

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OLARAK HİPOTİROİD OLUŞTURULAN  
RATLARDA DEREOTU UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Burak Can AYAN**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU**

**KONYA-2024**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OLARAK HİPOTİROİD OLUŞTURULAN  
RATLARDA DEREOTU UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Burak Can AYAN**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212062 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2024**

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Burak Can AYAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Veterinerlik Biyokimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Vahdettin Altunok İmza

Selçuk Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Seyfullah Haliloğlu İmza

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Nurcan Dönmez İmza

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Emrah Sur İmza

Selçuk Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Atila Ateş İmza

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Üye: Doç. Dr. Filiz Kazak İmza

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

ONAY:

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

Prof. Dr. F. Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Hastalıkların tedavi sürecinde kullanılan ilaçların yanında iyileşme sürecine yardımcı olması ve sürecin hızlanması amacıyla çeşitli bitkiler geçmiş yıllardan günümüze alternatif olarak farklı şekillerde kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle ilaçların yan etkilerinin azaltılması için alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

Sunulan çalışma deneysel olarak hipotiroid oluşturulan ratlarda *Anethum graveolens L.* (dereotu) ekstraktının gavaj yoluyla uygulamalarının tiroid hormonları ve diğer biyokimyasal parametrelere etkilerinin belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır.

Doktora eğitimim süresince desteğini, bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU'na, Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK, Prof. Dr. Nuri BAŞPINAR, Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU, Prof. Dr. Zafer BULUT, tez yazım ve uygulama aşamalarında destek olan Dr. Öğr. Üyesi Beyza SUVARIKLI ALAN ve Arş. Gör. Avni CAMGÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez projemi maddi olarak destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından 28.07.2023 tarih ve 2021-56 nolu kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (SUBAP) birimi (Proje numarası: 21212062) tarafından finanse edilmiştir.

Burak Can AYAN

Aralık / 2024

# İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>vi</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Dereotu ( <i>Anethum graveolens L.</i> ) .....	1
1.1.1. Taksonomik olarak; <i>Anethum graveolens L.</i> 'nin Sistematikteki Yeri .....	2
1.1.2. Dereotu ekstraktının içeriği;.....	2
1.1.3. Fizyokimyasal bileşenler.....	2
1.1.4. Kimyasal Bileşenler .....	3
1.1.5. Dereotunun kullanım alanları.....	4
1.1.6. Anti-enflamatuvar ve analjezik etkiler.....	5
1.1.7. Gastrointestinal sistem üzerindeki etkiler .....	6
1.1.8. Hiperlipidemik etkiler .....	6
1.1.9. Üreme sistemi üzerindeki etkiler .....	6
1.2. Tiroid Bezi .....	7
1.2.1. Hipotiroidizm.....	8
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>17</b>
2.1. Gereç .....	17
2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	17
2.1.2. Dereotu ekstraktının hazırlanması: .....	18
2.2. Yöntem.....	21
2.2.1. Örneklerin Alınması ve Biyokimyasal Analizler .....	21
2.2.2. Doku Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi.....	21
2.2.3. Kesitlerin Alınması ve Boyanması .....	21
2.2.4. İstatistiksel Analizler.....	22
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
3.1. Canlı Ağırlık Değişimleri.....	23
3.2. TSH ve Tiroid Hormon Parametreleri .....	24
3.3. Biyokimyasal Parametreler .....	26
3.4. Histolojik Bulgular.....	35
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>53</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>62</b>

EK A: Etik Kurul Kararı .....	62
<b>8. ÖZGEÇMİŞ (Burak Can AYAN) .....</b>	<b>64</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AG</b>	: <i>Anethum graveolens L.</i>
<b>ALP</b>	: Alkalin fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>fT<sub>3</sub></b>	: Serbest triiyodotironin
<b>fT<sub>4</sub></b>	: Serbest tiroksin
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HPT</b>	: Hipotalmik hipofiz-tiroid
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>PTU</b>	: Propiltiourasil
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TH</b>	: Tiroid Hormon
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>TSHR</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü
<b>T<sub>3</sub></b>	: Triiyodotironin
<b>T<sub>4</sub></b>	: Tiroksin
<b>THRβ</b>	: Tiroid Hormon Reseptörü β

# ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## DeneySEL Olarak Hipotiroid Oluşturulan Ratlarda Dereotu Uygulamasının Etkileri

Burak Can AYAN

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2024

Sunulan çalışmada propiltiourasil (PTU) uygulamalarıyla ratlarda hipotiroidi oluşumunun tiroid hormon düzeyleri, bazı biyokimyasal parametreler ve tiroid dokusu histolojisine ve dereotunun (*Anethum graveolens L.*) alkolik ekstraktının bu parametrelere etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla her bir grupta 6'şar adet rat olacak şekilde; Kontrol, Dereotu, Hipotiroid, Hipotiroid+Dereotu ve Tween-80 olmak üzere 5 farklı grup oluşturuldu. İlgili gruplara hipotiroidi oluşturulması amacıyla her gün aynı saatte 10 mg/kg PTU (Sigma, P3755) gavaj yoluyla verildi. Dereotu uygulamaları ilgili gruplara her gün 300 mg/kg dereotu ekstraktı %0.05 Tween-80 içerisinde gavaj yoluyla verildi. Tween-80 grubuna ise dereotu ekstraktı çözünüsünün etkisinin belirlenmesi amacıyla %0.05 Tween-80 gavaj yoluyla verildi.

Toplam 28 gün süren çalışma sonucunda anesteziye alınıp servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edilen ratlardan intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı. Elde edilen serum örneklerinde  $fT_3$ ,  $fT_4$ , TSH hormon düzeyleri ELISA yöntemi ile diğer biyokimyasal parametreler ticari kitler aracılığıyla belirlendi. Alınan tiroid dokusu histolojik incelemeler amacıyla kullanıldı.

Çalışmanın sonucunda elde edilen yüksek TSH ve düşük  $T_3$ ,  $T_4$  hormon düzeyleri ile oluşturulan hipotiroidinin, düzensiz follikül, folliküler hipertrofi ve hiperplazi, foliküllerin lümenlerinde koloid kaybı gibi verilerle histolojik olarak da desteklenebilir nitelikte olduğu görüldü.

Hipotiroidli gruplarda lipid parametreleri (kolesterol, trigliserid, HDL) ve karaciğer enzimlerinin düzeyleri (ALT, ALP, AST) açısından bir farklılık gözlenmezken, serum total protein ( $p<0.05$ ) ve albümin ( $p<0.05$ ) düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Serum üre ( $p<0.05$ ) ve kreatinin düzeylerinin hipotiroidli gruplarda yüksek olduğu görüldü ve bu tür hastaların böbrek fonksiyonları açısından da izlenmesi gerektiği kanaatine varıldı. Çalışmada serum mineral madde (Mg, Ca, Na, K ve Cl) düzeyleri açısından da hipotiroidli gruplarda belirgin bir değişime rastlanmadı.

Çalışmada dereotu ekstraktı uygulamalarının TSH ve tiroid hormon düzeyleri ( $fT_3$ ,  $fT_4$ ) açısından sağlıklı ratlarda belirgin bir etkisinin görülmediği, hipotiroidli ratlarda özellikle serum TSH düzeylerini düşürücü etkiye sahip olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Dereotu uygulamalarının hipotiroidli gruplarda serum ALP ( $p<0.05$ ) ve ALT ( $p<0.05$ ) düzeylerini yükseltmesi dışında, araştırılan biyokimyasal parametrelerde belirgin bir değişime yol açmadığı görüldü. Tiroid fonksiyonları ve dereotu arasındaki ilişkinin incelendiği sınırlı sayıda kaynak bulunması nedeniyle, hipotiroidinin tedavisinde dereotunun kullanımına yönelik farklı doz ve uygulama sürelerinin gerçekleştirildiği yeni araştırmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

Uygulanan dereotu dozunun sağlıklı ve hipotiroidli gruplarda incelenen biyokimyasal parametrelere belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü. Bu nedenle dereotunun karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından deneysel çalışmalarda güvenli olarak kullanılabilceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Biyokimyasal parametreler; Dereotu; Hipotiroid; Rat; Tiroid hormonlar

## SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY  
SELCUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### EFFECTS OF DILL APPLICATION IN RATS EXPERIMENTALLY INDUCED WITH HYPOTHYROIDISM

**Burak Can AYAN**

**Department of Veterinary Biochemistry**

**PhD THESIS/KONYA-2024**

In the present study, the aim is to investigate the effects of propylthiouracil (PTU) administration on thyroid hormone levels, certain biochemical parameters, and thyroid tissue histology of hypothyroidism in rats, as well as the effects of alcoholic extract of dill (*Anethum graveolens L.*) on these parameters.

For this purpose, five different groups were formed as Control, Dill, Hypothyroid, Hypothyroid+Dill and Tween-80, with six rats in each group. In order to induce hypothyroidism in the related groups, 10 mg/kg PTU (Sigma, P3755) was administered via gavage at the same time every day. Dill extract was administered to the relevant groups at a dose of 300 mg/kg in 0.05% Tween-80 solution via gavage daily. In the Tween-80 group, 0.05% Tween-80 was given via gavage to assess the effect of dill extract solvent.

Blood samples were obtained intracardially from rats were anaesthetised and sacrificed by cervical dislocation at the end of the 28-day study. Serum samples were analysed to determine  $fT_3$ ,  $fT_4$ , and TSH hormone levels using the ELISA method, while other biochemical parameters were assessed with commercial kits. Thyroid tissue was used for histological examinations.

Hypothyroidism, induced by high TSH and low  $T_3$  and  $T_4$  hormone levels, was histologically confirmed by irregular follicles, follicular hypertrophy and hyperplasia, and colloid loss in the lumen of follicles.

No significant differences were observed in lipid parameters (cholesterol, triglyceride, HDL) and liver enzyme levels (ALT, ALP, AST) in the hypothyroid groups. However, serum total protein ( $p < 0.05$ ) and albumin ( $p < 0.05$ ) levels were significantly higher than those in the control groups. Serum urea ( $p < 0.05$ ) and creatinine levels were also higher in the hypothyroid groups, suggesting that patients with hypothyroidism should be monitored for potential renal dysfunction. In this study, no significant changes were detected in serum mineral levels (Mg, Ca, Na, K, and Cl) in the hypothyroid groups.

The study found that dill extract had no significant effect on TSH and thyroid hormone levels ( $fT_3$ ,  $fT_4$ ) in healthy rats, but it decreased serum TSH levels ( $p < 0.05$ ) in hypothyroid rats. It was observed that dill applications did not cause any significant change in the investigated biochemical parameters, except for increasing serum ALP ( $p < 0.05$ ) and ALT levels ( $p < 0.05$ ) in hypothyroid groups. Given the limited number of studies examining the relationship between thyroid function and dill, further research with varying doses and application times is recommended to explore its potential use in hypothyroidism treatment.

The dose of dill administered had no significant effect on the biochemical parameters examined in the healthy and hypothyroid groups. Therefore, it was concluded that dill can be used safely in experimental studies in terms of liver and kidney functions.

**Keywords:** Biochemical Parameters; Dill; Hypothyroid; Rat; Thyroid hormones

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Dereotu (*Anethum graveolens* L.)

*Anethum graveolens* L. genel adı olan Anethum, Yunanca anethon kelimesinden türetilmiş olup yaygın adı dereotudur (Singh ve ark 2005). *Anethum graveolens* L. veya dereotu (dill); bitkinin ağlayan bebekler üzerinde sakinleştirici etkisinin olması nedeniyle, “sakinleştirmek” anlamına gelen Eski İskandinav dilinde bir kelime olan “dilla”yı ifade etmektedir. Ülkemizde ise genellikle “dereotu” adıyla bilinmesine rağmen, bitkiye tereotu, turakotu, durakotu, tarhanaotu, darakotu gibi farklı yöresel isimler verildiği de belirtilmiştir (Baytop 1994). *Anethum graveolens* L. diğer ülkelerde yaygın olarak dereotu, dereotu tohumu, bahçe dereotu, Avrupa dereotu, Amerikan dereotu, adi dereotu ve Danimarka dereotu adlarıyla bilinir; Apiaceae (Umbelliferae/Maydanozgiller) familyasına ait aromatik, tek veya iki yıllık otsu, tohumla çoğaltılan, hem tıbbi hem de aromatik bir bitki olarak uzun bir kullanım geçmişine sahip bir bitki olmakla beraber Doğu Akdeniz kökenli olup *Anethum* cinsindeki tek türdür (Small ve Deutsch 2001, Ozliman ve ark 2021, Kadoglidou ve ark 2023, Kitić ve ark 2023). Bu aromatik ve tıbbi bitkinin Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Hindistan’da da yaygın olarak yetiştirildiği bildirilmiştir (Kadoglidou ve ark 2023).

*Anethum graveolens* L., gövdesi yeşil renkli ve uzun, boyuna çizgili, tüylü, parçalı yaprakları ve kılıflı yaprak sapları olan dik, aromatik yapıda bir bitkidir (Baytop 1991, Tanker ve ark 1998, Kadoglidou ve ark 2023). Çiçekleri sarı renkte olup birkaç sap içeren şemsiyeler (2-9 cm çapında) halinde bulunur. Ana gövdeden çıkan dallar üzerinde bir ana şemsiye ve birkaç küçük yan şemsiye ihtiva eder (Shyu ve ark 2009, Kadoglidou ark 2023). Bununla birlikte *Anethum graveolens* L. tipik olarak silindirik yapıda ve ince olup, gövdeleri 40-120 cm’ye kadar büyür ve birkaç dalı ince, iğ bitkisi benzeri bir kazık köke sahiptir. İpliksi yaprakları, 15-20 x 0,5 mm yaprak sapından oluşur ve yaprak tabanları 15 x 8 cm’ye kadar kaplıdır. Yapraklar belirgin, hafif keskin, baharatlı, kalıcı bir tada sahiptir (Singh ve Panda 2005). Tohumlar oval ve yassı olup üç uzunlamasına oluk ve iki kanat içerir. *Anethum graveolens* L. tipik bir dış çaprazlama türüdür ve diploiddir ( $2n = 22$ ) (Kadoglidou ve ark 2023).

### 1.1.1. Taksonomik olarak; *Anethum graveolens L.*'nin Sistematikteki Yeri:

Alem: Plantae

Şube: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Apiales (Umbellales)

Familya (Aile): Apiaceae (Umbelliferae)

Cins: *Anethum L.*

Tür: *Anethum graveolens L.* (Warrier ve ark 1994)

### 1.1.2. Dereotu ekstraktının içeriği

Bitkisel organın tamamı özü içerir yani kök, tohum ve yaprakları dahil olmak üzere bu bitkinin her parçası felandren, kalp glikozitleri, dereotu eteri, karvon (terpen), limonen, apiol, dihidrokarvon ve miristisince zengindir (Babri ve ark 2012, Ozliman ve ark 2021 ve Sadeghi ve ark 2022). Dereotunun ana bileşenleri karvon ( $C_{10}H_{14}$ ),  $\lambda$ -limonen ( $C_{10}H_{16}$ ),  $\alpha$ -felandren ( $C_{10}H_{16}$ ),  $\beta$ -felandren ( $C_{10}H_{16}$ ), mistirisin ( $C_{11}H_{12}O_3$ ), apiol ( $C_{12}H_{14}O_4$ ), umbeliferon ( $C_9H_6O_3$ ), anethol ( $C_{10}H_{12}O$ ) ve p-anisaldehydlerdir ( $C_8H_8O_2$ ). Terpenler, dereotunda en çok bulunan uçuculardır (Singh ve ark 2016, Hamad ve ark 2017, Leinen ve ark 2019). Dereotu içeriğinde ayrıca furanokumarin, 5-(4"-hidroksi-3"-metil-2"-buteniloksi)-6, 7-furokumarin, oksipukedanin, oksipukedanin hidrat, falkarindiol ve flavonoidler gibi diğer önemli bitkisel besinleri de içerir (Kadoglidou ve ark 2023).

### 1.1.3. Fizyokimyasal bileşenler

Dereotu yağı laurik (1.29%), stearik asit (0.9-3.86%), kaprik (5.97%), miristik (0.08-0.25%), palmitik (2.31-4.66%), oleik (36.38-53.87%), linolenik (0.26-0.4%), linoleik (5.8-45.13%), palmitoleik (0.2%), ekosenoik (0.04%) ve araşidonik asit (0.1-1.32%) gibi çeşitli doymuş ve doymamış yağ asitlerini içerir. Dereotu etanol ekstratlarında ise vanilik, kafeik, protokateşik, kumarik, ferulik, klorojenik, siringik,

rosmarinik ve trans-sinnamik asit gibi bir dizi fenolik asit bulunmaktadır (Badar ve ark 2008, Orhan ve ark 2013).

#### 1.1.4. Kimyasal Bileşenler

Esansiyel yağ, bitkinin tohum, yaprak ve çiçek gibi çeşitli kısımlarından ekstrakte edilebilir. Kimyasal bileşim, ekstrakte edildiği bitki kısmına göre değişmektedir. Dereotunun farklı kısımlarından elde edilen esanslarının ana bileşenlerinin nispi miktarlarında farklı coğrafi kökenlere göre genetik değişkenliğe, yetiştirme koşullarına, organ gelişimine, mevsimsel varyasyona, izolasyon ve izolasyon öncesi işlemlere bağlı olarak bazı geniş varyasyonlar görülmüştür. Verilerin karşılaştırılması, farklı coğrafi bölgelerde yetişen dereotu temel uçucu yağ bileşenlerinin hem nitelik hem de nicelik açısından bileşiminin önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir (Santos ve ark 2002, Radulescu ve ark 2010, Vokk ve ark 2011, Orhan ve ark 2013).

Farklı ülkelerdeki dereotu bileşiminde bazı çeşitlilikler vardır; örneğin, Amerikan dereotu yağı yüksek miktarda alfa-fellandrene sahipken, karvon ve limonen Asya ve Avrupa dereotunun ana bileşenleridir (Bailer ve ark 2001).

Tablo 1.1. Dereotundan Elde Edilen Uçucu Yağın Ana Kimyasal Bileşenleri (*Anethum graveolens L.*) (Najaran ve ark 2016).

İçerik	Bileşimi (%)				
	Osman ve ark (2009)	Hassanzadeh ve ark (2000)	Singh ve ark (2005)	Mahmoodi ve ark (2012)	Sharopov ve ark (2013)
$\alpha$ - terpinene	8.35	-	-	-	-
$\alpha$ - phellandrene	1.50	27.80	-	-	8.0
$\beta$ - phellandrene	6.00	-	-	-	-
limonen	13.00	15.53	16.6	19.89	6.9
$\rho$ -cymene	6.50	29.6	-	-	1.1
carvone	20.40	0.5	55.2	36.09	51.7
dihydrocarvone	12.00	-	-	-	-
Z- dihydrocarvone	-	-	2.6	6.59	1.6
E- dihydrocarvone	-	-	2.8	7.36	14.7
coumarin	6.50		-	-	-
thymol			-	6.5	-
dill apiole			14.4	16.83	0.4

### 1.1.5. Dereotunun kullanım alanları

Günümüzde dereotu hem dünyada hem de ülkemizde yaygın olarak tüketilen bir bitki olup, birçok faydalı etkiye sahip geleneksel bitkilerden biridir ve çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Heber 2004, Korkmaz ve Koç 2021). Bitkinin taze yaprak kısımları yenilebilir bir sebze olarak tüketilmektedir. Dereotu yaprakları potasyum, kalsiyum, sodyum, fosfor ve magnezyum gibi minerallerden zengindir ayrıca A vitamini, niasin, protein ve lif kaynağıdır. Ayrıca dereotu yapraklarının kurutulmuş olarak da kullanıldığı ve dahası bir antioksidan kaynağı olarak etki ettiği bildirilmiştir (Kaur ve Arora 2010, Isbilir ve Sagioglu 2011, Sadeghi ve ark 2022, Kadoglidou ve ark 2023).

Dereotu, uzun yıllar boyunca hastalıkları iyileştirmek için suda kaynatma veya infüzyon şekillerinde kullanılmıştır. Ayrıca, dereotu meteorizmin eşlik ettiği sindirim bozuklukları, gaz ve mide-bağırsak spazmları, üriner enfeksiyonlar, uykusuzluk ve galaktojenikhipo sekresyon gibi çeşitli sağlık sorunlarında tedavi edici özellikleri nedeniyle gıda ve ilaç endüstrisinde gastrointestinal ve romatizmal problemlerin tedavisinde alternatif tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır (Heber 2004, Abbasi ve ark 2021, Ozlیمان ve ark 2021, Sadeghi ve ark 2022). Bitki fenolik asit ve aromatik bileşenleri içerir; bundan dolayı antispazmodik, antioksidan, antimikrobiyal, antitümör, antihiperlipidemik, antihiperkolesterolemik ve serebroprotektif özelliklere de sahip aktiviteleri vardır (Sharafi ve ark 2010, Bota ve ark 2021, Sadeghi ve ark 2022, Kitić ve ark 2023). Dereotunun antioksidan aktivitesi çoğunlukla fenolik bileşenlerden kaynaklanır ve serbest radikallerin absorbe edilmesi ve deaktive edilmesinde, singlet ve triplet oksijenin söndürülmesinde veya peroksitlerin ayrıştırılmasında önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (Ozlیمان ve ark 2021). Ayrıca dereotunun insektisitlerin etkinliğini arttırdığı ve bağırsak solucanlarına karşı vermisidal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Dereotu tohumu ekstresinin, farelerde hidroklorik asit ve absölü etanolün oral uygulamasıyla mide mukozasında önemli koruyucu etkileri, antisekretuar ve anti-ülser etkileri, inflamatuvar ağrıda antinosiseptif özellikler, anti-stres ve hafıza geliştirme etkileri, pentilenetetrazol ile indüklenen nöbete karşı antikonvülsan etkileri olduğu belirtilmiştir (Bota ve ark 2021).

Dereotunun antifungal, hipolipidemik ve kısırlığı önleyici etkileri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (Yazdanparast ve Alavi 2001, Delaquis ve ark 2002, Monsefi

ve ark 2006, Biesiada ve ark 2019). Dereotu yağı üç mantar türüne (*Candida albicans*, *Penicillium islandicum* ve *Aspergillus flavus*) karşı aktiftir.  $\lambda$  -limonen ve  $\lambda$  -carvone, *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida albicans*'a karşı güçlü antifungal aktivite sergilemiştir (Hameed ve ark 2015, Hamza ve ark 2015, Jasim ve ark 2015, Hadi ve Hussein 2016, Mohammed ve ark 2016).

Dereotu bitkisinin yaprakları, Kanada'nın British Columbia eyaletinde büyükbaş hayvanların sütünü artırmak için kullanıldığı bildirilmiştir. Alman Sağlık Bakanlığı Komisyon E. monograflarına göre dispeptik rahatsızlıklarda dereotu meyvelerinin ve herbasının spazmolitik ve bakteriyostatik etkileri nedeniyle günlük 3.0 g dozda (uçucu yağı ise 0.1-0.3 g) kullanımı tavsiye edilmiştir (Abbasi ve ark 2021).

Dereotu yağının antibakteriyel aktivite gibi farmakolojik etkileri bilinen önemli özellikleri arasındadır (Sadeghi ve ark 2022). Bu nedenle dereotunun taze sebze, kuru baharat ve uçucu yağı çok farklı şekillerde kullanılır. Dereotu süt ürünleri, hazır çorbalar, et ürünleri, içecekler, salata, sebze, pirinç ve kuru baklagiller ile hazır ve ev yapımı soslarda kullanılmaktadır. Dereotu uçucu yağının bazı sebze zararlılarını (lepidopter larvaları gibi) uzaklaştırmakta kullanıldığı belirtilmiştir (Ceylan 1995). Herbanın uçucu yağı belirgin bir şekilde tohumun uçucu yağına göre daha yeşilimsidir. Dereotu herbası uçucu yağı dünyanın pek çok yerinde gıdalarda aroma verici ve parfümeri sanayinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Dereotu uçucu yağında bulunan dillapiol oranının düşük olması eczacılıkta daha fazla tercih edilmektedir. Avrupa kökenli dereotu uçucu yağı, Hindistan kökenli dereotuna oranla daha az dillapiol içermektedir (Agarwal 2008, Idiz ve ark 2018).

