMG LABTECH (Almanya) marka ELISA cihazı ile okuma işlemi yapıldı. Rayto Microplate Yıkayıcı (RT-2600 Çin) ELISA yıkayıcı olarak kullanıldı.

Analiz kit prospektüsü kullanılarak yapıldı. Buna göre;

1. Kuyulara 100µL taze hazırlanmış olan standartlar veya numuneler eklendi. 37 ° C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Sıvı atıldıktan sonra hemen her kuyucuğa 100µL Biyotinile Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. Aspire edildi ve plaka 3 kez yıkandı.
4. 100µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi. Plate aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
5. 90µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
6. 50µL Stop Solüsyonu eklendi.
7. Plaka hemen 450nm'de okundu ve sonuçlar hesaplandı. Değerler ng/mL olarak verildi.

2.1.2. Kaspaz-9 Analizi

Kaspaz-8 analizi Elabscience Marka E-EL-R0163 Katolog nolu ELISA kiti kullanıldı ve BMG LABTECH (Almanya) marka ELISA cihazı ile okuma işlemi yapıldı. Rayto Microplate Yıkayıcı (RT-2600 Çin) ELISA yıkayıcı olarak kullanıldı.

Analiz kit prospektüsü kullanılarak yapıldı. Buna göre;

1. Her kutucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37^{8} C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Sıvı uzaklaştırıldı. 100µL Biyotinile Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. Aspirasyon yapıldı ve 3 kez yıkandı.
4. 100µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi. Plate aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
5. 90µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
6. 50µL Stop Solüsyonu eklendi. Plaka hemen 450nm'de okundu ve sonuçlar hesaplandı. Değerler ng/mL olarak verildi.

2.1.3. 8-OHdG(8-Hidroksideoksiguanosin) Analizi

8-OHdG analizi Elabscience Marka E-EL-0028 Katolog nolu ELISA kiti kullanıldı ve BMG LABTECH (Almanya) marka ELISA cihazı ile okuma işlemi yapıldı. Rayto Microplate Yıkayıcı (RT-2600 Çin) ELISA yıkayıcı olarak kullanıldı.

Analiz kiti prospektüsü kullanılarak yapıldı. Buna göre;

1. Kuyuya 50µL standart veya numune eklendi. Hemen her kuyuya 50µL Biotinylated Detection Ab eklendi ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi.
2. Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.
3. Her kuyuya 100µL HRP Konjugat eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.
5. 90µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
6. 50µL Stop Çözeltisi eklendi. Hemen 450 nm'de okunarak sonuçlar hesaplandı.

2.2. İstatistiksel analizler

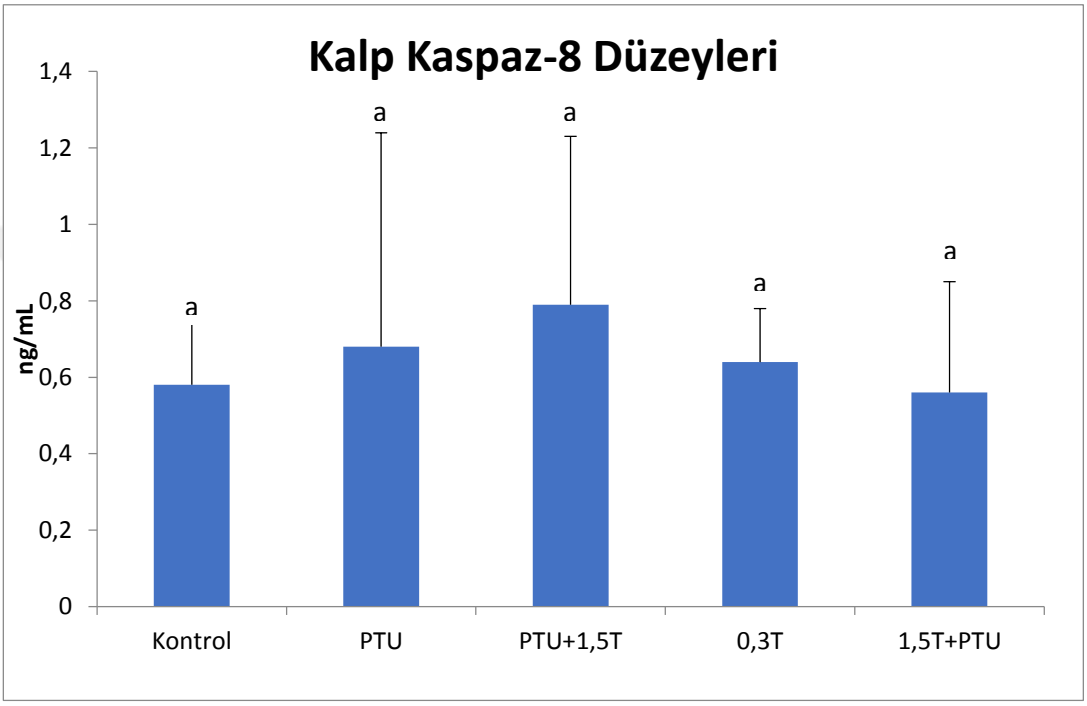
Gruplardaki niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Çok Yönlü Varyans Analizi (MANOVA – Multivariate Analysis of Variance) kullanıldı. Ayrıca çalışmada her bir grup için farklı zaman kesitlerinde yapılan

niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans yapıldı. Çalışmada $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

