

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KAPSAİSİNİN  
KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE  
ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Fatih ERTEKİN**

**DOKTORA TEZİ**

**FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Tufan KEÇECİ**

**KONYA-2021**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KAPSAİSİNİN  
KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE  
ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Fatih ERTEKİN**

**DOKTORA TEZİ**

**FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Tufan KEÇECİ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202049 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2021**

## ÖNSÖZ

Tiroit bezi dokuların normal fonksiyonu için gerekli olan metabolizma hızını ayarlamaktadır. Tiroid hormonu vücut doku hücrelerinin oksijen kullanımını artırır, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının ayarlanmasına yardım eder. Tiroid hormonu yaşam için mutlak gerekli olmamakla beraber, yokluğunda fiziksel ve mental gerileme görülür (Noyan 2011).Tiroid hormonları, etkilerini genomik ve genomik olmayan yollar aracılığı ile gösterirler. Genomik etkilerini,  $T_3$ 'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve aktivasyonu ile gösterirlerken, genomik olmayan etkilerini birçok enzim, hormon ve mineral, glukoz taşıyıcıları, mitokondriyal proteinler ile etkileşime girerek göstermektedirler. Tiroit hormonlarının gene bağımlı olmayan etkileri plazma zarı, sitoplazma ve mitokondri gibi bazı hücre organellerinde gözlemlenir (Oetting ve Yen 2007). Tiroit hormonlarının yetersizliği, beyin de dahil olmak üzere, genel olarak tüm doku tiplerinde gelişme konusunda ciddi sorunlara neden olmakta ve sonuç olarak tüm sistem organlarının genel metabolik fonksiyonlarında bozukluklara yol açmaktadır (Sarkar 2002). Hipotiroidizm, azalmış tiroid hormon seviyeleri, istirahat halindeki enerji kullanımında azalma, kilo alımı, artmış kolesterol düzeyleri, azalmış lipoliz ve azalmış glukoneogenez ile karakterize hipometabolizma ile ilişkili bir bozukluktur (Brent 2012b).

Tiroid bezi büyümesine (guatr), hipotiroidizm (örneğin iyot eksikliği) veya hipertiroidizm (örneğin, artmış tiroksin ihtiyacı, tümör) sebep olabilir. Aktivite düşüklüğü (letarji), saç dökülmesi, kuru ve donuk saçlar, uyuşukluk ve anemi hipotiroidizmin yaygın görülen semptomlarındandır. Buna karşın, yorgunluk, kilo kaybı, açlık, sinirlilik ve ısıya karşı duyarlılık da hipertiroidizm ile ilişkilidir (Reece 2012).

Acı biberin sıcak (acı) bileşeni kapsaisin'dir ve benzer şekilde aktif türevlerine kapsaisinoidler denir. Kapsaisin için reseptör, geçici reseptör potansiyeli vanilloid alt tipi 1 (TRPV1) olarak adlandırılır (Antonious 2018).TRPV1 beyinde, duyuşal sinirlerde, dorsal kök gangliyonlarında, mesane, bağırsak ve kan damarları olmak üzere birçok yerde bulunmaktadır (Luo ve ark 2011). TRPV1'in aktivasyonu, hücre içi kalsiyum sinyalinin artmasına neden olarak, çeşitli fizyolojik etkilere yol açmaktadır (Sun ve ark 2016). Ancak, kapsaisin etkilerini yalnızca reseptöre bağlı

yolla değil, aynı zamanda reseptörden bağımsız yollarla da gösterebilir(Luo ve ark 2011). Mózsik(2018), metabolik homeostaza olumlu etkileri olan kapsaisinin faydalı etkilerinden bazılarını; kardiyovasküler disfonksiyonlar, inme, otoimmün hastalıklar, obezite, tümör, alzheimer hastalığı, steroidol olmayan anti-enflamatuar bileşiklerin yan etkileri ve diğer birçok hastalık tarafından indüklenabilen gastrointestinalmukozal hasarın önlenmesi olarak sınıflandırmıştır.

Oksidatif stres, hücrelerde olumsuz yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Oksidatif saldırı koşulları sırasında, reaktif serbest radikalleri üretilir ve bunlar, çeşitli hücrel moleküler yolların modülasyonu ile makromoleküllerde anormal modifikasyonlara neden olurlar. Bu modifikasyonlar da; kanser, ateroskleroz, diabetes mellitus, inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların patogenezinin sorumludur (Chaudhary ve ark 2019). Serbest radikal aracılı oksidatif hasar, bazı tiroid bozuklukları gibi endokrin bezlerinin otoimmün hastalıkları dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Erdamar ve ark 2008). Tiroid hormonları metabolizmasındaki bozulmalar sonucu bazal metabolik hız değişmektedir. Oksidatif metabolizma üzerindeki direk etkileri dolayısıyla, gerek hipotiroidizm gerekse hipertiroidizm durumunda oksidatif stres şekillenebilmektedir (Mancini ve ark 2012). Yapılan araştırmaların sonuçları, bir diyet takviyesi olarak kapsaisinin oksidatif stresle mücadelede yararlı olabileceğini göstermektedir (Mozsik 2018).

Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan hipotiroidizm durumunda, kapsaisin uygulamasının oksidatif stres ve hasarlarının biyobelirteçleri olan tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), nitrik oksit (NO), ve 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG) ile antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), total glutatyon (GSH) ve total antioksidan kapasite (TAS)'nin plazma düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin araştırılarak konu ile ilgili bilgilere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

"Hipotiroidizm Oluşturulan Ratlarda Kapsaisinin Kan Plazmasında Bazı Serbest Radikal ve Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkisi" isimli doktora tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve destekleri ile her zaman yanımda olan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

danışmanım Prof. Dr. Tufan KEÇECİ'ye ve Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Ailesi'ne, çalışmalarım boyunca manevi destekleri ile her zaman yanımda olan değerli eşim ve sevgili aileme, maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| SİMGELER VE KISALTMALAR ..... | vii |
|-------------------------------|-----|

|           |     |
|-----------|-----|
| ÖZET..... | xix |
|-----------|-----|

|              |     |
|--------------|-----|
| SUMMARY..... | xxi |
|--------------|-----|

## 1. GİRİŞ .....1

|                        |   |
|------------------------|---|
| 1.1. Tiroid Bezi ..... | 1 |
|------------------------|---|

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| 1.2. Tiroit Hormonları..... | 3 |
|-----------------------------|---|

|                                        |   |
|----------------------------------------|---|
| 1.2.1. Tiroit Hormonları Sentezi ..... | 3 |
|----------------------------------------|---|

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| 1.2.2. Tiroit Hormon Salgısının Düzenlenmesi ..... | 6 |
|----------------------------------------------------|---|

|                                                      |   |
|------------------------------------------------------|---|
| 1.3. Tiroit Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri ..... | 9 |
|------------------------------------------------------|---|

|                                                     |   |
|-----------------------------------------------------|---|
| 1.3.1. Genomik Etkileri (Gen Transkripsiyonu) ..... | 9 |
|-----------------------------------------------------|---|

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.2. Nongenomik Etkileri (Gene Bağımlı Olmayan Etkileri)..... | 10 |
|-----------------------------------------------------------------|----|

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1.4. Tiroit Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri ..... | 11 |
|--------------------------------------------------------------|----|

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 1.4.1. Genel Metabolizmaya Etkisi (Kalorijenik Etki) ..... | 11 |
|------------------------------------------------------------|----|

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1.4.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri ..... | 12 |
|-----------------------------------------------------|----|

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 1.4.3. Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri ..... | 13 |
|---------------------------------------------------|----|

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 1.4.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri..... | 14 |
|---------------------------------------------------------|----|

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1.4.5. Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri ..... | 15 |
|-----------------------------------------------------|----|

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1.4.6. Su ve Elektrolit Metabolizmasına Etkisi ..... | 15 |
|------------------------------------------------------|----|

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1.4.7. Tiroit Hormonunun Büyüme Üzerine Etkisi ..... | 15 |
|------------------------------------------------------|----|

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 1.5. Tiroid Hastalıkları..... | 16 |
|-------------------------------|----|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 1.5.1. Hipotiroidizm..... | 16 |
|---------------------------|----|

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1.5.2. Hipertiroidizm..... | 22 |
|----------------------------|----|

|                     |    |
|---------------------|----|
| 1.6. Kapsaisin..... | 23 |
|---------------------|----|

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1.6.1. Kapsaisin Tarihçesi..... | 23 |
|---------------------------------|----|

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1.6.2. Kapsaisin..... | 24 |
|-----------------------|----|

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 1.6.3. Kapsaisin Moleküler Yapısı ..... | 29 |
|-----------------------------------------|----|

|         |                                                              |    |
|---------|--------------------------------------------------------------|----|
| 1.6.4.  | Kapsaisin Metabolizması .....                                | 30 |
| 1.6.5.  | Hastalık Tedavisinde Kapsaisin Rolü .....                    | 31 |
| 1.6.6.  | Kapsaisin Analjezik ve Anti-inflamatuvar Etkisi .....        | 32 |
| 1.6.7.  | Kapsaisin Anti-kanserojenik Etkisi .....                     | 34 |
| 1.6.8.  | Kapsaisin Hipokolesterolemik ve Hipolipidemik etkileri ..... | 35 |
| 1.6.9.  | Kapsaisin Kardiyovasküler Etkileri .....                     | 37 |
| 1.6.10. | Kapsaisin Anti-diyabetik Etkisi .....                        | 38 |
| 1.6.11. | Kapsaisin ve Hipertansiyon .....                             | 39 |
| 1.6.12. | Kapsaisin ve Anti-obezite .....                              | 40 |
| 1.6.13. | Kapsaisin Antioksidan etkisi .....                           | 42 |
| 1.6.14. | Kapsaisin Gastroprotektif Etkisi .....                       | 43 |
| 1.6.15. | Kapsaisin Anti-bakteriyel Etkisi .....                       | 44 |
| 1.6.16. | Ürolojik Bozukluklarda Vanilloidlerin Kullanımı .....        | 45 |
| 1.6.17. | Kapsaisin ve Parkinson hastalığı .....                       | 47 |
| 1.6.18. | Osteoartrit Ağrısı Tedavisinde Kapsaisin .....               | 47 |
| 1.6.19. | Kapsaisin Etki Mekanizması .....                             | 48 |
| 1.7.    | Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller .....                  | 51 |
| 1.7.1.  | Tarihsel Boyut .....                                         | 51 |
| 1.7.2.  | Serbest Radikaller .....                                     | 51 |
| 1.7.3.  | Oksidatif Stres .....                                        | 53 |
| 1.7.4.  | Serbest Radikallerin Hastalıklardaki Rolü .....              | 55 |
| 1.7.5.  | Reaktif Oksijen Radikalleri(ROS) .....                       | 56 |
| 1.7.6.  | Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri .....                | 66 |
| 1.8.    | Antioksidan Sistem .....                                     | 70 |
| 1.8.1.  | Enzimatik Antioksidanlar .....                               | 73 |
| 1.8.2.  | Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....                       | 79 |

|                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.8.3. Antioksidan Sistemin Değerlendirilmesinde Total Antioksidan Seviyesi                                     | 80         |
| 1.8.4. Tiroit hormonları ve oksidatif stres .....                                                               | 81         |
| 1.8.5. Kapsaisin ve Oksidatif Stres .....                                                                       | 83         |
| <b>2. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>                                                                                  | <b>86</b>  |
| 2.1. Gereç .....                                                                                                | 86         |
| 2.1.1. Hayvan Materyali .....                                                                                   | 86         |
| 2.2. Yöntem.....                                                                                                | 87         |
| 2.2.1. Serum Örneklerinde Hormon Düzeylerinin Belirlenmesi .....                                                | 88         |
| 2.2.2. Plazma Örneklerinde Oksidatif Stres ile Antioksidan Sistem Parametreleri Düzeylerinin Belirlenmesi ..... | 88         |
| 2.2.3. İstatistiksel Analizler .....                                                                            | 89         |
| <b>3. BULGULAR .....</b>                                                                                        | <b>90</b>  |
| 3.1. Tiroit Hormon Düzeyleri .....                                                                              | 90         |
| 3.2. Antioksidan ve Serbest Radikal Parametreleri .....                                                         | 94         |
| <b>4. TARTIŞMA .....</b>                                                                                        | <b>100</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                                                               | <b>118</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                        | <b>120</b> |
| <b>7. EKLER.....</b>                                                                                            | <b>137</b> |
| EK-A. Turnitin Raporu.....                                                                                      | 137        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                        |                                     |
|------------------------|-------------------------------------|
| <b>ATP</b>             | Adenozin Trifosfat                  |
| <b>ATPaz</b>           | Adenozin trifosfataz                |
| <b>ADP</b>             | Adenozin Difosfat                   |
| <b>AAM</b>             | Aşırı Aktif Mesane                  |
| <b>AOX</b>             | Antioksidan                         |
| <b>BH<sub>2</sub></b>  | Dihidrobiopterine                   |
| <b>BMH</b>             | Bazal Metabolizma Hızı              |
| <b>BH<sub>4</sub></b>  | Tetrahidrobiopterine                |
| <b>CAT</b>             | Katalaz                             |
| <b>cGMP</b>            | Siklik Guanozin Monofosfat          |
| <b>CaM</b>             | Kalmodulin                          |
| <b>cNOS</b>            | Yapısal Nitrik Oksit Sentaz         |
| <b>°C</b>              | Santigrad                           |
| <b>cAMP</b>            | Siklik Adenozin Monofosfat          |
| <b>C.</b>              | Capsicum                            |
| <b>CGRP</b>            | Kalsitonin Geni İle ilişkili Peptid |
| <b>Ca<sup>+2</sup></b> | Kalsiyum                            |
| <b>CCL<sub>4</sub></b> | Karbon Tetra Klorür                 |
| <b>DNA</b>             | Deoksiribonükleik Asit              |
| <b>DPPH</b>            | 1,10-difenil-2-pikrilhidrazil       |
| <b>DIT</b>             | Diiyodotirozin                      |

|                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| <b>EDTA</b>                       | Etilen Diamin Tetra Asetik Asit |
| <b>eNOS</b>                       | Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz  |
| <b>ET-1</b>                       | Endotelin-1                     |
| <b>ET</b>                         | Euthyroidism                    |
| <b>FDA</b>                        | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi   |
| <b>FR</b>                         | Serbest Radikal                 |
| <b>Fe<sup>+2</sup></b>            | Ferröz Formdaki Demir           |
| <b>Fe<sup>+3</sup></b>            | Ferrik Formdaki Demir           |
| <b>fT<sub>3</sub></b>             | Serbest T <sub>3</sub>          |
| <b>fT<sub>4</sub></b>             | Serbest T <sub>4</sub>          |
| <b>GST</b>                        | Glutasyon Transferaz            |
| <b>G6PD</b>                       | Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz    |
| <b>GSSG</b>                       | Okside Glutasyon                |
| <b>GSH</b>                        | Redükte (İndirgenmiş) Glutasyon |
| <b>GPx</b>                        | Glutasyon peroksidaz            |
| <b>GDM</b>                        | Gestasyonel Diabetes Mellitus   |
| <b>gr</b>                         | Gram                            |
| <b>GMP</b>                        | Guanozin Mono Fosfat            |
| <b>GMBF</b>                       | Mide Mukozal Kan Akışı          |
| <b>GR</b>                         | Glutasyon Redüktaz              |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | Hidrojen Peroksit               |

|                                 |                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>HOCl</b>                     | Hipokloröz Asidi                                          |
| <b>HMG-CoA redüktaz</b>         | 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz                  |
| <b>HO·</b>                      | Hidroksil Radikal                                         |
| <b>HPLC</b>                     | Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi                      |
| <b>HIV-AN</b>                   | Ağrılı İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ile İlişkili Nöropati |
| <b>HDL</b>                      | Yüksek Dansiteli (Yoğunluklu) Lipoprotein                 |
| <b>iNOS</b>                     | İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz                        |
| <b>İTK</b>                      | İnce Tabaka Kromatografisi                                |
| <b>I</b>                        | İyot                                                      |
| <b>I<sup>-</sup></b>            | İyodid (iyodür formu)                                     |
| <b>I<sub>2</sub></b>            | Okside İyon (moleküler formda)                            |
| <b>INF- <math>\gamma</math></b> | İnterferon- $\gamma$                                      |
| <b>IL</b>                       | İnterlökin                                                |
| <b>LPS</b>                      | Lipopolisakkarit                                          |
| <b>LDL</b>                      | Düşük Dansiteli (yoğunluklu) Lipoprotein                  |
| <b>L-NAME</b>                   | NG-Nitro-L-arginin Metil Ester                            |
| <b>MPO</b>                      | Miyeloperoksidaz                                          |
| <b><math>\mu</math> :</b>       | Mikrometre= mikron                                        |
| <b>ml</b>                       | Mililitre                                                 |
| <b>MDA</b>                      | Malondialdehit                                            |
| <b>MIT</b>                      | Monoiyodotirozin                                          |

|                                           |                                       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>mg</b>                                 | Miligram                              |
| <b>MAS</b>                                | Mesane ağrısı sendromu                |
| <b>mRNA</b>                               | Haberci Ribonükleik Asit              |
| <b>MSS</b>                                | Merkezi Sinir Sistemi;                |
| <b>mg</b>                                 | Miligram                              |
| <b>NKA</b>                                | Nörokinin A                           |
| <b>NO<sub>x</sub></b>                     | Nitrit + Nitrat                       |
| <b>NaCl</b>                               | Sodyum Klorür                         |
| <b>NMDA</b>                               | N-metil-D-aspartat                    |
| <b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>         | Nitrat                                |
| <b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>         | Nitrit                                |
| <b>NO</b>                                 | Nitrik Oksit                          |
| <b>NMD</b>                                | Nörojenik mesane disfonksiyonu        |
| <b>NO<sub>2</sub></b>                     | Nitrojen dioksit                      |
| <b>Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz</b> | Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat    |
| <b>NF-κB</b>                              | Nükleer Faktör Kappa B                |
| <b>NaF</b>                                | Sodyum florür                         |
| <b>NOS</b>                                | Nitrik Oksit Sentaz                   |
| <b>Na<sup>+1</sup></b>                    | Sodyum                                |
| <b>nNOS</b>                               | Nöronal Nitrik Oksit Sentaz           |
| <b>NADPH</b>                              | Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat |

|                                  |                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>O<sub>2</sub></b>             | Moleküler Oksijen                       |
| <b>OHT</b>                       | Overthypothyroidism                     |
| <b>ONOO<sup>-</sup></b>          | Peroksinitrit                           |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | Süperoksit                              |
| <b>OA</b>                        | Osteoartrit                             |
| <b>PARP</b>                      | Poli (ADP-riboz) polimeraz              |
| <b>PI3K</b>                      | Fosfatidil İnositol 3-Kinaz             |
| <b>PVN</b>                       | Paraventriküler Nukleus                 |
| <b>PHN</b>                       | Postherpetik Nevralji                   |
| <b>PMNL</b>                      | Polimorf Nüklear Lökosit                |
| <b>PKA</b>                       | Protein Kinaz A                         |
| <b>PDN</b>                       | Ağrılı Diyabetik Nöropati               |
| <b>PUFA</b>                      | Poliansatüre yağ asitleri               |
| <b>PTU</b>                       | Propiltiourasil                         |
| <b>RTX</b>                       | Resiniferatoksin                        |
| <b>rT<sub>3</sub></b>            | Ters iyodotironin                       |
| <b>ROS</b>                       | Reaktif oksijen türleri                 |
| <b>RNS</b>                       | Reaktif Nitrojen Türleri                |
| <b>RXR</b>                       | Retinoid X Reseptörü                    |
| <b>RNA</b>                       | Ribonükleik Asit                        |
| <b>sGC</b>                       | Çözünebilir (sitoplazmik) Guanil Siklaz |

|                                |                                               |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SHT</b>                     | Subclinical hypothyroidism                    |
| <b>SHU</b>                     | Scoville Isı (Acılık) Birimleri               |
| <b>Sh</b>                      | Standart Hata                                 |
| <b>SOD</b>                     | Süperoksit Dismutaz                           |
| <b>SP</b>                      | Substans P                                    |
| <b>TT<sub>4</sub></b>          | Total tiroksin                                |
| <b>T<sub>3</sub></b>           | Triiyodotironin                               |
| <b>T<sub>4</sub></b>           | Tiroksin                                      |
| <b>TSH</b>                     | Tiroit uyarıcı (stimulan) hormon (Tirotropin) |
| <b>TBG</b>                     | Tiroksin bağlayıcı globülin                   |
| <b>TRH</b>                     | Tirotropin Salgılatıcı (releasing) Hormon     |
| <b>TT<sub>3</sub></b>          | Total triiyodotironin                         |
| <b>t-BHP</b>                   | Tert-butil Hidroperoksit                      |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$                 |
| <b>TAS</b>                     | Total Antioksidan Status                      |
| <b>TBARS</b>                   | Tiobarbiturik Asit Reaktif Maddeleri          |
| <b>TRP</b>                     | Geçici Reseptör Potansiyeli                   |
| <b>TRPV1</b>                   | Geçici Reseptör Potansiyel Vanilloid 1        |
| <b>VLDL</b>                    | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein               |
| <b>VKİ</b>                     | Vücut Kitle İndeksi                           |
| <b>Yy</b>                      | Yüzyıl                                        |

|               |                              |
|---------------|------------------------------|
| <b>5-LOX</b>  | 5-lipoksijenaz               |
| <b>8-OH-G</b> | 8-hidroksiguanin             |
| <b>8-OHdG</b> | 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine |



|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.1.1.</b> Tiroit bezine ait anatomik ve mikroskopik görünüm.....                                                                     | 1  |
| <b>Şekil 1.1.2.</b> Tiroit Bezi (Sığır).....                                                                                                   | 2  |
| <b>Şekil 1.1.3.</b> Wistar Rat'a ait tiroid bezi.....                                                                                          | 3  |
| <b>Şekil 1.2.1.</b> Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması.....                                                                         | 4  |
| <b>Şekil 1.2.2.</b> Tiroit Bezinin Uyarılması.....                                                                                             | 8  |
| <b>Şekil 1.3.1.</b> Hedef Hücrenin Tiroit Hormonu ile Aktivasyonu.....                                                                         | 10 |
| <b>Şekil 1.6.1.</b> Biberin anatomisi.....                                                                                                     | 26 |
| <b>Şekil 1.6.2.</b> Kapsaisin molekülünün kimyasal yapısı.....                                                                                 | 30 |
| <b>Şekil 1.6.3.</b> Kapsaisin TRPV1 kanalını modüle ettiğinde dahil olan patolojik mekanizmalar.....                                           | 32 |
| <b>Şekil 1.6.4.</b> TRPV1 kanallarının aktivasyonu nedeniyle gastrik mukozal kan akışının artmasının altında yattığı varsayılan mekanizma..... | 44 |
| <b>Şekil 1.6.5.</b> TRPV1'in yapısal ve fizyolojik işlevi.....                                                                                 | 49 |
| <b>Şekil 1.7.1.</b> Çevresel (eksojen) oksidatif stres kaynakları.....                                                                         | 52 |
| <b>Şekil 1.7.2.</b> Homeostaz, serbest radikal (FR) ve antioksidan (AOX) seviyeleri arasındaki denge.....                                      | 54 |
| <b>Şekil 1.7.3.</b> Oksidatif Stresli Hücre.....                                                                                               | 56 |
| <b>Şekil 1.7.4.</b> Nitrik oksit sentazın izoformları ve fonksiyonları.....                                                                    | 60 |
| <b>Şekil 1.7.5.</b> NOS ile L-arjiinin'den NO sentezi mekanizması.....                                                                         | 61 |
| <b>Şekil 1.7.6.</b> Şekil a. Sağlıklı kan damarı (a), Şekil b. Endotel disfonksiyonlu kan damarı (b).....                                      | 66 |
| <b>Şekil 1.7.7.</b> Lipid peroksidasyonunun etkileri.....                                                                                      | 68 |

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.8.1.</b> Antioksidan Molekülünün, Serbest Radikal Molekülüne Etkisi.....                                                                                    | 72 |
| <b>Şekil 1.8.2.</b> Hayvan hücrelerinde bulunan üç tip SOD.....                                                                                                        | 75 |
| <b>Şekil 3.1.1.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan serumu ortalama TSH düzeyleri.....                    | 91 |
| <b>Şekil 3.1.2.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan serumu ortalama TT <sub>3</sub> düzeyleri.....        | 91 |
| <b>Şekil 3.1.3.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan serumu ortalama TT <sub>4</sub> düzeyleri.....        | 92 |
| <b>Şekil 3.1.4.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan serumu ortalama serbest T <sub>3</sub> değerleri..... | 92 |
| <b>Şekil 3.1.5.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan serumu ortalama serbest T <sub>4</sub> değerleri..... | 93 |
| <b>Şekil 3.2.1.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama Tbars değerleri.....                | 96 |
| <b>Şekil 3.2.2.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama NO değerleri.....                   | 96 |
| <b>Şekil 3.2.3.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama 8-OHdG değerleri.....               | 97 |
| <b>Şekil 3.2.4.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama SOD değerleri.....                  | 97 |
| <b>Şekil 3.2.5.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama katalaz değerleri.....              | 98 |
| <b>Şekil 3.2.6.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama GSH değerleri.....                  | 98 |
| <b>Şekil 3.2.7.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama GPX değerleri.....                  | 99 |

**Şekil 3.2.8.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara ait kan plazması ortalama TAS değeri.....99



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.6.1.</b> Doğal ve sentetik kapsaisinoidler.....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 29 |
| <b>Tablo 1.7.1.</b> Oksidatif Stres Biyobelirteçleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 55 |
| <b>Tablo 1.7.2.</b> Reaktif Oksijen Türleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 57 |
| <b>Tablo 1.7.3.</b> Reaktif Nitrojen Türleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 58 |
| <b>Tablo 1.8.1.</b> Antioksidan Çeşitleri.....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 73 |
| <b>Tablo 2.1.1.</b> Standart Rat Yemi İçeriği.....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 86 |
| <b>Tablo 2.1.2.</b> Yemdeki Vitamin ve İz Elementler.....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 87 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumu ortalama TSH (tiroit uyarıcı hormon), TT <sub>4</sub> (total tiroksin), TT <sub>3</sub> (total triiyodotironin), fT <sub>3</sub> (serbest T <sub>3</sub> ) ve fT <sub>4</sub> (serbest T <sub>4</sub> ) düzeyleri... | 90 |
| <b>Tablo 3.2.</b> Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazmasından ölçülen oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinin düzeyleri.....                                                                                                                                  | 94 |

**ÖZET**  
T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Hipotiroidizm Oluşturulan Ratlarda Kapsaisin Kan Plazmasında Bazı  
Serbest Radikal ve Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkisi**

**Fatih ERTEKİN**  
**Fizyoloji Anabilim Dalı**  
**DOKTORA TEZİ/KONYA-2021**

Bu araştırmada, deneysel olarak propiltiourasil (PTU) aracılığı ile hipotiroidizm oluşturulan ratlara kapsaisin uygulaması sonrasında, oksidatif stresin göstergelerinden tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), nitrik oksit (NO) ve 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8- OHdG) ile antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), total glutatyon (GSH) ve total antioksidan kapasitenin (TAS) plazma düzeylerinde meydana gelen değişimlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırmada hayvan materyali olarak, sağlıklı, yaklaşık 12 haftalık, 300-350g ağırlığında, toplam 32 adet erkek Wistar Albino ırkı rat kullanıldı. Ratlar, kontrol (K), Kapsaisin (C), Hipotiroid (H) ve kapsaisin + Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. 30 gün süren deneme periyodu süresince C grubundaki ratlara her hayvan başına oral gavaj yöntemiyle 10mg/kg/gün miktarındakapsaisin uygulandı. H grubundakilere içme sularına günlük olarak % 0.05 ağırlık/hacim (W/V) oranında 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) ilave edildi. CH grubundakilere ise oralgavaj yöntemiyle 10 mg/kg/gün miktarında kapsaisinygulanıp, içme sularına ise %0.05 ağırlık/hacim (W/V) oranında PTU ilave edilmiştir. Uygulama sonunda gruplardaki deneklerden genel anestezi altında (thiopental anestezisi,40 mg/kg) ve kardiakpunksiyon ile kalpten yeterli miktardakan alınarak, plazma ve serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinden, tiroid uyarıcı hormon (TSH), total triiyodotironin (TT3), serbest T3 (fT3), total tiroksin (TT4), serbest T4 (fT4) düzeyleri ve plazma örneklerinden TBARS, NO, 8-OHdG, SOD, CAT, GSH-Px, total GSH ve TAS düzeyleri belirlendi.

Araştırmada; TSH, TT<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, Serbest T<sub>3</sub> ve Serbest T<sub>4</sub> değerleri dikkate alındığında, PTU uygulamasının H ve CH gruplarında hipotiroidizm oluşturduğu söylenebilir. H ve CH gruplarındaki serum TSH düzeyinin, kontrol (K) ve kapsaisin (C) gruplarındakinden daha fazla (p<0,05) bulunması, dokulara etkili asıl tiroit hormonları olan serum TT<sub>4</sub> ve TT<sub>3</sub> değerlerinin de hem H hem de HC gruplarındaki ratlarda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük miktarda bulunması bunu teyit etmektedir. Plazma CAT, SOD ve GSH'ın tüm gruplardaki ortalama değerleribirbirine yakın bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p>0,05). Gruplar arasındaki en yüksek plazma NO ve TAS düzeylerinin hipotiroidizm oluşturulan H grubunda olduğu (p<0,05), diğer gruplar (K, C, HC) arasında ise plazma NO ve TAS düzeylerinin önemli bir farklılık göstermediği (p>0,05) bulundu. Gruplar arasındaki en yüksek plazma GPx düzeyinin de herhangi bir uygulama yapılmayan K grubunda olduğu (p<0,05), diğer grupların (K, C, CH) arasında ise plazma GPx düzeylerinin önemli bir farklılık göstermediği (p>0,05) kaydedildi. Plazma Tbars düzeyleri dikkate alındığında ise, gruplar arasındaki en yüksek değerin hipotiroidizm oluşturulan ratlara oral gavaj yöntemiyle kapsaisin uygulaması yapılan grupta (CH) olduğu (p<0,05), diğer grupların (K, C, H) arasında ise plazma Tbars düzeylerinin önemli bir farklılık göstermediği (p>0,05) belirlendi. Araştırmadaki deneme gruplarında arasında kaydedilen en yüksek ortalama plazma 8-Hydroxy D düzeyleri H ve HC grubunda gözlemlendi, bu yükseklik diğer gruplarınkine göre (K ve C) göre önemli (p<0,05) düzeydeydi. H ve HC grupları arasında söz konusu değerler açısından bir farklılık belirlenemediği gibi (p>0,05), K ile C grupları arasında da söz konusu değerler açısından bir farklılık belirlenemedi (p>0,05).

Sonuç olarak, bu araştırmada elde edilen veriler ışığında, hipotiroidizmde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin meydana geldiği ancak, kapsaisin uygulamasınınoksidan/antioksidan dengeyi sağlamada kısmen yeterli olduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan; Hipotiroidizm; Kapsaisin; oksidatif stres; Rat



**SUMMARY**  
**REPUBLIC OF TURKEY**  
**SELÇUK UNIVERSITY**  
**HEALTH SCIENCES INSTITUTE**

**The Effect of Capsaicin on Some Free Radical and Antioxidant System  
Parameters in Blood Plasma in Rats with Hypothyroidism**

**Fatih ERTEKİN**  
**Department of Physiology**  
**PhD THESIS / KONYA 2021**

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

A total of 32 healthy male Wistar Albino rats weighing 300-350 g, approximately 12 weeks old, were used as animal material in the study. Rats were divided into 4 equal groups as control (K), Capsaicin (C), Hypothyroid (H) and capsaicin + Hypothyroid (CH). During the 30-day trial period, 10mg / kg / day capsaicin was administered to the rats in group C by oral gavage method per animal. In group H, 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) was added daily to their drinking water at a rate of 0.05% weight / volume (W / V). In the CH group, 10 mg / kg / day of capsaicin was administered by oral gavage method and 0.05% weight / volume (W / V) of PTU was added to drinking water. At the end of the application, plasma and serum samples were obtained from the subjects in the groups under general anesthesia (thiopental anesthesia, 40 mg / kg) and with cardiac puncture, sufficient amount of blood was taken from the heart. Total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free T3 (fT3), free T4 (fT4), thyroid stimulation hormone (TSH) levels were determined from serum and TBARS, NO, 8-OHdG, SOD, CAT, GSH-Px, total GSH and TAS levels were determined from plasma samples.

In the research; Considering TSH, TT4, TT3, Free T3 and Free T4 values, it can be said that PTU administration causes hypothyroidism in the hypothyroid (H) and hypothyroid + capsaicin (HC) groups. Serum TSH levels in the H and HC groups are higher than the control (K) and capsaicin (C) groups ( $p < 0.05$ ) and the fact that serum TT4 and TT3 values, which are the main thyroid hormones effective on tissues, were found to be lower in rats in both H and HC groups compared to other groups confirms this. Since the mean values of plasma catalase, SOD and GSH values in all groups were close to each other, no statistical significance could be determined between the groups ( $p > 0.05$ ). Considering plasma NO and TAS levels, the highest value among the groups was in the H group with hypothyroidism ( $p < 0.05$ ), while the plasma NO and TAS levels did not differ significantly between the other groups (K, C, HC) ( $p > 0.05$ ) found. Considering the plasma GPx levels, the highest value among the groups was in the non-treated K group ( $p < 0.05$ ), while the plasma GPx levels did not show a significant difference between the other groups (K, C, HC) ( $p > 0, 05$ ) was found. Considering the plasma Tbars levels, the highest value among the groups was in the group (CH) in which capsaicin was administered by oral gavage method to rats with hypothyroidism ( $p < 0.05$ ), it was found that plasma Tbars levels did not show a significant difference ( $p > 0.05$ ) between the other groups (K, C, H). Among the experimental groups in the study, the highest mean plasma 8-Hydroxi D levels were observed in the H and HC groups, which was significantly ( $p < 0.05$ ) compared to the other groups (K and C). No difference was determined between the H and HC groups in terms of the mentioned values ( $p > 0.05$ ), and no difference was determined between the K and C groups in terms of the said values ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, according to the data obtained in this research, it was concluded that lipid peroxidation and oxidative stress occur in hypothyroidism, but capsaicin application is partially sufficient to provide oxidant / antioxidant balance.

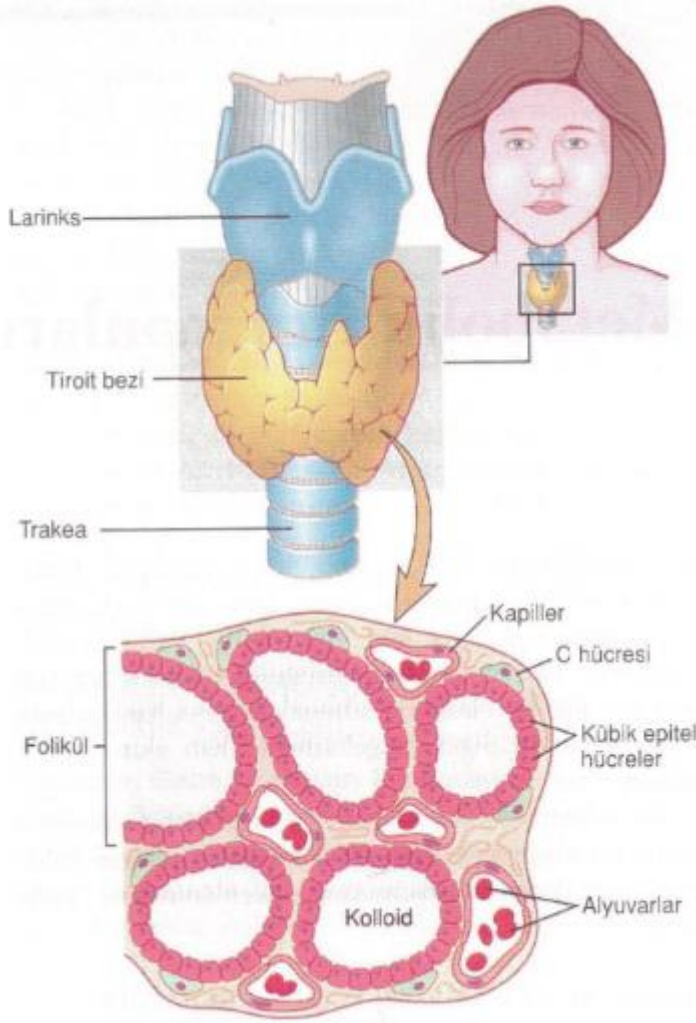
**Keywords:** Antioxidant; Hypothyroidism; Capsaicin; Oxidative stress, Rat



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, farinksin tabanından meydana gelerek tubuler bir kanal halinde boyuna doğru uzanır ve tiroglossal kanalı meydana getirir. Tiroglossal kanal, daha sonra kaybolur. Bu kanaldan oluşan tiroid bezi, larinksin hemen altında ve tracheanın başladığı yerde karşılıklı olarak sağ ve sol loblar halinde gelişir. İnsanda iki lobu birbirine bağlayan ve istmus adı verilen kısım larinks önüne doğru uzanan piramidal lobu meydana getirir (Şekil 1.1.1) (Noyan 2011).

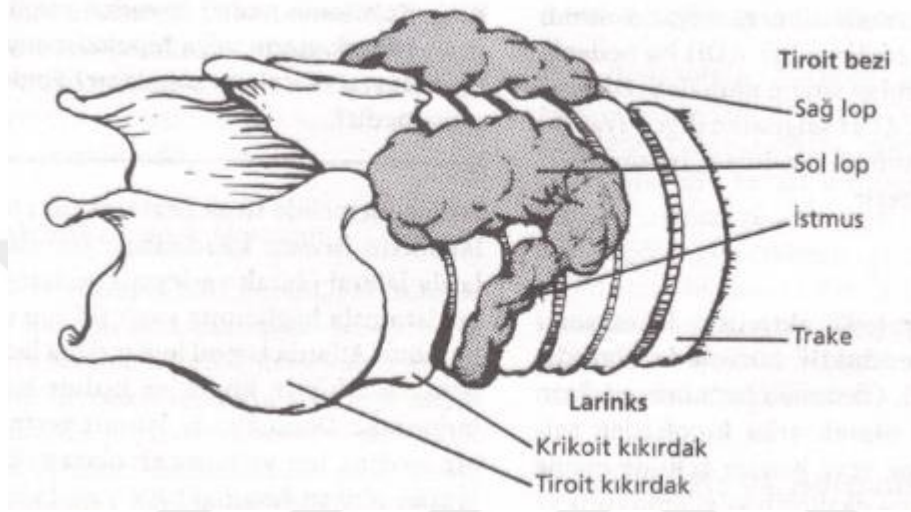


**Şekil 1.1.1.** Tiroit bezine ait anatomik ve mikroskopik görünüm (Guyton ve Hall 2016).

Memeli canlıların çoğunda tiroit bezi tracheanın üst tarafında larinksin kaudal kısmında yer alır. Sığırlarda lateral olarak yerleşmiş ve birbirlerine bir istmusla bağlanmış yassı iki lop şeklinde bulunur (Şekil 1.1.2). Atlarda lateral loplar

daha belirsiz bir istmusa sahiptir, köpek ve kedilerde ise istmus embriyonal dönemde kaybolur. Domuzlarda, istmus yerine büyük bir median lop ve buna ilave olarak iki lateral loptan meydana gelen kompakt bir yapıdadır (Reece 2012).

Ratlarda tiroid bezi; larinks'in caudalinde 4.-5. trachea halkasını örtecek pozisyonda, bilateral olarak iki lop halinde bulunur. Bu lopların her biri trachea'nın ventral yüzünde istmus ile birbiriyle birleşir (Şekil 1.1.3) (Suckow ve ark 2006).



**Şekil 1.1.2.** Tiroit Bezi (Sığır) (Reece 2012).

Tiroit bezi yetişkin bir insanda yaklaşık 20-25 gr ağırlığında en büyük endokrin bezlerden biridir (Noyan 2011). Genellikle kadınlarda erkeklerdekinden biraz daha büyüktür. Sığırlarda 21-36 gr, domuzda 12-50 gr, atta 20-35 gr, koyunda 4-7 gr, köpekte 4-15 gr kadardır (Yılmaz 1999). Fakat bu ağırlık bireysel özelliklere, beslenme şekline, cinsiyete, coğrafi duruma ve mevsime göre değişkenlik gösterir (Emirzeoğlu ve Sancak 2013). Yaklaşık 300-350 gr olan erkek Wistar ratlarda ise tiroit bezinin ağırlığı 14,0–25,8 mg civarında olduğu kaydedilmiştir (Remington ve ark 2005).

Rat gebeliği yaklaşık 21 gün sürmektedir. Fetal hayatın 9,5-10. gününde tiroid oluşumu görülmektedir (Lazzaro ve ark 1991, Kimura 1996). Bundan yaklaşık 5-5,5 gün sonra yani fetal hayatın 15-15,5. gününde dolaşımda TSH düzeyinde artış olmaktadır. Bu andan itibaren iyodun fikse edildiği ve tiroid bezinde hormon sentezinin başladığı belirlenebilmektedir (Rodríguez ve ark 1992).



**Şekil 1.1.3.** Wistar Rat'a ait tiroid bezi sol lobu (a). Tiroid bezinin histolojik görünümü (Hx&E, 200x) Okan ve ark (2015)'ndan modifiye edilmiştir (b).

Histolojik yapı itibari ile birçok küremsi folikülden oluşan tiroid bezi tek sıralı epitel hücreleri ile çevrilidir. Salgı durumuna bağlı olarak foliküllerdeki hücrelerin biçimi değişir. Tiroit bezi dinlenme halinde iken ya da az çalıştığında folikülü çevreleyen epitel hücreleri yassılaşıp folikül boşluğu genişler ve kolloit miktarı artar. Bez aktif iken folikül boşluğu küçülerek epitel hücreleri kübik hale dönüşür ve kolloit miktarı azalır (Hulbert 2000, Noyan 2011). Foliküller, folikül lümenine kolloit adı verilen koyu kıvamlı, yapışkan bir sıvı salgılar ve folikülün içi bu kolloitle doludur (Şekil 1.1.1). Kolloiti oluşturan temel madde, içinde tiroit hormonlarını da (triiodotironin ve tiroksin) içeren ve glikoprotein yapısında olan tiroglobüldür. Tiroit hormonları tiroglobülin molekülüne bağlı olarak kolloit içerisinde depo edilir (Yılmaz 1999, Noyan 2011).

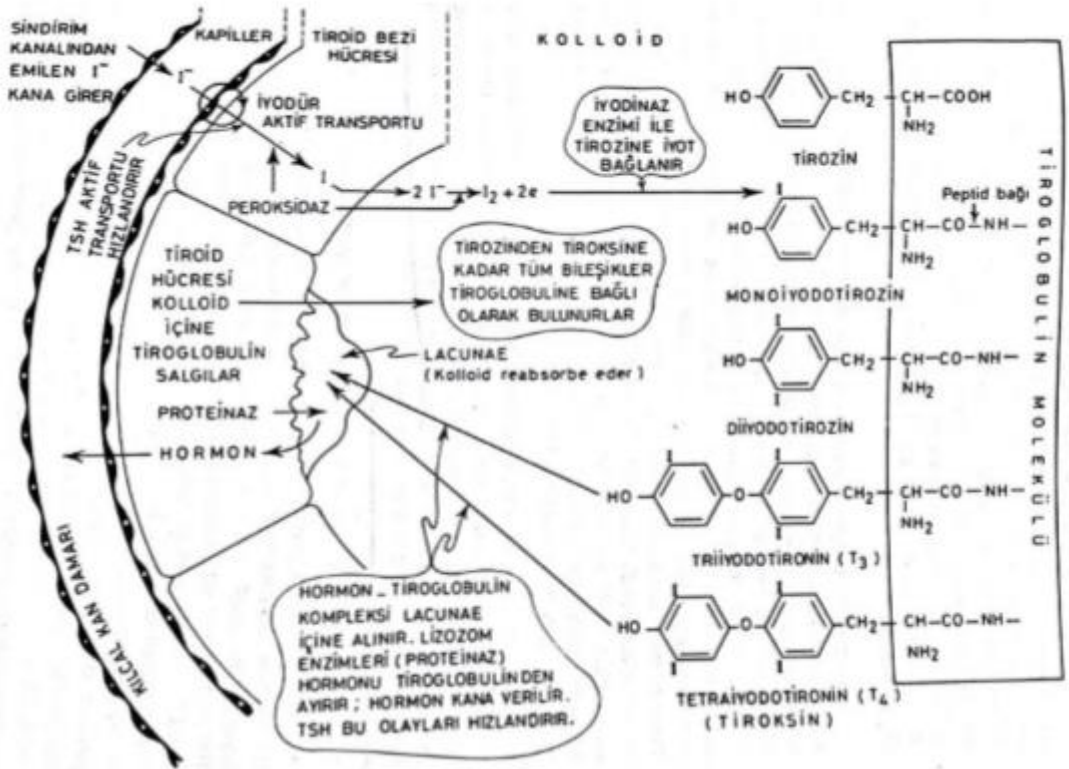
## **1.2. Tiroit Hormonları**

### **1.2.1. Tiroit Hormonları Sentezi**

Tiroid hormonları, tiroid bezinden salgılanan endojen maddelerdir. Tiroit bezinden salgılanan hormonlar; triiodotironin ( $T_3$ ), tiroksin ( $T_4$ ), ters iyodotironin ( $rT_3$ ) ve kalsitonin olmak üzere dört tanedir. Bunlardan  $T_3$ ,  $T_4$  ve kalsitonin biyolojik olarak etkin iken  $rT_3$  ise etkin değildir. Tiroit hormonlarının oluşumu ve salınımı bu hormonların olduğu yer itibariyle diğer hormonlardan farklıdır. Çünkü tiroit dışındaki hormonlar hücre içinde oluştukları halde, tiroit hormonları hücre dışında folikül boşluğundaki kolloit içerisinde meydana gelir ve yapılarında iyot bulunur (Yılmaz 1999).

Tiroit hormonlarının oluşabilmesi için gerekli olan iyot organizmada oluşmaz ve dışarıdan alınması zorunludur. Tiroksin hormonunun yeterli miktarda oluşması için, iyotun iyodür biçiminde, yaklaşık olarak yılda 50 miligram veya haftada 1 mg alınması gerekir. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından klorürle benzer şekilde kana emilirler. Normalde iyodürlerin büyük bir kısmı böbreklerden hızlı bir şekilde atılır, lakin yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroit bezinde bulunan hücreler tarafından dolaşım kanından alınıp tiroit hormonlarının sentezinde kullanılırlar (Guyton ve Hall 2016).

Tiroit hormonlarının yapımında ilk olarak Şekil 1.2.1 de gösterildiği gibi iyodürler kandan tiroit bezi hücrelerine ve foliküllere taşınır. İyot, tiroit folikül hücrelerine aktif transportla sürekli olarak taşınmaktadır. Kılcaldamarlardaki kandan gelen iyot iyonları folikül hücrelerin bazal membranına girer ve hücre içine geçer (Şekil 1.2.1). Aktif taşınma için enerjiye ihtiyaç vardır ve bu enerji de TSH'nin etkin hale getirdiği ATPaz enzimi tarafından sağlanır. Folikül hücrelerine gelen iyot iyonları hücre içinde birikir ve kan plazmasına göre 30 kat daha derişik hale gelir. Bu olaya iyot tutulması denir. Zira tiroidin en belirgin özelliği iyot tutma ve bunu aminoasitlere bağlamasıdır (Mullur ve ark 2014).



Şekil 1.2.1. Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması (Noyan 2011).

Tiroit hormonlarının sentezi sırasında substrat görevi yapan en önemli protein tiroglobulindir. Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı 335,000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein olan tiroglobulini sentezleyip folikül boşluğuna salgılar. Tiroglobulin molekülünün yapısında yaklaşık 70 tirozin aminoasidi bulunur. Tirozinler iyotla birleşerek tiroit hormonlarını oluşturan ana maddelerdir. Bu yüzden tiroit hormonları tiroglobulin molekülünün içinde oluşur. Yani tirozin aminoasitlerinin iyotla birleşmesi sonucu oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, hem yapımları sırasında ve hemde sonra foliküler kolloidde depolanırken, ihtiyaç duyuluncaya kadar tiroglobulin molekülüne bağlı beklerler (Brent 2012a).

İyodür iyonları hücreye girince bir enzim sistemi ile oksitlenerek iyot haline dönüştürülür ( $2I^- = I_2 + 2e^-$ ). Böylece iyot doğrudan tirozinle birleşebilir. Bu oksidasyon işlemi peroksidaz enzimiyle birlikte hidrojen peroksit tarafından meydana getirilir. Peroksidaz enzimi hücrenin apikal zarına bağlı olarak bulunur. Oksidasyon işleminin akabinde oluşan iyot tirozin tarafından tutulur ve mono- ve diiyodotirozinler meydana gelirler. İyodine edilmiş (iyotlanmış) iki tirozin molekülünün oksidatif olarak birleştirilmeleri ile tiroksin ve triiyodotironin meydana getirilir (Mullur ve ark 2014) (Şekil 1.2.1).

Tiroit bezinin hormon depolama yeteneği diğer endokrin bezlerle karşılaştırıldığında muazzamdır. Her bir tiroglobulin molekülü bünyesinde 30 kadar tiroksin ve az sayıda da triiyodotironin hormonu barındırır. Bu şekilde, foliküllerde depo edilen tiroit hormonları vücudun normal ihtiyacını 2-3 ay boyunca karşılar. Bu yüzden tiroit bezlerinde meydana gelen hasarlar hemen ortaya çıkmaz. Bu hormonlar bağlı bulundukları tiroglobulin molekülünden serbest kalacakları zaman kolloid pinositozis yoluyla bez hücrelerinin kolloide bakan uçlarındaki “reabsorbtion lacunae” içine alınır; lizozom enzimleri peptid bağlarını hidrolize eder ve serbest kalan hormonlar, tiroksin ve triiyodotironin, kan kılcal damarlarına verilir (Şekil 1.2.1) (Noyan 2011).

Tiroit bezinin serbest bıraktığı tiroit hormonlarının yaklaşık olarak yüzde 93’ü tiroksin hormonu, yüzde 7’si ise triiyodotironin hormonudur. Aailerleyen günlerde, tiroksin hormonunun çoğu triiyodotironin hormonu meydana getirmek üzere yavaşça diyodine olur. Sonuç olarak dokuya ulaşan ve dokularda bulunan

hücrelertarafından kullanılan anahormonu  $T_3$  oluşturur ve miktarı da, günlük olarak toplam yaklaşık 35 mikrogramdır (Guyton ve Hall 2016).

Glikoprotein yapısındaki tiroglobulin molekülünde bulunan iyotlanmış tirozinin büyük bir kısmı hiçbir zaman tiroit hormonu oluşturmaz; monoiodotirozin ve diiodotirozin olarak tiroglobulin molekülünün içinde kalırlar. Tiroglobulin molekülünün sindirimi esnasında, tiroksin ve triiodotironin tiroglobulin molekülünden ayrılırken monoiodotirozin ve diiodotirozin de ayrılır. Lakin bunlar kana salgılanmazlar ve bir deiyonidaz enzimiyle iyotları ayrılır ve ilave tiroit hormonu oluşturmak üzere bezin içinde tekrar kullanılır (Mullur ve ark 2014).

$T_3$  ve  $T_4$  kanda taşınmaları için hemen plazma proteinleriyle birleştirilir. Başlıca plazma proteini karaciğerde yapılan tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) olarak isimlendirilir. Bu protein tiroit hormonlarına karşı yüksek affinite, ancak  $T_4$ 'e karşı  $T_3$ 'ten daha büyük affinite gösterir.  $T_4$  ve  $T_3$ 'ün hemen hepsi bağlanır ancak TBG  $T_4$ 'e  $T_3$ 'e göre daha fazla affinite gösterdiğinden  $T_3$ ,  $T_4$ 'e göre daha fazla miktarda doku hücrelerine salgılanır. Herhangi bir zamanda doku hücrelerinde  $T_3$ ,  $T_4$ 'ten daha etkilidir, fakat etki süresi daha kısadır. Böylece, hücrelerin kısa ve uzun dönem talepleri  $T_4$  ve  $T_3$ 'ün farklı salgılanma ve etki özellikleriyle beraber etkin bir şekilde karşılanabilir (Reece 2012).

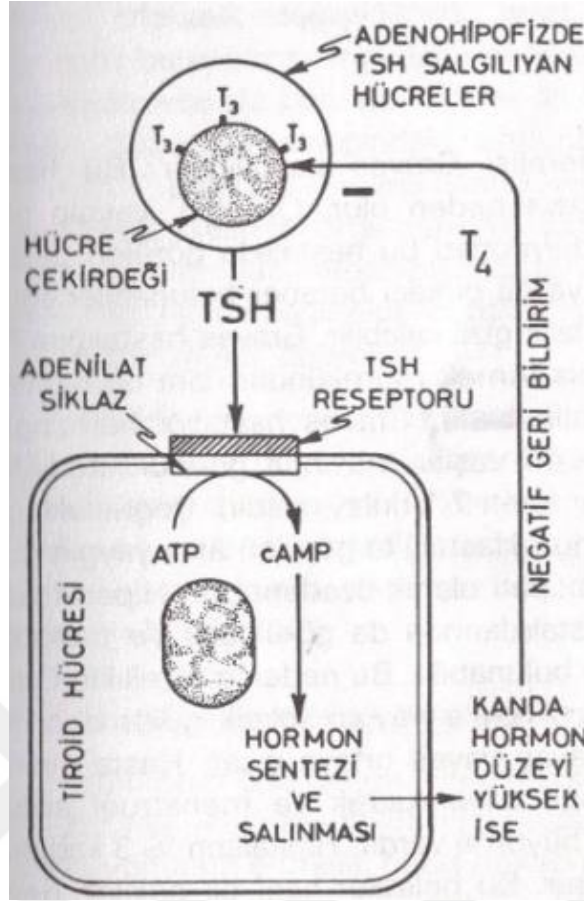
### **1.2.2. Tiroit Hormon Salgısının Düzenlenmesi**

Vücutta meydana gelen metabolik aktivitelerin normal düzeyde olması için, tiroit bezinden salgılanan tiroit hormonlarının uygun miktarda olması gerekir. Hipotalamus ve ön hipofiz bezi, özel geribildirim mekanizmaları yoluyla, salgılanan tiroit hormonlarını normal seviyelerde tutarlar(Medrano ve Hua 2016). Çeşitli yollardan sinirsel uyarılar hipotalamusu etkilemekte ve hipotalamusta bulunan nöyroendokrin hücrelerden salgılanan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) kan yoluyla adenohipofize gelerek buradan TSH (tiroit uyarıcı hormon), diğer adıyla tirotropin, salgılanmasını uyarmaktadır (Noyan 2011). TSH oluşumuna baktığımız zaman ilk olarak TRH, hipofiz hücrelerinin zarında bulunan TRH reseptörlerine bağlanır. Bu da hipofiz hücreleri içerisindeki fosfolipaz ikinci haberci sistemini aktive ederek büyük miktarda fosfolipaz C oluşumuna yol açar. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçilgliserol dahil olmak üzere birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH'nin

salıverilmesi gerçekleşir (Guyton ve Hall 2016). Tirotropinin salgılanmasının ardından tiroit bezi aktivitesi artar ve tiroglobulin molekülünden T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonları serbest kalarak kana emilir ve hücrelere taşınır (şekil 1.2.2) (Reece 2012). Tirotropin salgılanması hipotalamusun kontrolü altındadır.

