

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı**

**DENEYSEL HİPOTİROİD OLUŞTURULAN RATLARDA
LEVOTİROKSİN UYGULAMASININ OKSİDATİF STRES VE
SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Çağlar Kaan BOZBEK**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2021
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HİPOTİROİD OLUŞTURULAN RATLARDA
LEVOTİROKSİN UYGULAMASININ OKSİDATİF STRES VE
SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Çağlar Kaan BOZBEK**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TYL-2019-9548
numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos2021
KAYSERİ**

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

Deneysel hipotiroid oluşturulan ratlarda levotiroksin uygulamasının oksidatif stres ve sitokin düzeyleri üzerine etkisiadlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan**Çağlar Kaan BOZBEK****Danışman****Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK****Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Meryem EREN**

Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK danışmanlığında **Çağlar Kaan BOZBEK** tarafından hazırlanan ‘**Deneysel Hipotiroid Oluşturulan Ratlarda Levotiroksin Uygulamasının Oksidatif Stres ve Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi**’ adlı bu çalışma jüri tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

10.08.2021

JÜRİ:

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK

Üye: Prof. Dr. Meryem EREN

Üye: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca bilgi ve birikimlerini esirgemeyerek hem ders dönemimde hem de tez çalışmamın planlanma ve uygulama aşamasında bana her türlü katkıyı sağlayan, her zaman iletişim kurabilip kıymetli tecrübelerinden faydalanabildiğim saygıdeğer danışmanım ve sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK'e saygılarımı sunarım ve teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca öneri ve yardımlarından faydalandığım kıymetli hocam Prof. Dr. Meryem EREN'e saygılarımı ileterek teşekkür ederim.

Tez çalışmamın deneysel kısmında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyerek bana her türlü desteği sağlayan Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Narin LİMAN ve Doç. Dr. Aykut GRAM'a ve Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisi değerli arkadaşım Vet. Hek. Ural KAVRAAL'a saygı ve teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince birçok fedakârlık gösterip, yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

Çağlar Kaan BOZBEK
Kayseri, Ağustos 2021

DENEYSSEL HİPOTİROİD OLUŞTURULAN RATLARDA LEVOTİROKSİN UYGULAMASININ OKSİDATİF STRES VE SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Çağlar Kaan BOZBEK

**Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2021
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK**

ÖZET

Bu çalışmada, deneysel hipotiroidizm oluşturulan ratlarda levotiroksin (L-T₄) uygulamasının, serum serbest triiyodotironin (fT₃), serbest tiroksin (fT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ile serum total antioksidan kapasite (TAK), serum total oksidan kapasite (TOK), oksidatif stres indeksi (OSI) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile karaciğer malondialdehit (MDA) ile sitokinlerden tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 48 adet 39 günlük erkek Wistar albino ratlar rastgele kontrol, hipotiroidili ve levotiroksin (L-T₄) ile tedavi edilmiş hipotiroidili grup olmak üzere her bir grupta 16 rat olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki ratlara 1 mL serum fizyolojik ve hipotiroidi grubundaki ratlara 28 gün boyunca 6-n-propil tiyourasil (PTU) 10 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Levotiroksin ile tedavi edilmiş gruba ise hipotiroidi oluşturulmasının ardından 15 gün boyunca 5 μ g levotiroksin 1 mL sodyum klorür (NaCl) içinde sulandırılarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonunda ratlardan serum ve karaciğer numuneleri alınmıştır. Hipotiroidizmlili grupta serum fT₃, fT₄, TAK düzeylerinin ve SOD (P<0,001) aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiki önemde düşüş gösterdiği, serum TSH, TOK, OSI (P<0,001) ile karaciğer MDA (P<0,01), TNF- α ve IL-6 (P<0,001) düzeylerinin önemli oranda artış gösterdiği saptanmıştır. Hipotiroidizmlili gruba levotiroksin uygulaması ile düşen serum fT₃, fT₄, TAK düzeylerinin ve SOD (P<0,001) aktivitesinin artış gösterdiği, artan serum TSH, TOK, OSI ile doku MDA (P<0,01), TNF- α ve IL-6 (P<0,001) düzeylerinin ise düşüş gösterdiği ve kontrol seviyelerine yaklaştığı belirlenmiştir. Sonuç olarak; levotiroksin uygulamasının ratlarda PTU kaynaklı hipotiroidizme karşı etkili olduğu, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve antioksidan durumu arttırdığı, inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini en aza indirerek sıçanlarda PTU kaynaklı oluşabilecek karaciğer hasarına karşı korunmasını sağladığı

ortaya konulmuştur. Bu nedenle; levotiroksinin hipotiroidizmin tedavisinde potansiyel terapötik kullanımının uygun olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, levotiroksin, oksidatif stres, rat, sitokin.



EFFECT OF LEVOTHYROXINE ADMINISTRATION ON OXIDATIVE STRESS AND CYTOKINE LEVELS IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROID

Çağlar Kaan BOZBEK

**Erciyes University, Institute of Health Sciences
Veterinary Biochemistry
Master of Science, August 2021
Supervisor: Asst. Prof. Dr. Meryem ŞENTÜRK**

ABSTRACT

In this study, levothyroxine (L-T₄) administration in rats with experimental hypothyroidism, serum free triiodothyronine (fT₃), free thyroxine (fT₄), thyroid stimulating hormone (TSH) and serum total antioxidant capacity (TAC), serum total oxidant capacity (TOC), oxidative stress index (OSI) and superoxide dismutase (SOD) activity, liver malondialdehyde (MDA) and the effects of cytokines on tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels. In the study, 48 male Wistar albino rats, 39 days old, were randomly divided into 3 groups as control, hypothyroid and hypothyroid group treated with levothyroxine (L-T₄), 16 rats in each group. The rats in the control group were injected with 1 mL of saline and the rats in the hypothyroid group were injected intraperitoneally with 6-n-propyl thiouracil (PTU) at a dose of 10 mg/kg/day for 28 days. In the group treated with levothyroxine, after hypothyroidism was established, 5 μ g of levothyroxine was diluted in 1 mL sodium chloride (NaCl) and administered intraperitoneally for 15 days. At the end of the study, serum and liver samples were taken from the rats. In hypothyroidism group, serum fT₃, fT₄, TAK levels and SOD (P<0.001) activity decreased statistically compared to the control group, serum TSH, TOC, OSI (P<0.001), liver MDA (P<0.01), TNF- α and IL-6 (P<0.001) levels were found to increase significantly. In the hypothyroidism group, decreased serum fT₃, fT₄, TAK levels and SOD (P<0.001) activity decreased with levothyroxine administration, increased serum TSH, TOC, OSI and tissue MDA (P<0.01), TNF- α and IL-6 (P<0.001) levels were found to decrease and approach control levels. In conclusion; It has been shown that levothyroxine administration is effective against PTU-induced hypothyroidism in rats, inhibits lipid peroxidation and increases antioxidant status, minimizes the levels of inflammatory markers and protects against

PTU-induced liver damage in rats. Because; The potential therapeutic use of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism is thought to be appropriate.

Key Words: Hypothyroidism, levothyroxine, oxidative stress, rat, cytokine.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
ONAY:.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xvii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLANDULA THYROİDEA (TİROİD BEZİ).....	3
2.2. TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLİ HORMONLAR.....	4
2.2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH).....	4
2.2.2. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH).....	5
2.2.3. Tiroid Hormonları.....	6
2.3. TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ.....	7
2.4. KANDA TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI.....	8
2.5. TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMASI.....	9
2.6. TİROİD HORMONLARININ GENEL ETKİLERİ.....	10
2.7. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI.....	11
2.7.1. Hipertiroidizm.....	11
2.7.2. Hipotiroidizm.....	11

2.8. OKSİDATİF STRES VE HİPOTİROİDİZM	13
2.8.1. Oksidatif Stres	13
2.8.2. ANTİOKSİDANLAR.....	18
2.8.2.1. Süperoksid Dismutas (SOD).....	20
2.8.3. SİTOKİNLER.....	21
2.8.3.1. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α).....	22
3. GEREÇ VE YÖNEM.....	25
3.1. GEREÇLER	25
3.1.1. Demirbaş malzemeler	25
3.1.2. Sarf malzemeler.....	25
3.1.3. Hayvan Materyali	26
3.1.4. Barınma ve Yetiştirme Koşulları.....	26
3.1.5. Deneme Düzeni	26
3.1.6. Örneklerin Toplanması.....	27
3.2. YÖNTEM.....	28
3.2.1. Serum Serbest Triiyodotironin (fT ₃) Düzeylerinin Belirlenmesi ..	28
3.2.2. Serum Serbest Tiroksin (fT ₄) Düzeylerinin Belirlenmesi	29
3.2.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi	32
3.2.5. Serum Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitelerinin Belirlenmesi.	32
3.2.6. Serum Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi.....	33
3.2.7. Serum Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi.....	33
3.2.8. Serum Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeylerinin Belirlenmesi..	33
3.2.9. Doku Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	34
3.2.10. Doku IL-6 (İnterlökin-6) düzeylerinin belirlenmesi.....	35

4. BULGULAR	37
4.1. KAN PARAMETRELERİ	37
4.1.1. Serum Serbest Triiyodotironin (fT ₃) Düzeyleri.....	37
4.1.2. Serum Serbest Tiroksin (fT ₄) Düzeyleri.....	38
4.1.3. Serum Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) Düzeyleri	39
4.1.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeyleri	41
4.1.5. Serum Süperoksid Dismutaz (SOD) Aktivitesi	42
4.1.6. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri	43
4.1.7. Serum Total Oksidan Kapasite (TOK) Düzeyleri	44
4.1.8. Serum Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeyleri	45
4.1.9. Doku Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) Düzeyleri.....	47
4.1.10. Doku İnterlökin-6 (IL-6) Düzeyleri.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	57

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR ve SİMGELER

¹³¹ I	: Radyoaktif iyot
aFGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
BAFF	: B hücre aktive edici faktör
bFGF	: Basık fibroblast büyüme faktörü
CAT	: Katalaz
CO ₂	: Karbondioksit
CSF	: Koloni stimulan faktör
Cu-Zn	: Bakır-Çinko
DIT	: 3,5-Diiyodotirozin
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EPO	: Eritropoietin
fT ₃	: Serbest triiodotironin
fT ₄	: Serbest tiroksin
GM-CSF	: Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HO.	: Hidroksil radikali
HOCl	: Hipokloröz asit
IFN	: İnterferon
IFN- α	: İnterferonlar alfa
IFN- β	: İnterferonlar beta
IFN- γ	: İnterferon gama
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF-2	: İnusilin benzeri büyüme faktörü-2
IL	: İnterlökin
IL-10	: İnterlökin-10
IL-11	: İnterlökin-11
IL-12	: İnterlökin-12
IL-13	: İnterlökin-13
IL-14	: İnterlökin-14
IL-15	: İnterlökin-15
IL-1 α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-3	: İnterlökin-3
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IL-7	: İnterlökin-7
IL-8	: İnterlökin-8
IL-9	: İnterlökin-9
kDA	: Kilodalton
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
LOO.	: Lipid peroksil radikali
LOOH	: Lipid peroksit
LT	: Lenfotoksin
L-T ₄	: Levotiroksin
MDA	: Malondialdehit
MIT	: 3-Monoiyodotiroksin

Mn	: Mangan
NaCl	: Sodyum klorür
NGF	: Sinir büyüme faktörü
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyonu
O ₂ ↑↓	: Singlet O ₂
OSI	: Oksidatif stres indeksi
PBI	: Proteine bağlı iyot
PDGF	: Platelet orijinli büyüme faktörü
PTU	: 6-n-propil tiourasil
R.	: Alkil radikali ve
ROO.	: Peroksil radikali
ROT	: Reaktif oksijen türleri
rT ₄	: Revers T ₃
SOD	: Süperoksit dismutaz
ST ₄	: Serbest tiroksin
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin
TAK	: Total antioksidan kapasite
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TGB	: Tiroksin bağlayıcı globülin
TGF-α	: Transforme edici büyüme faktör alfa
TGF-β	: Transforme büyüme faktörü-beta
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör beta
TNFSF	: Tümör nekrozis faktörü süper ailesi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa

TNF- β	: Tümör nekroz faktör beta
TOK	: Total oksidan kapasite
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TTR	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum fT ₃ , fT ₄ ve TSH düzeyleri.....	40
Tablo 4.2. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda doku MDA, serum TAK, TOK, OSI düzeyleri ve serum SOD aktivitesi.	46
Tablo 4.3. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda doku TNF- α ve IL-6 düzeyleri	49



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Tiroid anatomisi	4
Şekil 2.2.	Tiroid bezi	4
Şekil 2.3.	Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı (.....	6
Şekil 2.4.	3,3'5-Triiyodo-L-Tironin (T ₃) ve Tiroksin (T ₄)	7
Şekil 2.5.	Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması.....	8
Şekil 2.6.	TSH düzeylerine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı).....	11
Şekil 2.7.	Oksidatif stres	14
Şekil 2.9.	Radikallerin yol açtığı hücre hasarı	15
Şekil 2.8.	Vücudumuzdaki Serbest Radikallerin Ana Kaynakları ve Serbest Radikal Hasarın Sonuçları	15
Şekil 2.10.	Serbest radikal aracılı oksidatif hasar	16
Şekil 2.11.	Reaktif oksijen türlerinin hücre ve dokular üzerine etkileri	16
Şekil 2.12.	Malondialdehitin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.13.	Antioksidan savunma sistemi	19
Şekil 2.14.	Süperoksit Dismutaz reaksiyonu	20
Şekil 2.15.	Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin kaynakları ve görevleri	22
Şekil 2.16.	TNF- α 'nın etki mekanizması.....	23
Şekil 2.17.	IL-6'nın Etki Mekanizması.....	24
Şekil 3.1.	Serum fT ₃ 'ün optik dansite eğrisi	29
Şekil 3.2.	Serum fT ₄ 'ün optik dansite eğrisi	30
Şekil 3.3.	Serum TSH'nin optik dansite eğrisi.....	31
Şekil 3.4.	Malondialdehit'in Standart Kalibrasyon Eğrisi.	32
Şekil 3.5.	OSI değeri hesaplama	34
Şekil 3.6.	Doku TNF- α 'nın optik dansite eğrisi.....	35
Şekil 3.7.	Doku IL-6'nın optik dansite eğrisi.....	36

Şekil 4.1.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum fT ₃ düzeyleri.....	37
Şekil 4.2.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum fT ₄ düzeyleri.....	38
Şekil 4.3.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum TSH düzeyleri.....	39
Şekil 4.4.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda doku MDA düzeyleri.....	41
Şekil 4.5.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum SOD aktivitesi.....	42
Şekil 4.6.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum TAK düzeyleri.....	43
Şekil 4.7.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum TOK düzeyleri.....	44
Şekil 4.8.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda serum OSI düzeyleri.....	45
Şekil 4.9.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda doku TNF- α düzeyleri.....	47
Şekil 4.10.	Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T ₄ uygulanan ratlarda doku IL-6 düzeyleri.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yeterli miktarda tiroid bezi tarafından üretilmemesinden kaynaklanabileceği gibi yetersiz TSH uyarımı sonucunda da görülebilen klinik bir tablodur. Hipotiroidizm, tiroid bezinin yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkıyorsa primer hipotiroidizm, hipotalamus ya da hipofiz bezinin yetersiz TSH uyarımına bağlı olarak ortaya çıkıyorsa da sekonder hipotiroidizm adı verilir (Başkal, 2000; Uzunalimoğlu, 2005; Ersoy, 2014; Derhem, 2019).

Primer hipotiroidizm tiroid bezi kökenli olup bezin fonksiyonel yetersizliği, sekonder hipotiroidizm hipofiz bezinin yetersiz TSH salgılaması, tersiyer hipotiroidizm ise TRH eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarının ya dokularda reseptörlere bağlanma hatasına bağlı olarak ya da tiroid hormonlarının aşırı tüketimine bağlı olarak şekillenebilmektedir (Başkal, 2000; Uzunalimoğlu, 2005).

Tiroid hormonlarının hücredeki oksidant/antioksidant dengesini düzenlediği belirtilmektedir. Tiroid hormonlarının aşırı salgısının serbest radikallerin oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir. Hipertiroidizmde hücrelerin enerji ihtiyacı ve oksidan birikimi gözlemlendiğinde, bu durumun hücre içi oksidatif stresi şekillendirdiği saptanmıştır (Dariyerli ve ark., 2004). Ayrıca, tiroid hormon tedavisinin sitokinler üzerindeki etkisini belirten çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Diez ve ark., 2002; Aksoy ve ark., 2013).

Sık görülen bir endokrin sistem hastalığı olan hipotiroidizmin, istisna durumlar dışında tedavisi levotiroksin ile yapılmaktadır (Güngör ve ark., 2013). Levotiroksin, tiroid hormon replasman tedavisinde çok kullanılan bir ilaç olmasına rağmen, uygun tedavi protokolleri hala kesinleşmemiştir (Kılınç ve ark., 2015).

Bu bilgiler ışığında hipotiroidli ratlara levotiroksin uygulamasının serum fT_3 , fT_4 , TSH (Aydın ve ark., 2010; Wu ve ark., 2011; Ye ve ark., 2017; Glombik ve ark., 2021), TAK (Salama ve ark., 2013; Ates ve ark., 2016; Muthu ve ark., 2017; Salami ve

ark.,2019) düzeyleri ve serum SOD (Rousset ve ark., 2004; Jena ve ark., 2012; Pan ve ark., 2013; Panda ve ark., 2020; Hosny ve ark., 2021) aktiviteleri ile doku MDA düzeyleri (Salama ve ark., 2013; Kandır, 2015; Muthu ve ark., 2017; Abdel-Wahhab ve ark., 2019; Salami ve ark., 2019; Şahin ve ark., 2019; Panda ve ark., 2020) üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Hipotiroidli ratlara levotiroksin uygulamasının serum TOK, OSI (Ates ve ark., 2016) ve doku sitokin (Chaalal ve ark., 2014; Panda ve ark., 2020; Hosny ve ark., 2021) düzeyleri üzerindeki etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Bu alandaki eksikliği gidermek ve ileride yapılacak çalışmalara basamak olması amacıyla bu çalışmada, deneysel hipotiroid oluşturulan ratlarda levotiroksin uygulamasının serum fT_3 , fT_4 , TSH, TAK, TOK, OSI düzeyleri ile SOD aktivitesi ve doku MDA, $TNF-\alpha$ ve IL-6 düzeyleri üzerine etkileri araştırılmış olup, elde edilen bulguların bu konudaki çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

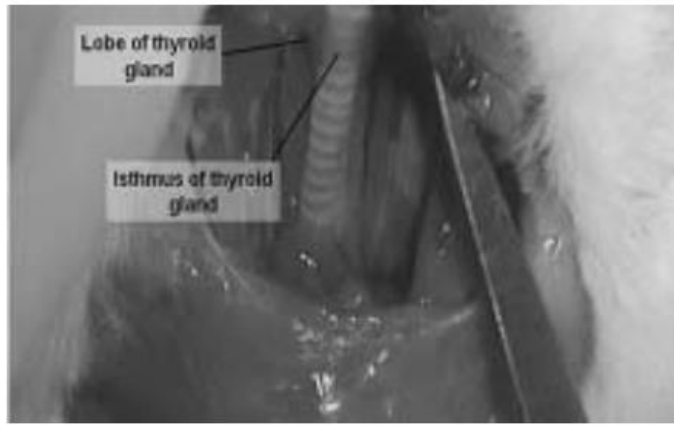
2.1. GLANDULA THYROÏDEA (TİROİD BEZİ)

Embriyonik gelişim süreci içerisinde, endokrin bezler içerisinde ilk gelişen bez olan tiroid bezi (glandula thyroidea) yaklaşık 15-20 gram ağırlığında vücutta bulunan en büyük endokrin bez olmakla beraber beyinden sonra en çok kanlanan dokudur. Krikoid kıkırdağının altında trakeya ve larenksin sağında ve solunda iki lobdan meydana gelmekte ve bu iki kısmı birleştiren piramidal şekilde H harfine benzer isthmus denen bölümden oluşmaktadır. Tiroidin temel yapısı folikül denilen çeşitli fonksiyonel bölümlerden oluşmaktadır. Tiroid bezinin aktivitesi hipofiz bezinin kontrolü ile düzenlenmekte olup başlıca hormonları tiroksin ve triiyodotironinlerdir (Kamel, 2000; Meller ve Becker, 2002; Dursun, 2008; Eiler, 2008; Öztürk, 2008; Noyan, 2011; Akçakaya ve ark., 2012; Sağlam ve Çakır, 2012; Altun, 2013; Hadie ve ark., 2013; Şekil 2.1; Şekil 2.2).

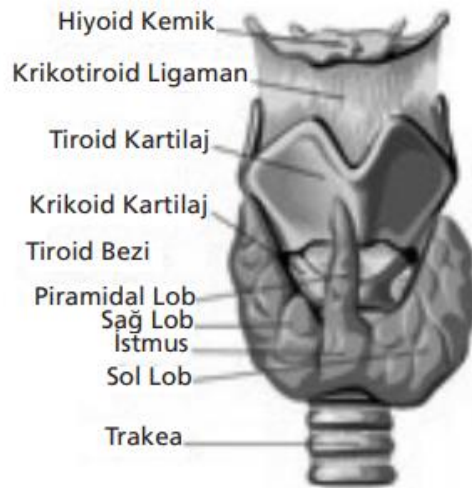
Tiroid fokikülleride Tiroid stimüle edici hormon (TSH)'ın etkisi altında olan A hücreleri normal folikül hücresi olup tiroid hormonlarının sentezi, salınımı ve taşınmasında görevlidir. B hücreleri olarak da adlandırılan oksifilik hücreler (Askanazy hücresi, Hürthle hücresi, onkosit) tiroglobulin sentezleyebilmesi ve serotonin toplayabilmesine rağmen fonksiyonu fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bazal membranla ilişkisi bulunup lümenle ilişkisi bulunana C hücreleri ya da bilinen adıyla parafoliküler hücreler tirokalsitonin hormonunun yapımı ve salınımında sorumlu olup tiroid stimüle edici hormonun kontrolünde değildir. C hücrelerinin sitoplazması açık renkli olduğu için aydınlık hücreler olarakda isimlendirilmektedir (Greenspan, 2004; Agarwall ve ark., 2013).

Tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamak hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) sentezlenmesidir. Tirotropin salgılatıcı hormonun hipotalamusta proTRH halinde sentezlendikten sonra TRH, tirotrop hücrelerdeki TRH reseptörüne bağlanarak TSH geninin transkripsiyonuna devamında TSH'ı sentezler.

TSH ise T_3 ve T_4 ’ün yapımını, salınımını, taşınmasını ve düzenlenmesi kontrol etmektedir. T_3 ve T_4 hormonları ise vücutta metabolizma hızının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Tiroid salgısının eksikliği, bazal metabolizma hızının düşmesine; fazlalığı ise bazal metabolizma hızının artmasına yol açtığı için tiroid bezi organizmanın büyümesi ve gelişmesinde temel rol oynamaktadır (Deal ve Volkoff, 2020).



Şekil 2.1. Tiroid anatomisi (Akçakaya ve ark., 2012)



Şekil 2.2. Tiroid bezi (Hadie ve ark.,2013)

2.2. TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLİ HORMONLAR

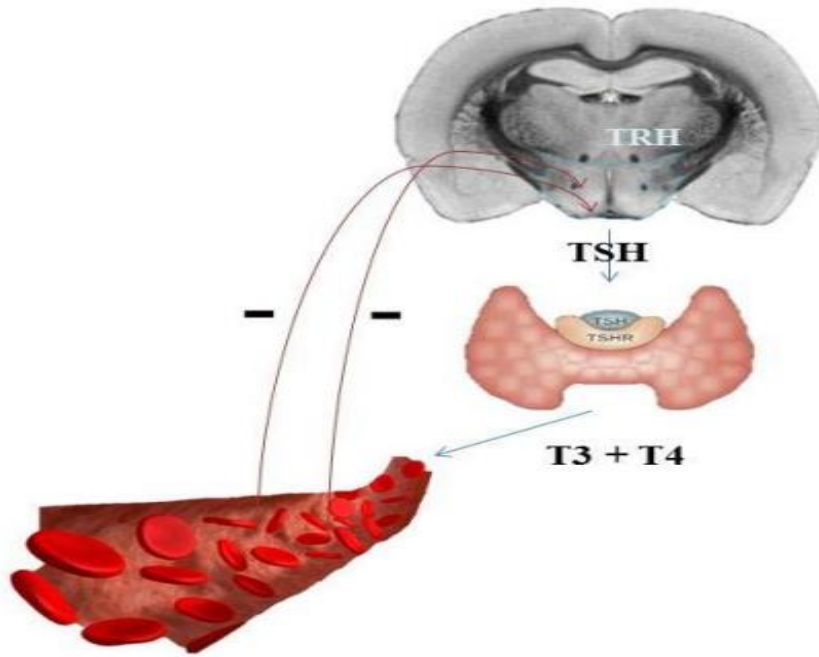
2.2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

Tirotropin salgılatıcı hormon, hipotalamusda paraventricüler çekirdeğin medial kısımlarında proTRH olarak sentezlenmektedir. Salgılanan proTRH daha sonra beynin

farklı bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek aktif TRH haline gelmektedir. Tirotropin salgılatıcı hormon ise hipotalamusun median eminensinde depolanarak venöz sistem aracılığıyla anterior hipofize ulaşmaktadır. Hipofizde TSH sentezini güçlü bir şekilde uyarmaktadır. TRH uyarıcı etkilerini, TSH salgılanmasında ve sırayla T₃ ve T₄, prolaktin; ACTH ve kortizol (atlarda), vazopressin ve GH salgılanmasında göstermektedir (Uysal, 2000; Güney, 2004; Eiler, 2008; Deal ve Volkoff, 2020; Şekil 2.3).

2.2.2. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)

Tiroid stimüle edici hormonun (TSH), glikoprotein yapısında bir hormon olup hipofiz bezinde tirotrof hücreler tarafından yapılmaktadır. Tiroid uyarıcı hormonun sentez ve salınmasında, TRH, α -reseptör etkili katekolaminler ve vasopressinler uyarıcı etkiye sahipken; somatostatin, dopamin ve tiroit hormonları ise baskılayıcı etkiye sahiptir. Tiroid uyarıcı hormon, tiroid bezini uyararak T₃ ve T₄ hormonlarının sentezlenmesini ve salgılanmasını sağlamakla beraber bezin morfolojisini, fonksiyonunu ve vazüküler yapısında etkileyen bir hormondur. Tiroid stimüle edici hormon tiroisitlerin gelişimini, tiroisitlerde tiroit peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını uyarmakta ve kontrol etmektedir (Erdoğan, 2000; Eiler, 2008; Öztürk, 2008; Altun, 2013; Şekil 2.3).



Şekil 2.3.Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Hattı (Kandır,2015)

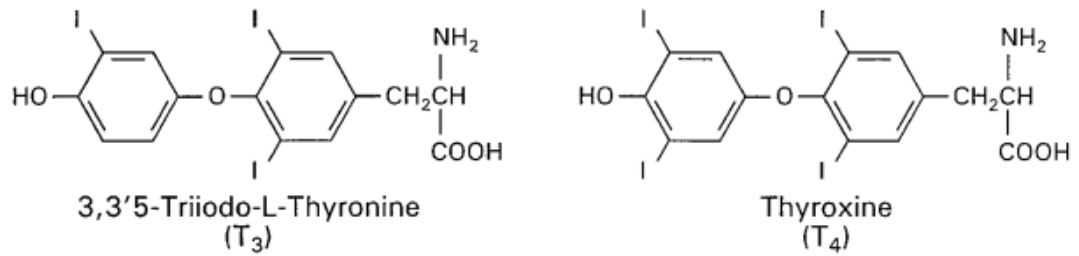
2.2.3. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonlarının ana maddesi iyot ve tirozindir. İyot, iyodür formunda ince barsaklardan emilip kan dolaşımına geçtikten sonra tiroid bezi tarafından alınmaktadır. Tiroid bezindeki foliküler hücreler içerisinde bulunan ve iyot pompası denilen bir mekanizma ile iyodun konsantre edilmesinden sonra peroksidaz enzim sistemiyle oksitlenip tirozine bağlanması sonucu T₄ olarak bilinen tiroksini ve T₃ olarak bilinen triiodotironin hormonlarını sentezlerken, kalsitonin hormonu ise parafoliküler hücrelerden sentezlenmektedir (Öztürk, 2008; Kolancı, 2009; Mehmetoğlu, 2013).

Tiroid hormonu, tiroid bezi tarafından aktif olmayan formu olan tiroksin (T₄) olarak salgılanır. Tiroksin üretimi, hipotalamusta üretilen tirotropin salgılatıcı hormonun etkisi altında olan hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) ile düzenlenir. Tiroksin perifer dokulara ulaştığında deiyonizan enzimi tarafından biyolojik olarak aktif form olan triiodotironin (T₃)'e dönüştürülür (Coceani, 2013; Filis ve ark., 2018).

Bu nedenle, tiroid bezinin birincil ürünü T_4 olmasına karşın, biyolojik olarak aktif formu T_3 'dür (Şekil 2.4). Aktif olan bu form salgılanan T_4 'ün tiroid dışı dokular olan karaciğer ve diğer perifer dokularda T_3 'e dönüştürülmesiyle elde edilmektedir. Tiroid fonksiyonları açısından da T_3 'e göre T_4 çok daha önemlidir (Leonard ve ark., 2000; Kolancı, 2009; Mehmetoğlu, 2013).

Bir miktar T_4 ise revers T_3 'e (rT_3) dönüşmektedir. İnaktif form olan rT_3 'ün stres, travma, myokard infarktüsü, diabetes mellitus gibi durumlarda artışı söz konusu olmaktadır. Hürelere kadar taşıyıcı proteinlerle taşınan tiroid hormonları serbest kaldıktan sonra hücre içerisine girmektedir. Hücre içerisinde nükleus'da TH reseptörlerine bağlanan T_3 mRNA'nın transkripsiyonu ve protein sentezini başlatmaktadır. Tiroid hormonlarının bu fonksiyonları dikkate alındığında herhangi bir sebepten eksikliğinde gelişim anomalileri şekillenmektedir (Weiss ve Refetoff, 2000; Öztürk, 2008)

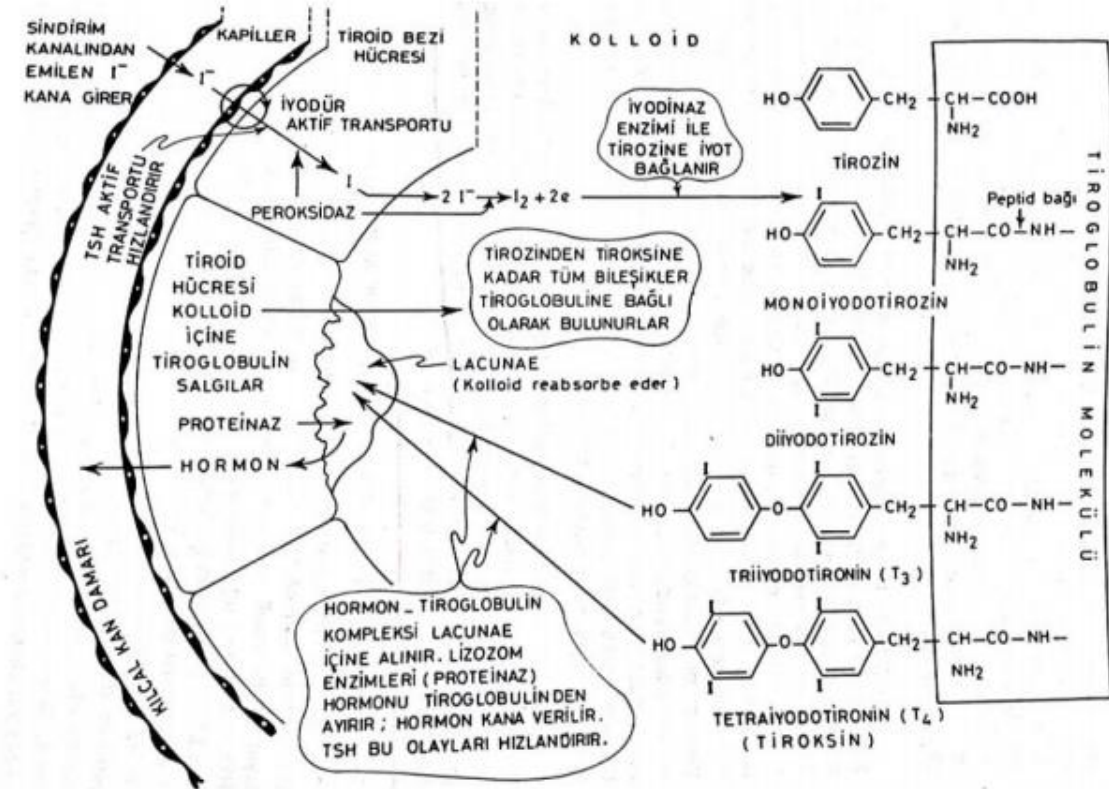


Şekil 2.4. 3,3',5'-Triiyodo-L-Tironin (T_3) ve Tiroksin (T_4) (Yen, 2001)

2.3. TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ

Kanda bulunan iyot, foliküller tarafından tiroid bezine alındıktan sonra tiroperoksidaz enzimi ile okside olarak aktifleşmektedir. Aktifleşen iyot, tiroglobulin içerisinde oksitlenmiş olan iyot tirozin artıklarıyla birleşerek 3-monoyodotirozin'i (MIT) ve 3,5-diiyodotirozin'i (DIT) oluşturmaktadır. Bu reaksiyona organifikasyon'da denilmektedir. İnaktif olan MIT ve DIT'lardan, iki adet DIT molekülünün birleşmesiyle 3,5,3',5'-tetrayodotironin (tiroksin, T_4) oluşurken, bir DIT ve bir MIT'in birleşmesiyle 3,5,3'-triyodotironin (T_3) oluşmaktadır (Kamel, 2000; Eiler, 2008; Kolancı, 2009).

Bu reaksiyonların tamamı ise TSH'nin kontrolü altında gerçekleşmektedir. T_4 ve T_3 sentez edildikten sonra tiroglobulin içerisinde kolloid boşluğunda depo edilmektedir (Kamel, 2000; Eiler, 2008; Kolancı, 2009; Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması (Noyan, 2011)

2.4. KANDA TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI

Triiodotironin ve T_4 tiroid bezinden salgılandıktan sonra büyük bir kısmı plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanıp dolaşımında bulunurken çok az bir kısmı (total T_3 'ün %0,03'ü ve total T_4 'ün %0,3'ü) ise serbest halde bulunmaktadır. Dolaşım içerisinde proteine bağlı iyot (PBI) ölçümü yapılarak dolaşımında tiroid hormonunun düzeyi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Taşıyıcı proteinlerin amacı, tiroit hormonlarının tiroit bezi dışında depolanmasını ve hormonların hedef bölgelere taşınmasını sağlamaktır. Dolaşımında T_4 'ün konsantrasyonu T_3 'den yaklaşık yetmiş kat fazla olmasına rağmen, T_3 , T_4 'den dört kat daha aktiftir (Hulbert, 2000; Öztürk, 2008; Noyan, 2011; Mehmetoğlu, 2013).

Tiroid hormonları dolaşım sisteminde bulunan tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayıcı prealbümin (TTR veya TBPA), albümin ve lipoproteinler olarak adlandırılan plazma proteinlerine bağlanarak taşınmaktadır. Bu proteinlerin başlıca görevi salgılanan tiroid hormonlarının üriner yolla kaybının önlenmesi, organizmada üretilen tiroid hormonlarının üretim veya bozulmasında meydana gelecek ani değişikliklerden ve iyot yetersizliğinden korumaktır (Hulbert, 2000; Kamel, 2000; Mehmetoğlu, 2013; Deal ve Volkoff, 2020).

Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), tiroid hormonlarının bağlanmasını sağlayan en önemli protein olup karaciğerde sentezlenmektedir. T_4 ve T_3 'ü bağlamaktadır. Tiroksinin (T_4) TBG' ye olan affinitesi T_3 'e göre çok daha yüksek olduğu için T_4 'ün %70'i, TBG tarafından taşınmaktadır. TBG' nin dolaşımdaki içindeki yoğunluğu, TTR' ye göre 20 kat az olmasına rağmen T_4 'e duyduğu affinite TTR' ye göre 100 kat fazladır (Kamel, 2000; Altun, 2013).

Tiroksin bağlayıcı prealbümin veya TBPA ise T_4 affinitesi T_3 'den çok daha fazla olduğu için sadece T_4 bağlayıp taşıdığı kabul edilmekle birlikte beyin sıvısı içerisinde tiroid albümin ise T_4 ' ü T_3 'e göre daha iyi bağlamaktadır. Çabuk ayrılabilmesi için hormonların taşınmasında önemlidir (Kamel, 2000; Altun, 2013). Kısaca T_4 , T_3 'e göre taşıyıcı proteinlere çok daha iyi bağlanmaktadır (Kamel, 2000).

Taşıyıcı proteinler, dolaşımda plazma içerisinde akut değişikliğe maruz kalmaları durumunda serbest T_4 (sT_4), T_4 ve T_3 konsantrasyonunda değişikliğe neden olmaktadır. Bu hormonlar, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının yanı sıra birçok sistemde düzenleyici rol oynadığından düzensizliğinde çeşitli patolojik vaziyetleride beraberinde getirebilmektedir (Moreno ve ark., 2008; Mehmetoğlu, 2013).

2.5. TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMASI

Dolaşımdaki T_3 'ün yaklaşık % 15'i tiroid bezi tarafından üretilmektedir. Diğer % 85'lik kısım ise karaciğer tarafından T_4 'ün dış halkasından bir iyodun kaybedilmesi sonucu T_3 'e dönüşmesi şeklinde üretilmektedir. Eğer T_4 'ün dış halkasındaki iyot karaciğer dışında ayrılırsa reverse T_3 (rT_3) meydana gelmektedir. rT_3 ise metabolik olarak inaktiftir (Kamel, 2000).

T_4 'ün %80'i T_3 ve rT_3 'e (%35'i T_3 , %45'i rT_3) dönüştürülürken kalan %20'lik kısmı ise karaciğer tarafından inaktivasyonu sağlanarak safraya salınmaktadır (Kamel, 2000).

Tiroksinin (T_4) etkili olabilmesi ve hücreye girebilmesi için aktif olan T_3 'e dönüşümü gerekmektedir. Bu dönüşün 5' deiyodinaz enzimleri ile sağlanmaktadır. Üç tip deiyodinaz enzimi bulunmaktadır. Dalak, karaciğer ve diğer dokularda bulunan Tip 1 5' deiyodinaz enzimi plazmaya T_3 sağlamaktadır. Hipofiz ve beyinde bulunan Tip 2 5' deiyodinaz enzimi ise sinir sistemi ve adenohipofizde hücre içi T_3 seviyesini sabit tutmaktadır. Tirozin halkasının 5 ya da 3 pozisyonundaki iyodun ayrılmasını gerçekleştiren Tip 3 5' deiyodinaz enzimi T_4 'ü biyoaktif form olan rT_3 'e, T_3 'ü de biyoaktif form olan 3,3' diiodotironine çevirerek fetüs ve beyni T_4 'de meydana gelen ani değişikliklere karşı korumaktadır (Koloğlu, 1996).

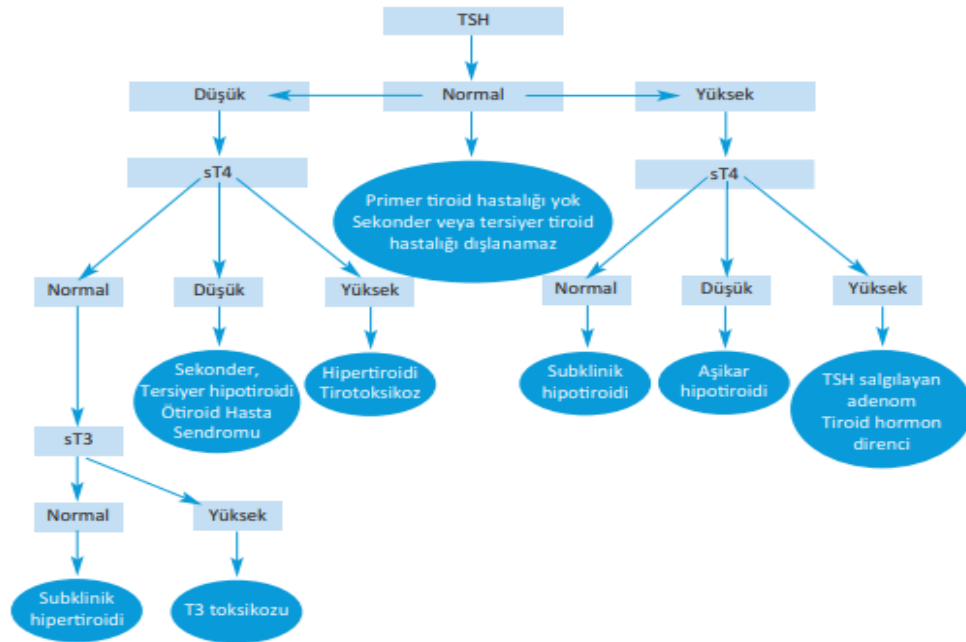
2.6. TİROİD HORMONLARININ GENEL ETKİLERİ

Tiroid hormonları, dokuların metabolizma hızını ve oksijen kullanım hızını artırmasına rağmen; beyin, testis, dalak ve uterus'un oksijen kullanım hızını artırmamaktadır. Ayrıca T_3 ve T_4 salgısındaki artış solunum sayısını da artırarak kabondioksit (CO_2) ve ısı üretimini artırmaktadır. Tiroid hormonları, kemiklerdeki osteoklastları ve osteoblastları etkilediği için hem kemik yıkımını hem kemik oluşumunu kolaylaştırmakta, böbreklerde potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırmakta, böbrek işlevini kolaylaştırmakta ve idrarla daha fazla su çıkarılmasına neden olmaktadır. Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasında birçok basamağı etkilemektedir. Bağırsaklardan glikoz emilimini artırmakta, glikojenin glikoza parçalanmasını artırmakta ve kan glikoz seviyesini yükseltmektedir. Ayrıca tiroid hormonları karbonhidrat olmayan bileşiklerden glikoz şekillenmesini de artırmaktadır. Tiroid hormonları lipid metabolizmasını hemen hemen bütün evrelerini etkilerken daha çok parçalanmasını etkilemektedir. Bu yüzden tiroid hormonu fazlalığında lipid depoları azalmakta ve kanda lipid düzeyi düşmektedir. Tiroid hormonları protein sentez hızını da artırmakta dolayısıyla enzim sentezindeki artış diğer metabolik olayları da artırmaktadır. Tiroid hormonlarının kalp kası (miyocard) hücrelerinin zarında β -adrenerjik reseptörlerinin sıklığını artırarak kalbin hem atım sayısını, hem de kasılım gücünü artırmaktadır (Kamel 2000; Eiler, 2008; Noyan, 2011).

2.7. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.7.1. Hipertiroidizm

Tiroid bezinin gereğinden fazla çalışarak fazla hormon sentezlemesi sonucu dokuların aşırı miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması ile görülen biyokimyasal ve klinik bulgudur. Hipertiroidizmin, diffuz toksik guatr, toksik multinodüler guatr, tek toksik nodül ve tiroid bezinin tiroiditisten zarar görmesi gibi birçok nedeni bulunmaktadır. Klinik bulgulara ilaveten total T₃ ve T₄ tayini ile teşhis konulmaktadır (Öztürk, 2008; Noyan, 2011; Mehmetoğlu, 2013; Aliyev ve ark., 2014; Şekil 2.6).



Şekil 2.6. TSH düzeylerine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı (http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201904261653402019tbl_kilavuze72e4ddf38.pdf. Erişim tarihi: 02.09.2019).

2.7.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yeterli miktarda tiroid bezi tarafından üretilmemesinden kaynaklanabileceği gibi yetersiz TSH uyarımı sonucunda da görülebilen klinik bir tablodur. Hipotiroidizm, tiroid bezinin yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkıyorsa primer hipotiroidizm, hipotalamusun ya da hipofiz bezinin yetersiz

TSH uyarımına bağlı olarak ortaya çıkıyorsa da sekonder hipotiroidizm adı verilmektedir (Başkal, 2000; Uzunalimoğlu, 2005; Ersoy, 2014; Derhem, 2019).