#### **1.1.6. Anti-enflamatuar ve analjezik etkiler**

Dereotu tohumunun hidro-alkolik ekstresi ratlarda inflamasyon ve ağrıda önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Meyvelerinin etanol özütünün farelerin kulağının iç ve dış yüzeyine tek bir topikal uygulaması, 12-O- etradekanoilforbol- 13 asetat ile indüklenen kulak iltihabını %60 oranında inhibe etmiştir. Meyvelerinin %10'luk sulu ekstresi ve uçucu yağın %5'lik sulu çözeltisi, farelerde sıcak plaka ve asetik asitle kıvrınma modelleriyle indüklenen ağrılarda analjezik etki göstermiştir (Al-Marzoqi ve ark 2016, Mohammed ve ark 2016, Shareef ve ark 2016).

### 1.1.7. Gastrointestinal sistem üzerindeki etkiler

Dereotunun uçucu yağı tavşan bağırsağında oluşan kasılmaları azaltmıştır. Dereotunun etanol ekstresi, kobay ileumunun asetilkolin ve histamin kaynaklı kasılmalarını inhibe etmiştir. Dereotu tohumları mide ağrısı, hazımsızlık ve şişkinlik gibi sindirim sorunlarını gidermek için kullanılmıştır. Dereotu suyunun yatıştırıcı bir etkiye sahip olduğuna inanılır ve bu su, bebeklere boğaz ağrısını tedavi etmek, hıçkırık ve koliği rahatlatmak için verilir. Uçucu yağ hafif bir gaz gidericidir ve in vitro köpürmeyi azaltmıştır (Hameed ve ark 2015).

### 1.1.8. Hiperlipidemik etkiler

Dereotu yağı hipolipidemik aktivitesi, kan kolesterolünü düşürmede dolaşım sisteminin koruyucu bir ajanı olarak kullanılır. Avrupa'da dereotu 17. yüzyılda beyin toniği olarak bilinir. Dereotu ayrıca galaktagog olarak ve kusma tedavisi için de kullanılır. Ayrıca, yara iyileşmesi için topikal olarak tavsiye edilir (Shyu ve ark 2009, Peerakam ve ark 2014, Sadeghi ve ark 2022).

Dereotu ekstresi anti-hiper kolesterolemik ve anti-hiperlipidemik aktiviteler göstermiştir. *Anethum graveolens L.* ekstreleri güçlü antihiperlipidemik etkilere sahip olmanın yanı sıra, karaciğerde lipid peroksidasyonunu azaltarak ve yüksek yağ ile beslenen sıçanlarda antioksidan enzimlerin aktivitelerini modüle ederek biyolojik antioksidan durumunu iyileştirmiştir (Hadi ve Hussein 2016).

Hiperlipidemik ratların yağdan arındırılmış etanolik dereotu ekstresi ve yüksek yağlı diyet ile 10 ve/veya 30 güne kadar uygulaması, sadece yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara kıyasla serum lipit seviyelerini tersine çevirmiştir. Ayrıca, 30 gün boyunca yağı alınmış etanolik *Anethum graveolens L.* Ekstresi uygulamasının yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara göre HMG-CoA/ mevalonat oranında önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür. Dereotu tozu ve uçucu yağları da ratlarda hipolipidemik aktivite göstermiştir (Al-Marzoqi ve ark 2016, Mohammed ve ark 2016).

### 1.1.9. Üreme sistemi üzerindeki etkiler

Dereotu ekstraktlarının dişi ratlarda üreme sistemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yüksek dozda dereotu ekstraktı uygulamalarının, östrus döngüsü süresinde ve diöstrus fazında önemli bir artışa neden olduğu, granüloza lutein

hücrelerinde granülsüz endoplazmik retikulum (SER), granüllü endoplazmik retikulum (RER) ve mitokondri miktarlarının arttığı bildirilmiştir (Hameed ve ark 2015, Hadi ve Hussein 2016).

Dereotu geleneksel tıpta tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına rağmen, dereotunun tiroid hastalıkları üzerindeki etkinliğine ilişkin az sayıda deneysel çalışma yapılmıştır (Panda 2008, Kitić ve ark 2023).

## 1.2. Tiroid Bezi

Kelebek şekline benzeyen tiroid bezi, boynun ön-alt bölgesinde, beşinci servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında medyan pozisyonda yer alan düzensiz şekilli endokrin bir organdır. Tiroid bezinin vaskülarizasyonunu ve varyasyonunu incelemenin önemi, esas olarak diğer yapılarla, özellikle kas ve vasküler sinir demetleriyle olan yakın ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Topografik olarak, tiroid bezinin medial yüzü doğrudan larinks ve trakeanın ventral yüzeyine yerleştirilirken, bezin ventral yüzeyi, organın ön ve medial yüzünden başlayarak, orta servikal fasyanın yarılmasıyla çevrelenen subhyoid kaslar tarafından kaplanır (Branca ve ark 2022, Ren ve Zhu 2022). Tiroid bezi, esas olarak tiroid foliküler epitel hücreleri tarafından üretilen triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tiroksin (T<sub>4</sub>) dâhil olmak üzere tiroid hormonlarının salgılanmasından sorumludur (Ren ve Zhu 2022). Tiroid hormonu üretimi, hipotalamus, hipofiz ve tiroidi içeren ve klasik bir negatif geri besleme döngüsü tarafından kontrol edilen sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir süreçtir ve bu da hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusta üretilir, salındıktan sonra hipofiz bezine ulaşır ve TRH reseptörüne bağlanarak tirotropin olarak da bilinen tiroid uyarıcı hormon (TSH) üretimini ve salgılanmasını uyarır (Liu ve ark 2019). Tiroid bezinde TSH, TSH reseptörüne bağlanır ve TH üretimini indükler. Gerekliğinde T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> dolaşıma salınır. Hipotalamus ve hipofizde tiroid hormonlar nükleer TH reseptörü beta (THR $\beta$ ) aracılığıyla TRH ve TSH üretimini ve salgılanmasını inhibe ederek TRH, TSH'nın ve tiroid hormonların fizyolojik seviyelerini koruyan negatif bir geri besleme döngüsünü tamamlar (Gauthier ve ark 2020). Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması hipofiz bezi tarafından salınan TSH tarafından düzenlenir. Tiroksin toplam TH'lerin yaklaşık %80'ini oluştururken, T<sub>3</sub> sadece yaklaşık %20'sini oluşturur (Ren ve Zhu 2022). Bu arada tiroid hormonlar, kandaki normal tiroid hormon seviyelerini korumak için

hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninin aracılık ettiği geri bildirim mekanizmaları ile düzenlenir (Babić Leko ve ark 2021).

Tiroid hormonları normal gelişim, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve metabolizma gibi temel hücresel süreçlerin kilit düzenleyicisi olmasıyla beraber fizyolojik sistemlerin düzgün çalışması için gereklidir (Krashin ve ark 2019, Babić Leko ve ark 2021). Tiroid bezi metabolik, respiratorik, reproduktif, kardiovasküler sistem, nöral fonksiyonlar, sindirim, üreme, büyüme ve gelişme gibi hemen hemen tüm vücut fonksiyonlarını direkt ya da indirekt olarak düzenleyen endokrin bir bezdir (Barrett ve ark 2010). Ayrıca tiroid hormonları hemen hemen tüm çekirdekli hücreler üzerinde etkilidir ve enerji metabolizması için gerekli olduğu bildirilmiştir (Dumont 2011). Bundan dolayı, tiroid hormonlarının sentezi ve salınımındaki anormallikler hem bazal metabolik oranın değişmesine hem de buna bağlı olarak pek çok sağlık probleminde yol açmaktadır (Barrett ve ark 2010). Dolaşımdaki tiroid hormonlarının yetersizliği, hipofizi tiroid bezi büyümesi ve aktivitesinde kritik bir role sahip olan TSH salgılaması için uyarır. Tiroid disfonksiyonu yaygındır, kolayca tanımlanabilir ve tedavi edilebilir, ancak teşhis veya tedavi edilmezse çok ciddi sonuçları olabilir (Chaker ve ark 2017).

Tiroid hastalığı farkındalığındaki artışa ve tiroid hormonlarının ölçümü için hassas laboratuvar testlerinin mevcudiyetine rağmen, bazen aşırı tiroid disfonksiyonu vakaları ortaya çıkmaktadır (Rice ve ark 2013, Taylor ve ark 2015). Hipotiroidi ve hipertiroidi genellikle tiroid bezi içindeki patolojik süreçlerden (primer tiroid hastalığı) kaynaklanır, ancak nadir durumlarda hipotalamus veya hipofiz bozukluklarından (merkezi hipotiroidizm) veya struma ovarii veya fonksiyonel tiroid kanseri metastazları gibi periferik nedenlerden kaynaklanabilir (Persani 2012).

### **1.2.1. Hipotiroidizm**

Hipotiroidizm, T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> tiroid hormonlarının eksikliğiyle ve artmış serum TSH konsantrasyonları ile karakterize (birincil hipotiroidizm) kronik bir endokrin bozukluktur (Guglielmi ve ark 2018, Chiovato ve ark 2019). Dolaşımdaki serbest tiroksin (fT<sub>4</sub>) konsantrasyonlarına bağlı olarak, fT<sub>4</sub> popülasyona dayalı referans aralığından düşük olduğunda klinik hipotiroidizm ve fT<sub>4</sub> popülasyon temelli referans aralığında ise subklinik olarak alt bölümlere ayrıldığı belirtilmiştir (Pearce ve ark

2013). Bozukluk, TSH düzeylerinin üst normal sınır ile 10 mU/L arasında olduğunda derece 1 (hafif) subklinik hipotiroidi ve  $TSH \geq 10$  mU/L olduğunda derece 2 (şiddetli) subklinik hipotiroidi olarak ikiye ayrılır (Wiersinga 2015). Bazı çalışmalarda tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilen hipotiroidizmin sonuçları olarak kemik gelişiminde, kardiyovasküler hastalıklarda, sekonder hipertansiyonda, üreme sağlığının bozulmasında ve beyin yapısında ve işlevinde değişikliklerin gecikmeye neden olacağını bildirilmiştir (Wu ve ark 2013, Chiovato ve ark 2019).

Hipotiroidizmin toplumdaki etkileri tam olarak anlaşılmamış veya tanımlanmamıştır. Avrupa prevalans tahminlerine göre hipotiroidizm nüfusun %5'ini etkilerken, nüfusun %5 kadarında tanı konmamış tiroid yetmezliği olabilir. Tedavi gören hastaların üçte biri yeterli tedavi almamaktadır. Bu nedenle teşhis edilmemiş, tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş hipotiroidinin ekonomik etkisi, özellikle maternal ve konjenital hipotiroidi veya diabetes mellitus gibi komorbid durumları olan hipotiroidi hastaları ile ilişkili maliyetler açısından önemlidir. Hipotiroidizm ayrıca yaşam kalitesinde azalma, hastalık izni gün sayısında artış ve hatta mortalitede artış ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (Chiovato ve ark 2019).

### **Hipotiroidizmin Nedenleri**

Önceden bahsedildiği gibi, hipotiroidizm  $T_4$  ve  $T_3$  hormonlarının eksikliği ile karakterizedir (Guglielmi ve ark 2018, Chiovato ve ark 2019). Tiroksin, tiroid bezi tarafından üretilen ana hormondur ve tiroid bezi az miktarda  $T_3$  üretir. Periferik dokulardaki  $T_3$ 'ün sadece %20'si veya daha azı tiroid bezinden oluşmaktadır (Chiovato ve ark 2019); geri kalanı ise hedef dokularda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e enzimatik dönüşünden elde edilir. Tiroidin  $T_4$  ve  $T_3$  üretememesi, hipofizi negatif geri besleme mekanizması yoluyla TSH üretimini artırması için uyarır (Chiovato ve ark 2019).

Vakaların %99'undan fazlasında hipotiroidinin, tiroid bezinin tiroid hormonları üretememesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (primer hipotiroidizm) (Chiovato ve ark 2019). Hastaların geri kalan %5'inini, hipofiz bezi tarafından yetersiz TSH üretiminin neden olduğu sekonder hipotiroidizm, TRH eksikliğinin neden olduğu tersiyer hipotiroidizm ve periferik (ekstra-tiroidal) hipotiroidizm dahil olmak üzere diğer nedenlere bağlı hipotiroidizm oluşturur (Chaker ve ark 2017, Chiovato ve ark 2019). Hem sekonder hem de tersiyer hipotiroidizmi içeren merkezi hipotiroidizm ve

periferik hipotiroidizm vakaların %1'inden azında meydana gelir (Persani 2012, Chaker ve ark 2017).

Tiroid hastalığının klinik olarak tanısı oldukça zor olup genellikle semptomları spesifik değildir. Bu nedenle tiroid disfonksiyonunun tanısı biyokimyasal doğrulamaya dayanır. Hipofizden türetilen TSH ile T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> arasındaki karmaşık ilişki, TSH'yı tiroid disfonksiyonlarında daha hassas bir belirteç haline gelmesine yol açmıştır (Hadlow ve ark 2013). Bu bağlamda, klinik hipotiroidizm, referans aralığının üzerindeki TSH konsantrasyonları ve referans aralığının altındaki fT<sub>4</sub> olarak tanımlanırken, subklinik hipotiroidizm ise fT<sub>4</sub> seviyeleri popülasyon referans aralığında olduğundan referans aralığının üzerindeki TSH seviyeleri ile tanımlanır (Pearce ve ark 2013).

Hipotiroidizmin oluşumuna neden olan çeşitli durumlar mevcuttur. Bunlar; primer kronik otoimmün yanıt (Hashimoto tiroiditi), şiddetli iyot eksikliği veya hafif ile şiddetli iyot fazlalığı, radyoiyot veya cerrahi nedenler (genellikle hipertiroidizm, guatr veya tiroid kanserini tedavi etmek için), genetik bozukluklar, ilaca bağlı: terapötikler arasında amiodaron, lityum, monoklonal, antikorlar, sodyum valproat, tirozin kinaz inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörleri bulunur, geçici tiroidi durumları: doğum sonrası (viral enfeksiyon - De Quervain sendromu), tiroid infiltrasyonu: bulaşıcı, kötü huylu (birincil tiroid veya metastatik) ve sarkoidoz gibi diğer otoimmün durumlar, hipotalamik yetmezlik veya işlev bozukluğu, hipofiz disfonksiyonu durumlarında görülmektedir (Persani 2012).

### **Hipotiroidizmin Epidemiyolojisi**

Hipotiroidizmin popülasyondaki bütün etkileri tam olarak anlaşılamamış veya tanımlanamamıştır. Avrupa'daki yaygınlık tahminine göre hipotiroidizm popülasyonun %5'e kadarını etkilerken, popülasyonun %5 kadarında tedavi edilen hastalarda teşhis edilmemiş tiroid yetmezliği olabilir, ayrıca tedavi gören hastaların üçte birine kadarı yeterli tedavi alamamaktadır. Primer hipotiroidizm kadınlarda erkeklere göre 8-9 kat daha sık görülür ve prevalansı yaşla birlikte artarken en yüksek insidans 30 ile 50 yaşları arasındadır. Hipotiroidizm ayrıca beyaz insanlarda siyah veya Hispanik insanlara göre daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (Chiovato ve ark 2019).

## İyotun Etkisi

İyot, tiroid hormonlarının ayrılmaz bir bileşenidir, ancak iyotun dünya çapında dağılımı eşit değildir ve iyot bakımından zengin bölgelerin yanında, iyot bakımından yetersiz bölgeler de bulunmaktadır. Dünya çapında bir milyardan fazla insan iyot eksikliği olan bir bölgede yaşadığı ve en büyük risk altındaki nüfusun ise Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Orta Afrika gibi uzak dağlık bölgeler olduğu bilinmektedir. İyot beslenmesinde popülasyon farklılıkları, tiroid fonksiyon bozukluğunun küresel prevalansında önemli role sahiptir. Nodüler tiroid bozuklukları, iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık görülürken, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı dahil olmak üzere otoimmün tiroid bozuklukları, iyot bakımından zengin popülasyonlarda daha sık görülür; bununla birlikte genetik, etnik duyarlılık, cinsiyet, sigara içme durumu, alkol tüketimi, diğer otoimmün durumların varlığı dahil olmak üzere çok sayıda risk faktörleri, sendromik durumlar ve bazı terapötik ilaçlara maruz kalma tiroid hastalığı epidemiyolojisini de etkilediği bildirilmiştir (Taylor ve ark 2018)

Dünya çapında, çevresel iyot eksikliği, hipotiroidizm de dahil olmak üzere tiroid bozukluklarının en yaygın nedeni olarak belirtilmiştir (Vanderpump 2011). İyot, tiroid hormonlarının temel bir bileşenidir, ancak aynı zamanda tiroid bezini daha antijenik hale getirdiği düşünülmektedir (Vanderpump 2011, Bougma 2013, Chiovato ve ark 2019).

Otoimmün tiroiditisin prevalansı, yüksek iyotlu diyet ile beslenen popülasyonlarda ve ayrıca şiddetli iyot eksikliği olan popülasyonlarda, büyük ihtimalle her iki durumda da iyot alımına bağlı uzun süreli tiroid adaptasyonunun bir sonucu olarak artar (Teng ve ark 2006, Laurberg ve ark 2010, Dumont 2011). Otoimmün tiroiditte rol oynayan diğer çevresel faktörler, D vitamini ve selenyum da tiroid hormon eksikliklerini etkilemektedir (Carlé ve ark 2012, Wu ve ark 2015, Kim 2017). İyot bakımından zengin popülasyonlarda, tiroid disfonksiyonu en yaygın olarak tiroid otoimmütesinden kaynaklanır. Otoimmün tiroid bozuklukları, dolaşımdaki tiroide özgü otoreaktif antikorların varlığının karakteristik olduğunu Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve doğum sonrası tiroiditidir. Hem iyot eksikliği hem de fazlalığı hipotiroidizme ve hipertiroidizime neden olabilir (Hadlow ve ark 2013).

Hipotiroidizm tüm dünyada yaygındır. İyot eksikliği ve otoimmün hastalıkların (Hashimoto tiroiditi), primer hipotiroidizm vakalarının büyük çoğunluğundan sorumlu olduğu belirtilmiştir (Chaker ve ark 2017). Dünya nüfusunun üçte biri iyot eksikliği olan bölgelerde yaşadığı ve şiddetli iyot eksikliğinin fetüslerin ve çocukların nörolojik gelişiminde yıkıcı sonuçlar oluşturacağı bilmektedir (Wu ve ark 2013). Dahası, gebelik sırasında iyot eksikliğinin yavruların bilişsel gelişimi üzerinde de olası etkileri gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır (Bath ve ark 2013). Ayrıca gebelik sırasında artan iyot ihtiyacı ve idrarla atılımı nedeniyle, genel yetişkin popülasyonunda yeterli olmasına rağmen, gebe kadınlarda iyot ihtiyacını daha da artırmakta ve eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Taylor ve ark 2014).

İyot yetersizliği olan ülkelerde, hipotiroidizmin prevalansı %1 ile %2 arasında değişmekte olup, 85 ile 89 yaş arasındaki bireylerde %7'ye çıkmaktadır (Chiovato ve ark 2019). TSH için yaşa özel referans aralıklarının uygulanmamasının, yaşlanma ile birlikte prevalansın artışına yol açabileceği de bildirilmiştir (Vanderpump 2011).

### **Hipotiroidizm Semptomları**

Hipotiroidizmin yaygın semptomları yorgunluk, kilo alma, kabızlık, ağrılar, cildin kuruması, kuru saçlar ve düşük metabolizmanın eşlik ettiği üşüme hissidir. Hipotiroidizmin en yaygın nedeni, daha önce bahsedildiği gibi bir otoimmün bozukluk olan Hashimoto tiroiditidir. Tiroid hormonlarının homeostaz üzerinde geniş etkileri vardır ve kardiyovasküler sistem dengesinde önemli rol oynarlar. Bu nedenle, hipotiroidizmi olan hastalarda, hızlanmış ateroskleroz gibi kardiyo vasküler anormalliklerin görülme olasılığının arttığı belirtilmiştir (Hwang ve ark 2018).

### **Hipotiroidizmin Çeşitleri**

#### **Santral hipotiroidizm**

Santral hipotiroidizm, başlıca bozukluğun hipofiz bezinde olduğu ikincil hipotiroidizm ve bozukluğun hipotalamusta olduğu tersiyer hipotiroidizm olarak ikiye ayrılır. Klinik olarak bu durumlar ayırt edilemediği için buna santral hipotiroidizm adı verilmektedir. Pratikte sonuç olarak; biyolojik olarak aktif TSH salınımında bir azalma vardır. Çeşitli bozukluklar santral hipotiroidizme neden olabilmektedir. Klinikte, en yaygın olan sebepler arasında hipofiz adenomları sayılır. Diğer sebepler arasında ise,

hipofiz apopleksisi ve sarkoidoz, tüberküloz ve diğer granüloamatöz hastalıklar gibi hipotalamo-hipofizer eksenin infiltratif bozuklukları sayılabilir (Develhar ve ark 2007). Postpartum hipofiz nekrozunun (Sheehan sendromu) ülkemizde santral hipotiroidinin önemli sebeplerinden birini oluşturduğu bildirilmiştir (Atmaca 2012). Hipotalamus-hipofizin neden olduğu hasarın boyutuna bağlı olarak, santral hipotiroidizm geri dönüşümlü veya kalıcı olabilmektedir. Sadece TRH ve TSH eksikliği mümkün olsa da, santral hipotiroidizmi olan hasarda sıklıkla diğer hipofiz hormonlarının eksikliği de görülebilir (Develhar ve ark 2007). Santral hipotiroidizm primer hipotiroidizme göre daha az görüldüğü belirtilmiştir. Sıklıkla eş zamanlı diğer hipofiz hormonu eksikliklerine bağlı klinik belirtileri de beraberinde getirmektedir. Hipofiz yetmezliği gelişen bir kadında hipogonadizme bağlı gelişen sıcak basmaları, hipotiroidizme bağlı gelişecek soğuk intoleransını arka plana atabildiği bildirilmiştir (Ross 2010).

### **Primer Hipotiroidizm**

### **Konjenital Hipotiroidizm**

Konjenital hipotiroidizm, doğumda var olan HPT ekseninin yetersiz tiroid hormonu üretimi ile sonuçlanması ve buna bağlı olarak şiddetli-hafif TH eksikliği olarak tanımlanabilir. Konjenital hipotiroidizmin tiroid bezinin veya hipotalamus ve hipofizin anormal gelişimi veya işlevinden kaynaklanabileceği gibi tiroid hormonlarının etkisinin bozulmasından da kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Van Trotsenburg ve ark 2021)

### **Subklinik Hipotiroidizm**

Subklinik hipotiroidizm,  $fT_4$  gibi diğer tiroid hormonların normal aralıkta olduğu ve sadece TSH serum seviyelerinin biraz arttığı bir bozukluktur. Klinik hipotiroidizmin aksine, subklinik hipotiroidizm herhangi bir klinik özelliğine sahip olmadan ortaya çıkabilir ve sıklıkla rutin sağlık muayeneleri ile teşhis edilemez (Yoo ve Chung 2021).

Subklinik hipotiroidizm, yetişkinlerin yaklaşık %15'inde, çocukların yaklaşık %2'sinde görülmektedir. Kronik otoimmün tiroidit, yüksek tiroid peroksidaz antikorları olsun veya olmasın subklinik hipotiroidizmin en yaygın nedeni olduğu

belirtilmiştir (yaklaşık %50-80) (van der Gaag ve ark 2020). Subklinik hipotiroidizm için TSH düzeylerinin 10 mU/L'nin üzerine çıktığında bazı istisnalar dışında (guatr veya klinik hipotiroidizm gibi) tiroksin takviyesi dışında bir tedavi yolu bulunmamaktadır (Vigone 2018, Crisafulli ve ark 2019).