Tirotropin ayrıca iyodrlerin kandan tiroite taşınımını, burada iyotun tutulmasını, organik iyotun dönüşümünü, tirozine iyot bağlanmasını tiroit hormonlarının oluşumunu ve kana verilmesini hızlandırır. Aynı zamanda tirotropin etkisiyle folikül hücreleri genişler, sayıları artar kübik biçimleri silindirik biçime dönüşür ve bu hücrelerin bilinen tüm etkinlikleri artar. Tirotropin verildikten sonra oluşan en önemli etki, yarım saatiinde tiroglobulin proteolizinin başlayarak tiroksin ve triiyodotironin hormonlarının kana geçmesidir (Mullur ve ark 2014).

Tirotropin (TSH) tiroit bezi hücreleri üzerine etkisini cAMP (siklik adenozin monofosfat) aracılığı ile yapar (şekil 1.2.2) (Yılmaz 1999, Noyan 2011). Bu etkinin meydana gelebilmesi için TSH tiroit bezi hücrelerinin bazal zar yüzeyindeki zgl TSH reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazı etkin hale getirir. Adenilat siklazın etkin hale gelmesi sonucunda tirotropin, tiroit hücrelerindeki bütün enzim sistemlerini uyarır ve bir ikinci haberci olarak görev yapan cAMP oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda cAMP bir ikinci haberci olarak davranarak, hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive eder. Sonuç, tiroidin hormon salgısında ani bir artış, hem de uzun sürede tiroidin kendi bez dokusunda büyümedir (Guyton ve Hall 2016).



**Şekil 1.2.2.** Tiroit Bezinin Uyarılması (Noyan'dan 2011)

Normal bazal metabolizma hızını korumak için tiroit hormonları belirli ölçüde salgılanır. Kanda tiroit hormonu belirli bir düzeyi aşınca tirotropin (TSH) salgılanması azalır. Bu azalma, kanda hormon miktarının ayarlanmasında “negatif geri bildirim mekanizması” ile olmaktadır. Örneğin, tiroksin salınması normalin 1.75 katına ulaştığında, tirotropin salınması hemen tamamen durdurulur (Guyton ve Hall 2016). Tiroit hormonu bu etkisini, adenohipofizde TSH salgılayan hücrelerin nükleer reseptörleri ile birleşerek yapmaktadır. Adenohipofizin tirotropin yapan hücrelerinin nükleer reseptörleri  $T_3$  tarafından işgal edilince, TSH salınması duruyor. Kanda tiroit hormonu düzeyi düşünce, nükleer reseptörlerin  $T_3$  ile işgal edilmeyen miktarı artıyor ve TSH salınması, dolayısıyla  $T_4$  salınması artıyor.  $T_4$  diğer doku hücrelerinde olduğu gibi tirotrof (TSH salgılayan) hücrelerde de deiyodinyasyon yoluyla  $T_3$  e dönüşmektedir (Noyan 2011).

### 1.3. Tiroit Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri

#### 1.3.1. Genomik Etkileri (Gen Transkripsiyonu)

Tiroit hormonları, etkilerini genomik ve genomik olmayan yollar aracılığı ile gösterirler. Genomik etkilerini,  $T_3$ 'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve aktivasyonu ile gösterirken, genomik olmayan etkilerini birçok enzim, hormon, mineral, glukoz taşıyıcıları, mitokondriyal proteinler ile etkileşime girerek göstermektedir (Oetting ve Yen 2007).

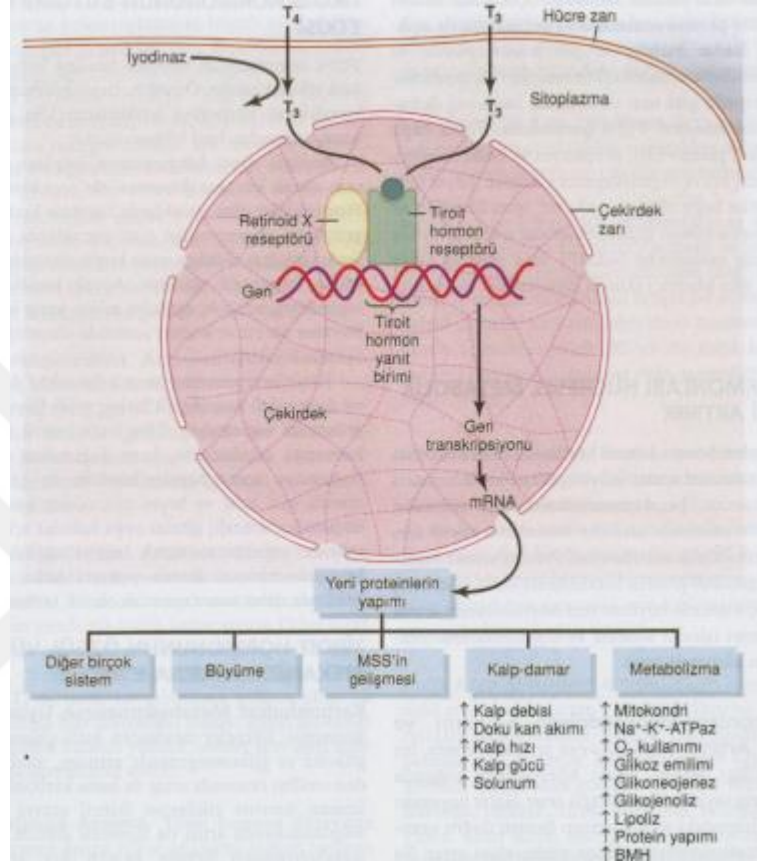
Tiroit hormonunun çekirdekteki görevinin iki önemli özelliği vardır. Birincisi; ihtimali 100'den fazla farklı tipte hücre içi proteinin yapımı için genetik mekanizmayı aktif hale getirirler. Bu proteinlerin büyük bir kısmı hemen hemen tüm vücut hücrelerinde hücre içi metabolik aktivitenin artışı sağlayan enzimlerdir. İkincisi de; tiroit hormonlarının hücre çekirdeğindeki reseptörle etkileşime girmesiyle beraber protein sentezi ya da diğer hücresel işlevlerin saatlerce, günlerce hatta haftalarca devam edebilmesini sağlamasıdır (Brent 2012a)

Tiroit hormonları yağda çözünemediklerinden hücre zarını kolayca geçerek çekirdekteki protein reseptörlerle etkileşirler. Tiroit hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu aktive etmektir (Şekil 1.3.1). Bu nedenle, vücudumuzdaki hücrelerin çoğunda, büyük miktarlarda enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddeler sentezlenir. Bütün bunların toplam etkisi, tüm vücutta işlevsel aktivitede artıştır (Mullur ve ark 2014).

Tiroit bezi tarafından salgılanan tiroksin hormonunun büyük bir kısmı triiyodotironin hormonuna dönüşür. Çekirdekteki reseptörle etkileşmeden önce, tiroksin moleküllerinin tamamına yakın kısmından, bir iyodür iyonu uzaklaştırılır ve triiyodotironin oluşur. Hücre içi tiroit hormon reseptörlerinin, triiyodotironine ilgisi oldukça fazladır (Reece 2012).

Tiroit hormonları çekirdekte bulunan proteinyapısındaki reseptörleri aktive ederler. Çekirdekte bulunan tiroit hormon reseptörleri, ya DNA iplikçiklerine bağlı olarak ya da onların hemen yakınında yer alırlar. Genellikle tiroit hormon reseptörü, DNA üzerindeki retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. Reseptörler tiroit hormonuyla bağlanınca aktif hale gelir ve özgül genlerin transkripsiyon işlemini başlatır. Sonra çok sayıda farklı tipte haberci RNA oluşur.

Bunu izleyen birkaç dakika ile saatler içinde, sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir ve yeni hücre içi proteinler oluşur. Tiroit hormonlarının etkilerinin büyük bir kısmı, bu yeni proteinlerin diğer işlevlerine ve daha sonraki enzimatik etkilerine bağlıdır (Brent 2012a).



**Şekil 1.3.1.Hedef Hücresinin Tiroit Hormonu ile Aktivasyonu.** Tiroksin ve triiyodotironin hücre zarından adenosin trifosfata bağımlı taşıyıcı aracılı taşıma işlemi ile girer. T<sub>4</sub>'ün çoğu T<sub>3</sub> oluşturmak üzere deiyodine edilir. T<sub>3</sub> hormonu, genin tiroit hormon yanıt biriminde retinoid X reseptörüyle heterodimer şeklinde bağlı olan tiroit hormon reseptörüyle etkileşir. Bu olay protein yapımını sağlayan genlerin transkripsiyonunda (okunmasında) artış veya azalmaya neden olarak hücrede tiroit hormon yanıtını oluşturur. Tiroit hormonun etkisi birçok farklı sistemin hücrelerinde görülmektedir (Guyton ve Hall 2016).

### 1.3.2. Nongenomik Etkileri (Gene Bağımlı Olmayan Etkileri)

Tiroit hormonu etkisinin nükleer mekanizmaları kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır, ancak hormonun hücresel düzeyde artan sayıda non-genomik etkileri son yıllarda fark edilmiştir (Cheng ve ark 2010). Tiroit hormonunun nongenomik etkileri, hormona yönelik nükleer reseptörlerden bağımsızdır ve plazma zarında, çeşitli organellerde, hücre iskeletinde ve sitoplazmada tanımlanmışlardır. Eylemler;

$\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Na}^{+1}$  ve glikoz gibi çözünen maddelerin taşınmasındaki değişiklikleri, protein kinaz C, cAMP'ye bağlı protein kinaz ve mitojenle aktive olan protein kinaz dahil olmak üzere çeşitli kinazların aktivitelerindeki değişiklikleri içerir (Coria ve ark 2012).

Tiroit hormonlarının, gen transkripsiyonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, gene bağlı olmayan hücresel etkileri dakikalar içerisinde ortaya çıkar (Hiroi ve ark 2006). Bu etkiler protein sentezindeki değişikliklerle açıklanamayacak kadar hızlıdır ve gen transkripsiyon ve translasyon inhibitörlerinden etkilenmezler. Bu çeşit etkileri kalp ve hipofiz gibi bazı dokularda iyi bilinmektedir (Mullur ve ark 2014).

#### **1.4. Tiroit Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri**

##### **1.4.1. Genel Metabolizmaya Etkisi (Kalorijenik Etki)**

Tiroit hormonlarının en belirgin etkisi, hemen bütün dokuların bazal metabolizma hızını, ısı üretimini ve oksijen tüketimini artırmasıdır. Bu hormonların hücrelerin oksijen kullanımını artırmaya kalorijenik etki denir (Todini 2007).

Tiroit hormonlarının vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisi mitokondrilerin sayısının ve aktivitesinin artmasıdır. Tiroit bezinden salgılanan  $\text{T}_4$  ve  $\text{T}_3$  mitokondrilerin sayısını ve zarlarındaki geçirgenliği artırır. Tiroksin veya triiyodotironin bir hayvana uygulandığı zaman, vücut hücrelerinin çoğunda mitokondri enzimlerinin aktivitesinin artması sonucu, mitokondrinin sayısı ve büyüklüğü artar. Hatta hayvanın metabolizma hızındaki artış ile beraber aynı doğrultuda mitokondrilerin toplam yüzey alanı da artar. Bu nedenle tiroksinin ana işlevlerinden biri, hücresel işlevler için gerekli olan enerjiyi sağlamak için ATP(adenozin trifosfat) oluşum hızını artırmak amacıyla mitokondri sayı ve aktivitesini artırmaktır (Mullur ve ark 2014).

Tiroit hormonlarının vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından ikincisi ise, hücre zarından iyonların aktif transportunun artmasıdır. Tiroit hormonları hücre zarından iyonların aktif transportunu artırır. Tiroit hormonlarına cevap olarak aktivitesi artan enzimlerden biri  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ 'dır. Aktivitedeki bu artış sonucu, sodyum ve potasyumun her ikisinde bazı dokuların hücre zarlarından taşınması artar. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini artırdığından, tiroit hormonu vücudun metabolik hızını artırmaktadır. Tiroit hormonu ile hücrelerin

birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir; bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır (Guyton ve Hall 2016).

Bu etkiler sonucunda ısı üretimi, bazal metabolizma hızı, oksijen kullanımı artar, beden ısısı yükselir ve fazla kalori oluşur. Bu etkiye bağlı tipik belirtilerde; aşırı terleme ve sıcağa dayanıksızlıktır (Yılmaz 1999). Hücrelerdeki bazal metabolizma hızının artışı ve oksijen kullanımı her dokuda aynı olmayıp birbirinden az çok değişir. Örneğin, karaciğer ve kas dokuda oksijen kullanımı en yüksek düzeyde olmasına rağmen beyin, akciğer, dalak, testis, retina, lenf düğümleri ve uterus gibi dokularda çok düşük düzeyde ya da hiç yoktur. Bunların dışında kalan bütün dokulara tiroit hormonlarının etkisi ile oksijen kullanımı ve dolayısıyla bazal metabolizma hızı insanlarda %40-60 kadar artabilir. Sözü edilen bu dokulara tiroit hormonlarının kalorijenik etkisinin olmamasının nedeni olarak bu dokuların mitokondrilerinde tiroit hormonu reseptörlerinin bulunmaması gösterilmektedir (Yılmaz 1999).

Hipertiroidizm durumunda bazal metabolizma hızı normalin %60 ile %100'ü kadar arttığı, hipotiroidizm durumunda ise bazal metabolik hızın %35 ile %40 kadar azaldığı belirtilmektedir (Bianco ve ark 2005). Nitekim, Klieverik ve ark (2009a) ratların toplam enerji tüketiminin hipertiroidizm durumunda %38 oranında arttığını, hipotiroidizm durumunda ise %10 azaldığını ve bu değişimlerin fiziksel aktiviteden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

#### **1.4.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkileri, bu hormonların genel metabolik etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Çünkü protein oluşumunun artması nedeniyle özgül enzimlerin, mitokondrilerin oluşumu ve etkinliği de artar. Bunlarda diğer metabolik olayları hızlandırır (Noyan 2011).

Tiroit hormonlarının protein metabolizmasına etkisi hormonun az ya da çok salınmasına bağlı olarak değişir. Söz konusu hormonlar normal düzeyde salındıklarında hemen bütün dokularda protein ve özel enzimlerin oluşumu artar ve azotlu ürünlerin atılması azalır. Bu etki kısa sürede ribozomlarda, daha uzun sürede ise gen düzeyinde protein oluşumunu artırır. Ayrıca hipotiroidili hastalarda ve deney hayvanlarına düşük dozlarda tiroit hormonları verildiğinde aynı durum

gözlemlenebilir. Hormon etkisiyle artan enzim etkinliği sonucunda protein oluşumu artarken, diğer yandan yıkımı da artar, fakat protein oluşumu protein yıkımından daha fazladır(Yılmaz 1999).

Tiroit hormonları aşırı salındığında (hipertiroidi) ve yüksek oranda ağızdan verildiklerinde (peros) öncelikle karbonhidratlar ve yağların hızla yanmasına neden olur ve bu protein koruyucular azalınca da proteinlerin, enerji için kullanımı zorunlu hale gelir. Protein yıkımının artması idrarda fazla azot çıkarılmasına neden olur. Dışardan besin alımı aynı ölçüde artırılmazsa olumsuz bir azot dengesi gelişir, kişi ağırlık yitirir ve zayıflar (Yılmaz 1999). Kaslardaki katabolik etki bazen öylesine şiddetli olur ki, kaslar zayıflar ve tirotoksik miyopati arazı belirir (Noyan 2011).

#### **1.4.3. Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri**

Tiroit hormonları lipid metabolizmasının hemen hemen her evresini (sentez, mobilizasyon ve parçalanma) etkiler. Fakat lipidlerin parçalanması üzerinde daha çok etkilidirler. Bu nedenle tiroit hormonu fazlalığında lipid depoları azalır ve kandaki lipid düzeyi düşer. Tiroit hormonları yağ dokuda lipolizi arttırır. Bu etkisini adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarmakla ve dokuları diğer lipolitik maddelere (örneğin katekolamin, büyüme hormonu, glukagon) karşı duyarlı hale getirmekle yaparlar. Tiroit hormonları lipoliz sonucu meydana gelen ve kanda derişimi artan serbest yağ asitlerinin okside olmalarını da hızlandırırlar (Yılmaz 1999, Noyan 2011).

Tiroit hormonlarının lipid metabolizmasına olan klasik etkileri, kolesterolün kan plazmasındaki derişimini düşürmeleridir. Bu hormonlar karaciğerde kolesterol oluşumunu artırır, oluşan kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü, safra ile bağırsaklara geçişini ve buradan da dışkı yoluyla çıkarılmasını hızlandırır. Kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, tiroit hormonu ile uyarılan karaciğer hücrelerindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin sayısının artması, bunun sonucunda düşük yoğunluklu lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaştırılması ve sonunda bu lipoproteinlerdeki kolesterolün karaciğer hücreleri tarafından salgılanmasıdır (Guyton ve Hall 2016). Böylece kolesterolün kan plazmasındaki düzeyini düşürür. Nitekim tiroit hormonları fazla salındığında ya da yüksek oranda dışarıdan verildiğinde kolesterolün yıkımı ve vücuttan dışarı atılması, oluşumundan

daha fazla olduğu için kanda genellikle kolesterol aşırı ölçüde azalır (hipokolesterolemi). Buna karşın tiroit hormonlarının salgılanmasındaki azalma, kanda kolesterol düzeyini yükseltir ve karaciğerde aşırı yağ birikimine neden olur. Uzun süreli hipotiroidizmde plazma kolesterolündeki büyük artış genellikle ileri derecede aterosklerozla birlikte seyreder (Guyton ve Hall 2016). Normal insanda plazma kolestrol düzeyi 150-250 mg/100ml'dir. Tiroid hormonu yetersizliğinde (miksödema ve kretinizm) plazma kolestrol düzeyi 400-700 mg/100ml'ye ulaşabilir. Hipertiroidizmde ise 120mg/100 ml'ye düştüğü görülür (Noyan 2011).

#### **1.4.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri**

Tiroit hormonları karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyandırır. Bu işlevini genellikle başta insülin ve katekolaminler olmak üzere diğer hormonların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini değiştirerek dolaylı olarak yapar. İnsülinin etkisini güçlendirerek, hatta salgılanmasını artırarak glikozun sindirim sisteminden emilimini, hücre içine girişini ve hücrede tutulumunu artırır (Yılmaz 1999).

Tiroit hormonları, karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında glikojenolizi (glikojenin glikoza parçalanması) artırarak kan glikoz düzeyini artırır (hiperglisemi). Bu yükseliş başlangıçta glikozüriye bile neden olabilir. Ancak sonradan katabolizmanın ve epinefrin salınmasının artması nedeniyle, karaciğer glikojeni tükenir ve kan glikoz düzeyi normal seviyesine iner. Tiroit hormonlarının karbonhidrat metabolizması üzerinde doza bağımlı ters bir etkisi de mevcuttur. Örneğin, düşük dozda tiroit hormonları, insülin varlığında sıçanlarda glikojen sentezini arttırırken, yüksek dozda tiroit hormonları karaciğer glikojeninin glikoza parçalanmasını hızlandırır (Noyan 2011).

Tiroit hormonları glikozun intestinal absorpsiyon hızını, yağ dokusu ve kaslar tarafından, alınma hızını arttırırlar. İnsülinin parçalanması üzerinde de etkilidirler ve yüksek dozda tiroit hormonları, insülin yıkımını arttırırlar. Hipotiroidizm halinde insülin yıkımı azalır. Hipertiroidili hastalarda insüline duyarlılık genellikle azalır, hipotiroidizmde ise duyarlılık artar (Duckworth ve ark 1998). Klieverik ve ark (2009b) ratların hipotalamik PVN'larına T<sub>3</sub> uygulamasının ardından plazma glukoz

seviyesinin yükseldiğini ve karaciğer glukoz üretiminin dolaşımdaki glukoregülatör hormon konsantrasyonlarından bağımsız olarak, sempatik sinir sistemi aracılığıyla da kontrol edildiğini açıklamışlardır.

#### **1.4.5. Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri**

Tiroit hormonları organizmada birçok enzimin sentezini artırmaktadır. Bu sebeple, tiroid hormonlarında meydana gelen artışlara bağlı olarak enzimlerin ve koenzimlerin yapısına giren vitaminlere olan ihtiyaç da artmaktadır (Noyan 2011). Tiroit bezinin aktivitesi arttığında, eş zamanlı alınan vitamin miktarı da artırılmazsa, nispi bir vitamin yetersizliği oluşabilir (Guyton ve Hall 2016).

#### **1.4.6. Su ve Elektrolit Metabolizmasına Etkisi**

Tiroit hormonları böbreklerden potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırır, böbrek işlevini kolaylaştırır ve sidikle fazla su çıkarılmasına neden olur. Böylece hücre dışındaki mukoproteinleri azaltarak bedende fazla su alıkonulmasını önler, kanın sıvı kesimini artırır (Yılmaz 1999).

Tiroit hormonlarının yetersizliğinde böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su yitirilmesi azalır. Bu yüzden organizmada fazla su ve tuz alıkonulduğundan vücutta toplam sıvının artmasına karşın, damarlar içindeki sıvı ve sodyum düzeyi normalden daha düşüktür. Toplam kan hacminin ve serumdaki sodyumun normalden az olmasının nedeni bağdokuda hıyaluronatların artması sonucunda hücreler arası sıvıdaki ozmotik basıncın yükselmesi ile su ve sodyumun burada birikerek kan hacminde azalma yapmasıdır. Hipotiroidizmde, özellikle hücreler arasında müköz bir sıvı birikir ve miksödem oluşur. Bu durum hipotiroidinin başlıca belirtisi olarak sıklıkla görülür (Yılmaz 1999).

#### **1.4.7. Tiroit Hormonunun Büyüme Üzerine Etkisi**

Tiroit hormonunun büyüme üzerine hem genel hemde özgün etkileri vardır. Kurbağalardaki başkalaşım (metamorfoz) tiroit hormonlarının bu tür etkisine güzel bir örnektir (Yılmaz 1999, Guyton ve Hall 2016).

İnsanda tiroit hormonunun büyüme üzerine etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroidizmlili çocuklarda büyüme hızı

önemliölçüde geri kalır. Hipertiroidizmli çocuklarda ise, erken yaşlarda çocuğun oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığından ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve kişinin sonunda ulaşacağı erişkin boyu aslında kısalmıştır (Yılmaz 1999, Guyton ve Hall 2016)

Tiroit hormonlarının önemli bir işlevi de, fetal yaşamda ve doğumdan sonrası dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişimini hızlandırmasıdır. Eğer fötüs yeterli miktarda tiroit hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce, hemde doğumdan sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Doğumdan sonraki dönemlerde ya da birkaç hafta içinde özel tiroit sağaltımı uygulanmazsa çocuk ömür boyu, zihinsel olarak geri kalır (Yılmaz 1999, Guyton ve Hall 2016).

## **1.5. Tiroid Hastalıkları**

### **1.5.1. Hipotiroidizm**

Hipotiroidizm, ilk olarak ondokuzuncu yüzyılın sonlarında doktorların tiroitin cerrahi olarak çıkarılmasının gözlerin etrafındaki dokuların, ellerin, yüzün, ayakların şişmesine neden olduğunu gözlemlemesiyle teşhis edilmiştir. Bu nedenle hipotiroidizmin tam gelişmiş ifadesi miksödem olarak bilinir. Yetişkin miksödem, Gull'un 1874'te tanımlamasına kadar ciddi bir dikkatten kaçmıştır. Bunun tanıdık endemik kretinizmi andıran, ancak yetişkin yaşamında ortaya çıkan bir durum olması, Gull'u en çok etkileyen şey olmuştur. Ord ise 1873'te miksödemin (mukus şişmesi; myx Yunanca kelimedir müsin ve ödem şişlik anlamına gelir) isim babası olmuştur. İki hastanın otopsisinde Ord, cildin ve subkutan yağın mukoza şişmesini keşfetmiş ve bu değişiklikleri tiroit bezinin fonksiyonunda azalma veya bezin atrofisi ile ilişkilendirmiştir. Tiroit bezinin cerrahi olarak çıkarılmasından kaynaklanan bozukluk (kaşeksi strumipriva) ise Reverdin (1882) ve Kocher (1883) tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraları miksödem büyük bir ilgi uyandırmış ve 1883'te Londra Klinik Derneği hastalığı incelemek ve bulgularını bildirmek için bir komite atamıştır. Londra Klinik Derneği tarafından(1888) yayınlanan komite raporu, miksödemin klinik ve patolojik yönleri hakkında bugün bilinenlerin önemli bir bölümünü içermektedir (Wiersinga 2010).

Hipotiroidizm, tiroit hormonlarının optimal seviyenin altındaki dolaşım düzeyleri nedeniyle kaynaklanan fizyolojik bozuklukları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Hipotiroidizm, kan tiroit hormon düzeylerindeki azalma, dinlenme durumundaki enerji harcamasının azalması, kilo alımı, artmış kan kolesterol seviyeleri, azalmış lipoliz ve azalmış glukoneogenez ile karakterize hipometabolizma ile ilişkilidir (Brent 2012b).

Genellikle T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün yapımı için gerekli olan iyotun eksikliğine bağlı olarak meydana gelen hipotirizm, tiroit hormonu hastalıklarının iyi belgelenmiş olanıdır. Bu durum, iyot eksikliği olan toprakların olduğu alanlarda olağan bir sorun olarak rastlanılır (Medrano ve Hua 2016). Organizmada tiroit bezi kaynaklı (primer hipotiroidi), hipofizeal kaynaklı (sekonder hipotiroidizm), hipotalamus kaynaklı (tersiyer hipotiroidi) veya periferik tiroit hormonları yetersizliğine bağlı olarak gelişen ve tiroit hormonlarının eksikliği veya yokluğu ile karakterize olan hipotiroidizmde, bazal metabolizma hızı yavaşlamaktadır. Bebeklerde ve çocukluk evresinde tiroit hormonu yetersizliğine bağlı olarak kretinizm, yetişkinlerde ise miksödem olarak karşımıza çıkmaktadır (Yılmaz 1999, Schmid ve ark 2006, Noyan 2011).

Hipotiroidizm guatrılı ve guatırsız olarak görülebilir. Hipotiroidizm, iyot yetersizliği, guatr oluşturan maddeler, antitiroit ilaçlar ve tiroit yangılarına bağlı olarak geliştiğinde guatr ile birlikte ortaya çıkar. Bu nedenle bunlara guatrılı hipotiroidizm denir. Guatırsız hipotiroidizm ise nedeni bilinmeyen tiroit köreliminde, tiroitin çıkarılmasında ya da radyoaktif iyot uygulamasından sonra oluşan hipotiroidizmlerde ve ön hipofiz yetersizliği gibi durumlarda söz konusudur (Brent 2012b).

Kretinizm genellikle doğuştan tiroit bezi yokluğuna yahut gelişmemiş olmasına bağlıdır. Ender görülen bir nedeni de tiroksin sentezinde görevli enzimlerden birisinin yokluğudur. Kretin çocuk küçüktür; büyümemiş ve gelişmemiştir. Zekası da gelişmemiştir. Derisi kalın, kaba görünlü ve kurudur. Saçları seyrek, kalın ve kurudur (Noyan 2011).

Miksödem tiroit bezinin yetişkin insanda atrofisi, tümör sonucu bez dokusunun tahribi, ya da kanda tiroit dokusuna karşı otoimmün maddelerin

bulunması sonucu, bezin yangısı (tiroiditis) gibi nedenlere bağlı olabilir (Yılmaz 1999).

Dünyada iyot yetersizliği primer hipotiroidizmin başlıca sebepleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte her 3500-4000 yeni doğumda bir bebek tiroit disgenезisi, ektoпik tiroidi veya atireozis nedeniyle konjenital hipotiroidizmlі olarak dünyaya gelmekte ve bu durum mentalgerilik, büyüme ve gelişme bozukluklarına yol açmaktadır. Bir diğer hipotiroidizm durumu ise, iyot yetersizliğinin görülmediği ülkelerde sıkça karşılaşılan, tiroit bezine lenfosit infiltrasyonunun artmasına bağlı olarak tiroit bezinin uzun sürede harabiyetine yol açan kronik otoimmün kökenli Hashimoto tiroidi hastalığıdır (Vanderpump 2011).

Tiroit hormonu yetersizliğinin çeşitli vücut yapılarında ve sistemlerinde meydana getirdiği değişiklikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

#### **Hipotiroidizmin sinir sistemine etkisi**

Fötal yaşam sırasında ya da doğumda tiroit hormonu yetersizliği varsa, merkezi sinir sisteminin gelişmesi kusurlu olur. Nöronlar, dentrit ve aksonlar iyi gelişmez. Miyelin ve kan damarları gelişmesi kusurludur. Doğumdan hemen sonra tedavi edilmez ise, kalıcı bozukluklara neden olur ve şahısta infantil bir beyin teşekkül eder. Hipotiroidizmin en belirgin arazi entelektüel fonksiyonlarda yavaşlıktır (Noyan 2011). Bellek zayıflığı, kendi başına bir şeye karar verme ve yapma yeteneksizliği, kavrama noksanlığı gibi zihinsel ve düşünsel fonksiyonlarda gerilemeye sık rastlanır. İleri derecede hipotiroidizmde mental yetersizlik bunamaya kadar gidebilir ve yaşlı hastalarda yaşlılık bunaması (senile demantia) olarak yanlış değerlendirilebilir. Hipotiroidizmlі şahıslar fazla soğuğa maruz kalma, enfeksiyöz hastalıklara yakalanma, yaralanma, sakinleştirici ilaçlar alma gibi durumlarda komaya girebilirler (Yılmaz 1999).

#### **Hipotiroidizmin kardiyovasküler sisteme etkileri**

Tiroit hormonunun kalp üzerine inotropik ve kronotropik etkileri bulunmaktadır. Hipotiroidizmde bu etkilerin yokluğu nedeniyle, kalbin pompaladığı kan miktarında azalma olur. Bu etkiler ve periferik kan damarları direncinin artması sonucu dokulardan kan akım miktarı azalır. Deri damarlarında vazokonstriksiyon nedeniyle deri solgun ve soğuktur. Bu değişimler ile kalbin kasılım gücüne bağlı

olarak sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız basıncı düşer, dolaşım yavaşlar, dolaşım süresi ise uzar (Yılmaz 1999).

Tiroit hormonları yetersizliği kan lipid düzeyinin artmasına, bu da ateroskleroz ve arterioskleroza neden olabilir. Hipotiroidizmde kan basıncı genellikle normal olmasına karşın, oluşan arterioskleroz nedeniyle kan basıncını yükseltebilir (Noyan 2011).

### **Hipotiroidizmin sindirim sistemine etkileri**

Hipotiroidizmde iştah azalır, hastalar az besin alırlar. Buna rağmen hastaların kilo almalarının nedeni, hidrofilik olan mukopolisakkaritlerin dokularda depo edilmesidir. Bağırsaklarda peristaltik hareketler azalır ve genellikle kabızlık oluşur. Sindirim kanalında fazla gaz oluşur ve karın gaz ile gerilebilir. Bağırsaklarda B<sub>12</sub> vitamini Emilimi azalır ve bu nedenle serumda B<sub>12</sub> düzeyi düşüktür. Bu durum, intrinsik faktör verildiğinde düzelir. Özür intrinsik faktör yetersizliğinde olduğuna göre asıl neden mide mukozasının körelmesidir (Noyan 2011). Hastaların bir bölümünde midedeki parietal hücrelerine karşı kanda dolaşan antikörler belirlenir. Pernisiyoz aneminin birincil hipotiroidi ile birlikte oluşu, birincil hipotiroidinin gelişiminde otoimmunitenin önemli rol oynadığını kanıtlamaktadır. Bazı olguların bir kesiminde kalın bağırsak genişlemesi (miksödem megakolonu) görülebilir (Yılmaz 1999).

### **Hipotiroidizmin deri üzerine etkileri**

Diğer dokularda olduğu gibi deride de mukopolisakkaritlerin, özellikle hıyaluronik asidin, toplanması ve bu bileşiklerin beraberinde su tutmaları sonucu ödem şekillenir. Bu ödem sıvısı müsin tabiatında maddeler taşıdığından jelimsi bir yapıdadır ve şişliğin üzerine parmakla basıldığında parmak izi bırakmaz. İleri derecede hipotiroidili hastalarda dokularda ve deride meydana gelen ödem çok yaygın olur ve hastanın özellikle yüzü ve gözlerinin altı iyice şişmiş bir görünüm alır. Bu duruma miksödema adı verilir. Ödem yalnız yüzde değil, el ve ayakların üzerinde, köprücük kemikleri üzerindeki çukurlukta, dilde, yutak ve gırtlak mukozalarında da bulunur. Yüz genellikle yuvarlaktır ve bakışlar anlamsızdır. Göz kapakları fazla ödemli olduğundan, gözler yarı kapalı görülür (Noyan 2011).

Derinin şişkin görünümü ile birlikte rengi soluktur. Bazal metabolizma hızının yavaşlaması, kılcal damarların büzülmesi nedeniyle deri kan dolaşımı azalır. Deriye yeterli kanın gelmemesinden dolayı deri soğuk ve soluktur. Hipotiroidide sık görülen anemi derinin soluk rengini daha da artırır. Kanda karoten düzeyinin çok artması derinin sarı renkte görünümüne neden olur. Ter ve yağ bezlerinin salgıları azaldığından, deri yağsız ve kurudur. Elle dokunulduğunda deri pütürlü ve serttir (Yılmaz 1999).

Saçlar ve bedendeki kıllar, kuru, kaba, kolay kırılabilir ve dökülür. Saç dökülmesi genellikle alından başlar. Özellikle kaşların dış uçtan dökülmesi sık görülen bulgudur. Sakallar seyrekleşir, tırnaklar kolay kırılır ve çok yavaş uzar. Hipotiroidizmin nedeni hipofiz bezindeki bozukluk ise, normal olarak pigmentli olan bölgelerde, örneğin meme başı etrafında, pigment kaybı bulunabilir. Hipotiroidizmin nedeni tiroit bezindeki bozukluk ise (tiroprivik hipotiroidizm) pigment kaybı olmaz (Noyan 2011).

#### **Hipotiroidizmin böbrek fonksiyonuna etkisi**

Böbrek kan akımı ve glomerüllerden süzülen süzüntü azalır. Buna bağlı olarak bir günde oluşan idrar miktarı da azalır. Tiroit hormonları ile sağaltım yapıldığında bu belirtiler kaybolur. Bazı olgularda idrarda az miktarda protein bulunabilir (proteinüri). Bir yandan suyun böbreklerden yeteri kadar atılmaması, öte yandan dokular arasında toplanan mukopolisakkaritlerin fazla su tutması nedeniyle vücut su miktarı artar (Yılmaz 1999).

#### **Hipotiroidizmin kan yapıcı sisteme etkisi**

Hipotiroidizmde kanda çeşitli değişiklikler görülebilir. Dokuların metabolizma hızı azaldığından oksijen ihtiyacı da azalmıştır. Bunun sonucu hematokrit değerinde azalma ve hafif bir anemi bulunabilir. Bu anemi normositik ve normokromiktir. Daha az rastlanan bir anemi tipi makrositik anemidir ki, B<sub>12</sub> vitamini yetersizliğine bağlıdır (Noyan 2011). Yetersiz besin alımı ve yetersiz emilim sonucunda oluşan folik asit yetersizliği de makrositer hipokrom anemiye yol açabilmektedir. Hipotiroidizmde aklorhidya bulunduğuna göre, demir emilimi de aksamış olabilir ve dolayısıyla demir eksikliğinin de anemiye katkısı bulunabilir. Akyuvarlar ve trombositler genellikle normaldir (Yılmaz 1999).

### **Hipotiroidizmin reproduksiyon sistemine etkisi**

Tiroit hormonu seksüel gelişimi ve yavru yapma fonksiyonunu etkiler. Hipotiroidizm tiroit bezindeki yetersizlikten geliyorsa (tiropriyik hipotiroidizm) ve çocukluk çağında bu hastalık mevcut ise, seksüel fonksiyonlar gelişmez. Erişkin kadında tiropriyik hipotiroidizm şekillenmiş ise, libido azalır ve ovulasyonu önler. Projesteron salgılanması aksadığından menstrual kanama düzensizdir ve fazla kanama görülür. Bu bozuklukların luteinize edici hormon (LH) salgılanmasındaki aksaklığa bağlı olabileceği bildirilmiştir (Noyan 2011). Hipotiroidizmde fertilité azalır ve yavru atma sık görülür. Erkeklerde hipotiroidizm seks isteğinin azalmasına, impotansa ve semende sperma azlığına neden olabilir. Hipotiroidizmde steroid hormonların (testesteron ve östradiol) metabolizmasında değişiklikler olur. Bu hormonları bağlayan plazma globülini azalır ve bağlanmış hormon miktarı azalırken bağlanmamış hormon miktarı artar (Yılmaz 1999).

### **Hipotiroidizmin solunum sistemine etkisi**

Pleura boşluğunda sıvı birikimi olur ve biriken bu sıvı çok seyrek de olsa nefes darlığı yapacak kadar artabilir. Ayrıca maksimum solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalır. Hastalığın çok ilerlediği durumlarda solunum kaslarının miksödemli hastalığı, solunum merkezinin yetersiz çalışmasına, alveolar ventilasyonun azalmasına ve karbondioksit birikimine yol açar. Bu da miksödem komasının gelişimine katkıda bulunur (Yılmaz 1999).

### **Evcil hayvanlarda hipotiroidizm**

Evcil hayvanlarda da önemli bir sorun olan hipotiroidizm, özellikle orta ve büyük ırk köpeklerde sıklıkla görülmektedir (Reece 2012). Ayrıca, özellikle iyot eksikliği olan yörelerde ekonomik yönden önem taşıyan sığırlar ve koyunlar gibi çiftlik hayvanlarında da hipotiroidizmin oldukça önemli olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Yazıcı 2019).

Hipotiroidizm tanısı için, anamnez, klinik belirtiler ile kandaki T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin bilinmesi yeterlidir. Klinik belirtilere köpek dışında diğer ergin hayvanlarda pek rastlanılmaz. Köpeklerde yaygın olarak görülen hipotiroidizm koşullarında, tiroit hormonlarının sentezinin ve salgısının bozulması, metabolik hızın azalmasına yol açar; kediler, atlar ve diğer büyük evcil hayvanlar gibi diğer

türlerde belirtiler daha hafif geçebilir (Medrano ve Hua 2016). Tiroit hormonları yetersizliğinde köpek genellikle hareketsiz ve uyuşuktur. Bu hareketsizlik kilo artmasına ve aşırı yağlanmaya neden olur. Deri ve kıllarda değişimler oluşur. Deride aşırı pigment birikimi nedeniyle özellikle burun üstü ve kuyruk altında gözlemlenen pigmentasyon, kuru ve pürüzlü deri tipiktir. Derinin dermis ve subkutis katmanında müsin birikimine de rastlanılır. Deride patolojik bozukluklar oluştuğunda kan yuvarlarının sedimentasyon hızı artabilir. Kıl dökülmesi nedeniyle oluşan seyrekleşme daha çok sürtünmeye açık olan boyun ve kuyruk bölgesinde daha belirgindir (Todini 2007).

Serum kolesterol düzeyi 400-900ng/dl'ye yükselir ya da bunun üstüne çıkar. Lipit metabolizmasının azalması ve kolesterolün bağırsaklardan atılmaması sonucunda lipitlerin safra asitleri ve diğer bileşiklere dönüşümüyle hiperkolesterolemi meydana gelir. Hipotiroidili köpekler beden ısını normal sınırlar içinde tutamaz ve bu yüzden sıcak yerlerde kalmayı sever ve hayvanda fazlaca titreme görülür. Hormon yetersizliği kalp-damar sistemini de etkiler ve kalp atım sayısı azalır. Ciddi hipotiroidizm olgularında ve uzun süren hiperlipidemi sonucunda koroner ve beyin damarlarında ateroskleroz oluşur. Kızgınlık dönemlerinde cinsel isteğin zayıflaması, sperma üretiminin bozulması ve kabızlık dikkati çeker. Uzun süren ağır hipotiroidizm olgularında miksödem de gelişir. Karaciğerde yağ birikimi, büyüme görülür ve köpeğin karnı genişler (Yılmaz 1999).

### **1.5.2. Hipertiroidizm**

Kanda yüksek düzeyde tiroit hormonu bulunması ile karakterize olan hipertiroidizm, dinlenme durumundayken enerji harcamasının artması, kilo kaybı, düşük kan kolesterol düzeyleri, artmış lipoliz ve glukoneogenez ile karakterize hipermetabolik bir durumu desteklemektedir (Brent 2008).

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

## **Evcil hayvanlarda hipertiroidizm**

Evcil hayvanlarda hipertiroidizm, hipotiroidizm kadar yaygın değildir. Öte yandan, aşırı  $T_4$  ve  $T_3$  sentezi ile salgılanması, klinik hipertiroidizme (Aiello 2013) ve metabolik hızın artmasına yol açar (Medrano ve Hua2016).

Tiroit urları nedeniyle ya tiroit hormonlarının sentezi ve salgılanması artar ya da tirotropin salgılanması fazlalaşır. Hipertiroidizm ergin kedilerde daha çok görülür ve çok nodüllü hiperplazi ile başlar, sonra kötü huylu urlara dönüşür. Polidipsi ve poliüri bazı hipertiroidili kedilerde görülmektedir. Defekasyon sıklığı ve dışkı miktarındaki artış da kedilerin yaklaşık yarısında görülen bir belirtidir (Yılmaz 1999).

Köpeklerde birincil hipertiroidi genellikle kötü huylu urlar nedeniyle gelişir ve elle yoklandığında tiroit ele gelir. Hasta köpeklerde polifaji olmasına rağmen, zayıflama dikkati çeker. Diğer belirtiler güçsüzlük, yorgunluk, sinirlilik, huzursuzluk, sıcağa karşı dayanma gücünün azalması ve poliüridir. Sağaltım amacıyla antitiroit ilaçlar denenebilir. Tiroitin erken çıkarılmasıyla denetim sağlanır. Tiroit çıkarılırsa dışarıdan tiroit hormonları verilmelidir. Metastazlı olgularda tiroit bezinin çıkarılması yararsızdır. Geviş getirenlerde tiroiditi ve neoplazi çok seyrek olduğu için hipertiroidizme ender rastlanır (Yılmaz 1999).

### **1.6. Kapsaisin**

#### **1.6.1. Kapsaisinin Tarihçesi**

Kapsaisin, kırmızı veya acı biberin ana bileşenidir. Dünyadaki değişik mutfak kültürlerinde önemli bir yere sahip olan ve yaygın olarak kullanılan kırmızı biberler, yiyeceklerin tatlandırılması, renklendirilmesi ve muhafaza edilmesinin yanı sıra, tıbbi amaçlar için de uzun bir kullanım geçmişine sahiptirler (Yemiş ve ark 2004). Kırmızı biber Hint mutfağında yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yüzden uluslararası kamuoyunda anavatanının Hindistan olduğu gibi yanlış bir algı vardır. Ancak, biberin anavatanı Tropik Amerika'dır (Duman ve ark 2002). Hindistan'da da chilli olarak bilinen kırmızı acı biber, dünyada ilk kez Meksikalılar tarafından 7000 yıl önce yetiştirilmeye başlanmıştır ve chilli Meksika kökenli bir sözcüktür. Aztek yazıtlarında bu bitkiden söz edilmektedir (Verit ve ark 2001).

Amerika keşfedilmeden önce diğer coğrafik kıtalarda bilinmeyen biber, Amerika'yı keşfeden Christopher Colombus tarafından Avrupa'ya getirildikten sonrapopüler olmuştur. Yerliler tarafından “axi” veya “aji” olarak ifade edilen kırmızı renkli bu meyve “red pepper, kırmızıbiber” olarak isimlendirilmiştir (Yemiş ve ark 2004).

Biber tarihsel kronolojiyle bakıldığında 1493'de İspanya'ya, 1548'de İngiltere'ye, 1585'de ise Orta Avrupa'ya girmiştir (Duman ve ark 2002). Biberin 17. yy.'da Portekizliler tarafından Avrupa'dan Hindistan'a götürüldüğü düşünülmektedir. 16. yy.'da Osmanlı İmparatorluğu döneminde, Orta Avrupa ülkeleri ile kurulan yoğun işbirliği nedeniyle, biber önce İstanbul'a getirilmiş daha sonra ise İstanbul'dan Anadolu'nun diğer yerlerine yayılmıştır (Verit ve ark 2001). Biber, zaman içinde dünyanın tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında hızla yayılıp yerleşmiştir. Ayrıca zamanla toprak, iklim, yetiştirme koşulları, seçme veya doğal hibrit gibi etkenler ile şekil, büyüklük, renk, acılık ve aroma karakteristikleri farklılaşmış değişik biber türleri oluşmuştur (Yemiş ve ark 2004).

#### **1.6.2. Kapsaisin**

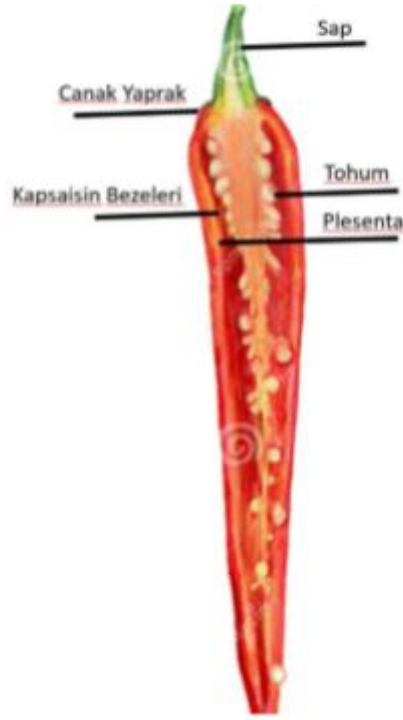
Kapsaisin, patlıcangiller (Solanaceae) familyasına ait olan kırmızıbiberden elde edilir. En yaygın kırmızıbiber türleri Capsicum (C.) annuum ve C. frutescens'dir. C. annuum “İspanyol Biberi” ya da “Paprika”, C. frutescens ise “Çili” olarak adlandırılmaktadır. C. frutescens türü, C. annuum türüne göre daha acıdır. Ülkemizde çoğunlukla C. annuum türü üretilmektedir (Demiray ve Tülek 2012).

Kırmızıbiberlerin aktif bileşenlerinden biri olan kapsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), ilk olarak 1816'da Bucholz tarafından kristal formundakışmen saflaştırılmış ve 1876'da bu maddeye kapsaisin adını veren Thresh (Bode ve Dong 2011) tarafından saf kristal formunda izole edilmiştir(Reddy ve ark 2018). Nelson 1919'da kapsaisinin yapısını kısmen çözmüş ve bileşik ilk olarak 1930'da Späth ve Darling tarafından sentezlenmiştir (De Witt 1999).Kosuge ve Inagaki (1961) ince tabaka kromatografisinin (İTK) geliştirilmesi ile acılık uyarıcı özelliği birbiriyle ilişkili iki komponent belirlemişler ve komponent karışımına “kapsaisinoid” adını vermişlerdir (Poyrazoğlu ve ark 2005). Kapsaisinoidler;kapsaisin, dihidrokapsaisin,

nordihidrocapsaisin, homokapsaisin analoglarını ve nonanoik asit vanilyalamid, dekanolik asit vanilyalamid homologlarını kapsar (Antonious 2018).

Kapsaisin (8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), vanilamine dallı zincirli yağ asidi eklenmesiyle oluşmaktadır ve biberin plasentası, kapsaisin biyosentezi için ana bölgedir. Kapsaisin, büyük miktarlarda, tohumları tutan plasenta dokusunda, iç zarlarda ve daha az ölçüde, capsicum bitkilerinin meyvelerinin diğer etli kısımlarında bulunur. En yüksek kapsaisinkonsantrasyonu tohumların eklendiği iç duvarın beyaz özünde bulunmasına rağmen, tohumların kendileri herhangi bir kapsaisin üretmezler (Srinivasan 2016). Kırmızıbiberin anatomik yapısı Şekil 1.6.1’de gösterilmiştir.

Kapsaisinoidler kırmızıbiberde bulunma miktarlarına göre majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kapsaisin ve dihidrokapsaisin majör kapsaisinoidler olarak isimlendirilirken; nordihidrocapsaisin, homokapsaisin ve homodihidrocapsaisin ise minör kapsaisinoidler olarak isimlendirilmektedir. Majör kapsaisinoidlerin tat ve sinirlere olan etkisi, minör kapsaisinoidlerin etkisinin iki katıdır. Kırmızıbiberde bulunan başlıca kapsaisinoidlerin acılık düzeyleri ve kimyasal formülleri Tablo 1.6.1’de verilmiştir. Kırmızıbiberde en çok bulunan ve en önemli acılık maddesi olan bileşen kapsaisindir. Kırmızıbiberin terapötik etkinliğini araştıran çalışmalarda genellikle kapsaisin üzerinde durulmaktadır (Şener ve Şahin 2010, Luo ve ark 2011).



**Şekil 1.6.1.** Biberin anatomisi (Bilir 2020).

Kapsaisin kırmızıbiberde yeşilbiberden iki üç kat daha fazladır. Farklı biber türlerindeki (*Capsicum frutescens*, *annuum* ve *chinese*) kapsaisin içeriği 0.22-20 mg/g arasında değişmektedir. Acının oluşumu kapsaisinoidlerin alkil zincirinin uzunluğu ile ilişkilidir. Zincir uzunluğuna göre değişen acılıklarda; kapsaisin, dihidrokapsaisin, nordihidrokapsaisin, homokapsaisin, homodihidrokapsaisin çeşitleri bulunur (Antonious 2018). Yapılan çalışmalar ile kırmızıbiberin Hindistan'da kişi başına günde 2,5 g, Tayland'da 5 g ve Meksika'da 20 g tüketildiği rapor edilmiştir. Amerika ve Avrupa'da ise kişi başına günlük kapsaisin tüketiminin 1,5 mg civarında olduğu tahmin edilmektedir (Oyagbemi ve ark 2010).

Kapsaisin ve dihidrokapsaisin, ham biber meyve özlerindeki baskın kapsaisinoidlerdir, ancak her birinin konsantrasyonları genotipler arasında değişmiştir. Nordihidrokapsaisin, kapsaisin ve dihidrokapsaisin ile karşılaştırıldığında her zaman çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. *Capsicum frutescens*'in meyvelerindeki nordihidrokapsaisin konsantrasyonları ortalama  $0.1 \mu\text{g g}^{-1}$  taze meyvedir. Bu düşük konsantrasyon nedeniyle, birçok araştırmacı tarafından biber meyve ekstraktlarından nordihidrokapsaisin ve diğer kapsaisin analoglarını ölçmek için az sayıda çalışma ve çaba harcanmıştır. Bu da biber genotiplerinin

taranmasını iki göze çarpan kapsaisinoid, kapsaisin ve dihidrocapsaisine yönlendirmiştir (Antonious2018).

Toplam kapsaisinoid seviyeleri ile biber keskinliği arasında doğrudan bir ilişki vardır. Beş keskinlik seviyesi, Scoville Isı (acılık) Birimleri (SHU) kullanılarak sınıflandırılır. SHU ölçeği, kapsaisin ve dihidrocapsaisinkonsantrasyonlarının bir fonksiyonu olarak chillipeppers veya diğer baharatlı yiyeceklerin keskinliğinin (baharatlı ısı) bir ölçümüdür. Testin uygulanışında organoleptik değerlendirme metodu kullanılmaktadır (Batchelor ve Jones 2000). Bu subjektif test, acı tat yoğunluğunu kayıt eden beş eğitimli bireyden oluşan bir panelle gerçekleştirilir. Numuneler acılık saptanmayana kadar seyreltilir ve seyreltme miktarı Scoville Isı(Acılık) Birimi (SHU) olarak ifade edilir. SHU, (1) keskin olmayan (0–700 SHU), (2) hafif keskin (700–3000 SHU), (3) orta derecede keskin (3000–25,000 SHU), (4) aşırı keskin ( 25.000-70.000 SHU) ve (5) çok keskin (> 80.000 SHU) (Weiss 2002).Saf kapsaisin 16x106 SHU ve saf dihidrokapsaisin 15x106 SHU acılığa sahiptir. Mumsu bileşiğe sahip lipofilik renksiz kokusuz bir kristalin olan Nordihidrokapsaisin 9.100.000 SHU'ya sahiptir (Reyes-Escogido Mde ve ark 2011). Kapsaisinoidlere ait bağıl oran, kimyasal yapı ve acı tatlarının derecesini ifade eden Scoville dereceleri Tablo 1.6.1 de gösterilmiştir (Thomas ve ark 1998).