Primer hipotiroidizm tiroid bezi kökenli olup bezin fonksiyonel yetersizliği, sekonder hipotiroidizm hipofiz bezinin yetersiz TSH salgılaması, tersiyer hipotiroidizm ise TRH eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarının ya dokularda reseptörlere bağlanma hatasına bağlı olarak ya da tiroid hormonlarının aşırı tüketime bağlı olarak şekillenebilmektedir (Başkal, 2000; Uzunalimoğlu, 2005).

Sık görülen bir endokrin sistem hastalığı olan hipotiroidin, istisna durumlar dışında tedavisi levotiroksin ile yapılmaktadır (Güngör ve ark., 2013). Henüz uygun tedavi protokolleri tam gelişmemesine rağmen levotiroksin tiroid hormonlarının replasman tedavisinde oldukça fazla kullanılmaktadır (Kılınç ve ark., 2015).

Salami ve ark., (2019), tarafından yapılan çalışmada hipotiroidi oluşturulan ratlarda PTU uygulaması hipotiroidide serum total T₃ seviyesini anlamlı derecede düşürmüş, levotiroksin uygulanması sonucu serum total T₃ seviyesini anlamlı derecede artırmıştır.

Lipid peroksidasyonu, hücre zarında radikallerden üretilmekte ve plazmada kolaylıkla belirlenebilmektedir. Oksidatif stresin indikatörü olarak kabul edilen MDA ise lipid peroksidasyonun ölümünde kullanılmaktadır. Antioksidanlarında, lipid peroksidasyonla ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi olduğu saptanmıştır. Tiroid hormonları ise hücredeki oksidant/antioksidant dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Tiroid hormonlarının aşırı salgısı serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Hipertiroidizmde hücrelerin enerji ihtiyacı ve oksidan birikimi gözlemlendiğinden, bu durumda hücre içi oksidatif stres şekillenmektedir (Dariyerli ve ark., 2004). Ratlarda yapılan farklı çalışmalarda, hipotiroidili hayvanlarda MDA düzeyinin arttığı, SOD düzeyinin ise azaldığı belirlenmiştir (Kosova ve ark., 2013; Pan ve ark., 2013, Kong ve ark., 2015; şahin ve ark., 2019).

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar mediatörler hipotiroidizm ile ilişkilendirilmiştir (Zhou et al., 2018). IL-6, fibroblastlar, T lenfositler, endotel hücreleri ve monositler tarafından salgılanan bir pleiotropik sitokindir ve farklı hedef hücrelerde birden fazla biyolojik aktiviteye sahiptir. Zhou ve ark.,(2018), tarafından radyoaktif iyot (¹³¹I) kaynaklı hipotiroidizm oluşturdukları ratlarda vasküler enflamasyonda çok önemli bir rolü bulunmakla beraber hipotiroidili ratlarda IL-6 konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Monosit-makrofaj hücreleri tarafından ifade

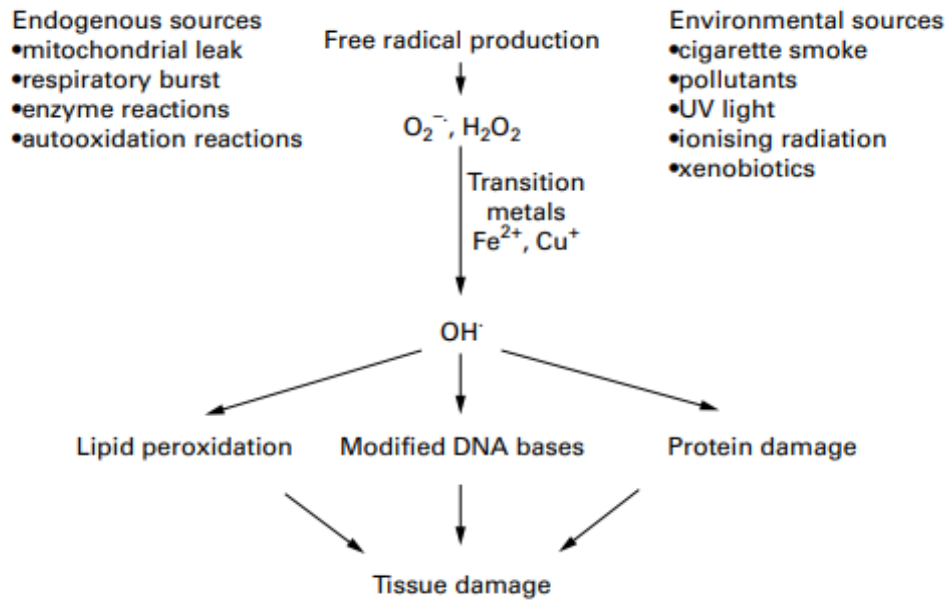
edilen bir sitokin olan TNF- α , tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aktive edilmektedir ve hipotiroidili hastalarda yüksek konsantrasyonda TNF- α bulunmaktadır. Vücut ağırlığının anlamlı derecede artmış olduğu gözlemlenen ratlarda, ^{131}I ile tedavi edilen hipotiroidi ratlarda serum TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek IL-6 seviyelerine yol açmıştır. Tedavi edilen hipotiroidizimli ratlarda, TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir (Zhou et al., 2018).

Hajje ve ark., (2014) tarafından yapılan çalışmada ise 30 adet Wistar albino rat kullanılmış olup, kontrol grubu (n=10) ve hipotiroidizmi uyarmak için 6-propil-2-tiourasil (PTU) (n=20) uygulanan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Ratların içme sularına 6 hafta boyunca PTU verilmiştir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve IL-6 gibi enflamatuar markörlerin serum seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. PTU'nun 6 hafta süreyle uygulandığı grupla kontrol grubundaki ratların fT_3 ve fT_4 seviyelerindeki düşüşün ve TSH seviyeleri anlamlı şekilde artışın hipotiroidizm oluşumuna neden olduğu tespit edilmiştir. Hipotiroidizm, plazma enflamatuar belirteçleri CRP ve TNF- α ve IL-6'da önemli artışlara neden olurken, hipotiroidi tersine çevirmek bu seviyeyi daha da arttırdı. Kardiyoprotektif bir adiposit türevi sitokin olan adiponektin seviyesi, PTU ile tedavi edilen ratlarda anlamlı olmayan bir şekilde artmıştır (Hajje ve ark., 2014).

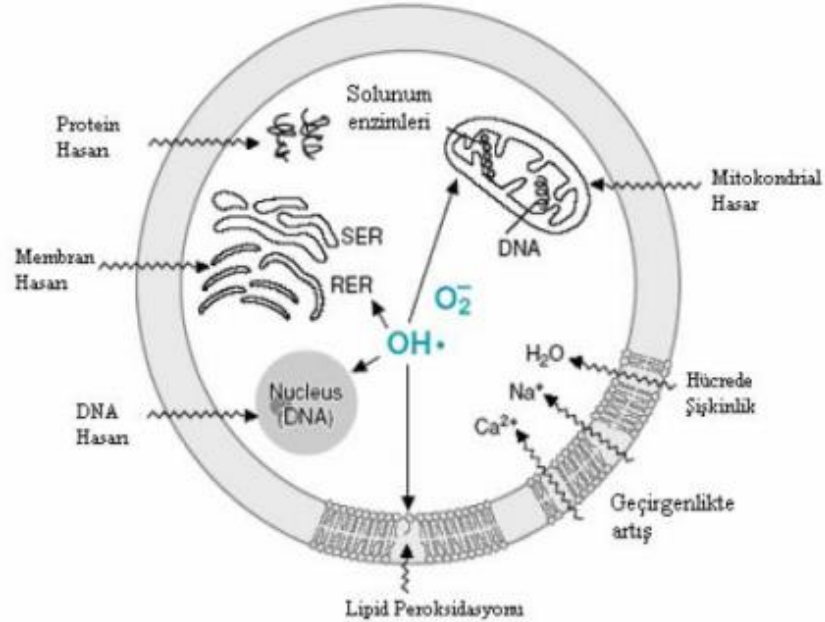
2.8. OKSİDATİF STRES VE HİPOTİROİDİZM

2.8.1. Oksidatif Stres

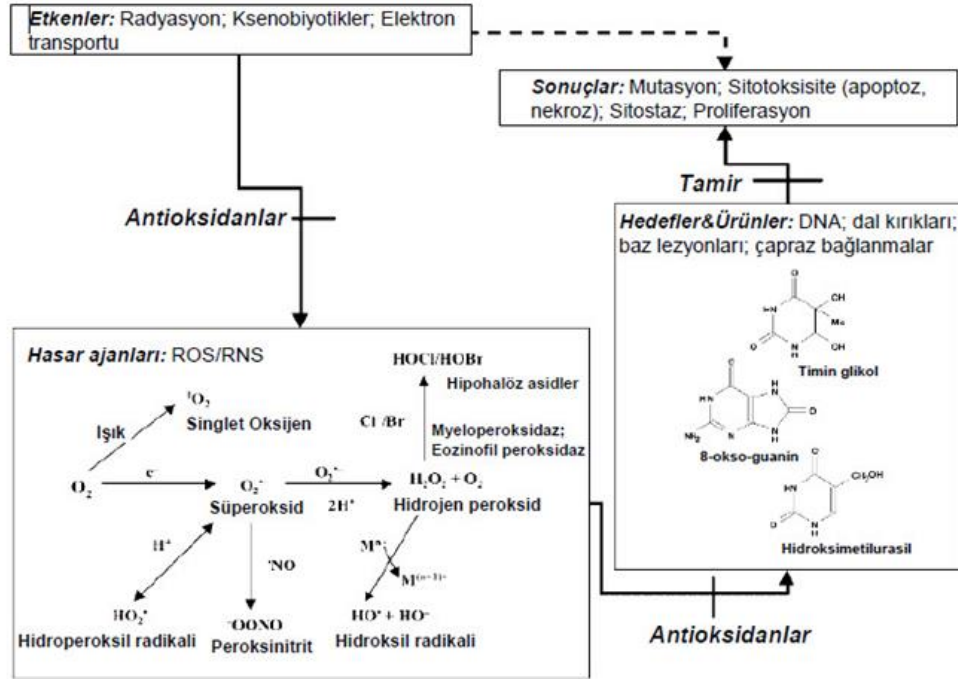
Organizmanın normal metabolizması sonucu oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri (ROT) ile vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistem arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Oksidatif denge olarak da adlandırılan bu denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu denge yangı, enfeksiyon ve stres gibi herhangi bir sebeple antioksidan sistemin yetersiz kaldığı durumlarda serbest radikallerin lehine bozulduğunda hücrelerde ve dokularda hasara neden olarak oksidatif stres olarak adlandırılan durumu açığa çıkarmaktadır. Bunlar; serbest radikaller, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksil radikali ($\text{ROO}\cdot$), hipokloröz asit (HOCl), singlet O_2 ($\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$), alkil radikali ($\text{R}\cdot$), ve hidroksil radikali ($\text{HO}\cdot$) gibi eşleşmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Bu moleküller aşırı reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikal olmayan tekil oksijen, moleküler oksijen ve hidrojen peroksit oksidatif olan reaksiyonları başlatabilme ve serbest radikal



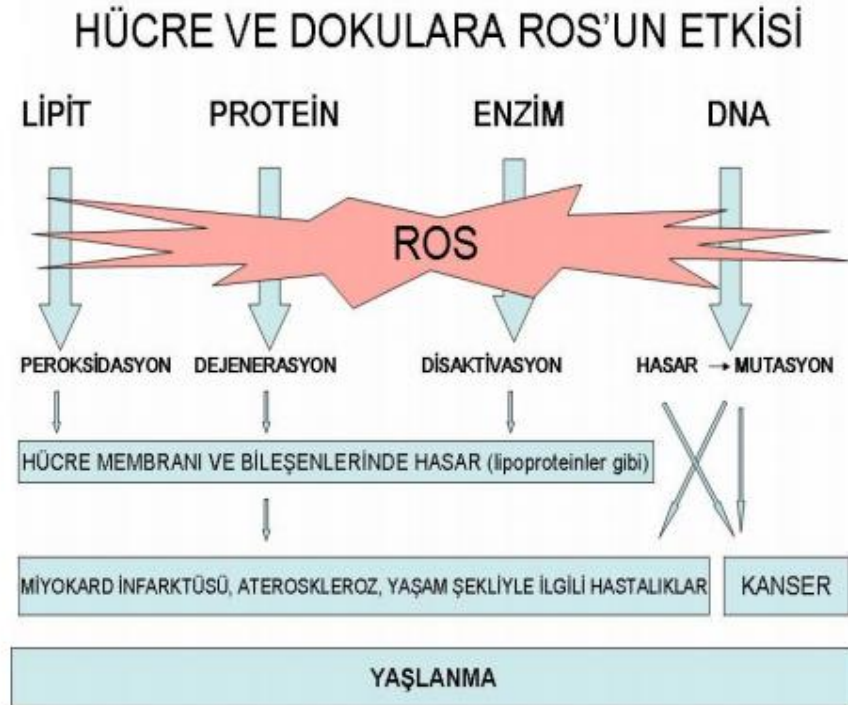
Şekil 2.8.Vücudumuzdaki Serbest Radikallerin Ana Kaynakları ve Serbest Radikal Hasarın Sonuçları (Young ve Woodside, 2001)



Şekil 2.9.Radikallerin yol açtığı hücre hasarı (Antmen, 2005).



Şekil 2.10. Serbest radikal aracılı oksidatif hasar (Burçak ve Andican, 2004)



Şekil 2.11. Reaktif oksijen türlerinin hücre ve dokular üzerine etkileri (Gürsoy, 2008).

2.8.1.1. Malondialdehit (MDA)

Biyomoleküllerin tamamı serbest radikaller tarafından etkilenmektedir fakat lipidler serbest radikallere karşı çok daha hassas olmaktadır. Hücre membranındaki yağ asitleri ve kolestrollerin doymamış bağları serbest radikallere karşı çok daha kolay bir şekilde reaksiyona girebilmekte ve peroksidasyon ürünlerini oluşturabilmektedir. Lipid peroksidasyon olarak da adlandırılan poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı kendini devam ettiren zincir reaksiyonları olarak ilerlediği için oldukça zararlı olmaktadır. Ayrıca lipid peroksidasyonun sonucu hücre membran hasarı ve aldehitleri üretilmesi ile diğer hücre bileşenlerinin hasarı söz konusudur (Halliwell ve Gutteridge 1984).

Oksidatif stresin organizmada lipid, protein ve DNA gibi makro moleküllerin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (Venditti ve ark., 1999). Oksidatif stresin şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Lipid peroksidasyonunun terminal bir bileşiği ve organizmada karsinojenik etki gösteren malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak hücre hasarının şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılan parametrelerden birisidir (Cighetti ve ark., 2002; Fang ve ark., 2002; Moreno ve ark., 2003; Çevik, 2004; Fujii, 2005; Feng ve ark., 2006; Sonat ve ark., 2013; Bozukluhan ve ark., 2016; Şentürk (Gültekin) ve Uyanık., 2016)

Serbest radikaller hücre zarında bulunan yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna neden olurken aynı zamanda hücre zarında ki yağ asitlerini de etkileyerek yeni radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Bununla beraber açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlere dönüştürmektedir. Lipid peroksitlerden en iyi bilineni araşidonik asidin oksijenasyonu ya da doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı sonucu oluşan malondialdehit (MDA), proteinlerin serbest amino grupları ile fosfolipidlerle ve nükleik asitlerle hem in vivo hem de in vitro ortamda tepkimeye girebilir (Chancerelle ve ark., 1998; Bozukluhan ve ark., 2016).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin zincirleme reaksiyonu olan lipid peroksidasyonu dört aşamadan oluşmaktadır:

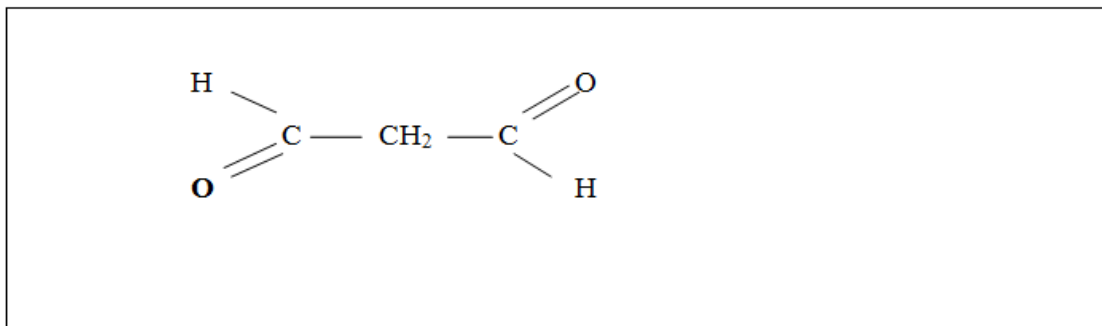
Başlatma aşaması: HO[•]'nin, bir yağ asitinin metilen kısmından bir hidrojen atomu (H⁺) kopararak bir lipid radikali oluşturduğu;

İlerleme aşaması: Oluşan lipid radikaline O₂ ilavesiyle gerçekleşen zincirleme reaksiyon ile lipid peroksil radikali (LOO[•]) ve lipid peroksit (LOOH)'in oluşturduğu;

Yıkım aşaması: Tek elektron üzerinden yeniden yapılanmaya bağlı olarak lipidin yıkımı sonucu MDA, 4-hidroksinonenal, 4-hidroksi-2,3-transnonenal gibi ürünlerin oluştuğu,

Sonlandırılma aşaması: Zincir reaksiyonunun antioksidanlar tarafından gerçekleştirilmesi.

Lipid peroksidasyon ve prostoglandin biyosentezinde doğal olarak meydana gelen mutajenik ve karsinojenik özellikli bir maddedir (Marnett, 1999). Hücredeki lipid peroksidasyon ürünleri içinde en çok sentezlenen (Feng et al., 2006) ve perokside olmuş lipidlerde oluşan en önemli aldehit bileşiklerinden biri olan MDA, trombositlerde araşidonik asit katabolizması esnasında büyük ölçüde reaktif olarak oluşan kısa zincirli bifonksiyonel bir aldehittir (Şekil 2.4). Lipid peroksidasyon düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılan MDA miktar tayini tiyobarbütirik asit testiyle ölçülmektedir (Şentürk (Gültekin) ve Uyanık., 2016).

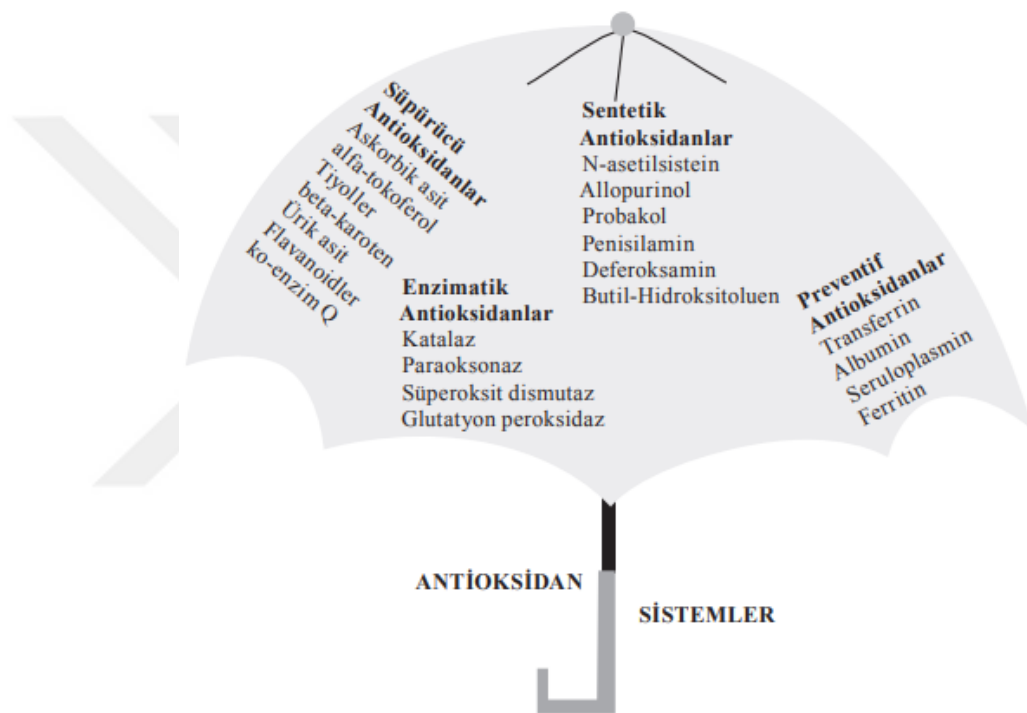


Şekil 2.12. Malondialdehitin kimyasal yapısı.

2.8.2 ANTIOKSİDANLAR

Farklı kaynaklardan serbest radikallere maruz kalmak organizmada bir dizi savunma mekanizması geliştirilmesine neden olmaktadır (Valko ve ark., 2007). Reaktif oksijen türleri (ROS)'larının ve bunların organizmada meydana getirdiği hasarı önlenmesi amacıyla antioksidan sistem olarak isimlendirilen savunma mekanizması geliştirilmiştir. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olup oksidatif hasar sonucunda meydana gelen hasarı etkisiz hale getirmektedirler (Altan ve ark., 2006).

Enzimatik antioksidan savunma sistemi süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT)'ı içerir (Valko ve ark., 2007; Karaca ve Güder, 2009; Sonat ve ark., 2013; Aslani ve Ghobadi, 2016). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise gıdalardan aldığımız α -tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), glutatyon (GSH), karotenoidler, flavonoidler gibi antioksidanlardır (Valko ve ark., 2007; Sonat ve ark., 2013; Aslani ve Ghobadi, 2016).



Şekil 2.13. Antioksidan savunma sistemi (Altan ve ark., 2006).