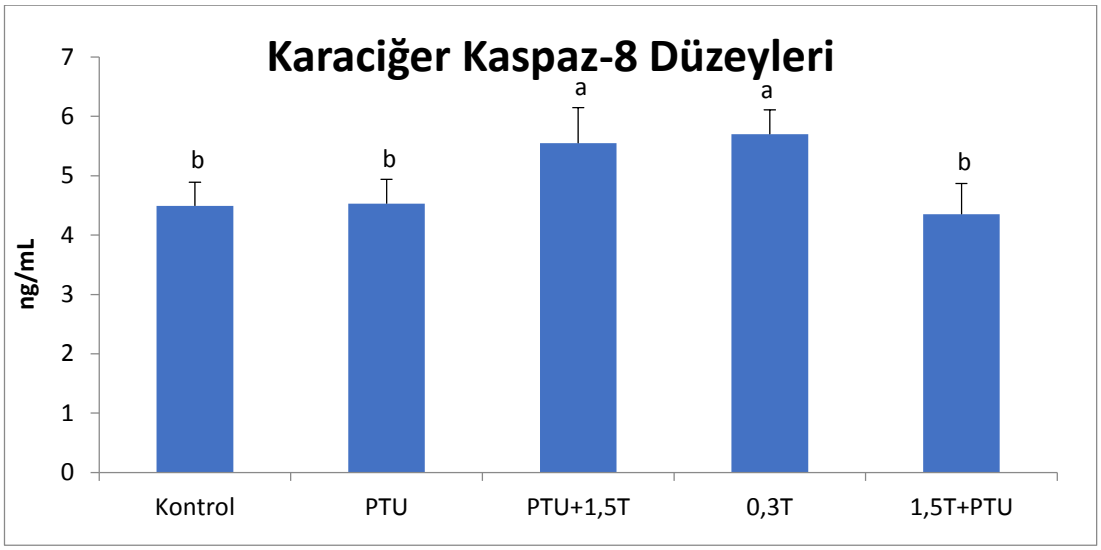
3.1.Kaspaz-8 Sonuçları

Çalışmamızda kalpteki kaspaz-8 sonuçları (Şekil 1) şu şekildedir: 1.grup 0,58 ± 0,16; 2.grup 0,68 ± 0,56; 3. Grup 0,79 ± 0,44; 4.grup 0,64 ± 0,14; 5.grup 0,56 ± 0,29.



Şekil 1: Deney Gruplarının Kalp Kaspaz-8 Düzeyleri. Gruplar arasında istatistiki fark saptanmadı

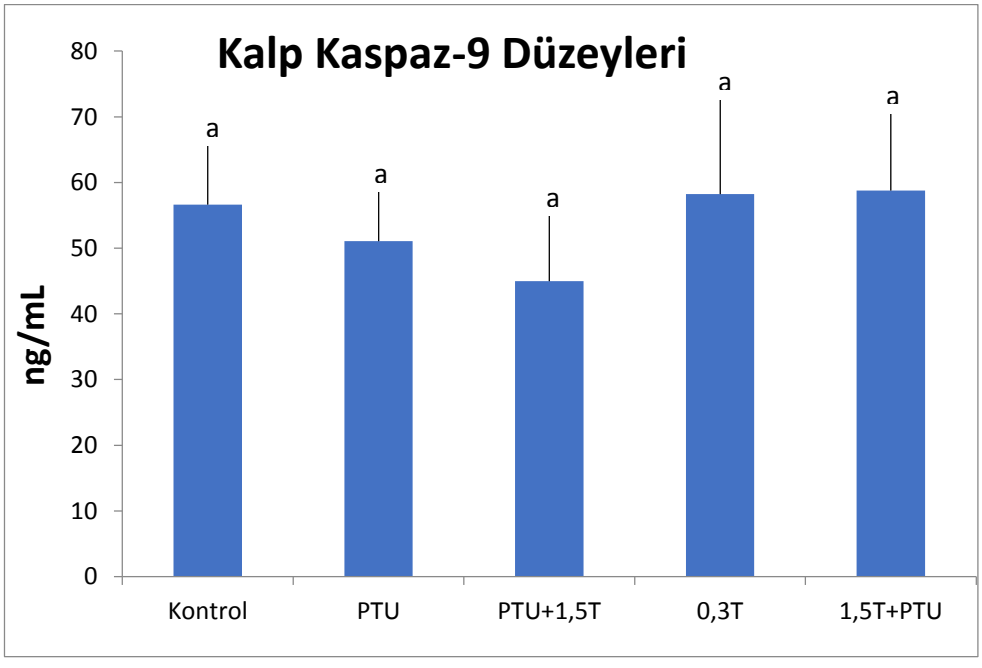
Çalışmamızda karaciğerdeki kaspaz-8 sonuçları (Şekil 2) şu şekildedir: 1.grup 4,49 ± 0,40; 2.grup 4,53 ± 0,41; 3.grup 5,55 ± 0,60; 4.grup 5,70 ± 0,41; 5.grup 4,35 ± 0,52.



Şekil 2: Deney gruplarının Karaciğer Kaspaz-8 Düzeyleri.1 hafta PTU uygulaması sonrasında 1 hafta 1,5mg/kg Tiroksin uygulanan grupta ve 2 hafta 0,3 mg/kg Tiroksin uygulanan grupta karaciğer kaspaz-8 seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (a>b; p<0,001).

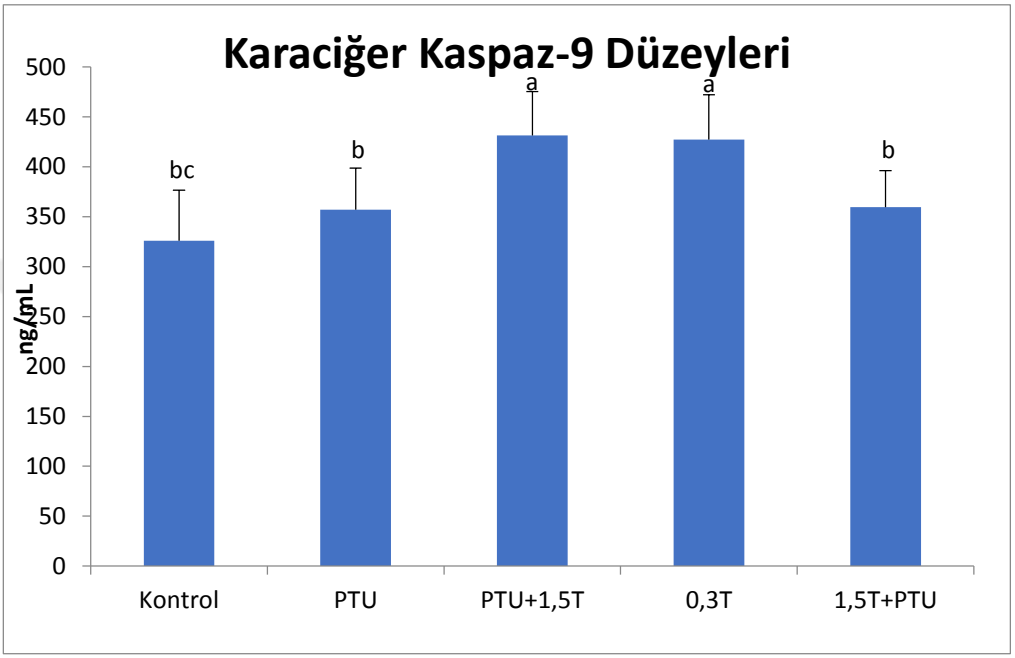
3.2. Kaspaz-9 Sonuçları

Çalışmamızda kalpteki Kaspaz-9 sonuçları (Şekil 3) şu şekildedir: 1.grup 56,65 ± 9,31; 2.grup 51,09 ± 7,56; 3.grup 44,99 ± 10,33; 4.grup 58,22 ± 15,55; 5.grup 58,78 ± 13,44.