### **İlaç Kaynaklı Hipotiroidizm**

Birçok ilaç hipotiroidizme neden olmaktadır. 2017 yılına kadar en bilinenleri lityum, amiodaron ve tirozin kinaz inhibitörleriydi. Lityum tedavisi, tedavi edilen hastaların %5-15'inde klinik hipotiroidizme neden olur. Laboratuvar verileriyle ilgili bir çalışmada, lityum kullanımının hipotiroidizm riskini iki kattan fazla artırdığı saptanmıştır. Amiodaron kaynaklı hipotiroidizm, iyot yeterli alanlarda amiodaron kaynaklı tirotoksikozdan daha yaygın olarak görülebilir. Bu bölgelerde hastaların %6,9-22'sinde amiodaron kaynaklı hipotiroidizm oluşturur. Hastaların amiodaron kaynaklı tirotoksikoz bu hastaların %2 -12'sini oluşturur (Chiovato ve ark 2019).

### **İyot Kaynaklı Hipotiroidizm**

İyot kaynaklı hipotiroidizmin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Ancak veriler, nedenin akut iyodür yüküne (Wolff-Chaikoff etkisi) tiroid adaptif mekanizmaların başarısızlığına bağlandığını göstermektedir. Yaygın fazla iyot kaynakları arasında iyot takviyeleri, bilinçsiz diyet uygulamaları, iyotlu kontrast maddeler ve ilaçlar bulunur (Chiovato ve ark 2019).

### **Gebelikte Hipotiroidizm**

İyot eksikliği olan bölgelerde gebelikte hipotiroidi prevalansı %83'tür. Kesin tedavi eşikleri belirsiz olsa da hem obstetrik hem de yavru sonuçları için tiroid durumunun optimal kontrolü esastır. Hem klinik hipotiroidizmin hem de hipertiroidizmin düzeltilmesi, fetal kayıp ve erken doğum riskini önemli ölçüde azaltır. Gebeliğin 20. haftasından önce subklinik hipotiroidizm, artan düşük riski ile ilişkilidir ve izole hipotiroksinamiya prematürite dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

## **Hipotiroidizmin Yüku**

Tanı konmamış/tedavi edilmemiş hipotiroidizmin ekonomik etkisi, özellikle maternal ve konjenital hipotiroidizm veya diyabetes mellitus gibi komorbid durumları olan hipotiroidi hastalarıyla ilişkili maliyetler açısından günümüzde önem arz etmektedir. Hipotiroidizmin ayrıca, büyük oranda vücut ağırlığındaki değişiklikler, yorgunluk, halsizlik ve depresyon gibi semptomlarla ilişkili olarak, yaşam kalitesinin azalmasıyla da ilişkili olduğu belirtilmiştir (Guglielmi ve ark 2018, Chiovato ve ark 2019). Hipotiroidizm, vücudun çoğu organını içeren diğer birçok hastalıklarda özellikle kardiyovasküler hastalıklarda rol oynar. Spesifik olarak hipotiroidizm, azalmış kardiyovasküler kontraktile ile ilişkili olup koroner arter hastalığı ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Hipotiroidizmin ayrıca kısırlığa da etkisi bulunmaktadır. Ayrıca sinir-duyusal, kas-iskelet ve gastrointestinal sistemler üzerine olumsuz etkilere neden olabildiği bildirilmiştir (Chaker 2017, Chiovato ve ark 2019).

## **Hipotiroidizm Teşhisi**

Hipotiroidizm, çeşitli klinik tablolara ve kilo alımı, yorgunluk, kontrasyon bozukluğu, depresyon, yaygın kas ağrısı, menstrüel düzensizlikler ve kabızlık gibi spesifik olmayan semptomlara sahiptir ve hipotiroidizmin varlığını kesin olarak belirleyen ayırıcı bir semptom yoktur. Ayrıca, semptomlar genellikle dolaşımdaki tiroksin seviyeleri düştüğünde (ve hatta uzun vadede) belirgin hale gelir. Sonuç olarak, klinik hipotiroidizmi olan hastalar daha fazla sayıda semptom gösterirler, ancak kabızlık, kurucu cilt, saç dökülmesi ve proksimal güçsüzlük gibi sadece bazıları tiroid yetmezliğinin daha karakteristik özelliğidir. Kesin olmamakla birlikte, bazı popülasyon gruplarında hipotiroidizmi teşhisi diğerlerinden daha başarılıdır. Klinik hipotiroidizm semptomları, özellikle genç erkeklerde yaşlı kadınlara göre daha belirgin bir şekilde görülmektedir. Bu nedenle hipotiroidizm teşhisi tamamen tekrarlanan biyokimyasal bulgulara dayanır (Persani 2012, Chiovato ve ark 2019).

Klinik primer hipotiroidizm, normal referans aralığının üzerindeki serum TSH konsantrasyonları ve altındaki fT<sub>4</sub> konsantrasyonları olarak tanımlanır. Referans aralıklarının devam eden bir tartışma konusu olduğunu ve kullanılan testin yanı sıra hastanın yaşı, cinsiyeti ve etnik kökenine göre farklılık gösterdiğine dikkat etmek de önemlidir. Ayrıca bireylerin kendi referans aralıkları vardır, bu da tüm popülasyon için

referans aralığının sadece %25'ini etkin bir şekilde kapsar (Chaker ve ark 2017, Chiovato ve ark 2019).

## **Tedavi**

Hipotiroidizm tanısı koyulduktan sonra, genellikle levotiroksin ile ömür boyu tedavi başlatılır. Levotiroksin tedavisinin amacı semptomları azaltmak ve uzun vadeli komplikasyonları önlemektir. Genel olarak, hastalığın kontrolü, tiroid hormonlarının yeterli replasmanı ile birlikte tam iyileşme ile kolayca gerçekleştirilir (Chiovato ve ark 2019). Tiroksinin ekzojen formu olan levotiroksin ile tiroid hormon replasman tedavisi, 60 yılı aşkın bir süredir primer hipotiroidizmin tedavisi için "altın standart" olmuştur. (Elmor ve ark 2017)

Levotiroksin dünyada en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. Levotiroksin, hipotiroidizm tedavisinin temel dayanağıdır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün temel sağlık bakımı için gerekli olan temel ilaçlardan biridir (Chiovato ve ark 2019).

Bu çalışma, propiltiyourasil (PTU) kullanılarak hipotiroidizm oluşturulan ratlarda, dereotu ekstraktı uygulamasının canlı ağırlık değişimleri, TSH, tiroid hormon düzeyleri (fT<sub>3</sub> ve fT<sub>4</sub>) ile çeşitli biyokimyasal parametreler (glikoz, total protein, albümin, kreatinin, üre, ürik asit, trigliserid, kolesterol, HDL, ALP, AST, ALT, magnezyum, kalsiyum, sodyum, potasyum ve klor) üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma, dereotu ekstraktının hipotiroidizm tedavisindeki potansiyel terapötik etkilerini değerlendirmek ve bu alanda yeni bir bakış açısı sunmak üzere planlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Yapılan tez çalışmasında Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM)'nden temin edilen 10-12 haftalık (220-250 g) 40 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Çalışma Selçuk Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nun 28.07.2023 tarihli ve 2021-56 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirildi. Ratlar  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ , %54-56 bağıl nemde, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü olan bir odada, polikarbonat kafeslerde talaş kullanılarak barındırıldı. Tüm hayvanlar deney sürecince *ad-libitum* olarak beslendi.

#### 2.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Araştırmaya başlanmadan önce ratlar bir haftalık adaptasyon sürecine alındı. Adaptasyonun ardından tartılarak canlı ağırlıkları kayıt altına alınan ratlar canlı ağırlıklar arasında istatistikî fark olmayacak şekilde dengeli olarak 5 gruba ayrıldı. Her bir grupta 8 hayvan olarak çalışmaya başlansa da ölümler ve hemolizli serum örnekleri çıkarılarak tüm gruplar 6'şar hayvan üzerinden değerlendirildi.

Araştırmada oluşturulan gruplara aşağıdaki uygulamalar gerçekleştirildi:

**1. Kontrol grubu (n=6):** Yem ve su ihtiyaçları deney süresince *ad libitum* olarak karşılanan bu gruptaki hayvanlar grup negatif kontrol olarak kullanıldı ve herhangi bir uygulama yapılmadı.

**2. Dereotu grubu (n=6):** Kontrol grubu ile aynı bakım ve besleme koşullarına tabi tutuldu ve ratlara çalışmanın başlangıcından itibaren 28 gün boyunca günlük olarak aynı saatte 300 mg/kg dereotu ekstraktı (Idız ve ark 2018) %0.05 Tween-80 içerisinde gavaj yoluyla verildi.

**3. Hipotiroid (PTU) grubu (n=6):** Kontrol grubu ile aynı bakım ve besleme koşullarına tabi tutuldu ve ratlara çalışmanın başlangıcından itibaren 28 gün boyunca hipotiroidizm oluşturmak amacıyla her gün aynı saatte 10 mg/kg propiltiourasil (PTU) (Sigma, P3755) gavaj yoluyla verildi.

**4. Hipotiroid (PTU)+Dereotu grubu (n=6):** Kontrol grubu ile aynı bakım ve besleme koşullarına tabi tutuldu ve ratlara çalışmanın başlangıcından itibaren 28 gün boyunca hipotiroidizm oluşturmak amacıyla her gün aynı saatte 10 mg/kg PTU (Sigma, P3755) (Shiraki ve ark 2016) gavaj yoluyla verildi. Tedavi amacıyla 300 mg/kg dereotu ekstraktı (Idız ve ark 2018) %0.05 Tween 80 içerisinde deney süresi olan 28 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı.

**5. Tween-80 (n=6):** Kontrol grubu ile aynı bakım ve besleme koşullarına tabi tutuldu. Sadece dereotu ekstraktı çözücüsü olan %0.05 Tween 80 (Idız ve ark 2018) 28 gün boyunca gavaj yoluyla verildi.



**Şekil 2.1.1.** Çalışmada kullanılan ratlarda dereotu gavaj uygulamalarından görüntü

#### **2.1.2. Dereotu ekstraktının hazırlanması:**

Dereotunun tiroid fonksiyonları üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla Tokat'ta bulunan bir tarlaya özel olarak ekilen dereotunun tanımlama ve identifikasyonu için "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" baz alınarak Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde gerçekleştirildi ve Herbarium Numarası (Voucher Specimen No:30.084) alındı (Şekil 2.1.2). Dereotunun gövde ve yapraklardan oluşan toprak üstündeki kısımlarının toplanmasının ardından (yaklaşık 60 kg) gölgede kurutularak toz haline getirilen bitkiler, 60 L etanol içinde oda sıcaklığında iki kez üç gün süreyle ekstrakte edildiler. Ekstrakt süzülerek vakum altında buharlaştırıldı ve 170 g etanol ekstraktı elde edildi. Ekstrakt bir gece boyunca -85°C'de donduruldu ve 24 saat boyunca dondurularak kurutuldu. Tamamen

kurutulmuş etanolik ekstraktın 300 mg/kg dozu su ve %0.05 Tween 80 kullanılarak hazırlandı. Elde edilen karışım gavaj yoluyla uygulama için 28 gün boyunca kullanıldı (Idiz ve ark 2018).



**Şekil 2.1.2.** Üretilen dereotunun (*Anethum graveolens L.*) Herbarium numarası (Voucher Specimen No:30.084).



**Şekil 2.1.3.** Üretilen dereotunun hasat öncesi döneminden bir görüntü



Şekil 2.1.4. Üretilen dereotunun çiçeklenme döneminden bir görüntü



Şekil 2.1.5. Dereotu ekstraktı hazırlanması



Şekil 2.1.6. Dereotu Ekstraktı hazırlanması ve elde edilen ekstraksiyon sıvısı

## **2.2. Yöntem**

### **2.2.1. Örneklerin Alınması ve Biyokimyasal Analizler**

Çalışmada son uygulamadan 24 saat sonra ratlar ksilazin-ketamin ile anesteziye alınarak intrakardiyak olarak kan alımları gerçekleştirildi ve servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edildi. Ötenazi sonrası tiroid dokusu alındı. Gruplarda bulunan hayvanların serum örneklerinde fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH düzeyleri ELISA yöntemi ile (Bioassay Technology Laboratory, China) belirlendi.

Deneme sonunda alınan serum örneklerinden biyokimyasal parametreler; glikoz, total protein, albumin, kreatinin, üre, ürik asit, trigliserid, kolesterol, HDL, ALP, AST, ALT, magnezyum, kalsiyum, sodyum, potasyum, klor düzeylerinin analizleri ticari kitler (Architect Abbott Laboratories, USA) kullanılarak, otoanalizör (Abbott Alinity C) aracılığıyla gerçekleştirildi.

### **2.2.2. Doku Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi**

Ratlardan alınan tiroid dokusu örnekleri Bouin solüsyonunda 24 saat süreyle tespit edildiler. Tespit işleminin ardından artan derecelerde alkol serilerinde dehidre edilen dokular ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafinde bloklandılar.

### **2.2.3. Kesitlerin Alınması ve Boyanması**

Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5-6 µm kalınlığındaki kesitlere genel histolojik organizasyonlarının incelenmesi için Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi (Luna 1968), bağ doku unsurlarının değerlendirilebilmesi için Masson'un üçlü boyaması (Culling ve ark 1985) ve foliküllerdeki kolloidin izlenmesi için de glikojen içeren yapıları boyayan periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu uygulandı (Cook 1990).

Hazırlanan preparatlar dijital kamera (Olympus EP50, Tokyo, Japan) ataçmanlı ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japan) ile incelenerek gerekli görülen bölgelerin dijital görüntüleri kaydedildi.



**Şekil 2.2.1** Yetiştirilen dereotlarının mikroskobik görüntüleri.

#### **2.2.4. İstatistiksel Analizler**

Çalışmada elde edilen bulgular ANOVA ve posthoc test olarak Duncan`'s testi (SPSS 22.0) ile değerlendirildi. Çalışmanın önemlilik derecesi  $P<0,05$  olarak belirlendi. Elde edilen değerler ortalama + standart hata ( $\bar{x} \pm SEM$ ) olarak verildi.

### 3. BULGULAR

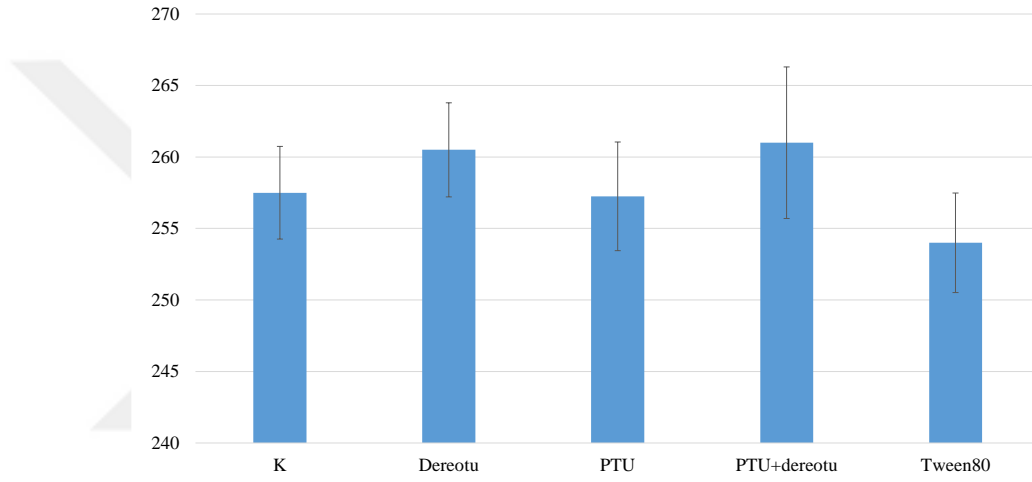
#### 3.1. Canlı Ağırlık Değişimleri

Tablo 3.1.1. Ratların Canlı Ağırlıklarının Değerlendirilmesi ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ )

Gruplar	1.hafta canlı ağırlık (g) (n=6)	4.hafta canlı ağırlık (g) (n=6)
Kontrol	257,50 $\pm$ 3,24	355,00 $\pm$ 6,65 <sup>a</sup>
Dereotu	260,50 $\pm$ 3,29	353,33 $\pm$ 5,43 <sup>a</sup>
Hipotiroid (PTU)	257,25 $\pm$ 3,80	314,33 $\pm$ 11,08 <sup>b</sup>
Hipotiroid(PTU)+dereotu	261,00 $\pm$ 5,30	325,00 $\pm$ 6,51 <sup>ab</sup>
Tween 80	254,00 $\pm$ 3,48	348,00 $\pm$ 6,22 <sup>a</sup>

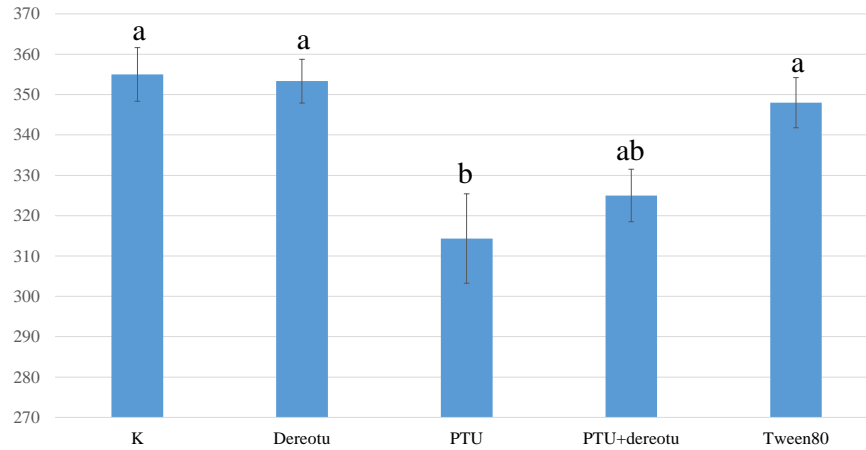
\*Aynı sütunda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade eder

0. gün, kilo (n=8)



Şekil 3.1.1. Çalışmada kullanılan ratların 0. gün canlı ağırlıklarının gruplara göre düzeyleri.

4.hafta kilo (n=6)



Şekil 3.1.2. Çalışma sonucu (28. gün) ratların canlı ağırlıklarının gruplara göre düzeyleri.

Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar canlı ağırlıkları açısından istatistiksel fark olmayacak şekilde gruplara ayrıldılar (Tablo 3.1.1, Şekil 3.1.1). Çalışma sonunda

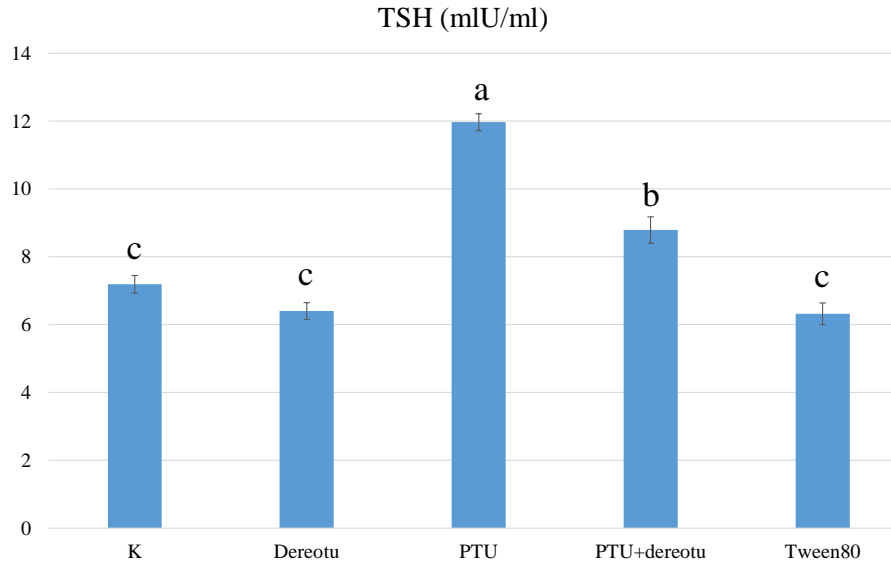
canlı ağırlıklar yönünden gruplar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre hipotiroid grubunda canlı ağırlıklarda istatistiksel azalma olduğu ( $p<0.05$ ) gözlemlendi. Ayrıca hipotiroid+dereotu grubunda da canlı ağırlıklarda azalma görülse de kontrol grubuna göre istatistiksel fark olmadığı saptandı (Tablo 3.1.1 ve Şekil 3.1.2).

### 3.2. TSH ve Tiroid Hormon Parametreleri

Tablo 3.2.1. Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi ( $\bar{x} \pm SEM$ )

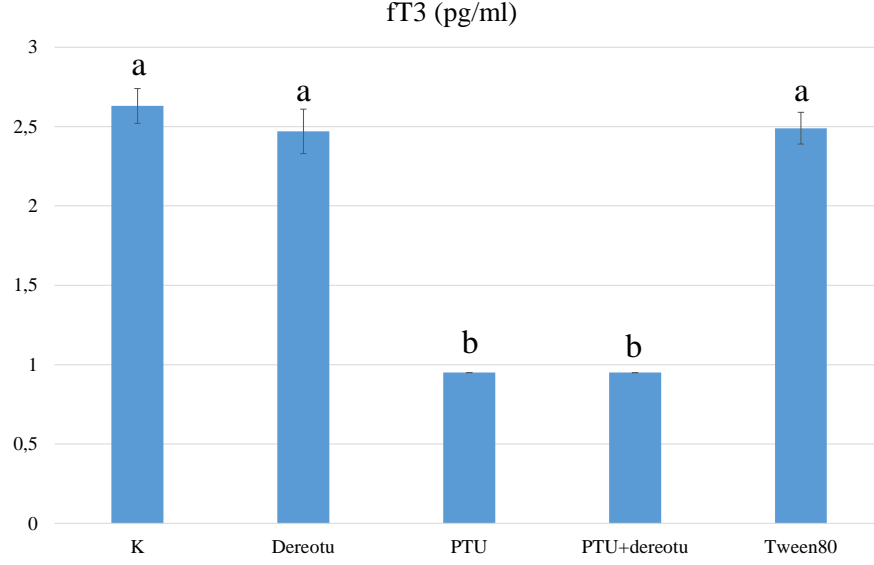
Parametre	Kontrol(K)	Dereotu	Hipotiroid (PTU)	Hipotiroid +dereotu	Tween 80
TSH (mIU/ml)	7,19±0,26 <sup>c</sup>	6,40±0,25 <sup>c</sup>	11,97±0,25 <sup>a</sup>	8,79±0,39 <sup>b</sup>	6,32±0,32 <sup>c</sup>
fT <sub>3</sub> (pg/ml)	2,63±0,11 <sup>a</sup>	2,47±0,14 <sup>a</sup>	0,95±0 <sup>b</sup>	0,95±0 <sup>b</sup>	2,49±0,10 <sup>a</sup>
fT <sub>4</sub> (pg/ml)	2,83±0,11 <sup>a</sup>	1,20±0,04 <sup>b</sup>	0,42±0 <sup>c</sup>	0,42±0 <sup>c</sup>	1,05±0,03 <sup>b</sup>

\*Aynı satırda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade eder



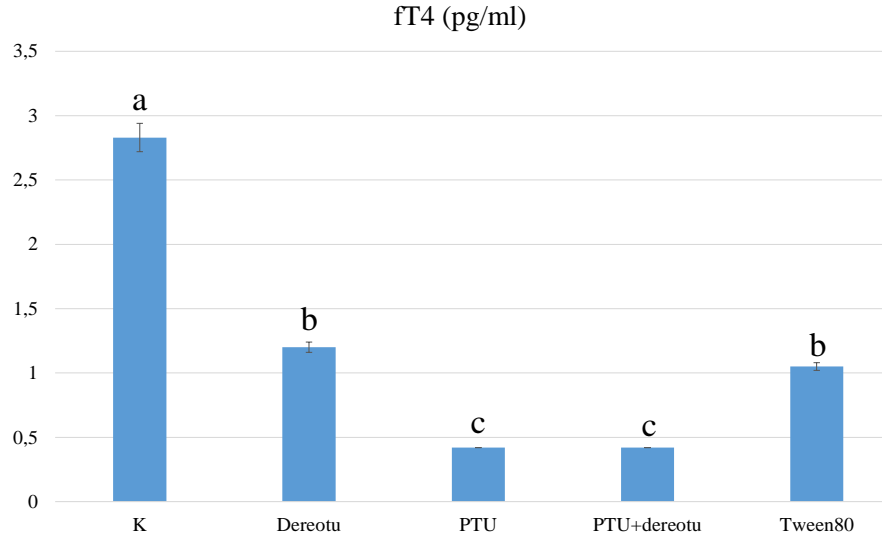
Şekil 3.2.1. Serum TSH değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

TSH, düzeyi değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre PTU ve PTU+dereotu uygulanan grupta istatistiksel açıdan önemli ( $p<0,05$ ) artış olduğu gözlemlendi. (Şekil 3.2.1)



**Şekil 3.2.2.** Serum fT<sub>3</sub> değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

fT<sub>3</sub> düzeyi değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre PTU ve PTU+dereotu uygulanan grupta istatistiksel açıdan önemli ( $p < 0,05$ ) azalma olduğu gözlemlendi. (Şekil 3.2.2)



**Şekil 3.2.3.** Serum fT<sub>4</sub> değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

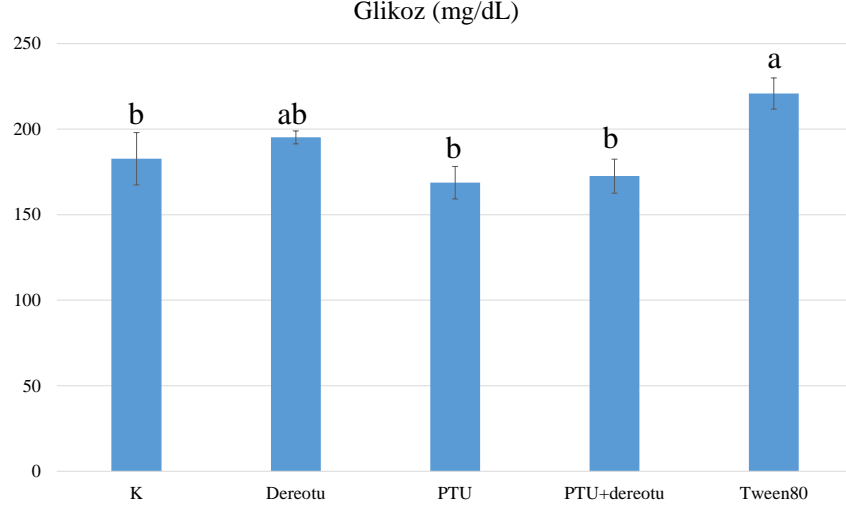
fT<sub>4</sub> düzeyi değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) azalma olduğu gözlemlendi.