Organizmada normal şartlarda endojen ve ekzogen kaynaklı serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Antioksidan moleküller organizmayı zararlı reaksiyonlara karşı korumaktadırlar. Total antioksidan kapasitesi (TAK), biyolojik materyallerde mevcut olan antioksidanların hücre membranlarını ve diğer hücrel bileşenleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesidir. Oksidatif stresin toplam değeri ise total oksidan kapasite (TOK) olarak ifade edilmektedir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen türlerinin veya nitrojen türlerinin üretimi ya da antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşmaktadır. Organizmada oluşan oksidan duruma karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan

oldukça önemlidir. Serum ya da plazma içerisindeki farklı antioksidanların ayrı ayrı ölçmek komplike tekniklere ve yüksek maliyete neden olmaktadır. Antioksidanların tek başlarına ayrı ayrı ölçümünden daha değerli bilgiler veren ve antioksidan özelliklere sahip maddelerin toplam aktivitesini yansıtan total antioksidan kapasitesi (TAK) ve total oksidan kapasite (TOK) ölçümü pratik ve ucuz olduğu için tercih edilmektedir (Ghiselli ve ark., 2000; Erel, 2004; Stocker ve Keaney Jr, 2004; Tarpey, 2004)

Total oksidan kapasite seviyesinin, TAK seviyesine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSI: Oxidative stress index) hesaplanmaktadır. OSI vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtmektedir.

OSI Hesabı:

$$\text{OSI} = \text{TOK} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / \text{TAK} (\mu\text{mol Trolox Eq/L}) \times 100$$

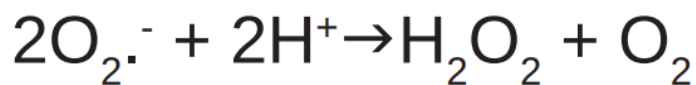
şeklinde hesaplanmıştır (<https://www.relassay.com/e-catalog>. Erişim tarihi: 22.07.2021).

2.8.2.1. Süperoksid Dismutas (SOD)

Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma işlemini süperoksid dismutaz (SOD) süperoksid radikalini detoksifiye etmektedir. En etkin intraselüler enzimatik antioksidanlardan biridir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Sonat ve ark., 2013)

Süperoksid dismutaz (SOD)'un iki ayrı izoenzimi bulunmaktadır. Bunlardan bakır-çinko (Cu-Zn) içeren tipi sitozolde, mangan (Mn) içeren tipi ise mitokondride yerleşim göstermektedir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önlemektedir (Fujii ve ark., 2005; Kim ve ark., 2018)

Süperoksid Dismutaz (SOD), oksijenden ilk oluşan ve reaktif bir ürün olan süperoksit anyonunun moleküler oksijene ve daha az reaktif bir ürün olan hidrojen perokside dönüştürerek radikallerin etkisini azaltmış olmaktadır (Karaca ve Güder, 2009; Sonat ve ark., 2013).



Şekil 2.14. Süperoksit Dismutaz reaksiyonu

(Aslankoç ve ark., 2019)

2.8.3. SİTOKİNLER

Sitokinler 20-30 kilodalton (kDa)'dan daha az molekül ağırlığına sahip hücresel düzenleyici peptit veya glikoproteinlerdir. Biyolojik fonksiyonları kontrol eden sitokinler hücre büyümesi, iyileşmesi, immun sistemin aktive edilmesi ile enfeksiyonlar gibi çeşitli uyarılara karşı salgılanarak oldukça hayati bir rol oynamaktadır. Uyarılan hücrelerden oldukça kısa sürede salgılanırlar fakat depolanmazlar (Güneş, 1999; Yenisey ve ark., 2006; Öztopalan ve ark., 2017; Akdoğan ve Yöntem, 2018; Önel ve Yıldırım, 2021).

Etkileri lokal ve sistemik olan sitokinler hormonlara benzemekle beraber tam anlamıyla hormon değildir. Belirli hücreler tarafından salgılanıp dolaşım sistemi aracılığıyla farklı bölgelerdeki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterebilir veya lokalize etki gösterebilir. Bu etki otokrin veya parankin etkidir (Güneş, 1999; Akdoğan ve Yöntem, 2018).

Sitokinler yapısal ve işlevsel özelliklerine göre interleukinler (IL), interferonlar (IFN), transforme büyüme faktörü-beta (TGF- β), tümör nekrozis faktörü süper ailesi (TNFSF), koloni stimulan faktörler (CSF) olarak çeşitli şekillerde adlandırılmaktadır (Önel ve Yıldırım, 2021).

Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır: (Güneş, 1999)

- 1) Büyüme faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orijinli büyüme faktörü, PDGF; insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2; Sinir büyüme faktörü, NGF; Asidik fibroblast büyüme faktörü, aFGF; Basık fibroblast büyüme faktörü, bFGF; Neurolökin; Amfiregulin; Hepatosit büyüme faktörü, HGF v.b.)
- 2) Lenfokinler (interlökin-1 α , IL-1 α ; II-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15)
- 3) Koloni stimüle eden faktörler (Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF)
- 4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α ; TGF- β)
- 5) Tümör nekroz faktörleri (TNF- α ; TNF- β)
- 6) Interferonlar (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ) (Güneş, 1999; Şekil 2.15).

	Kaynağı	Görevleri
PDGF	Makrofajlar, trombositler, endotel hücreleri, keratonosit, kondrositler, düz kas hücreleri	Makrofaj ve nötrofil kemotaksisi ve proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu, anjiogenez stimülasyonu, remodellinge yardımcı olma
TGF-α	Makrofaj, epidermal hücreler	Nötrofillerin aktivasyonunu, fibroblastların mitogenezini ve anjiogenezin stimülasyonunu sağlar
TGF-β	Trombositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, birçok doku ve hücre	İnflamasyon, anjiogenez, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonu, kollajen sentezini uyarma
EGF	Trombosit, keratonosit, makrofaj, fibroblast	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, anjiogenez ve kollejenaz aktivitesini uyarmak, reepitelizasyonu arttırmak
FGF	Keratonosit, fibroblast, makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler	Anjiogenez uyarmak, endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırmak, neovaskularizasyonu hızlandırmak
VEGF	Endotelial hücreler, makrofaj, keratonosit, fibroblast, düz kas hücreleri	Anjiogenez, sitokin sentez ve salınımı, düz kas hücre hiperplazisi, pıhtılaşma mekanizmasında rol oynar
IGF-I	Fibroblastlar, makrofajlar, hepatositler	PDGF ve FGF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu uyarma, düz kas hücreleri, lenfositler ve kondrositler üzerinde uyarıcı etki yapma
TNF-α	Makrofajlar, T ve B hücreleri, büyük granüllü lenfositler	Fibroblast proliferasyonu, tümörler için sitotoksik
IL-1, IL-2	Makrofaj, nötrofil, bakteriyel ürünler, immun kompleksler, gama interferon, prostoglandin	Hemostaz, kollajen sentezi, proliferasyonda görevli, kemotaktik özelliğiyle epitel hücreleri ve tüm lökositleri etkiler
IL-3	T lenfositler, makrofajlar	Hematopoezi uyarır
IL-4	T helper hücreleri	B hücreleri ve IgE sentezini uyarır
IL-5	Th ₂ lenfositler	B lenfosit ve eozinofil stimülasyonu
IL-6	Th ₂ lenfositler	İnflamasyon
IL-7	Kemik iliği	Pre-B ve pre-T hücrelerini uyarır
IL-8	Fibroblastlar, endotel hücreler, monositler	T hücreleri ve nötrofil için kemotaktik faktördür
IL-10	Th ₂ hücreleri	Th ₁ hücrelerinin interferon- γ ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder

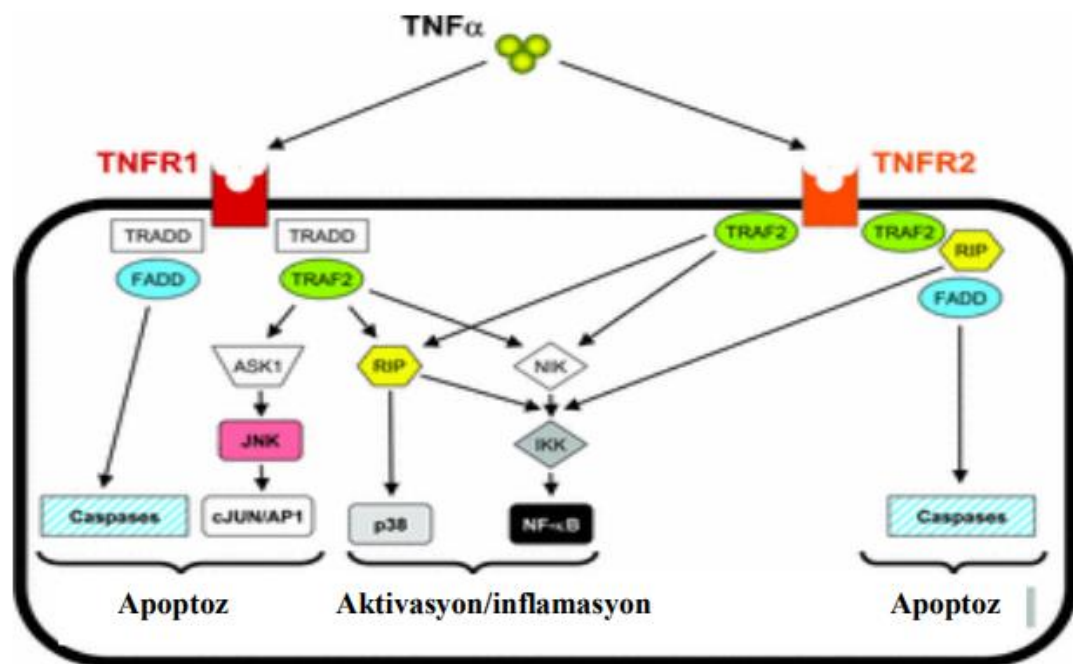
Şekil 2.15. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin kaynakları ve görevleri (Öztopalan ve ark., 2017)

2.8.3.1. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α)

Tümör Nekrozis Faktör, Süper-Ailesi (TNFSF), yangı, apoptozis, hücre proliferasyonu ve immun sistemin uyarımının dahil olduğu hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta oldukça önemli bir role sahiptir. Sitokin olarak kabul edilebilecek TNFSF üyelerinden

olan TNF- α , lenfotoksin (LT)- α , LT- β ve B hücre aktive edici faktör (BAFF)'dür (Önel ve Yıldırım, 2021; Şekil 2.16).

Tümör nekrosiz faktör-alfa (kaşektin), mast hücreleri, makrofajlar, monositler, endotel hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve fibroblast dahil olmak üzere birçok başka hücre tarafından salgılanmaktadır (Yenisey ve ark., 2006; Sacu ve Bildik, 2009; Önel ve Yıldırım, 2021).

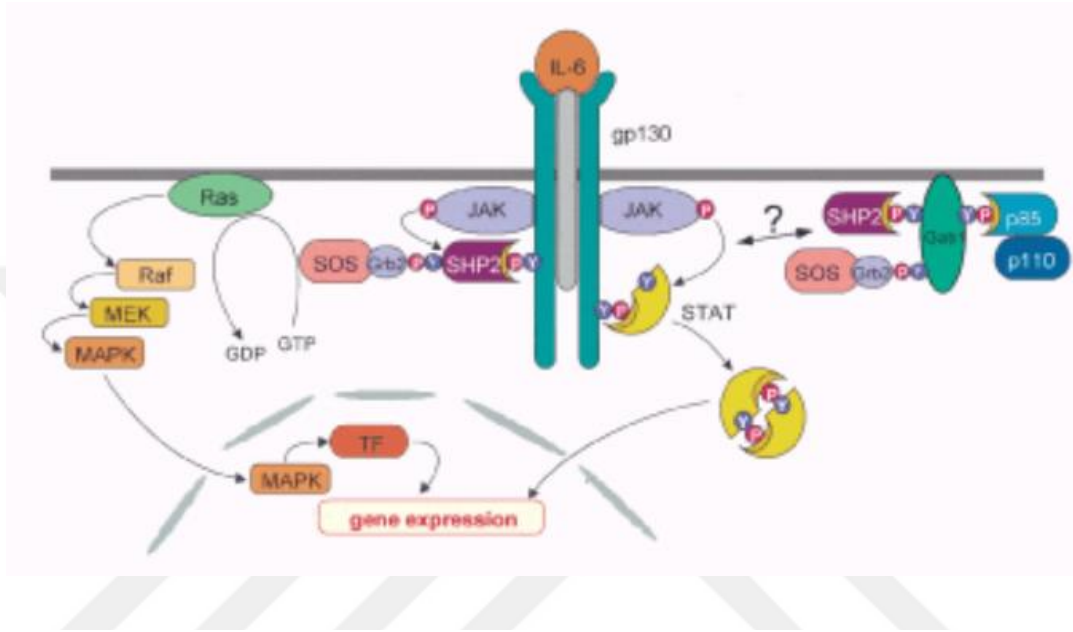


Şekil 2.16. TNF- α 'nın etki mekanizması (Değirmencioğlu, 2007)

2.8.3.2. İnterlökin-6 (IL-6);

İnterlökinler, lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinler olarak bilinmektedirler (Baykal ve ark., 1998). İnterlökin-6 (IL-6) pleotropik bir sitokindir. Dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve aktive olmuş T hücreleri, endotel hücreleri, osteoklastlar, fibroblastlar, mast hücreleri ve timositler tarafından sentezlenmektedir (Baykal ve ark., 1998; Şekil 2.17).

İnterlökin-6, 20 kilodalton (kd) ağırlığında dörtlü alfa heliks yapıda bir proteindir, aralarında monositler, makrofajlar, T hücreleri ve mast hücrelerinde bulunduğu bir çok hücrenin uyarılması sonucu oluşturulan sitokindir (Dalkılıç ve ark., 2012; Önel ve Yıldırım, 2021).



Şekil 2.17. IL-6'nin Etki Mekanizması (Değirmencioğlu, 2007)

3. GEREÇ VE YÖNEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Demirbaş malzemeler

1. ELISA okuyucu (Biotek)
2. Santrifüj (Nüve)
3. Soğutmalı santrifüj (Nüve NF 32R)
4. Hassas terazi (Ohaus)
5. Sonikatör (Sonics, Vibta cell)
6. Deiyonize su cihazı (Milipore)
7. Derin dondurucu
8. Buzdolabı
9. Otomatik pipetler (Socorex, Tek kanallı ve Çok kanallı)
10. Shaker (Biosan Mini Shaker PSU-2T)
11. Benmari (Trade Raypa)
12. Buz makinası (ITV IQ 85C)

3.1.2. Sarf malzemeler

1. fT₃ ELISA Kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-0079)
2. fT₄ ELISA Kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-0122)
3. Rat TSH ELISA Kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-R0976)
4. TBA (Merck 1.08180.0025)
5. SOD ELISA Kiti (Rel assay, Katalog No: RLD0123)
6. TAK (Rel Assay, RL0017)
7. TOK (Rel Assay, RL0024)
8. Rat TNF- α ELISA Kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-R0019)
9. Rat IL-6 ELISA Kiti (Elabscience, Katalog No: E-EL-R0015)
10. Kan alma tüpü

11. Distile su
12. Ependorf tüp
13. Enjektör

3.1.3. Hayvan Materyali

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Komitesi'nden (ERÜ HADYЕК) onay alındı (28.08.2019 tarih ve karar no: 19/148). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edilen 48 adet 39 günlük erkek Wistar albino rat her bir grupta 16 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

3.1.4. Barınma ve Yetiştirme Koşulları

Ratlar polikarbonat kafeslerde (her kafeste 3-4 rat olacak şekilde), kaba talaş altlıklarda, araştırma merkezinin sahip olduğu konvansiyonel deney hayvanı barındırma şartlarında [kontrollü sıcaklık ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$), nem ($\%50\pm 5$), hava değişimi (saatte 12 devir), ışık (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık)] barındırıldı.

3.1.5. Deneme Düzeni

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERÜ DEKAM)'nden alınan 39 günlük 48 adet erkek Wistar albino ratlar materyal olarak kullanıldı. Ratlar her grupta 16 adet rat bulunacak şekilde kontrol grubu, deneysel hipotiroidizm oluşturulmuş grup ve deneysel hipotiroidizm oluşturulduktan sonra levotiroksin ile tedavi edilmiş grup olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı. Her bir kafeste 4 adet olacak şekilde ratlar yerleştirildi. Deneyler süresince tüm gruplardaki ratlar musluk suyu ve standart rat yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Ratlar deneylerin ilk gününden bitimine kadar 3'er gün aralıklarla tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi.

Kontrol grubu hayvanlara 100 ml'sinde 1 ml 0.1 N NaOH içeren serum fizyolojik solüsyonu her bir hayvana 500 µl olacak şekilde 28 gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı. Deneysel hipotiroidizm grubundaki 16 sıçana 28 gün boyunca tiroksinin (T_4) triiyodotironine (T_3) dönüşümünü engelleyen tiollenmiş urasil kaynaklı bir antihipertiroid ilaç olan 6-n-propil tiourasil (PTU, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) 0.1 N NaOH'de çözdürülüp hazırlandıktan sonra 10 mg/kg canlı ağırlık/gün hesabıyla intraperitoneal olarak enjekte edildi. Levotiroksin ile tedavi edilen

hipotiroidizimli grupta önce hayvanlarda hipotiroidizm oluşturuldu. Takiben bu hayvanlara 15 gün süreyle her bir hayvan için 5 µg levotiroksin 1 ml NaCl içinde sulandırılarak intraperitoneal olarak enjekte edildi (Tahmez ve ark., 2000).

Tablo 3.1. Deneme grupları.,

Deney Grupları	Hayvan Adedi/ Grup	Tekrar Sayısı (Varsa)
Grup I	16 adet / Kontrol	-
Grup II	16 adet / 10 mg/kg PTU	-
Grup III	16 adet / 10 mg/kg PTU / 5 µg Levotiroksin	-

3.1.6. Örneklerin Toplanması

Denemenin sonunda, 12 saat aç bırakılan hayvanlardan, analizleri yapılacak parametrelerin düzeylerini etkilemeyen pentobarbital (40 mg/ kg, canlı ağırlık) anestezisi sonrası, kalplerinden punksiyon yöntemiyle serum için antikoagulantsız tüplere ortalama 3-4'er ml kan alındı. Kan örnekleri yaklaşık 45 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Denemenin sonunda hayvanların karaciğer dokuları alındı. Serum örneklerinde; fT₃, fT₄, TSH, TAK, TOK düzeyleri ve SOD aktiviteleri ile karaciğer örneklerinde; MDA, TNF alfa ve IL-6 düzeyleri belirleninceye kadar numuneler -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

3.1.7. Karaciğer Dokusunda Homojenatların Hazırlanması

Malondialdehit ve sitokin parametreleri için alınan karaciğer dokusu kan ve benzeri artıklarından distile su ile arındırılarak soğuk % 0.9'luk NaCl ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Kurutulmuş dokular alimunyum folyolara sarılarak -80°C' de muhafaza edildi. Analize hazırlık esnasında karaciğer dokusu yaklaşık 0.1 gr olacak şekilde hassas terazide tartılarak üzerine 1/10 oranında fosfat tamponu (0,9 mL) eklendi. Cam homojenizatör ile önce küçük parçalara ayrıldı. Homojenat içeren tüpler 7.000

rpm, +4°C'de 5 dk santrifüj edilerek, elde edilen süpernatantlar MDA, TNF- α ve IL-6 analizleri yapılmaya kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Serum Serbest Triiyodotironin (fT₃) Düzeylerinin Belirlenmesi

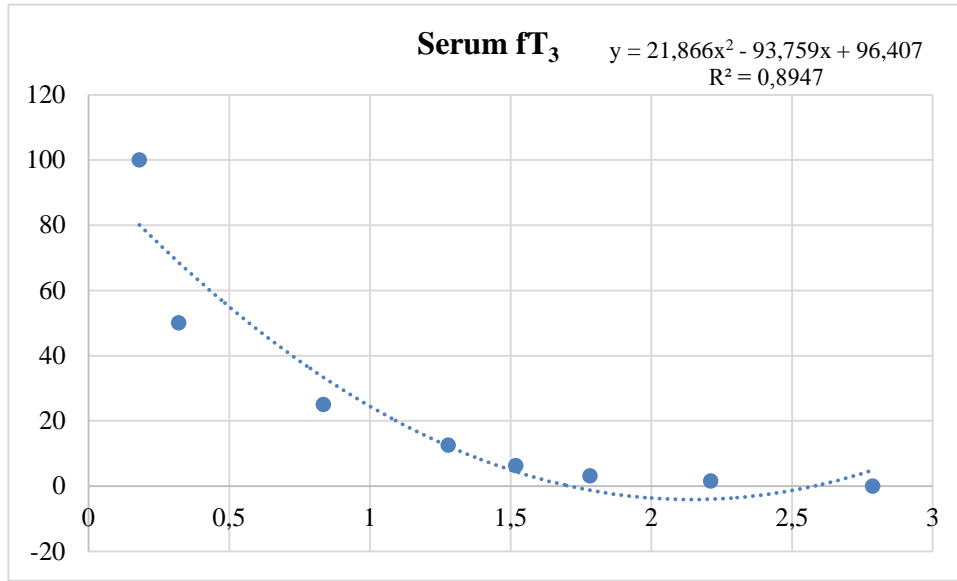
Serum fT₃ düzeyleri ELISA cihazında (BioTek, uQuant) ticari ELISA kiti kullanılarak (Elabscience, katalog no: E-EL-0079) belirlenmiştir.

Prensip

Bu ELISA kitinde yarışmalı-ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kitle beraber sağlanan mikro ELISA plakaları fT₃ ile daha önceden kaplanmıştır. Örnekteki fT₃ 450nm \pm 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş, daha sonra numunedeki fT₃ konsantrasyonu örneklerin standart OD eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

İşlem

Analiz öncesi bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Standart ve örnek olarak belirlenen kuyucukların her birine 50 μ L standart ve örnekler eklenmiştir. Bu kuyucukların her birine hızlı bir şekilde 50 μ L biyotinlenmiş tespit-Ab solüsyonu eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 45 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve her bir kuyucuğa 350 μ L yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiştir. Yıkama işlemi 3 kez tekrar edildikten sonra plaka temiz bir kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutulmuştur. Kurutulmuş plaka üzerindeki kuyucukların tamamına 100 μ L HRP konjugat eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dakika boyunca inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda her bir kuyucuktan çözelti aspire edilmiştir. Yıkama işlemi, yukarıda belirtildiği şekilde 5 kez tekrar edildikten sonra 90 μ L substrat reaktifi eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 15 dakika inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara 50 μ L stop solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra vakit kaybetmeden 450nm'de okunarak sonuçlar hesaplanmıştır (Şekil3.1).



Şekil 3.1. Serum FT₃'ün optik dansite eğrisi

3.2.2. Serum Serbest Tiroksin (fT₄) Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum fT₄ (serbest tiroksin) düzeyleri ELISA cihazında (BioTek, uQuant) ticari ELISA kiti kullanılarak (Elabscience, katalog no: E-EL-0122) belirlenmiştir.