Kırmızıbiberin acılığını belirlemede kullanılan objektif yöntem ise kapsaisin ve kapsaisinoidlerin miktarlarının belirlenmesidir. Miktar belirlemede kullanılan en yaygın yöntem ise kromatografik yöntemlerdir. Bu hususta özellikle yüksek basınçlı sıvı kromatografisinden (HPLC) faydalanılmaktadır. HPLC ile çok küçük partiküller bile ısıya maruz kalmadan ayrışabilmektedir (Günşen 2016). Kırmızıbiberin içerdiği kapsaisinoid miktarı, o biberin türünü belirlemede kullanılabilecek önemli bir ölçüttür. Kapsaisinoid içeriği %0.4 ve üzeri olanlar “çili” (*C. frutescens*), daha az içerenler ise “kapsikum” (*C. annum*) olarak adlandırılmıştır (Kadalkal ve ark 2011). Kırmızıbiber türlerine göre 9 kapsaisinoid miktarı 0.22 – 20 mg/g aralığında değişmektedir (Şener ve Şahin 2010). Türlerin içeriğindeki kapsaisinoid miktarı farklılık göstermesine rağmen türlerdeki kapsaisin ve dihidrokapsaisin oranları bellidir. *C.annuum* türünde 1/1 ve *C. frutescens* türünde 2/1 oranında kapsaisin / dihidrokapsaisin bulunmaktadır ve *C. frutescens* türü daha acıdır (Demiray ve Tülek

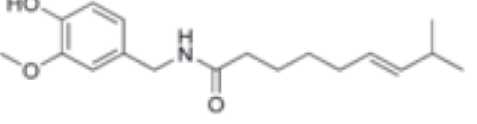
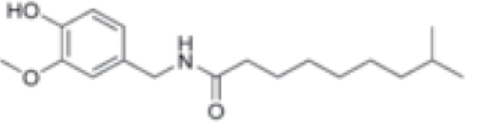
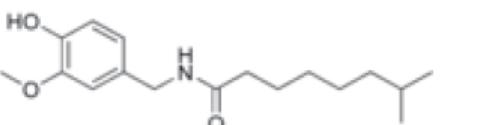
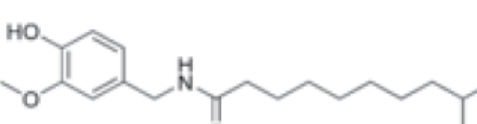
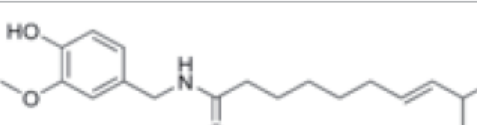
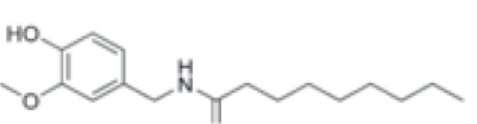
2012). Biberlerin boyutları göz önüne alındığında küçük olanların çoğunlukla daha acı olduğu belirtilmektedir (Verit ve ark 2001).

Son zamanlarda, CH-19 tatlı biberlerde, kapsinoidler olarak adlandırılan başka bir kapsaisin analogları kataloğu belirlenmiştir (Lang ve ark 2009). Kapsinoidler, kapsaisinoidler ile benzer bir yapı (yağ asidi ile vanilil alkolde bir alifatik hidroksil grubu) taşıyan kapsiat, dihidrokapsiat ve nordihidrokapsiat, vb. içerir (He ve ark 2009). Bununla birlikte, her iki grup bileşiğindeki merkezi bağlantı farklıdır. Kapsaisinoidler için bir amid kısmı iken, kapsinoidler için bir ester kısmıdır (Barbero ve ark 2010). Kapsaisinoidlerle (capsaicinoids) karşılaştırıldığında, kapsinoidler (capsinoids) daha az keskindir (Bernard ve ark 2008). Hem kapsaisinoidler hem de kapsinoidler, analjezi, antikanser, antiinflamasyon, antioksidan ve anti-obezite aktiviteleri gibi geniş farmakolojik özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Sasahara ve ark 2010).

Kapsaisinin “ısı hissi”, kapsaisinin “geçici reseptör potansiyel vanilloid alt aile üyesi 1 (TRPV1)” iyon kanalı reseptörlerine bağlanmasından kaynaklanır. Kapsaisin ayrıca TRPV1'in bir modülatörü olarak bilinir (Reyes-Escogido Mde ve ark 2011). Kapsaisinin birçok fizyolojik sistemde yararlı olduğu kanıtlanmıştır ve Şekil 1.6.3'de gösterildiği gibi ağrı, kanser, diyabet, obezite, bulaşıcı hastalıklar ve enflamatuvar hastalıklar gibi birçok durumda tedavi amacıyla kullanılabilir. Birçok farmakolojik ve ağrı araştırma çalışması, çeşitli fizyolojik sistemlerde (kardiyovasküler, solunum ve idrar) kapsaisinin çoklu etkilerini göstermiştir (Brito ve ark 2014).

Dünyada yaygın olarak kullanılan kırmızı biberlerin acılığının temel sebebi kapsaisin bileşiğidir (Latchman ve ark 2001). Kapsaisinoid bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesini L-fenilalanin oluşturur. Başlangıç mekanizmasında sinnamik asit ve onun türevleri de yer almaktadır. Bu mekanizma pek çok aşamadan oluşmakta olup, içerisinde pek çok detay bulunmaktadır. Farklı enzimlerin özellikleri ve kontrol mekanizmaları kapsaisinoidlerin karakteristik kompozisyonu şeklindedir. Kapsaisinoid bileşikler % 90 olarak tüm biberde, % 40 oranında meyvede ve % 10 oranında ise tohumda bulunur (Balbaa ve ark 1968).

**Tablo 1.6.1.** Doğal ve sentetik kapsaisinoidler (Şener ve Şahin 2010).

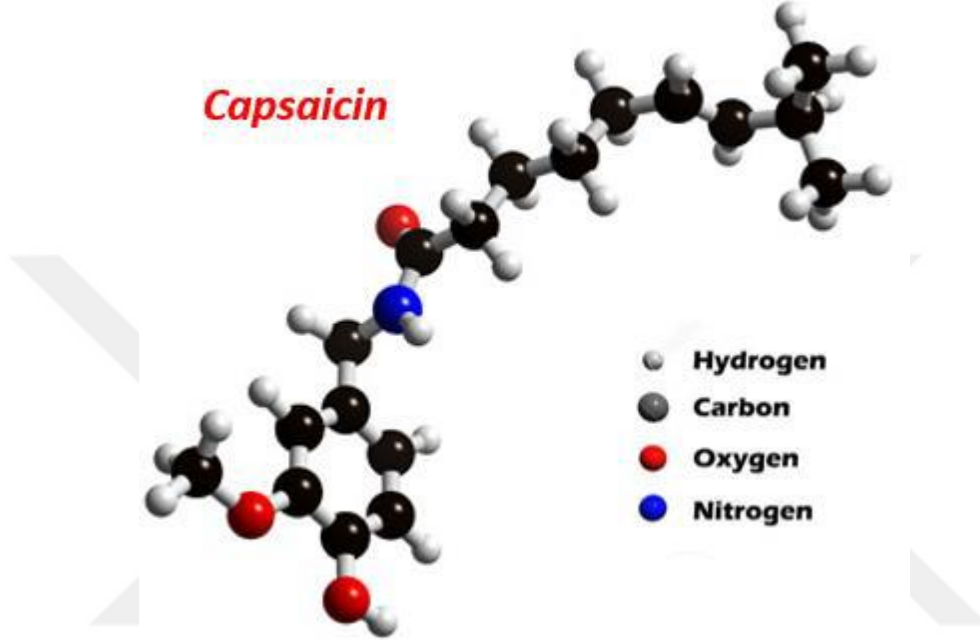
| Kapsaisinoid          | Bağlı oran | Scoville acı derecesi | Kimyasal Yapı                                                                        |
|-----------------------|------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapsaisin             | 69%        | 16,000,000            |    |
| Dihidro-kapsaisin     | 22%        | 15,000,000            |    |
| Nordihidro-kapsaisin  | 7%         | 9,100,000             |    |
| Homodihidro-kapsaisin | 1%         | 8,600,000             |   |
| Homokapsaisin         | 1%         | 8,600,000             |  |
| Nonivamid             |            |                       |  |

### 1.6.3. Kapsaisinın Moleküler Yapısı

Kapsaisin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), kimyasal formülü  $C_{18}H_{17}NO_3$  olan acı, yakıcı, beyaz ve kokusuz proalkaloid bir maddedir (Şekil 1.6.2). Molekül Ağırlığı: 305,41 g olan kapsaisinın, erime derecesi 57-66 °C arasındadır. Alkolde, kloroformda ve benzende çözünür, karbon disülfitte az çözünür ve soğuk suda neredeyse hiç çözünmez ( 25 °C’de 10,3 mg/L) (HSDB 2006).

Saf bir madde değildir, bazı amidlerin karışımı halindedir (Arın 2018). Kapsaisin güçlü bir alkaloid olup soğuğa ve ısıya karşı dirençlidir, biber pişirildiğinde ve dondurulduğunda da aktivitesini kaybetmez (İşlek 2009).

Her bir kapsaisinoidin kimyasal yapısı, uzun bir hidrokarbon zinciri ve bir polar amid grubu eklenmiş bir vanilloid grubu (bir hidroksil ve bir metil grubu ile aromatik bir halka) içerir(O'Neill ve ark 2012).Vanilloid grubu, biyolojik aktiviteyi belirleyen vanilin, öjenol ve zingerone gibi vanilloid familyasının diğer doğal bileşikleri arasında yaygındır (Hayman ve Kam 2008).



Şekil 1.6.2. Kapsaisin molekülünün kimyasal yapısı (Bilir 2020).

#### 1.6.4. Kapsaisin Metabolizması

Kapsaisinoidler, %85 oranında intragastrik olarak emilir, genel dolaşıma ve ekstra hepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar kapsaisinoidlerin P450 enzimleri tarafından; asit-amid bağının hidrolizi ve oluşan vanililaminin oksidatif deaminasyonu, vanilil halkasının muhtemelen epoksidasyon yoluyla hidroksilasyonu, hidroksil halkasının bir elektron oksidasyonu ile fenoksi radikallerinin ve kapsaisinoid dimerlerinin oluşumu ve yan zincirin terminal karbonunun oksidasyonu gibi yollarla metabolize edildiğini göstermiştir. Sıçanlarda yapılan in-vivo ve insituçalışmalarda kapsaisin mide ve ince bağırsaklardan hızlı bir şekilde absorbe edildiği gözlenmiştir (Archer ve Jones 2002, Hwang ve ark 2010).

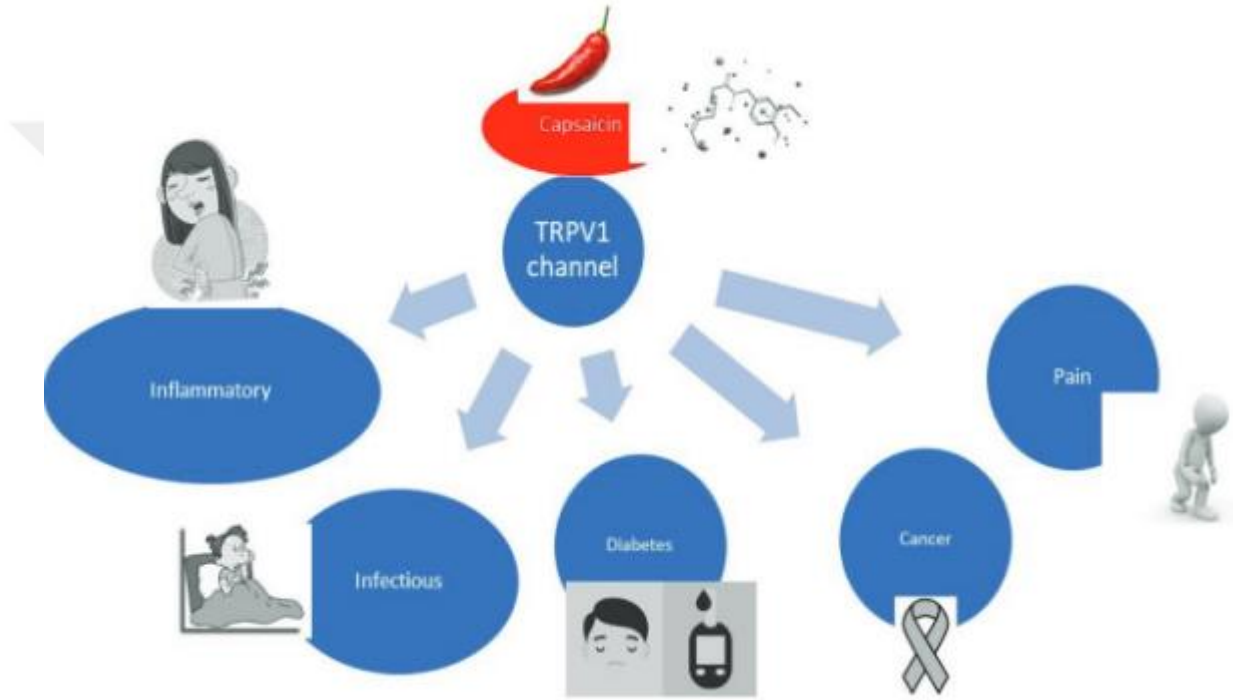
İnsan stratumcorneum'undakapsaisin metabolizması çok hızlıdır ve polar olmayan viskoz çözücülerde kapsaisinın çözünürlüğüne bağlıdır (Pershing ve ark 2004).Kapsaisinın oral uygulaması hızla karaciğer, böbrek ve bağırsakta metabolize olur ve 1 saat içinde kandapik konsantrasyonunda gözlenir (Suresh ve Srinivasan 2010).Yapılan bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere 5 g kapsaisin ve kapsaisinoitlerin oral yoldan uygulanması plazma glikoz düzeylerinde önemli bir azalmaya ve ayrıca plazma insülin düzeylerinde artışa neden olmuştur (Chaiyasit ve ark 2009).Kapsaisinın[(640 µg / cm) NGS-4010 olarak da adlandırılan kapsaisin yaması gibi] farklı hastalara topikal uygulanması, kapsaisinın kan plazmasında ölçülebilir düzeylerde olmasına yol açmıştır. Nitekim,plazmada saptanan kapsaisin miktarı postherpetik nevralji (PHN) için %31, ağırlı insan immün yetmezlik virüsü ile ilişkili nöropati (HIV-AN) için %7 ve ağırlı diyabetik nöropati (PDN) için %3 olarak belirlenmiştir(Babbar ve ark 2009).İntravenözkapsaisin uygulamasının merkezi sinir sistemine hızla kapsaisin girmesine yol açtığı ve buradaki metabolizmasının karaciğer ve böbreğe göre daha düşük olduğu da kaydedilmiştir(Rollyson ve ark 2014).Biyoyararlanım ve kapsaisin yarılanma ömrü düşüktür ve uygulama yolundan bağımsızdır.Bu durum, kapsaisinlerin biyoyararlanımlarını ve yarı ömürlerini arttırmak amacıyla, yeni stratejiler tasarlamak ve geliştirmek için değişik araştırmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır(Reddy ve ark 2018).

Kapsaisin bileşiklerinin endüstriyel amaçlarla yoğun olarak kullanılmalarının yanı sıra, gıda olarak salça ve sos malzemelerinin yapımında, antikanserojenik, antioksidan, antihiperlipidemik, ağrı kesici özellikleriyle medikal amaçlı, saç dökülmesini engelleyici etkisiyle kozmetik alanında kullanılmaktadır (Aza-González ve ark 2011, Dias 2012, Arın 2018).

#### **1.6.5. Hastalık Tedavisinde Kapsaisinın Rolü**

Biber yüzyıllardır terapötik özelliklere sahip olan bileşiklerin kaynağı olarak tanımlanmıştır. Son 10 yılda, birçok makale kapsaisin ve dihidrokapsaisinın kayda değer miktarda antioksidan aktivite sergilediğini bildirmiştir (Semwal ve ark 1999). %64.5 kapsaisin ve %32.6 dihidrokapsaisin karışımları kullanılarak yapılan çalışmalar, kapsaisinoitlerin fare deneylerinde kanserojen olmadığını göstermiştir (Akagi ve ark 1998). Kapsaisin, onaylı etiket oranları ve iyi tarım uygulamaları (USEPA) uyarınca kullanıldığında, tüm gıda ürünlerinde bir tolerans gerekliliğinden

muafıdır (USEPA 2016). Kapsaisinın ağrı kesici özelliklerinin kanıtı, farmakolojik hedefinin, aynı zamanda kapsaisin reseptörü veya ağrının polimodal reseptörü olarak da bilinen geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi V elemanı 1'in (TrpV1) keşfedilmesine yol açmıştır. TrpV1, vanilloid reseptörü 1 olarak da bilinir. Kapsaisinın, in-vitro ve in-vivo olarak, hedef reseptörlerin büyük dağılımı nedeniyle antikanser, antiobesite, kardiyovasküler, idrar ve gastrointestinal etkiler dahil analjezik etkilerine ek olarak farklı biyolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Sharmave ark 2013).



**Şekil 1.6.3.** Kapsaisin TRPV1 kanalını modüle ettiğinde dahil olan patolojik mekanizmalar (Reddy ve ark 2018).

#### **1.6.6. Kapsaisinın Analjezik ve Anti-inflamatuvar Etkisi**

Kapsaisin, nöronlarda bulunan ve ağrı uyarılarının periferden santral sinir sistemine iletilmesinde görev yapan P maddesini tüketerek lokal ağrı uyarılarının beyine ulaşmasını engeller ve böylece cilt ve eklem dokusunun ağrıya karşı duyarlılığını azaltır (Deniz 2016).

Acı kırmızıbiberden elde edilen kapsaisinın krem şeklinde cilde uygulanabilen bir preparatı vardır. Kapsaisin'ın merkezi sinir sisteminde ağrı

uyarılarının iletilmesinde ve inflamasyonda rol aldığı bilinen P maddesini azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir. P maddesi duysal C-liflerinden salınan bir nörotransmitterdir. Kapsaisin ise özgün bir P maddesi antagonistidir. Böylece Kapsaisin ekstreleri sinir incinmeleri ve aşırı ağrıya neden olan zonada ağrıyı dindirmek amacı ile lokal olarak kullanılmaktadır. Günde 4 kez topikal kullanımın, lokal ısı artımına ve 1-2 hafta içinde başlayan analjezik etkiye yol açtığı belirtilmektedir. Romatoid artrit, osteoartrit, fibromiyalji, diyabetik nöropati ve kronik nonspesifik ağrı gibi durumların tedavisinde de kullanılmaktadır. Kapsaisinin tekrar tekrar kullanılması P maddesinin az salınışına neden olur. Burada P maddesinin de-novo sentez ve transportunda spesifik bir blokaja yol açar, ağrı eşiğini yükselterek ağrıyı uzun süreli keser. Desensitizasyon etkisi geri dönüşümlüdür. Farmakodinamik ve çift-kör yapılan klinik çalışmalar lokal kapsikum preparatlarının inflamatuvar komponenti olan veya olmayan kasiskelet hastalıkları ve nöropatik ağrıların tedavisinde oldukça yararlı olduğunu doğrulamışlardır (Frerick ve ark 2003).

Kapsaisinin yukarıda belirtilen tüm tıbbi olumlu özelliklerine rağmen, kapsaisinin kronik ağrı bozukluklarının tedavisinde etkinliği hala belirsizdir. Topikal kapsaisin uygulamasında kapsaisin, terapötik etkisini duyarsızlaştırma süreciyle kullanır ve topikal kapsaisinin sürekli kullanımı kalıcı duyarsızlaşmaya yol açabilir (Yong ve ark 2017). FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) Qutenza yamasına göre, saf sentetik kapsaisin içeren reçeteli bir ilaç, kan basıncında önemli bir artışa neden olabilir (USFDA 2009). Kapsaisin, kapsaisine bağlı dermal ağrı ve kontakt dermatit gibi bazı ciddi yan etkilerle ilişkilidir (Bode ve Dong 2011). Ek olarak, kapsaisinin, sinir liflerini ve cildi etkileyen ve zona döküntüleri ve kabarcıklarının kaybolmasından sonra uzun süren yanma ağrısına neden olan postherpetik nevraljide (PHN) etkinliği konusunda bilgi eksikliği vardır (Yong ve ark 2017).

Kapsaisinin proinflamatuvar sitokinleri baskılamak suretiyle antiinflamatuvar etkili olduğu da bildirilmiştir. Yağ dokusu hücre kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada IL-6 salınımını azalttığı, Helicobacter pylori ile enfekte gastrik epitel hücrelerinden ise IL-8 salınımını engellediği gösterilmiştir (Deniz 2016). Ayrıca kapsaisinin sinovisitlerde hücre büyümesi ve prostaglandin sentezine neden olduğu ve transkripsiyon faktör NF-KB (Nükleer Faktör Kappa B) nin aktivasyonunu inhibe

ettiği gösterilmiştir. Transkripsiyon faktör NF-KB immün ve inflamatuvar cevapta rol alan genlerin anahtar düzenleyicisidir. Proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, sitokin reseptörleri, adezyon molekülleri ve inflamatuvar süreçteki anahtar enzimlerin transkripsiyonunu düzenleyen NF-KB çeşitli inflamasyonlu hastalıklarda aktive olur. Kapsaisin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan murin makrofajlarında IKB-alfa yıkımını ve NF-KB'yi inhibe ederek anti-inflamatuvar aktivitelere sahiptir (Kim ve ark 2003). Kapsaisin ayrıca, sıçanlarda adjuvanla indüklenen artrit ve etanolün indüklediği oksidatif hasar gelişimine karşı korur (Park ve ark 2000). Diyetteki kapsaisin, sıçanlarda demir kaynaklı LDL oksidasyonuna ve hepatotoksositeye ve İrlanda yosununa bağlı inflamasyona karşı koruma sağlar (Manjunatha ve Srinivasan 2006). Kapsaisin, insan kolorektal kanser hücrelerinde beta-katenin'in transkripsiyonel aktivitesini baskılar ve insan meme kanserinde mitokondriyal yol ve kaspaz-7 aktivasyonu yoluyla hücre ölümünü indükler (Chen ve ark 2015). Bu yüzden NF-KB aktivasyonunu sağlayan yollar bundan sonra anti-inflamatuvar ilaçların hedefi haline gelecektir. Yapılan bir çalışmada neonatal kapsaisin uygulaması rat timositinde immünomodulator etki göstermiş bu etkide nöronal ve immün hücreler aracılığı ile açığa çıkmıştır (Antonious 2018).

#### **1.6.7. Kapsaisinin Anti-kanserojenik Etkisi**

Son zamanlarda uygulanan tedavi yöntemlerindeki önemli gelişmelere rağmen, kanser hâlâ dünya genelindeki ölümlerin en büyük sebeplerinden biridir. Tümör oluşumu uzun zaman boyunca yayılan çok aşamalı bir süreçtir. Kanser hücreleri en sağlıklı hücrelerin bile sahip olmadığı yetenekleri ortaya koyabilir. Mesela, kanser hücreleri büyümeyi önleyen sinyallere karşı dayanıklı olur, büyümeye karşı uyarıcı faktörlere bağlı olmaksızın çoğalır, sınırsız bir şekilde bölünür, apoptozdan kaçınır ve invazif- anjiogenik özellikleri elde eder (Hanahan ve Weinberg 2011).

Kapsaisinin karsinogenik etkisini belirlemek amacıyla yapılmış olan in-vitro ve in-vivo çalışmaların sonuçları değişkenlik gösterdiğinden bu molekül “iki yüzü keskin bıçak” olarak tanımlanmasına rağmen, 2000 yılı itibarıyla kapsaisinin karsinogenik yönünün oldukça zayıf olduğu ve saflık düzeyinin önemli olduğu standardize edilmiş olan protokollerle gösterilmeye başlanmıştır (Bley ve ark 2012). Kapsaisinin lösemi hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği, akciğer kanser hücrelerinde

ve insan hepatoma HepG2 hücrelerinde apoptoza neden olduğu, bazı prostat kanser hücrelerindeki apoptoz oranını arttırdığı tespit edilmiştir (Anandakumar ve ark2012).Kapsaisinin ksenograft fare modelleri vekanser hücre hatları üzerinde, hücre siklusunu  $G_0/G_1$  fazlarında durdurarak ve özellikle tümör hücre apoptozunuindükleyerek anti-proliferatif etki göstermesi onu önemli bir teröpotik ajan sınıfına sokmaktadır (Özmerdivenli 2017)

Kapaisinin kanser hücrelerini etkilemesi üzerine önerilen mekanizma, kapsaisine maruz kalan hücrenin, hücre döngüsü boyunca ilerleyişinin durması, buna bağlı olarak apoptotik süreçlerin tetiklenmesi şeklindedir (Clark ve Lee 2016).

Diğer taraftan kapsaisinin bazı kanser türleri için risk oluşturabileceği belirtilmiştir. Meksika’da yapılan kontrollü çalışmada 220 mide kanseri vakası ile birlikte genel popülasyondan 752 kişi seçilmiş ve acı biber tüketenlerdeki mide kanseri riski tüketmeyenlere göre 5.5 kat daha fazla bulunmuştur(Şener ve Şahin 2010). Hindistan’da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise acı biber tozunun ağız boşluğu, farinks, yemek borusu ve gırtlak kanseri için risk faktörü olduğu (doza bağlı olarak 2-3 kat) belirtilmiştir (Şener ve Şahin 2010). Bu nedenle Kapsaisinin kansere karşı koruyucu etkisinin yanı sıra kanser predisposal bir faktör olabileceği tartışılmakta olup, bu iki yönlü etkileri doğrultusunda doz, süre ve hücre tipi kapsaisin kullanımında önemli etkenlerdendir(Zık ve ark 2010).

#### **1.6.8. Kapsaisinin Hipokolesterolemik ve Hipolipidemik etkileri**

Karakteristik keskinliğe sahip kapsaisin ile bilinen kırmızıbiber, biyolojik aktiviteleri açısından yıllardır incelenmiştir (Majid ve ark 1997).Lee (1963), gıda ile alınan kırmızıbiberin neden olduğu metabolik değişiklikleri inceleyen muhtemelen ilk araştırmacıydı. Sambaiah ve ark (1978) diyetle dahil edilen %5 kırmızıbiber veya eşdeğer seviyelerde kapsaisinin (% 15 mg) serum ve karaciğer kolesterol seviyelerini düşürme eğiliminde olduğunu gözlemledi.Başka bir araştırmada, Srinivasan ve ark (1980),% 1.5, 3.0 veya 15 mg kapsaisin ile birleştirilen %10 yer fıstığı yağı diyetinde sıçanlarda serum toplam kolesterol düzeylerinde bir azalma olduğunu bildirmiştir.Yine başka bir çalışmada, diyetteki %0.2 mg kadar düşük miktardaki kapsaisinin, hem %10 hem de %30 yağla beslenen sıçanlarda, serum toplam kolesterolünün düşmesine yol açtığı kaydedilmiştir (Srinivasan ve Satyanarayana

1987). Bir subkroniktoksiste çalışmasında (Monserenusorn 1983), sıçanlara 60 gün boyunca gavaj yoluyla 50 mg / kg vücut ağırlığı / gün kapsaisin veya 0.5 g / kg / gün ham kırmızıbiber meyvesi özütü uygulanmış, 30., 40., 50. ve 60. Günlerde yapılan ölçümlerde, plazma toplam kolesterol düzeyinde, trigliseritler ve fosfolipidlerle birlikte önemli ölçüde azalma olduğu bulunmuştur(Srinivasan 2016).

Kapsaisininhipokolesterolemik bir ajan olarak etkinliği, diyetlerinde kolesterol ile beslenen hayvanlarda da araştırılmıştır. Nitekim, Sambaiah ve Satyanarayana (1980), %1 kolesterol + %5 kırmızıbiber diyetinde sıçanlarda serum kolesterol düzeylerinin kırmızıbiberle beslenmeyenlere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kırmızıbiber ve kapsaisin (%15 mg eşdeğer) ile beslenen sıçanlarda karaciğer kolesterolü daha düşük bulunmuş, kapsaisin ile beslenen hayvanlarda serbest kolesterol ve safra asitlerinin dışkı yoluyla atılımı artmıştır. Diyetle kapsaisinin anti-hiperkolesterolemik etkinliği, aterojenik yüksek kolesterol diyeti ile beslenen sıçanlarda gösterilmiştir(Kempaiah ve Srinivasan 2002). Bununla birlikte, streptozotosin ile indüklenen diyabetik durumda, diyetteki kapsaisin herhangi bir yararlı hipolipidemik özellik göstermemiştir (Babu ve Srinivasan 1997).

Tavşanların 35 gün süreyle 8 mg kapsaisin / tavşan (vücut ağırlığı yaklaşık 850 g / gün) ile entübasyonunun, normal diyetten plazma kolesterol, trigliserit ve HDL-kolesterol açısından herhangi bir etkisi olmamıştır (Negulesco ve ark 1985).Bunun tersine,% 0.5 kolesterol ile birlikte 9 gün boyunca 2-3 mg kapsaisin / kg yem tüketen hindilerde toplam serum kolesterolü kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Ki ve ark 1982).Negulesco ve ark. (1987), %0.2 kolesterol takviyeli diyet vererekhiperkolesterolemi oluşturdıkları kanatlılarda, kapsaisin ve dihidrokapsaisinin, altı hafta boyunca hayvan başına 4 mg'lık dozda bukkal yoldan günlük olarak uygulamışlar, normal diyet verilen hayvanlarda plazmadaki toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol konsantrasyonları artarken, VLDL-kolesterolün önemli ölçüde azaldığını belirlemişlerdir. Diğer yandan,Srinivasan (2016), dihidrokapsaisin uygulanan kolesterol diyetindeki kuşlarda,plazma toplam ve LDL-kolesterol düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük bulunduğunu bildirmiş,uygulanan bileşiğin kolesterolle beslenen grupta VLDL-kolesterolde bir azalma ve HDL-kolesterolde bir artışa neden olduğunu kaydetmiştir. Kapsaisinoidlerin olası etki mekanizması, kolesterol emiliminin azalması ve dışkıda

kolesterol ve safra asitlerinin artmış atılımının net etkisidir; bu, hepatik LDL reseptörlerinin indüklenmiş ekspresyonu yoluyla plazma LDL-kolesterol konsantrasyonunda bir azalmaya yol açabilir (Negulesco ve ark 1987). Diyetle alınan kapsaisinin, kolesterolün vücuttan atılması için önemli bir yol olan kolesterol-7a-hidroksilaz aktivitesinin uyarılması yoluyla hepatik kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü uyardığı gösterilmiştir (Srinivasan ve Sambaiah 1991).Hamsterler üzerine yapılan bir çalışmada, kapsaisinoidlerin plazma lipidleri üzerindeki etkisi, aterosklerotik plak gelişimi dahil, aortun işlevselliği, kolesterol emilim biyobelirteci, fekal sterol atılımı ve kolesterol metabolizmasında yer alan ana reseptörlerin, enzimlerin ve taşıyıcıların gen ekspresyonu araştırılmış, kapsaisinoidlerin, plazma toplam kolesterolünü düşürmede, lipoproteinprofilini iyileştirmede ve yüksek kolesterolle beslenen durumda aort plağının azaltılmasında yararlı olduğu bulunmuştur (Liang ve ark 2013). Diyetle alınan kapsaisinoidler, muhtemelen kolesterol-7a-hidroksilazın yukarı regülasyonu ve karaciğer X reseptör alfa'nın aşağı regülasyonunun aracılık ettiği toplam asidik sterollerin fekal atılımını arttırmıştır. Plazma sterol analizi, kapsaisinoidlerin plazma kampesterol/kolesterol oranını düşürdüğünü ve kolesterol emilimini düşürdüklerini göstermiştir (Srinivasan 2016).

Çiğ ve basınçla pişirilmiş kırmızıbiberin hipokolesterolemik gücü, kolesterolden zenginleştirilmiş diyetle beslenerek hiperkolesterolemik hale getirilen deneysel sıçanlarda değerlendirilmiş ve kırmızıbiberin basınçlı pişirilmesi ile ısıyla işlenmesi, aktif kapsaisinin önemli ölçüde kaybına yol açmasına rağmen, ana baharatın hipolipidemik gücünün önemli ölçüde tehlikeye atılmadığı gözlenmiştir (Suresh ve ark 2007, Hanumanthappa ve Srinivasan 2008).

#### **1.6.9. Kapsaisinin Kardiyovasküler Etkileri**

Koroner kalp hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, hipertansiyon ve ateroskleroz, insan sağlığı için potansiyel bir tehdit oluşturan başlıca kardiyovasküler hastalıklardır. Kapsaisinoidlerin kardiyovasküler sistem üzerinde potansiyel yararlı etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (Harada ve Okajima 2009, Peng ve Li 2010).Kardiyovasküler sistemin, CGRP, Substance P ve diğerleri gibi çoklu nörotransmitterlerin salınması yoluyla kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde kapsamlı bir rol oynayan kapsaisine duyarlı duyuşal sinirler açısından zengin olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan laboratuvar çalışmaları, CGRP'nin kardiyovasküler

fonksiyon üzerinde koruyucu etki yaptığını göstermiştir (Zhong ve Wang 2008, Li ve ark 2009, Zhou ve ark 2010). Kapsaisinin TRPV1'i aktive ederek CGRP salınımını uyarabildiği ve bu nedenle kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde potansiyel faydalara sahip olduğu bildirilmektedir (Peng ve Li 2010).Aslında, kapsaisinin akut uygulanması, seçici CGRP reseptör antagonisti olan CGRP- (8-37) tarafından bloke edilen, iskemik kardiyak korumayı taklit edebilir (Zhou ve ark 1999).Bununla birlikte, yüksek dozda kapsaisin tedavisinin sinir uçlarındaki CGRP'yi tüketip zararlı etkilere neden olabileceği de belirtilmektedir (Peng ve ark 2002).

Kapsaisin ve dihidrokapsaisinin, trombosit agregasyonunu ve pıhtılaşma faktörlerinden VIII ve IX'un aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir; bu, kardiyovasküler hastalıkların başlamasının önlenmesine ve/veya insidansının azaltılmasına katkıda bulunabilecek bir özelliktir. Kapsaisinoidlerin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisinden sorumlu mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Kapsaisinoidlerin "anti-hemostatik" özelliğinin TRPV1'den bağımsız olduğuna dair raporlar da vardır. Kapsaisinin, trombositlerin plazma zarına girebildiği ve zar akışkanlığını ve/veya iyonik geçirgenliği değiştirebildiği öne sürülmüştür (Hogaboam ve Wallace 1991). Bununla birlikte, son zamanlarda, TRPV1'in insan trombositlerinde mevcut olduğu bulunmuştur (Harper ve ark 2009), bu sayede kapsaisin, hücre içi trombosit depolarından  $Ca^{+2}$  salımını indükleyebilir ve ardından ADP ve trombin kaynaklı trombosit aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Bu nedenle, kapsaisinoidlerin "anti-hemostatik" özelliğini ve kesin mekanizmalarını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Luo ve ark 2011).

#### **1.6.10. Kapsaisinin Anti-diyabetik Etkisi**

Diyabet, insülin hormonu ya da reseptörlerinin kusuru sonucunda,vücudun kan şeker düzeyini düzenleyemeyerek, kan glikozunda bozukluğa (hiperglisemi) yol açan bir durumdur. İnsan diyetlerindeki kapsaisin, glikoz tolerans testinde, oral uygulamasını takiben kan glikoz düzeyini düşürmekte ve insülin miktarında artışa neden olmaktadır. Kapsaisinin, kandaki insülin düzeyinin korunması ve dolayısıyla kan şekeri düzeyinin düşürülmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Chaiyasit ve ark 2009).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), plasenta tarafından yapılan bir hormonun vücudun insülini başarıyla kullanmasını engellediği bir durumu ifade eder. Bu durum, glikozun hücreler tarafından emilmesini engelleyerek, kandaki seviyesinin yükselmesine neden olur. GDM, kadınların ve yavrularının gelecekteki sağlık risklerini artırabilir. GDM'li birçok kadın, yüksek tansiyon, büyük doğum ağırlıklı bebekler gibi hamilelikle ilgili komplikasyonlar yaşamaktadır. GDM'li kadınlarda kapsaisin takviyesinin kan glikoz, lipid metabolizması ve gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırılmış ve olumlu bulgular elde edilmiştir (Yuan ve ark 2016). Kapsaisin içeren Chilli takviyesi, GDM'li kadınlarda postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülineminin yanı sıra, açlıktaki lipid metabolizması bozukluklarını da düzenli olarak iyileştirmiş ve yenidoğanlarda yüksek canlı ağırlıklı doğum insidansını azaltmıştır (Yuan ve ark 2016). Kapsaisin, obezitede vücudun yağ dokusunun enflamatuvar yanıtlarını inhibe ederek, glikoz toleransını inhibe edebilir. İnsan diyetlerinde kapsaisin alımı, indüklenen glikoz intoleransına bağlı olarak obeziteyi azaltabilir ve insülin direncini etkileyen önemli periferik dokular olan yağ ve karaciğer dokularında yağ asidi oksidasyonunu artırabilir (Kang ve ark 2010).

#### **1.6.11. Kapsaisin ve Hipertansiyon**

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon patogenezi; damarlarda vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengesizliği ifade eder (Sun ve ark 2016). Hücre içi  $Ca^{+2}$  homeostazı, vasküler fonksiyon ve kan basıncının düzenlenmesi için gereklidir (Firth ve ark 2007).  $Ca^{+2}$  homeostazının bozulması vasküler disfonksiyona ve yüksek tansiyona katkıda bulunur (Thilo ve ark 2009). TRPV1, hipertansiyon ve bununla ilgili hedef organ disfonksiyonunda rol oynamaktadır (Sun ve ark 2016).

TRPV1'in kapsaisin ile aktivasyonu, kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) kapsaisine duyarlı sinirlerden ve nitrik oksit (NO) endotel hücrelerinden salgılanmalarını teşvik ederek, bir anti-hipertansiyon etki oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, akut kapsaisin uygulamasının plazmada geçici bir CGRP artışına neden olduğu ve buna kan basıncında bir düşüşün eşlik ettiği bildirilmiştir (Deng ve Li 2005). Yang ve ark (2010) ise, TRPV1'in diyetle kapsaisin tarafından aktivasyonunun PKA ve eNOS'un fosforilasyonunu ve dolayısıyla endotel hücrelerinde NO'nun biyoyararlanımını artırdığını bildirmişlerdir. Genetik olarak

hipertansif sıçanlarda da, uzun süreli kapsaisin tedavisinin, endotele bağlı gevşemeyi artırdığı ve kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (Ynag ve ark 2010). Ek olarak, CGRP salınımının, kronik kapsaisin tüketiminin hipotansif etkisine daha az derecede katkıda bulunduğu kaydedilmektedir (Yang ve ark 2010). Son zamanlarda, sıçan aortik düz kas hücrelerinde L-tipi  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibisyonu, kapsaisin ile indüklenen gevşemenin altında yatan mekanizma olarak tanımlanmıştır (Rocha ve Bendhack 2009). TRPV1 aktivasyonu, dahl tuzuna dirençli sıçanlarda, tuzun neden olduğu kan basıncı artışını önlemiştir (Wang ve Wang 2006). Bununla birlikte, dahl tuzuna duyarlı sıçanlarda TRPV1'in ekspresyonu ve işlevinin tehlikeye girdiği, bunun da dahl tuzuna duyarlı sıçanları kan basıncı regülasyonu açısından, tuz yüküne duyarlı hale getirdiği belirtilmiştir (Wang ve Wang 2006). Kronik olarak diyetle verilen kapsaisin, TRPV1'e bağımlı bir şekilde vasküler oksidatif stresi inhibe ederek, aşırı tuz tüketimine bağlı vasküler disfonksiyonu ve gece hipertansiyonunu iyileştirmiştir (Hao ve ark 2011). İdrar ile sodyum atılması da, yüksek tuzlu diyet ile birlikte kapsaisin takviyesi alan farelerde, yalnızca yüksek tuzlu diyetle beslenen farelere kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (Li ve ark 2014). Kapsaisin tarafından TRPV1 aktivasyonunun bu natriüretik etkisi, yüksek tuzlu diyetle beslenen farelerde daha düşük kan basıncına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, TRPV1'in daha düşük miktarda tuz alma isteği de oluşturduğu kaydedilmektedir (Ruiz ve ark 2006). Marshall ve ark (2013), TRPV1 delesyonunun obezitenin neden olduğu hipertansiyona karşı koruyabileceğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar, TRPV1'in diyetteki kapsaisin tarafından aktivasyonunun genetik ve yüksek tuzlu diyetle indüklenen hipertansiyonu hafifletebileceğini göstermiştir (Li ve ark 2014, Sun ve ark 2016).

#### **1.6.12. Kapsaisin ve Anti-obezite**

Obezite, çok sayıda organda işlev bozukluğu geliştiren, önemli bir küresel sağlık sorunu ve değişik hastalıklar için bir risk faktörüdür (Aydın 2015). Obezite, çoklu organ disfonksiyon sendromunun gelişimi için en önemli etkenlerden biridir ve obezitenin sonuçları; artmış kardiyovasküler hastalık, pulmoner disfonksiyon, diyabet, özellikle kolon kanseri, yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve metabolik sendrom riskini içerir (Andruszkow ve ark 2013). Obezite, kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon ve kronik oksidatif stres durumu olarak da kabul

edilmiş, vücuttaki yağ ve diğer dokulardaki inflamasyon artışının, obezitede organ hasarının ilerlemesini desteklediği bildirilmiştir (Ciesla ve ark 2006).

Kapsaisinin obezite tedavisinde kullanımı hususunda araştırmalar yapılmaktadır(Kawada ve ark 1986). Epidemiyolojik veriler kapsaisin içeren besinlerin tüketilmesine bağlı olarak obezite prevalansının azaldığını göstermektedir (Şener ve Şahin 2010). Kemirgen hayvanlar, %0.014 oranında kapsaisin içeren bir diyetle beslendiğinde kalori alımında bir fark gözlenmezken, visseral (perirenal) yağ ağırlığında önemli oranda azalma bulunmuştur (Leung 2008). Kawada ve ark (1988) yağ içeriği yüksek diyet ile beslenen sıçanların besinlerine kapsaisin ilave ederek yaptıkları bir çalışmada, merkezi sinir sistemin uyarılması sonucunda enerji ve lipid metabolizmasının artarak, sıçanlarda obezitenin azaltıldığını göstermişlerdir.

Obeziteden muzdarip bireyler için kapsaisin veya diğer kapsaisinoidlerin yutulması, enerji tüketimini artırırken solunum katsayısını azaltmış, bu da yağ oksidasyonunda bir artış olduğunu göstermiştir (Zsiborás ve ark 2018). Ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) ile yapılan çalışmalar, kişinin beslenme durumunu göstermektedir. Nitekim,  $25 \text{ kg m}^{-2}$ 'nin altındaki bireylerin VKİ'si, kapsaisin veya kapsaisinoidlerin enerji tüketimi veya solunum faktörü üzerinde herhangi bir etkisini bildirememiş olsa da,  $25 \text{ kg m}^{-2}$ 'yi aşan ortalama VKİ hastalarıyla yapılan çalışmalar, enerji tüketiminde bir artış ve solunum faktörü üzerinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermektedir. Söz konusu çalışmada elde edilen verilerin, kapsaisin veya kapsiatın şişmanlıkta artmış yağ oksidasyonunu teşvik eden yeni bir terapötik yaklaşım olabileceği vurgulanmaktadır(Zsiborás ve ark 2018). Obez/diyabetik farelerde yapılan çalışmalar, diyetteki kapsaisinin, adiponektin ve reseptörünün ekspresyonunu arttırarak farelerin metabolik düzensizliğini azalttığını ortaya koymuştur. Ek olarak, yağ ve karaciğer dokularında kapsaisin etkileri, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa ve geçici reseptör potansiyel vanilloid-1 ekspresyonu/aktivasyonu üzerindeki ikili etkisiyle ilişkilidir. Kapsaisin apoptozu teşvik eder ve adipositlerde adipogenezi önler. Kapsaisine gastrointestinal maruziyet enerji ve yağ alımını azaltır. Bu etki, kapsaisinin duyuusal etkisini gösteren oral kapsaisin maruziyeti ile daha güçlüdür. Kapsaisin içeren diyetler, yüksek kalorili bir diyetin ardından vücut ağırlığı bakımını (onarım-koruma) artırır. Düşük yoğunluklu egzersiz öncesi kapsaisin tüketimi, lipolizdeki iyileşmelere bağlı olarak,

hiperlipidemi ve/veya obezitesi olan hastaların tedavisi için değerli bir tamamlayıcı olarak önerilmiştir (Leung 2014).

#### 1.6.13. Kapsaisinın Antioksidan etkisi

İnsan eritrosit zarlarındaki lipidperoksidasyonunun kapsaisin tarafından engellendiği bulunmuştur (Salimath ve ark 1986). Kapsaisinın, lipidi inhibe etme açısından antioksidan özelliği sıçan karaciğerinde (Reddy ve Lokesh 1992) ve soya fasulyesi fosfatidilkolin lipozomal biyomembranında peroksidasyon bildirilmiştir (Okada ve Okajima 2001). Kapsaisinın, insan LDL'sinin bakır iyonu ile indüklenen lipidperoksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Naidu ve Thippeswamy 2002). Veriler, kapsaisinın etkili bir antioksidan olduğunu ve insan LDL'sinin oksidasyonuna karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Prasad ve ark 2004). Kapsaisinın, ADP/Fe<sup>+2</sup> ile indüklenen sıçan karaciğer mitokondrilerinde lipidperoksidasyonunu iyi bilinen antioksidan  $\alpha$ -tokoferolden daha fazla inhibe ettiği kaydedilmektedir (Kogure ve ark 2002). Kapsaisinın ayrıca membranlarda 1,10-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikallerini temizlediği de belirlenmiştir. Kapsaisinın hem zar yüzeyinde/yakınında hem de zarın içinde radikalleri süpürdüğü bulunmuştur. Kapsaisin dahil olmak üzere çeşitli baharatların fenolik bileşikleri, lökotrienlerin biyosentezinde yer alan anahtar enzim olan insan PMNL hücrelerinde 5-lipoksijenazı (5-LOX) modüle eder (Prasad ve ark 2004).

Arka arkaya üç gün boyunca kapsaisin (i.p. 3 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanan Wistar fareleri, karaciğer, akciğer, böbrek ve kasta malondialdehit olarak ölçülen oksidatif strese bir azalma göstermişlerdir (Lee ve ark 2003). Söz konusu çalışmada, kapsaisinın kısa bir süre tüketildiğinde bile güçlü bir antioksidan olabileceği varsayılmaktadır. Kapsaisinın hiperlipidemik sıçanlarda kırmızı kan hücrelerinin ve karaciğer dokusunun antioksidan durumu üzerindeki etkisini rapor eden Kempaiah ve Srinivasan 2004a; hipotrigliseridemik etkiye neden olan diyetle bulunan kapsaisinın (% 0,015), eritrositlerde ve karaciğerde tükenen antioksidan molekülleri ile antioksidan enzimlere karşı koyulması ve yüksek lipid peroksit içeriğinin azalması ile kendisini belli eden oksidan stresin azaltılmasında etkili olduğunu bildirmektedirler. Kapsaisinın indüklenmiş hiperkolesterolemik sıçanlarda kırmızı kan hücrelerinin ve karaciğerin antioksidan durumu üzerindeki yararlı etkisi de kanıtlanmıştır (Kempaiah ve Srinivasan 2004b). Hiperkolesterolemik sıçanlarda,

kırmızı kan hücrelerindeki hücre içi tiyollerde ve GSH'deki azalmanın, diyetle alınan kapsaisin (%0.015) ile etkili bir şekilde karşılandığı ve düşen glutatyon redüktaz aktivitesinin tamamen düzeltildiği kaydedilirken, azalan hepatik total tiyollerin, diyetle alınan kapsaisin tedavisi ile kısmen düzeltildiği belirtilmektedir. İlave olarak, hiperkolesterolemik sıçanlarda hepatik antioksidan enzimlerin GSH-redüktaz, GSH-transferaz, katalaz ve süperoksitdismutazın azalmış aktivitelerinin, diyetteki kapsaisin tarafından etkili bir şekilde karşılandığı da bildirilmektedir (Srinivasan 2016).

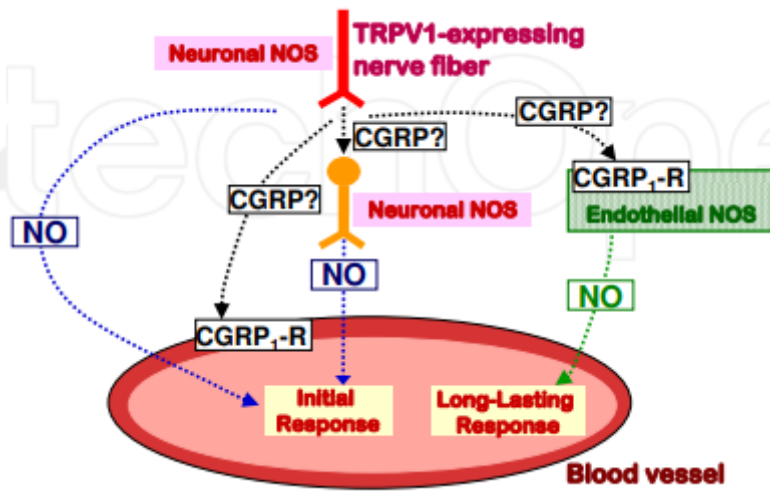
Kapsaisinoidlerin antioksidan özelliği, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerindeki yararlı etkilerine de katkıda bulunur. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunun, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi için başlatıcı faktör olduğuna inanılmaktadır. İn-vitro olarak biber özleri, kapsaisin ve dihidrokapsaisinin, oksidasyonun başlamasını geciktirerek ve/veya oksidasyon hızını yavaşlatarak LDL'nin oksidasyona direncini artırabildiği bildirilmiştir (Ahuja ve ark 2007). Kapsaisin tedavisi diyetle yüksek yağlı beslenen sıçanlarda serum toplam kolesterolü ve lipid peroksit seviyesini düşürmüştür (Manjunatha ve Srinivasan 2007). Yetişkin erkeklerde ve kadınlarda, 4 haftalık düzenli biber tüketiminin, serum lipoproteinlerinin oksidasyona karşı direncini arttırdığı bulunmuştur (Ahuja ve Ball 2006). Bu raporlar, kapsaisinoidlerin antioksidan özelliğini ve özellikle ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki potansiyel klinik değerini desteklemektedir (Luo ve ark 2011).

#### **1.6.14. Kapsaisinin Gastroprotektif Etkisi**

Kapsaisine duyarlı afferent sinirler, mide mukozasının bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynar. Bu sinirlerin kapsaisin tarafından uyarılmasının, mide mukozasını, artan mide mukozal kan akışı (GMBF) yoluyla çeşitli zararlı uyarılardan koruduğu gösterilmiştir (Matsumoto ve ark 1991). Kapsaisinin bağlanma bölgesi klonlanmış ve seçici olmayan bir katyon kanalı olan geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) olarak adlandırılmıştır (Caterina ve ark 1997). Kapsaisinin bu afferent sinirleri TRPV1 aktivasyonu ile uyardığı bildirilmektedir (Holzer 2008). Bu uyarı hemkalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), hem de nitrik oksit (NO) aracılı gastrik mukozal koruma ve gastrik hiperemik cevap ile sonuçlanır (Holzer 1998). Chen ve Guth (1995) duyuşal sinirler yoluyla

gastrikvazodilatasyonda NO ve CGRP etkileşimini bildirmişlerdir. Gerçekten de, intragastrikkapsaisin uygulamasıyla indüklenen gastrikmukozalvazodilatasyonun NO sentaz (NOS) inhibitörü olan, NG-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ile azaldığı gösterilmiştir (Whittle ve ark 1992).

Horie ve ark.(2014)'nın yaptıkları bir çalışmada, kapsaisin intragastrik uygulamasının, kapsaisine duyarlı duyuşal sinirler uyarıldıktan sonra esas olarak nNOS'dan türetilen NO tarafından gastrikmukozal kan akışında ilk artışı kolaylaştırdığını göstermişler, ayrıca midedeki mukozal kan akışındaki sürekli artışın, sıçan midesinde eNOS kaynaklı NO ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.6.4). Ayrıca iNOS kaynaklı NO'nun, kapsaisin yanıtında artmış GMBF'de hiçbir rol oynamadığını da rapor etmişlerdir. NO'nungastrikhiperemik tepkilere TRPV1'in kapsaisin tarafından aktivasyonuna katkısı sadece farmakolojik değil, aynı zamanda immünohistokimyasal teknikler kullanılarak da rapor edilmiştir (Horie ve ark 2014).



**Şekil 1.6.4.** TRPV1 kanallarının aktivasyonu nedeniyle gastrikmukozal kan akışının artmasının altında yattığı varsayılan mekanizma (Horie ve ark 2014). Kapsaisin, periferik akson refleksi benzeri bir devre ile sıçan midesinde kan akışını arttırır. Kapsaisin, dorsal kök gangliyonundan kaynaklanan ve mukoza ve submukozal arteriyolleri innerve eden birkaç dalda toplanan birincil afferent nöronları uyarır. Refleks hiperemi, endotelde büyük olasılıkla oluşan kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve nitrik oksit (NO) aracılık eder. NöronalNOS'tan türetilen NO'nunhiperemiye katılımı bu çalışma ile açıklığa kavuşturulmuştur.

#### 1.6.15. Kapsaisin Anti-bakteriyel Etkisi

Kırmızıbiber ekstrelerinin *Listeria monositogenes*, *Salmonella tifimurium*, *Basillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stafilokok aureus* üzerindeki inhibitör

etkileri agar difüzyon metodu kullanılarak gösterilmiştir. Bakterilerin eliminasyonunda bitki ekstraları ve düşük pH gibi anti-mikrobiyal parametrelerin kombine edilerek kullanılması yaygındır. Kırmızıbiber ekstraları de doğal bir antibakteriyel ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadır(Careaga ve ark 2003).

Ayrıca kapsaisinın sindirim sisteminde de anti-mikrobial etkileri rapor edilmiştir (Erdost 2004). Salmonella enteritis ile enfekte kanatlılarda diyet ile verilen kapsaisinın iyileştirici etkisi olduğu bildirilmektedir (Tellez ve ark 1993). Safra taşları oluşumunun önlenmesindeki olası etkisinin incelenmesi amacıyla hamster ve fare için hazırlanan diyetlere değişik konsantrasyonlarda kapsaisin ilavesi yapılmış, araştırmada safra/kolesterol konsantrasyonu ile kolesterol/fosfolipid oranı belli dönemlerde değerlendirilerek, bu oranlarda belirgin şekilde azalma olduğusaptanmıştır. Bu durumda kapsaisin safra taşı oluşumunu önleyebilecek potansiyel bir ajan olabileceği bildirilmiştir (Özmerdivenli 2017).