### 3.3. Biyokimyasal Parametreler

Tablo 3.3.1. Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ )

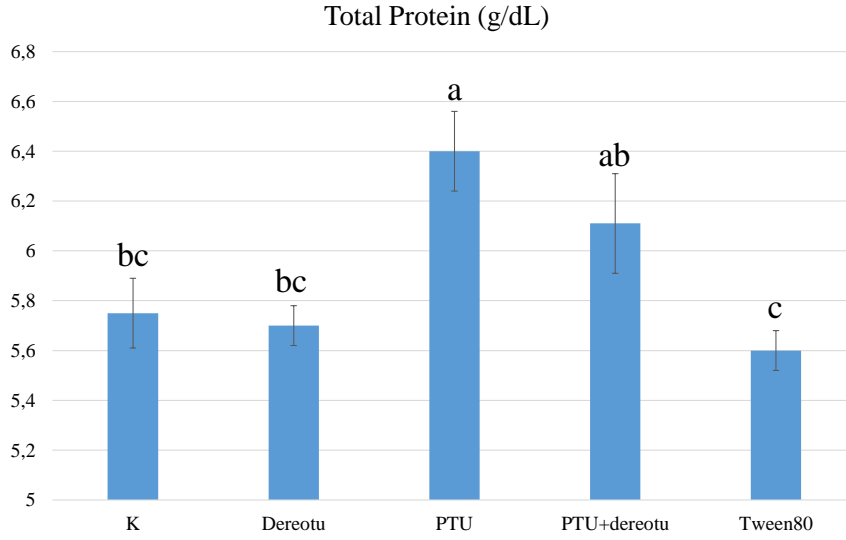
Parametre	Kontrol (K)	Dereotu	Hipotiroid (PTU)	PTU dereotu <sup>+</sup>	Tween80
Glikoz (mg/dL)	182,67±15,30 <sub>b</sub>	195,17±3,78 <sub>ab</sub>	168,67±9,50 <sub>b</sub>	172,5±9,92 <sub>b</sub>	220,83±9,1 <sub>a</sub>
T. Protein (g/dL)	5,75±0,14 <sub>bc</sub>	5,70±0,08 <sub>bc</sub>	6,40±0,16 <sub>a</sub>	6,11±0,20 <sub>ab</sub>	5,60±0,08 <sub>c</sub>
Albumin (g/dL)	2,83±0,05 <sub>b</sub>	2,89±0,040 <sub>b</sub>	3,11±0,12 <sub>a</sub>	3,00±0,08 <sub>ab</sub>	2,86±0,03 <sub>b</sub>
Kreatinin (mg/dL)	0,38±0,02 <sub>b</sub>	0,37±0,02 <sub>b</sub>	0,43±0,02 <sub>ab</sub>	0,48±0,04 <sub>a</sub>	0,40±0,19 <sub>b</sub>
Üre (mg/dL)	16,00±0,90 <sub>b</sub>	17,67±0,96 <sub>b</sub>	30,67±1,90 <sub>a</sub>	26,83±1,92 <sub>a</sub>	20,17±0,80 <sub>b</sub>
Ürik asit (mg/dL)	1,54±0,41	1,05±0,16	0,76±0,06	1,05±0,14	1,13±0,30
Trigliserid (mg/dL)	72,33±8,58 <sub>b</sub>	113,83±8,56 <sub>a</sub>	51,67±5,24 <sub>b</sub>	59,00±5,60 <sub>b</sub>	126,00±8,40 <sub>a</sub>
Kolesterol (mg/dL)	72,67±2,43	74,00±5,27	70,50±5,27	69,83±4,44	68,33±2,55
HDL (mg/dL)	19,33±0,67	20,17±0,75	18,00±1,21	19,83±0,30	19,83±0,48
ALP (U/L)	188,33±13,12 <sub>bc</sub>	232,83±20,11 <sub>ab</sub>	155,00±10,58 <sub>c</sub>	210,33±17,57 <sub>ab</sub>	237,00±11,32 <sub>a</sub>
AST (U/L)	77,67±2,79	95,00±13,23	71,33±4,54	100,17±21,44	113,50±18,42
ALT (U/L)	36,50±2,51 <sub>b</sub>	42,8±2,57 <sub>ab</sub>	35,83±3,73 <sub>b</sub>	46,16±3,33 <sub>a</sub>	41,83±1,24 <sub>ab</sub>
Mg (mg/dL)	2,28±0,08	2,27±0,06	2,31±0,06	2,4±0,04	2,49±0,13
Ca (mg/dL)	10,29±0,05 <sub>ab</sub>	10,28±0,07 <sub>ab</sub>	10,21±0,11 <sub>b</sub>	9,90±0,25 <sub>b</sub>	10,68±0,14 <sub>a</sub>
Na (mmol/L)	142,67±0,71	142,33±0,42	143,50±0,62	139,17±2,87	142,33±0,66
K (mmol/L)	4,77±0,12 <sub>ab</sub>	4,43±0,04 <sub>b</sub>	4,50±0,16 <sub>ab</sub>	4,60±0,33 <sub>ab</sub>	5,10±0,23 <sub>a</sub>
Cl (mmol/L)	101,50±0,34 <sub>a</sub>	100,17±0,30 <sub>ab</sub>	99,00±0,26 <sub>abc</sub>	95,50±2,00 <sub>c</sub>	98,00±0,26 <sub>bc</sub>

\* Aynı satırda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade eder



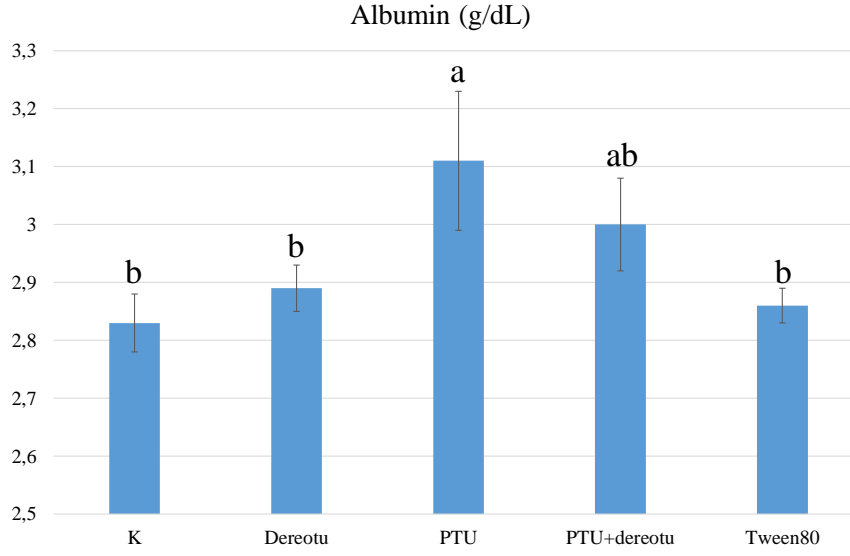
**Şekil 3.3.1** Serum glikoz değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Glikoz düzeyleri kontrol grubuna göre Tween 80 grubunda önemli ( $p<0,05$ ) artışlar gösterdi (Şekil 3.3.1)



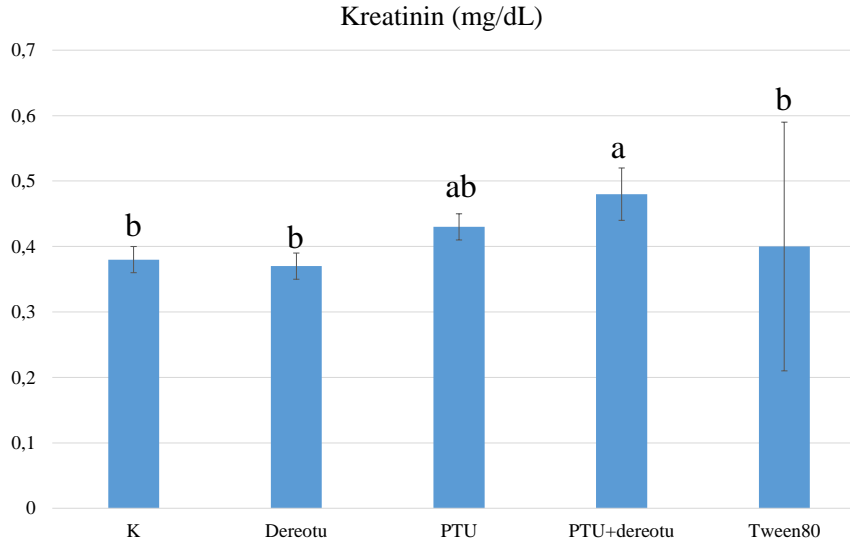
**Şekil 3.3.2.** Serum total protein değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Total protein düzeylerinin kontrol grubuna göre hipotiroid grubunda arttığı ( $p<0,05$ ) görüldü (Şekil 3.3.2).



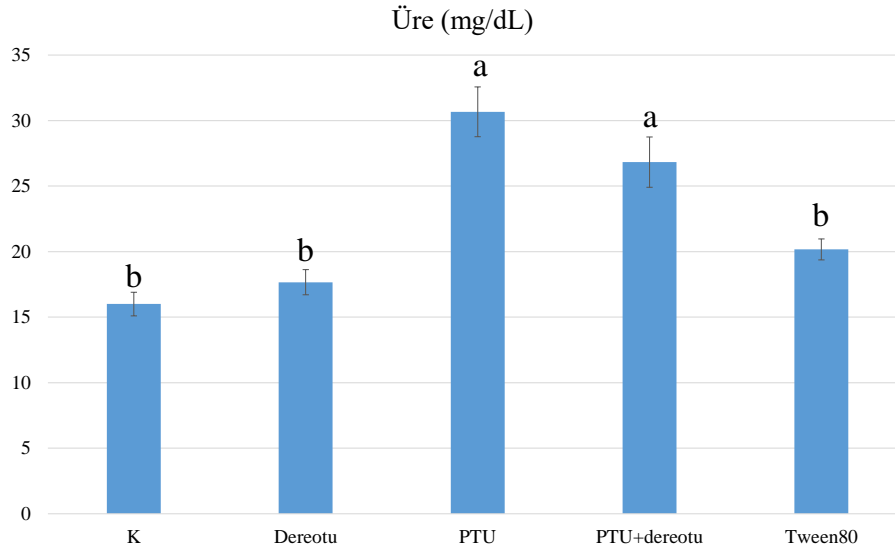
**Şekil 3.3.3.** Serum albumin değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Albumin düzeylerinin kontrol grubuna göre hipotiroid grubunda önemli ( $p<0,05$ ) artışlar gösterdiği saptandı (Şekil 3.3.3).



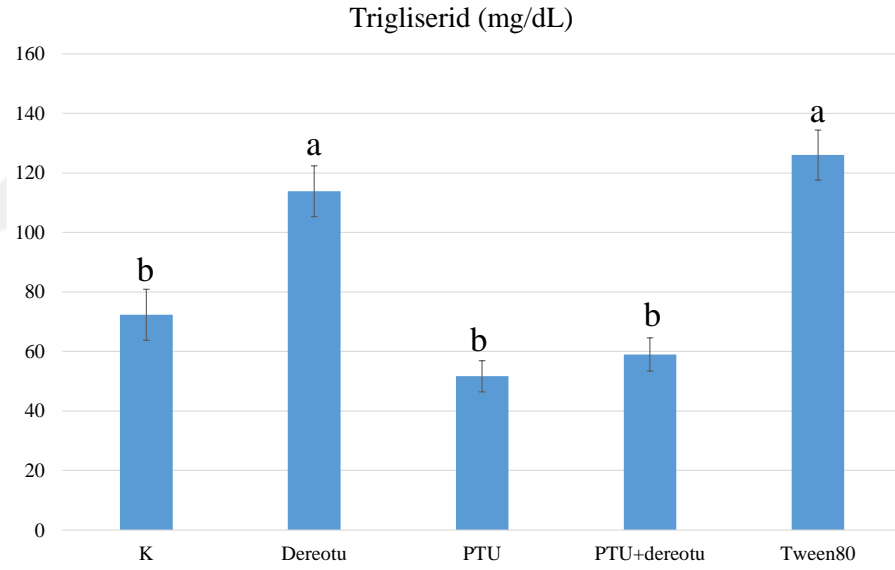
**Şekil 3.3.4.** Serum kreatinin değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Kreatin düzeylerinin kontrol grubuna göre hipotiroid+dereotu grubunda önemli ( $p<0,05$ ) artış gösterdiği belirlendi (Şekil 3.3.4).



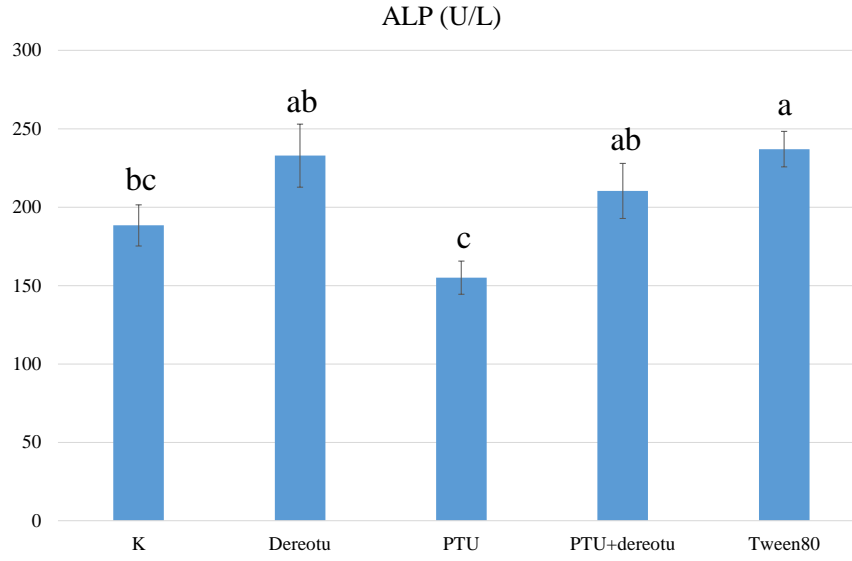
**Şekil 3.3.5.** Serum üre değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Üre düzeyleri kontrol grubuna göre hipotiroid ve hipotiroid+dereotu gruplarında daha yüksek ( $p<0,05$ ) bulundu (Şekil 3.3.5)



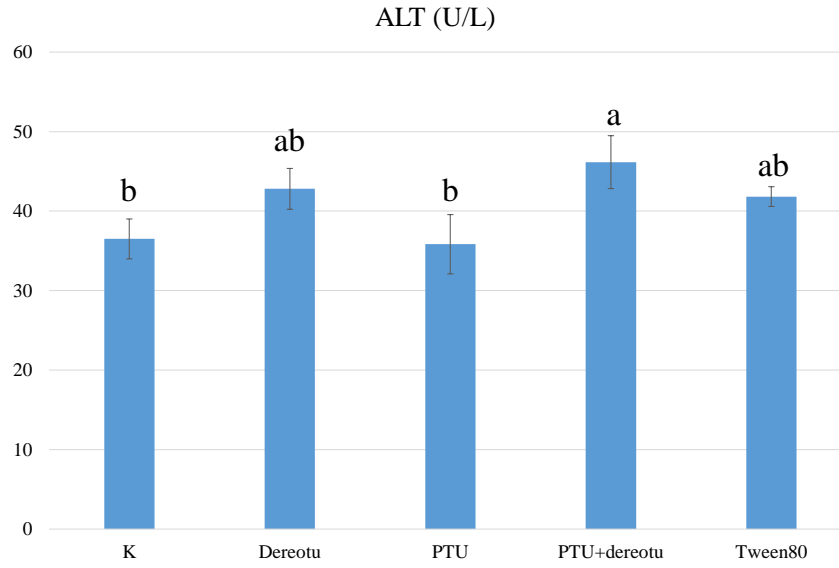
**Şekil 3.3.6.** Serum trigliserid değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Trigliserid düzeyleri, kontrol grubuna göre dereotu ve Tween-80 gruplarında artış ( $p<0,05$ ) gösterdi (Şekil 3.3.6).



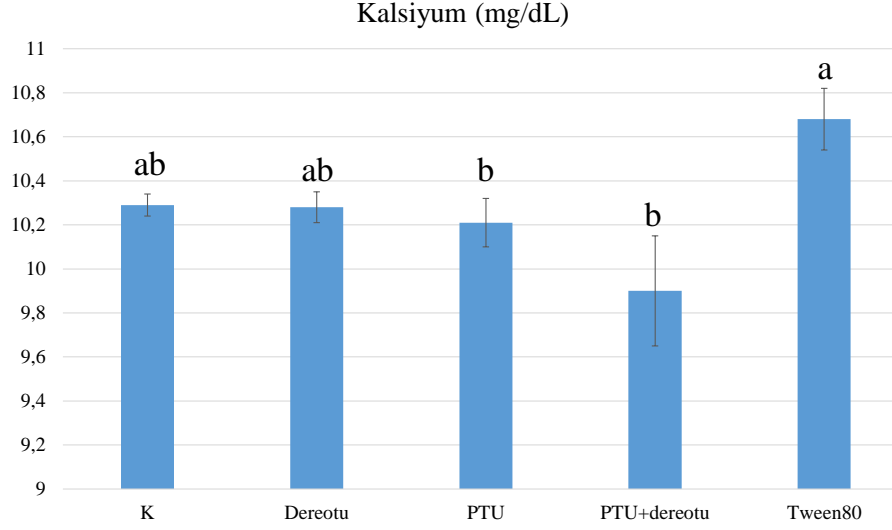
**Şekil 3.3.7.** Serum ALP değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

ALP aktivitelerinde hipotiroidi grubunda azalma ve Tween 80 grubunda artış ( $p<0,05$ ) olduğu gözlemlendi (Şekil 3.3.7).



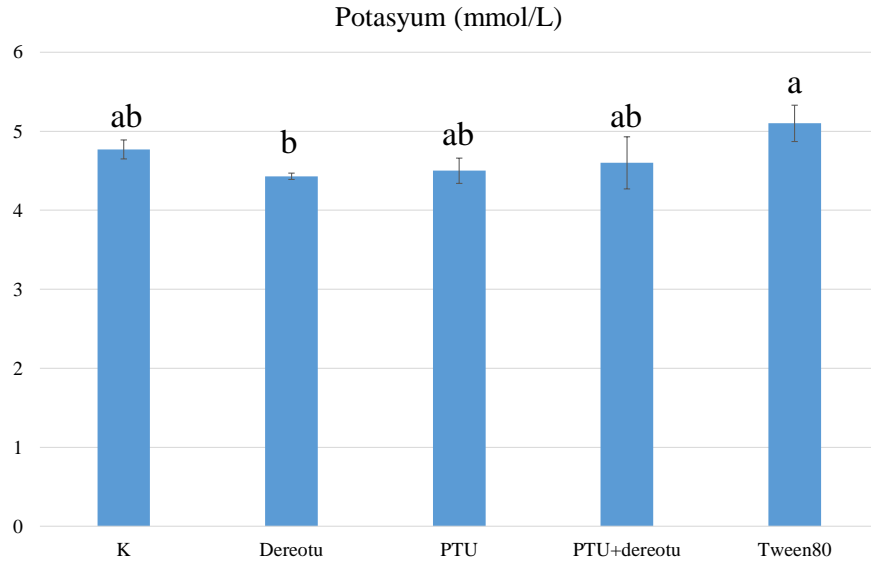
**Şekil 3.3.8.** Serum ALT değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

ALT aktiviteleri kontrol grubuna göre hipotiroid+dereotu grubunda kontrollere göre daha yüksek ( $p<0,05$ ) bulundu (Şekil 3.3.8).



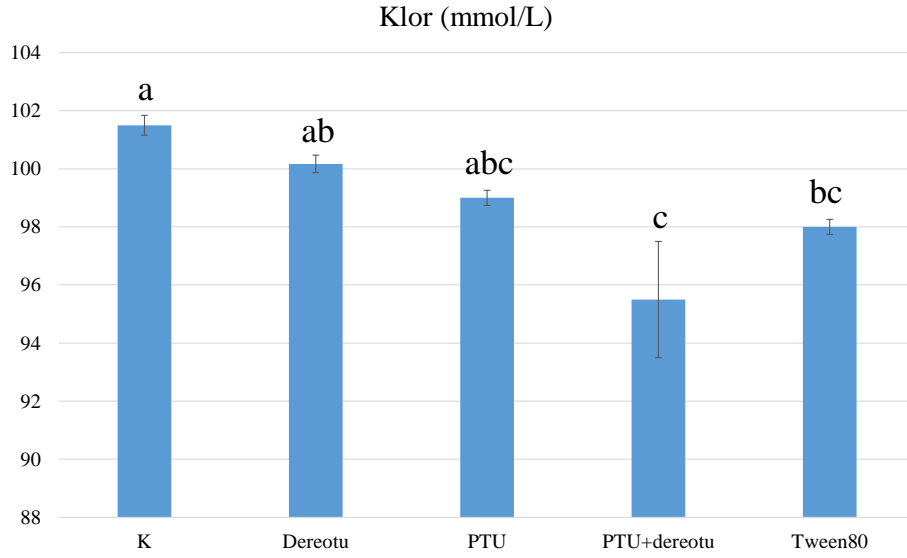
**Şekil 3.3.9.** Serum kalsiyum değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Kalsiyum düzeylerinin hipotiroid ve hipotiroid +dereotu gruplarına göre Tween80 grubunda daha yüksek ( $p<0,05$ ) olduğu görüldü (Şekil 3.3.9).