Şekil 3: Deney Gruplarının Kalp Kaspaz-9 Düzeyleri. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

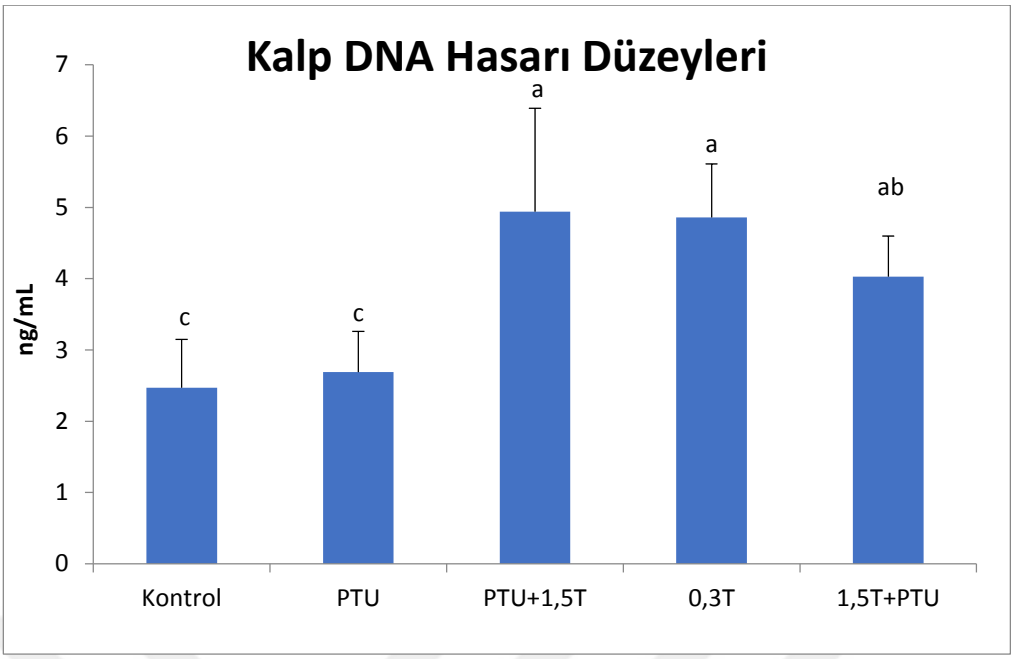
Çalışmamızda karaciğerdeki Kaspaz-9 sonuçları (Şekil 4) şu şekildedir: 1.grup 325,88 ± 50,65; 2.grup 357,16 ± 41,48; 3.grup 431,59 ± 43,9; 4.grup 427,44 ± 44,83; 5.grup 359,63 ± 36,51.



Şekil 4: Deney Gruplarının Karaciğer Kaspaz-9 Düzeyleri.PTU uygulaması sonrasında 1,5 t uygulaması karaciğer kaspaz 9 seviyelerini artırmıştır. 0,3 t uygulaması kontrol grubuna göre kaspaz 9 seviyelerini anlamlı dercede artırıken 7 gün 1,5 T uygulaması sonrasında 7 gün PTU uygulaması artmış olan kaspaz 9 düzeylerini azaltmıştır (a>b>c; p<0,001).

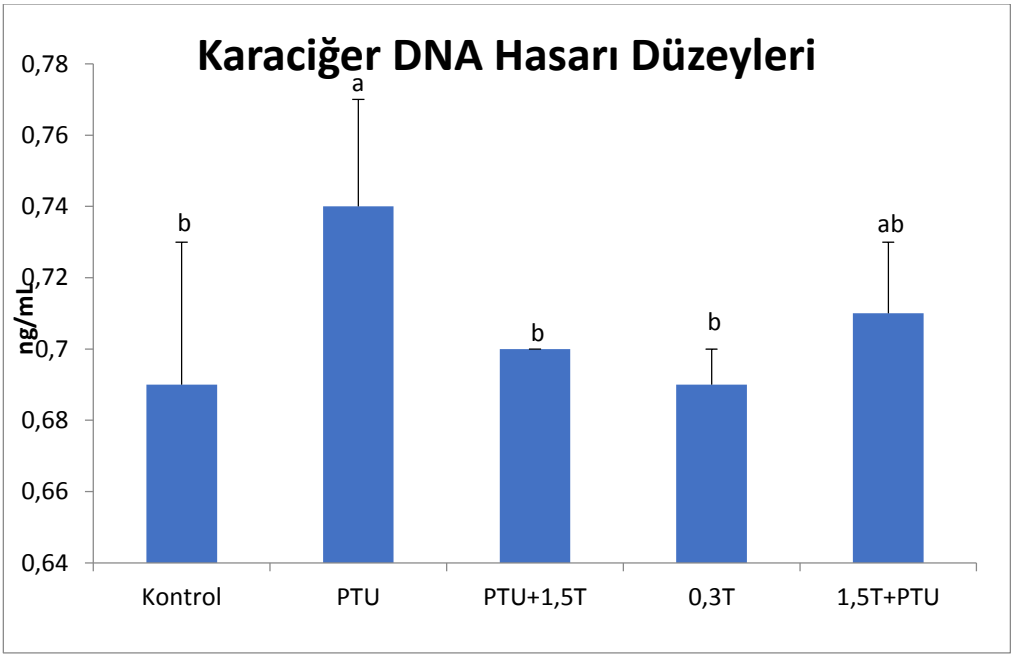
3.3.8-OHdG Sonuçları

Çalışmamızda kalpteki 8-OHdG sonuçları (Şekil 5) şu şekildedir: 1.grup 2,47 ± 0,68; 2.grup 2,69 ± 0,68; 3.grup 4,94 ± 1,45; 4.grup 4,86 ± 0,75; 5.grup 4,03 ± 0,57.



Şekil 5: Deney Gruplarının Kalp DNA Hasarı Düzeyleri.PTU uygulanması sonrası 1,5 t uğgılanması ve 0,3 t uygulaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış göstermiştir. (p<0,001)

Çalışmamızda karaciğerdeki DNA hasarı sonuçları (Şekil 6) şu şekildedir: 1.grup 0,69 ± 0,04; 2.grup 0,74 ± 0,03; 3.grup 0,7 ± 0,01; 4.grup 0,69 ± 0,01; 5.grup 0,71 ± 0,02.