Frischkorn ve ark (1978)'nın, Capsicum yıllık ekstraktlarını antiparaziter olarak kullandıkları çalışmalarında, Schistosoma mansoni serkaryalarına karşı etkisini bulgulamışlardır. Ayrıca Dong (2000)'un çalışmasında bu bileşiğin dış macunlarına katılarak çürükleri dezenfekte etmede kullanıldığına dair bilgilerin mevcut olduğu kaydedilmiştir. Diğer bir çalışmada ise, insana ve hayvana ait patojen mikroorganizmaların, Bacillus subtilis büyümesinin kapsaisin tarafından 48 saatlik inkübasyon sonrasında inhibe edilebileceği saptanmış olup; kapsaisinın iyi bilinen mikroorganizmaların (Stafilokokkus aureus, Salmonella ve E. coli) farklı seviyelerdeki inaktivasyonunda önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Cristian ve ark 2013, Varhan 2018).

#### **1.6.16. Ürolojik Bozukluklarda Vanilloidlerin Kullanımı**

Ürolojik bozukluklar böbrek ve idrar yolu hastalıklarıdır. Nörojenik mesane (NMD) veya mesane disfonksiyonu, merkezi ve periferik nörolojik sistemleri içeren, sağlam yollar gerektiren alt idrar yolunun normal işleyişine müdahale eden herhangi bir nörolojik anormallikten kaynaklanabilir. NMD'nin birçok nedeni vardır, ancak en yaygın olarak omurilik yaralanması, multipl skleroz, spina bifida, dejeneratif omurga hastalığı, serebrovasküler kaza ve periferik mesane innervasyonunu etkileyen cerrahi ekzimsel prosedürlerin bir sonucu olarak şekillenir (Antonious 2018). Vanilloidler;

vanilil alkol, vanilin, vanilik asit, homovanillik asit, kapsaisin ve kapsaisinoidler gibi vanilil grubu içeren bileşiklerdir. Vanilloidler geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) reseptörüne (yüksek sıcaklık ve asidik pH gibi zararlı uyaranlara doğal olarak cevap veren bir iyon kanalı) bağlanır. Kapsaisin, günlük idrar kaçırma ataklarının sayısını bir plasebo ile karşılaştırıldığında 3.8 atak azaltmıştır. Ped kullanımında günlük olarak 10'dan 4'e belirgin bir azalma sağlanmıştır. Kapsaisini, kimyasal olarak resiniferatoksin veya RTX diye isimlendirilen (Euphorbia resinifera'dan en iyi bilinen vanilloid) ile karşılaştırmak için yapılan çalışmalar, kapsaisin ve RTX ile yapılan tedaviler arasında hiçbir fark göstermediğini ve her iki bileşiğin de idrar kaçırma ataklarını azalttığını bildirmektedir. İnsan pelvisi bağırsak, mesane, rahim ve yumurtalıkları içerir. Bir kişi pelvik ağrıdan muzdarip olduğunda, genellikle pelvis organlarından birinden başlayan ağrı anlamına gelir(Antonious 2018). MacDonald ve ark (2008) ile Foster ve Lake (2014), kapsaisin kullanımının ümit verici olmasına rağmen, RTX'in daha iyi bir tedavi olduğu anlaşılmaktadır diye rapor etmişlerdir. İdrar sıklığı veya aşırı aktif mesane (AAM), benzer bir klinik tablo ile seyreden idrar yolu enfeksiyonu, mesane çıkış tıkanıklığı, mesane kanseri veya nörolojik sistem bozukluğu (Serebrovasküler olay, Spina bifida, Parkinson hastalığı, vb.) ile sonuçlanabilecek şekilde özetlenebilen semptomların bir araya gelmesinden kaynaklanır. Soontrapa ve ark (2003), 100 Ml %30 etanol çözeltisi içinde seyreltilmiş 1 mM kapsaisin ile tedavi edilen AAM'li veya hipersensitif mesane veya primer detrusor instabilitesi olarak tanımladıkları 25 hasta hakkında bir rapor yayınlamışlar, AAM olanlarda, gündüz idrar sıklığı (16.5- 8.6), günde inkontinans (çişini tutamama) atakları (9.7-2.4), mesane kapasitesi (160.1-236.9 mL) ve detrusör kasılma basıncının (71.1–57.3 cm H<sub>2</sub>O) kapsaisin ile tedavinin ardından iyileştiğini bulmuşlardır. Bazı çalışmalarda etkinlik gösterilmiş olmakla birlikte, halen aşırı aktif mesanesi (AAM) olan hastalarda rutin kullanım için vanilloidlerin kullanımı önerilmemektedir(Foster ve Lake 2014). Mesane ağrısı sendromu (MAS), daha geniş bir genitoüriner ağrı sendromu kategorisi, aşırı duyarlılık veya idrar yollarının duyuşal bozuklukları kategorisine giren bir durumdur. Mesanedeki vanilloid reseptörleri, duyuşal nöronların aktivitesini modüle eder. RTX ve kapsaisin bu reseptöre etki eder ve potansiyel olarak MAS için uygun bir tedavi yöntemi sunabilir, ancak şu anda bu alanda daha fazla araştırma gerekmektedir (Antonious 2018).

#### **1.6.17. Kapsaisin ve Parkinson hastalığı**

Parkinson hastalığı, hareket yavaşlığı, istirahat tremoru ve sertlik gibi motor işlev bozuklukları ile ilişkili olan nigrostriatal dopamin nöronlarının ilerleyen dejenerasyonu ile tanımlanır. Kapsaisin ile uyarma nigrostriatal dopamin nöronlarını kurtarır, striatal dopamin fonksiyonlarını geliştirir. Nitekim tedavi edilen farelerde davranışsal iyileşmeyi geliştirdiği bulunmuştur(Antonious 2018).

Kapsaisin nöroproteksiyonu, aktif mikrogia türevi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazdan proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin/reaktif azot türlerinin azaltılmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu sonuçlar, kapsaisin ve analoglarının, nöroinflamasyon ve glial aktivasyondan türetilen oksidatif hasar ile ilişkili Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde faydalı terapötik ajanlar olabileceğini düşündürmektedir (Chung ve ark 2017).

#### **1.6.18. Osteoartrit Ağrısı Tedavisinde Kapsaisin**

Bazen dejeneratif eklem hastalığı olarak adlandırılan osteoartrit (OA) en sık görülen eklem bozukluğudur. Genellikle yaşlanmaya bağlıdır. Günde dört kez topikal kapsaisin tedavisi, uygulama yerine ve en azından orta derecede ağrılı hastalarda, yatan hastalara bakılmaksızın ağrı yoğunluğunu 20 haftaya kadar azaltmada orta derecede etkilidir (Rains ve Bryson 1995). Kapsaisin tedavisi de genellikle iyi tolere edilir, bu da kapsaisin OA tedavi sürecinin başlarında, özellikle de iyi tolere edilen el ve diz gibi yüzeysel eklemler için kullanılması gerektiğini gösterir (Laslett ve Jones 2014).

Araştırmalar OA'nın tek bir hastalık varlığından ziyade ortak bir sonuca neden olan karmaşık bir heterojen patoloji koleksiyonu olduğunu ileri sürmektedir (Dieppe ve Lohmander 2005). Mevcut tedavilerin çoğu, işlevi iyileştirmek için birkaç örnekle ağrıyı hafifletmeye odaklanır. Kapsaisinin, osteoartrit ağrısını azaltmada aktif olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, bu aktivitenin eklemler arasında tutarlı bir doz yanıtına sahip olup olmadığı belirsizdir veya bu etki zamanla değişir. En yaygın yan etki, kapsaisin kullanımı ile ilişkili hafif ila mütevazı yoğunlukta yanma hissidir, ancak bu yanma sürekli kullanımla zayıflar (Antonious 2018).

### 1.6.19. Kapsaisinin Etki Mekanizması

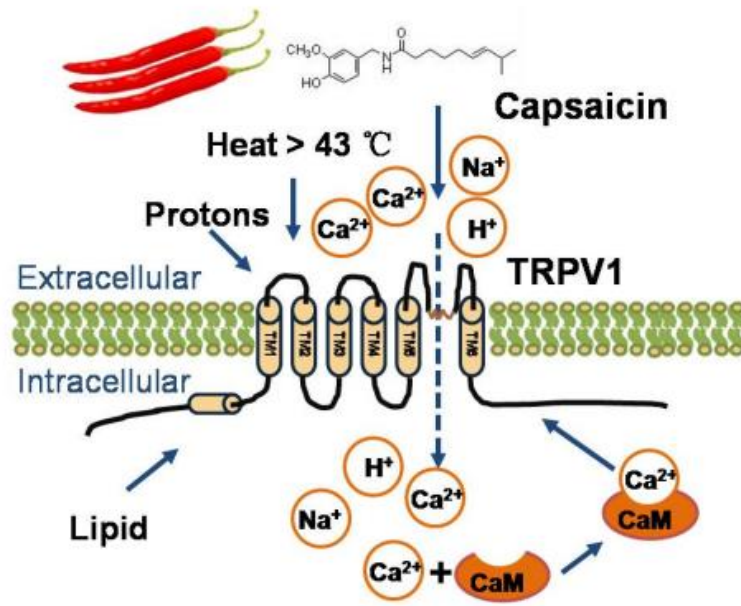
Kapsaisinin canlı vücudundaki aktivitesi genel olarak iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlar Geçici Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 (TRPV1) ile ilişkili olan mekanizmalar ve TRPV1 reseptörü ile ilişkili olmayan mekanizmalardır (Srinivasan 2016).

Nelson 1919 yılında kapsaisinin kimyasal yapısının vanilloid olduğunu tespit etmiştir (Szallasi ve Blumberg 1999). Vanilloidler ekzojen ve endojen olarak ikiye ayrılırlar ve organizmada bunların bağlandıkları reseptörler vanilloid reseptör olarak adlandırılır. Endojen vanilloidlere örnek olarak yangıya bağlı pH değişiklikleri ve yüksek sıcaklık değişiklikleri, ekzojen vanilloidlere ise, kapsaisin gösterilebilir (Szallasi 2001).

Geçici reseptör potansiyel ailesi (TRPV1, transient receptor potential vanilloid receptor-1) ilk olarak dorsal root, trigeminal ve nodos gangliyonlarda salgılanmış, seçici olmayan bir iyon kanal proteini olarak ifade edilmektedir. TRPV1 beyin (Cavanaugh ve ark 2011), mesane (Everaerts ve ark 2009), böbrek ve bağırsak (Akbar ve ark 2008) gibi diğer dokularda bulunur. Endovanilloidler kanalları düzenleyebilir ve aktive edebilir. TRPV1 sadece hücre zarlarında değil, aynı zamanda endoplazmik retikulumda da eksprese edilir (Gallego-Sandín ve ark 2009). Endoplazmik retikulum ekspresyonu, hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenler, kinazlar ve fosfatazlar dahil edilerek fosforilasyonu tersine çevirir, heteromerlerin oluşumundaki rolü ve gen ekspresyonunu da düzenler (Yang ve ark 2015). Vanilloid reseptörlerin aktifleşmesi farklı uyaranlarla ve bunların uyarmı aralıklarındaki farklılıklarla oluşmaktadır. Isı, protonlar, lipidler, forboller, fosforilasyon, ekstrasellüler osmolarite ve basıncın değişmesi ve hücrelerarası  $Ca^{+2}$  iyon miktarının tükenmesi reseptörlerin aktivasyonunu değiştirmekte ve ayrıca kapsaisin gibi vanilloidler kanallarını aktive etmektedir. Kapsaisinin spesifik olarak bağlandığı reseptöre kapsaisin reseptörü ya da vanilloid reseptör 1 (TRPV1 ya da VR1) adı verilmektedir (Caterina 2008).

Kapsaisin için reseptör, geçici reseptör potansiyeli vanilloid alt tipi 1 (TRPV1) olarak adlandırılır. 838 amino asitten (95 kDa molekül ağırlığı) oluşan insan ve kemirgen TRPV1 reseptörü, 1997 yılında Caterina ve ark tarafından sıçanlarda

tanımlanmış ve klonlanmıştır (Caterina 2008).TRPV1, seçici olmayan katyon kanallarının heterojen bir grubu olan geçici reseptör potansiyeli (TRP) ailesine aittir.Yapısal homolojilerine dayanarak, memeli TRP kanalları altı alt aileye ayrılabilir,TRP kanonik (TRPC; TRPC1-7), TRP vanilloid (TRPV; TRPV1-6), TRP melastatin (TRPM; TRPM1-8), TRP mukolipin (TRPML; TRPML1-3), TRP ankyrin (TRPA; TRPA1) dahil, ve TRP polikistin (TRPP; TRPP2, TRPP3, TRPP5) alt aileleri (Nilius ve Owsianik 2010).TRP kanallarının görsel, işitsel, tat ve ağrı sinyali iletim yollarında yer aldığı iyi belgelenmiştir.Ortaya çıkan kanıtlar, TRP kanallarının aynı zamanda hücre hayatta kalma ve büyümesinin, mineral emiliminin, vücut sıvısı dengesinin, bağırsak hareketliliğinin ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesine de katıldığını göstermektedir (Nilius ve ark 2007).TRPV1, oldukça araştırılmış bir TRPV alt aile üyesidir.TRPV1, sinir sistemindeki klasik rolüne ek olarak, fizyolojik homeostazın korunmasında önemli roller oynar. Kapsaisin, midede ve ince bağırsağın üst kısmında %80'den fazla etkinlikle pasif olarak emilir ve kanda albumin tarafından taşınır; bu nedenle, bir dizi fizyolojik etkiyi başlatmak için farklı organ veya dokulardaki yerel TRPV1 kanallarını kapsamlı bir şekilde aktive edebilir(Kawada ve ark 1984). TRPV1 reseptörü Şekil 1.6.5 de şematize edilmiştir.



**Şekil 1.6.5.** TRPV1'in yapısal ve fizyolojik işlevi (Sun ve ark 2016). TRPV1, altı transmembran alanından oluşur. Beşinci ve altıncı transmembran alanları arasında kısa, gözenek oluşturan hidrofobik bir uzantıya sahiptir.TRPV1, zararlı (tehlikeli) ısı (> 43 °C), asit (pH <5.9), voltaj ve çeşitli lipidlerle aktive edilir. Ek olarak, kapsaisin, TRPV1'i aktive eder ve katyon akışını ve daha sonraki çeşitli fizyolojik süreçleri tetikler.

Kapsaisinoidler etkilerini yalnızca reseptöre bağı yolla değıl, aynı zamanda reseptörden bağımsız yolla da uygulayabilirler (Luo ve ark 2011). Bu etkiler, dönüştürölmüş hücrelerde apoptozun seçici olarak indüksiyonunu içerir (Macho ve ark 1999). Prostaglandin oluşumunun uyarılması, mide lezyonlarının inhibisyonuna (Collier ve ark 1976), kalp kası uyarılabilirliğinin inhibisyonuna (Maggi ve ark 1987) ve trombosit agregasyonunun inhibisyonuna (Adams ve ark 2009) yol açar. Kapsaisinin bu tür nöronal olmayan etkilerinin nörofarmakolojik mekanizması kapsamlı bir şekilde araştırılmış olsa da, kesin etki şekli hala belirsizliğini korumaktadır. Önemlisi, kapsaisinin spesifik olmayan etkilerinin bazıları, bu molekülün zarın lipofilik bileşeni ile etkileşiminin bir sonucu olarak neden olunan zar işlevinin değışmesiyle ortaya çıkmaktadır. Kapsaisin, biyolojik zarlarda en bol bulunan doğal fosfolipitlerin yani fosfatidilkolinler ve fosfatidiletanolaminlerin yapısal özelliklerini büyük ölçüde etkilediğini göstermiştir (Martonosi 1985). Bir lipofilik madde olarak, kapsaisinin, trombosit plazma zarlarının etkili bir akışkanlaştırıcısı olduğı bulunmuştur ve kapsaisinin bu zar akışkanlaştırıcı etkisinin hücreye özgü ve konsantrasyona bağı olduğı varsayılmaktadır (Meddings ve ark 1991). Çeşitli çalışmalar, kapsaisinin beyindeki, karaciğerdeki, akciğerdeki, böbreklerdeki ve kastaki oksidatif saldırılara ve hatta karaciğer mikrozomları ve izole edilmiş mitokondriye karşı yararlı etkilerini açıkça ortaya koymuştur (Kursunluoglu ve ark 2014). Yapılan bir çalışmadan elde edilen bulgular, kapsaisinin eritrositler üzerinde antioksidan etki gösterdiğini (Luqman ve Rizvi 2006) ve aynı zamanda zara bağı enzimlerin ve taşıyıcıların in vitro aktivitesini modüle ettiğini (Rizvi ve Luqman 2003) ortaya koymuştur. Eritrositlerde TRPV1 kanalları bulunmadığından, kapsaisinin bu biyolojik etkisi bu vanilloidin kimyasal özelliğı temelinde açıklanmaktadır (Chaudhary ve ark 2019). Kapsaisinin, obez fare yağ dokularında ve TRPV1'den bağımsız izole adipositlerde NF-kappa B'yi inhibe edebileceğini ve adiposit fonksiyonunu modüle edebileceğini bildirmiştir (Sun ve ark 2016).

## 1.7. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

### 1.7.1. Tarihsel Boyut

Serbest radikali keşfeden bilim adamı, 1900 yılında Michigan Eyalet Üniversitesi'nde Musa Gombert adında bir Kimya Profesörüydü. 25 Haziran 2000'de, bir asır sonra keşif, Amerikan Kimya Derneği tarafından, Michigan'daki bir törenle Ulusal Tarihi Kimyasal Dönüm Noktası olarak anıldı (Rizwan 2018). Bir İngiliz kimyager olan Fenton (1894) tarafından ortaya konulan daha önceki kanıtlar, demir sülfat ile reaksiyona giren hidrojen peroksitin, alkali ilavesinden sonra tartarik asidin oksidasyonundan başka bir şey olmayan menekşe rengiyle sonuçlandığını göstermiştir. Bu durum, hidroksil radikalının üretiminin temelidir ve reaksiyona "Fenton Reaksiyonu" adı verilir (Rizwan 2018).

### 1.7.2. Serbest Radikaller

Atmosferin % 21'ini oluşturan oksijen molekülünün, aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Solunan oksijenin % 95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık % 5'i de son yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron içeren serbest oksijen radikallerine dönüşmektedir (Torlak 2014). İnsan yaşamı için oksijen çok lazım olmasına rağmen, metabolizma faaliyetleri sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda yoğun bir şekilde zarar verme potansiyeline sahiptir. Çoğunluğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri, normal oksijen moleküllerine oranla kimyasal reaktivite bakımından daha aktif olan oksijen formlarıdır (Güçlü 2019).

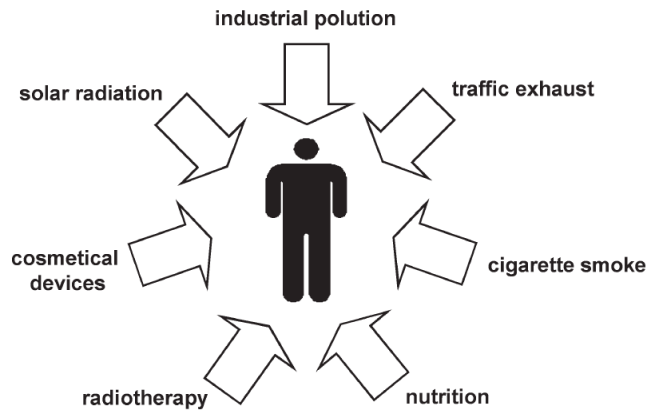
Elektronlar orbit adı verilen yörüngelerde hareket ederler. Her orbitte daima iki elektron bulunur ve bunlar normalde ters yönde hareket ederler. Elektronlar orbitalde çiftleşmişse, elektronik yapı termodinamik olarak daha stabildir (Koppenol 1993).

Serbest radikallerin en yaygın tanımı "atomik veya moleküler orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya moleküler fragmanlar" dır (Halliwell ve Gutteridge 1999). Birçok inorganik bileşik, örneğin NO (Nitrik oksit) ve NO<sub>2</sub> (Nitrojen dioksit) dış orbitallerinde bir çiftleşmemiş elektron içerir ve bu tanımlamaya göre serbest radikaldır. Serbest radikaller çiftleşemeyen elektron nedeniyle yüksek orandareaktif olan küçük, diffüze olabilen moleküllerdir (Jones

2008). Aynı şekilde oksijenin kendisi de bir radikaldir. Çünkü dış orbitallerinde iki çiftleşmemiş elektron taşır (Güngörmez 2019). Moleküler oksijenin metabolizması için olağan yol, dört elektron alarak tümüyle suya indirgenmesidir. Tam olarak indirgenmemesi sonucunda ise serbest oksijen radikalleri meydana gelir (Gönenç 1995).

Normal şartlarda, vücudun her bir hücresine 10.000–20.000 kadar serbest radikal saldırabilir. Bu radikallerin çoğu, bakteri hücrelerini öldürmekten ve düz kasların tonlanmasından sorumlu bağışıklık hücreleri için çalıştıklarından faydalıdır. Bu da kan damarlarının ve iç organların normal çalışmasını düzenler. Ancak, organizmadaki kontrolsüz serbest radikal oluşumu, otoimmün hastalıklar, kalp ve nörodejeneratif hastalıklar, kanserler gibi çeşitli kötü etkilere yol açabilir (Pala ve Gürkan 2008).

Organizmada oluşan serbest radikaller, ya endojen ya da eksojen kaynaklıdır. Endojen olarak; mitokondriyal elektron taşıma zinciri ile fagositik ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, redoks döngüleri, araşidonik asit metabolizması ile otooksidasyon reaksiyonları esnasında ksantin oksidaz ve NADPH(Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat), oksidaz gibi enzimlerin etkisiyle oluşmaktadır. Başlıca eksojen kaynaklar ise endüstriyel kirleticiler, ilaçlar, diyet, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir (Mehtap 2017). Başlıca eksojen (çevresel) oksidatif stres kaynakları Şekil 1.7.1 de gösterilmiştir.



**Şekil 1.7.1.** Çevresel (eksojen) oksidatif stres kaynakları. Gösterilen kaynaklar, artan ROS üretimine yol açtığı bilinen çevresel etkileri temsil etmektedir (Schröder ve Krutmann 2005).

Serbest radikaller orijinal olarak reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılan oksijen merkezli radikaller olarak düşünülse de, aynı zamanda normal hücresel metabolizmanın ürünleri olan bir reaktif azot türü (RNS) alt grubunda içerirler. Normal metabolizmanın sürdürülmesi sırasında, hücrelerde enerji üretiminde ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan lökositlerin savunma mekanizmalarında süregelen birçok reaksiyonda serbest radikaller üretilmekte ise de, fazla miktarda üretildiklerinde metabolizmaya ciddi zarar verebilmektedirler (Adewole ve ark 2006, Altan ve ark 2006).

### 1.7.3. Oksidatif Stres

Hücrelerde serbest radikallerin oluşumunun artmasına bağlı olarak antioksidan sistemin yetersiz kalması, serbest radikal/antioksidan dengesinin bozulması hücrelerde oksidatif stresin meydana gelmesine sebep olmaktadır (Birben ve ark 2012).

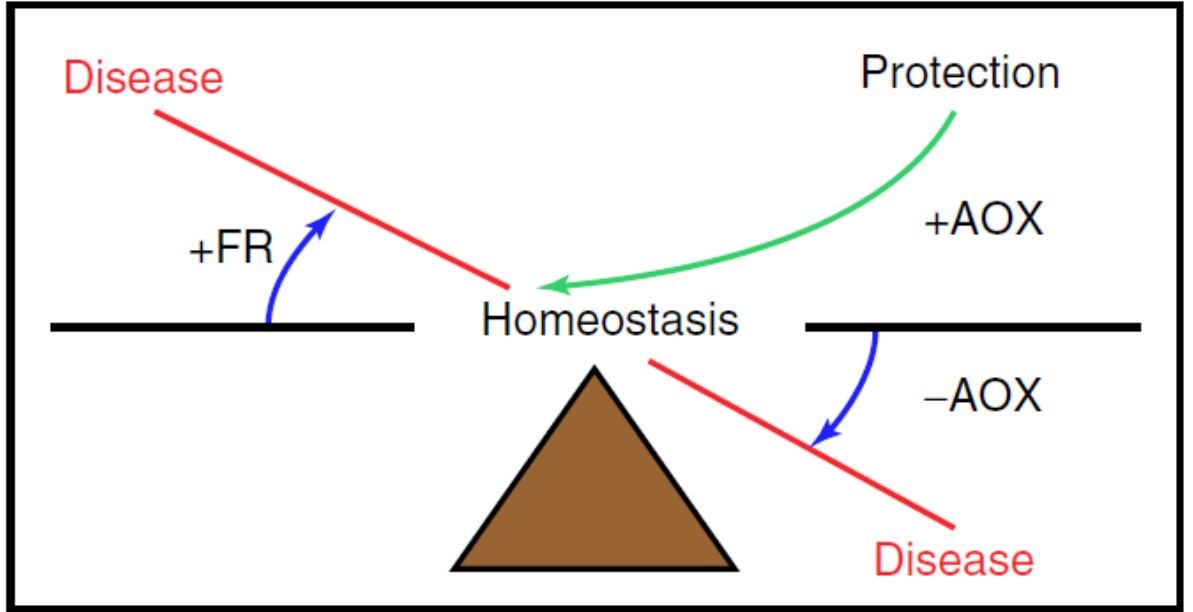
Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROS), normal hücre fonksiyonları esnasında tüm aerobik organizmalar tarafından oluşturulmakta olup (Stadtman ve Levine 2000), miktarlarındaki artma veya antioksidan savunmadaki azalma, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

Forman ve Torres (2001) oksidatif stresi, oksidanlara maruz kalma ve antioksidan korumalar arasındaki dengesizlik olarak tarif etmektedir. Jones (2008) ise oksidatif stresi, makromoleküler hasar ve anormal hücre sinyali ve işlevsiz redoks kontrolüne yol açan tiyol redoks devrelerinin bozulması olarak tarif etmektedir.

Oksidan ve antioksidan sistemler arasında bulunan dengenin oksidan lehine bozulması olarak da ifade edilebilen oksidatif stres; diyabet, alzheimer, böbrek yetmezliği gibi pek çok klinik durumda, yaşlılık sebebiyle, uyuşturucu ve radyasyon gibi biyolojik temelli oksidan maddelere etkin bir şekilde maruz kalma sonucunda meydana gelmektedir. Oksidatif streste meydana gelen biyomoleküler hasarlar serbest radikallere bağlı olarak meydana gelmektedir (Bansal ve Kaushal 2014).

Homeostaz, serbest radikal (FR) ve antioksidan (AOX) seviyeleri arasındaki bir dengedir (Şekil 1.7.2). Serbest radikaller homeostatik dengeyi hastalığa doğru

çevirmektedir. Böylelikle serbest radikalaller yukarı eğim boyunca ilerleyici hastalığın bir fonksiyonu olarak artarken, antioksidanlar (AOX'lar) da oksidatif stres nedeniyle tüketildikçe aşağı eğim boyunca azalır, böylece homeostaz hastalığa doğru ilerler. Antioksidan (AOX) nutrasötiklerle takviye, iki süreç eşit hale geldiğinde korumaya ve sonunda homeostaza yol açar ve hasta popülasyonlarında geleneksel fizyolojik testlerle klinik olarak hiçbir hastalık görülmez (Armstrong ve Stratton 2016).



**Şekil 1.7.2.** Homeostaz, serbest radikal (FR) ve antioksidan (AOX) seviyeleri arasındaki dengedir (Armstrong ve Stratton 2016).

Hem ROS hem de RNS, konsantrasyonlara bağlı olarak iyi bilinen yararlı ve zararlı etkilere sahiptir. Normal fizyolojik koşullar altında, bu moleküller düşük/ortakonsantrasyonlarda üretilir, hasarlara karşı mitojenik ve hücrel cevaplar da enfeksiyonlara karşı vücudu savunma gibi pozitif etkilere sahiptir (Valko ve ark 2007).

Oksidatif stresin biyolojik belirteçleri hücrelerde analiz edilebilir; Dokular; kan; idrar; CSF; sinovyal sıvı; tükürük; gözyaşları; ve botanik nutrasötikler, deniz yosunları ve gıda örnekleri gibi diğer birçok madde. Çoğu bilimsel yayında kullanılan anahtar belirteçler aşağıdaki (Tablo 1.7.1) oksidatif stres ölçüleriyle gösterilmiştir (Armstrong ve Stratton 2016).

**Tablo 1.7.1.** Oksidatif Stres Biyobelirteçleri (Armstrong ve Stratton 2016).

| Organel                        | biyobelirteç etkinliği                      |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| Nükleus                        | 8-hydroxy deoxyguanosine                    |
| Mitokondri                     | Katalaz, Cu/Zn-SOD, Mn-SOD                  |
| Endoplasmik Retikulum ve Golgi | PEG-SOD, F <sub>2</sub> -isoprostanes, HNE  |
| Plazma                         | TBARS, CUPRAC, 8-iso-PGF (2 $\alpha$ ), LHP |
| toplam hücresel bileşenler     | Sitokinler, şaperonlar, telomerler          |

#### 1.7.4. Serbest Radikallerin Hastalıklardaki Rolü

Çeşitli antioksidanların oynadığı antagonistik role rağmen, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar, diyabet, iskemi-reperfüzyon hasarı ve yaşlanma gibi çeşitli dejeneratif durumlar ortaya serbest radikal hasarı çıkabilmektedir. Bu hastalıklar iki gruba ayrılabilir: (i) birinci grup, hastalığın daha iyi "mitokondriyal oksidatif stres" olarak bilindiği, bozulan glikoz toleransına bağlı olarak ortaya çıkan kanser ve diyabeti içerir ve (ii) ikinci grup, ateroskleroza ve kronik enflamasyona yol açan enflamatuvar oksidatif durumlar ile karakterizedir (Rizwan 2018). Ayrıca yaşlanma da serbest radikal hasarının (protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu) zararlı etkisinin bir şekli olarak kabul edilir. DNA mutasyonu, karsinogenezde çok önemli bir adımdır ve birçok tümörde, kanserin etiyolojisindeki oksidatif hasarı güçlü bir şekilde ilişkilendiren yüksek seviyelerde DNA lezyonları bulunur. ROS ile indüklenen değişiklikler kardiyomiyopatiler, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kalp hastalıklarında gözlenmiştir (Kukreja ve Hess 1992).

Serbest radikaller, birçok otoimmün hastalıkta hücre hasarına yol açar. Oksidatif hasar ve inflamatuvar durum, kontrollere kıyasla serum ve sinoviyal sıvıda izoprostan ve prostaglandin düzeylerinin artmasıyla kanıtlanmıştır (Firestein ve ark 1997). Artmış oksidatif stres, hiperglisemiye neden olan ana faktörlerden biri olarak ileri sürülmekte ve bu da çeşitli diyabetik durumları tetiklemektedir (Valko ve ark 2007). Oksidatif hasar yaşla birlikte ilerler ve bu nedenle alzheimer ve parkinson hastalıkları gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda nedensel faktörlerden biri olarak kabul edilir (Pala ve Gürkan 2008).

Oksidatif stres daha önce yaşlanma sırasında ve ayrıca obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalık, inme, nörodejeneratif hastalık, travma, hipoksi, psikolojik davranış bozuklukları, ağrı, kronik yorgunluk, fibromiyalji gibi spesifik hastalıklarda meydana gelen çok sayıda değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (Crimi ve ark 2006).



Şekil 1.7.3. Oksidatif Stresli Hücre (<http://www.oksante.com.tr/oksantest.pdf>.2012).

#### 1.7.5. Reaktif Oksijen Radikalleri(ROS)

Serbest radikaller, mitokondri yoluyla ATP üretimi sırasında üretilir. Genellikle iki iyi bilinen iki türe ayrılırlar: reaktif oksijen türleri (ROS-Tablo 1.7.2) ve reaktif nitrojen türleri (RNS-Tablo 1.7.3). ROS ve RNS toplu olarak tüm radikal ve radikal olmayan varlıkları oluşturur. Radikaller, radikal olmayan emsallerine göre daha reaktif ve daha az kararlıdır. Radikal olmayan türevler veya oksidanlar, canlı organizmalarda çeşitli reaksiyonlarla kolaylıkla serbest radikallere dönüştürülebilir (Armstrong 2002).

**Tablo 1.7.2.** Reaktif Oksijen Türleri.

| Radikaller               | Nonradikaller                  |
|--------------------------|--------------------------------|
| Süperoksit ( $O_2^-$ )   | Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) |
| Hidroksil (OH)           | Hipokloröz asit (HOCl)         |
| Peroksil (ROO)           | Hipobromöz asit (HOBr)         |
| Alkoksil (RO)            | Singlet oksijen ( $O_2$ )      |
| Hidroperoksil ( $HO_2$ ) | Ozon ( $O_3$ )                 |
| Lipit peroksil (LOO)     |                                |

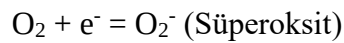
Serbest oksijen radikalleri (öncelikle süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil radikal ( $HO\cdot$ ) ve nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi) reaktif oksijen alanlarında aerobik metabolizma sırasında fizyolojik şartlar altında da meydana gelmektedir (Altan ve ark 2006). Bu moleküllerden süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'in reaktivliği hidroksil radikalından daha düşüktür. Serbest radikaller çok sayıda biyomolekülle kolayca reaksiyona girerek bir zincir reaksiyonu başlatabilirler. Zincir reaksiyonunun durması için yeni şekillenmiş bir radikalın diğer serbest radikaller ile reaksiyona girerek eşleşmemiş elektronları ortadan kaldırması veya bir antioksidan ile reaksiyona girmesi gerekir (Halliwell 2001).

**Tablo 1.7.3.** Reaktif Nitrojen Türleri.

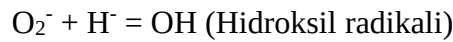
| Radikaller                          | Nonradikaller                                          |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Nitrik oksit (NO)                   | Nitrik asit (HNO <sub>2</sub> )                        |
| Nitrojen dioksit (NO <sub>2</sub> ) | Nitroksil katyonu (NO <sup>+</sup> )                   |
|                                     | Nitroksil anyonu (NO <sup>-</sup> )                    |
|                                     | Dinitrojen tetraoksit (N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) |
|                                     | Dinitrojen trioksit (N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
|                                     | Peroksinitrit (ONOO <sup>-</sup> )                     |

### **Süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)**

Tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijene elektron ilavesiyle süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) anyonu oluşmaktadır. Süperoksit radikali, oksijenden kaynaklanan tüm radikaller içinde en çok ve en kolay oluşandır. Bunun nedeni, belkide oksijenin suya indirgenmesi zincirinde ilk oluşan radikal olmasıdır. Süperoksit radikali direkt olarak zarar vermez. Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit anyonu zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağıdır (Mehtap 2017).



Süperoksit radikali, bir hidrojen atomu ile birleşecek olur ise reaktivitesi güçlü olan hidroksil radikali oluşturmaktadır.

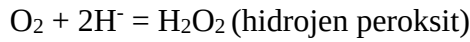


Serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksite (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) indirgenir. Hidrojen peroksit radikali çok reaktif bir türdür ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatıp, antioksidanları oksitleyebilmektedir (Kılınçarslan 2015).

Süperoksit radikalinin, nitrik oksit (NO) ile birleşmesinin sonucu peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) meydana gelir. Peroksinitrit metabolize olurken nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ve nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşturmaktadır (Akkuş 1995).

### **Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Moleküler oksijenin çevre molekülünden iki elektron alarak veya süperoksitin bir elektron alması ile peroksit oluşur. Peroksit molekülünün iki hidrojen atomu ile birleşmesi sonucunda ise hidrojen peroksit oluşur.



Hidrojen peroksit, zayıf reaktif bir oksitleyici ajandır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, eşlenmemişelektronlar içermez; bu nedenle, bir radikal değildir (Halliwell ve Gutteridge 2015). Hidrojen peroksit bir radikal olmamasına rağmen hidroksil radikali kaynağı olması sebebiyle reaktif oksijen metabolitleri içinde oldukça önemlidir. Hidrojen peroksitin organizmadaki en önemli üretimi süperoksitin dismutasyonudur. Hidrojen peroksit metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturan oksitleyici bir türdür. Küçük, yüksüz moleküller olduğu için; hücre membranlarının hidrojen peroksit geçirgenliği suya olduğu gibidir. Böylece hücre membranlarından diğerlerine göre örneğin süperoksit anyonuna göre çok daha kolay diffuze olabilir (Güngörmez 2019). Hidrojen peroksit proteinlerde bulunan hem grubundaki demir ile tepkimeye girer. Bu tepkime sonucunda yüksek oksidasyon seviyesinde reaktif demir formları oluşturur. Oluşan demir formları çok güçlü oksitleyicidir. Bu formlar hücre zarlarında lipid peroksidasyonları gibi radikal tepkimelere öncülük ederler (Çubuk 2016).

### **Hidroksil Radikali (OH)**

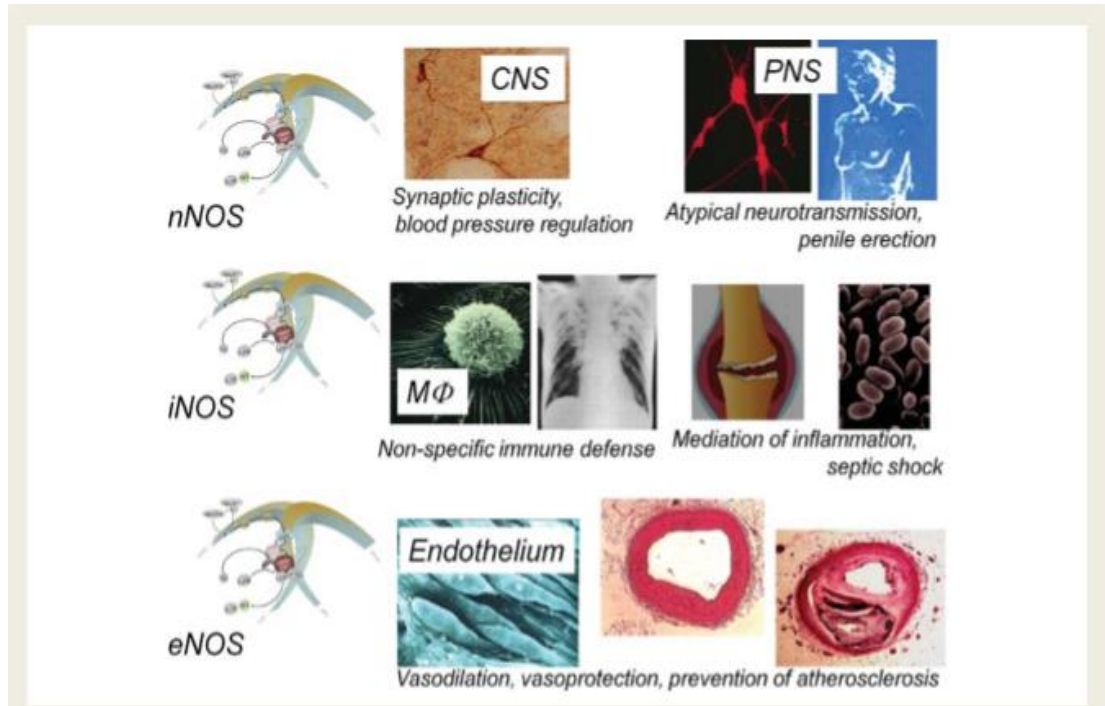
Hidroksil radikali (OH) biyolojik sistemlerdeki en reaktif radikaldır. Dolayısıyla, en toksik radikali olup kaynağından fazla uzaklaşmadan en yakın hedefleri etkiler ve biyolojik sistemlere büyük zarar verir. Bu radikal, hidrojen peroksitin indirgenmesi ile meydana gelmektedir (Shooshin 2015).



Hidroksil radikali DNA’da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına etki edebilmektedir. Özellikle, doymamış yağ asitlerinden (araşidonik asitler gibi) hidrojen atomu çıkartarak su oluşumunu sağlar. Hidroksil radikalının oluşturduğu en önemli tahribat, lipid peroksidasyonu diye tanımlanan serbest radikal zincir tepkimeleridir (Döner 2019).

### Nitrik Oksit (NO)

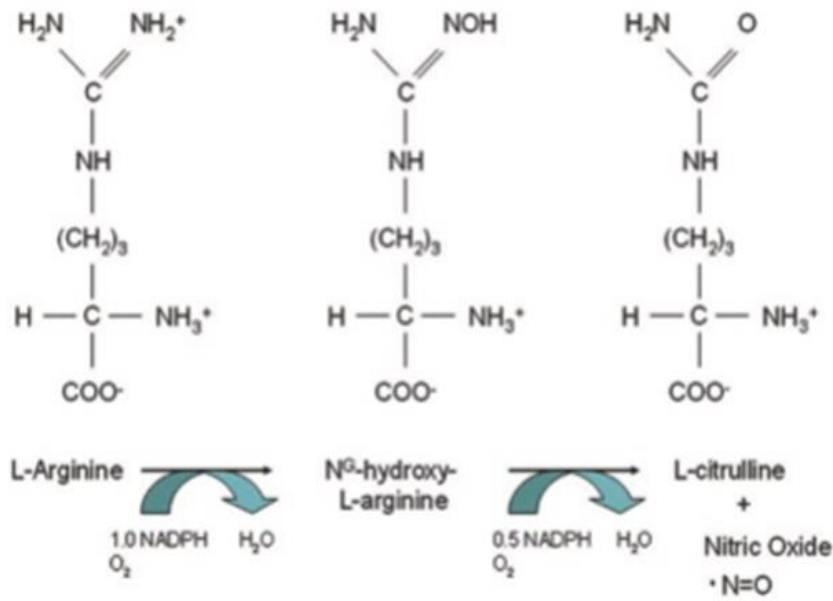
Nitrik oksit (NO) , nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin 3 farklı izoformu tarafından sentezlenen (Şekil 1.7.4), sayısız moleküler hedefi olan alışılmadık bir haberci moleküldür (Forstermann ve Sessa 2012). Üzerinde yük taşımaması ve çiftleşmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda nitrik oksit, taşıdığı çiftleşmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilir. Bununla birlikte, diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken nitrik oksitin düşük konsantrasyonları, çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz nitrik oksit sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. Nitrik oksit bu özellikleriyle çok ideal bir haberci molekül özelliği kazanmaktadır (Türköz ve Özerol 1997).



**Şekil 1.7.4.** Nitrik oksit sentazın izoformları ve fonksiyonları (Forstermann ve Sessa 2012).

Nitrik oksitin inaktivasyonunun önemli bir modu, güçlü oksidan peroksinitritin ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşturulması için süperoksit anyonu ile ( $\text{O}_2^-$ ) reaksiyonudur. Bu bileşik ( $\text{ONOO}^-$ ) proteinler, lipidler ve DNA dahil olmak üzere biyomoleküllerin oksidatif hasarına, nitrasyonuna ve S-nitrosilasyonuna neden olabilir (Forstermann ve Sessa 2012).

Nitrik oksit sentezlemek için, nitrik oksit sentaz enzimi iki aşamadan geçmektedir (Şekil 1.7.5). Birinci basamakta nitrik oksit sentaz enziminin L-arjinin'i oksitlendirmesi ile ürün olan NG-hidroksil-L-arjinin oluşmaktadır (Bryan ve Lancaster 2017). Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH ve moleküler oksijen gereklidir (Bülbül ve Soylu 2008). İkinci basamakta nitrik oksit sentaz, NG-hidroksil-L-arjinin'i bir basamak daha oksitleyerek bir molekül nitrik oksit ve L-sitrüllin oluşturmaktadır (Bryan ve Lancaster 2017).



**Şekil 1.7.5.** NOS ile L-arjiinin'den NO sentezi mekanizması (Bryan ve Lancaster 2017).

Nitrik oksit sentazın düzenleme ve etkinlik yönünden yapısal (cNOS) veya indüklenebilir (iNOS) olarak ifade edilen iki tipi bulunmakla birlikte bunlara bağımlı endotelial NOS, indüklenebilir NOS ve nöronal NOS olarak adlandırılan 3 izoformu bulunmaktadır (Bülbül ve Soylu 2008).

### Nitrik Oksit Sentazın İzofomları

## Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

Nöronal nitrik oksit sentaz esas olarak beynin spesifik nöronlarından salgılanır (Şekil 1.7.4). Enzim aktivitesi  $Ca^{+2}$  ve kalmodulin (CaM) tarafından düzenlenir. Beyindeki nöronal nitrik oksit sentaz, hücrelerde partiküllü ve çözünebilir formlarda bulunur ve nöronal nitrik oksit sentazın hücrealtı lokalizasyonu, onun çeşitli işlevlerine katkıda bulunabilir. Nöronal nitrik oksit sentaz bir PDZ alanı içerir ve doğrudan diğer proteinlerin PDZ alanlarıyla etkileşime girebilir. Bu etkileşimler hücrenin subselüler dağılımını ve aktivitesini belirler (Zhou ve Zhu 2009).

Nitrenjik sinirlerde nöronal NOS tarafından üretilen nitrik oksit, efektör hücrelerinde nitrik oksite duyarlı guanil siklazı uyaran olağandışı bir nörotransmitter olarak görülebilir ve böylece kan damarlarında dahil olmak üzere çeşitli düz kas tiplerinin tonusunu düşürür (Forstermann ve Sessa 2012).

Corpus kavernozum düz kasının gevşemesine aracılık eden, yapısında nöronal NOS içeren nitrenjik sinirler penis ereksiyonundan sorumludur. Korpus kavernozumda nitrik oksit ile uyarılan düz kas gevşemesine siklik GMP aracılık eder. Siklik GMP fosfodiesterazlar tarafından indirgenir. Korpus kavernozumdaki baskın form fosfodiesteraz'ın izoform 5 formudur. Dolayısıyla bir miktar nNOS aktivitesi sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi seçici fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin proejektel etkisi için gereklidir. İlginç bir şekilde fosfodiesteraz 5 de pulmoner arterlerde önemli oranda salgılandığı için, sildenafil ve tadalafil pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi için onaylanmıştır (Forstermann ve Sessa 2012).

Anormal şekilde olan NO sinyali, inmeyi takip eden eksitotoksiste, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzhemir hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif patolojilere yol açabilir. Büyük miktarda  $Ca^{+2}$ 'nin nöronal hücrelere girmesiyle stimüle olan hiperaktif nNOS, serebrovasküler olaylardaki (inme-felç) N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aracılı nöronal ölümle ilişkilendirilmiştir (Forstermann ve Sessa 2012). Bu koşullar altında nitrik oksit, muhtemelen PARP'nin peroksinitrit aktivasyonu veya mitokondrial geçirgenlik nedeniyle eksitotoksisteye yol açabilir. Yüksek seviyelerde üretilen nitrik oksit, aynı zamanda mitokondrial solunumun inhibisyonu ve glikoliz inhibisyonundan dolayı enerji tüketimine de yol açabilir (Brown 2010).

Gastrointestinal kanaldaki düz kas tonusunda meydana gelen gastroözöfögal reflü hastalığı gibi bazı bozukluklar, periferik nitrik oksit sinirlerindeki nNOS tarafından üretilen nitrik oksit aşırı üretilmesiyle ilgili olabilir (Lefebvre 2002).

### **İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz**

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz genellikle hücre içinde bulunmaz. Salgılanması bakteriyel lipopolisakkaritler, sitokinler ve diğer ajanlar tarafından indüklenebilir. Özellikle bakteri lipopolisakkaritleri ile uyarılan makrofajlar çok miktarda nitrik oksit üreterek yabancı hücrelerde (bakteri, parazit, tümör hücresi) sitostatik veya sitotoksik etki meydana getirirler. Özellikle makrofajlar tarafından sentez edilmesine rağmen, uygun indükleyici ajanlar tarafından uyarılması şartıyla herhangi bir hücre ya da doku enzimi salgılayabilir. Bir kez salgılandığında, indüklenebilir NOS sürekli aktiftir ve nitrik oksit sentezi saatlerce hatta günlerce devam edebilir. Sentezlenmesi hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonları tarafından düzenlenmez (Forstermann ve Sessa 2012).

İndüklenebilir NOS, makrofajlarda uyarıldığında, bu hücrelerin önemli bir sitotoksik özelliğini temsil eden büyük miktarlarda nitrik oksit üretir (Nathan ve Hibbs Jr 1991). Proteine bağlı demire olan affinitesinden dolayı, nitrik oksit, katalitik merkezlerinde demir içeren anahtar enzimleri inhibe edebilir. Bunlar mitokondrial elektron taşıma, ribonükleotid redüktaz (DNA replikasyonundaki hız sınırlayıcı enzim) ve cis-akonitaz (Sitrik asit döngüsündeki anahtar enzim) ile ilgili demir sülfür kümesine bağlı enzimleri içerir (Nathan ve Hibbs Jr 1991).

Ek olarak, uyarılan makrofajlar tarafından üretilen yüksek miktardaki nitrik oksit konsantrasyonları, hedef hücrelerin DNA'sına doğrudan müdahale edebilir ve iplikçik kırılmalarına ve parçalanmaya neden olabilir (Fehsel ve ark 1993). Bu etkilerin bir kombinasyonu, nitrik oksit parazitik mikroorganizmalar ve bazı tümör hücreleri üzerindeki sitostatik ve sitotoksik etkilerini oluşturacaktır (Forstermann ve Sessa 2012).

Aktive makrofajlar (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri) tarafından üretilen yüksek miktardaki nitrik oksit miktarları, sadece istenmeyen mikroplara (bakterilere), parazitlere ve tümör hücrelerine zararlı olmayıp aynı zamanda sağlıklı hücrelere de zarar verebilir. Canlı organizmada meydana gelen hücre ve doku hasarı,

ya nitrik oksit radikalinin kendisiyle ilişkilidir yada peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşumuna yol açan süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^-$ ) ile ilişkilidir. Enflamatuvar ve otoimmün lezyonların büyük çoğunluğu aktif makrofaj ve nötrofillerin bolluğu ile karakterizedir. Bu hücreler tarafından önemli miktarlarda nitrik oksit salınabilir, buda çevredeki dokuların hasar görmesine neden olur (Fehsel ve ark 1993).

İndüklenebilir NOS tarafından üretilen aşırı miktardaki nitrik oksit, septik şokta çok önemli rol oynar. Bu durum kitlesel arteriol vazodilatasyon, hipotansiyon ve mikrovasküler hasar ile karakterizedir. Bakteriyel endotoksinler genellikle semptomları başlatır. Platelet aktivasyon faktör, tromboksan  $\text{A}_2$ , prostanooidler gibi bir takım mediyatörler ve interlökin-1, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ( $\text{TNF-}\alpha$ ) ve interferon- $\gamma$  ( $\text{INF-}\gamma$ ) gibi sitokinlerin sayıları septik şokta yükselmiştir ve onun patofizyolojisiyle ilişkilidir. Bununla birlikte kan basıncındaki düşme, çoğunlukla vasküler duvarda uyarılan indüklenebilir NOS'un ürettiği olduğu aşırı nitrik oksit üretiminden kaynaklanmaktadır (Lange ve ark 2009).

### **Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz**

Endotelyal NOS çoğunlukla endotel hücrelerde salgılanır (Şekil 1.7.4). Bununla birlikte endotelyal NOS, kardiyak miyositlerde, trombositlerde, beyindeki bazı nöronlarda, insan plasentasındaki sinsityotrofoblastlarda ve LLC-PK<sub>1</sub> böbrek epitelyum hücrelerinde tespit edilmiştir (Forstermann ve Sessa 2012).

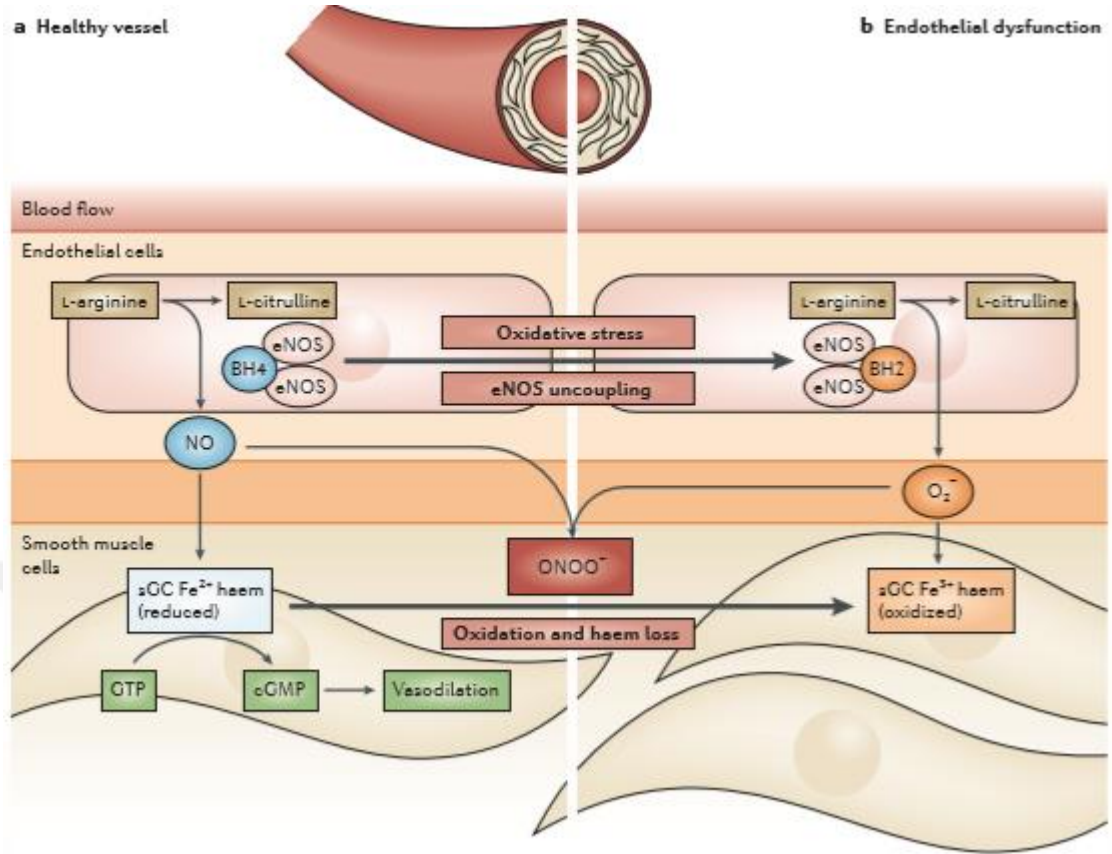
Nöronal NOS'a benzer şekilde,  $\text{Ca}^{+2}$ -aktifleştirilmiş kalmodulin eNOS aktivitesinin düzenlenmesi için önemlidir. Hücre içi iyonize  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonunun arttığı durumlarda eNOS aktivitesi belirgin bir şekilde artar ve eNOS, nitrik oksiti süratli bir şekilde pikomolar düzeylerde sentezler.  $\text{Ca}^{+2}$ , kalmodulinin enzime bağlanmasını indükler (Hemmens ve Mayer 1998).