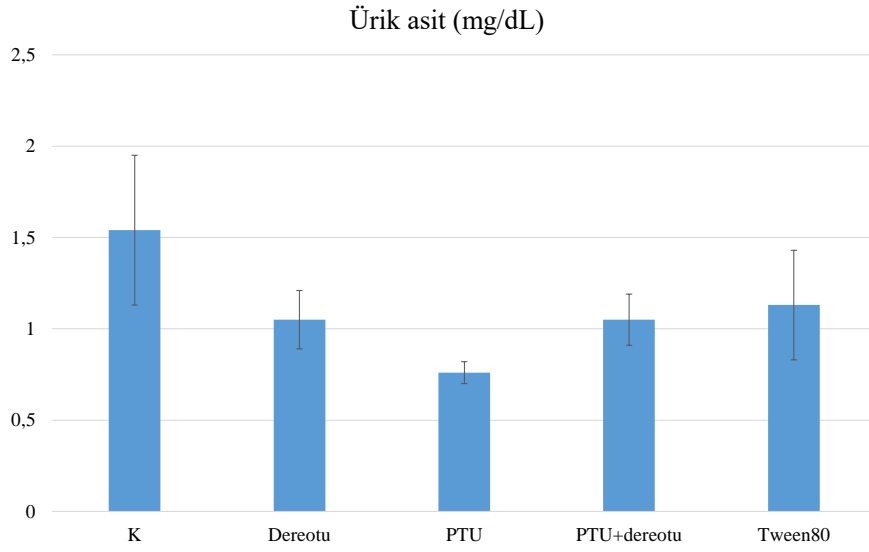
**Şekil 3.3.10.** Serum potasyum değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

Potasyum düzeylerinin dereotu uygulanan gruba göre Tween-80 grubunda artış ( $p<0,05$ ) gösterdiği belirlendi (Şekil 3.10).

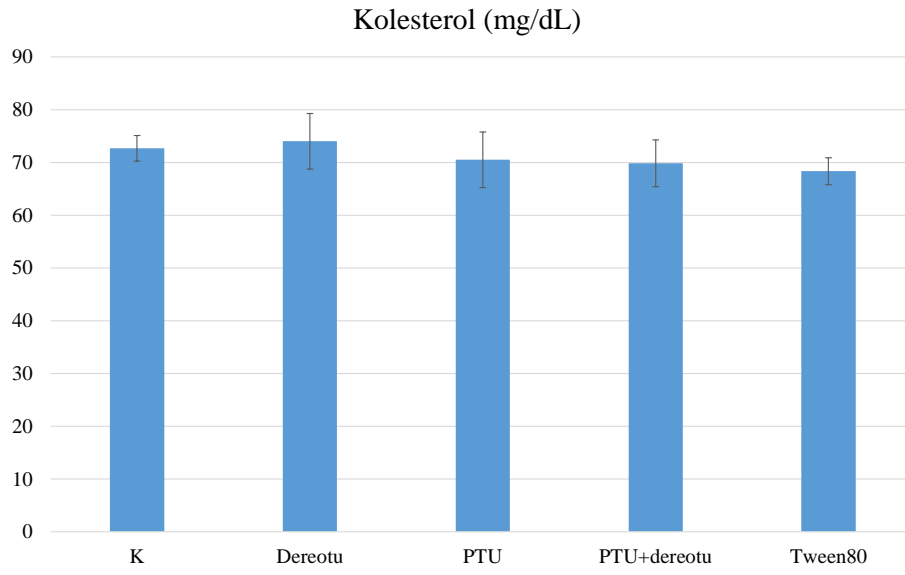


**Şekil 3.3.11.** Serum klor değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

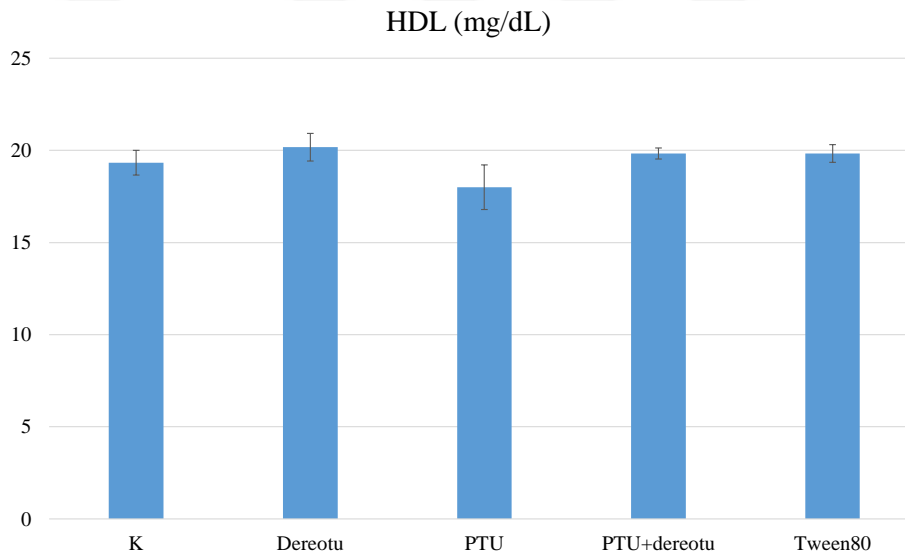
Klor düzeyleri en düşük hipotiroid+dereotu grubunda ( $p < 0,05$ ) saptandı. (Şekil 3.3.11).



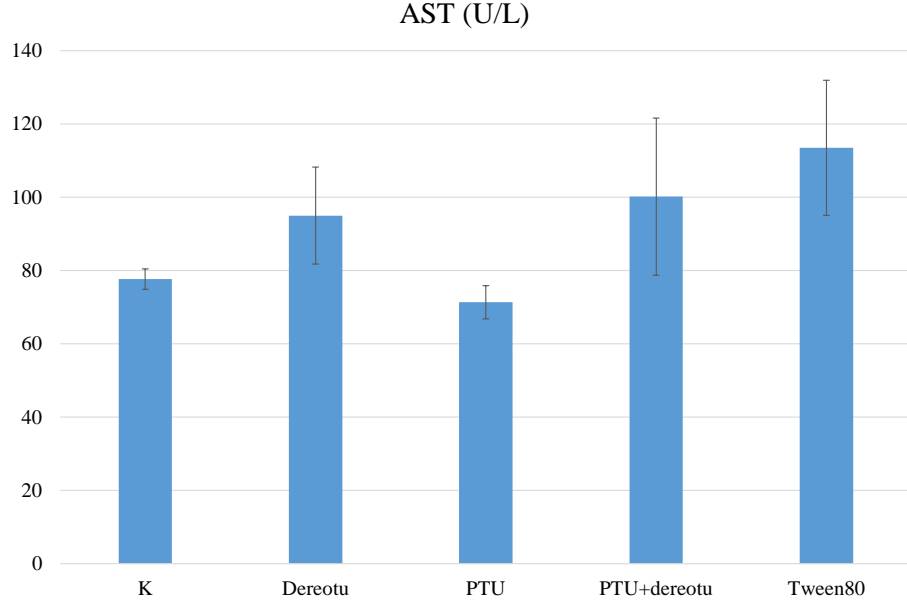
**Şekil 3.3.12.** Serum ürik asit değerlerinin gruplara göre düzeyleri.



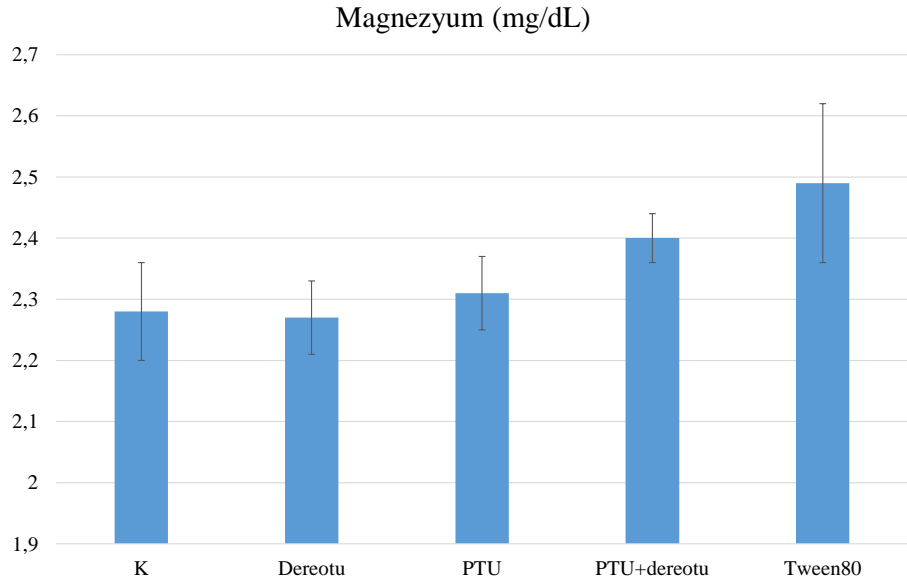
Şekil 3.3.13 Serum kolesterol değerlerinin gruplara göre düzeyleri.



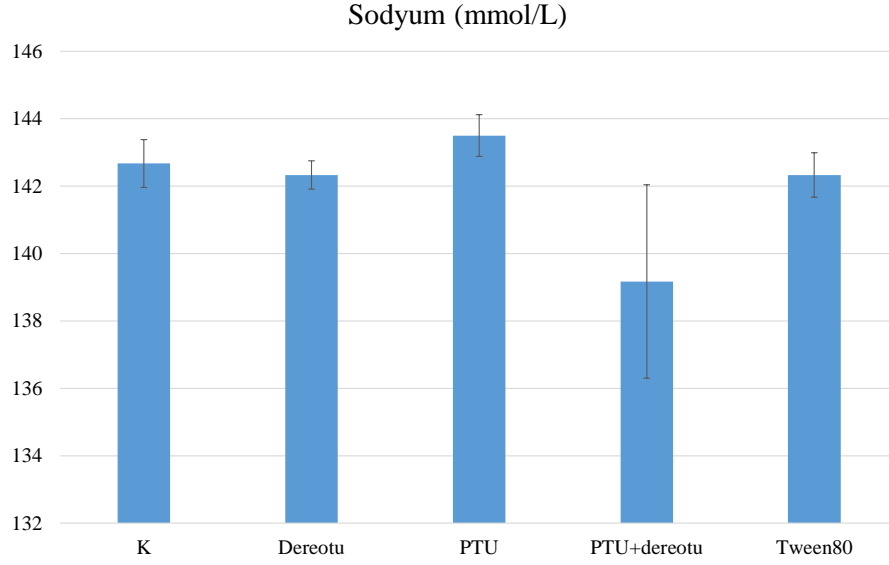
Şekil 3.3.14. Serum HDL değerlerinin gruplara göre düzeyleri.



Şekil 3.3.15. Serum AST değerlerinin gruplara göre düzeyleri.



Şekil 3.3.16. Serum Magnezyum değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

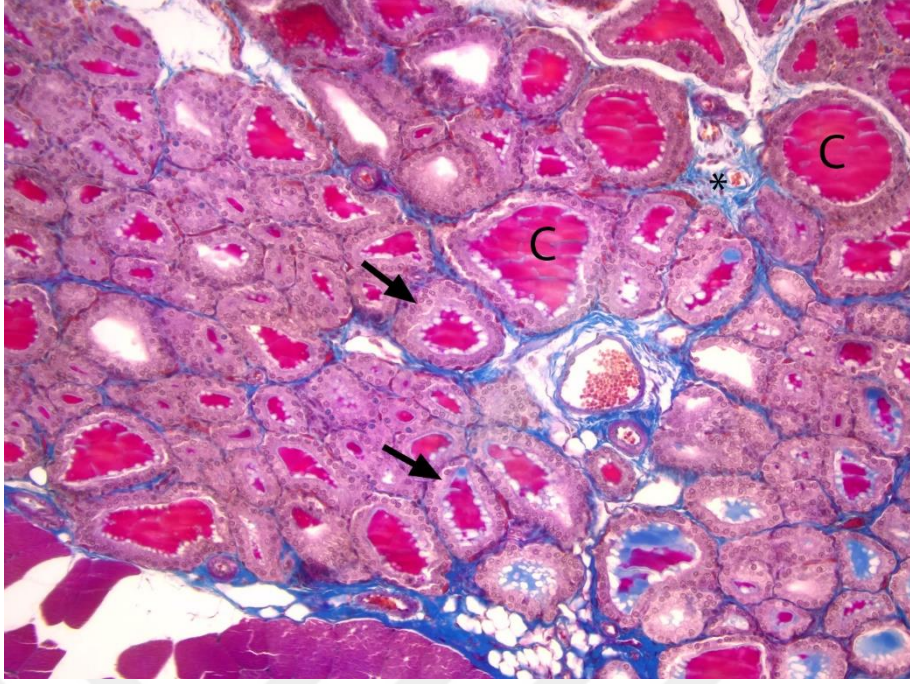


**Şekil 3.3.17.** Serum sodyum değerlerinin gruplara göre düzeyleri.

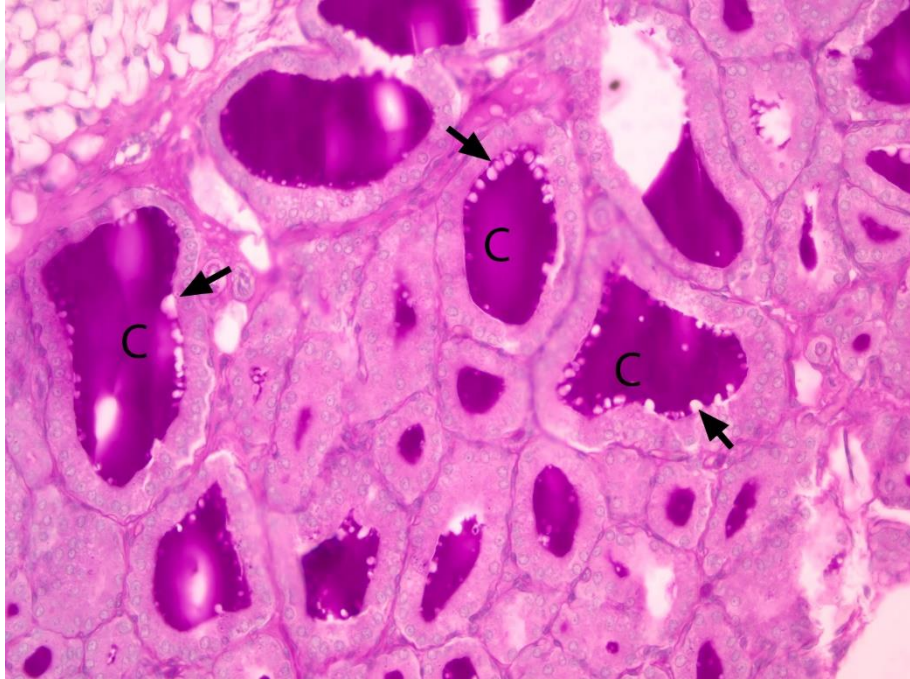
Ürik asit, kolesterol, HDL, magnezyum, sodyum düzeylerinde ve AST aktivitesinde gruplar arası istatistiksel fark olmadığı ( $p>0,05$ ) saptandı (Şekil 3.3.12-17).

### **3.4. Histolojik Bulgular**

Kontrol grubuna ait kesitlerin incelenmesi sonucunda tiroid dokusunun foliküllerden, foliküller arası bağ dokusundan ve bağ dokuda yerleşim gösteren interfoliküler hücrelerden oluştuğu görüldü. Periferde yerleşen foliküllerin merkezi foliküllere nazaran daha geniş oldukları dikkati çekti. Foliküllerin içini çoğunluğunu kübik yer yer prizmatik şekilli hücrelerin döşediği ve bu hücrelerin çekirdeklerinin yuvarlak ve merkezi yerleşimli oldukları görüldü. Kollajen ipliklerden oluşan foliküller arası bağ dokusunun oldukça ince olduğu ve bu bağ dokusunda kapillar damarların yer aldığı görüldü (Şekil 3.4.1). Foliküllerin hemen hemen tamamının lümenlerinin PAS ile güçlü reaksiyon veren kolloid ile dolu olduğu tespit edilirken folikül hücrelerinin apikaline komşu kolloid bölgelerinde kolloidin epitel hücrelerince alındığını gösteren çok sayıda vakuol dikkati çekti (Şekil 3.4.2).



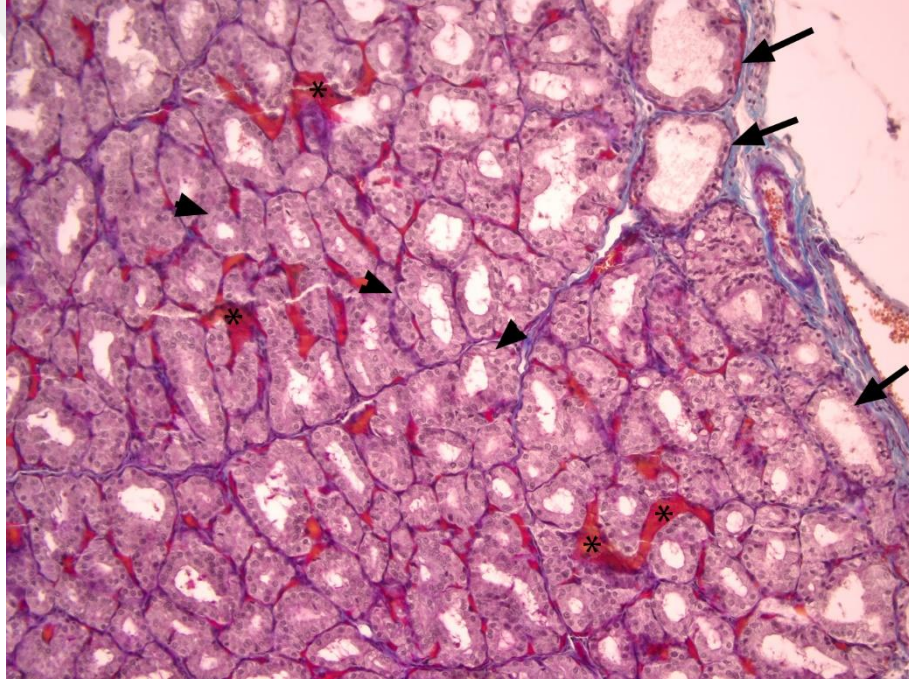
**Şekil 3.4.1.** Kontrol grubundan bir ratın tiroid dokusu kesiti. Dokunun paranzimini oluşturan foliküller (oklar) ve bu foliküllerin arasında kollajen ipliklerin oluşturduğu bağ dokusu (\*) ile foliküllerin lümenlerindeki kolloid (C) görülmekte. Üçlü boyama yöntemi. X200.



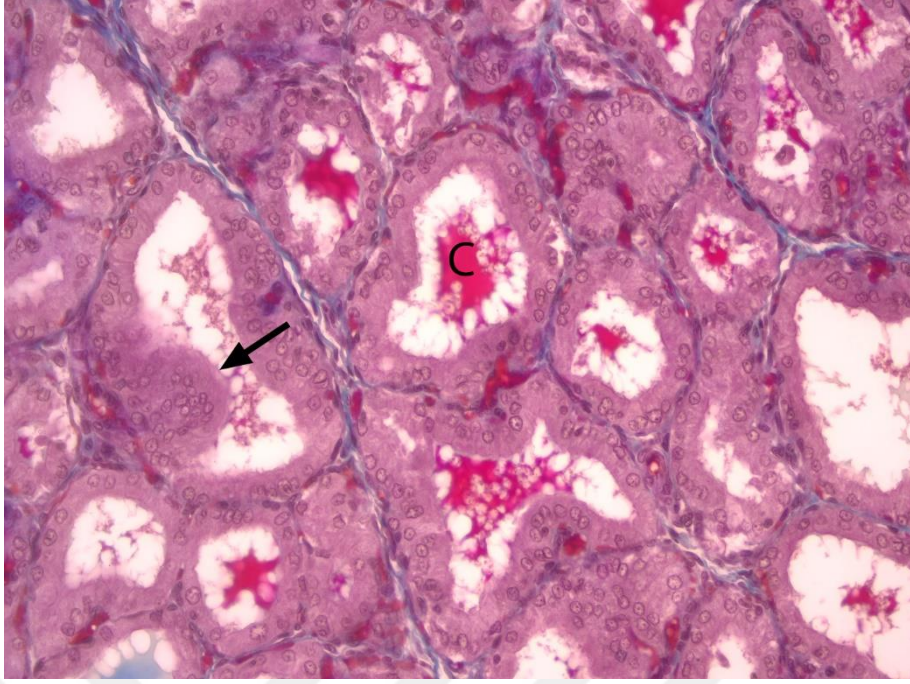
**Şekil 3.4.2.** Kontrol grubundan bir rata ait tiroid dokusu kesiti. Foliküllerin çoğunluğunun lümenlerinin PAS-pozitif kolloid ile dolu olduğu görülmekte (C). Oklar: Kolloidin epitel hücreleri tarafından hücre içine alındığını gösteren vakuoller. PAS reaksiyonu. X400.

Hipotiroidi oluşturulan ratlara ait tiroid dokusu kesitlerinde ise yine paranzimin foliküllerden oluştuğu görüldü. Kontrol grubuna nazaran daha düzensiz şekillerde

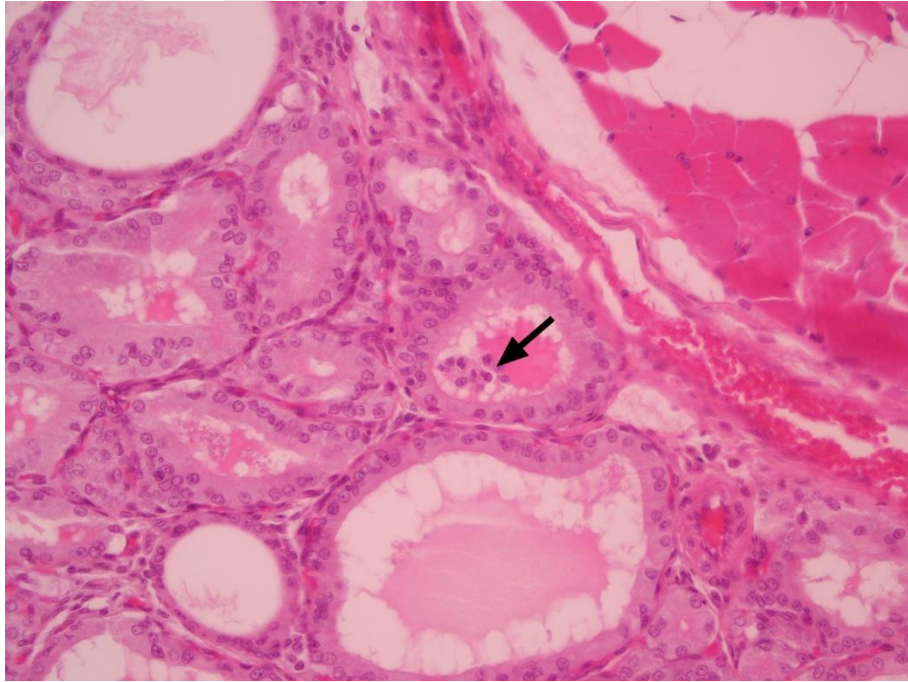
izlenen foliküllerden periferal yerleşimli ve daha geniş olanlarının içini döşeyen epitel hücrelerinin yassı-kübik olduğu görülürken özellikle merkezi yerleşimli ve daha küçük olan foliküllerin içini döşeyen kübik-prizmatik epitel hücrelerinin ise boyutlarının oldukça artmış olduğu dikkati çekti. Bağ dokusu ve interfoliküler hücrelerin kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenirken özellikle kapillar damarlardaki artış belirgindi (Şekil 3.4.3). Yer yer hiperplazinin izlendiği söz konusu bu hücrelere ait çekirdeklerin boyutlarının da hücre boyutlarıyla uyumlu olarak artmış olduğu, büyüklüklerinin birbirinden farklı olduğu ve bazılarının konturlarının da düzgün olmadığı görüldü (Şekil 3.4.4). Bir kısım folikül hücresinin dejenere olarak folikül lümenine dökülmüş olduğu izlenen kesitlerde folikül lümenlerinde kolloidin belirgin bir biçimde azalmış olduğu dikkati çekti (Şekil 3.4.5). Geniş periferal foliküllerde çok az olan kolloidin merkezi foliküllerin lümeninde hemen hemen hiç olmadığı tespit edildi (Şekil 3.4.6).