Şekil 6.Deney Gruplarının Karaciğer DNA Hasarı. PTU uygulanması ve 1,5 t uygulanması sonrası PTU uygulanması karaciğerde Dna hasarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırmıştır. (p<0,001)

3.4. Ratların Kilo Değişimi ve Kalp/Vücut Oranı

Çalışmamızda kalp indeksi değerleri (Tablo 1) şu şekildedir: 1.grup 2,78 ± 0,25; 2.grup 2,56 ± 0,26; 3.grup 3,39 ± 0,66; 4.grup 3,49 ± 0,27; 5.grup 3,25 ± 0,24.

Tablo 1. Ratların kilo değişimi ve çalışma sonundaki kalp vücut oranı

Gruplar	Enjeksiyon Öncesi Vücut Ağırlığı	1. Hafta Sonu Vücut Ağırlığı	2. Hafta Sonu Vücut Ağırlığı	Kalp/Vücut Oranı (mg/g)
1.Grup (Kontrol)	439,37 ± 28,95	439,37 ± 28,95	456,75 ± 30,01	2,78 ± 0,25 AB
2.Grup (PTU)	441,38 ± 14,98	448,25 ± 16,17	431,75 ± 35,32	2,56 ± 0,26 C
3.Grup (PTU + 1,5T)	438,87 ± 22,27	444,62 ± 36,75	433,50 ± 22,75	3,39 ± 0,66 A
4.Grup (0,3T)	422,00 ± 5,45	419,37 ± 18,14	419,50 ± 23,87	3,49 ± 0,27 A
5.Grup (1,5T + PTU)	432,88 ± 24,71 A	392,57 ± 31,07 B	401,33 ± 33,17 B	3,25 ± 0,24 AB

* Vücut Ağırlığı için aynı satırda bulunan farklı harfler istatistik açıdan önemlidir ($p<0,001$).

* Kalp/Vücut Oranı için aynı sütunda bulunan farklı harfler istatistik açıdan önemlidir ($p<0,001$). Hipotirodizm tiroid hormonlarını azaltırken, hipertiroidizm belirgin şekilde artırmıştır. 7 gün 1.5 mg/kg tiroksin uygulaması sonucunda ratların vücut ağırlıkları anlamlı düzeyde azalmıştır. 7 gün 1.5 mg/kg tiroksin uygulaması sonrasında 7 gün PTU uygulaması vücut ağırlığında istatistiksel bir farklılığa neden olmamıştır fakat hala enjeksiyon öncesi vücut ağırlığına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). PTU+1.5 T grubu ve 0,3T grubunda kalp vücut oranı en yüksek saptanmıştır. PTU grubunda is ebu oran en düşük düzeyde saptanmıştır. Hipotiroidi kalp vücut oranınnı azaltırken hipertiroidi kalp vücut oranını artırmıştır ($p<0,001$). 7 gün PTU sonrası 1,5 t uygulama sonrasında 1,5 T uygulamak düşümüş olan kalp vücut oranını artırmıştır. 7 gün 1,5 T sonrası 7 gün PTU uygulaması ise düşmüş olan kalp vücut oranını önemli oranda yükseltmiştir ($p<0,001$).

4.TARTIŞMA

Mevcut araştırmada sıçanlarda deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin ile sonrasında kısa süreli tedavisinin karaciğer ve kalp dokularında DNA hasarı ve apoptozise olan etkisi incelendi. Araştırmanın bulgularına genel olarak bakıldığında hipotiroidizm karaciğer dokusunda, hipertiroidizmin ise kalp dokusunda ciddi şekilde DNA hasarına yol açtığı görülmektedir. Buna ilave oalrak hipertiroidizm karaciğer dokusunda apoptozis göstergesi olarak Kaspaz 8 seviyelerini de belirgin şekilde artırmıştır.

Tiroid hormonları metabolizma üzerindeki oldukça belirgin etkilere sahip olduğu için kaçınılmaz olarak vücut ağırlığı ve sonuçta vücut/kalp indeksini de etkilemektedir. Bizim araştırmamızda ise hayvanlardaki vücut ağırlığı değişimi 2 haftalık periyotta (başlangıç, 1. ve 2. Hafta sonunda) değerlendirildi ve yalnızca 5 grupta yüksek dozda 1.5 mg/kg dozda L-tiroksin uygulamasıyla belirgin şekilde azalma gösterdi.

Tiroid hormonlarındaki değişim aynı zamanda kalp indeksinide etkilemektedir. Bizim araştırmamızda da özellikle tiroksin uygulaması sonucu bu indeks 3, 4 ve 5. grupta anlamlı bir yükselme göstermiştir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. Nitekim 4 hafta PTU tedavisi vücut ağırlığını değiştirmezken kalp ağırlığını %24 azaltmıştır. Fakat bu reversible bir değişimdir. Zira tedavi kesilmesinden 6 hafta sonra hemodinamik değişiklikler geri dönmüştür (Liu ve Gerdes 1990).

Tirodektomiden 1 ay sonra 2 ay plasebo alan grup hipotiroidi; 3.3mg L-thyroxine (T4) alan grup ötirodi; 20 mg T4 pellet alan grup hipertiroidi olarak değerlendirilen çalışmada hipotiroidi grubunda kardiyak atrofi görülmüştür. Hipertiroidli ratlarda kardiayak hipertrofi ve kardiyak fonksiyonlarda artış görülmüştür. Kalp/vücut oranı hipertiroidi grubunda artarken hipotiroidi grubunda azalmıştır (Zhang ve ark 2013).

Hipotirodi (Tiroidektomi) vücut ağırlığını, kalp ağırlığını azaltmıştır. Kalp/vücut oranı (mg/g) ise hipotirodide azalırken L-Thyroxine ile oluşturulan hipertiroidide artmıştır. Hipertirodide vücut ağırlığı değişmemiştir. 25 μg/100 g BW/day kalp ağırlığında değişmeye yol açmazken 100 μg/100 g vücut ağırlığı/gün