Bununla birlikte eNOS, hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  de sürekli artışlar üretmeyen, fakat yinede uzun süren nitrik oksit salınımına yol açan uyarılarla da aktive edilebilir. Damar endotelinden nitrik oksit üretimine yol açan en önemli fizyolojik stimulus bu akışkan kayma gerilmesidir (shear stres). Bu aktivasyon enzimin fosforilasyonu ile meydana gelir (Fleming ve Busse 2003).

Endotelyal NOS, sayısız temel kardiyovasküler fonksiyonların homeostatik düzenleyicisi gibi görünmektedir. Endotelyal NOS türevli nitrik oksit çözünebilir

(sitoplazmik) guanil siklazı uyararak ve düz kas hücrelerinde siklik GMP'yi artırarak tüm kan damarlarını genişletir (Lundberg ve ark 2015). Endotelial NOS geninin silinmesi kan basıncının yükselmesine yol açar (Forstermann ve Sessa 2012).

Kan damarının en iç astarı tek bir endotel hücresi tabakasıdır. Sağlıklı endotel hücreleri hastalıkla mücadele etmek ve kan basıncını düzenlemek için nitrik oksit üretirler. Sağlıklı kan damarlarında, nitrik oksit ve L-sitrülin, damar endotelinde bulunan endotelial NOS ve kofaktörler ( $BH_4$ ) tarafından kayma gerilmesi (shear stress) ve diğer uyarılara yanıt olarak üretilir (Şekil 1.7.6.a). Nitrik oksit, düz kas hücrelerine diffuze olur ve enzimi aktive eden çözünebilir (sitoplazmik) guanil siklazdaki (sGC) indirgenmiş demire ( $Fe^{+2}$ ) bağlanır. Bu durum, vazodilatasyona yol açan siklik guanozin monofosfatı üretir (cGMP). Endotel disfonksiyonu birçok kardiyovasküler hastalığın özelliğidir. Endotel disfonksiyonu, kan damarlarının L-arginin'den nitrik oksit üretememesi ya da nitrik oksitin süperoksit tarafından inaktive edilmesi olarak tanımlanır (Şekil 1.7.6.b)(Bryan ve Lancaster 2017). Bu süreçte temel olay, oksidatif stresin ve endotelial NOS ayrışmasının neden olduğu nitrik oksitin indirgenmiş formülasyonu ve biyoyararlanımıdır. Kofaktör  $BH_4$ , dihidrobiopterine ( $BH_2$ ) okside edildiğinde, endotelial NOS'un aktivasyonu, endotelial NOS ayrışmasına ve nitrik oksit yerine süperoksit oluşumuna neden olur ve bu da preksinitrit üretmek için nitrik oksit ile tepkimeye girerek nitrik oksit biyoyararlanımını dahada sınırlar (Lundberg ve ark 2015).



**Şekil 1.7.6:Şekil a.** Sağlıklı kan damarı (a), **Şekil b.** Endotel disfonksiyonlu kan damarı (b) (Lundberg ve ark 2015).

Kardiyovasküler risk faktörleri ve vasküler hastalıklar, artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle de ilişkilidir. Damar duvarında potansiyel olarak reaktif oksijen türleri üretebilen birçok enzim sistemi vardır. Bunlara, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, mitokondriyel solunum zinciri enzimleri ve uncoupled (ayrışmış) endotelial NOS dahildir (Mueller ve ark 2005). Bunlardan NADPH oksidaz reaktif oksijen türlerinin üretimi için birincil önemdedir. Süreoksit anyonu üreten NADPH oksidazın çeşitli izoformları damar duvarında bulunur. Onlar hem endotelde hem düz kas hücrelerinde hemde adventisyada bulunurlar (Forstermann ve Sessa 2012).

#### 1.7.6. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

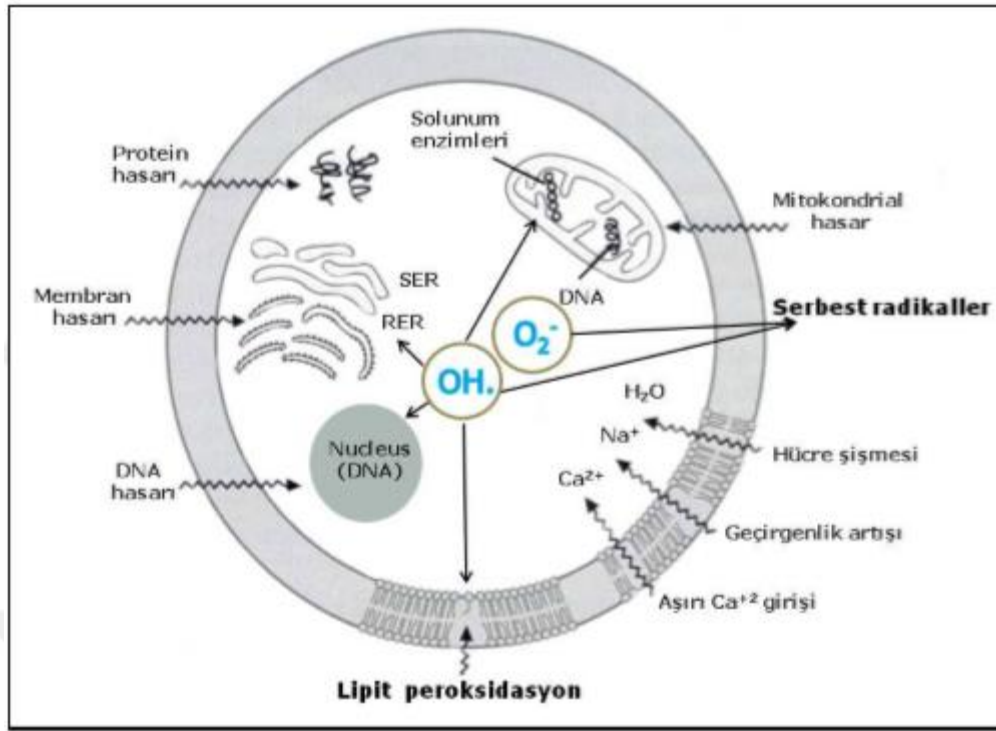
Patolojik sebeplerle ortamda normalden fazla serbest radikal oluşması veya savunma sistemlerinin yetersiz kalmasıyla serbest radikaller, karbonhidratlar, yağlar, proteinler, nükleik asitler gibi hücrenin temel bileşenlerine zarar verebilir ve netice

olarak metabolik, fonksiyonel ve/veya yapısal bozukluğa yol açabilirler (Arıkan 2019).

### **Lipidlere Etkileri (Lipid Peroksidasyonu)**

Biyolojik moleküllerin savunma mekanizması, membranlarda çeşitli faktörlerle oluşan serbest radikallerin etkisi karşısında yetersiz kalabilir ve bunun sonucunda birçok molekül ve bileşik hasara uğrar. Bu hasara en fazla maruz kalan yapıların başında lipidler gelir ve bunun nedeni hücre membranında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağlarının, serbest radikallerle reaksiyona girmeye meyilli olmasıdır (Memişoğulları 2005). Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) çoklu karbon-karbon çift bağı içerir. Bu yağ asitleri, biyolojik membranların düzgün çalışması için gerekli olduğu bilinen özellikler olan plazma membranına hareketlilik ve akışkanlık sağlar. Biyomembranlar, membran fosfolipidlerinin içerdiği doymamış poliansatüre yağ asitleri (PUFA) nedeniyle oksidatif etkiye özellikle duyarlıdır ve poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır (Şekil 1.7.7) (Freitas Brito ve ark 2018). Lipid peroksidasyon süreci, başlatma aşamasında ve sonraki yayılma reaksiyonlarında bir elektronun uzaklaştırıldığı aşamalı bir süreçtir. Demir tuzları ve diğer demir kompleksleri, oksijen türleriyle reaksiyona girdikten sonra alkoksi veya peroksi radikalleri oluşturarak işlemi başlatmaya yardımcı olur (Armstrong ve Stratton 2016).

Genel olarak, in vivo plazma membranında lipid peroksidasyon sürecinin üç zararlı sonucu vardır. İlk sonuç, zar akışkanlığında bir azalmadır. Doymuş yağ asitleri yapısal olarak esnek PUFA'dan daha serttir. Lipid peroksidasyon sürecinin ikinci sonucu, membran gözeneklerinin normalde membrandan geçmeyen maddelere "sızıntısının" artmasıdır. Son olarak, zara bağlı proteinler, lipid peroksidasyon sürecinin yayılma reaksiyonlarından zarar görür. Hidroksil radikalleri, bir PUFA'daki metilen gruplarından bir hidrojen atomunu çıkararak bir PUFA lipid radikaline neden olur. Lipid radikali daha sonra "normal" oksijenle ("üçlü" O<sub>2</sub>) bir lipidperoksil radikali oluşturmak üzere reaksiyona girer ve bu daha sonra başka bir lipid radikali oluşturmak üzere başka bir PUFA ile reaksiyona girer. Bu, peroksidatif zincir reaksiyonu adı verilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini yayar (Armstrong 2002).



**Şekil 1.7.7.** Lipid peroksidasyonunun etkileri (Yeğin 2018).

Konjuge dienler ve malondialdehit'ler lipid peroksidasyonu sırasında üretilmektedir. MDA yaygın olarak tiobarbiturik asitle reaksiyonu vasıtasıyla ölçülür. Bu reaksiyon sonucunda tiobarbiturik asit reaktif maddeleri (TBARS) oluşur. Her ne kadar TBARS ölçüm yöntemi MDA 'ya özel olmasa da TBARS terimi lipid peroksidasyonunun genel belirtici olarak kabul edilen MDA ile eşanlamlı olarak kullanılagelmiştir. Lipid peroksitlerin bozulması sonucunda etan ve pentan hidrokarbonları oluşacaktır. Bu hidrokarbonlar solunum sırasında vücuttan dışarı atılırlar ve standart gaz toplama yöntemleri ile elde edilebilirler (Güngörmez 2019).

### **Proteinlere Etkileri**

Serbest radikaller organizmadaki proteinlere de zarar verir. Serbest radikaller proteinleri okside edebilir. Oksidasyonda proteinler ve yapısındaki aminoasitler hasar görür. Serbest radikaller enzim ve yapısal proteinlere verdikleri hasardan dolayı, Alzheimer, akciğer hastalığı, katarak, Parkinson gibi pek çok hastalığın başlaması ve ilerlemesine önemli rol oynar (Çakatay ve Kayalı 2004).

Proteinlerin yapı taşı olan aminoasitler serbest radikallerin hedefleridir. Proteinleri oluşturan aminoasitlerin hasarlanması proteinin kendisinde kalıcı

değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler parçalanma, agregasyon ve proteolitik sindirime duyarlılık olarak gruplandırılabilir. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olduğundan: sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve trozin içeren proteinler oksidasyona karşı en duyarlı olanlardır (Stadtman ve Levine 2000). Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin, süperoksitveya hidrojen peroksit ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (Clarkson ve Thompson 2000).

### **Karbonhidratlara Etkileri**

Glikoz ve diğer monosakkaritler uygun koşullar olduğunda oksidasyona uğrayabilir. Basit monosakkaritlerin dikarbonil bileşiklerinin, hidrojen peroksit oluşturmak üzere kolayca oksidasyona uğrayabildiği gösterilmiştir (Güngörmez 2019).

Monosakkaridlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksidler ve okzoaldehidler meydana gelir. Okzoaldehidler DNA, RNA, proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterir. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynar. Serbest radikaller, bu tür etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynar. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (Çıracı 2013).

### **Nükleik Asitlere Etkileri**

DNA, ROS aracılı hasarın en önemli hedeflerinden birisidir, ROS artışı sonucu mitokondrial DNA hasarı ve disfonksiyonu oluşur (Şekil 1.7.7). ROS nükleotidlerde oksidatif değişikliğe sebep olarak DNA replikasyonunda defekte yol açabilir (Tsutsui ve ark 2001). Serbest radikaller (nitrik oksit ve süperoksit anyonu) ve özellikle de hidroksil radikali, DNA'ya saldırarak çeşitli mekanizmalar aracılığıyla şeker-baz modifikasyonları, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlantıları gibi oksidatif stres kaynaklı birçok modifikasyona ve baz hasarlarına yol açmaktadır (Kandır 2015). Kararlı bir yapıya sahip olan DNA'da, aşırı oksidatif

stresmaruziyetine bağı olarak meydana gelen 30'dan fazla bazmodifikasyonu ve 70'den fazla DNA lezyonu tanımlanmıştır. DNA komponentlerinden timin ve sitozin hidroksil radikal hasarına en duyarlı olanlarıdır. Ayrıca DNA polimerazın inhibisyonu ile DNA sentezi bloke olabilir (Güngörmez 2019). Hidrojen peroksit, aktive olmuş nötrofillerden salınır. Dolaşıma geçen bu hidrojen peroksit de membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (Arıkan 2019). Hücrelerdeki DNA onarım enzimleri aracılığı ile bu lezyonlar bir çok tamir mekanizmasının (baz kesip-çıkarma onarımı, nükleotid kesip-çıkarma onarımı, direk onarımı, sarmallar arası çapraz onarımı, çift sarmal kırık onarımı, yanlış eşleşme onarımı) devreye girmesi ile onarılmakta ve DNA sorunsuz bir şekilde görevine devam edebilmektedir (Sancar ve ark 2004). DNA'da oksidatif hasarın saptanması amacıyla yapılan birçok araştırmada, modifiye bazlar analizlenmektedir (Dizdaroglu 1991). En sık ölçümlenen oksidatif DNA baz hasar göstergesi 8-hidroksiguanin (8 OH-G) ve onundeoksiriboz bağı şekli olan 8-hidroksideoksiguanozindir (8 OHdG)(Loft ve ark 2008). 8-OHdG, kolay ölçülebilir olması ve güçlü mutajenik özelliği sebebiyle en çok tercih edilen DNA hasarı biyobelirtecidir (Dizdaroglu ve Jaruga 2012).

### **1.8. Antioksidan Sistem**

Organizmada gerçekleşen biyolojik reaksiyonlar sonunda meydana gelen reaktif oksijen radikalleri ile onların neden olduğu oksidatif hasarın onarılmasında vücudun geliştirdiği savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu savunma sistemleri antioksidanlar olarak bilinmektedir ve endojen ya da ekzojen kaynaklı olan buyapılar, bu oluşan reaktif oksijen radikallerini etkisiz hale getirirler (Pham-Huy ve ark 2008).

Genel anlamda serbest radikaller hücre, doku ve organlara zarar veren; antioksidanlar ise bunları ya da etkilerini yok etmeye çalışan maddelerdir. Antioksidanlarla serbest radikallerin sürekli bir savaş hâlinde olduğu tıp dünyasında belirlendikten sonra birçok tanımları yapılmış ve giderek çalışmaların odak noktası hâline gelmişlerdir (Yeğin 2018).

Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya

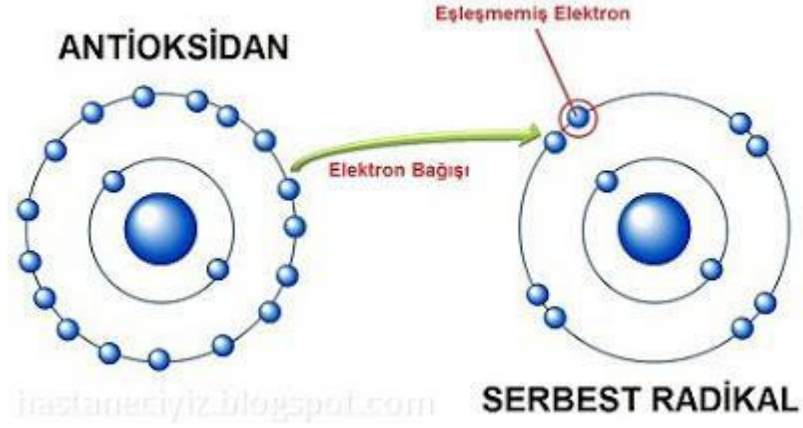
serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu engeller. Bir şekilde oluşturulan her hangi bir ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküler ve hücrel yapılar saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (de Freitas Brito ve ark 2018).

Antioksidanların oksidan maddelerle karşılaştıklarında oksidasyonu geciktirerek, inhibe ederek, serbest radikali zayıf bir moleküle çevirerek veya radikale bir hidrojen iyonu aktararak etkisiz hale getirdikleri bildirilmektedir (Memişoğulları 2005, Tabakoğlu ve Turgut 2013).

Antioksidanlar genel olarak serbest radikallerin DNA, protein ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmakta, bir hücrel bölgeden diğerine geçişini önleyebilmektedirler (Valko ve ark 2006).

Antioksidanlar, kendi elektronlarını bırakarak serbest radikal ile bağlanırlar. Bu, oksidatif zincir reaksiyonlarının sona ermesiyle sonuçlanır ve serbest radikaller artık hücreye saldıramaz. Antioksidan, elektronunu verdikten sonra serbest radikal haline gelir. Reaktif hale gelmeden elektronlardaki değişimi barındırabilir ve bu yüzden zararlı değildirler. Hücrenin içinde iki antioksidan savunma hattı vardır. E vitamini, beta-karoten ve koenzim Q, yağda çözünen hücre zarında bulunan ilk satırı oluşturur. E vitamini, hücre zarındaki en güçlü zincir kırma antioksidan olarak kabul edilir. Suda çözünen antioksidanlar hücre içinde bulunur. Bunlar C vitamini, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazdır (Villines 2017).

Antioksidan olarak nitelendirilen birçok farklı madde bilinmektedir. Antioksidanların, oksidatif hasarın DNA üzerine olan etkisini ve hücre bölünmesindeki anormal artışı azaltarak kansere karşı koruyucu etki yaptığı bildirilmektedir (Sezer ve Keskin 2014).



**Şekil 1.8.1.** Antioksidan Molekülünün, Serbest Radikal Molekülüne Etkisi (<http://hastaneciyeiz.blogspot.com.tr/2013>).

Antioksidanlar, 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisiz hale getirebilmektedirler (Memişoğulları 2005):

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.
2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.
3. Onarma etkisi: Hedef moleküllerin hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (Memişoğulları 2005).

Antioksidanlar, kimyasal yapılarına göre enzimatik olanlar ve enzimatik olmayanlar (Tablo 1.8.1), kaynaklarına göre endojen ve eksojen olanlar, çözünürlüklerine göre suda çözünenler ve yağda çözünenler ve organizmadaki lokalizasyonlarına göre de intraselluler ve ekstraselluler olanlar şeklinde sınıflandırılmaktadırlar (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

**Tablo 1.8.1.** Antioksidan Çeşitleri (Kandır 2015).

| <b>Enzimatik Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                    | <b>Enzimatik Olmayanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Süperoksit Dismutaz (SOD)</li><li>- Katalaz (CAT)</li><li>- Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)</li><li>- Glutasyon S-Transferaz (GST)</li></ul> | <p><b>A- Lipid Fazda Bulunanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha</math>- tokoferol (Vitamin E)</li><li>- <math>\beta</math>-karoten</li></ul> <p><b>B- Sıvı Fazda Bulunanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glutasyon (GSH)</li><li>- Askorbik Asit (Vitamin C)</li><li>- Melatonin</li><li>- Ürat</li><li>- Sistein</li><li>- Seruloplazmin</li><li>- Transferrin</li><li>- Laktoferrin</li><li>- Miyogloblin</li><li>- Hemogloblin</li><li>- Ferritin</li><li>- Metionin</li><li>- Albumin</li><li>- Bilirubin</li></ul> |

### **1.8.1. Enzimatik Antioksidanlar**

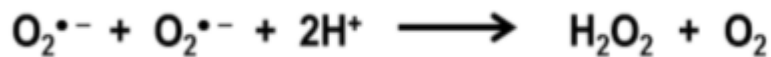
Organizmanın antioksidan olarak tanımlanan serbest radikallere karşı savunma sisteminde öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Superoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutasyon stransferaz (GST), Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), mitokondriyal sitokrom oksidaz ve hidroperoksidaz serbest radikallerin birikmesini ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen en önemli enzimatik antioksidanlardır (Halliwell 2001, Valko ve ark 2006).

## Süperoksit Dismutaz (SOD)

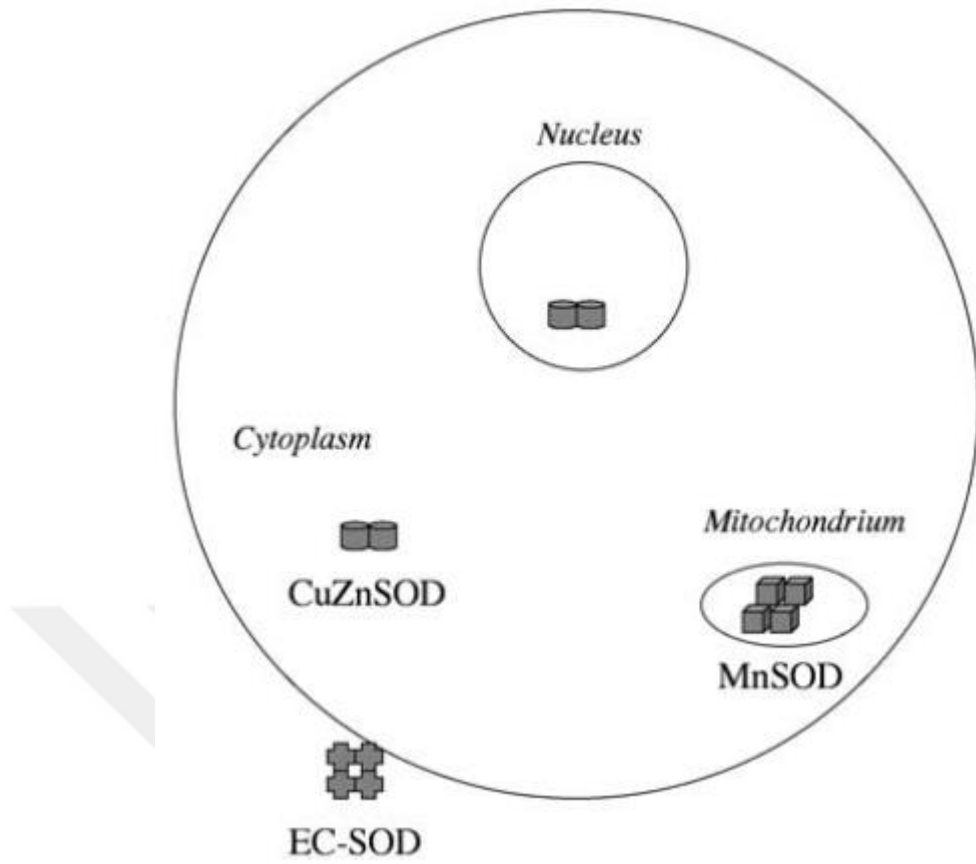
Antioksidan enzimlerin en önemlilerinden biri olan SOD, oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunmaktadır. Memeli dokularında SOD enzimi, temelde hücre içi yerleşimli olup eritrositlerin, hepatositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matrikslerinde, %10 kadarı ise hücre dışında bulunmaktadır. Süperoksit dismutazın aktivitesi bakımından dokular arasında fark vardır. En yüksek düzeylerde karaciğer, adrenal bezler, böbrek ve dalakta görülür. Örneğin; karaciğerde kalbe göre dört kat daha fazla bulunmaktadır. Enzimin aktivitesi, doku oksijenasyonuna duyarlı olan biyosentezi aracılığı ile düzenlenmektedir (Kavas 1989, Akkuş 1995). Süperoksit dismutaz, ROS tarafından üretilen hücresel ve fizyolojik hasarlara karşı önemli koruyucu roller oynar (Wang ve ark 2012). SOD, serbest radikallere karşı ilk tepkimeye giren enzimdir. Endojen olarak üretilerek, süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) radikalinin hücre hasarı oluşturmalarını engellemektedir. SOD, süperoksit anyon radikalinin hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) haline dönüşümünü, peroksidazlar aracılığıyla da moleküler oksijene ( $O_2$ ) indirgenmesini sağlamaktadır (Halliwell ve Gutteridge 1999, Halliwell 2001, Vincent ve ark 2004, Memişoğulları 2005).

Tüm memeli dokularında SOD: Cu-Zn-SOD, Mn-SOD ve hücre dışı EC-SOD olmak üzere üç formda bulunur ve bunların herbiri ayrı bir genin ürünüdür (Li ve ark 2012). Cu-Zn-SOD veya SOD 1 sitoplazmada, Mn-SOD veya SOD 2 mitokondride ve EC-SOD veya SOD 3 ekstraselüler alanda lokalizedir (Zelko ve ark 2002).

SOD aracılığıyla aşırı süperoksidin uzaklaştırılması, aerobik organizmalarda önemli bir savunma mekanizmasıdır (Fridovich 1989). Süperoksit dismutaz, süperoksit anyon radikallerinin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesini ve böylece hidroksil radikali gibi daha toksik ürünlerin oluşmasını önler (Mehtap 2017).



Süperoksit dismutaz reaksiyonu



**Şekil 1.8.2.** Hayvan hücrelerinde bulunan üç tip SOD (Bartosz 2005).

### **Katalaz (CAT)**

Ağırlıklı olarak peroksizomlarda bulunan, karaciğer ve eritrositler başta olmak üzere vücutta bütün hücreler tarafından üretilen katalaz, yapısında  $Fe^{+3}$  bulunduran dört hem grubu barındıran hemoprotein yapıda bir enzimdir. Beyin, kalp ve iskeletkaslarında az miktarlarda bulunurken, hayvansal organizmaların aerobik hücrelerinde, karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yoğun olarak bulunmaktadır. Katalaz hidrojen peroksit metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak görev yapar. Oksidaz enzimlerin tepkimeleri sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ), su ( $H_2O$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) çevirerek etkisiz hale getirmektedir (Dominguez ve ark 2010, Sezer ve Keskin 2014). Peroksizomlar içerdikleri oksidaz enzimlerle hidrojen iyonlarını oksijenle birleştirerek hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturma yeteneğindedir. Hidrojen peroksitin kendisi yüksek okside etme kapasitesine sahip bir maddedir. Hidrojen peroksit, diğer bir okside edici enzim olan ve peroksizomlarda bol miktarda bulunan katalaz ile birlikte, hücreyi zehirleyebilecek birçok maddeyi okside eder. Örneğin, bir kişinin içtiği alkolün yaklaşık yarısı

karaciğer hücresinin peroksisomlarında asetaldehit haline detoksifiye edilir (Guyton ve Hall 2016). Katalazlar daha çok hidrojen peroksidin arttığı durumlarda etkilidir. Hidrojen peroksid düzeyi düşük olduğunda veya elektron donörü konsantrasyonu yüksek olduğunda peroksidatik reaksiyonla;



#### Peroksidatik reaksiyon

Hidrojen peroksidin oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla; Hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortadan kaldırır.



#### Katalitik reaksiyon

Katalaz daha çok peroksisomlarda, glutatyon peroksidaz sitozol ve mitokondride lokalize olarak birbirlerini tamamlayıcı bir yerleşim gösterirler. Böylece hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonu düzenlenmesini etkin bir şekilde gerçekleştirirler (Erenel ve ark 1992, Onat ve ark 2006 ).

Katalaz eksikliği, katalazın aşırı ekspresyonu veya N-asetil sistein aracılığıyla düzenlenen serbest yağ asitlerine cevap olarak mitokondrial ROS ve fibronektin ekspresyonunu artırır (Hwang ve ark 2012).

Düşük katalaz aktiviteleri methemoglobinemi ve hemolitik anemiye neden olabilir ve bu da ya glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğine veya diğer bilinmeyen koşullarla ilişkilendirilebilir ve ayrıca hem proteinlerine zarar verebilir, hücre ölümüne neden olabilir ve redoks-aktif metal iyonları ile birlikte son derece toksik hidroksil radikalleri oluşturur (Góth ve Bigler 2007).

#### Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Peroksidaz enzimlerinin en önemlilerinden biri olan glutatyon peroksidaz (GPx); hücre içinde sitozolde ve mitokondrial matrikste yerleşik olarak bulunan tetramer yapısında, dört selenyum atomu içeren bir enzimdir. Enzimin selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız iki tipinin de hidrojen peroksit ve organik

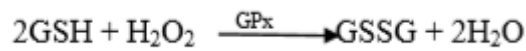
hidroperoksitlerin indirgenme reaksiyonlarını katalize ettiği gösterilmiştir. Selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz sitozolde bulunur ve daha düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında etkilidir. Selenyumdan bağımsız olan ise hidrojen peroksidi substrat olarak tercih eder (Ivanova ve ark 2015).

Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) suya ( $H_2O$ ) indirgenmesini katalize eder. GPx Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu açısından önem arz etmektedir.

GPx aracılığıyla hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin indirgendiği bildirilmektedir. GPx aktivitesinin azalmasının, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açtığı bildirimler arasındadır (Halliwell 2001, Çaylak 2011).

Glutatyon peroksidazlar arasında en çok bulunan selenoperoksidaz GPx1'dir ve neredeyse tüm hücrelerde bulunur (Drevet 2006). GPx2 başta bağırsak olmak üzere daha çok sindirim sisteminde bulunur (Baek ve ark 2007). Diğer dokularla karşılaştırıldığında GPx3'ün başlıca bulunduğu yer böbrek olsa da glükoprotein olarak ekstraselüler sıvıda da bulunur (Burk ve ark 2011). GPx'in çoğu formu tetrameriktir ama fosfolipit peroksidaz olarak adlandırılan GPx4 genellikle monomer yapıda ve substrat spesifitesi farklıdır. Bunun nedeni GPx4'ün fosfolipid hidroperoksitleri parçalayan tek GPx enzimi olmasıdır. Enzim ayrıca oksidatif strese cevap olarak apoptozise aracılık eden bir mitokondrial izoforma sahiptir (Noblanc ve ark 2011).

Glutatyon peroksidaz enzimi, indirgeyici güç olarak sülfür içeren bir tripeptit olan glutatyonu (GSH) kullanır. Glutatyon tüm memeli hücrelerinde en bol bulunan düşük molekül ağırlığına sahip tiyoldür.



Glutatyon peroksidaz aktivitesi

Reaksiyona giren glutatyonlar, disülfid bağları ile birbirlerine bağlanarak indirgeyici özelliklerini yitirirler. Ancak glutatyon peroksidaz enziminin fonksiyonunu sürdürebilmesi için okside glutatyonun (GSSG) tekrar redükte forma

dönüştürülmesi gereklidir. Bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz tarafından gerçekleştirilir (Brigelius-Flohé ve Maiorino 2013).



#### Glutatyon indirgenme reaksiyonu

Bu reaksiyonda kofaktör olarak kullanılan NADP<sup>+</sup>'ın yeniden sentezi için, heksomonofosfat şantı ve anahtar enzimi olan glukoz-6 fosfat dehidrojenaz enzim gereklidir. Bu nedenle glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimleri de antioksidan savunma sistemi içinde yer alırlar (Çelik 2001).

GPx ve katalaz hidrojen peroksidin suya dönüştürülmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Hem glutatyon peroksidaz, hem katalaz hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonunun düzenlenmesinden sorumlu olmakla birlikte, normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak glutatyon peroksidaz yer alır. Bu enzim düşük düzeyde hidrojen peroksitten hücrelerin korunmasında, katalazdan daha büyük bir role sahiptir. Ayrıca glutatyon peroksidaz, katalazdan farklı olarak, hidroperoksitleri de indirgeyebilir. Süperoksit radikalleri GPx'i inaktive edebilir, katalaz'ı ise az inhibe eder. Ekstrasellüler ortamda ise hidrojen peroksidi indirgeyen bir enzim sistemi bulunmamaktadır. Ekstrasellüler hidrojen peroksidin dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edildiği kabul edilmektedir (Kılınçarslan 2015).

#### Glutatyon Redüktaz (GR)

İlk defa 1951'de keşfedilen glutatyon redüktaz (GR), flavo-protein yapısında olan bir enzimdir ve okside glutatyonun (GSSG), NADPH varlığında redükte glutatyon (GSH) indirgenmesini katalizler ve etkinliğinin azalması halinde, hücrelerin oksidatif hasardan korunması azalmaktadır (Aydın ve ark 2001). Glutatyon Redüktaz enzimi, hücre içerisinde meydana gelen indirgenmiş glutatyon/yükseltgenmiş glutatyon (GSH/ GSSG) oranını korumaktadır. Eritrositlerde yaklaşık 500/1 olan bu oranın azalması durumunda hemoliz meydana gelmektedir (Bozkuş ve ark 2017).

## **Glutasyon-s-transferaz (GST)**

Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinde etkilidir.  $H_2O_2$ 'yi suya çevirerek, methemoglobin oluşmasını engellemekte, membran lipidlerinin zarar görmesini önleyerek, hücre bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. Dimerik bir yapıda olup, hücre sitoplazmasında yer almaktadır. Geniş spektrumlu substrat özgüllüğü olan bir enzimdir ve birçok dokuda bulunmaktadır. Kimyasalların toksik etkilerine maruz kalınan durumlarda, savunma görevi yapmaktadır. Çok sayıda izoenzimi ile biyotransformasyonda rol almaktadır. Lipid hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlamaktadır. Selenyum eksikliğinde enzim aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (Memişoğulları 2005, Finaud ve ark 2006).

### **1.8.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

Enzimatik olmayan antioksidanlar, metabolik antioksidanlar ve gıda maddesi yapısındaki antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. Metabolik antioksidanlar, canlı vücudunda meydana gelen metabolizma sonucu meydana gelirler ve endojen antioksidanlar grubuna dahildir. Lipoit asit, glutasyon, L-arjinin, koenzim Q 10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelasyon proteinleri ve transferrin metabolik antioksidanlara örnek olarak gösterilebilir (Dröge 2002). Gıda maddesi yapısındaki antioksidanlar, canlı vücudu tarafından üretilemeyip, dışarıdan diyet ile alınması gerekli olan bileşikler ifade etmektedir. Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, iz metaller, flavonoidler, omega-3 ve omega 6 yağ asitleri örnek olarak verilebilir (Willcox ve ark 2004).

Dışarıdan diyet yolu ile alınan gıda yapısındaki antioksidanlar, oksidatif stresin nötralize edilmesinde endojen antioksidan sistemine önemli derecede yardımcı olmaktadır. Bu antioksidan sınıfının başlıca kaynakları parlak renkli sebzeler, meyveler ve tahıllardır. Diğer çok etkili kaynaklar çilek, yeşil çay ve bitter çikolatadır. Günümüzde, piyasada diyet antioksidanları olarak etiketlenmiş birçok oral takviye bulunmaktadır (Villines 2017). Gıda yapısındaki antioksidanların diyet ile yetersiz olarak alınması birçok kronik ve dejeneratif patolojik bozuklukların meydana gelmesine sebep olmaktadır. Gıda yapısındaki antioksidanların her biri kendine has yapı ve antioksidan fonksiyona sahiptir (Donaldson 2004, Willcox ve ark 2004).

## Glutatyon (GSH)

GSH, plazma, kan hücreleri, beyin, akciğer, böbrekler gibi birçok doku ve organda bulunmakla birlikte en yüksek oranda hepatositlerde (10 mM) tespit edilmiş olup büyük oranda karaciğerde depolanmaktadır. Karaciğerde çözünebilir tripeptid (glutamik asit, sistein ve glisin) bir yapıda sentezlenmektedir. GSH, hücre bütünlüğünün korunmasında esansiyel bir bileşik olup, serbest radikallerle doğrudan reaksiyona girerek toksisitelerini düşürmektedir (Maher ve ark 2008). Hidroksil radikalleri ile singlet oksijenin temizlenmesinde yararlıdır. Okside edilmiş hali (GSSG) serbest radikallerin inhibe edilmesinde, indirgenmiş hali (GSH) ise hücrelerdeki sülfidril gruplarının stable edilmesinde; tokoferol ve askorbatın rejenerasyonunda görev yapmaktadır (Armstrong 1998). Bunun yanı sıra GPx'in kofaktörü olarak da işlev görmektedir. Oksidatif stresin belirlenmesinde en çok kullanılan ve dokularda en fazla miktarda bulunan antioksidandır. Oksidatif durumlarda, GSH oranı azalmaktadır. Peroksitlere karşı okside olarak onları indirgemekte ve serbest radikallerle tepkimeye girerek, dokuları oksidatif hasarın zararlı etkilerinden korumaktadır (Memişoğulları 2005, Valko ve ark 2007).

Ayrıca; melatonin hidroksil radikalının ortadan kaldırılmasında en güçlü antioksidanlardan biridir (Çaylak 2011). Sitokinler başta katalaz olmak üzere bazı antioksidan enzimleri aktive ederler. Biluribin, süperoksit ve hidroksil radikallerini temizler. Ürik asit, lipid 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 yüksüz oksijen bağlayıcısıdır (Antonious 2018). Transferrin, serbest demiri bağlayarak dokuları lipid peroksidasyonuna karşı korur. Seruloplazmin, prooksidan olan bakırı bağlayarak radikal oluşumunu engeller (Guyton ve Hall 2016).

### 1.8.3. Antioksidan Sistemin Değerlendirilmesinde Total Antioksidan Seviyesi

Normal şartlarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (Erel 2004).

Reaktif oksijen yan ürünlerine karşı tek bir antioksidan maddeninkarşı koyması yerine, pek çok antioksidanın beraber hareket etmesi daha güçlü bir savunma oluşturur. Buna glutasyonu rejenere eden askorbik asit ve askorbatirejenere eden a-tokoferol sinerjizmi örnek verilebilir (Stocker ve ark 1986). Adı geçen bütün antioksidanları gerekli yerlere iletme anlamında kan dolaşımı merkezi roloynamaktadır (Davies 1995).

Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısızantioksidan bulunduğundan bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Öyleyse toplam antioksidan aktivite, biyosistemlerdeki antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok bilgi verebilir. Bu nedenle de plazma total antioksidan durumu pek çok değişik bileşik ve sistemik metabolik tepkimenin toplam sonucunu yansıtabilir (Torun 2008). TAS ölçümü, antioksidanın tek tek ölçümüne göre daha sağlıklı sonuç verir. Bundan dolayı TAS ölçümü daha çok yapılmaya başlanmıştır (Erel 2004).

#### **1.8.4. Tiroit hormonları ve oksidatif stres**

Fizyolojik ve patofizyolojik metabolizma sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri, antioksidanlarla tüketimlerinin benzer bir oranıyla dengelenir. Fazla üretimleri biyolojik moleküller, hücre zarları ve dokular üzerinde oksidatif hasara neden olabilse de, bazı metabolik süreçler için bunların oluşumu kaçınılmazdır (Matés ve ark 1999). Serbest radikal aracılı oksidatif hasar, bazı tiroid bozuklukları gibi endokrin bezlerinin otoimmün hastalıkları dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (Sundaram ve ark 1997). En yaygın iki form, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörünün (TSHR) tiroit stimüle edici otoantikorlar tarafından sürekli uyarılmasına bağlı olarak tiroid hormonlarının aşırı üretimi ile karakterize olan Graves hastalığı (Brix ve ark 1998) ve hipotiroidizm (de Zwart ve ark 1999) veya guatrın (Janero 1990) eşlik ettiği yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonlarının varlığı ile tanımlanan Hashimoto tiroiditidir (Erdamar ve ark 2008).

Tiroit hormonları oksidatif metabolizmayı düzenler ve bu nedenle serbest radikal üretiminde önemli bir rol oynar. Öte yandan protein, vitamin ve antioksidan

enzim sentezini ve yıkımını düzenlerler (Pereira ve ark 1994).Tiroid hormonu biyosentezinin peroksit oluşumuna bağlı oksidatif bir biyokimyasal reaksiyon olduğu iyi bilinmektedir (Resch ve ark 2002). Tiroid hormon düzeylerinin varyasyonları, mitokondriyal solunum üzerindeki bilinen etkileri nedeniyle, in vivo hücrel oksidatif stresin ana fizyolojik modölatörlerinden biri olabilir (Guerrero ve ark 1999). Tiroit hormonlarının en önemli etkilerinden biri mitokondriyal solunumun artmasıdır, bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun artmasına neden olarak membran lipidlerinde oksidatif hasara yol açar(Erdamar ve ark 2008).Tiroit hormonlarının rat dokularındaki lipid kompozisyonlarını etkileyerek oksidatif strese sebep oldukları bilinmektedir (Kandır 2015).

Kandaki tiroit hormon düzeyleri yüksek (hipertiroidizmlı) ve düşük (hipotiroidizmlı) hastalarda oksidatif stres parametreleri değişik çalışmalarda incelenmiş, hem hipetiroidizm hem de hipotiroidizm durumlarında vücudun oksidan ve antioksidan sistemlerinde değişiklik olduğu belirtilmiştir (Torun ve ark 2009, Santi ve ark 2010).

Hipotiroidizmde tiroid hormon düzeylerindeki azalmanın getirdiği metabolik baskılama nedeniyle serbest radikal üretiminde azalma beklenir (Paller 1986, Pereira ve ark 1994). Hipotiroidizmin antioksidan enzimler üzerindeki etkisi birkaç dokuda araştırılmıştır, ancak sonuçlar oldukça tartışmalıdır. Bazı durumlarda antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklik dokuya özgü gibi görünmektedir (Venditti ve ark 1997). Öte yandan, tek bir doku içinde, antioksidan enzimlerin hipotiroidizme yanıtı her zaman benzer değildir (Das ve Chainy 2001).Tersine, Duntas (2005) hipotiroidizmin artmış ROS üretimi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Erdamar ve ark 2008).

Öte yandan, hipertiroidizm, artan hücrel metabolik hız ve dolayısıyla artan miktarda serbest radikal ve peroksit seviyelerinde bir artış ve antioksidan enzimlerde bir artış veya azalma ile karakterizedir(Bianchi ve ark 1999). T<sub>3</sub> seviyesindeki artış bazal termogenezisi uyararak, hücrel solunum ve üretilen ROS miktarında artışa yol açar. Bu da oksidan/antioksidan dengesini bozar.Bozulan oksidan/antioksidan dengesi sonucu hücrel hasarlar ve çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkar.ROS lipid peroksidasyonuna (Guerrero ve ark 1999), proteinlerin karbonilasyonuna veya glutatyonilasyonuna (Pamplona ve ark 1999) ve DNA da baz hasarlarına (López-

Torres ve ark 2000) sebep olur. Deneysel çalışmalar, hipertiroidizm sırasında oksidatif stresin tedavi ile azaldığını göstermiştir (Bianchi ve ark 1999).

Serbest yağ asitleri muhtemelen tiroit hücrelerinde ana enerji kaynağıdır ve tiroit hücrelerinden sızan serbest radikaller, serbest yağ asitleri ile reaksiyona girebilir ve dolayısıyla hücre zarlarının işlevsel özelliklerini değiştiren, geçirgenliklerini değiştiren ve zara bağlı reseptörler ve enzimlerinin aktivasyonuna neden olan lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Resch ve ark 2002). Erdamar ve ark (2008), MDA düzeyinin hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmli hastalarda anlamlı olarak arttığını bildirmektedirler. Birkaç çalışma, hipotiroidizmli hastalarda (Tas ve ark 2006, Konukoğlu ve ark 2002) lipid peroksidasyonunun plazma ve çeşitli dokularda arttığını öne sürerken, bazı deneysel çalışmalar bunun azaldığını (Asayama ve ark 1987, Brzezinska-Slebozinska 2003) veya değişmediğini (Venditti ve ark 1997, Das ve ark 2001) bildirmektedir. Lampka ve ark (2006) ve Seven ve ark (1999) da, hipertiroidizmli hastaların MDA konsantrasyonlarında önemli bir yükselme gösterdiğini kaydetmişlerdir.

#### **1.8.5. Kapsaisin ve Oksidatif Stres**

Kırmızıbiberde bulunan keskin bir bileşen olan kapsaisin (8-metil-n-vanilil-6-nonenamid) vücut ısısını tetikleyebilir ve muhtemelen kan akışını artırabilir, enerji tüketimini artırabilir ve oksidatif stresi önleyebilir. Kapsaisinin yapısının bir antioksidan özelliğe sahip olduğu varsayılmaktadır (De ve Ghosh 1989) ve serbest radikalle ilişkili yaralanmaların, örneğin akciğer amfizeminin, karaciğer reperfüzyonunun, otoimmün nefrozun ve kas distrofisinin gelişimini önlediğine inanılmaktadır (Kehrer ve Smith 1994). Bu hastalıkların tutulmasındaki faktörlerden biri oksidatif strestir. Reaktif oksidatif türlerin aşırı yüklenmesi, yani ekzojen ve endojen kaynaklardan oksitlenmiş yağ metabolitleri, sonuç olarak insan vücudu üzerinde zararlı etkilere yol açabilecek istenmeyen serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir (Lee ve ark 2003).

Antioksidan savunma sistemlerine rağmen, çok çeşitli insan, hayvan, mikrobiyal ve bitki sistemlerinde yüksek oksidatif hasar seviyeleri tespit edilmiştir, bu durum, oksidan oluşumunun veya maruziyetinin artmasına, savunma

sistemlerinde bir düşüşe veya başarısızlığa veya her ikisine bağlı olarak bir oksidatif stres durumuna neden olabilir(Chaudhary ve ark 2019).

Oksidatif stres, ilerleyen hücresel mimari değişikliklere neden olur. Oksidatif saldırı koşulları sırasında üretilen reaktif serbest radikaller tarafından çeşitli hücresel moleküler yolların modülasyonu, makromoleküllerde anormal modifikasyonlara neden olur, bu modifikasyonlar sonradan toksiktir ve çeşitli hastalıkların patogenezinin sorumludur. Yapılan araştırmaların sonuçları, bir diyet takviyesi olarak kapsaisin oksidatif stresle mücadelede yararlı olabileceğini göstermektedir(Chaudhary ve ark 2019).

Bazı çalışmalarda, oksidatif stresin obezite, hipertansiyon ve dislipidemide anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (Elahi ve ark 2009, Lavie ve Lavie 2009).Oksidatif strese en büyük katkı, lipidperoksidasyonunu indükleyebilen reaktif oksijen türleri (ROS) moleküller ailesidir ( $O_2^-$ ,  $HO\cdot$ ,  $ROO^-$ ,  $NO$ , vb.) (Elahi ve ark 2009).Lipidperoksidasyonunun zincirleme reaksiyonunun son aşamasında görev yapan MDA, kardiyovasküler hastalıkların da önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir (Li ve ark 2019).Malondialdehit, bir lipidperoksidasyon indeksi olarak değerlendirilmektedir. Oksidatif stresin birçok biyolojik hedefinden en çok etkilenen biyomolekül sınıfı olan lipidler, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun bir sonucu olarak malondialdehit (MDA) dahil olmak üzere bir dizi ikincil ürün ortaya çıkarır(Chaudhary ve ark 2019).

Birkaç insan çalışması, kapsaisin, plazma lipoproteinlerinin antioksidan kapasitesini artırma (Ahuja ve Ball 2006), istirahat kalp atış hızını düşürme ve artmış miyokardiyal perfüzyon (Ahuja ve ark 2007) gibi kardiyovasküler etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, kapsaisin,AS, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon ve felce karşı yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (McCarty ve ark 2015). Kapsaisin, kan lipid seviyelerinin modülasyonu yoluyla kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkilere sahip olabilir.Ayrıca kapsaisin, oksitlenmiş LDL partiküllerinin oluşumunu ve bunların köpükhücrelerde birikmesini önleyebilir (Chen ve ark 2015).Topikal kapsaisin, fare yağ dokusundaki inflamasyonu azaltabilir (Yang ve ark 2019).

Biyolojik sistemler düzenli olarak eksojen ve endojen oksidanlara maruz kalır. Çeşitli çalışmalar, kapsaisin beyindeki, karaciğerdeki, akciğerdeki, böbreklerdeki ve kastaki oksidatif saldırılara ve hatta karaciğer mikrozomları ve izole edilmiş mitokondriye karşı yararlı etkilerini açıkça ortaya koymuştur (Kursunluoglu ve ark 2014). Erkek İsviçre albino farelerine intraperitoneal olarak eklenen kapsaisin (zeytinyağında çözölmüş 10 mg kg<sup>-1</sup>), MDA seviyesinde önemli bir azalma göstermiştir (Anandakumar ve ark 2008). Chaudhary ve ark (2019) kapsaisin erkek Wistar sıçanlarının eritrositleri üzerindeki in vivo antioksidan etkisini araştırdıkları çalışmada eritrosit malondialdehit içeriğinin, kontrolün bazal değerine göre kapsaisin ile tedavi edilen sıçanlarda önemli ( $p < .05$ ) bir azalma gösterdiğini belirtmişlerdir. Kapsaisin tedavisi diyetle yüksek yağlı beslenen sıçanlarda serum toplam kolesterolü ve lipid peroksit seviyesini düşürmüştür (Manjunatha ve Srinivasan, 2007). Yetişkin erkeklerde ve kadınlarda 4 hafta süreyle düzenli biber tüketiminin serum lipoproteinlerinin oksidasyona direncini artırdığı bulunmuştur (Ahuja ve Ball 2006). Sodyum florür (NaF) ile indüklenen oksidatif strese karaciğer hücrelerindeki zar sodyum florür (NaF) tarafından zarar görmüş ve serbest kapsaisin hafif koruma sağladığı, lipozomal kapsaisin ise anlamlı bir sonuç verdiği bildirilmiştir (Giri ve ark 2016). Bu bildirimler, kapsinoidlerin antioksidan özelliğini ve bunların ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki potansiyel klinik değerini desteklemektedir.

Sunulan bilgiler ışığında, ratlarda PTU'nun %0,05 oranında içme sularına katılması ile deneysel hipotiroidizm gerçekleştirildiği bu çalışmada, oral gavaj yöntemiyle kapsaisin uygulamasının akabinde, oksidatif stres ve hasarlarının biyobelirteçleri olan, TBARS, NO, ve 8-OHdG ile, antioksidan savunma mekanizması bileşenlerinden, SOD, CAT, total GSH, GSH-Px, ve TAS'nun plazma düzeylerinde meydana gelen değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yapılan bu çalışmada antioksidan özelliği çok iyi bilinen kapsaisin deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan ratlarda meydana gelen oksidatif stres sonucu artan ROS miktarını azaltması, azalan antioksidan miktarını artırması ve inflammatör yanıtı dengede tutmak için koruyucu etkinliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## 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 30 günlük esas araştırma periyodunu kapsayan denemede;  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  oda sıcaklığı,  $50 \pm 10\%$  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 tazelandı. Hayvanlar standart rat yemi ile (Bil-Yem) ile ad libitum olarak beslendi (Tablo 2.1.1, Tablo 2.1.2).

**Tablo 2.1.1.** Standart Rat Yemi İçeriği\*.

| <b>Analiz Sonuçları</b>           |       |
|-----------------------------------|-------|
| 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.

**Tablo 2.1.2.** Yemdeki Vitamin ve İz Elementler\*.

| <b>Analiz Sonuçları</b>    |       |
|----------------------------|-------|
| 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), Kapsaisin (C), Hipotiroid (H) ve Kapsaisin+Hipotiroid (CH) olmak üzere 4 deneme grubuna ayrıldı. Deneme 30 gün sürdü.

**1. Kontrol Grubu (K):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiş olup, hiçbir uygulama yapılmamıştır.

**2. Kapsaisin Grubu (C):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Bu gruptaki hayvanlara deneme boyunca oral olarak 10mg/kg/gün miktarında kapsaisin (Marka; Tokyo Chemical Industry TCI M1149) uygulanmış olup, kapsaisin %0.9 luk NaCl ile çözündürülmüştür (Deniz 2016).

**3. Hipotiroidizm Grubu (H):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Adaptasyon süresi boyunca ratların günlük ortalama içecekleri su miktarı belirlenip hipotiroidizm oluşturmak amacıyla içme sularına deneme boyunca %0.05 miktarında 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) (Marka; Sigma P3755) ilave edilmiştir(Moulakasis ve ark 2008, Tousson ve ark 2012, Kandır 2015).

**4. Kapsaisin+Hipotiroid Grubu(CH):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Deneme boyunca oral olarak 10mg/kg/gün miktarında %0.9 luk NaCl' de çözündürülmüş kapsaisin uygulanmış, içme sularına ise %0.05 miktarında PTU ilave edilmiştir.

Araştırmada deneme sonunda gruptaki deneklerden genel anestezi altında (thiopental anestezisi, 40 mg/kg) ve kardiakpunksiyon ile kalpten yeterli miktarda(yaklaşık 10-12 ml) kan alındıktan sonra hayvanlar dekapite edildi. Toplanan kanlar, plazma ve serumları elde edilmek üzere etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren ve içermeyen tüplere konuldu. Plazma örnekleri, kanların +4 °C' de 3500 rpm' de santrifüj edilmesiyle (Hettich Rotina 35 R) elde edildi. Plazma ve serum örnekleri, analiz edilinceye kadar -80 °C' de muhafaza edildi (Pamplona ve ark 1999, Sarandol ve ark 2005, Kandır 2015).

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 29.04.2019 tarih ve 2019-20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

#### **2.2.1. Serum Örneklerinde Hormon Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum örneklerinde TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH hormon düzeyleri Abbott architect i2000 analizöründeimmünolojik test (immunoassay system) cihazı ile prospektuslarında belirtildiği biçimde ticari kitler (Abbott) kullanılarak kemiluminesans metodu ile belirlendi (Sarandol ve ark 2005, Kandır 2015).