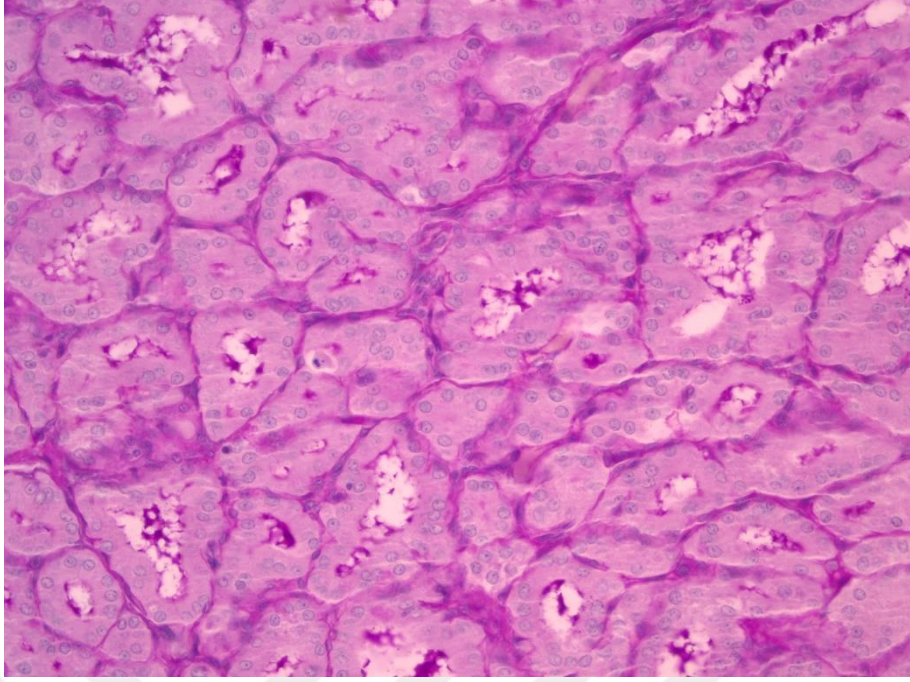
**Şekil 3.4.3.** Hipotiroidi oluşturulan gruptan bir rata ait tiroid dokusu kesiti. Paraşimi oluşturan foliküllerin kontrol grubuna göre daha düzensiz olduğu görülmekte. Oklar: Periferal yerleşimli geniş foliküller. Ok başları: Merkezi yerleşimli küçük foliküller. Üçlü boyama yöntemi. X200.



**Şekil 3.4.4.** Hipotiroidi oluşturulan gruptan bir rata ait tiroid dokusu kesiti. Ok: Hiperplazik folikül epitel hücreleri. C: Kolloid. Üçlü boyama yöntemi. X400.

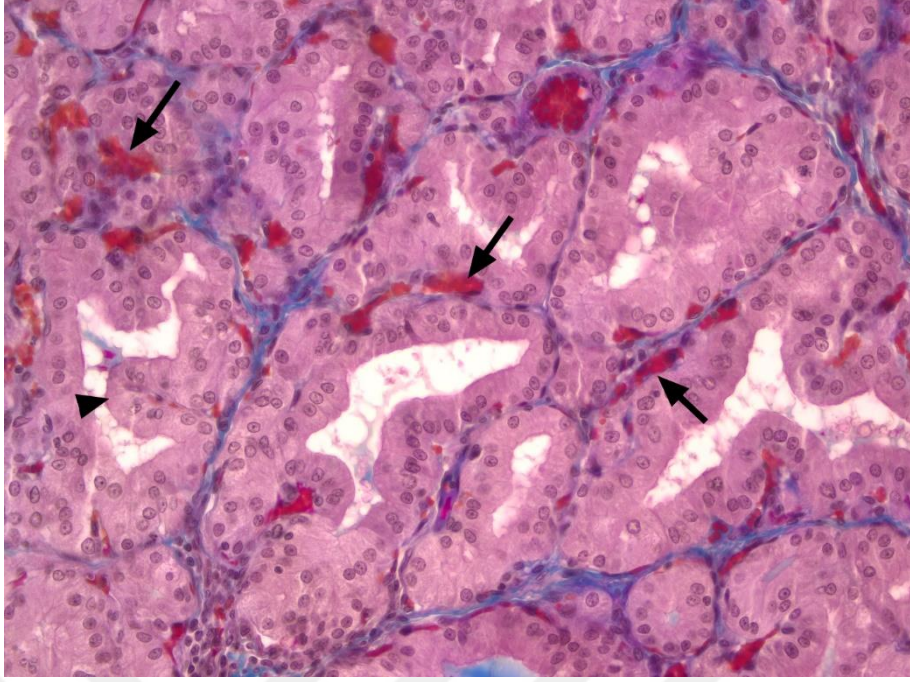


**Şekil 3.4.5.** Hipotiroidi oluşturulan gruptan bir rata ait tiroid dokusu kesiti. Ok: Folikül lümenine dökülmüş folikül epitel hücreleri. Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi. X400.

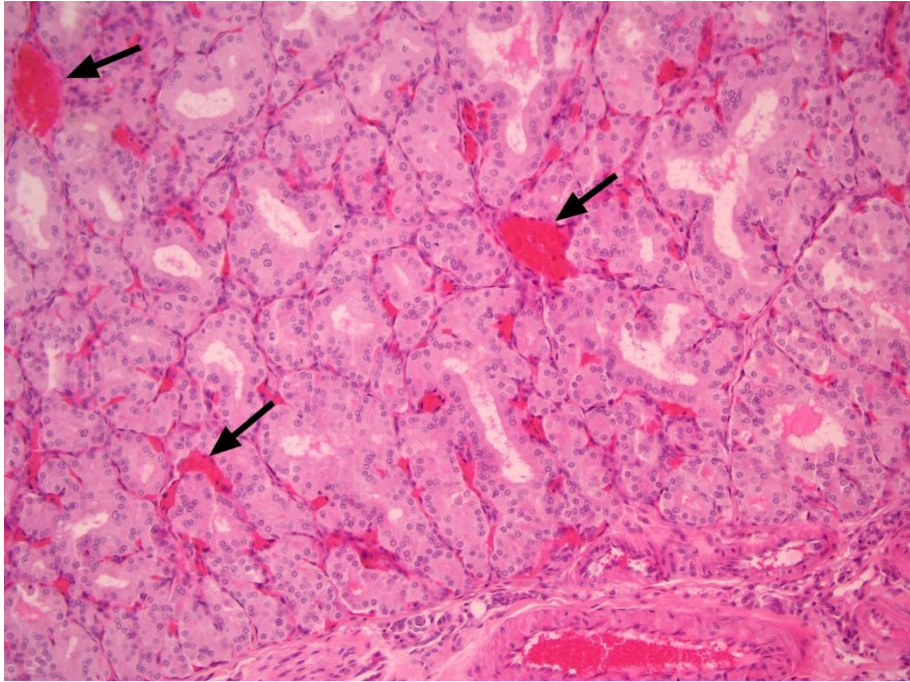


**Şekil 3.4.6.** Hipotiroidi oluşturulan gruptan bir rata ait tiroid dokusu kesiti. Foliküllerin lümenlerinde koloidin hemen hiç kalmadığı görülmekte. PAS reaksiyonu. X400.

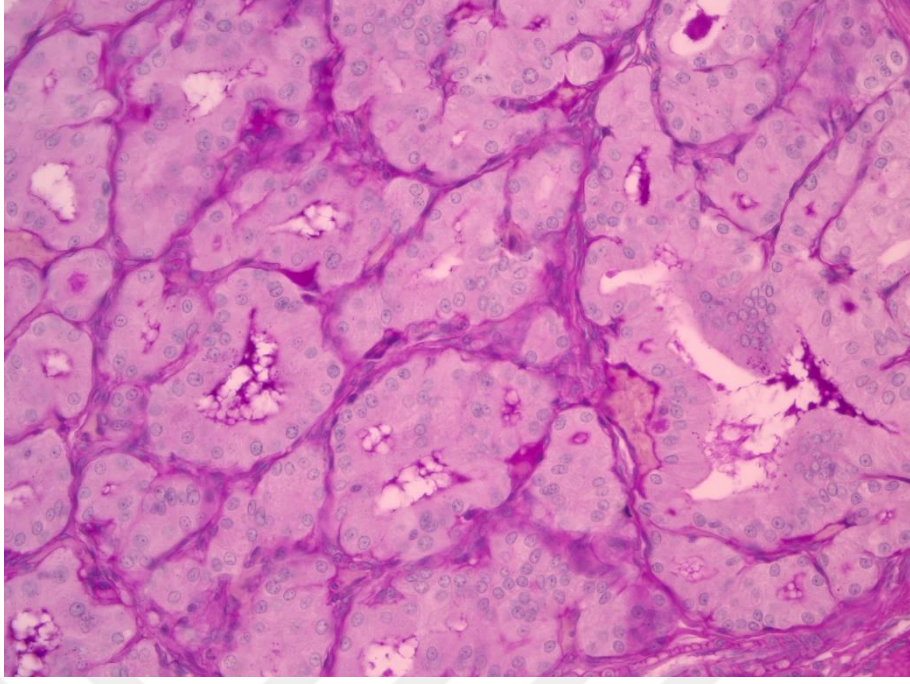
Hipotiroidi oluşturulan ve dereotu uygulanan ratların tiroid dokularının kesitleri incelendiğinde hipotiroidi bulgularının devam ettiği dikkati çekti (Şekil 3.4.7). Hipotiroidi oluşturulan ve hiçbir uygulama yapılmayan gruptaki hayvanların tiroid dokusu kesitlerine benzer şekilde düzensiz foliküller, boyutları artmış folikül hücreleri, foliküller arası bağ dokusunda artmış kapillar damarların varlığı (Şekil 3.4.8) ile folikül lümeninde azalmış hatta çoğu folikülün lümeninde hiç kalmamış kolloid bu grubun da öne çıkan bulguları olarak dikkati çekti (Şekil 3.4.9).



**Şekil 3.4.7.** Hipotiroidi oluşturulan ve dereotu uygulanan gruba ait bir rattan alınan tiroid dokusu kesiti. Hipotiroidi bulgularının devam ettiği ve foliküller arası bağ dokusunda kapillar damarların (oklar) artmış olduğu görülmekte. Ok başı: Hiperplazik folikül epitel hücreleri. Üçlü boyama yöntemi. X400.

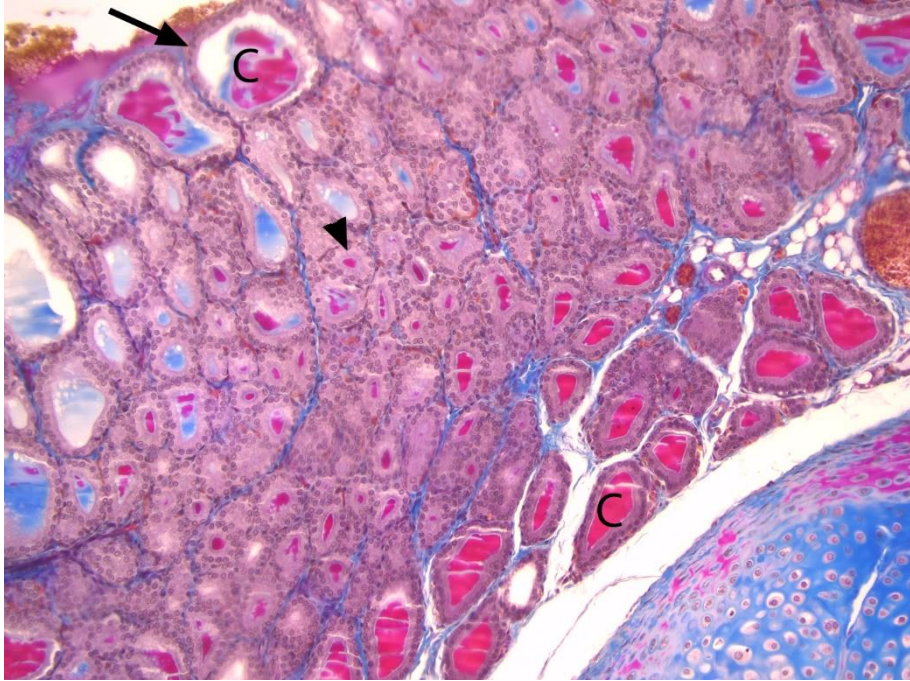


**Şekil 3.4.8.** Hipotiroidi oluşturulan ve dereotu uygulanan gruba ait bir rattan alınan tiroid dokusu kesiti. Hipotiroidi bulgularının devam ettiği ve foliküller arası bağ dokusunda kapillar damarların (oklar) artmış olduğu görülmekte. Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi. X200.

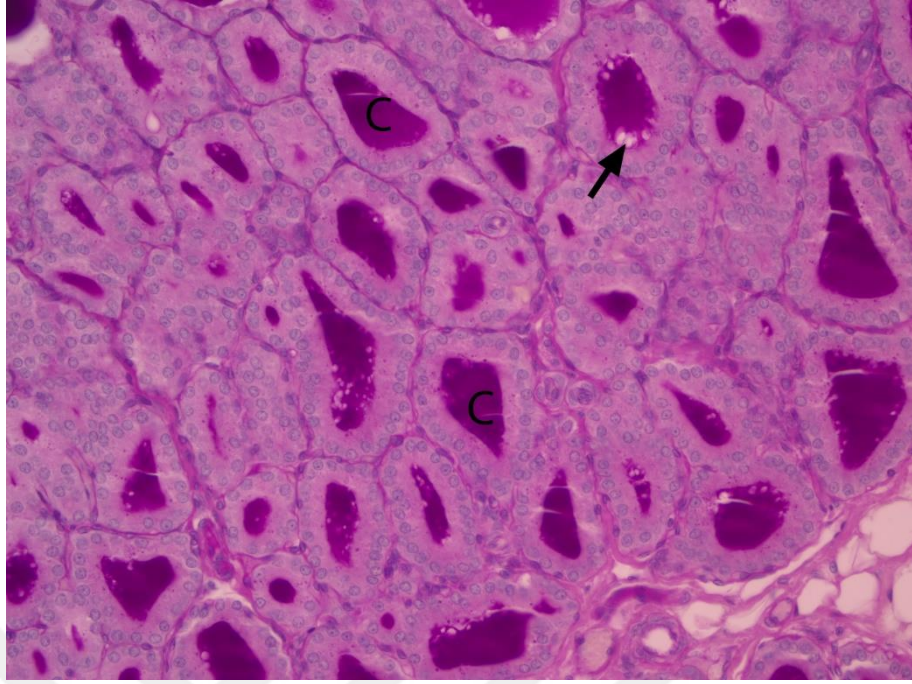


**Şekil 3.4.9.** Hipotiroidi oluşturulan ve dereotu uygulanan gruba ait bir rattan alınan tiroid dokusu kesiti. Hipotiroidi bulgularının devam ettiği ve foliküllerin lümenlerinde koloidin hemen hiç kalmadığı görülmekte. PAS reaksiyonu. X400.

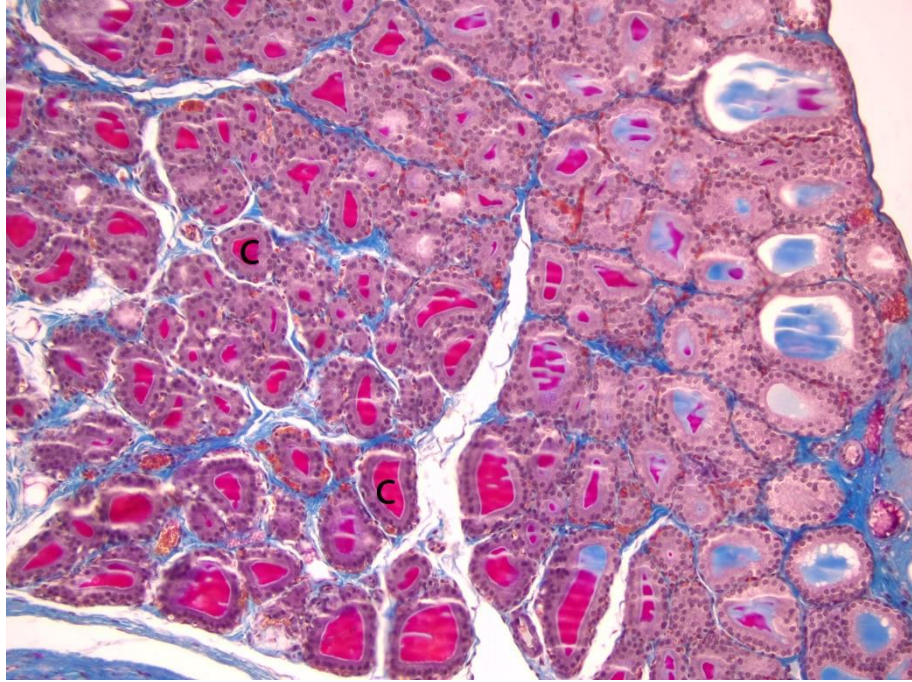
Tween 80 (Şekil 3.4.10 ve 11) ve sadece dereotu uygulanan (Şekil 3.4.12 ve 13) gruplardaki hayvanlara ait tiroid dokusu kesitlerinin görünümünün kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü.



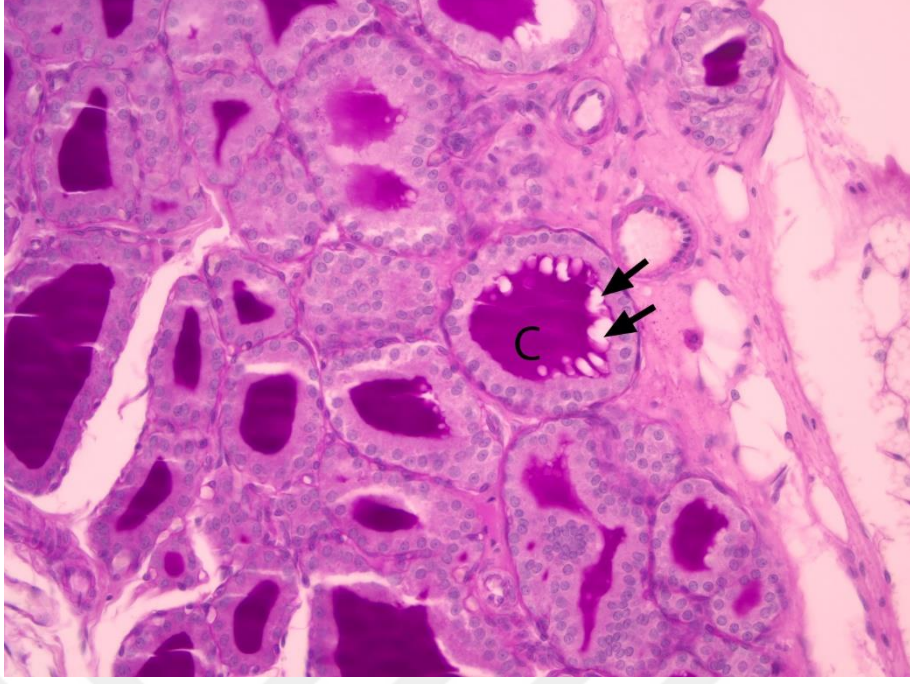
**Şekil 3.4.10.** Tween 80 verilen gruba ait bir rattan tiroid dokusu kesiti. Dokunun paransiminin kontrol grubuna benzediği görülmekte. C: Kolloid. Ok: Periferal yerleşimli geniş foliküller. Ok başı: Merkezi yerleşimli küçük folikül. Üçlü boyama yöntemi. X200.



**Şekil 3.4.11.** Tween 80 verilen gruba ait bir ratın tiroid dokusu kesiti. Kontrol grubuna benzer şekilde foliküllerin çoğunun lümenlerinin PAS-pozitif kolloid ile dolu olduğu görülmekte (C). Ok: Kolloidin epitel hücreleri tarafından hücre içine alındığını gösteren vakuoller. PAS reaksiyonu. X400.



**Şekil 3.4.12.** Sadece dereotu verilen gruba ait bir ratın tiroid dokusu kesiti. Dokunun paransiminin kontrol grubuna benzediği görülmekte. C: Kolloid. Üçlü boyama yöntemi. X200.



**Şekil 3.4.13.** Sadece dereotu verilen gruba ait bir ratın tiroid dokusu kesiti. Kontrol grubuna benzer şekilde foliküllerin çoğunun lümenlerinin PAS-pozitif kolloid ile dolu olduğu görülmekte (C). Oklar: Kolloidin epitel hücreleri tarafından hücre içine alındığını gösteren vakuoller. PAS reaksiyonu.X400.

#### 4. TARTIŞMA

Dereotu alternatif tıpta birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir bitkidir. Antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidatif, lipid ve kolesterol düşürücü etkileri olan dereotu (Chahal ve ark 2017), halk arasında tiroid fonksiyon bozukluklarında sıkça kullanılmasına karşın, etkinliği konusunda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Nitekim hipo- ve hipertiroidizm durumlarının her ikisinde de halkın ayırım yapmaksızın dereotu kullanımına başvurduğu bilinmektedir.

Tiroid hormon düzeyleri üzerine en etkili bileşikler arasında flavonoidler, kumarinler, alkaloidler, mineraller, terpinen, gama-terpinen ve limonen gibi uçucu yağ bileşenleri ve tiroid peroksidazını inhibe ederek tiroidi doğrudan etkileyen ve tiroid hormonlarının serum seviyelerini değiştiren antioksidan bileşikler sayılabilir (Alebrahim-Dehkordy ve ark 2018). Adı geçen bileşiklerin bir kısmını önemli oranda içermesi açısından dereotunun tiroid hormonların fonksiyon bozukluklarında etkin bir rol alabileceği beklenebilir. Bu çalışmayla da deneysel hipotiroidi oluşturulan ratlarda tiroid hormon düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerle, tiroid dokusu histolojisinde meydana gelebilecek değişimlerin ve dereotu alkolik ekstraktının ilgili parametrelere etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Birincil bez yetmezliği ya da hipotalamus veya hipofiz bezi tarafından yetersiz tiroid bezi uyarımı sonucu ortaya çıkan hipotiroidizm, tiroidin vücudun ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kadar tiroid hormonu üretememesi ve kan dolaşımına yeterince verilememesi olarak ifade edilir. Tiroid fonksiyonunun en iyi laboratuvar değerlendirmesi serum TSH testi ile yapılmaktadır. Hipotiroidizmin laboratuvar bulguları, düşük serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri ile bu düzeylerin karşılanabilmesi için salgılanan yüksek düzeyde TSH konsantrasyonu ile karakterizedir (Chaker ve ark 2017).

Birçok bilimsel çalışmayla PTU uygulaması yapılan ratlarda kontrol gruplarına oranla deney gruplarında yüksek serum TSH ve düşük T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormon düzeyleri ile deneysel hipotiroidi tanısı konulmuştur (Cooper ve ark 1983, Saha ve ark 2020, Singh ve ark 2020, Şener ve ark 2006). Yapılan araştırmada da PTU uygulaması ile hipotiroidi oluşturulan ratlarda literatür verilere uygun olarak yüksek serum TSH ve

düşük T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> hormon düzeylerinin belirlenmesiyle hipotiroidi tanısının konulmasının uygun olduğu görülmüştür.