artışa neden olmuştur (Hu ve ark 2003). Araştırmamızda elde ettiğimiz kalp/vücut indeksi artışı yukarıda belirtilen araştırmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer ve kalp dokularında DNA hasarının en önemli göstergelerinden olan 8-OHdG seviyeleri değerlendirildi. Bu parametrenin karaciğer dokusunda PTU uygulaması, kalpte ise tiroksin takviyesi ile belirgin şekilde artış gösterdiği tespit edildi. Konuyla ilgili gerçekleştirilen bir araştırmada farklı formdaki tiroid hormonlarının 3,5-diiodo-L-tironin (T2) ve T3 8-OHdG değerlerini farklı şekilde etkilediği rapor edilmiştir (Cioffi ve ark 2019). Seara ve ark (2018) tarafından yapılan çalışmada ise metimazol ile oluşturulan hipotiroidizm ve Tiroksinle (12 mg/L; 35 gün) oluşturulan hipertiroidizmde tirotoksikozun hipotiroidizmde göre daha yüksek oranda kardiyak iskemi reperfüzyonunda hasar oluşturduğu ve daha büyük infarkt alanına yol açtığı belirlenmiştir. Deneysel hipertiroidizme bağlı oluşabilecek kardiyomiyopatik durumlardan literatürlerde bahsedilmektedir (Elnakish ve ark 2015). Yine yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasarının Hashimoto tiroiditis, Graves hastalığı ve tiroid kanserleri gibi farklı tiroid hastalıklarıyla korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir (Halczuk ve ark 2020). Başka bir araştırmada ise DNA hasarının fetal tiroid fonksiyonunda bozulma mekanizmalarından olduğu rapor edilmiştir (Yao ve ark 2021). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada ise DNA hasarının kongenital hipotiroidizm patogenezinde önemli olduğu belirlenmiştir (Dogan ve Alcigir 2018). Wahman ve ark (2019)'nın yaptığı bir çalışmada ise hipotiroidli ratların beyin dokusunda 8-OHdG ve kaspaz 3 seviyelerinin artış gösterdği belirtilmiştir. Yukarıda belirtilenlerin aksine Gredilla ve ark (2001) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise oksidatif hasarın göstergesi olan 8-OHdG'nın mitokondrial DNA'da değişmediği ve hipotiroidizm ve hipertiroidizmli kasın genomik DNA'sında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. López-Torres ve ark (2000)'nın araştırmasında ise hipotiriodizmli hayvanların kalbindeki genomik DNA'sında 8-OHdG %40 oaranıda azalırken hipertiroidizm değişme olmadığı görülmüştür. Bizim araştırmamızda ise karaciğerde hipotiroidizme kalpte ise hipertiroidizmde DNA hasar göstergesi olarak 8-OHdG seviyeleri önemli şekilde artış göstermiştir. Elde ettiğimiz bulgular konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmaların bir kısmıyla benzerlik gösterirken bazılarıyla paralellik göstermemektedir. Elde edilen farklı bulguların özellikle deneysel modeller ve uygulama dozu ile sürelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmanın ikinci bölümünde ise apoptotik yolaklarda etkili moleküllerden olan kaspaz 8 ve 9 seviyeleri hem karaciğer hem de kalp dokusunda değerlendirildi. Çalışılan kaspazlardan özellikle kaspaz 8 karaciğer dokusunda L-tiroksin uygulamasına bağlı olarak belirgin artış gösterirken, kaspaz 9 seviyelerinde bir değişim görülmedi. Bu konuyla ilgili daha önceden gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda farklı tiroid fonksiyon bozukluklarında değişik bulgular elde edilmiştir.

Tiroid durumunun karaciğer rejenerasyonunu etkileyebileceğini, hücre döngüsünün ve büyüme durmasının kontrolünde rol alan proteinlerin ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirdiğini göstermektedir. Aksine, hipotiroidizm siklin seviyelerini azaltan siklin cdk komplekslerinin aktivitesinin aşağı regülasyonunu sağlar. Tiroid hormonları ayrıca p53 ve p73'ü, apoptozda rol oynayan iki proteini ve kısmi hepatektomi tarafından indüklenen büyüme durmasını kontrol eder. Özellikle, hipotiroidizmde artan p73 seviyeleri T3 tedavisi ile azalır (Alisi ve ark 2005).

Bax, Bcl-2, eNOS ve iNOS gen ekspresyonlarındaki değişiklikler sonucu hipotiroidizmde apoptoz azalması ve kalpte iskemi-reperfüzyon hasarına karşı direnç oluşumu gözlenmiştir (Jeddi ve ark 2016). Normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kardiyak hipertrofisi olan sıçanlarda, kalpte bax ekspresyonu ve fosfo-p38 MAPK protein seviyeleri belirgin olarak artarken, bcl-2 protein seviyesi ise azalmıştır (Wu ve ark 2017). Tiroid hormonları normal metabolizma, gelişim ve büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, kanser hücresi çoğalmasını uyarırlar (Lin ve ark 2016). TUNEL ve kaspaz-3 aktivasyon verileri hipertiroidizmli sıçan karaciğerinde apoptozis olduğunu göstermiştir. TNF-reseptör-1 arttırıldığında hipotiroidizm sıçan karaciğerinde kaspaz-8 aktivasyonunu artırmıştır. Sıçan karaciğerinde hipertiroidizm kaynaklı apoptoz, P75NTR dahil olmak üzere ölüm reseptörü aracılı yolakların aktivasyonunu içerir (Kumar ve ark 2007). Hipertiroidili ratların karaciğerinde aşırı DNA fragmantasyonu ve kaspaz-3 aktivitesinde ve kaspaz-9 aktivitesinde belirgin artış gözlenmiştir ve bunun sonucu olarak da apoptozla hücre ölümü olduğu doğrulanmıştır. *İn vivo ve in vitro* yaklaşımlar mitokondriye bağımlı yolun aktivasyonunun bir sonucu olarak aşırı T3'ün apoptozu indükleyerek karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir (Upadhyay ve ark 2004).