#### **2.2.2. Plazma Örneklerinde Oksidatif Stres ile Antioksidan Sistem Parametreleri Düzeylerinin Belirlenmesi**

Plazma NO (Cayman, 780001), TBARS (Cayman, 10009055), 8-oxodG (Cayman, 589320), GSH (Cayman, 703002), GSH-Px (Cayman, 703102), CAT (Cayman, 707002), SOD (Cayman, 706002), TAS (Rel Assay Diagnostics®)

düzeyleri ticari kitlerin prospektüslerine uygun olarak Biotek marka ELX800 model ELİSA cihazı ile absorbands değerleri okunarak kolorimetrik yöntemle belirlendi (Messarah ve ark 2010, Kandır 2015).

### **2.2.3. İstatistiksel Analizler**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart hata ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Veri seti analizi kolmorogov, smirnov ve shapiro wilk testlerine göre yapılmış olup gruplar arası istatistiksel farkın analizi için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için  $p<0,05$  değeri kabul edilmiştir (Tekindal ve ark 2019).

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Tiroit Hormon Düzeyleri

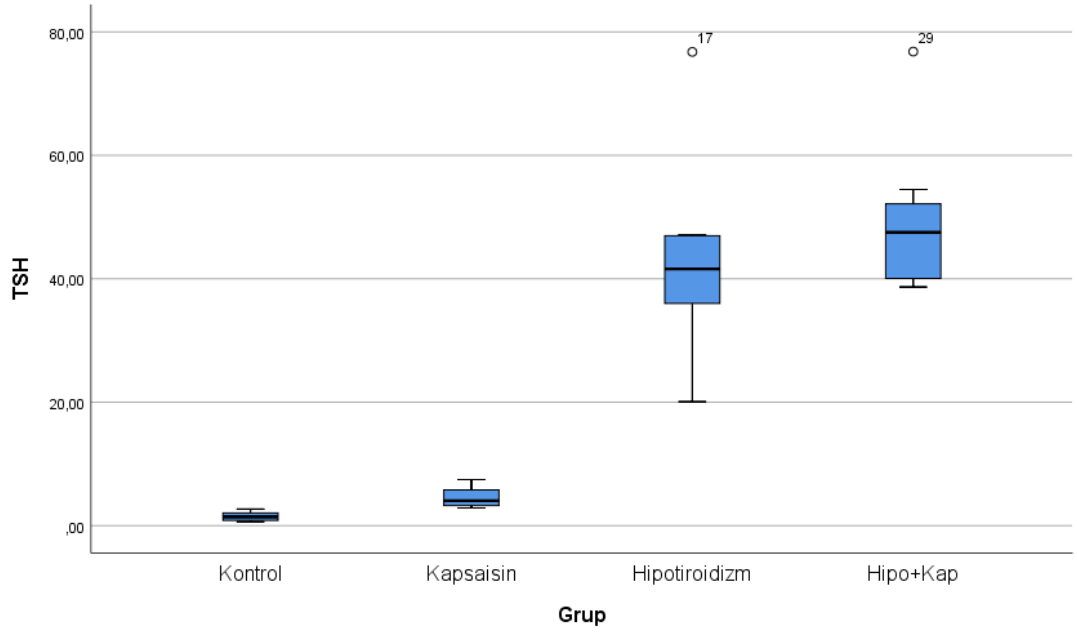
**Tablo 3.1.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumu ortalama TSH (tiroit uyarıcı hormon), TT<sub>4</sub> (total tiroksin), TT<sub>3</sub> (total triiyodotironin), fT<sub>3</sub> (serbest T<sub>3</sub>)ve fT<sub>4</sub> (serbest T<sub>4</sub>) düzeyleri( $\bar{x} \pm$  standart Hata).

| Grup                  | Kontrol                                    | Kapsaisin                                  | Hipotiroidizm                                  | Kapsaisin+hipotiroidizm                       |
|-----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Değişken              | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan(Min-Mak) | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan(Min-Mak) | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan(Min-Mak)     | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan(Min-Mak)    |
| TSH mIU/L             | 1,51±0,74 <sup>a</sup><br>1,44(0,66-2,69)  | 4,64±1,76 <sup>a</sup><br>4,04(2,88-7,47)  | 43,24±16,04 <sup>b</sup><br>41,59(20,07-76,75) | 49,36±12,4 <sup>b</sup><br>47,51(38,66-76,80) |
| TT <sub>3</sub> ng/ml | 1,21±0,13 <sup>a</sup><br>1,24(0,99-1,37)  | 1,19±0,12 <sup>a</sup><br>1,19(1,04-1,34)  | 0,51±0,03 <sup>b</sup><br>0,50(0,45-0,55)      | 0,51±0,03 <sup>b</sup><br>0,51(0,48-0,55)     |
| TT <sub>4</sub> ug/dl | 7,46±1,51 <sup>a</sup><br>7,46(5,49-10,58) | 8,39±0,93 <sup>a</sup><br>8,15(7,01-10,09) | 0,53±0,09 <sup>b</sup><br>0,50(0,43-0,65)      | 0,63±0,1 <sup>b</sup><br>0,62(0,54-0,84)      |
| fT <sub>3</sub> ng/L  | 3,12±0,6 <sup>a</sup><br>3,20(2,01-3,97)   | 2,62±1,23 <sup>a</sup><br>2,84(0,01-3,72)  | 0,02±0,02 <sup>b</sup><br>0,01(0,01-0,05)      | 0,05±0,05 <sup>b</sup><br>0,02(0,01-0,15)     |
| fT <sub>4</sub> ng/Dl | 2,88±0,19 <sup>a</sup><br>2,93(2,52-3,06)  | 3,15±0,31 <sup>a</sup><br>3,13(2,57-3,6)   | 0,21±0,22 <sup>b</sup><br>0,12(0,03-0,60)      | 0,19±0,05 <sup>b</sup><br>0,18(0,14-0,26)     |

a, b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ( $p < 0,05$ ). Aynı harf içeren gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).

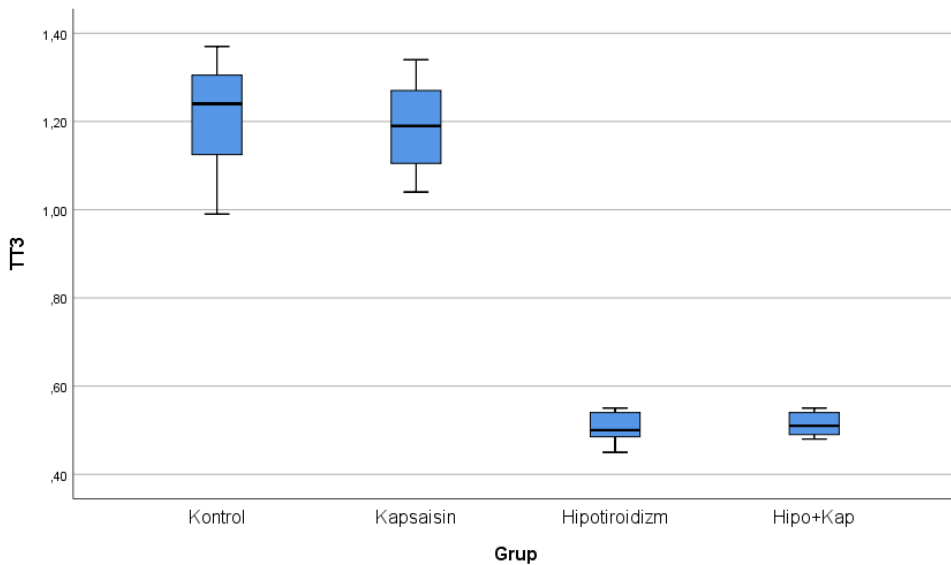
Araştırmada; TSH, TT<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, Serbest T<sub>3</sub> ve Serbest T<sub>4</sub> değerleri dikkate alındığında, PTU uygulamasının hipotiroid (H) ve kapsaisin+hipotiroid (HC) gruplarında hipotiroidizm oluşturduğu denilebilir. Nitekim, H ve HC gruplarındaki serum TSH düzeyinin, kontrol (K) ve kapsaisin (C) gruplarındakinden daha fazla ( $p < 0,05$ ) bulunması, diğer yandan dokulara etkili asıl tiroit hormonları olan serum TT<sub>4</sub> ve TT<sub>3</sub> değerleriyle serum serbest tiroksin ve triiyodotironin düzeylerinin hem H hem de HC gruplarındaki ratlarda diğer gruplardakilerin aynı değerleri ile karşılaştırıldığında daha düşük miktarda bulunması bunu teyit etmektedir (Tablo 3.1).

**Şekil 3.1.1.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumuortalama TSH düzeyleri (mIU/L).

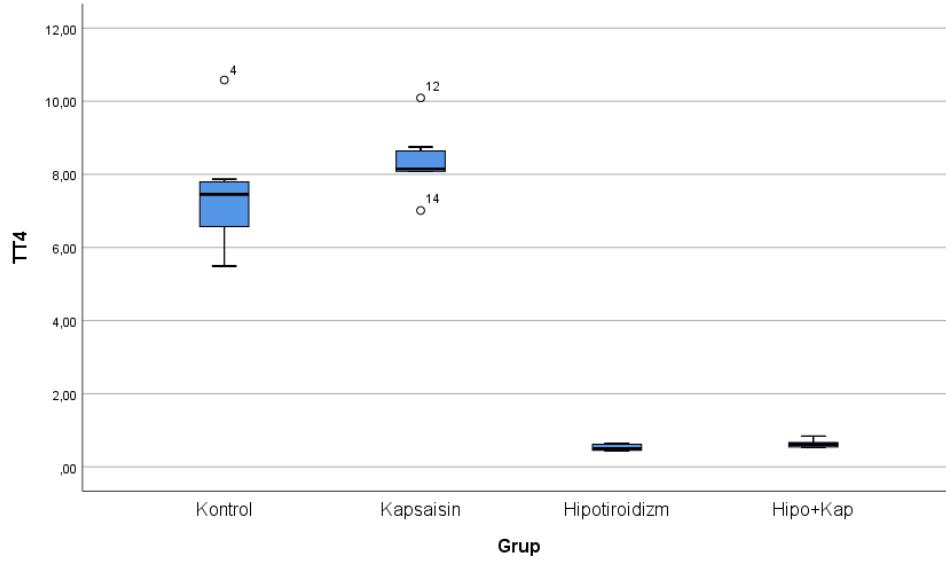


Şekil 3.1.1. ve Tablo 3.1.'de görüldüğü üzere, K grubununkine göre C grubundaki serum TSH düzeyinin rakamsal olarak daha yüksek düzeyde olmasına rağmen, bu yükselişin istatistiksel önemde olmadığı ( $p>0,05$ ). Ancak, K ve C gruplarındakine göre, hem H ve hem deCH gruplarında serum TSH miktarının önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Şekil 3.1.2.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumuortalama TT<sub>3</sub> düzeyleri (ng/ml).

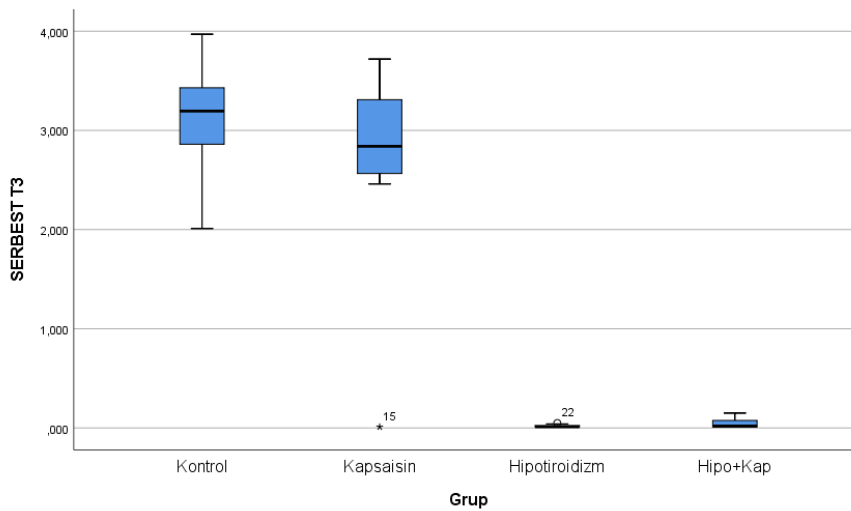


**Şekil 3.1.3.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumuortalama TT<sub>4</sub> düzeyleri(ug/dl).

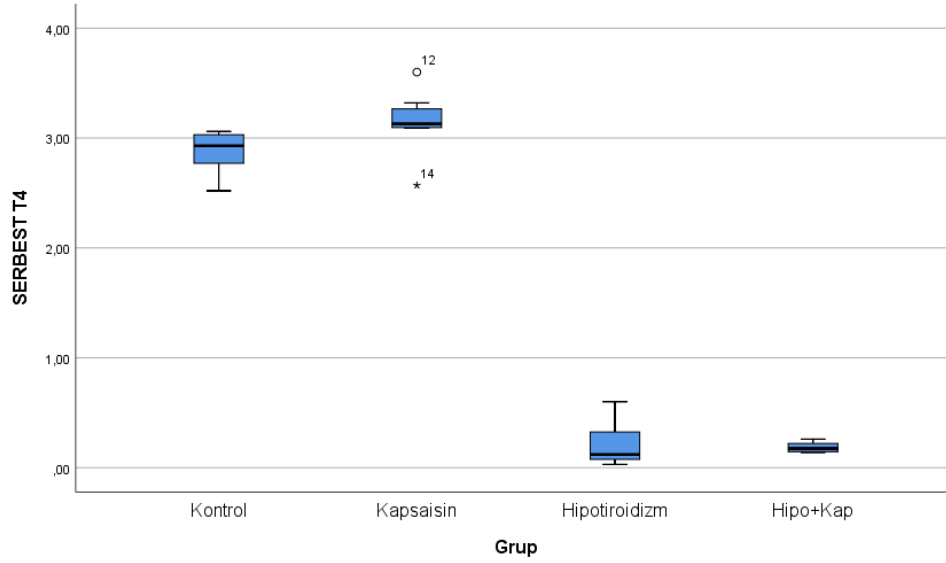


Araştırmadaki deneme gruplarında arasında kaydedilen en yüksek ortalama serum TT<sub>4</sub> ve TT<sub>3</sub> düzeyi K ve C grubunda gözlenmiş, bu yükseklik diğer gruplarınkine göre( H ve HC) göre önemli ( $p < 0,05$ ) düzeyde bulunmuştur. Ayrıca hem H ve HC grupları arasında, hem de K ile C grupları arasında söz konusu parametre değerleri açısından önemli bir farklılık ( $p > 0,05$ ) oluşmamıştır (Tablo 3.1, Şekil 3.1.2., Şekil 3.1.3.).

**Şekil 3.1.4.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumu ortalama serbest T<sub>3</sub> değerleri(ng/L).



**Şekil 3.1.5.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan serumu ortalama serbest T<sub>4</sub> değerleri (ng/dL).



Araştırmadaki deneme gruplarında arasında kaydedilen en yüksek ortalama serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeyi K grubunda ve C grubunda gözlemlendi, bu yükseklik diğer gruplarınkine göre( H ve HC) önemli ( $p < 0,05$ ) düzeydeydi. H ve HC grupları arasında ise söz konusu değerler açısından bir farklılık belirlenemediği gibi ( $p > 0,05$ ), K ile C grupları arasında da söz konusu değerler açısından önemli bir farklılık ( $p > 0,05$ ) kaydedilememiştir (Tablo 3.1, Şekil 3.1.4., Şekil 3.1.5).

### 3.2. Antioksidan ve Serbest Radikal Parametreleri

**Tablo 3.2.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazmasından ölçülen oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinin düzeyleri( $\bar{x} \pm$  Standart Hata).

| Grup                     | Kontrol<br>(K)                                   | Kapsaisin<br>(C)                                  | Hipotiroidizm<br>(H)                                | Hipotiroidizm+Kapsaisin<br>(CH)                    |
|--------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Değişken                 | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan (Min-Mak)      | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan (Min-Mak)       | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan (Min-Mak)         | n=8<br>$\bar{x} \pm Sh$<br>Medyan (Min-Mak)        |
| Tbars<br>nmol/ml         | 4,63 $\pm$ 2 <sup>a</sup><br>4,20(1,86-7,79)     | 3,38 $\pm$ 0,94 <sup>a</sup><br>3,21(2,67-5,44)   | 4,46 $\pm$ 1,83 <sup>a</sup><br>4,32(2,46-8,10)     | 6,01 $\pm$ 0,73 <sup>b</sup><br>6,19(4,73-6,85)    |
| NO micro/Molar<br>(ug/M) | 5,17 $\pm$ 0,92 <sup>a</sup><br>5,01(3,85-6,34)  | 6,4 $\pm$ 0,76 <sup>a</sup><br>6,37(5,42-7,27)    | 8,38 $\pm$ 1,58 <sup>b</sup><br>8,96(5,02-9,82)     | 5,79 $\pm$ 1,96 <sup>a</sup><br>5,73(3,5-8,42)     |
| 8-OHdG<br>ng/ml          | 0,54 $\pm$ 0,57 <sup>a</sup><br>0,19(0,15-1,71)  | 0,57 $\pm$ 0,36 <sup>a</sup><br>0,45(0,16-1,10)   | 0,97 $\pm$ 0,26 <sup>b</sup><br>0,94(0,58-1,35)     | 1,05 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup><br>1(0,85-1,46)        |
| SOD<br>ng/ml             | 0,54 $\pm$ 0,12<br>0,54(0,40-0,70)               | 0,61 $\pm$ 0,13<br>0,61(0,43-0,81)                | 0,67 $\pm$ 0,22<br>0,67(0,40-1,12)                  | 0,68 $\pm$ 0,18<br>0,61(0,48-1,01)                 |
| CAT<br>ng/ml             | 1,78 $\pm$ 0,44<br>1,72(1,17-2,48)               | 1,47 $\pm$ 0,54<br>1,65(0,25-1,80)                | 1,5 $\pm$ 0,54<br>1,67(0-1,78)                      | 1,58 $\pm$ 0,16<br>1,58(1,36-1,91)                 |
| GSH<br>mg/ml             | 5,43 $\pm$ 1,05<br>5,46(3,97-7,22)               | 3,91 $\pm$ 0,75<br>4,17(2,86-4,83)                | 4,93 $\pm$ 1,14<br>4,86(3,17-6,76)                  | 4,15 $\pm$ 1,78<br>4,54(1,13-6,25)                 |
| GPX<br>ng/ml             | 0,67 $\pm$ 0,1 <sup>a</sup><br>0,64(0,53-0,80)   | 0,57 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup><br>0,56(0,52-0,62)   | 0,56 $\pm$ 0,1 <sup>b</sup><br>0,55(0,44-0,73)      | 0,53 $\pm$ 0,13 <sup>b</sup><br>0,55(0,24-0,69)    |
| TAS<br>mmol/l            | 9,31 $\pm$ 2,16 <sup>a</sup><br>8,31(7,01-13,23) | 11,01 $\pm$ 2,5 <sup>a</sup><br>11,37(7,45-14,28) | 14,09 $\pm$ 1,72 <sup>b</sup><br>14,11(11,11-16,34) | 11,59 $\pm$ 1,84 <sup>a</sup><br>12,04(7,89-13,48) |

a, b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ( $p < 0,05$ ). Aynı harf içeren gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ). TBARS=Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri, NO=Nitrik oksit, 8-OHdG=8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, SOD=Süperoksit dismutaz, CAT= Katalaz, GPX= Glutatyonperoksidaz, GSH=total glutatyon, TAS=Total antioksidan kapasite.

Plazma Tbars düzeyleri dikkate alındığında, hipotiroidizm oluşturulan ratlara oral gavaj yöntemiyle kapsaisin uygulaması yapılan gruptaki (CH) plazma Tbars düzeyinin diğer 3 gruptaki (K, C ve H) aynı parametre değerlerinden daha fazla miktarda olduğu ( $p<0,05$ ) dikkati çekmiş, K, C ve H grupları arasında ise aynı parametre düzeyleri arasında önemli bir farklılık bulunmadığı ( $p>0,05$ ) kaydedilmiştir (Tablo 3.2., Şekil 3.2.1).

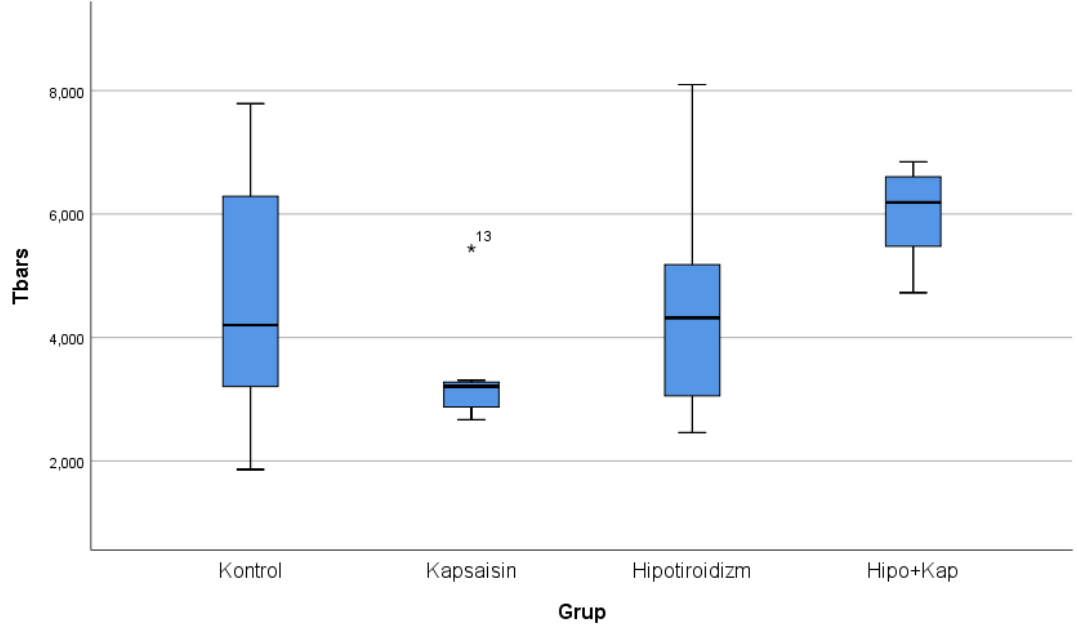
8-Hydroxi D değişkeni dikkate alındığında ise (Tablo 3.2 ve Şekil 3.2.3.), K ve C gruplarından elde edilen verilerin, hipotiroidizm oluşturulan her iki gruptan da (H ve CH) önemli düzeyde daha az miktarlarda ( $p<0,05$ ) olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, H ile CH grupları arasında söz konusu değerler açısından bir farklılık kaydedilemediği gibi ( $p>0,05$ ), K ile C grupları arasında da söz konusu değerler açısından bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gruplara ait plazma NO ve TAS değişkenlerine bakıldığında da, sadece hipotroidizm oluşturulan grupta (H), diğer gruplara (K, C, CH) göre önemli ölçüde yüksek bir değer belirlendiği ( $p<0,05$ ), K, C ve CH gruplarının plazma NO, hem de plazma TAS düzeyleri arasında önemli bir farklılık olmadığı ( $p>0,05$ ) görülmektedir (Tablo 3.2., Şekil 3.2.2., Şekil 3.2.8.).

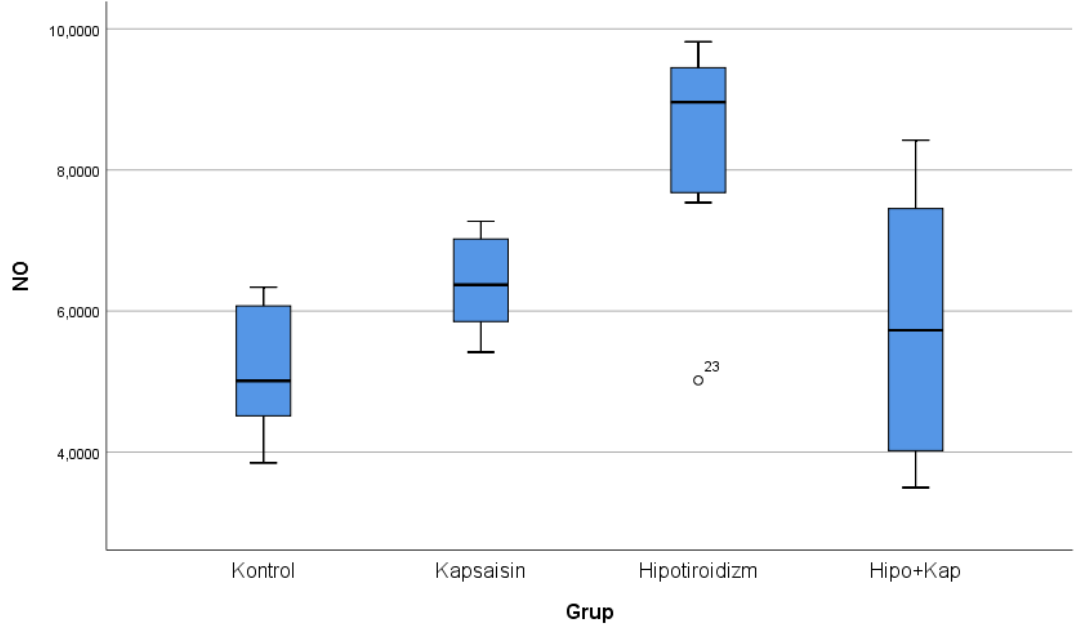
Söz konusu tabloda verilen diğer parametrelerin (SOD,CAT,GSH) plazma düzeyleri, gruplar (K, C, H, CH) arasında her hangi bir istatistiki farklılık ( $p>0,05$ ) göstermemiştir (Tablo3.2., Şekil 3.2.4., Şekil 3.2.5., Şekil 3.2.6.).

Tablo 3.2. ve Şekil 3.2.7 incelendiğinde, plazma GPXaktivitesinin diğer gruplara kıyasla, kontrol grubunda daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ), C, H ve CH grupları arasındaki aynı değerde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı ( $p>0,05$ ) gözlenmiştir.

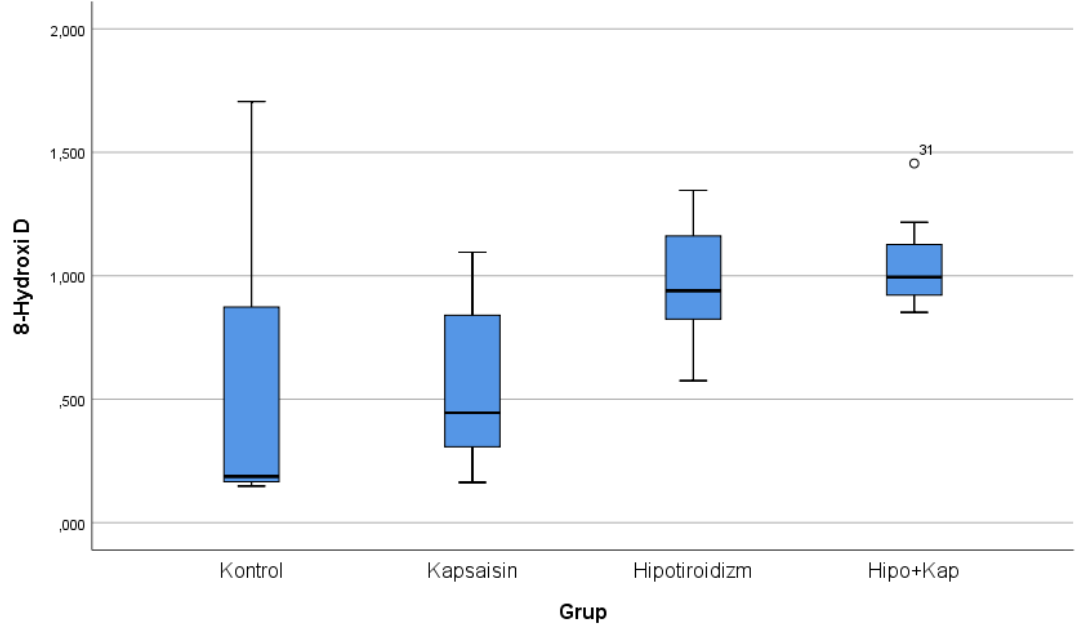
**Şekil 3.2.1.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama Tbars değerleri (nmol/ml).



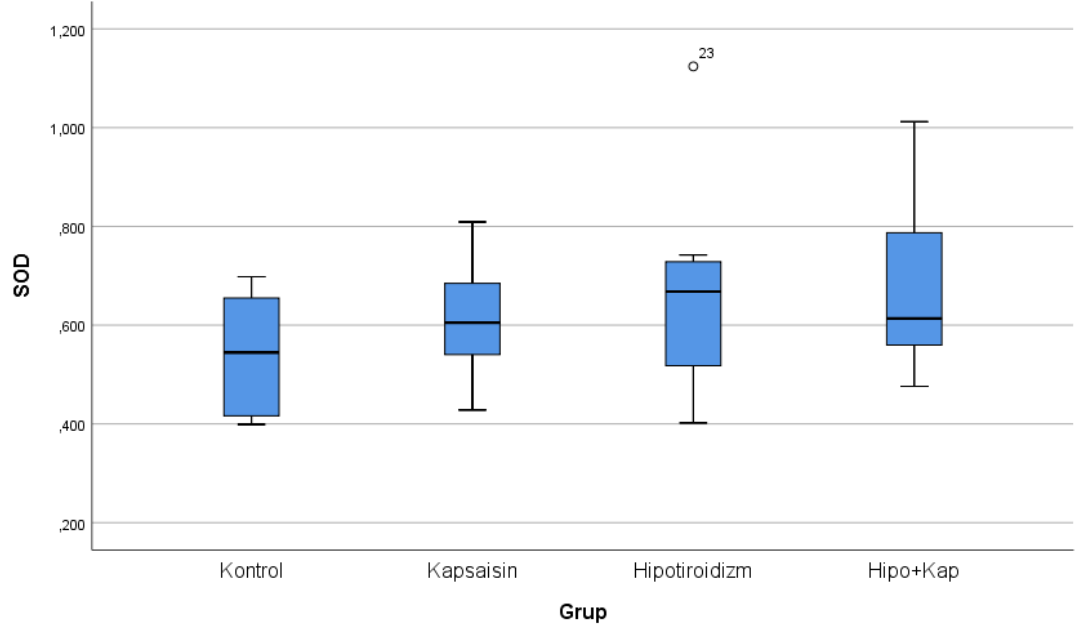
**Şekil 3.2.2.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama NO değerleri (ug/M).



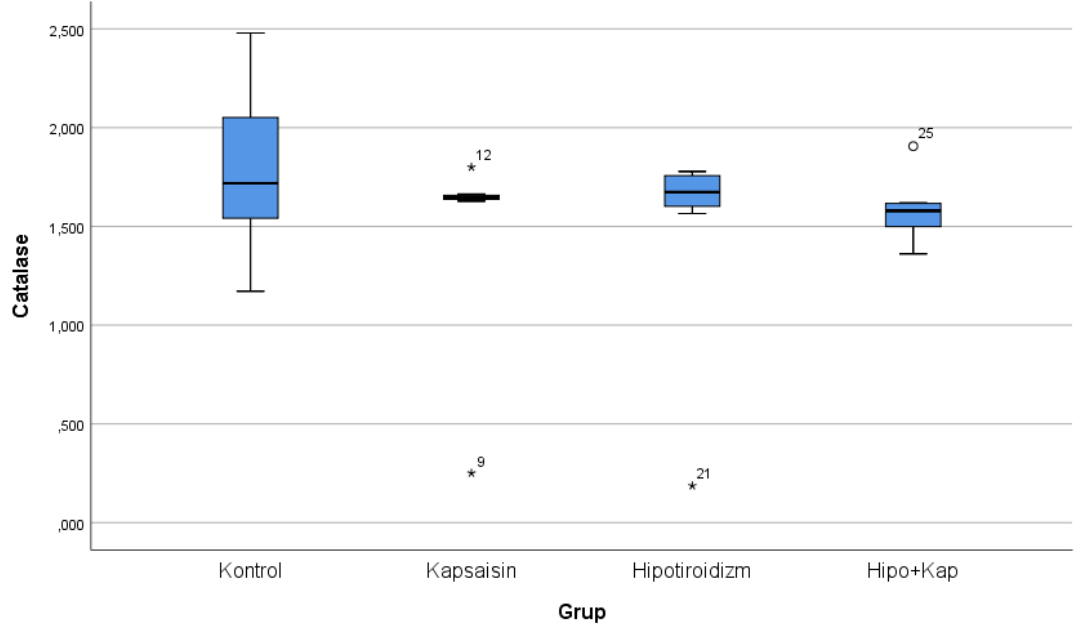
**Şekil 3.2.3.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama 8-OHdG değerleri (ng/ml).



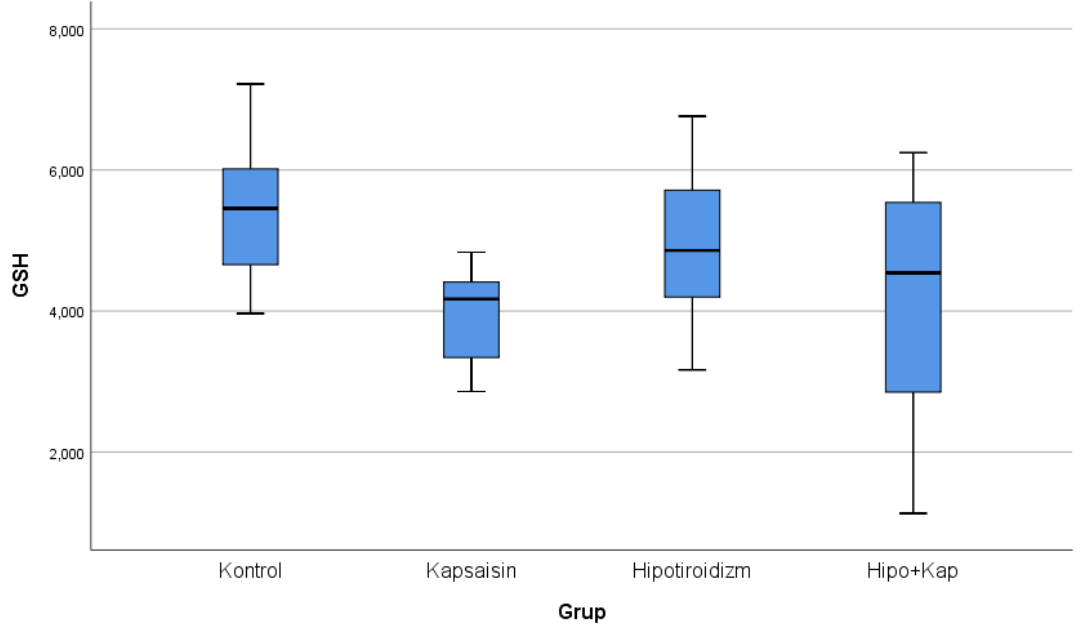
**Şekil 3.2.4.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama SOD değerleri (ng/ml).



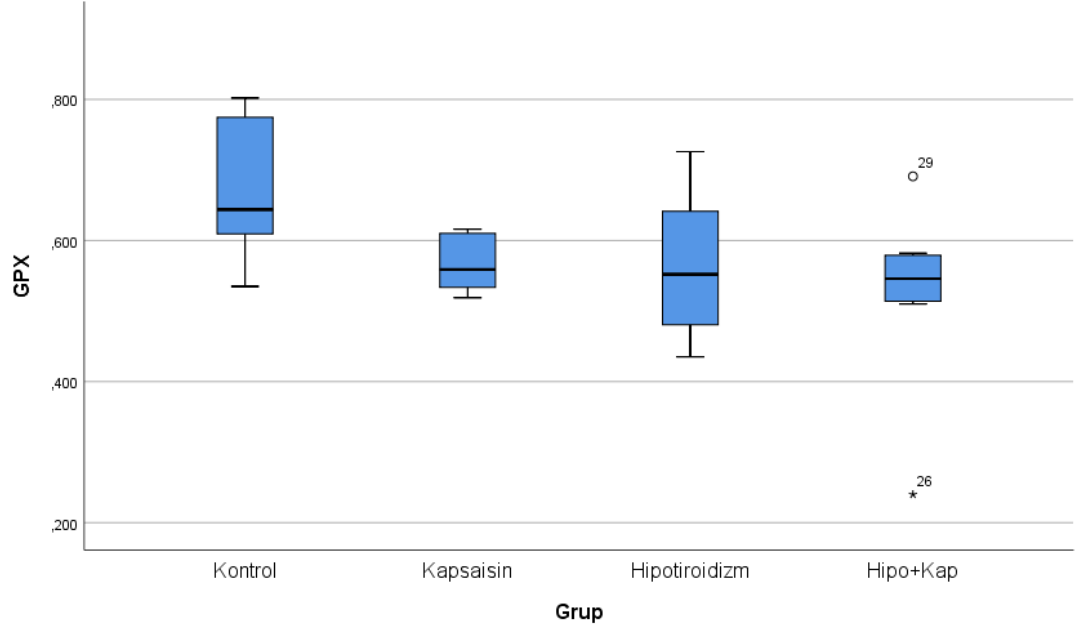
**Şekil 3.2.5.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama katalaz değerleri (ng/ml).



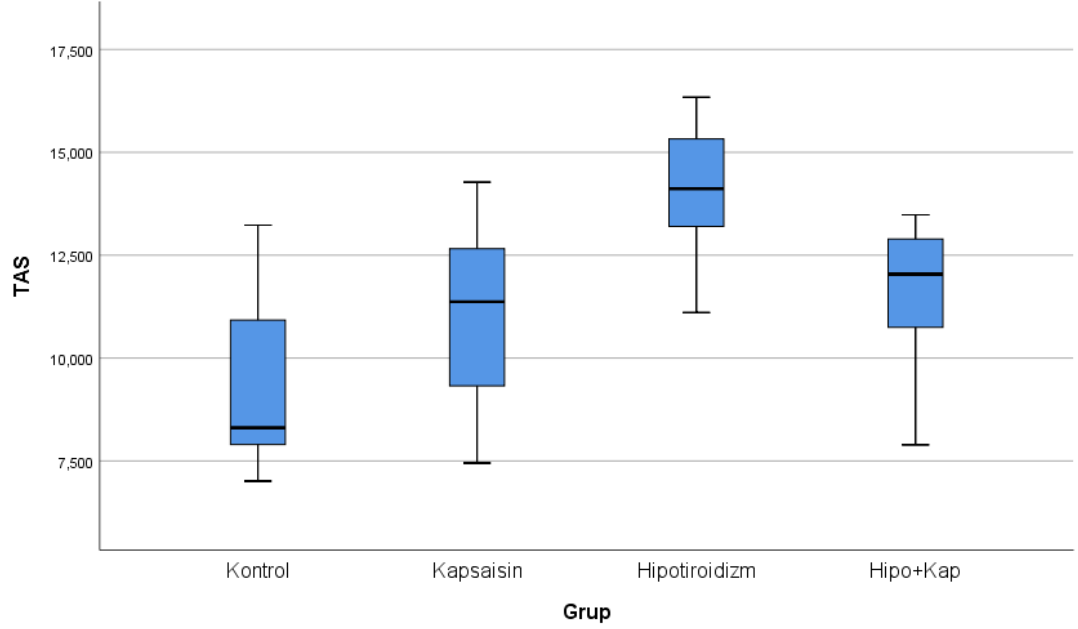
**Şekil 3.2.6.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama GSH değerleri (mg/ml).



**Şekil 3.2.7.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama GPX değerleri (ng/ml).



**Şekil 3.2.8.** Araştırmada kullanılan, kapsaisin verilen ve/veya hipotiroidizm oluşturulan gruplara aitkan plazması ortalama TAS değerleri (mmol/l).



#### 4. TARTIŞMA

Güçlü ve geçici bir reseptör potansiyeli olan “vanilloid tip 1’in” agonistolarak kabul edilen ve kırmızıbiberin ana bileşeni olan kapsaisin, çoklu biyolojik aktiviteleri nedeniyle giderek artan bir ilgi görmüş, bu nedenle son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur (Şener ve Şahin 2010, Luo ve ark 2011, Horie ve ark 2014, Antonious 2018). Diğer yandan, hipotiroidizmde özellikle ülkemizde ve dünyada geniş çapta iyot eksikliği açısından endemik bölgelerin yer alması nedeniyle üzerinde çok çalışılan konulardan biri olmuştur (Oetting ve Yen 2007, Brent 2012b, Gluvic ve ark 2020). Ancak, insan ve hayvanlarda, kapsaisinin tiroit hormonları ve metabolizmaları üzerindeki etkileri ile ilgili, dolayısıyla hipotiroidizmdurumunda kapsaisinin koruyucu etkilerini araştırmaya yönelik çalışmaların oldukça yetersiz düzeyde olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada kapsaisinin, deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan farelerdeki bazı serbest radikal ve antioksidan parametreler üzerinde bir etkisi olup olmadığının araştırılmasının konu ile ilgili bilgilere önemli katkıda bulunabileceği düşüncesi ile bu araştırma planlanmıştır.

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının tiroit bezi tarafından yetersiz salgılanmasından veya işlevinin tamamen kaybolmasından kaynaklanır. Hipotiroidizmin, gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte gözlenebilen endokrin hastalıkların arasındaki payı giderek artmaktadır (Roberts ve Ladenson 2004, Thomas 2004).

Hipotiroidizmin etkilerini araştırmak için gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda tiroit hormonu sentezini inhibe eden, değişik antitiroit ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanlardan birisi propiltiourasil (PTU)’dir. PTU’nun oral yolla uygulanması, günlük enjeksiyon yöntemine göre daha yavaş etki göstermekte, dolayısıyla daha uzun uygulama süresi gerektirmektedir. Bu açıdan, oral uygulama dezavantajlı gözükse de, günlük plazma hormon konsantrasyonlarındaki büyük dalgalanmaları tetiklememesi nedeni ile avantajlı bir metot olarak görülmektedir (Guerrero ve ark 1999). Bu nedenle bu araştırmada da, ratlarda deneysel olarak hipotiroidizm oluşturabilmek için, Grup H ve Grup CH’deki hayvanlara oral olarak PTU uygulanmıştır.

Propiltiourasil tiroit hormonu oluşumunu azaltır. Propiltiourasil (metimazol ile karbimazol gibi diğer benzer maddeler de) iyodürlerden ve tirozinden tiroit

hormonu oluşumunu engellerler (Guyton ve Hall 2016). PTU; tiroit bezinde tirozin peroksidaz enzimini inhibe ederek, iyotun aktif hale gelmesini ve tirozine bağlanmasını inhibe ederek, MIT ve DIT'lerin birbirlerine bağlanmasını engelleyerek, periferde ise deiyodinaz inhibisyonu ile T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü inhibe ederek etkisini göstermektedir (Hoermann ve ark 2017). Propiltiourasil, tiroglobulin oluşumunu engellemez. Bu yüzden tiroglobulinde tiroksin ve triiyodotironin yokluğu, ön hipofiz bezinden TSH salgısını artıran geribildirim çok güçlenmesine neden olur. Bu da, bez dokusunun gelişmesini uyarıp guatr oluşumuna yol açar (Guyton ve Hall 2016). Bu çalışmada da, H ve CH gruplarındaki ratlara PTU uygulanmış ve PTU uygulamasının adı geçen gruplardaki hayvanlarda hipotiroidizm oluşturduğu anlaşılmıştır (Tablo 3.1). Nitekim araştırmada elde edilen bulgulara bakıldığında, Kontrol ve Kapsaisin grupları ile karşılaştırıldığında, PTU uygulanan Hipotiroidizm ve Hipotiroidizm+Kapsaisin gruplarındaki serum TSH düzeyinin (Şekil 3.1.1) artması ( $p<0,05$ ), TT<sub>4</sub>(Şekil 3.1.3.),TT<sub>3</sub>(Şekil 3.1.2.),fT<sub>4</sub>(Şekil 3.1.5.) ve fT<sub>3</sub>(Şeki 3.1.4.)düzeylerinin azalması ( $p<0,05$ ) deneysel olarak hipotiroidizmin oluşturulduğunu göstermektedir. Rondeel ve ark (1992) da, bu araştırmada PTU uygulanan gruplardaki elde edilen veriler ile benzer şekilde, Wistar ırkı ratların içme sularına %0,1 PTU ilavesiyle serum TSH miktarında artma, T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeylerinde azalma belirlediklerini kaydetmişlerdir. Kandır (2015) ve Yazıcı (2019)da wistar ırkı ratların içme sularına %0,05 oranında PTU ilevesi ile hipotiroidizm oluşturulduğunu bildirmişlerdir.

Subklinik hipotiroidizmin koroner kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Arteriyel hipertansif kriz ve miyokard enfarktüsü geçiren bir kişinin laboratuvar analizi sonucu TSH hormonunun yükseldiği ve bir gün önce kapsaisin içeren kırmızıbiberi bol miktarda yediği tespit edilmiştir (Patane ve ark 2008).Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara bakıldığında da; kapsaisin ile birlikte PTU verilen grubun plazma TSH düzeyindeki artış, istatistiksel olarak önemli bir anlam ifade etmesede ( $p>0,05$ ) rakamsal olarak, sadece PTU verilen gruptaki artıştan daha fazla olmuştur. Aynı durum C ve K grupları arasında da görülmektedir. Bu da kapsaisin uygulamasının hipotiroidizmi iyileştirmek bir tarafa, daha da kötü bir hale getirebilme ihtimalini düşündürmektedir (Tablo 3.1.).

Kapsaisin vanilloik asit türevi bir maddedir. Vanilloidler geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) reseptörüne bağlanır. TRPV1, vanilloid reseptörü 1(VR-1) olarak da bilinir. Kapsaisin reseptörü ya da vanilloid reseptör-1 (VR-1) olarak isimlendirilen reseptör, kapsaisinin organizmada özel bir ligand olarak bağlandığı reseptördür. Yapılan çalışmalar, VR-1'in sensörük nöronlarda nöropeptidlerin salınımında rol oynadığını göstermektedir (Erdost 2004). Kapsaisinin VR-1 ile bağlanmasıyla  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$  ve  $K^+$  iyonlarının hücre içine akışı şekillenmektedir. Bu durum da nöronda depolarizasyona ve nörotransmitter maddelerin, örneğin nörokinin A (NKA), substans P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına neden olmaktadır (Erdost 2004).

Tiroit hormonları, oksidatif metabolizmanın yanı sıra bazal metabolizma hızının düzenlenmesinde rol oynayan en önemli faktörlerdir (Fernández ve ark 2006). Tiroit disfonksiyonları vücudun farklı organlarında patolojik değişikliklere yol açmaktadır. Invivo ve invitro çalışmalardan elde edilen bulgular, tiroit hormonlarının oksidatif stres üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, hipotiroidizmin vücudun oksidatif durumuna ilişkin verileri sınırlıdır ve tartışmalıdır (Coria ve ark 2009).

Tiyobarbitürik asitle reaktif maddeler (TBARS), bir lipidperoksidasyon indeksidir ve bunlar, oksijen reaktif türlerinin (ROS) aktivitelerinin önemli göstergelerinden olup, membranlipid yıkımı ile ilişkilidir. Karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahip olması zorunlu olan insanlar da dahil olmak üzere tüm aerobik organizmalarda ROS üretimi kaçınılmazdır (Ottaviano ve ark 2008). Homeostazın ROS nedeniyle bozulması durumunda oksidatif stres durumu meydana gelir. Hidrojen peroksidin neden olabileceği hasara bir örnek, NF-KB-IKB kompleksinin fosforilasyonunu uyarması, NF-KB'yi aktive etmesi ve nükleer translokasyonu ve nitrik oksit sentazın yukarı akışını kolaylaştırmasıdır. Hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu olarak bilinen klasik bir zincir reaksiyonunu tetikleyerek nitrik oksit üretimiyle ilişkili vazodilatasyona yol açabilir (Aktan 2004).

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, bir lipid peroksidasyon indeksi olan TBARS konsantrasyonunun kontrol grubundaki ratlara göre, hipotiroidizm grubundakilerde değişmediğini ( $p>0,05$ ) göstermektedir. CH grubunda ise H grubuna kıyasla TBARS seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı ( $p<0,05$ ) gözlenmiştir, CH

grubundaki ratların plazma TBARS düzeylerinin, K ve H gruplarından da daha yüksek miktarlarda olduğu ( $p<0,05$ ) dikkati çekmiştir (Tablo 3.2., Şekil 3.2.1.). Bu durumkapsaisin, hipotiroidizmi oksidatif strese yatkın hale getirebileceğini gösterebilir. Coria ve ark (2009), bir lipid peroksidasyon indeksi olan TBARS konsantrasyonunun ötiroidizme kıyasla, klinik hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde değişmediğini bildirmektedirler. Messarah ve ark. (2007), malondialdehit ve hidroperoksit konsantrasyonları gibi lipidperoksidasyon ürünlerinin, sağlıklı bireylere göre, hipotiroid olanlarda, kalp ve karaciğer bulguları açısından, önemli bir değişiklik göstermediğini kaydetmişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar, ötiroidizme göre klinik hipotiroidizmde kandaki TBARS düzeyinin arttığını gözlemlemişlerdir (Nanda ve ark 2007, Erdamar ve ark 2008). Farklı araştırmalarda, MDA konsantrasyonu olarak ifade edilen lipid peroksit konsantrasyonu, hipotiroidizmi olan hastalarda kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş (Erdamar ve ark 2008), hipotiroidizm grubundaki toplam kolesterol, LDL kolesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein), trigliserit ve TBARS düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ifade edilmiş (Santi ve ark 2010), TBARS ve protein karbonilasyonunun hipotiroidli kadınlarda sağlıklı olanlara göre önemli ölçüde arttığı (Nanda ve ark 2007) bildirilmiştir. Hipotiroidizmde LDL oksidasyonunun arttığı da kaydedilmektedir (Costantini ve ark 1998). Resch ve arkadaşları (2002), hipotiroidizimli hastalarda kontrollere kıyasla artan antioksidize LDL antikor titresini ile oksidatif stresin varlığını göstermişlerdir. Sarandol ve ark (2005, 2006) tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin plazma, alyuvar, karaciğer, kalp ve iskelet kasındaki düzeyleri, kontrol sıçanlarına kıyasla propiltiyoürasil uygulanan hipotiroid sıçan grubunda arttığını bildirmektedirler. Deneysel hipotiroid oluşturulan hayvan modellerinde oksidatif stresin azaldığını belirten bildirimler de bulunmaktadır (Mogulkoc ve ark 2005). Nitekim hipotiroidizm, sıçanlarda iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu oksidatif ve nitrostatif stresini önlediği (Tenorio-Velázquez ve ark 2005), tavşanlarda da lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı (Brzezińska-Slebodzińska 2003) kaydedilmektedir. Hipotiroidi olan hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında büyük çoğunluğunda hiperlipidemi; total kolestrol, LDL, trigliserit ve TBARS miktarının artışı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte lipid düzeyleri arasındaki ilişki yeterince açık olmayıp birbiriyle çekişkili çalışmalar da göze çarpmaktadır. Hipotiroidizm durumunda, literatür veride bulunan karışık görüşlerin nedenleri doku ve organ

hassasiyetine, lipid peroksidasyonu ölçüm yöntemlerine, hayvan türüne, uygulama yöntemi farklılıklarına dayandırılabilir (Messarah ve ark 2011, Cano-Europa ve ark 2012).

Kırmızıbiberin ve aktif bileşeni olan kapsaisinin antioksidan özelliği halihazırda iyi bilinmektedir (Chaudhary ve ark 2019). Kapsaisinin lipid peroksidasyonunu modüle edebileceği bildirilmektedir (Abdel-Salam ve ark 2012). Hem invivo hem de invitro çalışmalar, kapsaisin ön tedavisinin farklı kimyasal iritanlar tarafından indüklenen peroksidatif değişiklikleri inhibe ettiğini ve inkübasyon ortamındaki eritrositleri tert-butil hidroperoksit (t-BHP) ile indüklenen oksidatif strese koruduğunu göstermiştir (Luqman ve Rizvi 2006). İlave olarak, küçük dozdaki (1 mg / kg, s.c.) kapsaisinin sistemik uygulanmasının, sepsise maruz kalan sıçanlarda tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-6, nitrik oksit plazma konsantrasyonunu, plazma IL-10 artışını ve doku MDA(akciğer, karaciğer, kalp)'sını düşürdüğü bildirilmiştir (Demirbilek ve ark 2004). İntraperitoneal olarak 3 mg/kg dozunda verilen kapsaisin, 3 günlük enjeksiyon sonucunda, karaciğer, akciğer, böbrek ve kasta MDA'yı düşürdüğü kaydedilmiştir (Lee ve ark 2003). Ayrıca, kapsaisinoidlerin (% 36 kapsaisin), yüksek kolesterolü diyetle beslenen sıçanlarda vücut ağırlığı artışını ve plazma toplam kolesterol, plazma LDL, plazma trigliserit ve hepatik lipid birikimini azaltabildiğini belirtilmektedir (Zhang ve ark 2013a, 2013b, 2013c). Kapsaisin, farelerde sığır yağı diyetinden etkilenen serum toplam kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerini önemli ölçüde düşürmüş ve serum HDL düzeylerini artırmıştır (Li ve ark 2019). Kapsaisinin bu kolesterol düşürücü aktivitesi, muhtemelen, kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonunu artırarak ve dışkıdaki toplam safra asidi atılımını artırarak kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü uyaran kapsaisinoidlere atfedilir (Zhang ve ark 2013a). Yüksek oranda sığır eti yağı ile beslenen farelerde kapsaisin tüketimi, hepatik malonaldehit içeriğini azaltarak ve glutatyon peroksidaz aktivitesini yükselterek oksidatif stresi iyileştirmiştir (Li ve ark 2019).