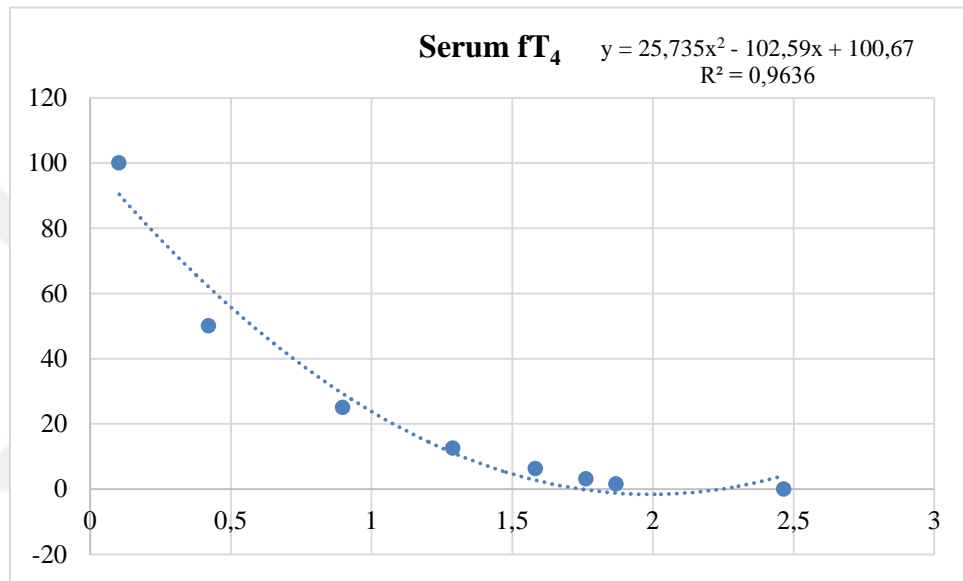
Prensip

Bu ELISA kitinde yarışmalı-ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kitle beraber sağlanan mikro ELISA plakaları fT₄ ile daha önceden kaplanmıştır. Örnekteki fT₄ 450nm ± 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş, daha sonra numunedeki fT₄ konsantrasyonu örneklerin standart OD eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

İşlem

Analiz öncesi bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Standart ve örnek olarak belirlenen kuyucukların her birine 50 µL standart ve örnekler eklenmiştir. Bu kuyucukların her birine hızlı bir şekilde 50 µL biyotinlenmiş tespit-Ab solüsyonu eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 45 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiştir. Yıkama işlemi 3 kez tekrar edildikten sonra plaka temiz bir kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutulmuştur. Kurutulmuş plaka üzerindeki kuyucukların tamamına 100 µL HRP

konjugateklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 30 dakika boyunca inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda her bir kuyucuktan çözelti aspire edilmiştir. Yıkama işlemi, yukarıda belirtildiği şekilde 5 kez tekrar edildikten sonra 90 µL substrat reaktifi eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 15 dakika inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra vakit kaybetmeden 450 nm`de okunarak sonuçlar hesaplanmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Serum fT₄`ün optik dansite eğrisi

3.2.3. Serum Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) Düzeylerinin Belirlenmesi

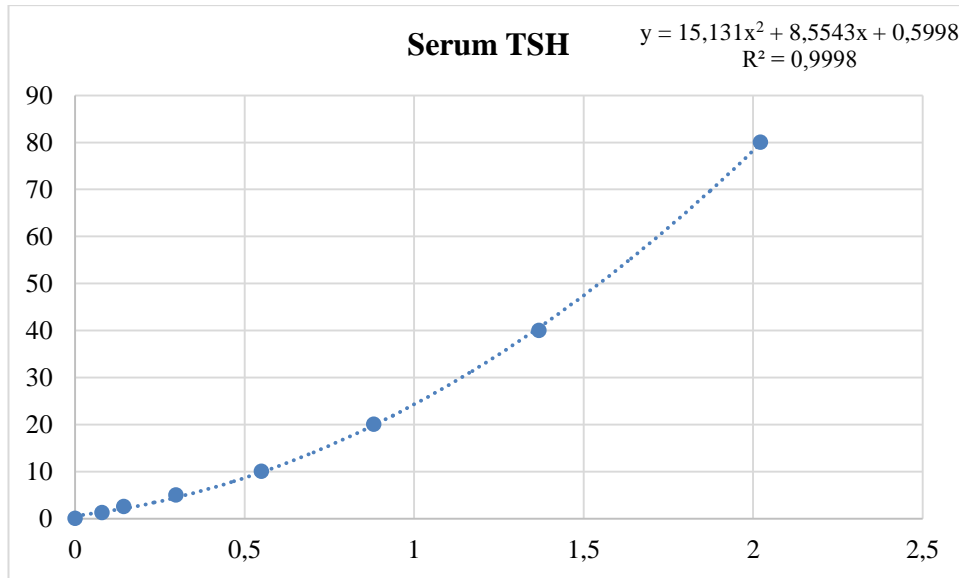
Serum TSH düzeyleri ELISA cihazında (BioTek, uQuant) ticari ELISA kiti kullanılarak (Elabscience, katalog no: E-EL-R0976) belirlenmiştir.

Prensip

Bu ELISA kitinde sandviç-ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kitle beraber sağlanan mikro ELISA plakaları rat TSH`a özgü bir antikorla daha önceden kaplanmıştır. Örnekteki TSH 450nm ± 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş, daha sonra numunedeki TSH konsantrasyonu örneklerin standart OD eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

İşlem

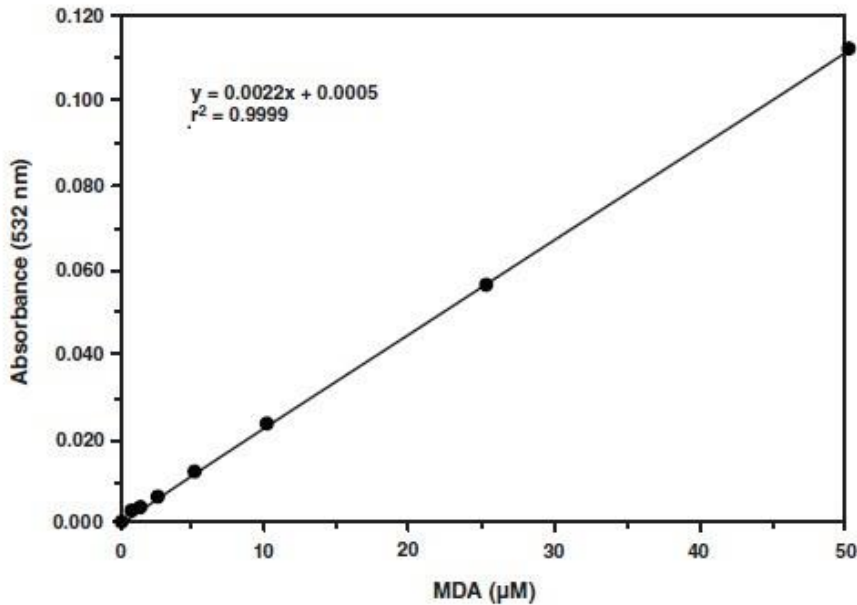
Analiz öncesi bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Standart ve örnek olarak belirlenen kuyucukların her birine 100 µL standart ve örnek eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 90 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve hızlı bir şekilde 100 µL biyotinlenmiş tesbit-Ab solüsyonu eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiştir. Yıkama işlemi 3 kez tekrar edildikten sonra plaka temiz bir kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutulmuştur. Kurutulmuş plaka üzerindeki kuyucukların tamamına 100µL HRP konjugat eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 30 dakika boyunca inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda her bir kuyucuktan çözelti aspire edilmiştir. Yıkama işlemi, yukarıda belirtildiği şekilde 5 kez tekrar edildikten sonra 90 µL substrat reaktifi eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 15 dakika inkübatörde bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra vakit kaybetmeden 450nm`de okunarak sonuçlar hesaplanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Serum TSH`ın optik dansite eğrisi

3.2.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Doku MDA seviyesi, 90-100°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona dayanan bir yöntemle belirlenmiştir. Tiyobarbitürik asit test reaksiyonunda, MDA veya MDA benzeri maddeler ve TBA, 532 nm'de maksimum absorpsiyon ile pembe bir pigment üretimi ile reaksiyona girmiştir. Reaksiyon, pH 2-3'te 90°C'de 15 dakika boyunca gerçekleştirilmiştir. Numune, proteinin çökmesi için iki hacim soğuk %10 (a/h) trikloroasetik asit ile karıştırılmıştır. Çökelti santrifüjleme ile çökelti haline getirilmiş ve süpernatantın bir kısım eşit hacimde % 0,67 (a/h) TBA ile 10 dakika kaynar su banyosunda bekletilmiştir. Soğutulduktan sonra absorbans 532 nm'de okunmuştur (Janero, 1990; Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Malondialdehit'in Standart Kalibrasyon Eğrisi.

3.2.5. Serum Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitelerinin Belirlenmesi

Süperoksit dismutaz'ın rolü, oksidatif enerji süreçleri sırasında üretilen toksik radikalın hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu yöntem, kırmızı bir formazan boyası oluşturmak üzere 2-(4-iyodofenil)-3 (4 nitrofenol)-5 feniltetrazolim klorür ile reaksiyona giren süperoksit radikalleri üretmek için ksantin ve

ksantinoksidaz kullanılmıştır. Süperoksit dismutaz aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülmüştür.

3.2.6. Serum Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi

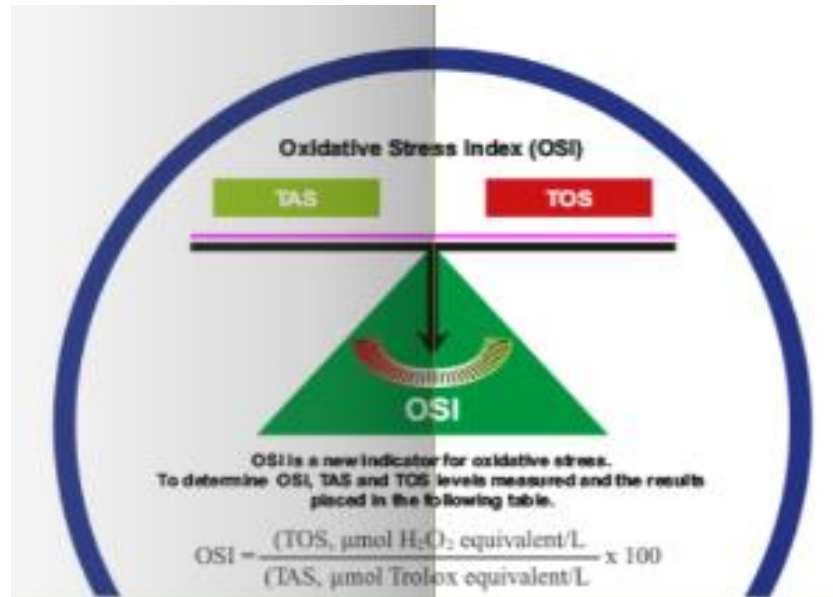
Total antioksidan seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Serum TAK seviyeleri, hidroksil radikalının başlattığı serbest radikal reaksiyonlarına karşı numunenin antioksidan etkisi ile ölçülmektedir. Örnekteki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirgemektedir. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilgilidir. Ölçüm, geleneksel olarak E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözelti ile kalibre edilmekte ve sonuçlar $\mu\text{mol TroloxEq} / \text{L}$ olarak ifade edilmektedir (<https://www.relassay.com/e-catalog>. Erişim tarihi: 22.07.2021).

3.2.7. Serum Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi

Serum TOK düzeyleri ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak ölçülmüştür. Serum TOK seviyesinin ölçümünde ise numunede bulunan oksidanlar, demirli iyon-şelatör kompleksini demir iyonuna oksitlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan güçlendirici moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilgilidir. Test hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eşdeğeri / L) olarak ifade edilir (<https://www.relassay.com/e-catalog>. Erişim tarihi: 22.07.2021).

3.2.8. Serum Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeylerinin Belirlenmesi

Total oksidan seviyesinin TAK'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edilmektedir. Hesaplama için elde edilen TAK birimi $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürülmüş ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (<https://www.relassay.com/e-catalog>. Erişim tarihi: 22.07.2021; Şekil 3.5).



Şekil 3.5. OSI değeri hesaplama ((<https://www.relassay.com/e-catalog>.
Erişim tarihi: 22.07.2021)

3.2.9. Doku Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi

Karaciğer TNF- α (tümör nekrozis faktör alfa) düzeyleri ELISA cihazında (BioTek, uQuant) ticari ELISA kiti kullanılarak (Elabscience, katalog no: E-EL-R0019) belirlendi.

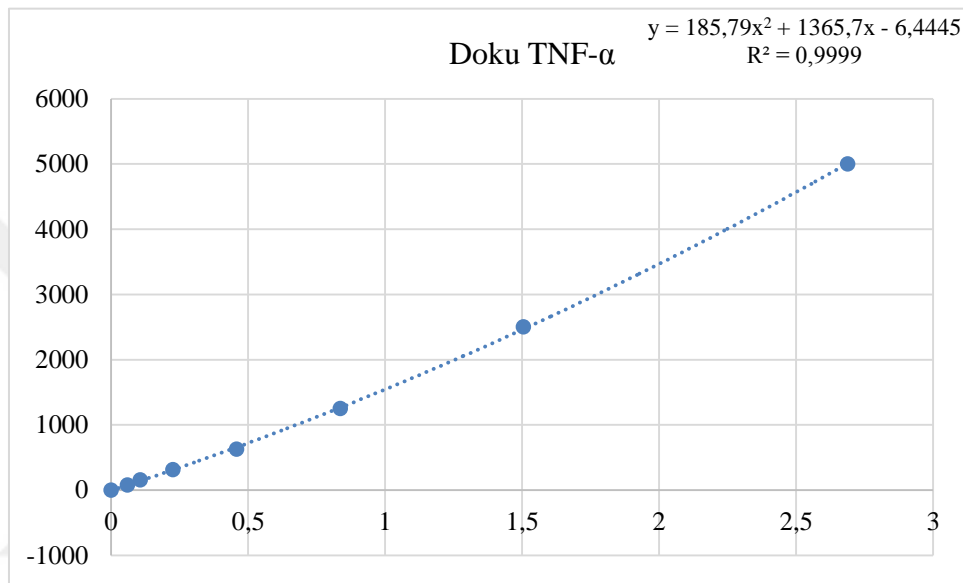
Prensip

Bu ELISA kitinde sandviç-ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kitle beraber sağlanan mikro ELISA plakaları rat TNF- α 'a özgü bir antikorla daha önceden kaplanmıştır. Örnekteki TNF- α 450nm \pm 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş, daha sonra numunedeki TNF- α konsantrasyonu örneklerin standart OD eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

İşlem

Analiz öncesi bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Standart olarak belirlenen kuyucukların her birine 50 μ L standart + 50 μ L streptavidin HRP, örnek olarak belirlenen kuyucukların her birine 40 μ L örnek + 10 μ L TNF- α antibody + 50 μ L streptavidin HRP eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 60 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve her bir kuyucuğa 350 μ L yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiştir. Yıkama işlemi 5 kez tekrar edildikten sonra plaka temiz bir kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutulmuştur. Kurutulmuş plaka üzerindeki

kuyucukların tamamına 50 µL kromojen A + 50 µL kromojen B eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 10 dakika boyunca inkübatörde karanlık ortamda bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra hızlı bir şekilde 450nm`de okunarak sonuçlar hesaplanmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Doku TNF-α'nın optik dansite eğrisi

3.2.10. Doku IL-6 (İnterlökin-6) düzeylerinin belirlenmesi

Karaciğer IL-6 (İnterlökin-6) düzeyleri ELISA cihazında (BioTek, uQuant) ticari ELISA kiti kullanılarak (Elabscience, katalog no: E-EL-R0015) belirlendi.

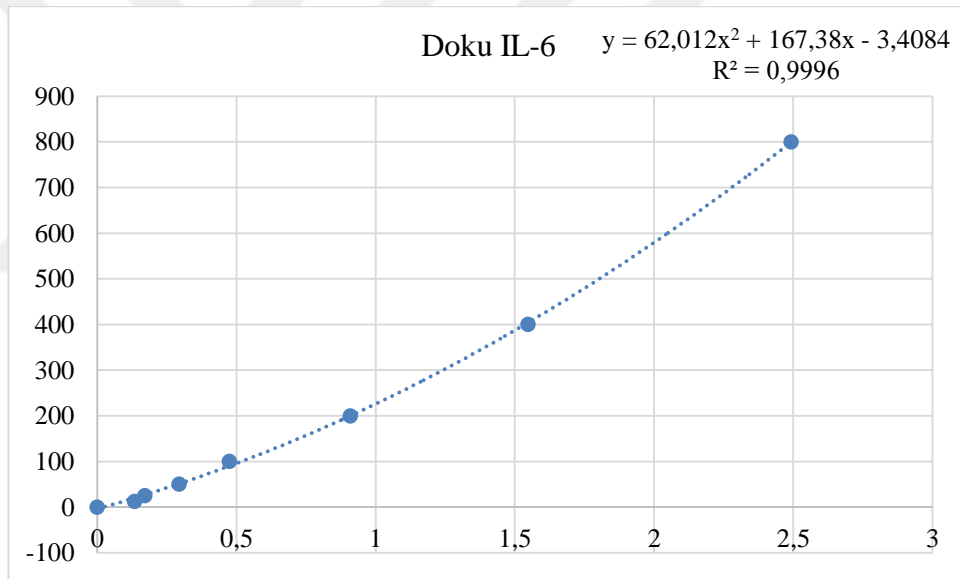
Prensip

Bu ELISA kitinde sandiviç-ELISA ilkesini kullanmaktadır. Bu kitle beraber sağlanan mikro ELISA plakaları rat IL-6 (İnterlökin-6)`ya özgü bir antikorla daha önceden kaplanmıştır. Örnekteki IL-6 (İnterlökin-6) 450nm ± 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüş, daha sonra numunedeki IL-6 konsantrasyonu örneklerin standart OD eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

İşlem

Analiz öncesi bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Standart olarak belirlenen kuyucukların her birine 50 µL standart + 50 µL streptavidin

HRP, örnek olarak belirlenen kuyucukların her birine 40 µL örnek + 10 µL IL-6 antibody + 50 µL streptavidin HRP eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 60 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki çözelti aspire edilmiş ve her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra aspire edilmiştir. Yıkama işlemi 5 kez tekrar edildikten sonra plaka temiz bir kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutulmuştur. Kurutulmuş plaka üzerindeki kuyucukların tamamına 50 µL kromojen A + 50 µL kromojen B eklenip, plakanın üzeri kapatılarak 37°C`de 10 dakika boyunca inkübatörde karanlık ortamda bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra hızlı bir şekilde 450 nm`de okunarak sonuçlar hesaplanmıştır (Şekil 3.7).



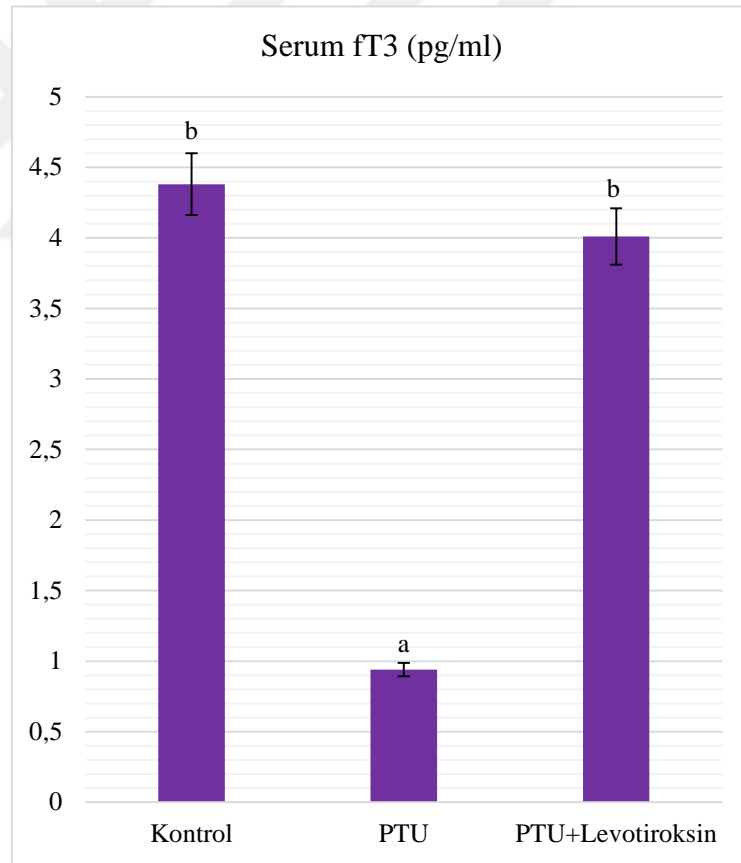
Şekil 3.7. Doku IL-6'nın optik dansite eğrisi

4. BULGULAR

4.1. KAN PARAMETRELERİ

4.1.1. Serum Serbest Triiyodotironin (fT₃) Düzeyleri

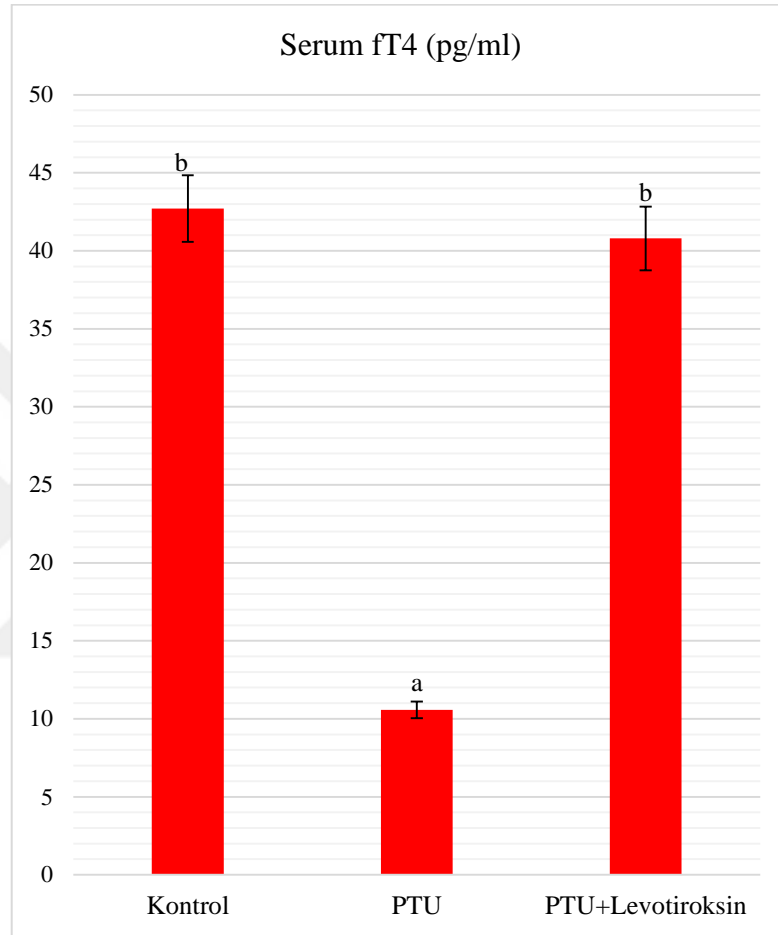
Serum fT₃ düzeyleri hipertiroidli grupta istatistiki önemde düşüş göstermiştir. Hipotiroidli gruba levotiroksin uygulaması düşen fT₃ düzeyinin kontrol seviyesine gelmesini sağlamıştır (P<0,001; Şekil 4.1; Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum fT₃ düzeyleri.