Hidayat ve ark (2019) gerçekleştirdikleri bir araştırmada hipotiroidizmin kaspaz 3 ve 9 mRNA'sının artırdığını ve bu artışın melatonin ile önlendiğini rapor etmişlerdir Liu ve ark (2019)'nın çalışmasında da tiroid dokusundaki apoptozisin kaspaz 3, bcl-2 ve Fas mRNA'sı ile yakından ilgili olduğu belirlenmiştir. Sahin ve ark (2019)'nın çalışmasında da hipotiroidizm bağlı miyokardiyal apoptozisin artışı tespit edilmiştir. Tiroit hipofonksiyonu sonucunda kaspaz-3 ve bax seviyeleri artarken bcl-2 seviyeleri azalmaktadır (Li ve ark 2018). Yang ve ark (2020)'nın çalışmasında ise L-tiroksinin karaciğerde Bax düzeylerini tetiklediği, kaspaz 3, 8 ve 9 proteinlerinin aşırı tanımlanmasına yol açtığı ve Bcl-2 proteinini down regüle ettiği rapor edilmiştir. Silva ve ark (2014) deneysel tiroid fonksiyon bozukluğunda hipotiroidizmin ovaryum dokunda apoptozisi azaltırken, hipertiroidizmin kontrol grubuna göre anlamlı bir değişime neden olmadığını göstermiştir. Bossowski ve ark (2008) gerçekleştirdkleri çalışmada tiroid hastalığı olanlarda (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditis) folliküllerde kaspaz 8 seviyelerinde artışlar belirlemişlerdir. Araştırmamızda elde ettiğimiz karaciğer dokusundaki artmış kaspaz 8 seviyeleri yukarıdaki bazı çalışmalarda belirtildiği üzere aşırı tiroid hormonu salgılanması ve bunun sonucunda artan apoptotik aktiviteyi işaret etmektedir. Ancak çalışmaların bazılarıyla da tam manasıyla bir benzerlikten bahsetmek mümkün değildir. Bu durum değişik tiroid hastalıklarında veya farklı deneysel modellerdeki uygulama süresindeki değişikliklerden de kaynaklanmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmanın sonuçlarına genel olarak bakıldığında deneysel hipotiroizmde karaciğer dokusunda, hipertiroidizmde ise kalp dokusunda hipertiroidizmde DNA hasarının önemli şekilde artış gösterdiği görülmektedir. Ayrıca apoptotik aktivitesinin göstergesi olarak özellikle ekstrensek yolda belirleyici faktörlerden birisi olan Kaspaz 8, intrensek yolakta belirleyici etkenlerden birisi olan kaspaz 9 aktivitesinin karaciğer dokusunda önemli oran arttığı belirlenmiştir. Ancak bu aktiviteler kalp dokusunda herhangi bir değişim göstermemiştir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda farklı doz ve sürelerde PTU ve Tiroksin uygulaması ile apoptotik yolaklarda etkili diğer faktörlerinde daha detaylı bir şekilde belirlenmesi mekanizmanın tam manasıyla açıklanabilmesi açısından faydalı olabilecektir.

6. KAYNAKLAR

Alcigir ME, Dogan HO, Atalay Vural S, Yilmaz FM, 2017. Neuroprotective activity of cannabinoid receptor-2 against oxidative stress and apoptosis in rat pups having experimentally-induced congenital hypothyroidism. Developmental neurobiology, 77, 11, 1334-47.

Alisi A, Demori I, Spagnuolo S, Pierantozzi E, Fugassa E, Leoni S, 2005. Thyroid status affects rat liver regeneration after partial hepatectomy by regulating cell cycle and apoptosis. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 15, 1-4, 69-76.

Asiaei F, Fazel A, Rajabzadeh AA, Hosseini M, Beheshti F, Seghatoleslam M, 2017. Neuroprotective effects of Nigella sativa extract upon the hippocampus in PTU-induced hypothyroidism juvenile rats: A stereological study. Metabolic brain disease, 32, 5, 1755-65.

Atmaca H, 2012. Hipotiroidizm. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29, 4S, 301-8.

Aygün H, Özer ZY, Çankal F, 2020. TİROİT.

Barış N, Demir M, Ataytay A, Çuhadar S, Köseoğlu M, 2011. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyovasküler risk faktörleri. Yeni Tıp Dergisi, 28, 1, 30-3.

Bartram MP, Amendola E, Benzing T, Schermer B, de Vita G, Müller R-U, 2016. Mice lacking microRNAs in Pax8-expressing cells develop hypothyroidism and end-stage renal failure. BMC molecular biology, 17, 1, 1-10.

Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S, 2019. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. Clinical Research in Cardiology, 108, 3, 225-33.

Boice A, Bouchier-Hayes L, 2020. Targeting apoptotic caspases in cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1867, 6, 118688.

Bossowski A, Czarnocka B, Bardadin K, Stasiak-Barmuta A, Urban M, Dadan J, Ratomski K, Bossowska A, 2008. Identification of apoptotic proteins in thyroid gland from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Autoimmunity, 41, 2, 163-73.

Choo Ze, Loh AHP, Chen ZX, 2019. Destined to Die: Apoptosis and Pediatric Cancers. Cancers, 11, 11, 1623.

Cioffi F, Senese R, Petito G, Lasala P, de Lange P, Silvestri E, Lombardi A, Moreno M, Goglia F, Lanni A, 2019. Both 3, 3′, 5-triiodothyronine and 3, 5-diodo-L-thyronine are able to repair mitochondrial DNA damage but by different mechanisms. Frontiers in endocrinology, 10, 216.

Cortés C, Eugenin E, Aliaga E, Carreño LJ, Bueno SM, Gonzalez PA, Gayol S, Naranjo D, Noches V, Marassi MP, 2012. Hypothyroidism in the adult rat causes incremental changes in brain-derived neurotrophic factor, neuronal and astrocyte apoptosis, gliosis, and deterioration of postsynaptic density. Thyroid, 22, 9, 951-63.

Coşkun G, Özgür H, 2011. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 20, 3, 145-58.

Cummings M, Winterford C, 1997. Walker N1. Am J Surg Pathol, 21, 1, 88-101.

Çolakoğulları M, 2007. Bcl-2 proteininin apoptoz yolakları üzerine etkisinin incelenmesi.

Derhem B, 2019. Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama. Anadolu Güncel Tıp Dergisi, 1, 3, 72-6.

Devereaux D, Tewelde SZ, 2014. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emergency medicine clinics of North America, 32, 2, 277-92.

Dogan HO, Alcigir ME, 2018. The Protective effect of P7C3 against DNA and neuron damage in rat pups with congenital hypothyroidism. Biomedicine & Pharmacotherapy, 99, 499-503.

Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y, 2019. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. Journal of International Medical Research, 47, 7, 3040-9.