Kapsaisin ayrıca bu araştırmada da gözlemlendiği gibi bazı durumlarda oksidatif stresi artırabileceği de bildirilmektedir (Baek ve ark 2008, De ve Ghosh 1992, Abdel-Salam 2006, Schwartz ve ark 2008). Kapsaisin intradermal olarak enjekte edildiğinde, kapsaisin tarafından uyarılan nosiseptif uyarıların merkezi iletimi, dorsal

boynuz nöronlarında mitokondriyal süperoksit üretiminin artması nedeniyle spinal reaktif oksijen türlerini yükseltmiş olabileceği ifade edilmiştir (Schwartz ve ark 2008). *Invitro*, kapsaisin konsantrasyonuna ve kapsaisine maruz kalan hücrelerin tipine bağlı olarak, kapsaisin antioksidan veya pro-oksidan etki gösterebilir. Akciğer ve karaciğer doku dilimlerinde, De ve Ghosh (1992) kapsaisin ön tedavisinin kimyasal iritanların neden olduğu peroksidatif değişiklikleri inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, kapsaisin (<0.1lg / mL) ultraviyole radyasyonun neden olduğu lipid peroksidasyonunda önemli bir artış meydana getirirken, daha yüksek konsantrasyonlarda (0.1-0.5 lg/mL) lipid peroksidasyonunu azalttığı kaydedilmektedir (De ve Ghosh 1993). Kapsaisinin, hem oksidatif stres genlerinin hem de antioksidan savunma genlerinin karmaşık bir ifade modelini indüklediği bildirilmiş, kapsaisine yanıt olarak apoptoz sırasında reaktif oksijen türü seviyeleri kanserli hücre tipine bağlı olarak artmış veya azalmıştır (Baek ve ark 2008). Bir başka çalışmada ise, endotoksin lipopolisakkarit uygulamasıyla oluşturulan oksidatif strese, karaciğer MDA'sının kapsaisin uygulamasından sonra önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir (Abdel-Salam ve ark 2012). Kapsaisinin sıçanlarda karbon tetraklorür kaynaklı hepatotoksisiteye karşı antioksidan ve antiapoptotik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, hepatik MDA miktarı kontrol grubuna nispetle kapsaisin uygulanan grupta değişmemiş olup CCL<sub>4</sub> uygulanan grupta kontrol grubuna göre yükselen MDA miktarı ise kapsaisinin CCL<sub>4</sub> ile kombine uygulanmasıyla düşmüştür (Hassan ve ark 2012).

Bu çalışmada, plazma TBARS seviyesinin kontrol grubuna nispetle kapsaisin uygulanan grupta azalsa da, bu azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ( $p > 0,05$ ). Hipotiroidizm oluşturulan gruba kapsaisin uygulandığı zaman ise TBARS seviyesi yükselmiş ( $p < 0,05$ ), olup sonuçları itibari ile yukarıda bahsedilen son bildirimler ile benzerlik göstermektedir (Hassan ve ark 2012, Baek ve ark 2008, De ve Ghosh 1992, Abdel-Salam 2006, Schwartz ve ark 2008).

Nitrik oksit (NO), vücutta en bol bulunan serbest radikallerden biridir. NO'nun hem sitoprotektif hem de sitotoksik etkileri bildirilmiştir (Erdamar ve ark 2008). Büyük miktarlarda NO üretimi ve süperoksit anyon ile reaksiyonu, nitrozatif stresi indükleyebilen toksik bileşik peroksinitriti oluşturur (Haidara ve ark 2010). Artmış nitrozatif stres, doku hasarına ve işlev bozukluğuna neden olabilen lipidler,

proteinler ve DNA dahil olmak üzere makromoleküllerin nitrasyonuna ve S-nitrosilasyonuna yol açar (Gluvic ve ark 2020). Nitratlayıcı oksidantlar, konakçı savunma mekanizmalarında ve birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. NO metabolizmasının kararlı bir son ürünü olan nitrit, hipokloröz asidi (HOCl) daha güçlü klorlama türlerine dönüştürür (Erdamar ve ark 2008). MPO (miyeloperoksidaz)'ın ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS), lökositlerin birincil granüllerinde birlikte lokalize olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stres sırasında, aktive MPO (miyeloperoksidaz) ve iNOS sırasıyla HOCl ve NO üretir. Bunun bir sonucu olarak, nitritin MPO'ya bağlı oksidasyonu artar ve reaktif bir nitrojen türü oluşturur (Geba ve ark 2005). Messarah ve ark (2007) hipotiroidili hastalarda nitrit seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Diğer bir çalışmada da NO konsantrasyonunun ET (euthyroidism) ile karşılaştırıldığında OHT (overhypothyroidism)'de arttığı kaydedilmiştir (Coria ve ark 2009). Benzer şekilde, Yazıcı (2019)'nın ratlarda yapmış olduğu bir çalışmada, hipotiroidizm grubunun NO miktarı kontrol grubuna göre artmıştır ( $p < 0,05$ ). Baskol ve ark (2007) ile Verma ve ark (2015) hipotiroidizmli insanlarda plazma NO miktarının yükseldiğini bildirmektedirler. Benzer durum, tirektomiye maruz kalan sıçanların miyokardında ve karaciğerinde NO içeriğinin arttığını bulan Erdamar ve ark (2008) tarafından da bildirilmiştir. Kandır (2015) wistar ırkı ratlarda yapmış olduğu çalışmada hipotiroidizm oluşturulan grupta 3. hafta sonunda plazma NO miktarı kontrol grubuna göre düşük çıkarken, 6. haftada ise plazma NO miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğunu kaydetmiştir. Buna karşılık, hipotiroidizmde plazma NO düzeyinin etkilenmediği (Hermenegildo ve ark 2002) yönünde bildirimler de mevcuttur. Tersine, subklinik hipotiroidizm olan hastalarda Özcan ve ark (2005), NOx (nitrit + nitrat) seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve L-T<sub>4</sub> uygulamasından sonra NOx seviyelerinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada OHT'nin kan serumundaki NO düzeylerinin ET'den daha düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (Coria ve ark 2009). Hipotiroid sıçanlarda da aort ve renal kan damarlarında endotelyuma bağlı azalmış vazodilatasyon ve eNOS aktivitesinde eş zamanlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Gluvic ve ark 2020). Yüksek TSH düzeyleri koşulları altında insan umbilikal damarlarından alınan endotel hücreleri, eNOS ekspresyonunda azalma sergiler (Tian ve ark 2014). Hipotiroid hastalarında görülen hiperlipidemi, eNOS ekspresyonunu azaltarak ED'ye de neden olur (Ito ve ark 1999). Azalan endotel NO üretiminin

aracılık ettiği düzensiz vasküler gevşemenin yanı sıra, hipotiroid hastalardaki koroner arterler ateroskleroza eğilimi artırmaktadır(Razvi ve ark 2007). Hipotiroidizmde, NO düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak, damar endotel tabakasındaki bozulma ile birlikte vazodilatasyon oluştuğu gösterilmiştir(Sarati ve ark 2012, Quesada ve ark2002). Bu sonuçlar, tiroit hormonlarının doğrudan etkilerinin NOS izoformuna ve incelenen dokuya bağlı olarak değiştini göstermektedir. Ki, Carreras ve ark (2001)karaciğer ve iskelet kası mitokondriyal NOS'un hipotiroidizmde arttığını ve serum T<sub>3</sub>düzeyi ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

Artan kanıtlar, beyin dokusunun en kapsamlı şekilde araştırıldığı hipotiroidizm sırasında NO'nun farklı dokuların hasarındaki kritik rolünün altını çizmektedir (Baghcheghi ve ark 2016, Baghcheghi ve ark 2018, Baghcheghi ve ark 2020). Tiroithormonları erken fetal nörogelişim dönemi için gereklidir(Andersen ve ark 2017).Çok sayıda deneysel çalışma, hipotiroidizmin öğrenme ve hafıza bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Gerges ve ark 2004).Hipokampların morfolojik gelişimi ve fonksiyonel kapasitesi tiroit hormonlarının etkisi altındadır (Gerges ve Alkadhi 2004).Ek olarak, bazı sonuçlar NO ile bozulma arasındaki bağlantıya ve bu tür hipotiroidizmin neden olduğu bozukluğun, artan nNOS ekspresyonunun ve yüksek NO seviyelerinin tespit edildiği hipokampileri etkilediğine işaret etmektedir(Sinha ve ark 2008). Nöronal NOS ekspresyonunda ve NO seviyelerinde böyle bir artış, sıçan korteksindeki nöron ölümü ile ilişkilidir, bu da NO'nun aynı zamanda bir nörogenez inhibitörü olarak işlev gördüğünü düşündürmektedir (Fritzen ve ark 2007).Geçici maternal hipotiroidizmin bile nNOS ekspresyonunda ve NO seviyelerinde bir artış ile ilişkili olduğu ve LT<sub>4</sub> ile deney öncesi seviyelere geri getirildiğine ilişkin bulgular dikkate değerdir (Serfozo ve ark 2008). NO'nun hipokamlardaki etkileri yerel NO miktarına bağlıdır. Üretim hızı fizyolojik ise, NO bir nörotransmitter görevi görür.Artmış ve aşırı yüksek üretim durumlarında, nöronlar üzerinde inhibe edici ve hatta toksiktir (Reiter 1998).Bu tür zararlı etkiler NO ve oksidatif stres araçları arasındaki bağlantıyla açıklanabilir (Cano-Europa ve ark 2008). Düşük serum T<sub>4</sub> seviyeleri, hipotiroid sıçanların beyin dokularında tiyol içeriği ve SOD ve CAT enzimlerinin aktivitesinde bir azalmaya ve lipid peroksidasyonunda, NO metabolit seviyelerinde ve nöronal apoptozda artışa neden olur (Baghcheghi ve ark 2020). Bu bulgular, hipotiroid durumunda lokal

olarak bozulmuş NO üretimi ile deney hayvanlarının bilişsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere, beyin dokusunun oksidatif hasarı arasındaki ilişkiye doğrudan işaret etmektedir (Gluvic ve ark 2020).

TRPV1 kanalları, acı biberin "sıcak" bileşeni olan özel agonist kapsaisin tarafından aktive edilir (Vriens ve ark 2009). TRPV1'in aktivasyonu, endotelial hücreden türetilen kalsitonin geni ile ilgili peptidin ekspresyonunu düzenler ve bu da vasküler endotelial hücreler üzerinde koruyucu etkilere neden olur (Luo ve ark 2008). Yakın zamanda, diyetle kapsaisin ile kronik TRPV1 aktivasyonunun, protein kinaz A (PKA) ve endotelial nitrik oksit (NO) sentaz (eNOS<sup>ser1177</sup>) fosforilasyonunu ve dolayısıyla endotel hücrelerinde NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Yang ve ark 2010). Geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip 1 kanalının endotelial hücrelerde salgılandığı ve endotelial nitrik oksit sentazı aktive ettiği bulunmuştur (Wang ve ark 2017). HUVEC (İnsan umbilikalven endotel hücreleri)'lerinde, CAP ile tedavi, NO üretimini arttırmış ve CAP ile indüklenen NO üretime, artan eNOS<sup>ser1177</sup> fosforilasyonu eşlik etmiştir. TRPV1 ile indüklenen vazodilatasyonun, kalsitonin geni ile ilişkili peptid ve eNOS tarafından üretilen NO'nun etkilerine atfedildiği kabul edilmektedir (Ching ve ark 2012). Bu bağlamda, Ching ve ark (2011) TRPV1 aktivasyonunun endotel hücrelerinde Ca<sup>+2</sup> ve PI3K / Akt yolu ile NO üretimini indüklediğini göstermiştir. Bauer ve ark (1993), kapsaisin ve NO ilişkisinde yaptıkları çalışmalarda damar içinde kalsiyum miktarı arttığı zaman bunu primer bir sinyal olarak algılayan kapsaisinin NO üretimini uyardığını bildirmişlerdir (Wang ve ark 2017). Düşük miktarda NO üretiminden nNOS ve eNOS, yüksek miktarda NO üretiminden iNOS sorumludur (Lundberg ve ark 2015). Sitokinler, büyüme faktörleri ve inflamasyon iNOS'un aktivitesini ve ekspresyonunu düzenlemektedir. Dolayısıyla başlıca makrofajlarda yüksek miktarda üretilen ve oksidatif strese neden olan NO'nun sepsis gibi inflamatuvar süreçlerdeki negatif etkilerinden iNOS sorumludur (Forstermann ve Sessa 2012). Proinflamatuvar sitokinler ayrıca nitrik oksit sentaz 2'yi (NOS<sub>2</sub>) yukarı regüle ederek aşırı nitrik oksit üretebilir, bu da sonradan peroksinitrit oluşumuna yol açabilir ve daha fazla oksidatif strese yol açabilir (Newsholme ve ark 2016). Endotelial NO sentaz (eNOS) normal NO üretiminden sorumluyken, indüklenabilir NO sentaz (iNOS) endotel için toksik hale gelen seviyelerde NO üretebilir (Forstermann ve Münzel 2006). Kapsaisin, LPS ve interferon gama (INF-c) ile inkübe edilen fare makrofajlarının nitrik oksit,

prostaglandin E<sub>2</sub> ve siklooksijenaz-2 mRNA indüksiyonunun indüklenebilir nitrik oksit sentaz indüksiyonunu ve salınmasını inhibe etmektedir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) mRNA ve protein aktivitesinin de yüksek yağlı diyet uygulayan sıçanlarda indüklendiği bulunmuştur (Yang ve ark 2019). Aydın (2015), yüksek yağlı diyetle beslenerek oksidatif stres oluşturulan farelerde yaptığı çalışmada MPO aktivitesinde ve NO seviyesinde önemli bir artışla artan inflamasyon olduğunu bildirmiştir. Demirbilek ve ark (2004) sepsise maruz kalan sıçanlarda kapsaisinin plazma NO konsantrasyonunu azalttığını kaydetmişlerdir. Sıçanlarda endotoksinlipopolisakkaridin sistemik uygulamasından sonra kapsaisininoksidatif stres üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, serum nitrik oksit, LPS enjeksiyonundan sonra belirgin bir artış göstermiş, ancak kapsaisinden sonra ise belirgin şekilde azalmıştır (Abdel-Salam ve ark 2012). NO ve Endotelin-1 (ET-1), her ikisi de endotelial hücreler tarafından üretilir ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkilidir (Chen ve ark 2015). Yang ve ark (2019) yüksek yağlı diyetle beslenen gine domuzlarının, kontrollere kıyasla yukarı regüle edilmiş (upregulate-aktivasyon) iNOS ekspresyonu ve Endotelin-1 (ET-1) ve aşağı regüle edilmiş (down regulate-inaktivasyon) eNOS ve NO gösterdiğini ve kapsaisinin, bu değişiklikleri doza bağlı bir şekilde hafiflettiğini bildirmektedirler.

Bu çalışmada da (Tablo 3.2., Şekil 3.2.2.) kapsaisin grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NO miktarında bir rakamsal olarak bir artış dikkati çekmektedir, istatistik olarak anlam ifade etmemektedir ( $p>0,05$ ). Ayrıca, çalışmada elde edilen sonuçlar, H grubunda NO seviyesinde önemli bir artışla ( $p<0,05$ ) kanıtlandığı üzere, deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan farelerde artan inflamasyon olduğunu açıkça göstermektedir. Yukarıdaki çalışmalar incelendiği zaman kapsaisin grubundaki artışın eNOS kaynaklı, H grubundaki artışın ise iNOS kaynaklı olduğu farzedilebilir. CH grubunda ise tekrar NO miktarı kontrol seviyelerine inmektedir. Buda gösteriyorki kapsaisin vücut için zararlı olan yüksek miktarlardaki NO seviyesini vücut için zararsız seviyelere indirerek NO kaynaklı oksidatif stresin önlenmesinde etkili olabilir (Tablo 3.2., Şekil 3.2.2.). Bununla birlikte, hipotiroidizmde NOS aktivitesinin ve NO biyoyararlanımının düzenlenmesinden sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır ve tek başına veya kombinasyon halinde çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca mevcut araştırmada NO miktarının hangi NOS izoformundan kaynaklandığı araştırılmamıştır. Gelecekteki çalışmalar,

fizyolojik koşullar altında, NO'nun etkilerinden sorumlu moleküler mekanizmaların ve ayrıca hipotiroidizmin patofizyolojisinin ve bunların klinik ilgisinin daha iyi anlaşılmasına yönelik olmalıdır. Ayrıca, tiroit hormonlarını takviye etmenin en iyi yolunu belirlemek ve tiroit hormonları/NO yolunu geliştirmek için hayvan modelleri ve insanlar kullanılarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bazı araştırmalar arasında ki farklı bulgular; doku ve organ hassasiyetine, ölçüm yöntemlerine, hayvan türüne ve uygulama yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Cano-Europa ve ark 2008, Messarah ve ark 2010).

Reaktif oksijen türlerinin üretimi DNA'nın yapısında hasara yol açabilir ve sonuçta DNA'da baz modifikasyonlarına (oksidasyon ve deaminasyon), baz kaybına, tekli veya çiftli iplikçiğin kırılmasına ve çapraz bağlanmadadeğişime neden olabilir. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), DNA'da pürinartıklarının ROS ile indüklenen değişiklikleridir. Guanin'in 8-hidroksilasyonu sonrası, spesifik enzimatik bölünmeyi takiben oluşan oksidatif DNA hasarının bir ürünüdür. 8-OHdG, oksidatif DNA hasarının ve oksidatif stresin gösterilmesinde önemli ve hassas bir belirleyicidir (Liao ve ark 2005).

Tiroit tümörlerinde yapılan immunohistokimyasal çalışmalar, tiroit epitel hücrelerinde 8-OHdG'in yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. Oksidatif DNA düzenlemelerinin, yüksek mutasyon hızından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen tiroitte ROS tarafından oluşturulan serbest radikaller, sıklıkla mutasyonların gelişimine neden olmaktadır (Maier ve ark 2006). Tiroit bezinde nodüllerin gelişimine neden olabilen iyot yetersizliğinde oksidatif strese yol açmakta ve DNA düzenlemelerine sebep olmaktadır (Maier ve ark 2007). Altuntaş (2007) Graves ve Hashimoto tiroidi hastalığı olan bireylerde belirledikleri serum 8-OHdG düzeylerinin, sağlıklı bireylerinkiyle benzer olduğunu belirtmişlerdir. Kandır (2015) da hipotiroidizm oluşturulan ratlarda 8-OHdG düzeyinde önemli bir değişiklik belirlememiştir. López-Torres ve ark (2000) ratlarda, kardiyak genomik DNA (gDNA) 8-oxodG düzeylerinin hipotiroidizm durumunda, yaklaşık %39 oranında azaldığını, hipertiroidizm durumunda ise herhangi değişim olmadığını bildirmişlerdir. Gredilla ve ark (2001a) OF1 hattı farelerin arka bacak iskelet kaslarındaki 8-oxodG düzeylerinin, gDNA'da hipotiroidizm ve hipertiroidizm durumunda azaldığını, buna karşın mitokondriyal DNA (mtDNA)'da her iki

durumda da değişmediğini belirtmişlerdir. Gredilla ve ark (2001b)'nın yapmış oldukları çalışmada da fare kalbindeki mitokondriyal DNA 8-oxodG düzeyinin hipotiroidizm durumunda belirgin olarak azaldığı, genomik DNA 8-oxodG düzeyinin ise hipertiroidizmli farelerde düşük olduğu belirtilmiştir. Serum ve aortik halkada 8-oxodG düzeyinin hipertiroidizm (Moulakakis ve ark 2007) ve hipotiroidizm (Moulakakis ve ark 2008) durumundaki ratlarda yükseldiği bildirilmiştir. Cesur (2009), tiroidektomi yapılmış ratların kalp dokusundaki ortalama 8-OHdG düzeyinin, kontrol grubu'na göre belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Oğuzkan ve ark (2018)'nin yaptıkları bir çalışmada da Gaziantep bölgesinde tüketilmekte olan acı yeşilbiberlerden saflaştırdıkları kapsaisinın antiradikalik, antioksidan durumları ve DNA koruyucu aktivitesi üzerine etkileri incelenmişler ve sonuç olarak bu çalışma ile yeşil biberlerdeki kapsaisinın antioksidan, antiradikalik ve DNA koruyucu aktivitesinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Mevcut çalışmada da (Tablo 3.2., Şekil 3.2.3.), kontrol grubuna göre kapsaisin uygulanan grupta oksidatif DNA hasarı biyobelirteçi 8-OHdG düzeyleri değişmemiş olup ( $p>0,05$ ), hipotiroidizm oluşturulan grupta ise beklediği gibi artmıştır ( $p<0,05$ ). Hipotiroidizmde meydana gelen yüksek miktardaki nitrik oksit konsantrasyonları, hedef hücrelerin DNA'sına doğrudan müdahale edebilir ve iplikçik kırılmalarına ve parçalanmaya neden olabilir (Fehsel ve ark 1993). Bu da plazmadaki 8-OHdG seviyesini yükseltmiş olabilir. Hipotiroidizm oluşturulan gruba kapsaisin uygulandığı zamanda ise herhangi bir değişiklik olmamıştır ( $p>0,05$ ). Gerek literatür bildirimleri arasında, gerekse bu bildirimlerle çalışmada elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıklar; araştırmalardaki deneme süresine, deneme materyaline, uygulama yöntemlerine DNA hasarı ölçüm metotlarına ve üzerinde çalışılan doku ve/veya organlar ile metabolik hız değişiklikleri farklılıkları gibi çok sayıda faktöre bağlı olabilir (López-Torres ve ark 2000, Altuntaş 2007, Cesur 2009).

Tiroit hormonunun oksidatif stres parametreleri üzerindeki gerçek etkilerinin değerlendirilmesi, tiroit hormon düzeylerinin diyetten, çevresel faktörlerden ve günlük stres durumlarına tepki kapasitesinden etkilendiği düşünüldüğünde çok zor görünmektedir (Keçeci ve Kandır 2015).

Memeliler, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşan bir ROS temizleyici sistemi tarafından oksijen zehirlenmesine karşı korunur. Herhangi bir

ROS ile indüklenen hücre hasarı, oksidanlar ve hücre antioksidan sistemleri arasındaki genel dengeye bağlıdır. Hasarın boyutu doğrudan antioksidan sistemin etkinliği ile ilgilidir. Bu nedenle, antioksidanların sağladığı savunma, organizmaların hayatta kalması için çok önemlidir (Duntas 2005). Antioksidanların enzimatik bileşeni, süperoksitdismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazdan oluşur. Glutatyon peroksidaz (Gpx), mol başına dört selenyum atomuna sahiptir ve  $H_2O_2$  ve lipid peroksitleri azaltmak için substrat olarak glutatyon kullanır (Rizwan 2018). Bu nedenle, selenyum, Gpx'in çalışması için gerekli olduğu için insan vücudundaki en değerli antioksidan element olarak görünmektedir. SOD ve CAT, sırasıyla süperoksit radikali ve hidrojen peroksidin reaksiyonunu katalize etme konusunda büyük bir yeteneğe sahiptir. Sitokiyometrik olarak tüketilen eksojen antioksidanlara göre büyük bir teorik avantaja sahiptirler (Zarkovic 2018).

Bu enzimatik sistemlere ek olarak enzimatik olmayan mekanizmalar da oksidatif strese karşı koruma sağlar. Bu mekanizmalar, E vitamini gibi doğal lipofilik antioksidanları ve indirgenmiş glutatyon (GSH) ve C vitamini gibi hidrofilik maddeleri içerir. E vitamini, bir peroksil radikal temizleyici görevi görür ve C vitamini ve GSH ile yenilenebilir (Antonious 2018). İndirgenmiş glutatyon (GSH), hücresel sistemlerde en bol tiyol antioksidanı olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) en önemli temizleyicilerinden biri olarak kabul edilir. Sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan ve sinyal verme süreçlerinin kontrolünde, belirli ksenobiyotiklerin ve ağır metallerin detoksifiye edilmesinde ve diğer işlevlerde çok önemli rol oynayan, her yerde bulunan bir tripeptidiyoldür (Townsend ve ark 2003).

Santi ve ark (2010) kontrol grubuna nispetle hipotiroidizmi olan deneklerin SOD ve CAT aktivitelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu bulgular, hipotiroidizm durumlarında süperoksitlerin ve hidrojen peroksit oluşumunun arttığını ve bu antioksidan enzimlerin sekestrasyonlarını artırma mekanizması olarak aktivitelerini artırdığını göstermektedir (Santi ve ark 2010). SOD ve CAT, hidrojen peroksidin ayrışması ve oluşumunda sinerjik olarak hareket eder ve aktiviteleri tiroit bezi aktivitesindeki değişikliklerle ayarlanır (Messarah ve ark 2007). Baskol ve ark (2007) ile Erdamar ve ark (2008) hipotiroidizmli ve sağlıklı denekler arasında SOD aktivitesi yönünden herhangi bir değişkenlik olmadığını bildirmektedirler. Messarah ve ark (2007) ise, yaptıkları bir çalışmada GSH'nın ve

glutasyon peroksidazın kontrol grubuna nispetle hipotiroidizmde yükseldiğini, SOD aktivitesinin ve katalaz miktarının ise değişmediğini kaydetmişlerdir. Nanda ve ark (2007) GSH'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroidizm grubunda azaldığını, glutasyon peroksidazın ise arttığını, katalaz miktarının ise her iki grupta da değişmediğini kaydetmişlerdir. Nanda ve ark (2008) iki farklı cinsiyette yaptıkları diğer bir çalışmada GSH'nin hem erkeklerde hemde kadınlarda kontrol grubuna nispetle hipotiroidizm gruplarında azaldığını, glutasyon peroksidazın her iki cinsiyette de arttığını, katalazın ise her iki cinsiyette de değişmediğini bulmuşlar, çalışmada gözlemlenen glutasyon düzeyindeki eşzamanlı azalma ve GPx'teki artış, artan serbest radikal oluşumuna ve enzimin daha fazla sekestrasyon mekanizması olarak indüksiyonuna işaret ettiğini vurgulamışlardır. Jena ve ark (2012), PTU ile hipotiroidizm oluşturulmuş ratların böbreklerinde SOD1 ve SOD2'nin mRNA ekspresyonlarının azaldığını, CAT aktivitesinin düştüğünü, GSH-Px aktivitesinde ise değişime rastlanmadığını bildirmişlerdir. Babu ve ark (2011)'nin yapmış oldukları çalışmada ise, CAT ve GPX aktivitelerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Messarah ve ark (2010) ratların kalplerinde SOD ve katalaz değerinin hipotiroidizmde değişmediğini, GSH-Px değerinin ise kontrol grubuna göre arttığını bildirmişlerdir. Kumari ve ark (2011) yaptıkları çalışmada hipotiroidizmin SOD değerinde bir değişime yol açmadığını bildirmiştir.

Bu çalışmada ise SOD (Şekil 3.2.4.), CAT (Şekil 3.2.5.) ve GSH (Şekil 3.2.6.) aktivitelerinde kontrol grubu ile hipotiroidizm grubundaki ratlar arasında herhangi bir değişkenlik belirlenememiş ( $p>0,05$ ), glutasyon peroksidaz (Şekil 3.2.7.) aktivitesinde ise hipotiroidizm grubunda kontrol grubuna göre bir azalma ( $p<0,05$ ) meydana geldiği bulunmuştur (Tablo 3.2.). Hipotiroidizmde meydana gelen oksidatif stres sonucunda, bu oksidatif stresi telafi edebilmek için, GPx aktivitesinde azalma olması beklenen bir durumdur (Babu ve ark 2011). Hipotiroidizmde artan 8-OHdG ve NO miktarı da, bu görüşü destekleyebilir. Ayrıca, hipotiroidizm durumunda plazma GPx düzeyinde uygulama süresine bağlı olarak meydana gelen azalmanın, eritrositler ile (Messarah ve ark 2011), karaciğer (Messarah ve ark 2010), kalp ve kas (Venditti ve ark 1997) dokularında hücre içi aktivitesinin artışına bağlı olabileceği de düşünülebilir.

Kapsaisin, antioksidan moleküllerin (GSH) düzeylerindeki değişiklikleri ve antioksidan enzimlerin (GPX, katalaz) aktivitelerini önemli ölçüde normalleştirdiği bildirilmektedir (Manjunatha ve Srinivasan 2007). Yüksek yağlı diyetin farelerin hemen hemen tüm dokularında (kalp, akciğer, bağırsak ve dalak) SOD, CAT, GPX ve GST aktivitelerini azalttığı, kapsaisin uygulamasıyla beraber adı geçen parametrelerin aktivitelerindeğişen derecelerde düzelttiği kaydedilmektedir (Aydın 2015). LPS ile tedavi edilen sıçanlarda, kapsaisin intraperitoneal (1.500 lg / kg ) uygulamasından sonra, hepatik ve beyin GSH aktivitelerinde önemli ölçüde artış olduğu, akciğer dokusunda ise GSH aktivitesinde azalma meydana geldiği bildirilmektedir (Li ve ark 2019). Li ve ark (2018) doymuş yağ asitleri bakımından zengin diyetlerin uzun süreli alımının, malonaldehit seviyelerini artırarak ve glutatyon peroksidaz ile süperoksit dismutaz aktivitelerini inhibe ederek yoğun oksidatif strese neden olabileceğini göstermişlerdir. Ancak kapsaisin tüketiminin, yüksek oranda sığır eti yağı ile beslenen farelerde hepatik malonaldehit içeriğini azaltarak ve glutatyon peroksidaz aktivitesini yükselterek oksidatif stresi iyileştirdiği görülmüştür (Li ve ark2019). Kapsaisin, yüksek yağlı diyetle beslenen kobaylarda plazma SOD aktivitesini artırmış (Yangve ark 2019), eritrositlerdeki hücre içi glutatyon seviyesinin de önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (Chaudhary ve ark 2019). Kapsaisin sıçanlarda karbon tetraklorür kaynaklı hepatotoksisteye karşı antioksidan ve antiapoptotik etkilerinin incelendiği çalışmada da hepatik GSH, CAT, SOD ve GST aktiviteleri üzerine kapsaisin uygulamasının olumlu etkileri olduğu kaydedilmiştir (Hassan ve ark 2012). Hiperkolesterolemik sıçanlarda serum glutatyon peroksidazın aktivitesi kapsaisin ile artırılmış olup, GSH redüktaz, GSH transferaz ve katalaz değişmeden kalmıştır (Manjunatha ve Srinivasan, 2007). Aynı çalışmanın devamında, hepatik GSH redüktaz aktivitesi kontrol grubuna nispetle kapsaisin uygulanan grupta artarken, GSH peroksidaz, GSH transferaz ve katalaz aktiviteleri değişmeden kalmıştır. Hiperkolesterolemik sıçanlarda hepatik GSH redüktaz, GSH peroksidaz ve GSH transferaz kapsaisin tedavisi sonucu değişmeden kalırken katalaz ise azalmıştır (Manjunatha ve Srinivasan, 2007). Kurkumin, kapsaisin ve baharat sarımsağının hiperlipidemik sıçanlarda kırmızı kan hücrelerinin ve karaciğer dokusunun antioksidan durumu üzerindeki yararlı etkisini incelemek için yapılan çalışmada da, eritrositlerin antioksidan enzimlerinden GSH transferaz, GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve katalaz aktiviteleri ile karaciğerdeki GSH transferaz, GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve katalaz aktiviteleri kontrol grubuna

göre kapsaisin grubunda değişmeden kalırken, karaciğer enzimlerinden SOD aktivitesini artırmıştır. Aynı çalışmada hiperlipidemik kontrol grubuna uygulanan kapsaisinin eritrositlerin antioksidan enzimlerinden GSH transferaz, GSH redüktaz, GSH peroksidaz ve katalaz aktivitelerini değiştirmediği belirlenmiştir (Kempaiah ve Srinivasan 2004a). Bu çalışmada da, plazma SOD (şekil 3.2.4.), CAT (şekil 3.2.5) ve GSH (şekil 3.2.6.) aktivitelerinde guruplar arasında herhangi bir önemli farklılık gözlenmezken ( $p>0,05$ ), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında C, H ve CH gurplarının plazma GPX aktivitelerinde (şekil 3.2.7.) istatistiksel olarak önemli bir azalma ( $P<0,05$ ) meydana gelmiştir (Tablo 3.2.). Yukarıda da belirtildiği gibi yapılan bazı çalışmalarda, kapsaisinin bazen oksidatif stresi azalttığı (Aydın 2015), bazen de artırdığı (Abdel-Salam ve ark 2012) şeklinde birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada da, antioksidan özellikleri iyi bilinen kapsaisin takviyesinin GPx'i artırması beklenirken azaltmıştır (Tablo 3.2). Abdel-Salam ve ark. (2012) yüksek dozda intragastrik kapsaisin uygulamasının, vücutta duyuşal nöron blokajı veya kapsaisine duyuşsız duyuşal sinirlerin dejenerasyonuna yol açtığını ve gastrointestinal sistem mukozal savunma hattının bozulması sonucunda mukozal hasarının şiddetlendiğini bildirerek, kapsaisin uygulamasının olumsuz etkilerinin olabileceğini de vurgulamıştır. Bu araştırmada ise, oral gavaj yöntemiyle uygulanan kapsaisin miktarı diğer yapılan çalışmalarla (Joo ve ark 2010, Chaudhary ve ark 2019) uyumlu olmasına rağmen, ratların hassasiyet düzeyi ve kapsaisinden etkilenme eşik düzeyleri farklı olabilir ve bu nedenle bazı araştırıcıların (Baek ve ark 2008, De ve Ghosh 1992, Abdel-Salam 2006, Schwartz ve ark 2008, Abdel-Salam ve ark 2012) bildirimlerine uygun olarak, kapsaisin ratlarda kısmende olsa oksidatif stres şekillendirip GPx miktarını azaltmış olabilir.

Hipotiroidizmde artmış oksidatif stresin mekanizması tartışmalıdır. Hipotiroidizmdeki yetersiz antioksidan savunma sisteminin bunun faktörlerinden biri olabileceği düşünülebilir (Torun ve ark 2009). Venditti ve Di Meo (2006), antioksidanların hipotiroid sıçanların farklı dokularında aynı şekilde etkilenmediğini göstermiş; bazı dokularda arttığını, bazılarında azaldığını veya değişmeden kalabileceğini bildirmişlerdir. Konukoglu ve ark (2002), hipotiroidizimli hastalarda antioksidan plazma protein tiyol düzeylerinin azaldığını ve tiroksin tedavisi ile normale döndüğünü bulmuştur. Bu, antioksidan savunma sisteminin yetersizliğinin, hipotiroidide oksidatif stresin artmasında önde gelen bir faktör olabileceğini

düşündürmektedir (Santi ve ark 2010). Başka bir çalışmada, hipotiroid hastalarında antioksidan seruloplazmin normal kontrollere kıyasla azalmıştır. Bu son çalışmaların çoğu farklı ve yalnızca bir veya birkaç antioksidanı değerlendirirken, genel antioksidan savunmaları hakkında daha bilgilendirici olabilecek total antioksidan kapasiteyi ölçmek de önem taşıyabilir. Total antioksidan kapasite (TAS) organizmadaki tüm antioksidanlar hakkında bilgi verir (Torun ve ark 2009). Salama ve ark (2013)'nın ratlar üzerinde PTU ile deneysel olarak hipotiroidizm oluşturdukları çalışmada, hipotiroidizmlı ratların kontrol grubu ratlara göre daha yüksek plazma ve doku MDA, plazma NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> ve doku total antioksidan düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Cebeci ve ark (2012)'da yaptıkları ölçümlerde, plazmatotal antioksidan kapasitesinin hipotiroidizmlı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduklarını kaydederek, Torun ve ark (2009) yaptığı çalışmada ise SH ve OH hastaların kontrol grubuna göre total antioksidan seviyelerinin kontrollerden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekillerde, Mancini ve ark (2010), Deraz ve ark (2016) ve Gomathi ve ark (2012) da hipotiroidizmlı hastalarda plazma TAS düzeylerinin, sağlıklı olan kişilere kıyasla anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğunu bildirmektedirler. Kumari ve ark (2011) hipertiroid ve hipotiroid hastalarındaki NO, SOD ve total antioksidan değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada, hipotiroidizmin NO, SOD ve total antioksidan seviyelerinde bir değişime yol açmadığını bildirmiştir. Bu araştırmada elde edilen veriler ise, Salama ve ark (2013) ile Cebeci ve ark (2012)'nin bildirdikleri bulgular ile uyumlu olarak, hipotiroidizm oluşturulan grubun plazma TAS düzeyinin (Şekil 3.2.8.) diğer gruplardakinden daha fazla miktarda olduğu ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir (Tablo 3.2.). Çalışmamızda plazma TAS düzeyinin hipotiroidizm oluşturulan H grubundaki ratlarda K, C ve CH gruplarındaki ratlardan daha yüksek miktarlarda bulunması ( $p<0,05$ ), hipotiroidizmde artmış olan oksidatif stres nedeniyle, vücudun toplam antioksidan kapasitesinin artmış olabileceğini gösterebilir (Tablo 3.2, Şekil 3.2.8.). Bazı araştırmalar arasındaki farklı bulgular; doku ve organ hassasiyetine, ölçüm yöntemlerine, hayvan türüne ve uygulama yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Messarah ve ark 2010, Cana-Europa ve ark2012).

Kapsaisin, reseptör aracılı olmayan bir mekanizma yoluyla *invivo* olarak güçlü antioksidatif etkilere sahiptir. Nitekim Chaudhary ve ark (2019), TRPV1

kanalları bulunmayan eritrositler üzerinde yaptığı çalışmada plazma antioksidan kapasitesinin, kapsaisin takviyeli sıçanlarda önemli ölçüde ( $p < .05$ ) arttığını bildirmişlerdir. Bu gözlem, kapsaisin uygulamasının hücreleri oksidatif hasardan koruyabildiğini açıkça göstermektedir (Chaudhary ve ark 2019). Çeşitli antioksidan moleküller arasında, serum askorbik asit konsantrasyonu normal sıçanlarda diyet baharat prensiplerinden etkilenmezken, hiperkolesterolemik hayvanlarda önemli ölçüde artmıştır (Manjunatha ve Srinivasan 2007). Hiperkolesterolemik sıçanlarda diyetdeki kapsaisinin hipolipidemik ve antioksidan etkilerinin incelendiği bir çalışmada serumdaki antioksidan moleküllerden askorbik asit ve  $\alpha$ -tokoferol düzeyi kontrol grubuna kıyasla kapsaisin diyetinde değişmezken, total tiyol miktarının azaldığı bulunmuştur (Manjunatha ve Srinivasan 2007). Diğer yandan, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, eritrositlerin bazal membranında bulunan total tiyol,  $\alpha$ -tokoferol ve hücre içinde bulunan total tiyol düzeylerinin kapsaisin uygulanmasıyla değişiklik göstermediği kaydedilmekte, aynı çalışmada hiperkolesterolemik hayvanlarda hücre içinde azalan total tiyol miktarının kapsaisin ile arttığı bildirilmektedir (Kempaiah ve Srinivasan 2004b). Bu çalışmada elde edilen veriler Manjunatha ve Srinivasan (2007)'ın çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Hipotiroidizm oluşturulan grupta oksidatif stres nedeniyle önemli ölçüde yükselen ( $p < 0,05$ ) TAS seviyeleri kapsaisin uygulamasıyla beraber azalmaktadır (Tablo 3.2., Şekil 3.2.8.). Bu da şekillenen oksidatif stresin azalması için antioksidan kullanımının arttığını gösterebilir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kapsaisin kırmızı veya acı biberin ana bileşenidir. Acı biberin keskinliğinden başlıca sorumlu olan Capsicum cinsidir. Capsicum annuum ve C. Frutescens, iştahı artırmak için baharatlı bir gıda çeşnisi olarak yüzyıllardır yaygın olarak tüketilmiştir. Kapsaisin son zamanlarda içerdiği antioksidan, antiinflamatuvar, antihiperlipidemik ve aneljezik özelliklerinden dolayı gittikçe artan bir ilgi görmektedir. Bunların yanısıra çeşitli kanser türlerine karşı antikanserojenik özelliklere de sahiptir. Öyle ki bazı durumlarda, soğuk algınlığını tedavi etmek için yıllardır bitkisel ilaç görevi de görmüştür. Ancak, kapsaisinin tiroit bezi ve hormonları üzerine olan etkileri konusunda çok sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Bu yüzden ve kapsaisinin özellikle aktive ettiği TRPV1 aracılığıyla organizmada birçok biyolojik ve fizyolojik süreçte anahtar rol oynaması dolayısıyla gerçekleştirdiği çoklu biyolojik aktiviteler, bu maddenin tiroit hormonları ve metabolizmaları üzerinde ne tür etkilerinin olabileceği konusunu gündeme getirmiş, beşeri ve veteriner hekimlikte önemli bir sorun olan hipotiroidizm vakalarında olası koruyucu etkisinin araştırılmasını önemli kılmıştır.

Bu nedenlerle, bu çalışmada kapsaisinin, deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan farelerdeki bazı serbest radikal ve antioksidan parametreler üzerinde bir etkisinin olup olmadığının araştırılması konu ile ilgili bilgilere önemli katkıda bulunabileceği düşünülmüş ve bu araştırma planlanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde; PTU uygulamasının hipotiroid (H) ve kapsaisin+hipotiroid (CH) gruplarında hipotiroidizm oluşturduğu gözlenmektedir. Nitekim, H ve CH gruplarındaki serum TSH düzeylerinin, K ve C gruplarındakinden daha fazla miktarda ( $p<0,05$ ) bulunması, serum total ve serbest  $T_4$  ve  $T_3$  değerlerinin de hem H hem de CH gruplarındaki ratlarda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük miktarlarda bulunması bunu teyit etmektedir. Çalışmada incelenen diğer parametrelere bakıldığında ise; plazma CAT, SOD ve GSH değerlerinin tüm gruplardaki ortalama değerleri birbirine yakın bulunmuş, plazma NO ve TAS miktarları en yüksek düzeyde hipotiroid (H) grubunda gözlenmiş, plazma GPX düzeyleri kontrol grubuna göre diğer üç grupta da (C, H, CH) azalmış, plazma Tbars düzeyleri ise en yüksek düzeyde hipotiroidizm oluşturulan ratlara oral gavaj yöntemiyle kapsaisin uygulaması yapılan grupta (CH)

gözenmiş, gruplar arasında kaydedilen en yüksek ortalama plazma 8-Hydroxi D düzeyleri H ve HC grubunda kaydedilmiştir.

Sonuç olarak, bu araştırmada elde edilen veriler, hipotiroidizmde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin meydana geldiği ancak, kapsaisin uygulamasının oksidan/antioksidan dengeyi sağlamada kısmen yeterli olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, çalışma bulgularının konu ile ilgili yetersiz sayılabilecek bilgilere katkıda bulunabileceği ve bu yönde yapılabilecek diğer araştırmalara kaynak teşkil edebileceği kanaatine varılmıştır.



## 6. KAYNAKLAR

- Abdel-Salam OME, 2006. Modulation of visceral nociception bycapsaicin in mice. *J Pharmacol Toxicol*, 1, 493–504.
- Abdel-Salam OME, Abdel-Rahman RF, Sleem AA, Farrag AR, 2012. Modulation of lipopolysaccharide-induced oxidative stress by capsaicin. *Inflammopharmacology*, 20, 4, 207–217.
- Adams MJ, Ahuja KD, Geraghty DP, 2009. Effect of capsaicin and dihydrocapsaicin on in vitro blood coagulation and platelet aggregation. *Thromb Res*, 124, 6, 721-3.
- Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JA, 2006. Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic beta-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 4, 1, 64-74.
- Ahuja KD, Ball MJ, 2006. Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women. *Br J Nutr*, 96, 2, 239-42.
- Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, Ball MJ, 2007. The effect of 4-week chilli supplementation on metabolic and arterial function in humans. *Eur J Clin Nutr*, 61, 3, 326-33.
- Aielo SE, 2013. Hypothyroidism. In ME Peterson (Editor), *The Merck Veterinary manual*. National Publishing Inc. Philadelphia Whitehouse Station. NJ. USA, 1-15.
- Akagi A, Sano N, Uehara H, Minami T, Otsuka H, Izumi K, 1998. Non-carcinogenicity of capsaicinoids in B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol*, 36, 12, 1065-71.
- Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S, 2008. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*, 57, 7, 923-9.
- Aktan F, 2004. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*, 75, 6, 639-53.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31, 2, 51-56.
- Altuntaş İ, 2007. Otoimmün Tiroid Hastalığının Tanı ve Takibinde Oksidatif DNA Hasar Belirleyicisi 8-OHdG'nin Önemi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Andersen SL, Carlé A, Karmisholt J, Pedersen IB, Andersen S, 2017. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *Eur J Endocrinol*, 177, 1, R27-r36.
- Andruszkow H, Veh J, Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, 2013. Çoklu Travma Hastalarında Vücut Kitlesinin Komplikasyonlara ve Sonuçlara Etkisi: Kilo Ne Ağırılıyor? *Enflamasyon Aracıları*, 1–8.
- Antonious G. Capsaicinoids and Vitamins in Hot Pepper and Their Role in Disease Therapy.
- Archer VE, Jones DW, 2002. Capsaicin pepper, cancer and ethnicity. *Medical hypotheses*, 59, 4, 450-7.
- Arıkan H, 2019. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Hastalarda Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- Arın L, 2018. Kapsaisin ve Tarımda Kullanımı, *Journal of the Institute of Science and Technology*, 8, 4, 21-27.
- Armstrong D, 1998. *Methods in molecular biology*, Toronto: Humana Press, s.78-82.
- Armstrong D, 2002. Oxidants and antioxidants: ultrastructure and molecular biology protocols. 196, Springer Science & Business Media, p.
- Armstrong D, Stratton R, 2016. Oxidative stress and antioxidant protection. John Willy and Sons.
- Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Megata Y, Kato K, 1987. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology*, 121, 6, 2112-8.
- Aza-González C, Núñez-Palenius HG, Ochoa-Alejo N, 2011. Molecular biology of capsaicinoid biosynthesis in chili pepper (*Capsicum* spp.). *Plant cell reports*, 30, 5, 695-706.
- Babbar S, Marier JF, Mouksassi MS, Beliveau M, Vanhove GF, Chanda S, Bley K, 2009. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit*, 31, 4, 502-10.
- Babu K, Jayaraaj IA, Prabhakar J, 2011. Effect of Abnormal thyroid hormone changes in lipid peroxidation and Antioxidant imbalance in Hypothyroid and Hyperthyroid patients. *Int J Biol Med Res*, 2, 4, 1122-6.
- Babu PS, Srinivasan K, 1997. Influence of dietary capsaicin and onion on the metabolic abnormalities associated with streptozotocin induced diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*, 175, 1-2, 49-57.

- Baek IJ, Seo DS, Yon JM, Lee SR, Jin Y, Nahm SS, Jeong JH, Choo YK, Kang JK, Lee BJ, Yun YW, Nam SY, 2007. Tissue expression and cellular localization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) mRNA in male mice. *J Mol Histol*, 38, 3, 237-44.
- Baek YM, Hwang HJ, Kim SW, Hwang HS, Lee SH, Kim JA, Yun JW, 2008. A comparative proteomic analysis for capsaicin-induced apoptosis between human hepatocarcinoma (HepG2) and human neuroblastoma (SK-N-SH) cells. *Proteomics*, 8, 22, 4748-67.
- Baghcheghi Y, Beheshti F, Salmani H, Soukhtanloo M, Hosseini M, 2016. Protective Effect of PPAR $\gamma$  Agonists on Cerebellar Tissues Oxidative Damage in Hypothyroid Rats. *Neurol Res Int*, 2016, 1952561.
- Baghcheghi Y, Hosseini M, Beheshti F, Salmani H, Anaeigoudari A, 2018. Thymoquinone reverses learning and memory impairments and brain tissue oxidative damage in hypothyroid juvenile rats. *Arq Neuropsiquiatr*, 76, 1, 32-40.
- Baghcheghi Y, Mansouri S, Beheshti F, Shafei MN, Salmani H, Reisi P, Anaeigoudari A, Bideskan AE, Hosseini M, 2020. Neuroprotective and long term potentiation improving effects of vitamin E in juvenile hypothyroid rats. *Int J Vitam Nutr Res*, 90, 1-2, 156-68.
- Balbaa SI, Zaki AY, Abdel-Wahab SM, 1968. A micro-method for the estimation of khellin in presence of other constituents of Ammi visnaga fruits. *Planta Med*, 16, 3, 329-34.
- Bansal M, Kaushal N, 2014. Oxidative Stress Mechanisms and their Modulation, p.
- Barbero GF, Molinillo JM, Varela RM, Palma M, Macías FA, Barroso CG, 2010. Application of Hansch's model to capsaicinoids and capsinoids: a study using the quantitative structure-activity relationship. A novel method for the synthesis of capsinoids. *J Agric Food Chem*, 58, 6, 3342-9.
- Bartosz G, 2005. Superoxide dismutases and catalase. In *Reactions, Processes* (pp. 109-149). Springer, Berlin, Heidelberg
- Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F, 2007. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115, 8, 522-6.
- Batchelor JD, Jones BT, 2000. Determination of the Scoville Heat Value for Hot Sauces and Chilies: An HPLC Experiment. *Journal of Chemical Education*, 77, 2, 266.
- Bernard BK, Tsubuku S, Kayahara T, Maeda K, Hamada M, Nakamura T, Shirai Y, Nakayama A, Ueno S, Mihara R, 2008. Studies of the toxicological potential of capsinoids: X. Safety assessment and pharmacokinetics of capsinoids in healthy male volunteers after a single oral ingestion of CH-19 Sweet extract. *Int J Toxicol*, 27 Suppl 3, 137-47.
- Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, Marchesini G, 1999. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res*, 31, 11, 620-4.
- Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA, 2005. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep*, 25, 3-4, 191-208.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O, 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5, 1, 9-19.
- Bley K, Boorman G, Mohammad B, McKenzie D, Babbar S, 2012. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol*, 40, 6, 847-73.
- Bilir EK, 2020. Ülkemizde Adana Yöresinden Toplanan Kırmızı Biberlerde (*Capsicum Annuum* L.) Biber ve Çekirdeğindeki Kapsaisin Miktarının Tespit edilmesi ve Kolon Kanseri Hücreleri (CACO-2) Üzerine Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, ANKARA.
- Bode AM, Dong Z, 2011. The two faces of capsaicin. *Cancer Res*, 71, 8, 2809-14.
- Bozkuş T, Karagozolu Y, ÇİFÇİ M, Temel Y, 2017. Purification and Characterization of Glutathion Reductase Enzyme From Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*) Erythrocytes. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 7, 143-50.
- Brent GA, 2008. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*, 358, 24, 2594-605.
- Brent GA, 2012a. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*, 122, 3035.
- Brent GA, 2012b. Hypothyroidism and thyroiditis. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, edited by Melmed SP, Larsen PR, and Kronenberg HM. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Brigelius-Flohé R, Maiorino M, 2013. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 1830, 5, 3289-303.
- Brito R, Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, Ramkumar V, 2014. TRPV1: A Potential Drug Target for Treating Various Diseases. *Cells*, 3, 2, 517-45.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L, 1998. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid*, 8, 8, 727-34.

- Brown GC, 2010. Nitric oxide and neuronal death. *Nitric oxide*, 23, 3, 153-65.
- Bryan NS, Lancaster JR, 2017. Nitric oxide signaling in health and disease. In: *Nitrite and Nitrate in Human Health and Disease*. Eds: Springer, p. 165-78.
- Brzezińska-Slebodzińska E, 2003. Influence of hypothyroidism on lipid peroxidation, erythrocyte resistance and antioxidant plasma properties in rabbits. *Acta Vet Hung*, 51, 3, 343-51.
- Burk RF, Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, Yin D, 2011. Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the gastrointestinal tract and in other tissues. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 301, 1, G32-8.
- Bülbül A, Soylu M, 2008. Nitrik oksitin kalp damar sistemi üzerine etkileri. *Veteriner Hekim Derneği Dergisi*, 79, 2, 49-54.
- Cano-Europa E, Pérez-Severiano F, Vergara P, Ortiz-Butrón R, Ríos C, Segovia J, Pacheco-Rosado J, 2008. Hypothyroidism induces selective oxidative stress in amygdala and hippocampus of rat. *Metab Brain Dis*, 23, 3, 275-87.
- Cano-Europa B, Franco-Colin M, Ortiz-Butron R, 2012. The Relationship Between Thyroid States, Oxidative Stress and Cellular Damage. *Oxidative Stress and Diseases*. Gospodaryov VILaDV, InTech.
- Cappola AR, Ladenson PW, 2003. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 6, 2438-44.
- Careaga M, Fernández E, Dorantes L, Mota L, Jaramillo ME, Hernandez-Sanchez H, 2003. Antibacterial activity of Capsicum extract against *Salmonella typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa* inoculated in raw beef meat. *Int J Food Microbiol*, 83, 3, 331-5.
- Carreras MC, Peralta JG, Converso DP, Finocchietto PV, Rebagliati I, Zaninovich AA, Poderoso JJ, 2001. Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid-dependent regulation of O(2) uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281, 6, H2282-8.
- Caterina MJ, 2008. On the thermoregulatory perils of TRPV1 antagonism. *Pain*, 136, 1-2, 3-4.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D, 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389, 6653, 816-24.
- Cavanaugh DJ, Chesler AT, Jackson AC, Sigal YM, Yamanaka H, Grant R, O'Donnell D, Nicoll RA, Shah NM, Julius D, Basbaum AI, 2011. Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells. *J Neurosci*, 31, 13, 5067-77.
- Cebeci E, Alibaz-Oner F, Usta M, Yurdakul S, Erguney M, 2012. Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraoxonase and Arylesterase in Patients With Subclinical Hypothyroidism, *Journal of Investigative Medicine*, 60, 1, 23-28.
- Cesur A, 2009. Diyabetik Ratların Kalp Doku DNA Hasarında Tiroid Hormonlarının Olası Rolü, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, ANKARA.
- Chaiyasit K, Khovidhunkit W, Wittayalerpanya S, 2009. Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in *Capsicum frutescens* on decreasing plasma glucose level. *J Med Assoc Thai*, 92, 1, 108-13.
- Chaudhary A, Gour JK, Rizvi SI, 2019. Capsaicin has potent anti-oxidative effects in vivo through a mechanism which is non-receptor mediated. *Arch Physiol Biochem*, 1-7.
- Chen KS, Chen PN, Hsieh YS, Lin CY, Lee YH, Chu SC, 2015. Capsaicin protects endothelial cells and macrophage against oxidized low-density lipoprotein-induced injury by direct antioxidant action. *Chem Biol Interact*, 228, 35-45.
- Chen RY, Guth PH, 1995. Interaction of endogenous nitric oxide and CGRP in sensory neuron-induced gastric vasodilation. *Am J Physiol*, 268, 5 Pt 1, G791-6.
- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ, 2010. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*, 31, 2, 139-70.
- Ching LC, Chen CY, Su KH, Hou HH, Shyue SK, Kou YR, Lee TS, 2012. Implication of AMP-activated protein kinase in transient receptor potential vanilloid type 1-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med*, 18, 1, 805-15.
- Ching LC, Kou YR, Shyue SK, Su KH, Wei J, Cheng LC, Yu YB, Pan CC, Lee TS, 2011. Molecular mechanisms of activation of endothelial nitric oxide synthase mediated by transient receptor potential vanilloid type 1. *Cardiovasc Res*, 91, 3, 492-501.
- Chung YC, Baek JY, Kim SR, Ko HW, Bok E, Shin WH, Won SY, Jin BK, 2017. Capsaicin prevents degeneration of dopamine neurons by inhibiting glial activation and oxidative stress in the MPTP model of Parkinson's disease. *Exp Mol Med*, 49, 3, e298.
- Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A, 2006. Obesity increases risk of organ failure after severe trauma. *J Am Coll Surg*, 203, 4, 539-45.