4.1.2. Serum Serbest Tiroksin (fT₄) Düzeyleri

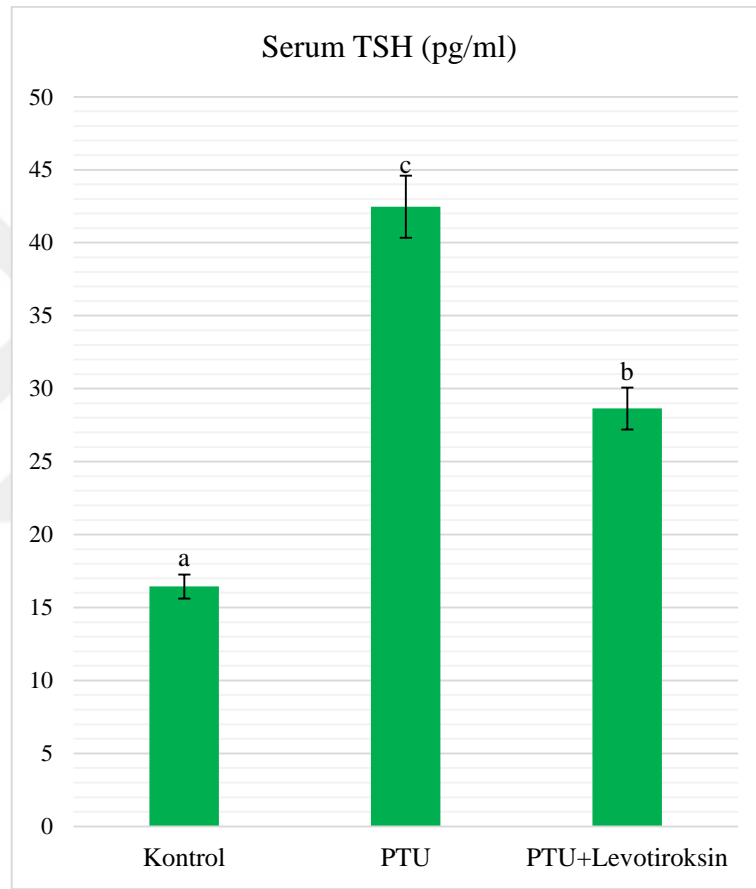
Serum fT₄ düzeyleri hiptiroidli grupta istatistiki önemde düşüş göstermiştir. Hipotiroidli gruba levotiroksin uygulaması düşen fT₄ düzeyinin kontrol seviyesine gelmesini sağlamıştır (P<0,001; Şekil 4.2; Tablo 4.1).



Şekil 4.2. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum fT₄ düzeyleri.

4.1.3. Serum Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) Düzeyleri

Kontrol grubuna göre hipotiroidli grupta serum TSH düzeyleri istatistikî önemde artış göstermiştir. Hipotiroidli grupta artan serum TSH düzeyi levotiroksin uygulaması ile önemli oranda düşüş göstermiş ve serum TSH değerleri kontrol grubu değerlerine yaklaştırmıştır ($P<0,001$; Şekil 4.3; Tablo 4.1).



Şekil 4.3. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T4 uygulanan ratlarda serum TSH düzeyleri.

Tablo 4.1. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum fT₃, fT₄ ve TSH düzeyleri.

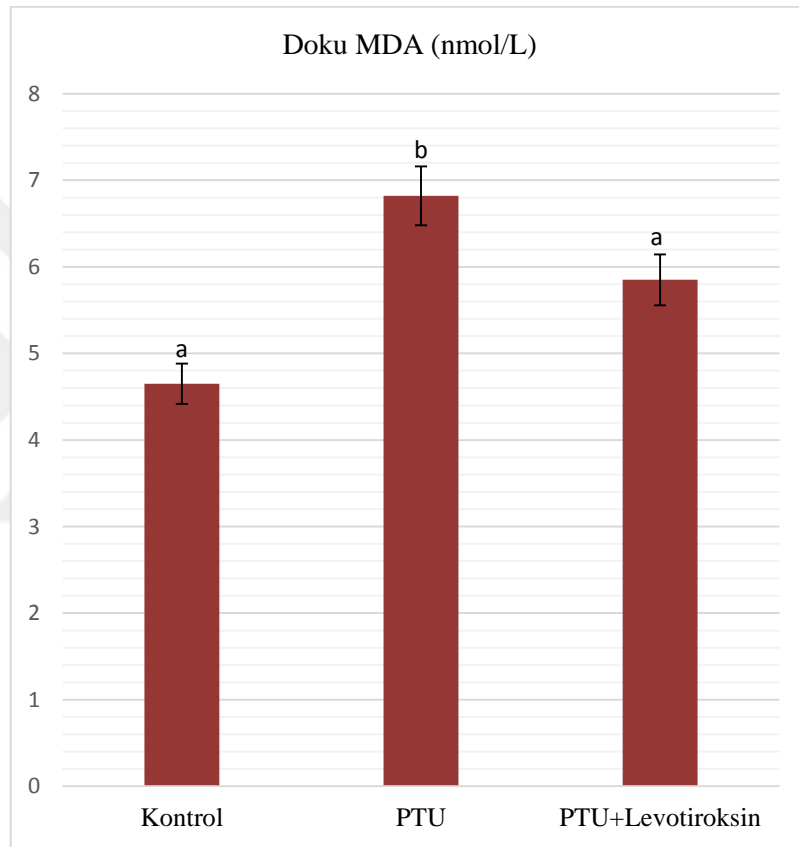
Parametre	Kontrol n:16	PTU n:16	PTU+L-T₄ n:16	P
Serum fT₃ (pg/ml)	4,38 ± 0,16 ^b	0,94 ± 0,13 ^a	4,01 ± 0,11 ^b	***
Serum fT₄ (pg/ml)	42,70 ± 1,78 ^b	10,57 ± 1,23 ^a	40,79 ± 2,05 ^b	***
Serum TSH (pg/ml)	16,44 ± 0,81 ^a	42,465 ± 1,83 ^c	28,64 ± 1,23 ^b	***

***: P<0,001

^{a-c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

4.1.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeyleri

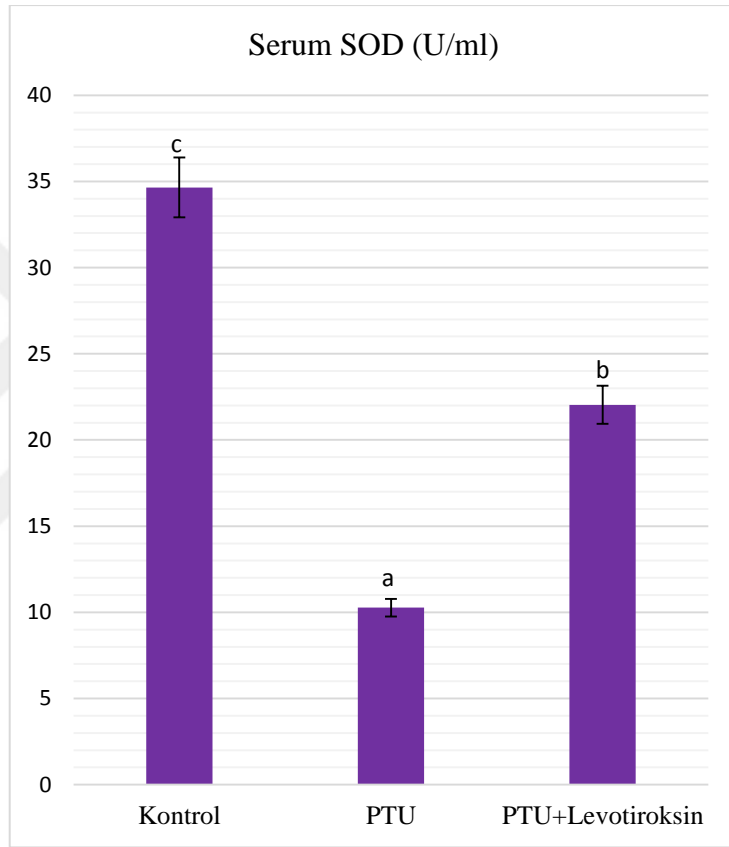
Kontrol grubuna göre PTU uygulanarak hipotiroid oluşturulan grupta karaciğer MDA düzeyi istatistikî önemde yükselmiştir. Hipotiroidizm oluşturulan gruba levotiroksin uygulaması artan karaciğer MDA düzeyini düşürmüş, kontrol grubu değerlerine yaklaştırmıştır ($P<0,01$; Şekil 4.4; Tablo 4.2).



Şekil 4.4. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda doku MDA düzeyleri.

4.1.5. Serum Süperoksid Dismutaz (SOD) Aktivitesi

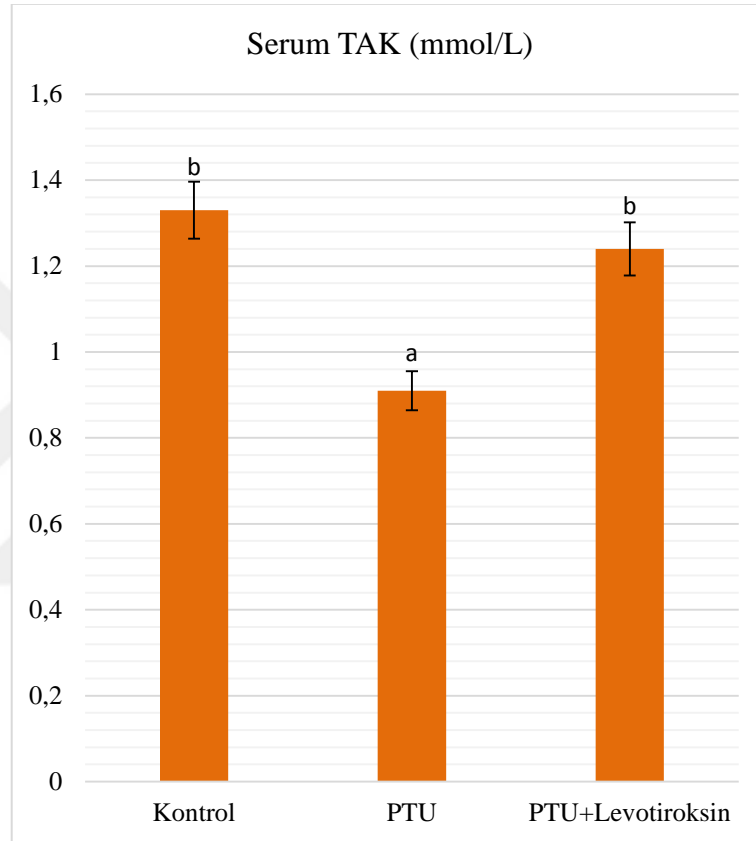
Kontrol grubuna göre serum SOD aktivitesi hipotiroidli grupta istatistiki önemde düşüş göstermiştir. Hipotiroidli ratlara levotiroksin uygulaması serum SOD aktivitesinde yükselme sağlamış ve kontrol grubu düzeyine yaklaştırmıştır ($P < 0,001$; Şekil 4.5; Tablo 4.2).



Şekil 4.5. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum SOD aktivitesi.

4.1.6. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyleri

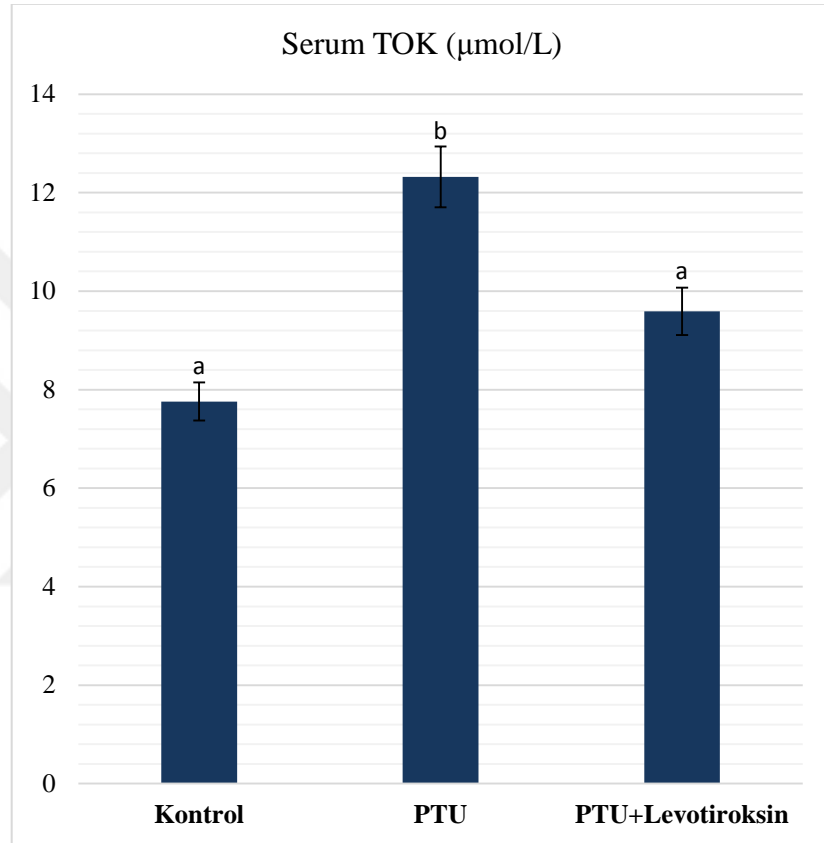
Serum TAK düzeyleri kontrol grubuna göre hipotiroidli grupta önemli düzeyde düşüş göstermiştir. Hipotiroidli gruba levotiroksin uygulaması düşen serum TAK düzeylerini artırarak kontrol seviyelerine ulaşmasını sağlamıştır ($P<0,001$; Şekil 4.6; Tablo 4.2).



Şekil 4.6. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum TAK düzeyleri.

4.1.7. Serum Total Oksidan Kapasite (TOK) Düzeyleri

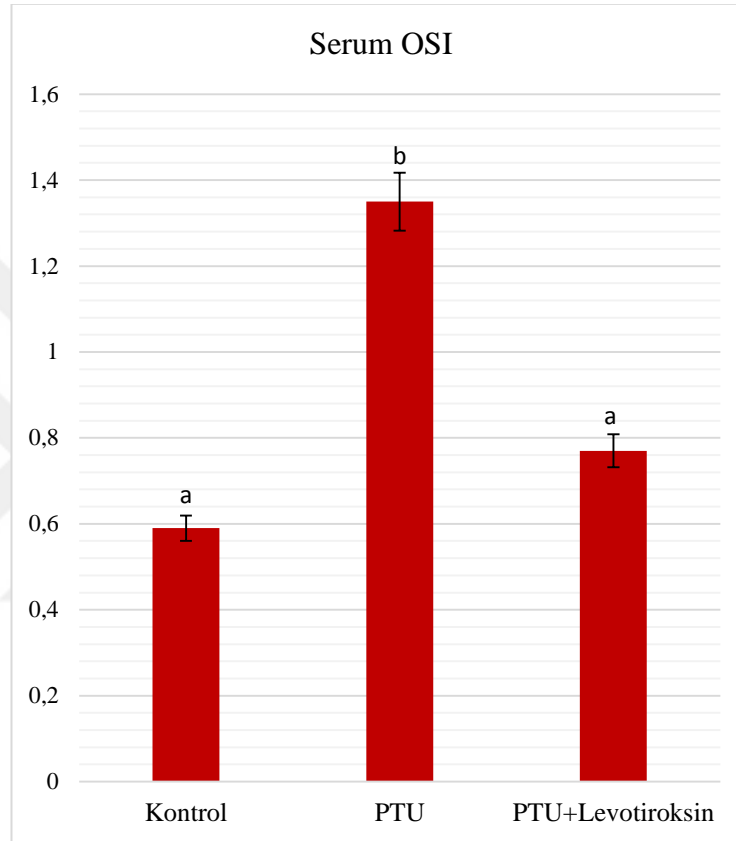
Serum TOK düzeyi kontrol grubuna göre hipotiroidli grupta istatistikî önemde bir artış göstermiştir. Hipotiroidli gruba levotiroksin uygulaması serum TOK düzeyini kontrol grubu düzeyine ulaştırmıştır ($P<0,001$; Şekil 4.7; Tablo 4.2).



Şekil 4.7. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum TOK düzeyleri.

4.1.8. Serum Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeyleri

Serum OSI düzeyi kontrol grubuna göre hipotiroidli grupta istatistikî önemde bir artış göstermiştir. Hipotiroidli gruba levotiroksin uygulaması serum OSI düzeyini kontrol grubu düzeyine ulaştırmıştır ($P<0,001$; Şekil 4.8; Tablo 4.2).



Şekil 4.8. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda serum OSI düzeyleri.

Tablo 4.2. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda doku MDA, serum TAK, TOK, OSI düzeyleri ve serum SOD aktivitesi.

Parametre	Kontrol n:16	PTU n:16	PTU+L-T₄ n:16	P
Doku MDA (nmol/L)	4,65 ± 0,35 ^a	6,82 ± 0,55 ^b	5,45 ± 0,42 ^a	**
Serum SOD (U/ml)	34,65 ± 1,36 ^c	10,27 ± 1,43 ^a	22,04 ± 2,12 ^b	***
Serum TAK (mmol/L)	1,33±0,05 ^b	0,91 ± 0,02 ^a	1,24 ±0,02 ^b	***
Serum TOK (µmol/L)	7,76 ± 0,44 ^a	12,32 ±0,74 ^b	9,59 ± 0,84 ^a	***
Serum OSI	0,59 ± 0,04 ^a	1,35 ± 0,08 ^b	0,77 ± 0,07 ^a	***

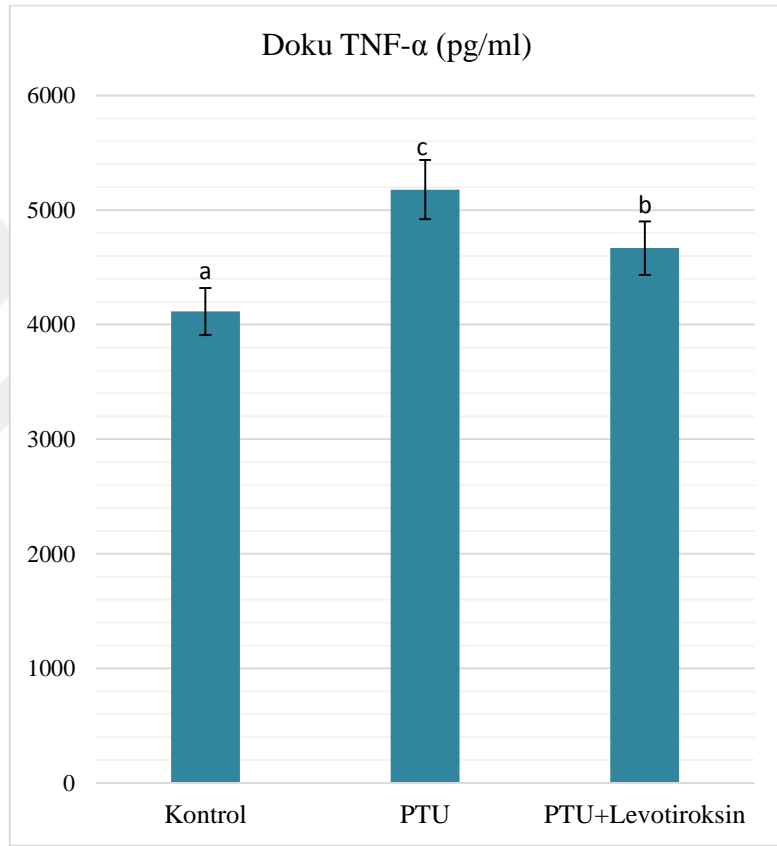
** : P<0,01

*** : P<0,001

^{a-c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

4.1.9. Doku Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) Düzeyleri

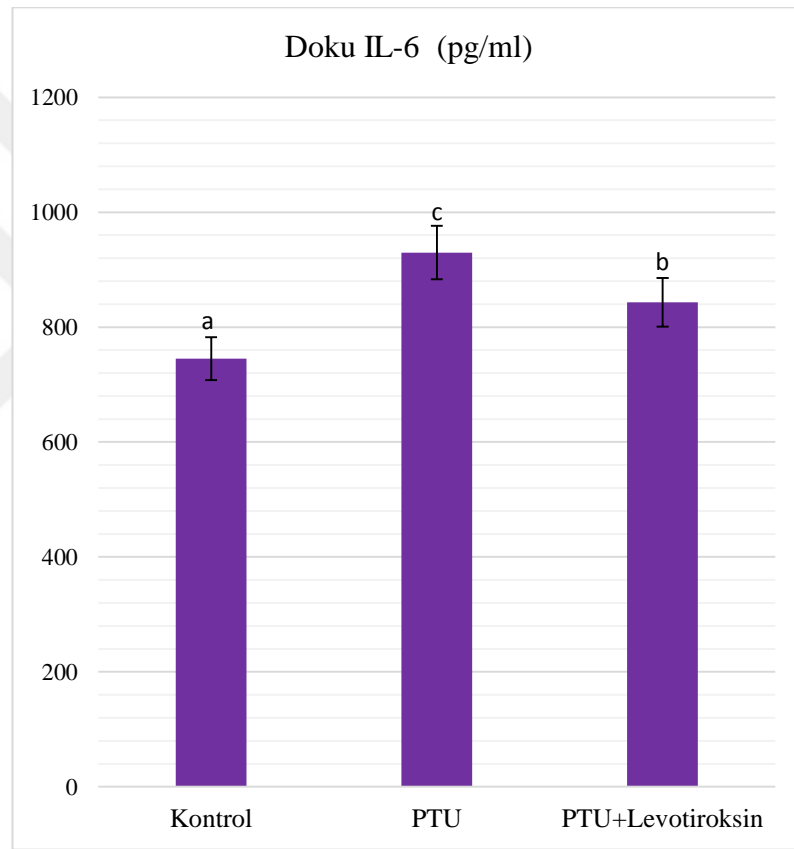
Kontrol grubuna göre hipotiroid oluşturulan grupta karaciğer TNF- α düzeyi istatistikî önemde yükselmiştir. Hipotiroid oluşturulan gruba levotiroksin uygulaması ile artan karaciğer TNF- α düzeyi istatistiki önemde düşmüş, kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır (P<0,001; Şekil 4.9; Tablo 4.3).