Durgun Z, Yazıcı C, İnan AO, 2019. Tiroit Hormonları ve Hastalıkları. Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi, 2, 1, 28-40.
Elmore S, 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology, 35, 4, 495-516.
Elnakish MT, Ahmed AA, Mohler PJ, Janssen PM, 2015. Role of oxidative stress in thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy and associated cardiac dysfunction: an undisclosed story. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015.
Emirzeoğlu M, Sancak R, 2012. Tiroit bezi anatomisi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29, 4S, 273-5.
Gredilla R, Barja G, López-Torres M, 2001. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. Free radical research, 35, 4, 417-25.
Halczuk K, Boguszewska K, Urbaniak S, Szewczuk M, Karwowski B, 2020. 8-oxo-7, 8-dihydro-2′-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) as a Cause of Autoimmune Thyroid Diseases (AITD) During Pregnancy? The Yale Journal of Biology and Medicine, 93, 4, 501-15.
Hantson P, 2019. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clinical Toxicology, 57, 1, 1-9.
Hidayat M, Chaudhry S, Salman S, Lone KP, 2019. Melatonin Prevents Apoptosis In Brains Of Neonates Induced By Maternal Hypothyroidism. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 31, 4, 580-5.
Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Tervaert JC, Curran S, Goodyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, 2013. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmunity reviews, 12, 10, 1004-15.
Hu LW, Benvenuti LA, Liberti EA, Carneiro-Ramos MS, Barreto-Chaves MLM, 2003. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 285, 6, R1473-R80.
İşgör A, 2000. Tiroit hastalıkları ve cerrahisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, p.
İşler O, 2012. Primer prostat kanserine bağlı Kaspaz-2 gen ekspresyonlarının incelenmesi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
Jeddi S, Zaman J, Zadeh-Vakili A, Zarkesh M, Ghasemi A, 2016. Involvement of inducible nitric oxide synthase in the loss of cardioprotection by ischemic postconditioning in hypothyroid rats. Gene, 580, 2, 169-76.
Kalkavan H, Green DR, 2018. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business. Cell Death & Differentiation, 25, 1, 46-55.
Karabağ F, 2006. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm olgularında oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
Kartlaşmış K, Kökbaş U, Kayrın L, 2016. Biochemistry of apoptosis. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 25, 1, 52-69.
Khordad E, Alipour F, Beheshti F, Hosseini M, Rajabzadeh AA, Asiaei F, Seghatoleslam M, 2018. Vitamin C prevents hypothyroidism associated neuronal damage in the hippocampus of neonatal and juvenile rats: A stereological study. Journal of chemical neuroanatomy, 93, 48-56.
Koçyiğit A, Çevik M, 2011. Memeli Reprodüktif Dokuları, Gamet Hücreleri ve Embriyolarında Apoptozis. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 8, 1, 33-41.
Kumar A, Sinha RA, Tiwari M, Singh R, Koji T, Manhas N, Rastogi L, Pal L, Shrivastava A, Sahu RP, 2007. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways. Journal of hepatology, 46, 5, 888-98.
Kurşunluoğlu R, 2007. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm ile insülin like growth faktör-ı ve insülin like growth faktör binding protein-3'ün ilişkisi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Lemkine G, Raji A, Alfama G, Turque N, Hassani Z, Alegria-Prevot O, Samarut J, Levi G, Demeneix B, 2005. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. The FASEB journal, 19, 7, 1-17.

Li W, Song D, Sun Y, Lv Y, Lv J, 2018. microRNA‐124‐3p inhibits the progression of congenital hypothyroidism via targeting programmed cell death protein 6. Experimental and therapeutic medicine, 15, 6, 5001-6.

Lin HY, Chin YT, Yang YC, Lai HY, Wang-Peng J, Liu LF, Tang HY, Davis PJ, 2016. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis. Comprehensive Physiology, 6, 3, 1221-37.

Liu Y, Chen H, Zhang L, Zhang T, Ren X, 2019. The association between thyroid injury and apoptosis, and alterations of Bax, Bcl-2, and caspase-3 mRNA/protein expression induced by nickel sulfate in wistar rats. Biological trace element research, 1-10.

Liu Z, Gerdes AM, 1990. Influence of hypothyroidism and the reversal of hypothyroidism on hemodynamics and cell size in the adult rat heart. Journal of molecular and cellular cardiology, 22, 12, 1339-48.

López-Fontal R, Zeini M, Través PG, Gómez-Ferrería M, Aranda A, Saez GT, Cerdá C, Martín-Sanz P, Hortelano S, Boscá L, 2010. Mice lacking thyroid hormone receptor β show enhanced apoptosis and delayed liver commitment for proliferation after partial hepatectomy. PLoS One, 5, 1, e8710.

López-Torres M, Romero Ma, Barja G, 2000. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. Molecular and cellular endocrinology, 168, 1-2, 127-34.

McIlwain DR, Berger T, Mak TW, 2013. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 5, 4, a008656.

Na W, Peng G, Jianping Z, Yanzhong C, Shengjiang G, Li C, 2012. RhoA/ROCK may involve in cardiac hypertrophy induced by experimental hyperthyroidism. Toxicology and industrial health, 28, 9, 831-9.

Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F, 2009. DNA Damage and Repair Mechanisms. Türk Klinik Biyokimya Derg, 7, 2, 61-70.

Porth C, 2011. Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states, Lippincott Williams & Wilkins, p.

Sahin E, Bektur E, Baycu C, Dönmez DB, Kaygısız B, 2019. Hypothyroıdısm Increases Expressıon Of Sterıle Inflammatıon Proteıns In Rat Heart Tıssue. Acta Endocrinologica (Bucharest), 15, 1, 39.

Savitskaya M, Onishchenko G, 2015. Mechanisms of apoptosis. Biochemistry (Moscow), 80, 11, 1393-405.

Seara FA, Maciel L, Barbosa RA, Rodrigues NC, Silveira AL, Marassi MP, Carvalho AB, Nascimento JHM, Olivares EL, 2018. Cardiac ischemia/reperfusion injury is inversely affected by thyroid hormones excess or deficiency in male Wistar rats. PLoS One, 13, 1, e0190355.

Shao Q, Jiang W, Jin Y, 2015. MiR-124 effect in neurons apoptosis in newborn rat with thyroid hypofunction. International journal of clinical and experimental pathology, 8, 11, 14465.

Silva JF, Ocarino NM, Serakides R, 2014. Luteal activity of pregnant rats with hypo-and hyperthyroidism. Journal of ovarian research, 7, 1, 1-13.

Tauveron I, Grizard J, Thiéblot P, Bonin D, 1992. Metabolic adaptation in hyperthyroidism. Implication of insulin. Diabete & metabolisme, 18, 1 Pt 2, 131-6.

Teixeira RB, Barboza TE, de Araújo CC, Siqueira R, de Castro AL, Bonetto JHP, de Lima-Seolin BG, Carraro CC, Belló-Klein A, Singal PK, 2018. Decreased PGC1-α levels and increased apoptotic protein signaling are associated with the maladaptive cardiac hypertrophy in hyperthyroidism. Journal of biosciences, 43, 5, 887-95.

Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM, 2004. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. Hepatology, 39, 4, 1120-30.

Wahman LF, Abd-Rabo MM, Youseef MH, Abdel-Hameed UK, 2019. The effect of Hordeum vulgare on the monoaminergic system modulating neural-thyroid dysfunction in hypothyroid female rats. Cellular and Molecular Biology, 65, 4, 53-62.

Wang Y-Y, Jiao B, Guo W-G, Che H-L, Yu Z-B, 2010. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes. Molecular and Cellular Endocrinology, 320, 1-2, 67-75.