- Clark R, Lee SH, 2016. Anticancer Properties of Capsaicin Against Human Cancer. *Anticancer Res*, 36, 3, 837-43.
- Clarkson PM, Thompson HS, 2000. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*, 72, 2 Suppl, 637s-46s.
- Collier HO, McDonald-Gibson WJ, Saeed SA, 1976. Stimulation of prostaglandin biosynthesis by drugs: effects in vitro of some drugs affecting gut function. *Br J Pharmacol*, 58, 2, 193-9.
- Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS, 2009. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed*, 80, 2, 135-9.
- Coria MJ, Carmona V, Oliveros B, Gimenez S, 2012. Hypothyroidism on Lipid Metabolism. *Hypothyroidism-Influences and Treatments*. doi: 10.5772/31672.
- Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A, 1998. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18, 5, 732-7.
- Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C, 2006. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med*, 40, 3, 398-406.
- Cristian D, Gigi C, Mihaela C, Petru A, Ștefan D, 2013. Antioxidant and antibacterial properties of capsaicine microemulsions. *The Annals of the University Dunarea de Jos of Galati. Fascicle VI-Food Technology*, 37, 1, 39-49.
- Çakatay U, Kayalı R, 2004. Protein oksidasyonunun klinik önemi *Cerrahpasa Tıp Dergisi*, 35, 3, 140-9.
- Çaylak E, 2011. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9, 1, 73-83.
- Çelik AK, 2001. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Ege Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir*.
- Çıracı MZ, 2013. Lipopolisakkarit İle Sepsis Oluşturulan Ratların Karaciğer Dokularında Serbest Radikal Metabolizmasının İncelenmesi; Vitamin D'nin Etkisi *Tıpta Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*.
- Çubuk S, 2016. Deneysel Hipotiroidi Oluşturulmuş Ratlarda Arı Sütünün TNF-a Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Doktora Tezi, Van*.
- Das K, Chainy G, 2001. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1537, 1, 1-13.
- Davies KJ, 1995. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*, 61, 1-31.
- De AK, Ghosh JJ, 1989. Capsaicin pretreatment protects free radical induced rat lung damage on exposure to gaseous chemical lung irritants. *Phytotherapy Research*, 3, 4, 159-61.
- De AK, Ghosh JJ, 1992. Studies on capsaicin inhibition of chemically induced lipid peroxidation in the lung and liver tissues of rat. *Phytotherapy research*, 6, 1, 34-7.
- De AK, Ghosh JJ, 1993. Capsaicin action modulates lipid peroxidation induced by different irritants. *Phytotherapy Research*, 7, 4, 273-7.
- de Freitas Brito A, de Oliveira CVC, Cardoso GA, de Lucena JMS, dos Santos Sousa JdP, de Souza AA, 2018. Oxidative stress and vascular diseases: effect of physical exercise. *Free Radicals, Antioxidants and Diseases*, 25.
- de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP, 1999. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med*, 26, 1-2, 202-26.
- De Witt D, 1999. The nature of capsaicin, In: *The Chile Pepper Encyclopedia, Morrow Cookbooks, New York, USA*.
- Demiray E, Tülek Y, 2012. Kurutma işleminin kırmızıbiberdeki renk maddelerine etkisi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 7, 3, 1-10.
- Demirbilek S, Ersoy MO, Demirbilek S, Karaman A, Gürbüz N, Bayraktar N, Bayraktar M, 2004. Small-dose capsaicin reduces systemic inflammatory responses in septic rats. *Anesth Analg*, 99, 5, 1501-7; table of contents.
- Deng P-Y, Li Y-J, 2005. Calcitonin gene-related peptide and hypertension. *Peptides*, 26, 9, 1676-85.
- Deniz AC, 2016. Asetaminofen Zehirlenmesinde Kapsaisin Etkisi: Deneysel Bir Rat Modeli. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa*.
- Deraz HA, Shoukry A, Bakr HG, Shalaby SM, 2016. Lipid peroxidation and antioxidant status in overt and subclinical hypothyroidism, *International Journal of Advanced Research*, 4, 6, 322-332.
- Dias JS, 2012. Nutritional quality and health benefits of vegetables: A review. *Food and Nutrition Sciences*, 3, 10, 1354-74.

- Dieppe PA, Lohmander LS, 2005. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 365, 9463, 965-73.
- Dizdaroglu M, 1991. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Biol Med*, 10, 3-4, 225-42.
- Dizdaroglu M, Jaruga P, 2012. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free radical research*, 46, 4, 382-419.
- Domínguez L, Sosa-Peinado A, Hansberg W, 2010. Catalase evolved to concentrate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at its active site. *Arch Biochem Biophys*, 500, 1, 82-91.
- Donaldson MS, 2004. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J*, 3, 19.
- Dong MW, 2000. How hot is that pepper? Quantifying capsaicinoids with chromatography. *Today's Chemist at Work*, 9, 17-20.
- Döner GB, 2019. Yıllara Göre Diyaliz Hastalarında Damar Endotel Disfonksiyonu Yapan Serbest Radikallerin ve Antioksidan Sistemlerin İncelenmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- Drevet JR, 2006. The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: a complex story. *Mol Cell Endocrinol*, 250, 1-2, 70-9.
- Dröge W, 2002. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Exp Gerontol*, 37, 12, 1333-45.
- Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG, 1998. Insulin degradation: progress and potential. *Endocrine reviews*, 19, 5, 608-24.
- Duman AD, Zorlugenç B, Evliya B, 2002. Kahramanmaraş'ta kırmızıbiberin önemi ve sorunları. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 5, 1, 111-7.
- Duntas LH, 2005. Oxidants, antioxidants in physical exercise and relation to thyroid function. *Horm Metab Res*, 37, 9, 572-6.
- Elahi MM, Kong YX, Matata BM, 2009. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2, 5, 259-69.
- Emirzeoğlu M, Sancak R, 2013. Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29, 273-5.
- Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoğlu G, Yetkin I, 2008. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med*, 46, 7, 1004-10.
- Erdost H, 2004. Capsaicin. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*, 23, 149-155.
- Erel O, 2004. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 37, 2, 112-9.
- Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A, 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, 3, 243-50.
- Everaerts W, Sepúlveda MR, Gevaert T, Roskams T, Nilius B, De Ridder D, 2009. Where is TRPV1 expressed in the bladder, do we see the real channel? *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 379, 4, 421-5.
- Fehsel K, Jallowy A, Qi S, Burkart V, Hartmann B, Kolb H, 1993. Islet cell DNA is a target of inflammatory attack by nitric oxide. *Diabetes*, 42, 3, 496-500.
- Fenton HJH, 1894. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society*, 65, 899-910.
- Fernández V, Tapia G, Varela P, Romanque P, Cartier-Ugarte D, Videla LA, 2006. Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: a comparative view and relation to redox regulation of gene expression. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 142, 3-4, 231-9.
- Finaud J, Lac G, Filaire E, 2006. Oxidative stress : relationship with exercise and training. *Sports Med*, 36, 4, 327-58.
- Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, Zvaifler NJ, Green DR, 1997. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 20, 10895-900.
- Firth AL, Remillard CV, Yuan JX-J, 2007. TRP channels in hypertension. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1772, 8, 895-906.
- Fleming I, Busse R, 2003. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284, 1, R1-R12.
- Forman HJ, Torres M, 2001. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med*, 22, 4-5, 189-216.

- Forstermann U, Sessa WC, 2012. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 33, 7, 829-37.
- Foster HE, Jr., Lake AG, 2014. Use of vanilloids in urologic disorders. *Prog Drug Res*, 68, 307-17.
- Förstermann U, Münzel T, 2006. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*, 113, 13, 1708-14.
- Frerick H, Keitel W, Kuhn U, Schmidt S, Bredehorst A, Kuhlmann M, 2003. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain*, 106, 1-2, 59-64.
- Fridovich I, 1989. Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem*, 264, 14, 7761-4.
- Frischkorn CG, Frischkorn HE, Carrazzoni E, 1978. Cercaricidal activity of some essential oils of plants from Brazil. *Naturwissenschaften*, 65, 9, 480-3.
- Fritzen S, Schmitt A, Köth K, Sommer C, Lesch KP, Reif A, 2007. Neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) knockout increases the survival rate of neural cells in the hippocampus independently of BDNF. *Mol Cell Neurosci*, 35, 2, 261-71.
- Gallego-Sandín S, Rodríguez-García A, Alonso MT, García-Sancho J, 2009. The endoplasmic reticulum of dorsal root ganglion neurons contains functional TRPV1 channels. *J Biol Chem*, 284, 47, 32591-601.
- Gebska A, Olszanecki R, Korbut R, 2005. Endotoxaemia in rats: role of leukocyte sequestration in rapid pulmonary nitric oxide synthase-2 expression. *J Physiol Pharmacol*, 56, 2, 299-311.
- Gerges NZ, Alkadhi KA, 2004. Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus: MAPK involvement. *Hippocampus*, 14, 1, 40-5.
- Gerges NZ, Alzoubi KH, Park CR, Diamond DM, Alkadhi KA, 2004. Adverse effect of the combination of hypothyroidism and chronic psychosocial stress on hippocampus-dependent memory in rats. *Behav Brain Res*, 155, 1, 77-84.
- Giri TK, Mukherjee P, Barman TK, Maity S, 2016. Nano-encapsulation of capsaicin on lipid vesicle and evaluation of their hepatocellular protective effect. *International journal of biological macromolecules*, 88, 236-43.
- Gluvic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Zafirovic SS, Radak DJ, Essack MM, Bajic VB, Takashi G, Isenovic ER, 2020. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 124, 109881.
- Gomathi KG, Khan N, Shaafie IA, Basha SA, 2012. Total Antioxidant Status And Lipid Parameters Among Patients Of Hypothyroidism, *Gulf Medical Journal*, 1, 2, 46-50.
- Góth L, Bigler NW, 2007. Catalase deficiency may complicate urate oxidase (rasburicase) therapy. *Free Radic Res*, 41, 9, 953-5.
- Gönenç S, 1995. Çocuklarda 4 haftalık yüzme egzersizinin antioksidan enzimler ve lipidperoksidasyonuna etkisi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Ün. Tıp Fak. Fizyoloji AnaBIm Dal. İzmir.
- Gredilla R, Barja G, López-Torres M, 2001. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. *Free Radic Res*, 35, 4, 417-25.
- Gredilla R, López Torres M, Portero-Otín M, Pamplona R, Barja G, 2001. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*, 221, 1-2, 41-8.
- Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otín M, Barja G, López-Torres M, 1999. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. *Free Radic Biol Med*, 26, 1-2, 73-80.
- Gull WW, 1874. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc London*, 7, 180.
- Guyton AC, Hall JE, 2016. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, United States of America, Elsevier, p. 916-919.
- Güçlü DÖ, 2019. Ağır metallerin *Pseudomonas aeruginosa*'da Dirençlilik, Pigment Üretimi ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkisinin Araştırılması, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Güngörmez Y, 2019. Muay Thai Sporcularının Antioksidan Sistem Mekanizmaları ve Enzim Düzeylerinin (CAT, GSH, MDA) İncelenmesi. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hareket ve Antrenman Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Ağrı.
- Günşen U, 2016. Gıda analizlerinde kullanılan kromatografik yöntemler-I: HPLC. *Türkiye Klinikleri J Food Hyg Technol-Special Topics*, 2, 1, 23-32.
- Haidara MA, Yassin HZ, Zakula Z, Mikhailidis DP, Isenovic ER, 2010. Diabetes and antioxidants: myth or reality? *Curr Vasc Pharmacol*, 8, 5, 661-72.
- Halliwell B, 2001. Free radicals and other reactive species in disease. *e LS*.

- Halliwell B, Gutteridge JM, 1999. Free radicals in biology and medicine Oxford, Oxford University, p 84.
- Halliwell B, Gutteridge JM, 2015. Free radicals in biology and medicine, Oxford University Press, USA, p.
- Hanahan D, Weinberg RA, 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 5, 646-74.
- Hanumanthappa M, Srinivasan K, 2008. Hypolipidemic and antioxidant potency of heat processed turmeric and red pepper in experimental Rats.
- Hao X, Chen J, Luo Z, He H, Yu H, Ma L, Ma S, Zhu T, Liu D, Zhu Z, 2011. TRPV1 activation prevents high-salt diet-induced nocturnal hypertension in mice. *Pflugers Arch*, 461, 3, 345-53.
- Harada N, Okajima K, 2009. Effects of capsaicin and isoflavone on blood pressure and serum levels of insulin-like growth factor-I in normotensive and hypertensive volunteers with alopecia. *Biosci Biotechnol Biochem*, 73, 6, 1456-9.
- Harper AG, Brownlow SL, Sage SO, 2009. A role for TRPV1 in agonist-evoked activation of human platelets. *J Thromb Haemost*, 7, 2, 330-8.
- Hassan MH, Edfawy M, Mansour A, Hamed AA, 2012. Antioxidant and antiapoptotic effects of capsaicin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health*, 28, 5, 428-38.
- Hayman M, Kam PC, 2008. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19, 5-6, 338-43.
- Hazardous Substances Data Bank (HSDB), 2006. Capsaicin; U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine: Bethesda, MD.
- He GJ, Ye XL, Mou X, Chen Z, Li XG, 2009. Synthesis and antinociceptive activity of capsinoid derivatives. *Eur J Med Chem*, 44, 8, 3345-9.
- Hemmings B, Mayer B, 1998. Enzymology of nitric oxide synthases. In: *Nitric oxide protocols*. Eds: Springer, p. 1-32.
- Hermenegildo C, Medina P, Peiró M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S, 2002. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 12, 5636-40.
- Hiroi Y, Kim HH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, Noma K, Ueki K, Nguyen NH, Scanlan TS, Moskowitz MA, Cheng SY, Liao JK, 2006. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 38, 14104-9.
- Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW, 2017. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 8, 364.
- Hogaboam CM, Wallace JL, 1991. Inhibition of platelet aggregation by capsaicin. An effect unrelated to actions on sensory afferent neurons. *Eur J Pharmacol*, 202, 1, 129-31.
- Holzer P, 1998. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*, 114, 4, 823-39.
- Holzer P, 2008. The pharmacological challenge to tame the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) nociceptor. *Br J Pharmacol*, 155, 8, 1145-62.
- Horie S, Raimura M, Matsumoto K, Namiki T, Terasawa K, Priestley J, Tashima K, 2014. Cooperative Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase and Endothelial Nitric Oxide Synthase on Gastric Hyperemic Response to Intragastric Capsaicin. In: Eds, p.
- Hulbert AJ, 2000. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 75, 4, 519-631.
- Hwang I, Lee J, Huh JY, Park J, Lee HB, Ho YS, Ha H, 2012. Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes*, 61, 3, 728-38.
- Hwang MK, Bode AM, Byun S, Song NR, Lee HJ, Lee KW, Dong Z, 2010. Cocarcinogenic effect of capsaicin involves activation of EGFR signaling but not TRPV1. *Cancer Res*, 70, 17, 6859-69.
- İşlek C, 2009. Serbest ve tutuklanmış *Capsicum annum* L. hücre süspansiyon kültürlerinde kapsaisin üretimi üzerine bazı uyarıcıların etkisi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP, 1999. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 99, 24, 3092-5.
- Ivanova AV, Gerasimova EL, Brainina Kh Z, 2015. Potentiometric study of antioxidant activity: development and prospects. *Crit Rev Anal Chem*, 45, 4, 311-22.
- Janero DR, 1990. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 9, 6, 515-40.

- Jena S, Chainy GB, Dandapat J, 2012. Expression of antioxidant genes in renal cortex of PTU-induced hypothyroid rats: effect of vitamin E and curcumin. *Mol Biol Rep*, 39, 2, 1193-203.
- Jones DP, 2008. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 295, 4, C849-68.
- Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW, 2010. Proteomic Analysis for Antiobesity Potential of Capsaicin on White Adipose Tissue in Rats Fed with a High Fat Diet. *J Proteome Res*, 9, 2977-87.
- Kadalkal ç, Poyrazoğlu E, Yemis O, Artik N, 2011. KIRMIZİBİBERLERDE ACILIK VE RENK BİLEŞİKLERİ. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 7.
- Kandır S, 2015. Ratlarda Deneysel Hipotiroidizm ve Hipertiroidizmin Kan Plazmasında Bazı Serbest Radikal ve Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji, Doktora Tezi, KONYA.
- Kang JH, Goto T, Han IS, Kawada T, Kim YM, Yu R, 2010. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, 18, 4, 780-7.
- Kavas GE, 1989. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 9, 1, 1-7.
- Kawada T, Hagihara K, Iwai K, 1986. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr*, 116, 7, 1272-8.
- Kawada T, Sakabe S, Watanabe T, Yamamoto M, Iwai K, 1988. Some pungent principles of spices cause the adrenal medulla to secrete catecholamine in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 188, 2, 229-33.
- Kawada T, Suzuki T, Takahashi M, Iwai K, 1984. Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 72, 3, 449-56.
- Kehrer JP, Smith CV. 1994. In *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*, Frei B (ed.). Academic Press, California, 25-62.
- Kempaiah RK, Srinivasan K, 2002. Integrity of erythrocytes of hypercholesterolemic rats during spices treatment. *Mol Cell Biochem*, 236, 1-2, 155-61.
- Kempaiah RK, Srinivasan K, 2004. Antioxidant status of red blood cells and liver in hypercholesterolemic rats fed hypolipidemic spices. *Int J Vitam Nutr Res*, 74, 3, 199-208.
- Kempaiah RK, Srinivasan K, 2004. Influence of dietary curcumin, capsaicin and garlic on the antioxidant status of red blood cells and the liver in high-fat-fed rats. *Ann Nutr Metab*, 48, 5, 314-20.
- Ki P, Negulesco JA, Murnane M, 1982. Decreased total serum myocardial and aortic cholesterol levels following capsaicin treatment. *IRCSMed. Sci*, 10, 446-447.
- Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R, 2003. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I $\kappa$ B- $\alpha$  degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal*, 15, 3, 299-306.
- Kimura S, 1996. Thyroid-specific enhancer-binding protein: Role in thyroid function and organogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 7, 7, 247-52.
- Kılınçarslan G. 2015. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji, Doktora Tezi, Konya.
- Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, Rensen PC, Romijn JA, Kalsbeek A, Fliers E, 2009a. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*, 150, 12, 5639-48.
- Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, Foppen E, Bisschop PH, Serlie MJ, Boelen A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Fliers E, Kalsbeek A, 2009b. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 14, 5966-71.
- Kocher T, 1883. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir*, 29, 254.
- Kogure K, Goto S, Nishimura M, Yasumoto M, Abe K, Ohiwa C, Sassa H, Kusumi T, Terada H, 2002. Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin. *Biochim Biophys Acta*, 1573, 1, 84-92.
- Konukoglu D, Ercan M, Hatemi H, 2002. Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: effects of oxidative stress and cholesterol. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 27, 2, 107-13.
- Koppenol WH, 1993. The centennial of the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med*, 15, 6, 645-51.
- Kosuge S, Inagaki Y, 1961. Studies on the Pungent Principles of Red Pepper. Part X
- Fertilizer and the pungent-principle contents. *Journal for the Utilization of Agricultural Products*, 8, 6, 297-302.

- Kukreja RC, Hess ML, 1992. The oxygen free radical system: from equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovasc Res*, 26, 7, 641-55.
- Kumari S, Sandhya GK, Gowda K, 2011. Oxidative stress in hypo and hyperthyroidism. *Al Ameen J Med Sci*, 4, 1, 49-53.
- Kursunluoglu G, Kayali HA, Taskiran D, 2014. The effect of cisplatin toxicity and capsaicin on electron transport chain in liver and kidney of sprague dawley rats. *Cell Biochem Biophys*, 69, 3, 707-16.
- Lampka M, Junik R, Nowicka A, Kardymowicz H, Kaczorowski P, 2006. [Evaluation of low density lipoprotein oxidation in a course of hypothyroidism]. *Endokrynol Pol*, 57, 2, 116-21.
- Lang Y, Kisaka H, Sugiyama R, Nomura K, Morita A, Watanabe T, Tanaka Y, Yazawa S, Miwa T, 2009. Functional loss of pAMT results in biosynthesis of capsinoids, capsaicinoid analogs, in *Capsicum annuum* cv. CH-19 Sweet. *Plant J*, 59, 6, 953-61.
- Lange M, Enkhbaatar P, Nakano Y, Traber DL, 2009. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci*, 14, 1, 1979-89.
- Laslett L, Jones G, 2014. Capsaicin treatment for osteoarthritis pain: a meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22, S422.
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ, 2001. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*, 2, 3, 261-8.
- Lavie L, Lavie P, 2009. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*, 33, 6, 1467-84.
- Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R, 1991. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development*, 113, 4, 1093-104.
- Lee CY, Kim M, Yoon SW, Lee CH, 2003. Short-term control of capsaicin on blood and oxidative stress of rats in vivo. *Phytother Res*, 17, 5, 454-8.
- Lee SO, 1963. [STUDIES ON THE INFLUENCE OF DIETS AND LIPOTROPIC SUBSTANCES UPON THE VARIOUS ORGANS AND METABOLIC CHANGES IN RABBITS ON LONG-TERM FEEDING WITH RED PEPPER. II. HISTOPATHOLOGIC CHANGES OF THE VARIOUS ORGANS EXCEPT THE LIVER AND SPLEEN]. *Taehan Naekwa Hakhoe Chapchi*, 6, 471-81.
- Lefebvre R, 2002. Pharmacological characterization of the nitrergic innervation of the stomach. *Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, 64, 3, 151-66.
- Leung FW, 2008. Capsaicin-sensitive intestinal mucosal afferent mechanism and body fat distribution. *Life Sci*, 83, 1-2, 1-5.
- Leung FW, 2014. Capsaicin as an anti-obesity drug. *Prog Drug Res*, 68, 171-9.
- Li H, Xia N, Förstermann U, 2012. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*, 26, 2, 102-10.
- Li L, Wang F, Wei X, Liang Y, Cui Y, Gao F, Zhong J, Pu Y, Zhao Y, Yan Z, Arendshorst WJ, Nilius B, Chen J, Liu D, Zhu Z, 2014. Transient receptor potential vanilloid 1 activation by dietary capsaicin promotes urinary sodium excretion by inhibiting epithelial sodium channel  $\alpha$  subunit-mediated sodium reabsorption. *Hypertension*, 64, 2, 397-404.
- Li W, Yang H, Lu Y, 2019. Capsaicin alleviates lipid metabolism disorder in high beef fat-fed mice. *Journal of Functional Foods*, 60, 103444.
- Li W, Zhang K, Yang H, 2018. Pectin Alleviates High Fat (Lard) Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice: Possible Role of Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Regulated by Pectin. *J Agric Food Chem*, 66, 30, 8015-25.
- Liang YT, Tian XY, Chen JN, Peng C, Ma KY, Zuo Y, Jiao R, Lu Y, Huang Y, Chen ZY, 2013. Capsaicinoids lower plasma cholesterol and improve endothelial function in hamsters. *Eur J Nutr*, 52, 1, 379-88.
- Liao YJ, Ueno M, Nakagawa T, Huang C, Kanenishi K, Onodera M, Sakamoto H, 2005. Oxidative damage in cerebral vessels of diabetic db/db mice. *Diabetes Metab Res Rev*, 21, 6, 554-9.
- Loft S, Høgh Danielsen P, Mikkelsen L, Risom L, Forchhammer L, Møller P, 2008. Biomarkers of oxidative damage to DNA and repair. *Biochem Soc Trans*, 36, Pt 5, 1071-6.
- López-Torres M, Romero M, Barja G, 2000. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Mol Cell Endocrinol*, 168, 1-2, 127-34.
- Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E, 2015. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 14, 9, 623-41.

- Luo D, Zhang YW, Peng WJ, Peng J, Chen QQ, Li D, Deng HW, Li YJ, 2008. Transient receptor potential vanilloid 1-mediated expression and secretion of endothelial cell-derived calcitonin gene-related peptide. *Regul Pept*, 150, 1-3, 66-72.
- Luo XJ, Peng J, Li YJ, 2011. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol*, 650, 1, 1-7.
- Luqman S, Rizvi SI, 2006. Protection of lipid peroxidation and carbonyl formation in proteins by capsaicin in human erythrocytes subjected to oxidative stress. *Phytother Res*, 20, 4, 303-6.
- MacDonald R, Monga M, Fink HA, Wilt TJ, 2008. Neurotoxin treatments for urinary incontinence in subjects with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *J Spinal Cord Med*, 31, 2, 157-65.
- Macho A, Calzado MA, Muñoz-Blanco J, Gómez-Díaz C, Gajate C, Mollinedo F, Navas P, Muñoz E, 1999. Selective induction of apoptosis by capsaicin in transformed cells: the role of reactive oxygen species and calcium. *Cell Death Differ*, 6, 2, 155-65.
- Maggi CA, Meli A, Santicoli P, 1987. Four motor effects of capsaicin on guinea-pig distal colon. *Br J Pharmacol*, 90, 4, 651-60.
- Maher P, Lewerenz J, Lozano C, Torres JL, 2008. A novel approach to enhancing cellular glutathione levels. *Journal of neurochemistry*, 107, 3, 690-700.
- Maier J, van Steeg H, van Oostrom C, Karger S, Paschke R, Krohn K, 2006. Deoxyribonucleic acid damage and spontaneous mutagenesis in the thyroid gland of rats and mice. *Endocrinology*, 147, 7, 3391-7.
- Maier J, van Steeg H, van Oostrom C, Paschke R, Weiss RE, Krohn K, 2007. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim Biophys Acta*, 1773, 6, 990-9.
- Majid M, Badmaev V, Lakshmi P, Natarajan S, Gopinathan S, 1997. Capsaicin, the Antiarthritic Phytochemical. *Nutriscience Publishers Inc., USA*.
- Mancini A, Festa R, Di Donna V, Leone E, Littarru GP, Silvestrini A, Meucci E, Pontecorvi A, 2010. Hormones and antioxidant systems: role of pituitary and pituitary-dependent axes. *J Endocrinol Invest*, 33, 6, 422-33.
- Mancini A, Giacchi E, Raimondo S, Di Segni C, Silvestrini A, Meucci E, 2012. Hypothyroidism, oxidative stress and reproduction. *Hypothyroidism—Influences and Treatments*, 117-34.
- Manjunatha H, Srinivasan K, 2006. Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan-induced inflammation in experimental rats. *Febs j*, 273, 19, 4528-37.
- Manjunatha H, Srinivasan K, 2007. Hypolipidemic and antioxidant effects of curcumin and capsaicin in high-fat-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 85, 6, 588-96.
- Marshall NJ, Liang L, Bodkin J, Dessapt-Baradez C, Nandi M, Collot-Teixeira S, Smillie SJ, Lalgi K, Fernandes ES, Gnudi L, Brain SD, 2013. A role for TRPV1 in influencing the onset of cardiovascular disease in obesity. *Hypertension*, 61, 1, 246-52.
- Martonosi AN, 1985. The enzymes of biological membranes: volume 1 membrane structure and dynamics. Boston, MA: Springer US.
- Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I, 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, 32, 8, 595-603.
- Matsumoto J, Takeuchi K, Okabe S, 1991. Characterization of gastric mucosal blood flow response induced by intragastric capsaicin in rats. *Jpn J Pharmacol*, 57, 2, 205-13.
- McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, 2015. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open Heart*, 2, 1, e000262.
- Meddings JB, Hogaboam CM, Tran K, Reynolds JD, Wallace JL, 1991. Capsaicin effects on non-neuronal plasma membranes. *Biochim Biophys Acta*, 1070, 1, 43-50.
- Medrano RF, Hua HJ, 2016. Advances in Thyroid Hormones Function Relate to Animal Nutrition. *Annals Thyroid Res*, 2, 1, 45-52.
- Mehtap B, 2017. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametrelerine Etkisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, KONYA.
- MEMİŞOĞULLARI R, 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 7, 3, 30-9.
- Messarah M, Boulakoud MS, Boumendjel A, Abdenour C, El Feki A, 2007. The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats. *C R Biol*, 330, 2, 107-12.
- Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdenour C, Boulakoud MS, Feki AE, 2010. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Exp Toxicol Pathol*, 62, 3, 301-10.

- Messarah M, Saoudi M, Boumendjel A, Boulakoud MS, Feki AE, 2011. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environ Toxicol Pharmacol*, 31, 1, 33-41.
- Mogulkoc R, Baltaci AK, Aydin L, Oztekin E, Sivrikaya A, 2005. The effect of thyroxine administration on lipid peroxidation in different tissues of rats with hypothyroidism. *Acta Physiol Hung*, 92, 1, 39-46.
- Monserenusorn Y, 1983. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 41, 1, 95-110.
- Moulakakis KG, Poulakou MV, Dosios T, Dontas I, Sokolis DP, Vlachos IS, Safioleas MC, Papachristodoulou A, Karayannacos PE, Perrea DN, 2008. Hypothyroidism and the aorta. evidence of increased oxidative DNA damage to the aorta of hypothyroid rats. *In Vivo*, 22, 5, 603-8.
- Moulakakis KG, Poulakou MV, Paraskevas KI, Dontas I, Vlachos IS, Sokolis DP, Dosios T, Karayannacos PE, Perrea D, 2007. Hyperthyroidism is associated with increased aortic oxidative DNA damage in a rat model. *In Vivo*, 21, 6, 1021-6.
- Mózsik G. Introductory Chapter: The General Problems of Human Clinical Nutritional and Pharmacological Observations of Capsaicin in Human Beings and Patients.
- Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG, 2005. Redox mechanisms in blood vessels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25, 2, 274-8.
- Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA, 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94, 2, 355-82.
- Naidu KA, Thippeswamy NB, 2002. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Mol Cell Biochem*, 229, 1-2, 19-23.
- Nanda N, Bobby Z, Hamide A, 2008. Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference. *Clin Exp Med*, 8, 2, 101-8.
- Nanda N, Bobby Z, Hamide A, Koner BC, Sridhar MG, 2007. Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. *Metabolism*, 56, 10, 1350-5.
- Nathan CF, Hibbs Jr JB, 1991. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Current opinion in immunology*, 3, 1, 65-70.
- Negulesco JA, Noel SA, Newman HA, Naber EC, Bhat HB, Witiak DT, 1987. Effects of pure capsaicinoids (capsaicin and dihydrocapsaicin) on plasma lipid and lipoprotein concentrations of turkey poults. *Atherosclerosis*, 64, 2-3, 85-90.
- Negulesco JA, Young RM, Ki P, 1985. Capsaicin lowers plasma cholesterol and triglycerides of lagomorphs. *Artery*, 12, 5, 301-11.
- Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI, Jr., 2016. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*, 473, 24, 4527-50.
- Nilius B, Owsianik G, 2010. Transient receptor potential channelopathies. *Pflugers Arch*, 460, 2, 437-50.
- Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA, 2007. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev*, 87, 1, 165-217.
- Noblanc A, Kocer A, Chabory E, Vernet P, Saez F, Cadet R, Conrad M, Drevet JR, 2011. Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability. *J Androl*, 32, 6, 641-50.
- Noyan A, 2011. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Ankara, Palme Yayınları, p. 1019-1033.
- O'Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH, 2012. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev*, 64, 4, 939-71.
- Oetting A, Yen PM, 2007. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21, 2, 193-208.
- OĞUzkan S, Can M, Kılıç İ, Ugras H, Ozaslan M, 2018. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Yetişen Yeşil Acı Biberlerdeki Kapsaisinin DNA Koruyuculuğu Üzerine Etkisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Doğa Bilimleri Dergisi*, 21.
- Onat T, Emerk K, Sözmén EY, 2006. İnsan biyokimyası. 12. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, s. 280-6.
- Okada Y, Okajima H, 2001. Antioxidant effect of capsaicin on lipid peroxidation in homogeneous solution, micelle dispersions and liposomal membranes. *Redox Report*, 6, 2, 117-22.
- Ord WM, 1878. On myxedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "cretinoid" affection occasionally observed in middle-aged women. *Medico-Chir Trans*, 61, 57.
- Ottaviano FG, Handy DE, Loscalzo J, 2008. Redox regulation in the extracellular environment. *Circ J*, 72, 1, 1-16.

- Oyagbemi AA, Saba AB, Azeez OI, 2010. Capsaicin: a novel chemopreventive molecule and its underlying molecular mechanisms of action. *Indian J Cancer*, 47, 1, 53-8.
- Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akgul EO, Erturk K, Beyhan Z, Bilgi C, Erbil MK, 2005. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 2, 203-6.
- Özmerdivenli EB, 2017. Kapsaisin Uygulanmış İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattında (PC3) AgNOR Protein Düzeylerinin Belirlenmesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Düzce.
- Pala FS, Gürkan H, 2008. The role of free radicals in ethiopathogenesis of diseases. *Adv Mol Biol*, 1, 1-9.
- Paller MS, 1986. Hypothyroidism protects against free radical damage in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 29, 6, 1162-6.
- Pamplona R, Portero-Otín M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR, Baynes JW, Romero M, López-Torres M, Barja G, 1999. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol Med*, 27, 7-8, 901-10.
- Park JS, Choi MA, Kim BS, Han IS, Kurata T, Yu R, 2000. Capsaicin protects against ethanol-induced oxidative injury in the gastric mucosa of rats. *Life Sci*, 67, 25, 3087-93.
- Peng J, Li YJ, 2010. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *Eur J Pharmacol*, 627, 1-3, 1-7.
- Peng J, Lu R, Deng HW, Li YJ, 2002. Involvement of alpha-calcitonin gene-related peptide in monophosphoryl lipid A-induced delayed preconditioning in rat hearts. *Eur J Pharmacol*, 436, 1-2, 89-96.
- Pereira B, Rosa LF, Safi DA, Bechara EJ, Curi R, 1994. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *J Endocrinol*, 140, 1, 73-7.
- Pershing LK, Reilly CA, Corlett JL, Crouch DJ, 2004. Effects of vehicle on the uptake and elimination kinetics of capsaicinoids in human skin in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol*, 200, 1, 73-81.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C, 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*, 4, 2, 89-96.
- Poyrazoğlu E, Yemis O, Kadakal ç, Artik N, 2005. Determination of capsaicinoid profile of different chilli peppers grown in Turkey. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85, 1435-8.
- Prasad NS, Raghavendra R, Lokesh BR, Naidu KA, 2004. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70, 6, 521-8.
- Quesada A, Sainz J, Wangenstein R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A, 2002. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Endocrinol*, 147, 1, 117-22.
- Rains C, Bryson HM, 1995. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging*, 7, 4, 317-28.
- Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU, 2007. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 5, 1715-23.
- Reddy AC, Lokesh BR, 1992. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem*, 111, 1-2, 117-24.
- Reddy CVCS, Kalhotra P, Revilla G, Gallardo-Velazquez T, 2018. Emerging Technologies to Improve Capsaicin Delivery and its Therapeutic Efficacy. In: Eds, p.
- Reece WO, 2012. Evcil Hayvanların Fonksiyonel Anatomisi ve Fizyolojisi, 4. Basımdan çeviri, Nobel Yayınları, p. 165-168.
- Reiter RJ, 1998. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol*, 56, 3, 359-84.
- Remington R, Remington J, Welch S, 2005. The thyroid gland of the normal rat: Size, dry matter and iodine content. *The Anatomical Record*, 67, 367-76.
- Report of a Committee of the Clinical Society of London to Investigate the Subject of Myxedema. London, Longmans. Green & Co. Ltd. 1888.
- Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H, 2002. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 40, 11, 1132-4.
- Reverdin JL, 1882. In discussion. Société médicale de Genève. *Rev Med Suisse Romande*, 2, 539.

- Reyes-Escogido Mde L, Gonzalez-Mondragon EG, Vazquez-Tzompantzi E, 2011. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. *Molecules*, 16, 2, 1253-70.
- Rizvi SI, Luqman S, 2003. Capsaicin-induced activation of erythrocyte membrane sodium/potassium and calcium adenosine triphosphatases. *Cell Mol Biol Lett*, 8, 4, 919-25.
- Rizwan Ahmad, 2018. Introductory Chapter: Basics of Free Radicals and Antioxidants. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76689>
- Roberts CGP, Ladenson PW, 2004. Hypothyroidism. *Lancet*, 363, 9411, 793–831.
- Rocha ML, Bendhack LM, 2009. Relaxation evoked by extracellular Ca<sup>2+</sup> in rat aorta is nerve-independent and involves sarcoplasmic reticulum and L-type Ca<sup>2+</sup> channel. *Vascul Pharmacol*, 50, 3-4, 98-103.
- Rodríguez M, Santisteban P, Acebrón A, Hernandez LC, del Valle M, Jolin T, 1992. Expression of thyroglobulin gene in maternal and fetal thyroid in rats. *Endocrinology*, 131, 1, 415-22.
- Rollyson WD, Stover CA, Brown KC, Perry HE, Stevenson CD, McNees CA, Ball JG, Valentovic MA, Dasgupta P, 2014. Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. *J Control Release*, 196, 96-105.
- Rondeel JM, de Greef WJ, Klootwijk W, Visser TJ, 1992. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology*, 130, 2, 651-6.
- Ruiz C, Gutknecht S, Delay E, Kinnamon S, 2006. Detection of NaCl and KCl in TRPV1 knockout mice. *Chem Senses*, 31, 9, 813-20.
- Salama AF, Tousson E, Ibrahim W, Hussein WM, 2013. Biochemical and histopathological studies of the PTU-induced hypothyroid rat kidney with reference to the ameliorating role of folic acid. *Toxicol Ind Health*, 29, 7, 600-8.
- Salimath BP, Sundaresh C, Srinivas L, 1986. Dietary components inhibit lipid peroxidation in erythrocyte membrane. *Nutrition Research*, 6, 10, 1171-8.
- Sambaiah K, Satyanarayana MN, Rao MVL, 1978. Effect of red pepper and capsaicin on fat absorption and liver fat in rats. *Nutr. Rep. Int*, 18, 521–529.
- Sambaiah K, Satyanarayana MN, 1980. Hypocholesterolemic effect of red pepper & capsaicin. *Indian J Exp Biol*, 18, 8, 898-9.
- Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, Linn S, 2004. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*, 73, 39-85.
- Santi A, Duarte MM, Moresco RN, Menezes C, Bagatini MD, Schetinger MR, Loro VL, 2010. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med*, 48, 11, 1635-9.
- Sarandöl E, Taş S, Dirican M, Serdar Z, 2005. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct*, 23, 1, 1-8.
- Sarati LI, Martinez CR, Artés N, Arreche N, López-Costa JJ, Balaszczuk AM, Fellet AL, 2012. Hypothyroidism: age-related influence on cardiovascular nitric oxide system in rats. *Metabolism*, 61, 9, 1301-11.
- Sarkar PK, 2002. In quest of thyroid hormone function in mature mammalian brain. *Indian J Exp Biol*, 40, 8, 865-73.
- Sasahara I, Furuhashi Y, Iwasaki Y, Inoue N, Sato H, Watanabe T, Takahashi M, 2010. Assessment of the biological similarity of three capsaicin analogs (Capsinoids) found in non-pungent chili pepper (CH-19 Sweet) fruits. *Biosci Biotechnol Biochem*, 74, 2, 274-8.
- 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65, 6, 706-11.
- Schröder P, Krutmann J, 2005. The Handbook of Environmental Chemistry Vol. 2, Part O, 19–31. DOI 10.1007/b101144© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005
- Schwartz ES, Lee I, Chung K, Mo Chung J, 2008. Oxidative stress in the spinal cord is an important contributor in capsaicin-induced mechanical secondary hyperalgesia in mice. *Pain*, 138, 3, 514-24.
- Semwal AD, Sharma GK, Arya SS, 1999. Pro- or antioxygenic activity of tejpat (*Cinnamomum tamala*) and red chilli (*Capsicum annum*) in sunflower oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79, 12, 1733-6.
- Serfozo Z, Kiss PB, Kukor Z, Lontay B, Palatka K, Varga V, Erdodi F, Elekes K, 2008. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development. *Neurochem Res*, 33, 3, 569-78.

- Seven A, Tasan E, Hatemi H, Burcak G, 1999. The impact of propylthiouracil therapy on lipid peroxidation and antioxidant status parameters in hyperthyroid patients. *Acta Med Okayama*, 53, 1, 27-30.
- Sezer K, Keskin M, 2014. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü, *F.Ü.Sağlık Bil Vet Derg*, 28, 1, 19-56.
- Sharma SK, Vij AS, Sharma M, 2013. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol*, 720, 1-3, 55-62.
- Shichen Xu, Li Zhang, Xian Cheng, Huixin Yu, Jiandong Bao and Rongrong Lu, 2018. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the TRPV1 channel  
DOI: 10.1039/C7FO01295K (Paper) *Food Funct.*, 9, 344-354
- Sinha RA, Pathak A, Mohan V, Bandyopadhyay S, Rastogi L, Godbole MM, 2008. Maternal thyroid hormone: a strong repressor of neuronal nitric oxide synthase in rat embryonic neocortex. *Endocrinology*, 149, 9, 4396-401.
- Soontrapa S, Ruksakul W, Nonthasood B, Tappayuthpijarn P, 2003. The efficacy of Thai capsaicin in management of overactive bladder and hypersensitive bladder. *J Med Assoc Thai*, 86, 9, 861-7.
- Shooshin OMA, 2015. Akut Sıcaklık Stresine Maruz Kalan Broyler Cıvıvlerinde Nigella Sativanın Bazı Antioksidan Sistem Parametreleri Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- Srinivasan K, 2016. Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 56, 9, 1488-500.
- Srinivasan K, Sambaiah K, 1991. The effect of spices on cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity and on serum and hepatic cholesterol levels in the rat. *Int J Vitam Nutr Res*, 61, 4, 364-9.
- Srinivasan M, Sambaiah K, Satyanarayana M, Rao MV. Influence of red pepper and capsaicin on growth, blood constituents and nitrogen balance in rats.
- Srinivasan M, Satyanarayana M, 1987. Influence of capsaicin, curcumin and ferulic acid in rats fed high fat diets. *Journal of Biosciences*, 12, 2, 143-52.
- Stadtman ER, Levine RL, 2000. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci*, 899, 191-208.
- Stocker R, Weidemann MJ, Hunt NH, 1986. Possible mechanisms responsible for the increased ascorbic acid content of *Plasmodium vinckei*-infected mouse erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*, 881, 3, 391-7.
- Sun F, Xiong S, Zhu Z, 2016. Dietary Capsaicin Protects Cardiometabolic Organs from Dysfunction. *Nutrients*, 8, 5.
- Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM, 1997. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 10, 3421-4.
- Suresh D, Srinivasan K, 2010. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian J Med Res*, 131, 682-91.
- Suresh P, Hanumanthappa M, Srinivasan K, 2007. Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annuum*) and black pepper (*Piper nigrum*). *Journal of Food Composition and Analysis*, 20, 346-51.
- Szallasi A, 2001. Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future. *Drugs Aging*, 18, 8, 561-73.
- Szallasi A, Blumberg PM, 1999. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*, 51, 2, 159-212.
- Şener E, Şahin S, 2010. Kapsaisin: farmokokinetik, toksikolojik ve farmakolojik özellikleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 29, 149-63.
- Tabakoğlu E, Turgut R, 2013. Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3, 1, 69-75.
- Taş S, Dirican M, Sarandöl E, Serdar Z, 2006. The effect of taurine supplementation on oxidative stress in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct*, 24, 2, 153-8.
- TEKİNDAL MA, TEKİN ME, ÇEVİRİMLİ MB, ASLİM G, Burak M, GÜNLÜ A, YAŞAR A, 2019. The validity and reliability study for evaluation of factors affecting workplace satisfaction of academic staff: faculty of veterinary medicine. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 91, 1, 15-24.
- Tellez GI, Jaeger L, Dean CE, Corrier DE, DeLoach JR, Williams JD, Hargis BM, 1993. Effect of prolonged administration of dietary capsaicin on *Salmonella enteritidis* infection in leghorn chicks. *Avian Dis*, 37, 1, 143-8.

- Tenorio-Velázquez VM, Barrera D, Franco M, Tapia E, Hernández-Pando R, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, 2005. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymes activities. *BMC Nephrol*, 6, 12.
- Thilo F, Loddenkemper C, Berg E, Zidek W, Tepel M, 2009. Increased TRPC3 expression in vascular endothelium of patients with malignant hypertension. *Mod Pathol*, 22, 3, 426-30.
- Thomas, PF, 2004. Hypothyroidism. *Pediatrics in Review*, 25, 3, 94-100.
- Thomas BV, Schreiber AA, Weisskopf CP, 1998. Simple method for quantitation of capsaicinoids in peppers using capillary gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, 7, 2655-63.
- Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C, Ni J, 2014. Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol*, 52, 2, 215-22.
- Todini L, 2007. Thyroid hormones in small ruminants: effects of endogenous, environmental and nutritional factors. *Animal*, 1, 7, 997-1008.
- Torlak Z, 2014. Ratlarda Deneyisel Alt Ekstremité İskemi-Reperfüzyon Modelinde Ozon Tedavisinin Antioksidan Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Torun AN, 2008. Primer Hipotiroidizm ve Subklinik Hipotiroidizmde Serum Total Antioksidan Kapasite ve lipid peroksidasyon Belirteci Malondialdehit (MDA) Düzeyleri. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, ANKARA.
- Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB, 2009. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70, 3, 469-74.
- Tousson E, Ibrahim W, Arafa N, Akela M, 2012. Histopathological Changes in Rat Hypothalamus After Propylthiouracil Induced Hypothyroidism and The Protective Role of Folic Acid. *Journal of Neurological Sciences*, 29, 705-13.
- Tsutsui H, Ide T, Shiomi T, Kang D, Hayashidani S, Suematsu N, Wen J, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A, 2001. 8-oxo-dGTPase, which prevents oxidative stress-induced DNA damage, increases in the mitochondria from failing hearts. *Circulation*, 104, 24, 2883-5.
- Türköz Y, Özerol E, 1997. Nitrik Oksit' in Etkileri ve Patolojik Roller. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 4, 4, 453-461.
- Ueta Y, Levy A, Chowdrey HS, Lightman SL, 1995. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulated by thyroid hormones. *Endocrinology*, 136, 10, 4182-7.
- USEPA, 40 CFR 180.1165 U.S. July 11, 2016. National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. Available at: <http://www.ecfr.gov>
- US Food and Drug Administration (USFDA), 2009. FDA Approves New Drug Treatment for Long-Term Pain Relief After Shingles Attacks [Online]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration.
- 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.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160, 1, 1-40.
- Vanderpump MP, 2011. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 99, 1.
- Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie P, 1967. Coronary-artery disease in hypothyroidism: Observations in clinical myxoedema. *The Lancet*, 290, 7520, 800-2.
- Varhan E. 2018. Sprey Soğutma Yöntemi ile Kapsaisin Mikroenkapsülasyonu Üzerine Farklı Kaplama Materyallerinin Etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, AYDIN.
- Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T, 1997. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol*, 155, 1, 151-7.
- Venditti P, Di Meo S, 2006. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*, 63, 4, 414-34.
- Verit A, Yeni E, Ünal D, 2001. Tarihten günümüz ürolojisine kırmızı acı biber. *Türk Üroloji Dergisi*, 27, 4, 399-402.
- Villines Z, 2017. Antioxidants and free radicals. Available from: [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL, 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*, 25, 4, 612-28.

- Vriens J, Appendino G, Nilius B, 2009. Pharmacology of vanilloid transient receptor potential cation channels. *Mol Pharmacol*, 75, 6, 1262-79.
- Wang X, Tao L, Hai CX, 2012. Redox-regulating role of insulin: the essence of insulin effect. *Mol Cell Endocrinol*, 349, 2, 111-27.
- Wang Y, Cui L, Xu H, Liu S, Zhu F, Yan F, Shen S, Zhu M, 2017. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway. *Atherosclerosis*, 260, 13-9.
- Wang Y, Wang DH, 2006. A novel mechanism contributing to development of Dahl salt-sensitive hypertension: role of the transient receptor potential vanilloid type 1. *Hypertension*, 47, 3, 609-14.
- Weiss EA, 2002. *Spice Crops*. New York, NY, USA: CABI Publishing International, p. 411.
- Whittle BJ, Lopez-Belmonte J, Moncada S, 1992. Nitric oxide mediates rat mucosal vasodilatation induced by intragastric capsaicin. *Eur J Pharmacol*, 218, 2-3, 339-41.
- Wiersinga WM, 2010. Adult hypothyroidism. In: *Thyroid Gland and its Diseases*. Thyroid disease manager organization.
- Willcox JK, Ash SL, Catignani GL, 2004. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44, 4, 275-95.
- Yang D, Luo Z, Ma S, Wong WT, Ma L, Zhong J, He H, Zhao Z, Cao T, Yan Z, Liu D, Arendshorst WJ, Huang Y, Tepel M, Zhu Z, 2010. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab*, 12, 2, 130-41.
- Yang F, Xiao X, Cheng W, Yang W, Yu P, Song Z, Yarov-Yarovoy V, Zheng J, 2015. Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel. *Nat Chem Biol*, 11, 7, 518-24.
- Yang S, Liu L, Meng L, Hu X, 2019. Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in Guinea pigs fed on a high-fat diet. *Chem Biol Interact*, 297, 1-7.
- Yazıcı C. 2019. Hipotiroidizm Oluşturulan Ratlarda Koenzim Q10'un Kan Plazması Nitrik Oksit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri Üzerine Etkisi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, KONYA.
- Yeğin B, 2018. Astaksantin'in A. Carotis Communis İskemi-Reperfüzyon Modeli Uygulanan Sıçanlarda Antioksidan Sistem ve Beyin Üzerindeki Koruyucu Etkisinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilimdalı, Doktora Tezi, Eskişehir.
- Yemiş O, Bakkalbaşı E, Artık N, 2004. Kapsaisinoit kaynağı olarak kırmızıbiberler. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 18, 30-37.
- Yılmaz B, 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. AÜ Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, 1, 82.
- Yong YL, Tan LT-H, Ming LC, Chan K-G, Lee L-H, Goh B-H, Khan TM, 2017. The effectiveness and safety of topical capsaicin in postherpetic neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 7, 538.
- Yuan LJ, Qin Y, Wang L, Zeng Y, Chang H, Wang J, Wang B, Wan J, Chen SH, Zhang QY, Zhu JD, Zhou Y, Mi MT, 2016. Capsaicin-containing chili improved postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, and fasting lipid disorders in women with gestational diabetes mellitus and lowered the incidence of large-for-gestational-age newborns. *Clin Nutr*, 35, 2, 388-93.
- Zarkovic N, 2018. Antioxidants and Second Messengers of Free Radicals. *Antioxidants (Basel)*, 7, 11.
- Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ, 2002. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 33, 3, 337-49.
- Zhang L, Fang G, Zheng L, Chen Z, Liu X, 2013. The hypocholesterolemic effect of capsaicinoids in ovariectomized rats fed with a cholesterol-free diet was mediated by inhibition of hepatic cholesterol synthesis. *Food & function*, 4.
- Zhang L, Fang G, Zheng L, Chen Z, Liu X, 2013. Hypocholesterolemic effect of capsaicinoids in rats fed diets with or without cholesterol. *J Agric Food Chem*, 61, 18, 4287-93.
- Zhang L, Zhou M, Fang G, Tang Y, Chen Z, Liu X, 2013. Hypocholesterolemic effect of capsaicinoids by increased bile acids excretion in ovariectomized rats. *Mol Nutr Food Res*, 57, 6, 1080-8.
- Zhong B, Wang DH, 2008. N-oleoyldopamine, a novel endogenous capsaicin-like lipid, protects the heart against ischemia-reperfusion injury via activation of TRPV1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295, 2, H728-35.
- Zhou FW, Li YJ, Deng HW, 1999. injury in rat hearts. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 20, 912-916.

- Zhou L, Zhu DY, 2009. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*, 20, 4, 223-30.
- Zhou Z, Peng J, Wang CJ, Li D, Li TT, Hu CP, Chen XP, Li YJ, 2010. Accelerated senescence of endothelial progenitor cells in hypertension is related to the reduction of calcitonin gene-related peptide. *J Hypertens*, 28, 5, 931-9.
- Zık B , Özgüden A , Tütüncü Ş, 2010. Sıçan ovaryumunda düşük doz capsaicinin NF-kB ve XIAP proteininin sentezlenmesi üzerine etkisi . *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 57, 4, 223-228 . DOI: 10.1501/Vetfak\_0000002429
- Zsiborás C, Mátics R, Hegyi P, Balaskó M, Pétervári E, Szabó I, Sarlós P, Mikó A, Tenk J, Rostás I, Pécsi D, Garami A, Rumbus Z, Huszár O, Solymár M, 2018. Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: A meta-analysis of human studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58, 9, 1419-27.



## 7. EKLER

### EK-A: Turnitin Raporu

# HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KAPSAİSİNİN KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yazar Fatih Ertekin

Gönderim Tarihi: 25-May-2021 08:58PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1594050990

Dosya adı: Fatih\_tez\_1.docx (5.51M)

Kelime sayısı: 40747

Karakter sayısı: 276317

## HİPOTİROİDİZM OLUŞTURULAN RATLARDA KAPSAİSİNİN KAN PLAZMASINDA BAZI SERBEST RADİKAL VE ANTİOKSİDAN SİSTEM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR ( SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

% < 1

★ "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish  
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