Şekil 4.9. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda doku TNF- α düzeyleri.

4.1.10. Doku İnterlökin-6 (IL-6) Düzeyleri

Kontrol grubuna göre hipotiroid oluşturulan grupta karaciğer IL-6 düzeyi istatistikî önemde yükselmiştir. Hipotiroid oluşturulan grup levotiroksin uygulaması ile artan karaciğer IL-6 değerlerini önemli düzeyde düşürmüştür, kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır ($P<0,001$; Şekil 4.10; Tablo 4.3).



Şekil 4.10. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda doku IL-6 düzeyleri.

Tablo 4.3. Kontrol grubu ile PTU, PTU+L-T₄ uygulanan ratlarda doku TNF- α ve IL-6 düzeyleri

Parametre	Kontrol n:16	PTU n:16	PTU+L-T₄ n:16	P
Doku TNF-α (pg/ml)	4114,78 \pm 150,65 ^a	5178,58 \pm 88,86 ^c	4667,73 \pm 190,52 ^b	***
Doku IL-6 (pg/ml)	745,2549 \pm 16,57 ^a	929,85 \pm 19,24 ^c	843,17 \pm 83,87 ^b	***

***: P<0,001

^{a-c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid hormonları, hem hücrelerin normal büyüme ve gelişmelerinde hem de yetişkinlerde protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>. Erişim tarihi: 30.07.2021). Tiroid hormonlarının yeterli miktarda tiroid bezi tarafından üretilmemesinden ya da yetersiz TSH uyarımı sonucunda, hipotiroidizm şekillenebilmektedir (Başkal, 2000; Uzunlimalıoğlu, 2005; Ersoy, 2014; Derhem, 2019).

Hipotiroidizm ve hipertiroidizmin deneysel olarak oluşturulmasında çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunların en yaygın olarak kullanılanları Levotiroksin (L-tiroksin) ve 6-n-propil tiourasil (PTU)'dir. Levotiroksin TSH'ı düşürmede etkili olduğundan, primer hipotiroidizmi tedavi etmede kullanılmaktadır (Emerson, 2018). 6-n-propil tiourasil ise tiroid bezi tarafından tiroid hormonu salgılanmasını artırarak ve T₄'ün aktif T₃'e dönüşümünü sağlayan 5'deiodinaz enzimini inhibe ederek hipertiroidizmi tedavi eden tiyoamid türevi bir ilaç olarak bilinmektedir (Nakamura ve ark., 2007). Bu nedenle, PTU tiroid hormonlarının sentezini inhibe eder; spesifik olarak, T₄'ün T₃'e dönüşümünü engellemektedir (Moriyama ve ark., 2007). Çeşitli araştırmacılar, PTU'nun primer hipotiroidizme neden olduğunu göstermiştir (Aydın ve ark., 2010; Wu ve ark., 2011; Salama ve ark., 2013; Hajje ve ark.,2014; Akhondali ve ark., 2015; Ye ve ark., 2017; Abdel-Wahhab ve ark., 2019; Salami ve ark., 2019; Şahin ve ark., 2019; Ozmen ve Topsakal, 2020; Panda ve ark. 2020; Głombik ve ark.,2021). Sunulan çalışmada da, kandaki fT₃ ve fT₄'ün yanı sıra TSH seviyesi de ölçülerek bir hipotiroidizm modeli şekillendiği ortaya konmuştur. PTU ile muamele edilen hayvanlarda önceki çalışmalarda belirtildiği gibi fT₃ ve fT₄ seviyeleri önemli ölçüde azalırken, TSH konsantrasyonu arttı (Aydın ve ark., 2010; Wu ve ark., 2011; Salama ve ark., 2013; Hajje ve ark.,2014; Ye ve ark., 2017; Abdel-Wahhab ve ark., 2019; Salami ve ark.,

2019; Şahin ve ark., 2019; Panda ve ark. 2020; Głombik ve ark.,2021). Bu değişimler hipotiroidizmin şekillendiğini gösteren en önemli verilerdendir.

Ye ve ark., (2017), Sprague-Dawley ratların içme sularına %0,05 canlı ağırlık/hacim PTU ilavesi ile hipotiroidi oluşturduktan sonra gavaj yoluyla 2 µg levotiroksin uyguladıklarında, hipotiroidi ile düşen fT_3 ve fT_4 düzeylerinin önemli oranda arttığını, hipotiroidi ile artan TSH düzeyinin ise önemli oranda düştüğünü bildirmişlerdir. Głombik ve ark. (2021) tarafından, içme sularına %0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidi oluşturulan erkek Wistar Kyoto ratlara intraperitonel (i.p.) 1,5 mg/kg/mL levotiroksin ilavesinin düşen fT_3 ve fT_4 düzeylerini önemli oranda artırdığı, artan TSH düzeyini ise önemli oranda düşürdüğü belirlenmiştir. Aydın ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, Wistar albino ratlara gavaj yolu ile 10 mg/kg canlı ağırlık/gün PTU uygulamasının fT_3 ve fT_4 düzeylerini düşürdüğünü, TSH düzeyini ise yükselttiğini; ratlara 1,5 mg/kg/mL levotiroksin uygulamasının ise fT_3 , fT_4 düzeylerini artırdığını, TSH düzeylerini ise düşürdüğünü ve normal seviyelere getirdiğini belirlemişlerdir. Wu ve ark. (2011) Wistar albino ratların içme sularına % 0,2 canlı ağırlık/hacim PTU ilave ettikleri çalışmada, hipotiroidli gruplara farklı dozlarda levotiroksin (20 µg/kg, 50 µg/kg and 100 µg/kg, i.p.) uygulamışlar ve uygulama sonunda fT_3 ve fT_4 düzeylerinin önemli oranda arttığı, TSH düzeyinin de önemli oranda düştüğünü saptamışlardır. Bu çalışmada da, 10 mg/kg canlı ağırlık/gün PTU ile hipotiroidi oluşturulan Wistar albino ratlara 5 µg levotiroksin uygulamasının, hipotiroidi ile düşen fT_3 ve fT_4 düzeylerini önemli oranda artırdığı, artan TSH düzeyini ise önemli oranda düşürdüğü ve normal düzeylere getirdiği tespit edilmiştir.

Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) gibi tiroid hormonlarının, bazal hücrel metabolizma hızında çok önemli bir rol oynadığı ve enerji metabolizması, mitokondriyal aktivite ve oksijen tüketiminin ana düzenleyicisi olarak kabul edildiği bildirilmektedir (Martinez et al. 2001; Mullur et al. 2014). Sık görülen bir endokrin sistem hastalığı olan hipotiroidizmde, azalan hormon düzeyleri sebebiyle metabolik hızın yavaşladığı belirtilmektedir (Costantini ve ark., 1998, Güngör ve ark, 2013). Hipotiroidizm durumunda yavaşlayan bazal metabolizmanın, insan ve farklı canlı türlerinde reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan savunma sisteminde değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir (Venditti ve Di Meo 2006). Tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerin karaciğer, kalp, iskelet kasları ve beyin dahil olmak üzere

farklı organlarda oksidatif stresi indükleyebileceği vurgulanmaktadır (Beheshti ve ark. 2017; Baghcheghi ve ark. 2017). Bu nedenle, tiroid hormon seviyelerindeki değişimden kaynaklanan hipotiroidizmin de birçok organ üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu (Erden ve ark., 2001; Santi ve ark., 2010; Monnereau ve ark., 2013; Faraji Shahrivar ve ark., 2016; Obradović ve ark., 2016) ve oksidatif stres seviyesinin artmasına neden olabileceği farklı çalışmalarla gösterilmiştir (Santi ve ark., 2010; Cattani ve ark., 2013; Reddy ve ark., 2013; Kong ve ark., 2015; Sajadian ve ark., 2016; Valcheva-Traykova ve Bocheva, 2016; Abdel-Wahhab ve ark., 2019). Bununla birlikte, antioksidan savunma sisteminde meydana gelebilecek zayıflama durumunda da oksidatif stres artışı ve buna bağlı olarak lipid, protein ve DNA üzerinde oksidatif hasarların meydana gelebileceği belirtilmektedir (Kalyanaraman 2013). Hipotiroidizimli hastalarda yapılan bir çalışmada, MDA değerlerinde artış gözlemlendiği, SOD aktivitesinde ise herhangi bir değişim olmadığı bildirilmiştir (Erdamar ve ark., 2008). Torun ve ark.(2009), hipotiroidli hastaların plazma ve hipokampus dokusunda MDA seviyesinin yükseldiğini ve O₂'yi H₂O₂'ye dönüştürerek temizlemede rol oynayan başlıca enzim olan SOD aktivitesinin ise düştüğünü saptamışlardır. Ratların içme sularına PTU ilavesi ile deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan çalışmalarda, hipotiroidizimli grupta serum, plazma ve doku (beyin, böbrek, karaciğer, hipokampus) MDA düzeylerinin artış gösterdiği belirtilmiştir (Salama ve ark., 2013; Kandır, 2015; Muthu ve ark., 2017; Abdel-Wahhab ve ark., 2019; Salami ve ark., 2019; Şahin ve ark., 2019). Bir diğer çalışmada da, içme sularına % 0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidizm oluşturulmuş erkek Wistar ratların böbreklerinde TBARS düzeyinin arttığı, buna karşın SOD1 ve SOD2'nin mRNA ekspresyonlarının azaldığı saptanmıştır (Jena ve ark 2012). Pan ve ark. (2013) tarafından erkek Sprague dawley ratların içme sularına % 0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidizm oluşturulmuş, hipotiroidli gruplara gavaj yolu ile 0,02 µg/g 28 gün boyunca levotiroksin verilmiştir. Çalışmada hipotiroid ile artan serum ve hipokampus MDA düzeylerinin levotiroksin uygulaması ile normal seviyelere yaklaştığı, hipotiroid ile azalan serum SOD aktivitelerinin levotiroksin uygulaması ile yükselme gösterdiği, azalan hipokampus SOD aktivitesinin ise levotiroksin uygulaması ile daha da düştüğü belirtilmiştir. Hosny ve ark. (2021) yapmış oldukları çalışmada, erkek wistar albino ratların içme sularına % 0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidizm oluşturmuşlar, hipotiroidli gruplara gavaj yolu ile 20 mg/kg levotiroksin 30 gün boyunca vermişlerdir. Çalışma sonunda hipotiroidli gruptaki ratların beyin korteks ve hipokampusunda hem

MDA düzeyinin hem de SOD aktivitesinin arttığı, levotiroksin uygulaması ile artan MDA düzeyinin düştüğü, SOD aktivitesinin sayısal olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. Panda ve ark. (2020) Wistar ratların içme suyuna % 0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidizm oluşturmuş, hipotiroidli ratların karaciğer MDA düzeylerinin önemli oranda arttığını, karaciğer SOD düzeylerinin ise önemli oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, aynı çalışmada (Panda ve ark., 2020) ratlara intraperitoneal olarak levotiroksin (0.1 mg/kg/day) uygulamasının ise artan doku MDA düzeyini azalttığı, doku SOD aktivitesini ise artırdığı bildirilmiştir. Yaşam için gerekli olduğu düşünülen birincil hücrel antioksidan enzimlerin SOD, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) olduğu ve bu enzimlerin farklı ROS türlerinin detoksifikasyonundan sorumlu olmalarından dolayı, aktivitelerinin ölçülmesinin genellikle oksidasyon durumunu yansıttığı belirtilmektedir (McCord ve ark., 1971). Genellikle, ROS aracılı oksidatif hasarda, SOD süperoksit anyonunun (O_2^-) H_2O_2 'ye dönüştüğü ve bunun da CAT ve GPx tarafından detoksifiye edildiği bildirilmiştir (Paital, 2018). Hipotiroid oluşturulan grupta SOD, CAT ve GPx gibi hepatik antioksidanların aktivitelerinin arttığı, karaciğerde artan T_3 üretiminde olası rollerinin olduğu bildirilmiş, bunun nedenin de, hayvan modellerinde hepatik antioksidan enzim sisteminin tiroid hormonlarının periferik metabolizması ve karaciğer fonksiyonu ile etkileşime girmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Kelly, 2000). Sunulan çalışmada da PTU uygulaması ile artan doku MDA düzeyinin levotiroksin uygulaması ile önemli oranda azaldığı, PTU uygulaması ile azalan serum SOD aktivitesinin ise levotiroksin uygulaması ile arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengesizliğin hipotiroidizmde artan oksidatif strese önde gelen bir faktör olabileceğini ve levotiroksin uygulamasının oksidatif stres belirtecini normal seviyelere iyileştirebileceğini, böylece antioksidan aktivitelerini arttırıcı etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Tiroid hormonlarının metabolizmayı düzenlemesinin yanı sıra antioksidan enzim sentez ve yıkımında etkili olduğu da bilinmektedir (Costantini ve ark., 1998, Güngör ve ark., 2013). Hipotiroidli hastalarda yapılan bir çalışmada serum TAK düzeylerinde sayısal bir düşüş görülmesine rağmen, fark olmadığı tespit edilmiştir (Torun ve ark., 2009). Deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan (içme suyuna, 100 mg/L PTU) gebe Wistar albino ratların yavrularında, doğumu takiben 5, 10 ve 20. günlerde yapılan araştırmada hipotiroidizmlili grupta beyin total antioksidan düzeylerinin değişkenlik göstermediği

belirtilmiştir (Salami ve ark., 2019). Deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulan (içme sularına %0,05 canlı ağırlık/hacim PTU, 6 hafta) ratlarda, hipotiroidizmli grupta serum TAK düzeylerinin önemli oranda yükseldiği (Muthu ve ark., 2017), karaciğer ve böbrek TAK düzeylerinin önemli oranda düştüğü (Salama ve ark., 2013; Muthu ve ark., 2017) belirtilmiştir. Muthu ve ark. (2017) tarafından Wistar ratlarda PTU (içme suyuna, % 0,05 w/v) uygulaması ile oluşturulan hipotiroidi grubunda, plazma MDA/TAK oranının arttığı bildirilmiştir. Hipotiroidli hastalarda yapılan bir çalışmada (Ates ve ark., 2016), serum TAK düzeyinin düşük, TOK ve OSI düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hipotiroidizmli hastalara levotiroksin uygulamasının düşen TAK düzeyini artırdığı, yükselen TOK ve OSI değerlerini ise düşürdüğü saptanmıştır.

Hipotiroidizmde yüksek düzeyde oksidatif stresin çeşitli nedenlere bağlı olabileceği gibi en önemli nedeninin, yüksek oksidatif strese neden olan kronik inflamasyon olabileceği vurgulanmıştır. T ve B lenfositlerin Hipotiroidizm patogenezinde aktif rol oynadığı ve NADPH oksidaz (NOX) enzimini aktive ederek reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir (Jackson ve ark., 2004; Bedard ve Krause, 2007). Aslında bu, vahşi tip farelerde, T hücre reseptörlerinin antijenler veya mitojenler tarafından uyarılması yoluyla T hücrelerinde H_2O_2 ve süperoksit anyonlarındaki artışın gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (Devadas ve ark., 2002). Ayrıca, hipotiroidizmde TSH hormonunun fazlalığının doğrudan oksidatif stresi tetiklediği bilindiğinden, hipotiroidizm durumlarında artan oksidan düzeyinin TSH'da gözlenen artışa bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (Carmeli ve ark., 2008; Haribabu ve ark., 2013). Bununla birlikte, hipotiroidizmde yüksek oksidatif stresin bir başka nedeninin tiroid hormonlarının eksikliği olabileceği belirtilmiştir (Baser ve ark., 2014).

Tiroid hormonlarının SOD, CAT ve GSPx gibi antioksidan enzim düzeylerini etkileyen enzimatik olmayan antioksidan molekülleri (He ve ark., 2017) artırarak serbest oksijen radikali temizliğine katkı sağladığı (Fernandez vs ark., 1988) ve enzimatik olmayan antioksidan moleküller olan mitokondriyal ayrışmayan proteinlerin uyarılmasına neden olduğu düşünülmektedir (Rousset ve ark., 2004).

Hipotiroidizmdeki yüksek oksidatif stresin, aşırı iyot alımına ve otoimmün yanıtı bağlı olabileceği, oksidan bir radikal olan H_2O_2 'ın, tiroid epitel hücrelerinde tiroid hormon sentezi sırasında iyodür oksidasyonu için gerekli olduğu bildirilmektedir. Yüksek iyot alımının aşırı H_2O_2 üretimine neden olduğu ve bu durumda vücutta oksidan radikallerin

yükselmeye başladığı belirtilmektedir (Burek ve Rose, 2008). Aşırı otoimmün yanıtın ayrıca inflamasyonu abartarak oksidatif stresi arttırdığı veya doku hasarını artırarak tiroid hormon sentezinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Hipotiroidizmin TNF- α ve CRP gibi plazma proinflamatuvar belirteçlerle ilişkisi bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (Tuzcu ve ark., 2005; Zoccali ve ark., 2005; Enia ve ark., 2007; Dizdareviç-Bostandic ve ark., 2013; Hajje ve ark.,2014, Panda ve ark. 2020). Bununla birlikte, birkaç çalışma, tiroid hormon tedavisinin bu belirteçler üzerindeki etkisini çelişkili sonuçlarla bildirmiştir (Diez ve ark., 2002; Aksoy ve ark., 2013). PTU ile indüklenen hipotiroid sıçanlarda, oksidatif strese bağlı olabilen inflamatuvar bir durum gösteren serum, plazma TNF- α (Rizos ve ark., 2011; Muthu ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2018) ve IL-6 (Rizos ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2018; Abdel-Wahhab ve ark., 2019) ile hippokampus TNF- α ve IL-6 (Chaalal ve ark., 2014) düzeylerinde önemli bir artış gözlemlendiği belirlenmiştir. Wistar ratların içme sularına 6 hafta boyunca 0,1 g/100 mL PTU eklenerek hipotiroidizm oluşturulan çalışmada, hipotiroidli grupta plazma TNF- α ve IL-6 düzeylerinin önemli düzeyde artış gösterdiği, hipotiroidli gruba 6 mg/ml levotiroksin uygulamasının ise artan plazma sitokin düzeylerini daha da yükselttiği bildirilmiştir (Hajje ve ark.,2014). Wistar ratlarda yapılan bir diğer çalışmada ise içme suyuna % 0,05'lik PTU ilavesi ile hipotiroidizm oluşturulmuş, hipotiroidli ratların karaciğer TNF- α ve IL-6 düzeylerinin önemli oranda arttığı, levotiroksin (0.1 mg/kg/day, ip) uygulamasının ise artan sitokin düzeylerini azaltıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (Panda ve ark. 2020).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, Levotiroksin ile tedavinin PTU tarafından indüklenen hipokampal TNF- α seviyesindeki artışı geri getiremediği saptanmıştır (Hosny ve ark.,2021). Sunulan çalışmadaki veriler, hipotiroid sıçanlarda inflamatuvar belirteçlerin indüklendiğini açıkça göstermektedir; en önemlisi, bu inflamatuvar durumu levotiroksin tedavisi ile önemli miktarda azalma göstermiştir. Levotiroksin uygulamasının hipotiroid sıçanlarda hem TNF- α hem de IL-6 düzeylerini azaltması levotiroksinin anti-inflamatuvar etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma ile 5 μ g levotiroksin uygulamasının ratlarda PTU kaynaklı hipotiroidizme karşı etkili olduğu, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve antioksidan durumu arttırdığı, inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini en aza indirerek ratlarda PTU kaynaklı oluşabilecek karaciğer hasarına karşı korunmasını sağlayabileceği ortaya konulmuştur.