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkili çalışmalarda histolojik olarak daha çok diğer doku ve endokrin bezlerdeki değişimlerin incelendiği, tiroid dokusunun histolojik yapısında meydana gelen değişimlerle ilgili çalışmaların ise oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Kan ve Küçükkurt (2022) deneysel hipotiroidi oluşturdukları ratlarda hipotiroidizm grubunun tiroid dokusunda foliküler hiperplazide artışlar olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Yi ve ark (1997) PTU uygulaması ile hipotiroidi oluşturulan ratların tiroid dokusunun foliküler epitel hipertrofisi ve hiperplazisi ile birlikte folikül alanında bir artış gözlendiğini, foliküler lümenin belirgin şekilde daraldığını ve düzensiz bir şekil aldığını belirlemişlerdir. TSH düzeylerinin yüksekliğine bağlı olarak tiroid foliküler epitelinin hipertrofisi ve hiperplazisi başka çalışmalarla da gösterilmiştir (Stübner ve ark 1987, De Sandro ve ark 1991). Yapılan çalışmada hipotiroidi oluşturulan grupların tiroid dokularının histolojik kesitlerinde paranzimi oluşturan foliküllerin düzensiz olduğu, hiperplazik folikül epitel hücrelerinin görüldüğü, folikül lümenine dökülmüş çok sayıda folikül epitel hücrelerinin varlığı ve foliküllerin lümenlerinde koloidin hemen hiç kalmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak tiroid bezinin histolojik yapısının ciddi oranda hasar gördüğü saptanarak sonuçların hipotiroidinin laboratuvar bulguları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Elde edilen histolojik bulguların hipotiroidi sonrası TSH artışı ile foliküler hücrelerin sürekli ve aşırı olarak uyarılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Halk arasında dereotunun tiroid hastalarına alternatif tedavi amacıyla kullanıldığı bilinse de bu konuda yapılan bilimsel çalışma yok denecek kadar azdır. Idiz ve ark (2018) ratlarda dereotu ekstraktının tiroid dokusu ve hormonları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; dereotunu 50, 150 ve 300 mg/kg/gün olacak şekilde 30 gün boyunca uygulamışlar ve dereotu verilen ve verilmeyen grupların T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> seviyelerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını belirlemişlerdir. Ancak araştırmacılar, 30. günde 300 mg/kg dozunun TSH seviyesinde diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan araştırmada da 300 mg/kg dereotu ekstresi uygulamasının Idiz ve ark (2018)'nin bildirimlerine paralel olarak, hipotiroidi oluşturulan gruplarda serum TSH düzeylerini önemli derecede

düşürdüğü, hatta sağlıklı grubun değerlerine yaklaştırdığı görülmüştür. Bu belirgin geri dönüşe histolojik verilerde rastlanamamış, dereotu uygulanan hipotiroidli ratların tiroid dokularının kesitleri incelendiğinde, hipotiroidli bulgularının devam ettiği dikkat çekmiştir. Bu durumun PTU'nun bu gruplarda da devam eden etkisinden kaynaklanabileceği, aynı zamanda histolojik değişimlerin gözlenmesinin zaman alabileceği ve ilerleyen süreçte laboratuvar sonuçlarına paralel histolojik bulguların izlenebileceği düşünülmüştür.

Bazal metabolizmanın düzenlenmesinde etkin hormonlar olması nedeniyle tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin canlıların canlı ağırlık artışlarını da etkilemesi beklenir. Hipotiroidizm olgularının obezite ile ilişkilendirilmesine karşın (Bastemir ve ark 2007, Verma ve ark 2008); ratlarda hipotiroidizm durumunda, fiziksel aktiviteden bağımsız olarak, enerji tüketiminin azaldığı, hipotiroidizmin şiddetli olduğu durumlarda canlı ağırlık kayıpları şekillendiği (Keçeci 1993, Pamplona ve ark 1999, Lopez-Torres ve ark 2000) bildirilmektedir. Standart rat yemi ile beslenen Wistar ırkı ratların PTU ile oluşturulan hipotiroidizm olgularında, metabolize edilebilir enerji alımlarının ve enerji tüketimlerinin azaldığı (Iossa ve ark 2001) ve PTU uygulamasının ratlarda doza bağımlı olarak canlı ağırlığı ve gıda alımını azalttığı (Nambiar ve ark 2014) belirlenmiştir. Kandır (2015) da deneysel hipotiroidi ve hipertiroidi olgularının her ikisinde de canlı ağırlık artışının kontrol gruplarından daha az olduğunu belirlemiştir. Yapılan çalışmada da yukarıdaki bulgulara benzer şekilde hipotiroidi olgularında canlı ağırlıkların kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, dereotu uygulamaları ile canlı ağırlıkların anlamlı olmamakla birlikte arttığı ve kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür.

Tiroid bezi hastalıkları dünyadaki en yaygın endokrin bozuklukları arasında diyabetten sonra ikinci sırada bulunan bir hastalıktır. Tiroid hormonları vücuttaki tüm sistemleri etkileyen hormonlar olması nedeniyle tüm hücreler tiroid hormonlarının hedefleri niteliğindedir. Organizmadaki hemen hemen tüm metabolik yollar ve özellikle karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması üzerine tiroid hormonların etkin olduğu söylenebilir.

Tiroid hormonlarının lipid kullanımını artırdığı ve bu nedenle hipotiroidizm olgularında hiperlipideminin görüldüğü bilinmektedir. Hipotiroidli hastalarda en sık görülen lipid metabolizması bozukluğu, özellikle LDL-kolesterol konsantrasyonunun

artmasından kaynaklanan hiperkolesterolemi ve trigliserid artışına bağlı hiperlipidemidir. Tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkisini lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak gösterdiği ve böylece hipotiroidizmin hiperlipidemiye neden olduğu belirtilmektedir (Duntas 2002)

Singh ve ark (2020) 30 gün boyunca PTU uyguladıkları ratlarda PTU'nun total kolesterol, TG seviyelerinde anlamlı artış ve HDL seviyelerinde azalma oluşturduğunu bildirmiştir. Badavi ve ark (2022) ise benzer uygulamalarla hipotiroidli ratlarda serum kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış, serum TG düzeylerinde ise düşüş gözlendiğini belirtmişlerdir. Dey ve ark (2022) da hipotiroidli hastalarda HDL ve toplam kolesterol seviyelerinin önemli artış gösterdiğini ve bu durumun tiroid hastalarının kalp rahatsızlıklarına yatkın olmasının arkasında yatan sebeplerden biri olabileceğini bildirmektedirler.

Bütün bunların yanında Weissel ve ark (1986) tiroidektomi yapılan hastalarda total kolesterol ve TG düzeylerinin yükselmesi beklenirken, herhangi bir değişime rastlamamışlar ve bu akut başlangıçlı tiroid hormonu tükenmesinin ardından yalnızca kademeli bir hiperkolesterolemi gelişiminin gerçekleşebileceğini ifade etmişler, özellikle TG konsantrasyonlarında gözlenen geniş dağılımın da farklılık gözlenmemesinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Lee ve ark (2014) subklinik hipotiroidli hastalarda total kolesterol, TG ve HDL düzeylerinde önemli bir değişime rastlamadıklarını bildirmişler, Kan ve Küçükkurt (2022) deneysel hipotiroidi oluşturdukları ratlarda hipotiroidli grubun kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından kontrol grubuna oranla bir farklılığın gözlenmediğini belirlemişlerdir. Najafi ve ark (2020) da deneysel hipotiroidi ve hipertiroidi oluşturulan rat modellerinde serum HDL, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde bir değişim gözlemedikleri çalışmalarında, sonuçların hipotiroidizm ve hipertiroidizm indüksiyon yöntemi, tedavi süresinin uzunluğu ve kullanılan ilaç dozu ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır.

Yapılan araştırmada da tiroid hormonlarının lipid metabolizmasına etkileri dikkate alındığında, beklenen kolesterol ve TG düzeylerindeki yükseliş ve HDL düzeylerinde düşüşün gözlenmediği görülmüştür. Elde edilen bulguların yukarıdaki bir kısım verilerle uyumlu olmasıyla birlikte, fark gözlenmemesinin Najafi ve ark (2020)'nın bildirdiği şekilde tedavi süresi, dozu ve indüksiyon yöntemindeki muhtemel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında karaciğer enzim aktivitelerinde de değişimler gözlemlendiği farklı çalışmalarla belirlenmiştir. Kadhum (2024) tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda AST ve ALT aktivitelerinin sağlıklılara göre daha yüksek olduğunu bildirmişler, Al-Sharafi ve ark (2020) da, erkek ratlarda hipertiroidi tedavisi amacıyla PTU uygulamasının iyileştirici rolünü inceledikleri çalışmalarında uygulamanın serum AST ve ALT seviyelerinde artışa yol açtığını ifade etmişlerdir. Panda ve ark (2021) da hipotiroidide AST ve ALT aktivitelerinde anlamlı bir artış görüldüğünü bildirerek bulguları desteklemişlerdir. Deneysel hipotiroidi oluşturulan ratlarda (Kan ve Küçükkurt 2022) ve köpeklerde (Afifi ve ark 2025) serum ALT, ALP ve AST aktivitelerinde yükselmeler yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Ancak hipotiroidli ratlarda ilgili enzim seviyelerinin düşüşünü (Şener ve ark 2006) ya da farklılıkların görülmediğini (Najafi ve ark 2020) bildiren çalışmalara da rastlamak mümkündür. Nitekim Najafi ve ark (2020) hipotiroidli ratlarda serum ALT, AST ve ALP aktivitelerinde bir farklılık belirleyememişler ve kontrol ve deney gruplarının düzeylerin benzerliğinin indüksiyon yöntemi, uygulama süresi ve dozu ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan araştırmada da yukarıdaki bulguların (Şener ve ark 2006, Panda ve ark 2021, Kan ve Küçükkurt 2022, Kadhum 2024, Afifi ve ark 2025) aksine serum ALP, ALT ve AST aktivitelerinde Najafi ve ark (2020)'nın bulgularına benzer şekilde hipotiroidli gruplarda kontrollere göre bir farklılık bulunamamıştır.

Messarah ve ark (2010), benzil tiyoürasil ile hipotiroidizm oluşturulan ratlarda serum glikoz değerinde anlamlı bir fark olmadığını belirlemelerine ve benzer bulguların Kan ve Küçükkurt (2022)'un verileriyle de desteklenmiş olmasına karşın, bir kısım araştırmalarda (Kour ve ark 2021, Afifi ve ark 2025) hipotiroidli köpeklerde serum glikoz düzeylerinde önemli bir yükselme gözlemlendiği ifade edilmiştir. Yapılan araştırmada glikoz düzeylerinde yukarıdaki verilere (Kan ve Küçükkurt 2022, Messarah ve ark 2010) uyumlu olarak bir değişime rastlanmamıştır.

Karaciğerin tiroid hormonlarına bağlanan bir dizi plazma proteinini sentezlediği bilinmektedir. Ayrıca hafif hipotiroidizm durumlarında bile düşük dereceli inflamasyonla birlikte inflamatuvar proteinlerde ve immüoglobulinlerde bir artışa yol açabileceği ve total protein ve albümin düzeylerinde artışa sebep olabileceği savunulmuştur. Yadav ve ark (2013) belirgin hipotiroidizmi olan hastaların özellikle

total protein ve albümin seviyelerinin de önemli ölçüde artış olduğunu ve bu nedenle hipotiroid hastalarında karaciğer fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Hipotiroidizm görülen vakalarda protein miktarının artışının yanında, özellikle albüminin hem sentez hem de yıkımı azalmakta ve yıkımdaki azalma sentezinden daha fazla azalması sonucu albüminde de artış görüldüğü ifade edilmektedir (İlicin ve ark 2003). Yapılan çalışmada da her ne kadar karaciğer enzimleri açısından hipotiroidli ratlarda bir farklılık gözlenirse de serum total protein ve albumin düzeylerinde hipotiroidi grubundaki artışın yukarıdaki bulgularla (İlicin ve ark 2003, Yadav ve ark 2013) uyumlu olduğu görülmüş ve uygulama sürelerine bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarında da değişimler görülebileceği öngörülmüştür.

Hipotiroid olgularının böbrek fonksiyonları üzerine etkileri arasında, su ve elektrolit metabolizması ile glomerüler ve tübüler fonksiyonlarda gözlenen dikkate değer değişiklikler sayılabilir (Gillum ve ark 1987, Montenegro ve ark 1996). Böbrek kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında bir azalmaya yol açan hipotiroidizm ayrıca oral su aşırı yükünün atılamamasına yol açar (Liu ve ark 1990). Birincil hipotiroidizm olgularında serum üre ve kreatininin düzeylerinin geri dönüşümlü olarak yükseldiği bildirilmiştir (Kreisman ve Hennessey 1999, Karanikas ve ark 2004, Salama ve ark 2013, Xiu ve ark 2017). Hipotiroidi durumlarında özellikle serum üre ve kreatinin düzeylerinde gözlenen yükselme glomerular filtrasyon hızının azalması ile ilişkilendirilmiştir (Nakahama ve ark 2001). Nitekim Saini ve ark (2012) da hipotiroidili hastalarda serum üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin kontrollere göre önemli düzeyde yüksek bulunduğunu, hipotiroidinin böbrek fonksiyonunun biyokimyasal parametrelerinde önemli ölçüde bozulmalara yol açtığını ifade etmişler ve bu tür hastalarda böbrek fonksiyonunun da düzenli olarak izlenmesi gerektiğini önermişlerdir. Kadhum (2024) da tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda üre ve kreatinin düzeylerinin sağlıklılara göre daha yüksek olduğunu bu durumun hipotiroidizmin neden olduğu düşük glomerüler filtrasyon hızı ve renin aktivitesindeki değişikliklerle bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir. Hipotiroidli hastalarda görülen düşük renin seviyeleri sonucu, tiroid hormonlarının vasküler dirençte artışa ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açtığını ifade etmişlerdir. Hatta yapılan araştırmalarla serum kreatinin fosfokinaz enziminin subklinik ve belirgin hipotiroidi hastalarında tanı belirteci olarak kullanılabilirliği iddia edilmiştir (Mane ve Bhagwat 2011, Kaur ve ark 2015). Yapılan çalışmada da hipotiroidli gruplarda gözlenen serum

üre düzeylerinde önemli olmak üzere üre ve kreatinin düzeylerindeki artışın hipotiroidin böbrek fonksiyonları ile ilgili yukarıda bahsedilen bulguları destekler nitelikte olduğu görülmüş, hipotiroidli hastalarda böbrek fonksiyonlarının da düzenli takibinin faydalı olabileceği görüşü desteklenmiştir.

Organizmadaki mineral madde ve iz elementler biyolojik fonksiyonlarının yanında, sayısız enzimin yapısına katılarak da birçok molekülün fonksiyonlarının yerine getirilmesinde büyük öneme sahiptirler. Baltacı ve ark (2013) hipotiroidizm oluşturulan ratlarda PTU verilen grupta kalsiyum seviyelerinde bir azalma olduğunu, ancak magnezyum seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Yamasaki ve ark (2002) da ratlara 7 haftalıktan başlayarak 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla PTU uygulamalarının sodyum ve potasyum seviyelerinde anlamlı bir değişime yol açmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada da Baltacı ve ark (2013)'nin bulgularına uyumlu olarak anlamlı olmamakla birlikte serum kalsiyum düzeylerine hipotiroidli ratlarda düşüş gözlenmiş, magnezyum düzeyleri açısından bir farklılığa rastlanmamıştır. Ayrıca gruplar arası sodyum ve potasyum düzeylerinde bir farklılığın gözlenmemesinin Yamasaki ve ark (2002)'nin bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Dereotunun tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum biyokimyasal parametrelerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sınırlı olması nedeniyle farklı hastalık ve metabolik bozuklukların tedavisinde kullanılan dereotu uygulamalarının sonuçları da değerlendirilmeye alınmıştır. Rebin ve ark (2024) tarafından dereotu etanol ekstraktının yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde total kolesterol, trigliserid, HDL ve ALT değerlerini düşürdüğü tespit edilirken, sağlıklı farelere göre trigliserid, AST ve ALT değerlerinde belirgin bir farklılığa rastlanmadığı görülmüştür. Mousavi ve ark (2022) dereotu uygulamasının serum kolesterol, trigliserid, HDL ve glikoz düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını doza bağlı değişimlerin gözlenebileceğini ifade etmişlerdir.

Panda (2008) dereotunun kortikosteroidle indüklenmiş diabetes mellitus üzerine etkisi ve tiroid hormonlarının katılımı ile yaptığı çalışmada; dereotu ekstraktının üç farklı dozundan (50, 100 ve 200 mg/kg) 100 mg/kg'ın serum glikoz konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, en yüksek dozun hepatotoksik ve hiperglisemik olduğunu belirtmiştir.

Yapılan araştırmada total kolesterol düzeylerine dereotu uygulamasının Mousavi ve ark (2022)'nin bulgularına benzer şekilde sağlıklı gruplarda herhangi bir değişime yol açmadığı, benzer bulguların hipotiroidli gruplarda da gözlendiği belirlenmiştir. Trigliserid düzeyleri açısından sağlıklı ve hipotiroidli gruplarda farklı etkiler gösterdiği, yukarıdaki bir kısım bildirimlerin aksine sağlıklı gruplarda düzeylerin artışına sebep olurken, hipotiroidli gruplarda herhangi bir değişime yol aamadığı gözlenmiştir. Elde edilen farklılıkların Goodarzi ve ark (2016)'nin bildirdiği gibi dereotunun farklı bölgelerdeki kimyasal içeriğinin değişkenlik göstermesinin de etkili olabileceği düşünölmüştür.

Serum glikoz düzeylerinin de Mousavi ve ark (2022)'nin bulgularını destekler nitelikte sağlıklı ve hipotiroidli gruplarda etkisinin olmadığı görölmüştür. Anlamlı olmamakla birlikte her iki gruplarda da gözlenen glikoz düzeylerindeki kısmi artışın, dereotunun yüksek dozlarının hiperglisemik etki gösterdiğini bildiren Panda (2008)'nin bulguları ile uyumlu olduğu görölmüştür.

Korkmaz ve Koç (2021) farelerde parasetamol ile indöklenen akut toksikasyonda dereotunun koruyucu etkilerini araştırdığı çalışmalarında dereotu verilen ve verilmeyen grupların ALT aktivitelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı belirtmişler ancak AST aktivitelerinde dereotu ekstresi verilen grupta bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer diğer bir çalışmada (Qasim ve ark 2022) dereotunun ve flavonoid özütünün parasetamol aşırı dozuna karşı AST ve ALT aktivitelerini düşürdüğu belirlenmiştir.

Ajarem ve ark (2021) dereotunun perinatal olarak nikotine maruz bırakılan farelerde karaciğer ve böbrek hasarını, oksidatif stresi ve enflamasyonu önlemesine yönelik çalışmalarında; gebeliğin 1. gününden postnatal 15. güne kadar oral gavaj yoluyla yüksek dozda dereotu ekstresi (500 mg/kg) uygulamasının dereotu verilen ve verilmeyen grupların ALT, AST, kreatinin ve üre değerlerinde anlamlı bir farka neden olmadığı belirterek dereotunun gebelerde karaciğerde önemli bir etkisinin bulunmadığını ortaya koymuşlardır.

El-Maghraby ve ark (2010) dereotu ekstraktı uygulamalarının bir insektisid olan deltametrin uygulanan ratlarda gözlenen yüksek AST, ALT ve ALP aktivitelerini düşürücü etki gösterdiğini ancak dereotu uygulamasının kontrol grupları ile

karşılaştırıldığında, bu enzimlerin aktivitelerinde herhangi bir değişime yol açmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmada dereotu ekstraksiyonunun uygulamalarının yukarıdaki birçok araştırmaya benzer şekilde (Ajarem ve ark 2021, El-Maghraby ve ark 2010), sağlıklı gruplarda ALT, AST ve ALP aktiviteleri ile üre, ürik asit ve kreatinin düzeyleri (Ajarem ve ark 2021) açısından bir değişime yol açmadığı görülmüştür. Bu nedenle karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından dereotunun önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca hipotiroidli gruplarda dereotu uygulamasının ALT ve ALP aktivitelerini artııcı etkisinin gözlemlendiği saptanmış, dereotunun yüksek dozlarının hepatotoksik olabileceği görüşünü (Panda 2008) destekler nitelikte olduğu görülmüş ancak hipotiroidli hastalardaki etkilerinin incelendiği çalışmalara rastlanmadığı için bulgular değerlendirilememiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTU uygulamalarıyla ratlarda deneysel hipotiroidi oluşumunun tiroid hormon düzeyleri, bazı biyokimyasal parametreler ve tiroid dokusu histolojisinde meydana gelebilecek değişimler ile dereotu uygulamalarının bu parametrelere etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada;

1. PTU uygulamaları sonucu yüksek TSH ve düşük T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> hormon düzeyleriyle hipotiroidi oluşumunun elde edilen histolojik verilerle de desteklenebilir nitelikte olduğu;
2. Hipotiroidli gruplarda lipid parametreleri ve karaciğer enzimleri açısından bir farklılık gözlenmezken, serum total protein ve albümin düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu;
3. Böbrek fonksiyonlarının önemli biyobelirteçlerinden olan serum üre düzeylerinde anlamlı olmak üzere üre ve kreatinin düzeylerinin hipotiroidli gruplarda yüksek bulunmasının, bu tür hastaların böbrek fonksiyonları açısından da izlenmesi gerekliliğini ortaya koyduğu;
4. Dereotu ekstraktı uygulamalarının TSH ve T<sub>4</sub> düzeyleri açısından sağlıklı ratlarda belirgin bir etkisinin görülmemesine karşın, hipotiroidli ratlarda özellikle serum TSH düzeylerini düşürücü etkiye sahip olduğu ve hipotiroidi vakalarında tedavi amaçlı kullanımına yönelik yeni araştırmaların yapılması gerektiği;
5. Uygulanan dereotu dozunun sağlıklı ve hipotiroidli gruplarda incelenen biyokimyasal parametrelere belirgin bir etkisinin görülmemesiyle karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından güvenli nitelikte olduğu;
6. Hipotiroidli hastalarda dereotu kullanımı ile ilişkili yeterli bilimsel çalışmaya rastlanmadığı için elde edilen bulgular da dikkate alınarak farklı doz ve sürelerde uygulamaların gerçekleştirildiği yeni çalışmalara gereksinim duyulduğu sonucuna varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abbasi E, Goodarzi MT, Tayebinia H, Saidijam M, Khodadadi I, 2021. Favorable effects of *Anethum graveolens* on liver oxidative stress and cholesterol 7 alpha-hydroxylase levels in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat models. *Metabolism Open*, 12, 100140.
- Afifi MM, Saleh IA, Yehia SG, Elnour HH, 2025. Oxidative, Biochemical and Hematological Parameters Alterations in Canine Hypothyroidism. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 56(7), 1447-1456.
- Agarwal AA, 2008. Chemical composition of major essential oil of India. Published by Swaraj Herbal Plants Ltd., 281.
- Ajarem JS, Maooda SN, El-Serehy HA, Altoom N, Allam AA, Hernandez-Bautista R, Mahmoud AM, 2021. *Anethum graveolens* prevents liver and kidney injury, oxidative stress and inflammation in mice exposed to nicotine perinatally. *Coatings*, 11(7), 838.
- Alebrahim-Dehkordy E, Ansaripour S, Rafieian-Kopaei M, Saberianpour S, 2018. Effects of substances on plants' active compounds on changes in the hormone levels of the pituitary-thyroid axis in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Pharmacognosy Reviews*, 12(23), 1-6.
- Al-Marzoqi AH, Hadi MY, Hameed IH, 2016. Determination of metabolites products by *Cassia angustifolia* and evaluate antimicrobial activity. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 8(2), 25-48.
- Al-Sharafi NM, Kasim SF, Hamza FZ, 2020. Ameliorative role of PTU and rosemary leaves extract in male rats with hyperthyroidism. *EurAsian Journal of BioSciences*, 14(1), 2353-2359.
- Atmaca H, 2012. Hipotiroidizm. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 301-308.
- Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T, 2021. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6521.
- Babri RA, Khokhar I, Mahmood Z, Mahmud S, 2012. Chemical composition and insecticidal activity of the essential oil of *Anethum graveolens* L. seeds. *Science International (Lahore)*. 5(10), 453-455.
- Badar N, Arshad M, Farooq U, 2008. Characteristics of *Anethum graveolens* (Umbelliferae) seed oil: Extraction, composition and antimicrobial activity. *International Journal of Agriculture and Biology*, 10(3), 329-332.
- Badavi M, Grootveld M, Jafari F, Dianat M, Faraji Shahrivar F, 2022. Supplement therapy with apelin for improving the TSH level and lipid disorders in PTU-induced hypothyroid rats. *Biotechnology and applied biochemistry*, 69(2), 668-675.
- Bailer J, Aichinger T, Hackl G, De Hueber K, Dachler M, 2001. Essential oil content and composition in commercially available dill cultivars in comparison to caraway. *Industrial crops and products*, 14(3), 229-239.
- Baltaci AK, Mogulkoc R, Belviranlı M, 2013. Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron--their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta Clin. Croat*, 52(2), 151-156.
- Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL, 2010. Section IV; Endocrine & Reproductive Physiology, Chapter 20, The Thyroid Gland In: Ganong's Review of Medical Physiology. Ed; Ganong WF., 23rd, USA; The McGraw-Hill Companies, Inc. pp. 290-315.
- Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP, 2013. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Lancet*, 382(9889), 331-337.
- Baytop A, 1991. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 33, Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 5, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınevi. 234-238
- Baytop T, 1994. *Türkçe bitki adları sözlüğü* (Vol. 578). Turk Dil Kurumu, Birinci Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, s. 89.
- Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoğlu B, 2007. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly*. 137, 29-30