Wickman G, Julian L, Olson M, 2012. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. Cell Death & Differentiation, 19, 5, 735-42.

Wu J-b, Zhou Y, Liang C-l, Zhang X-j, Lai J-m, Ye S-f, Ouyang H, Lin J, Zhou J-y, 2017. Cyclovirobuxinum D alleviates cardiac hypertrophy in hyperthyroid rats by preventing apoptosis of cardiac cells and inhibiting the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Chinese journal of integrative medicine, 23, 10, 770-8.

Yang Q, Liu W, Sun D, Wang C, Li Y, Bi X, Gu P, Feng H, Wu F, Hou L, 2020. Yinning Tablet, a hospitalized preparation of Chinese herbal formula for hyperthyroidism, ameliorates thyroid hormone-induced liver injury in rats: Regulation of mitochondria-mediated apoptotic signals. Journal of ethnopharmacology, 252, 112602.

Yao Y, Li M, Pan L, Duan Y, Duan X, Li Y, Sun H, 2021. Exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers during pregnancy: Thyroid endocrine disruption and mediation role of oxidative stress. Environment International, 146, 106215.

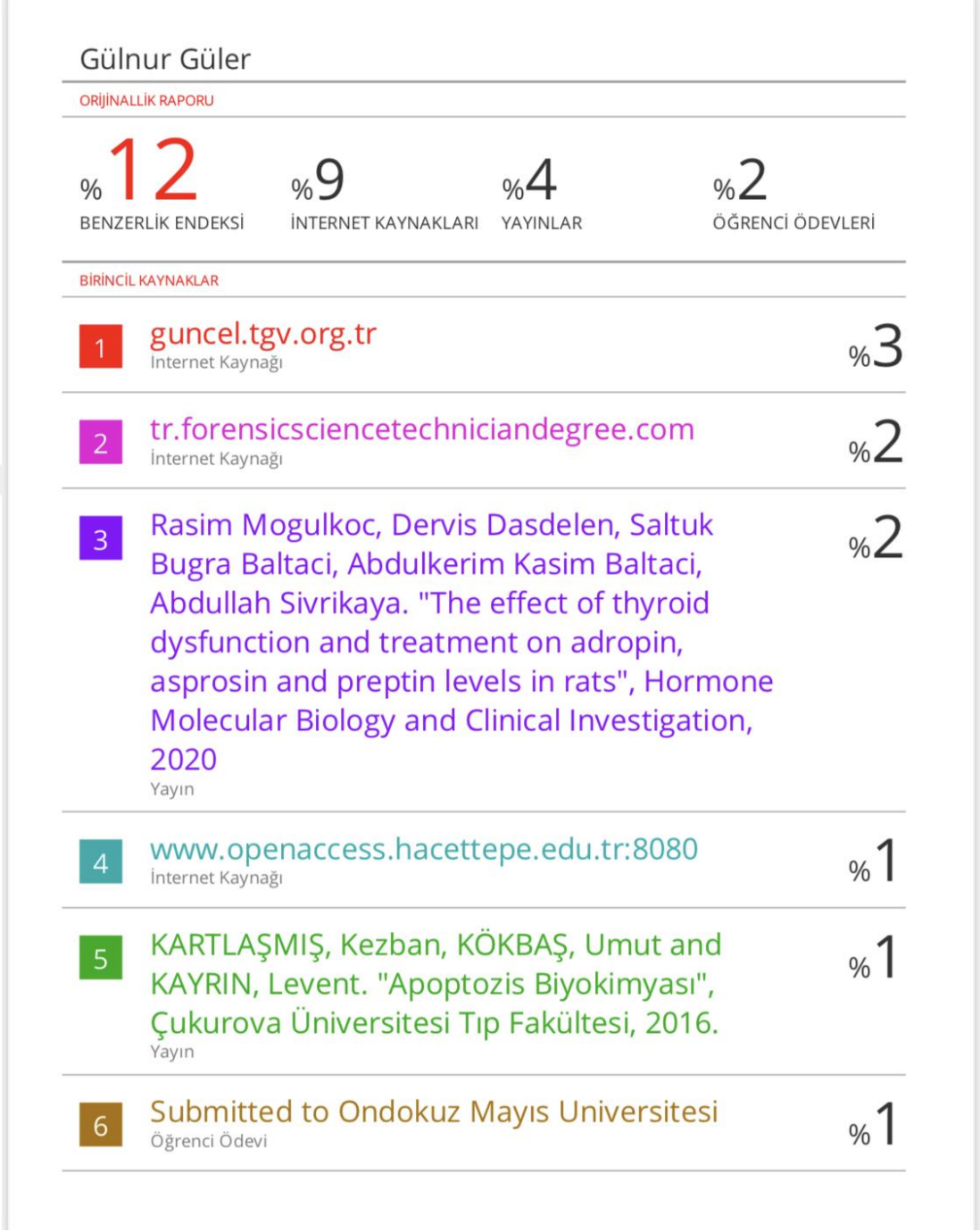
Yur F, Bayıroğlu F, Baydaş B, Belge F, 1999. Hipertiroidizm oluşturulmuş tavşanlarda glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinin araştırılması. Van Tıp Derg, 6, 2, 4-7.

Zaman J, Jeddi S, Daneshpour MS, Zarkesh M, Daneshian Z, Ghasemi A, 2015. Ischemic postconditioning provides cardioprotective and antiapoptotic effects against ischemia–reperfusion injury through iNOS inhibition in hyperthyroid rats. Gene, 570, 2, 185-90.

Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D, Weltman NY, Pol CJ, Rajagopalan V, Lee B, Gerdes AM, 2013. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 6, 5, 952-9.

Zhang Y, Rohde LH, Wu H, 2009. Involvement of nucleotide excision and mismatch repair mechanisms in double strand break repair. Current genomics, 10, 4, 250-8.

EK-B: Turnitin Raporu



Gülnur Güler

ORİJİNALLİK RAPORU

%12	%9	%4	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	guncel.tgv.org.tr İnternet Kaynağı	%3
2	tr.forensicsciencetechniciandegree.com İnternet Kaynağı	%2
3	Rasim Mogulkoc, Dervis Dasdelen, Saltuk Bugra Baltaci, Abdulkerim Kasim Baltaci, Abdullah Sivrikaya. "The effect of thyroid dysfunction and treatment on adropin, asprosin and preptin levels in rats", Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 2020 Yayın	%2
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
5	KARTLAŞMIŞ, Kezban, KÖKBAŞ, Umut and KAYRIN, Levent. "Apoptozis Biyokimyası", Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Yayın	%1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	%1