- Biesiada A, Kędra K, Godlewska K, Szumny A, Nawirska-Olszańska A, 2019. Nutritional value of garden dill (*Anethum graveolens* L.), depending on genotype. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 47(3), 784-791.
- Bota SR, Stanasel OD, Blidar CF, Serban G, 2021. Phenolic constituents of *Anethum graveolens* seed extracts: chemical profile and antioxidant effect studies. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(54B), 168-179.
- Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS, 2013. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 5(4), 1384-1416.
- Branca JJ, Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, Alessandra P, Paternostro F, 2022. The thyroid gland: a revision study on its vascularization and surgical implications. *Medicina*, 58(1), 137.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Torben J, Laurberg P, 2012. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *European journal of endocrinology*, 167(4), 483-490.
- Ceylan A, 1995. *Tıbbi Bitkiler I. 3. Baskı, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No: 312, İzmir. s.90.*
- Chahal KK, Kumar A, Bhardwaj U, Kaur R, 2017. Chemistry and biological activities of *Anethum graveolens* L.(dill) essential oil. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(2), 295-306.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP, 2017. Hypothyroidism. *Lancet* Vol:390. 1550-1562.
- Chiovato L, Magri F, Carlé A, 2019. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Advances in therapy*, 36, 47-58.
- Cook HC, 1990. Carbohydrates, In: *The Theory and Practice of Histological Techniques*, Eds. JD Bancroft and A Stewens, 3rd Edition, Avon, The Bath Press, p. 143-153.
- Cooper DS, Kieffer D, Halpern R, Saxe V, Mover H, Maloof F, Ridgway EC, 1983. Propylthiouracil (PTU) pharmacology in the rat, II. Effects of PTU on thyroid function. *Endocrinology*, 113(3), 921-928.
- Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Pajno GB, Corica D, De Luca F, Wasniewska M, 2019. Subclinical hypothyroidism in children: when a replacement hormonal treatment might be advisable. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 109.
- Culling CFA, Allison RT, Barr WT, 1985. *Cellular Pathology Technique*. London, Fourth Edition, Butterworths and Co. Ltd. p. 169.
- De Sandro V, Chevrier M, Boddaert A, Melcion C, Cordier A, Richert L, 1991. Comparison of the effects of propylthiouracil, amiodarone, diphenylhydantoin, phenobarbital, and 3-methylcholanthrene on hepatic and renal T<sub>4</sub> metabolism and thyroid gland function in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 111(2), 263-278.
- Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G, 2002. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *International journal of food microbiology*, 74(1-2), 101-109.
- Develhar M, Ousman YH, 2007. KDB. "Hypothyroidism.". *Endocrinol Metab Clin North Am*, 36(3), 595-615.
- Dey N, Ayer S, Hari R, Kamatchi C, 2022. Molecular and Biochemical Characterization of Hypothyroid Patients in Chennai. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 15(4), 2157-2169.
- Dumont J, 2011. Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. *Thyroid Disease Manager*. 16-39.
- Duntas LH, 2002. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 12(4), 287-293.
- El-Maghraby SI, Taha HA, Hassan NS, 2010. Effect of *Anethum Graveolens* L. extract on biochemical and histopathological alteration of deltamethrin in rats. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 2, 7-12.

- Elmor R, Sandulli W, Carter CA, 2017. The economic impact of changing levothyroxine formulations in difficult-to-treat hypothyroid patients: an evidence-based model. *Pharmacoeconomics*, 2(113), 2472-1042.
- Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A, 2020. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging cell*, 19(11), e13260.
- Gillum DM, Falk SA, Hammond WS, Conger JD, 1987. Glomerular dynamics in the hypothyroid rat and the role of the renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 253(1), F170-F179.
- Goodarzi MT, Khodadadi I, Tavilani H, Abbasi Oshaghi E, 2016. The role of *Anethum graveolens* L. (Dill) in the management of diabetes. *Journal of tropical medicine*. 2016(1),1098916.
- Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misischi I, Graziano F, Claudia C, Edoardo G, Vincenzo T, Papini E, 2018. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(3), 235-240.
- Hadi I, Hussein HM, 2016. Antimicrobial Activity and spectral chemical analysis of methanolic leaves extract of *Adiantum Capillus-Veneris* using GC-MS and FT-IR spectroscopy. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*, 8(3), 369-385.
- Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP, 2013. The relationship between TSH and free T<sub>4</sub> in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(7), 2936-2943.
- Hamad EHA, El-Basuony MS, Abdelkader MA, 2017. Enhancing dill (*Anethum graveolens* L.) growth and yield by NPK fertilization and some plant extracts. *International J. of Agriculture and Economic Development*, 5(2), 57-78.
- Hameed IH, Hamza LF, Kamal SA, 2015. Analysis of bioactive chemical compounds of *Aspergillus niger* by using gas chromatography-mass spectrometry and fourier-transform infrared spectroscopy. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 7(8), 132-163.
- Hamza LF, Kamal SA, Hameed IH, 2015. Determination of metabolites products by *Penicillium expansum* and evaluating antimicrobial activity. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 7(9): 194-220.
- Hassanzadeh MK, Rahimizadeh M, Vahedie L, 2000. Constituents of the essential oils of aerial parts of dill (*Anethum graveolens* L.) herb. *Orient. J. Chem*, 16(1), 29-32.
- Heber D, 2004. PDR for herbal medicines. Dill, Eds: Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, First ed: Montvale, Medical Economics Company, p. 503-504
- Hwang JH, Jung HW, Kang SY, Kang AN, Ma JN, Meng XL, Min SH, Park YK, 2018. Therapeutic effects of acupuncture with MOK, a polyherbal medicine, on PTU-induced hypothyroidism in rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(1), 310-320.
- Idiz C, Aysan E, Elmas L, Bahadori F, Idiz UO, 2018. Effectiveness of *Anethum graveolens* L. on antioxidant status, thyroid function and histopathology. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 14(4), 447.
- İlicin G, Unal S, Biberoglu K, Akalın S ve Suleymanlar G, 2003. İç Hastalıkları 2. Cilt, 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, s. 1791-95.
- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G, 2001. Fat balance and serum leptin concentrations in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25, 3, 417-25.
- İsbilir S, Sagiroglu A, 2011. Antioxidant potential of different dill (*Anethum graveolens* L.) leaf extracts. *International journal of food properties*, 14(4), 894-902.
- Jasim H, Hussein AO, Hameed IH, Kareem MA, 2015. Characterization of alkaloid constitution and evaluation of antimicrobial activity of *Solanum nigrum* using gas chromatography mass spectrometry (GC-MS). *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 7(4): 56-72.

- Kadhum NH, 2024. Biochemical and Hematological Assessment in Patients With Thyroid Dysfunction. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 7(1), 1-5.
- Kadoglidou K, Cook C, Boutsika A, Sarrou E, Mellidou I, Aidonidou C, Grigoriadis I, Angeli A, Martens S, Georgiadou V, Moysiadis T, Ralli P, Mylonas I, Tourvas N, Michailidis M, Kalivas A, Maloupa E, Ganopoulos I, Xanthopoulou A, 2023. Evaluation of a dill (*Anethum graveolens* L.) gene bank germplasm collection using multivariate analysis of morphological traits, molecular genotyping and chemical composition to identify novel genotypes for plant breeding. *PeerJ*, 11, e15043.
- Kan F, Kucukkurt I, 2022. Investigation of the effect of boron on thyroid functions and biochemical parameters in hypothyroid induced-rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(11), e23186.
- Kandır S. 2015. Ratlarda deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin kan plazmasında bazı serbest radikal ve antioksidan sistem parametreleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Karanikas G, Schütz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, Kletter K, 2004. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *American Journal of Nephrology*, 24(1), 41-45.
- Kaur GJ, Arora DS, 2010. Bioactive potential of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi* belonging to the family Umbelliferae-Current status. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), 087-094.
- Kaur V, Singh K, Verma M, 2015. Changes in biochemical markers of renal function in subclinical and overt hypothyroidism. *Int J Bioassays*, 4(4), 799-802.
- Keçeci T, 1993. Hipotiroidizmin Koyunlarda Bazı Kan ve Rumen İçeriği Metabolitleri ile Ağırlık Kazancı Üzerine Etkisi, Doktora, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Kim D, 2017. The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1949.
- Kitić N, Gočmanac IM, Kitić D, Stojiljković N, Randelović M, Miladinović B, Branković S, 2023. Effects of the ethanolic leaf extract of *Anethum graveolens* L. on contractile activity of isolated rat ileum and trachea. *Acta Medica Medianae*, 62(2), 23-30.
- Korkmaz S, Koç F, 2021. The protective effects of dill (*Anethum graveolens* L.) in paracetamol-induced acute toxication in mice. *International journal of agricultural and natural sciences*, 14(1), 47-60.
- Kour H, Chhabra S, Randhawa CS, 2021. Clinical and haemato-biochemical characteristics of hypothyroidism in canines. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 17(3), 1-5.
- Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O, 2019. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in endocrinology*, 10, 59.
- Kreisman SH, Hennessey JV, 1999. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of internal medicine*, 159(1), 79-82.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H., Andersen S, Pedersen IB, Carlé A, 2010. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 24(1), 13-27.
- Lee MW, Shin DY, Kim KJ, Hwang S, Lee EJ, 2014. The biochemical prognostic factors of subclinical hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism*, 29(2), 154-162.
- Leinen LJ, Swenson VA, Juntunen HL, McKay SE, O'Hanlon SM, Videau P, Gaylor MO, 2019. Profiling volatile constituents of homemade preserved foods prepared in early 1950s south dakota (usa) using solid-phase microextraction (spme) with gas chromatography-mass spectrometry (gc-ms) determination. *Molecules*, 24(4), 660.
- Liu XM, Bai Y, Guo ZS 1990. Study on urinary function and metabolism of water and electrolytes in primary hypothyroidism. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 29(5), 299-302.
- Liu J, Liu Y, Lin, Y, Liang J, 2019. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinology and Metabolism*, 34(3), 215-225.

- Lopez-Torres M, Romero M, Barja G, 2000. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Mol Cell Endocrinol*, 168, 1-2, 127-34.
- Luna LG, 1968. *Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Book Company; pp. 111–112
- Mahmoodi A, Roomiani L, Soltani M, Akhondzadeh Basti A, Kamali A, Taheri S, 2012. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils and extracts from *Rosmarinus officinalis*, *Zataria multiflora*, *Anethum graveolens* and *Eucalyptus globules*. *Global Veterinaria* 9 (1), 73–79.
- Mane AY, Bhagwat VR, 2011. Serum enzymes and liver function tests in thyroid disorders. *Biomedicine*, 31(4), 517-522.
- Messarrah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, El Feki A, 2010. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(3), 301-310.
- Mohammed GJ, Al-Jassani MJ, Hameed IH, 2016. Anti-bacterial, Antifungal Activity and Chemical analysis of *Punica granatum* (Pomegranate peel) using GC-MS and FTIR spectroscopy. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 8(3): 480-494.
- Monsefi M, Ghasemi M, Bahaoddini A, 2006. The effects of *Anethum graveolens* L. on female reproductive system. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(10), 865-868.
- Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González Ó, Martínez I, 1996. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of kidney diseases*, 27(2), 195-198.
- Mousavi SM, Beatriz Pizarro A, Akhgarjand C, Bagheri A, Persad E, Karimi E, Wong A, Jayedi A, 2022. The effects of *Anethum graveolens* (dill) supplementation on lipid profile and glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(21), 5705-5716.
- Najafi Z, Zarban A, Chamani E, Honarbakhsh M, Sharifzadeh G, 2020. Comparison of biochemical and oxidative stress parameters in hypo and hyperthyroid rat models. *Modern Care Journal*. 17(3), e102444
- Najaran ZT, Hassanzadeh MK, Nasery M, Emami SA, 2016. Dill (*Anethum graveolens* L.) oils. In *Essential oils in food preservation, flavor and safety*, 405-412.
- Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, Takishita S, 2001. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron*, 88(3), 264-267.
- Nambiar PR, Palanisamy GS, Okerberg C, Wolford A, Walters K, Buckbinder L, Reagan WJ, 2014. Toxicities associated with 1-month treatment with propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI) in male rats. *Toxicol Pathol*, 42, 6, 970-83.
- Orhan IE, Senol FS, Ozturk N, Celik SA, Pular A, Kan Y, 2013. Phytochemical contents and enzyme inhibitory and antioxidant properties of *Anethum graveolens* L.(dill) samples cultivated under organic and conventional agricultural conditions. *Food and chemical toxicology*, 59, 96-103.
- Osman YAH, Yaseen EM, Farag MM, 2009. Antimicrobial effect of some essential oils mixtures. *J. Appl. Sci. Res.* 5 (9), 1265–1276.
- Ozliman S, Yaldiz G, Camlica, M, Ozsoy N, 2021. Chemical components of essential oils and biological activities of the aqueous extract of *Anethum graveolens* L. grown under inorganic and organic conditions. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8, 1-16.
- Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR, Baynes JW, Romero M, Lopez-Torres M, Barja G, 1999. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radical Bio Med*, 27(7-8), 901-910.
- Panda S, 2008. The effect of *Anethum graveolens* L.(dill) on corticosteroid induced diabetes mellitus: involvement of thyroid hormones. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(12), 1695-1697.

- Panda S, Kar A, Singh M, Singh RK, Ganeshpurkar A, 2021. Syringic acid, a novel thyroid hormone receptor- $\beta$  agonist, ameliorates propylthiouracil-induced thyroid toxicity in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 35(8), e22814.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL, 2013. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *European thyroid journal*, 2(4), 215-228.
- Peerakam N, Wattanathorn J, Punjaisee S, Buamongkol S, Sirisa-ard P, Chansakaow S, 2014. Chemical profiling of essential oil composition and biological evaluation of *Anethum graveolens* L.(seed) grown in Thailand. *J. Nat. Sci. Res*, 4(16), 34-41.
- Persani L, 2012. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3068-3078.
- Qasim D, Al-Ghazali LH, Hameed RA, 2022. The antioxidant of *Anethum graveolens* (Dill) on some biochemical parameter in blood serum of male rats. *International Journal of Health Sciences*, 6(S5), 10299–10308.
- Radulescu V, Popescu ML, Ilies DC, 2010. Chemical composition of the volatile oil from different plant parts of *Anethum graveolens* L. (Umbelliferae) cultivated in Romania. *Farmacia*, 58(5), 594-600.
- Rebin HS, Zana I, Riyadh ZM, Sharmin AK, Soran QA ve Rebaz RM, 2024. *Anethum graveolens* and *Allium polyanthum* extracts suppress obesity in HFD-fed rats, *Mosul Journal of Nursing*, 12(2), 1-13.
- Ren B, Zhu Y, 2022. A new perspective on thyroid hormones: crosstalk with reproductive hormones in females. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2708.
- Rice SP, Boregowda K, Williams MT, Morris GC, Okosieme OE, 2013. A Welsh-sparing dysphasia. *The Lancet*, 382(9904), 1608.
- Ross DS, 2010. Diagnosis of and screening for hypothyroidism. *Clinical Cornerstone*, 12(1), 17-24.
- Sadeghi M, Kabiri S, Amerizadeh A, Heshmat-Ghahdarjani K, Masoumi G, Teimouri-Jervekani Z, Amirpour A, 2022. *Anethum graveolens* L. (Dill) effect on human lipid profile: An updated systematic Review. *Current Problems in Cardiology*, 47(11), 101072.
- Saha I, Chakraborty SB, Chatterjee A, Pradhan D, Chatterji U, Maiti BR, 2020. Arecoline inhibits pineal–testis function in experimentally induced hypothyroid rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 126(1), 7-16.
- Saini V, Yadav A, Arora MK, Arora S, Singh R, Bhattacharjee J, 2012. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism, A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients. *Clinical biochemistry*, 45(3), 212-214.
- 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. *Toxicology and industrial health*, 29(7), 600-608.
- Santos PA, Figueiredo AC, Lourenço PM, Barroso JG, Pedro LG, Oliveira MM, Schripsema J, Deans SG, Scheffer JJ, 2002. Hairy root cultures of *Anethum graveolens* (dill): establishment, growth, time-course study of their essential oil and its comparison with parent plant oils. *Biotechnology letters*, 24, 1031-1036.
- Sharafi SM, Rasooli I, Owlia P, Taghizadeh M, Astaneh SDA, 2010. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. *Pharmacognosy magazine*, 6(23), 147.
- Shareef HK, Muhammed HJ, Hussein HM, Hameed IH, 2016. Antibacterial effect of ginger (*Zingiber officinale*) roscoe and bioactive chemical analysis using gas chromatography mass spectrum. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(2), 20-40.
- Sharopov FS, Wink M, Gulmurodov IS, Isupov SJ, Zhang H, Setzer WN, 2013. Composition and bioactivity of the essential oil of *Anethum graveolens* L. from Tajikistan. *Int. J. Med. Arom. Plants* 3 (2), 125–130.
- Shiraki A, Tanaka T, Watanabe Y, Saito F, Akahori Y, Imatanaka N, Yoshida T, Shibutani M, 2016. Immunohistochemistry of aberrant neuronal development induced by 6-propyl-2-thiouracil in rats. *Toxicology Letters*, 261, 59-71.

- Shyu YS, Lin JT, Chang YT, Chiang CJ, Yang DJ, 2009. Evaluation of antioxidant ability of ethanolic extract from dill (*Anethum graveolens* L.) flower. *Food Chemistry*, 115(2), 515-521.
- Singh G, Maurya S, De Lampasona MP, Catalan C, 2005. Chemical constituents, antimicrobial investigations, and antioxidative potentials of *Anethum graveolens* L. essential oil and acetone extract: Part 52. *Journal of food science*, 70(4), M208-M215.
- Singh MP, Panda H, 2005. Medicinal herbs with their formulations. Daya Publishing House, Delhi, 97-408.
- Singh RK, Vishwakarma RK, Vishal MK, Goswami D, Mehta RS, 2016. Moisture dependent physical properties of dill. *Journal of Agricultural Engineering*, 53(1), 33-40.
- Singh S, Panda V, Sudhamani S, Dande P, 2020. Protective effect of a polyherbal bioactive fraction in propylthiouracil-induced thyroid toxicity in rats by modulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes. *Toxicol. Rep.* 7, 730–742
- Small E, Deutsch G, 2001. Culinary herbs for short-season gardeners. NRC Research Press. 39-41
- Stübner D, Gärtner R, Greil W, Gropper K, Brabant G, Permanetter W, Horn K, Pickardt CR, 1987. Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats separate bioeffects of TSH and iodine. *European Journal of Endocrinology*, 116(4), 537-548.
- Şener G, Şehirli Ö, Velioglu-Öğünç A, Ercan F, Erkanlı G, Gedik N, Yeğen BÇ, 2006. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism alleviates burn-induced multiple organ injury. *Burns*, 32(6), 728-736.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M, 1998. *Farmasötik Botanik*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitapları, 78.
- Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH, 2014. Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), R1-R15.
- Taylor PN, Tabasum A, Sanki G, Burberry D, Tennant BP, White J, Okosieme O, Aldridge A, Das G, 2015. Weekly intramuscular injection of levothyroxine following myxoedema: a practical solution to an old crisis. *Case reports in endocrinology*, 2015(1), 169194.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE, 2018. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316.
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C, 2006. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *New England Journal of Medicine*, 354(26), 2783-2793.
- Van der Gaag E, van der Palen J, Schaap P, van Voorthuizen M, Hummel T, 2020. A lifestyle (dietary) intervention reduces tiredness in children with subclinical hypothyroidism, a randomized controlled trial. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3689.
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauvoys V, Pohlentz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P, Barte' B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak, M, 2021. Congenital Hypothyroidism: - European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*, 31(3), 387-419.
- Vanderpump MP, 2011. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 99(1), 39-51.
- Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD, 2008. Hypothyroidism and obesity. Cause or effect? *Saudi Med J*, 29, 8, 1135-8.
- Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M, 2018. Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated. *Journal of the Endocrine Society*, 2(9), 1024-1039.
- Vokk R, Lõugas T, Mets K, Kravets M, 2011. Dill (*Anethum graveolens* L.) and parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss) from Estonia: seasonal differences in essential oil composition. *Agronomy Research*, 9(2), 515-520.

- Warrier PK, Nambiar VPK, Ramankutty C, 1994. *Indian Medicinal Plants: A Compendium of 500 Species*, Madras: Orient Longman Pvt. Ltd. p. 153.
- Weissel M, Kainz H, Hofer R, 1986. Changes in biochemical parameters during complete thyroid hormone deficiency of short duration in athyreotic patients. *J Nucl Med*, 27(10), 1528-1532.
- Wiersinga WM, 2015. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress. *European thyroid journal*, 4(3), 143-148.
- Wu Q, Rayman MP, Schomburg L, Cui B, Gao C, Chen P, Zhuang G, Zhang Z, Peng X, Li H, Zhao Y, He X, Zeng G, Qin F, Hou P, Shi B, 2015. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4037-4047.
- Wu S, Tan G, Dong X, Zhu Z, Li W, Lou Z, Chai Y, 2013. Metabolic profiling provides a system understanding of hypothyroidism in rats and its application. *PloS one*, 8(2), e55599.
- Xiu L, Zhong G, Liu D, Chen S, Liu H, Chen F, 2017. Comparative efficacy and toxicity of different species of *Sargassum* in Haizao Yuhu decoction in PTU-induced goiter rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(1), 3526186.
- Yadav A, Arora S, Saini V, Arora MK, Singh R, Bhattacharjee J, 2013. Influence of thyroid hormones on biochemical parameters of liver function: a case-control study in North Indian population. *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*, 8(1), 4-8.
- Yamasaki K, Tago Y, Nagai K, Sawaki M, Noda S, Takatsuki M, 2002. Comparison of toxicity studies based on the draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline no. 407' and the research protocol of 'Pubertal Development and Thyroid Function in Immature Male Rats' with 6-n-propyl-2-thiouracil. *Archives of toxicology*, 76, 495-501.
- Yazdanparast R, Alavi M, 2001. Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of *Anethum graveolens* leaves after the removal of furocoumarins. *Cytobios*, 105(410), 185-191.
- Yi X, Yamamoto K, Shu L, Katoh R, Kawaoi A, 1997. Effects of propylthiouracil (PTU) administration on the synthesis and secretion of thyroglobulin in the rat thyroid gland: a quantitative immunoelectron microscopic study using immunogold technique. *Endocrine Pathology*, 8, 315-325.
- Yoo WS, Chung HK, 2021. Subclinical hypothyroidism: prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinology and Metabolism*, 36(3), 500-513.

**7. EKLER**  
**EK A: Etik Kurul Kararı**



## EK B: Turnitin Raporu

### Deneyisel Olarak Hipotiroid Oluşturulan Ratlarda Dere Otu Uygulamasının Etkileri

ORJİNALLİK RAPORU

% <b>11</b>	% <b>8</b>	% <b>4</b>	% <b>4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>2</b>	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://en.ispeco.org">en.ispeco.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>7</b>	Zahra Tayarani Najaran, Mohammad K. Hassanzadeh, Maryam Nasery, Seyed Ahmad Emami. "Dill (Anethum graveolens L.) Oils", Elsevier BV, 2016 Yayın	% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	