Bu bilgiler ışığında hipotiroidli ratlara levotiroksin uygulamasının serum fT_3 , fT_4 , TSH (Aydın ve ark., 2010; Wu ve ark., 2011; Ye ve ark., 2017; Glombik ve ark., 2021), TAK (Salama ve ark., 2013; Ates ve ark., 2016; Muthu ve ark., 2017; Salami ve ark., 2019) düzeyleri ve serum SOD (Rousset ve ark., 2004; Jena ve ark., 2012; Pan ve ark., 2013; Panda ve ark., 2020; Hosny ve ark., 2021) aktiviteleri ile doku MDA düzeyleri (Salama ve ark., 2013; Kandır, 2015; Muthu ve ark., 2017; Abdel-Wahhab ve ark., 2019; Salami ve ark., 2019; Şahin ve ark., 2019; Panda ve ark., 2020) üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Hipotiroidli ratlara levotiroksin uygulamasının serum TOK, OSI (Ates ve ark., 2016) ve doku sitokin (Chaalal ve ark., 2014; Panda ve ark., 2020; Hosny ve ark., 2021) düzeyleri üzerindeki etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Bu alandaki eksikliği gidermek ve ileride yapılacak çalışmalara basamak olması amacıyla bu çalışmada, deneysel hipotiroid oluşturulan ratlarda levotiroksin uygulamasının serum fT_3 , fT_4 , TSH, TAK, TOK, OSI düzeyleri ile SOD aktivitesi ve doku MDA, TNF- α ve IL-6 düzeyleri üzerine etkileri araştırılmış olup, elde edilen bulgular levotiroksinin hipotiroidizmin tedavisinde potansiyel terapötik kullanımının uygun olabileceği, bununla birlikte yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Wahhab KG, Mourad HH, Mannaa FA, Morsy FA, Hassan LK, Taher RF. Role of ashwagandha methanolic extract in the regulation of thyroid profile in hypothyroidism modeled rats. *Mol Biol Rep*, 2019; 46(4): 3637-3649.
- Agarwall A, Mishra AK, Lombardi CP, Raffaell M. Applied embryology of the thyroid and parathyroid. IN: Rondolph GW (eds), *Surgery Of The Thyroid And Parathyroid Glands*, Second edition, WB Saunders, Philadelphia, 2013: 51-78.
- Ak Sonat F, Bağdaş D, Gül Z, Özalp GR. Tavşanlarda orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan aglepriston'un bazı oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Uludag Univ J Fac Vet Med*, 2013; 32(2): 1-6.
- Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2012; 28(1): 1-9.
- Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018; 3(1): 36-45.
- Akhondali Z, Badavi M, Dianat M, Faraji F. Co-administration of Apelin and T4 protects inotropic and chronotropic changes occurring in hypothyroid rats. *Arq Bras Cardiol*, 2015; 105(3): 235-240.
- Aksoy DY, Cinar N, Harmanci A, Karakaya J, Yildiz BO, Usman A, Bayraktar M. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 210-215
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem*, 2006; 31(2): 51-56.
- Altun BU. *Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler (2.baskı)*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013: 3-142.
- Antmen ŞE. Beta talasemide oksidatif stres, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2005: 13.

- Aslani BA, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci*, 2016; 146: 163-173.
- Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx). *SDÜ Tıp Fak Derg*, 2019; 26(3): 362-369.
- Ates I, Altay M, Yılmaz FM, Topcuoglu C, Yılmaz N, Berker D, Guler S. The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(6): 727-34.
- Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi, Gata Basımevi, Ankara, 2001: 2-60.
- Aydın L, Mogulkoc R, Baltacı AK. Influences of hypertonic and hypovolemic treatments on vasopressin response in propylthiouracil (PTU) induced hypothyroid rat and effect on supplementation with L-thyroxine. *Acta Biol Hung*, 2010; 61(1): 1-9.
- Baghcheghi Y, Salmani H, Beheshti F, Hosseini M. Contribution of brain tissue oxidative damage in hypothyroidism-associated learning and memory impairments. *Adv Biomed Res*, 2017; 6(59).
- Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 2014; 48(3): 916–923.
- Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 2014; 48: 916–923
- Başkal N. Hipotiroidizm. In: Candan İ, Erdoğan G (eds), *Klinik Bilimlere Giriş 6 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*. Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara, 2000: 147-154.
- Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 1998; 18(2): 77-84.
- Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2007; 87(1): 245-313.
- Beheshti F, Hosseini M, Shafei MN, Soukhtanloo M, Ghasemi S, Vafae F, Zarepoor L. The effects of *Nigella sativa* extract on hypothyroidism-associated learning and

- memory impairment during neonatal and juvenile growth in rats. *Nutr Neurosci*, 2017; 20(1): 49-59.
- Bocheva G, Valcheva-Traykova M, Landzhov B. Does hypothyroidism augment sun-induced skin damage? *Redox Rep*, 2018; 23(1): 180-187.
- Bozukluhan K, Merhan O, Öğün M, Cihan M, Gökçe G. Omfalitisli buzağlarda bazı oksidatif stres parametre düzeylerinin belirlenmesi. *F.Ü. Sağ.Bil.Vet.Derg.* 2016; 30(2): 79-81.
- Brzezińska-Slebodzińska E. Influence of hypothyroidism on lipid peroxidation, erythrocyte resistance and antioxidant plasma properties in rabbits. *Acta Vet Hung*, 2003; 51(3): 343-351.
- Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 159-169
- Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 159-169.
- Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev*, 2008; 7(7): 530-537.
- Carmeli E, Bachar A, Barchad S, Morad M, Merrick J. Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: a pilot study. *Res Dev Disabil*, 2008; 29(5): 431-438.
- Cattani D, Goulart PB, Cavalli VL, Winkelmann-Duarte E, Dos Santos AQ, Pierozan P, de Souza DF, Woehl VM, Fernandes MC, Silva FR, Gonçalves CA, Pessoa-Pureur R, Zamonier A. Congenital hypothyroidism alters the oxidative status, enzyme activities and morphological parameters in the hippocampus of developing rats. *Mol Cell Endocrinol*, 2013; 375(1-2): 14-26.
- Chaalal A, Poirier R, Blum D, Gillet B, Le Blanc P, Basquin M, Buée L, Laroche S, Enderlin V. PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments. *Hippocampus*, 2014; 24(11): 1381-1393.
- Chancerelle Y, Mathieu J, Kergonou JF. Antibodies against malondialdehyde-modified proteins, In: *Free radicals antioxidant protocols*. Armstrong D (eds), New Jersey, 1998: 111-118.

- Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. Oxidative status and malondialdehyde in β -thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest*, 2002; 32(1): 55-60.
- Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013; 13(1): 62-66
- Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18(5): 732-737.
- Çevik A. Broilerlerde Bakır Noksanlığına Bağlı Oksidatif Strese Karşı Antioksidan Yanıt, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2004: 71.
- Dalkılıç E, Gül C, Alkış N. Interlökin-6: İnflamasyonda başrol oyuncularından. *Uludağ Tıp Derg*, 2012; 38(2): 157-160.
- Dariyerli N, Toplan S, Akyolcu MC, Hatemi H, Yiğit G. Erythrocyte osmotic fragility and oxidative stress in experimental hypothyroidism. *Endocrine*, 2004; 25(1): 1-5.
- Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*, 2001; 1537(1): 1-13.
- Deal CK, Volkoff H. The role of the thyroid axis in fish. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11: 1-25.
- Değirmencioğlu S. Polikistik over sendromunda TNF-alfa (-308), interlökin-6 (-174) ve interlökin-10 (-1082) gen polimorfizmi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2007: 1-18.
- Derhem B. Birinci basamakta tiroiddisfonksiyonuna yaklaşım ve tarama. *Anadolu Güncel Tıp Derg*, 2019; 1(3): 72-76.
- Devadas S, Zaritskaya L, Rhee SG, Oberley L, Williams MS. Discrete generation of superoxide and hydrogen peroxide by T cell receptor stimulation: selective regulation of mitogen-activated protein kinase activation and fas ligand expression. *J Exp Med*, 2002; 195(1): 59-70.
- Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in

- patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002; 57(4): 515-521.
- Dizdarevic-Bostandic A, Burekovic A, Velija-Asimi Z, Godinjak A. Inflammatory markers in patients with hypothyroidism and diabetes mellitus type 1. *Med Arch*, 2013; 67(3): 160-161.
- Dursun N. Veteriner anatomi II (12. baskı), Medisan Yayınevi, Ankara, 2008: 179.
- Eiler H. Endokrin bezler. In: Reece WO (eds), *Dukes Veteriner Fizyoloji*. Onikinci baskı, Medipress Matbaacılık, Malatya, 2008: 611-738.
- Elvin Aliyev E, Yıldırım A, Yıldırım S, Şebin E. Hipertiroidili rat akciğer dokusunda oksidatif stres parametreleri üzerine egzersizin etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2014; 12(1): 9-14
- Emerson CH. Levothyroxine replacement for primary hypothyroidism can be given between meals with similar effectiveness at various times of the day. *Clinical Thyroidology*, 2018; 30(10): 456-459.
- Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22(2): 538-544.
- Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoğlu G, Yetkin I. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med*, 2008; 46(7): 1004-1010.
- Erden Inal M, Kahraman A, Köken T. Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A. *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26(6): 536-539.
- Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992; 12: 201-207.
- Erdoğan G. Hipofiz hastalıkları; genel bilgiler ve kavramlar. *Klinik Bilimlere Giriş 6 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*. Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara, 2000: 59-68.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37(2): 112-119.
- Ersoy ÖC. Hipotiroidizm tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 2014; 7(3): 37-40.

- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutr* 2002; 18(10): 872-879.
- Faraji Shahrivar F, Badavi M, Dianat M, Mard A, Ahangarpour A, Samarbaf-Zadeh A. Exogenous apelin changes alpha and beta myosin heavy chain mRNA expression and improves cardiac function in PTU-induced hypothyroid rats. *Gene*, 2016; 595(1): 25-30.
- Feng Z, Hu W, Marnett LJ, Tang MS. Malondialdehyde, a major endogenous lipid peroxidation product, sensitizes human cells to UV- and BPDE-induced killing and mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair. *Mutat Res*, 2006; 601(1-2): 125-136.
- Fernandez V, Llesuy S, Solari L, Kipreos K, Videla LA, Boveris A. Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress. *Free Radical Research Communications*, 1988; 5: 77-84.
- Fırat Öztöpalan D, Işık R, Durmuş AS. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 2017; 10(1): 83-88.
- Filis P, Hombach-Klonisch S, Ayotte P, Nagrath N, Soffientini U, Klonisch T, O'Shaughnessy P, Fowler PA. Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development. *BMC Med*, 2018; 16(1): 1-15.
- Fujii J, Iuchi Y, Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005; 2: 3-43.
- Fujii J, Iuchi Y, Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005; 3: 1-10.
- Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000; 29(11): 1106-1114.
- Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine treatment combination: impact on metabolic and synaptic plasticity changes in an animal model of coexisting depression and hypothyroidism. *Cells*, 2021; 10(6): 1-22.
- Greenspan FS. The thyroid gland, In: Greenspan FS, Gardner DG (eds.), *Basic and clinical endocrinology*, seventh edition., McGraw Hill, New York, 2004, 215-247.

- Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Tr J of Biology*, 1999; 23: 283-292.
- Güney E. Hipotalamus. In: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (eds), *Endokrinoloji El Kitabı*. Üçüncü basım, İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2004: 61-72.
- Güngör A, Bilen H, Akbaş EM, Özdemir Ç, Korkmaz L, Bulut N. Levotiroksin sodyum intoksikasyonu: olgu sunumu. *Abant Medical J*, 2013; 2(3): 227-228.
- Gürsoy Ş. Düzenli spor yapan öğrenci gruplarında egzersizin total antioksidan kapasite ve serum lipit profili üzerine etkisi, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2008: 14.
- Hadie SNH, Manan HA, Abdulla S. Thyroid gland resection in euthanised rat: a practical guide. *International Medical Journal*, 2013; 20(1): 1-4.
- Hajje G, Saliba Y, Itani T, Moubarak M, Aftimos G, Fares N. Hypothyroidism and it srapid correction alter cardiac modeling. *PlosOne*, 2014; 9(10): 1-11.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* (5 nd ed), Oxford University Press, Oxford, 2015: 300-305.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 1984; 219: 1-14.
- Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, Bitla AR, Sachan A, Pullaiah P, Suresh V, Rao PV, Suchitra MM. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine*, 2013; 44(1): 152-157.
- He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*, 2017; 44(2): 532-553.
- Hosny EN, El-Gizawy MM, Sawie HG, Abdel-Wahhab KG, Khadrawy YA. Neuroprotective effect of ashwagandha extract against the neurochemical changes induced in rat model of hypothyroidism. *J Diet Suppl*, 2021; 18(1): 72-91.
- http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190426165340_2019tbl_kilavuze72e4ddf38.pdf. Erişim tarihi: 02.09.2019.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>. Erişim tarihi: 30.07.2021
- <https://www.relassay.com/e-catalog>. Erişim tarihi: 22.07.2021

- Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2000; 75(4): 519-631.
- İçme F, Erel Ö, Saral Öztürk Z, Öz T, Avcı A, Satar S, Ercan K. The relationship of oxidative stress parameters with infarct volume and national institutes of health stroke scale in ischemic stroke. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2015; 40(4): 275-281.
- Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. T cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T cell receptor stimulation. *Nat Immunol*, 2004; 5(8): 818-827.
- Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. T cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T cell receptor stimulation. *Nat Immunol*, 2004; 5(8): 818-827.
- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 1990; 9(6): 515-540.
- Jena S, Chainy GB, Dandapat J. Expression of antioxidant genes in renal cortex of PTU-induced hypothyroid rats: effect of vitamin E and curcumin. *Mol Biol Rep*, 2012; 39(2): 1193-1203.
- Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*, 2013; 1(1): 244-257.
- Kamel N. Tiroid bezi ve hormonları hakkında genel bilgiler, tiroid bezinin muayenesi, tiroid hastalıklarında belirti ve bulgular. In: Candan İ, Erdoğan G (eds), *Klinik Bilimlere Giriş 6 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*. Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara, 2000: 81-98.
- Kandır S. Ratlarda deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin kan plazmasında bazı serbest radikal ve antioksidan sistem parametreleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2015: 4.
- Karaca Ş, Güder H. Dermatolojide Antioksidan Sistem. *Turkish Journal of Dermatology*, 2009; 3(2): 32-39.
- Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev*, 2000 ;5(4): 306-633.

- Kılınç F, Aydın BB, Pekkolay Z, Çelik ME, Tuzcu AK. Levotiroksinin toksikasyonu: olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi*, 2015; 42(2): 265-267.
- Kim JS, Kim H, Yim B, Rhee JS, Won EJ, Lee YM. Identification and molecular characterization of two Cu/Zn-SODs and Mn-SOD in the marine ciliate euplothes crassus: modulation of enzyme activity and transcripts in response to copper and cadmium. *Aquat Toxicol*, 2018;199: 296-304.
- Kolancı Ç. Temel ve klinik biyokimya (Birinci baskı), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2009:179-180.
- Koloğlu S. Endokrinoloji temel ve klinik (1 nd ed), Medical Network & Nobel, İstanbul, 1996: 139-158.
- Kong L, Wei Q, Fedail JS, Shi F, Nagaoka K, Watanabe G. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J Reprod Dev*, 2015; 61(3): 219-227.
- Konukoglu D, Ercan M, Hatemi H. Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: effects of oxidative stress and cholesterol. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2002; 27(2): 107-113.
- Kosova F, Altan N, Sepici A, Engin A, Kocamanoglu N. Thyroid hormones-mediated effects of insulin on antioxidant enzymes from diabetic rat hearts. *Bratisl Lek Listy*, 2013; 114 (4): 183-188.
- Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests, 2013; 27(6): 745–762.
- Leonard JL, Koehrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 136-173.
- Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*, 1999; 424(1-2): 83-95.
- Martinez B, del Hoyo P, Martin MA, Arenas J, Perez-Castillo A, Santos A. Thyroid hormone regulates oxidative phosphorylation in the cerebral cortex and striatum of neonatal rats. *J Neurochem*, 2001; 78(5): 1054-63.
- McCord JM, Keele BB Jr, Fridovich I. An enzyme-based theory of obligate anaerobiosis: the physiological function of superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971; 68(5): 1024-1027.

- Mehmetoğlu İ. Hormonlar, Klinik biyokimya el kitabı. Birinci baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Konya, 2013: 273-287.
- Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002; 29(2): 425-438.
- Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, Smedby KE, de Sanjosé S, Kane E, Melbye M, Forétova L, Maynadié M, Staines A, Becker N, Nieters A, Brennan P, Boffetta P, Cocco P, Glimelius I, Clavel J, Hjalgrim H, Chang ET. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood*, 2013; 122(20):3492–3499.
- Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger CL, Delcourt C, Papoz L, Descomps B, Canaud B. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17(3): 422-427.
- Moreno IM, Mate A, Repetto G, Vázquez CM, Cameán AM. Influence of microcystin-LR on the activity of membrane enzymes in rat intestinal mucosa. *J Physiol Biochem*, 2003; 59(4): 293-299.
- Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A, Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid*, 2008; 18(2): 239-253.
- Moriyama K, Tagami T, Usui T, Naruse M, Nambu T, Hataya Y, Kanamoto N, Li YS, Yasoda A, Arai H, Nakao K. Antithyroid drugs inhibit thyroid hormone receptor-mediated transcription. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(3): 1066-1072.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*, 2014; 94(2): 355-382.
- Muthu PR, Bobby Z, Sankar P, Vickneshwaran V, Jacob SE. Amla (*Emblica officinalis*) improves hepatic and renal oxidative stress and the inflammatory response in hypothyroid female wistar rats fed with a high-fat diet. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018; 29(2): 175-184.
- Nakamura, H., Noh, J. Y., Itoh, K., Fukata, S., Miyauchi, A., & Hamada, N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007; 92(6): 2157–2162.

- Noyan A. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji (19 nd ed), Palme Yayınları, Ankara, 2011: 1019-1033.
- Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Ondokuzuncu Baskı, Palme Yayınları, Ankara, 2011: 977-1151.
- Obradovic M, Gluvic Z, Sudar-Milovanovic E, Panic A, Trebaljevac J, Bajic V, Zarkovic M, Isenovic ER. Nitric oxide as a marker for levo-thyroxine therapy in subclinical hypothyroid patients. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016; 14(3): 266-270.
- Ozmen O, Topsakal S. Examination of skin lesions in rats with induced hyperthyroidism and hypothyroidism. *Biotech Histochem*, 2020; 95(6): 438-444.
- Önel AU, Yıldırım M. Sitokinler ve kanatlılarda sitokinlerin aşı adjuvantı olarak kullanımı. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 2021; 12(1): 21-32.
- Öztürk E. Hormon metabolizması. In: Öztürk E, Çıkım G (eds), biyokimya. Dördüncü baskı, Klinisyen Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008: 269-320.
- Paital B. Removing small non-enzymatic molecules for biochemical assay of redox regulatory enzymes; An exemplary comments on “Antioxidant responses in gills and digestive gland of oyster *Crassostrea madrasensis* (Preston) under lead exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018; 154: 337-340.
- Pan T, Zhong M, Zhong X, Zhang Y, Zhu D. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine*, 2013; 43(2): 434–439.
- Panda S, Kar A, Singh M, Singh RK, Ganeshpurkar A. Syringic acid, a novel thyroid hormone receptor- β agonist, ameliorates propylthiouracil-induced thyroid toxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021; 1-11.
- Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res*, 2013; 45(10): 754-758.
- Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*, 2011; 5: 76-84.
- Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, 2004; 1 :130-135.

- Sacu D, Bildik A. Deneysel olarak fibrosarkoma oluşturulan ratların serumlarında interleükin 6 (IL-6) ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) düzeylerinin belirlenmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2009; 15(5): 681-686.
- Sağlam F, Çakır B. Birinci basamakta tiroid hastalıklarına klinik yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 2012; 12(3):136-139.
- Sajadian M, Hashemi M, Salimi S, Nakhaee A. The Effect of Experimental Thyroid Dysfunction on Markers of Oxidative Stress in Rat Pancreas. *Drug Dev Res*, 2016; 77(4): 199-205.
- Salama AF, Tousson E, Ibrahim W, Hussein WM. Biochemical and histopathological studies of the PTU-induced hypothyroid rat kidney with reference to the ameliorating role of folic acid. *Toxicol Ind Health*, 2013; 29(7): 600-608.
- Salami M, Bandegi AR, Sameni HR, Vafaei AA, Pakdel A. Hippocampal up-regulation of apolipoprotein D in a rat model of maternalhypo-and hyperthyroidism: implication of oxidativestress. *Neurochemical Research*, 2019; 44(9): 2190–2201.
- Santi A, Duarte MM, Moresco RN, Menezes C, Bagatini MD, Schetinger MR, Loro VL. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med*, 2010; 48(11): 1635-1639.
- Schümann J, Tiegs G. Pathophysiological mechanisms of TNF during intoxication with natural or man-made toxins. *Toxicology*, 1999; 138(2): 103-126.
- Stocker R, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*, 2004; 84(4): 1381-1478.
- Şahin E, Bektur E, Baycu C, Burukoğlu Dönmez D, Kaygısız B. Hypothyroidism increases expression of sterile inflammation proteins in rat heart tissue. *Acta Endocrinol*, 2019; 5(1): 39-45.
- Şentürk (Gültekin) M, Uyanık F. Yumurtaçı Bildircinlarda Oluşturulan Isı Stresinde Krom ve Çinkonun Bazı Kan Parametrelerine Etkileri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 2016; 13(1): 38-49.
- Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg*, 2013; 3(1): 69-75.

- Tahmaz L, Gökalp A, Kibar Y, Koçak I, Yalçın O, Özercan Y. Effect of hypothyroidism on the testes in mature rats and treatment with levothyroxine and zinc. *Andrologia*, 2000; 32(2): 85–89.
- Tahmez L, Gökalp A, Kibar Y, Koçak I, Yalçın O, Özercan Y. Effect of hypothyroidism on the testes in mature rats and treatment with levothyroxine and zinc. *Andrologia*, 2000; 32(2): 85–89.
- Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004; 286(3): R431-R444.
- Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009; 70(3): 469-474.
- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*, 2005; 52(1): 89-94.
- Uysal AR. Nöroendokrinoloji. In: Candan İ, Erdoğan G (eds), *Klinik Bilimlere Giriş 6 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*. Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara, 2000: 45-58.
- Uzunaliçoğlu A. Hipotiroidi. In: Erdoğan G (eds), *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. İkinci Baskı, MN Medikal ve Nobel, Ankara, 2005: 211-228.
- Valcheva-Traykova M, Bocheva G. Effect of ultraviolet radiation on the free radicals formation in hypothyroid rat's liver. *Bulg Chem Commun*, 2016; 48(3): 384–388.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *IJBCB*, 2007; 39(1): 44-84.
- Venditti P, Daniele C M, Balestrieri M, Di Meo S. Protection against oxidative stress in liver of four different vertebrates. *J Exp Zool* 1999; 284(6): 610-616.
- Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*, 2006; 63(4): 414-434.

- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord*, 2000; 1: 97-108.
- Wu CY, Liu B, Wang HL, Ruan DY. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011; 256(2): 191-197.
- Ye J, Zhong X, Du Y, Cai C, Pan T. Role of levothyroxine and vitamin E supplementation in the treatment of oxidative stress-induced injury and apoptosis of myocardial cells in hypothyroid rats. *J Endocrinol Invest*, 2017; 40(7): 713-719.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*, 2001; 81(3): 1097-1142.
- Yenisey Ç, Aktoğu S, Kalenci S, Erer FO. Proinflammatory cytokines : are they usefull in differential diagnosis of pleural effusions? *Ege Tıp Dergisi*, 2006; 45(1): 19-24.
- Yilmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct*, 2003; 21(4): 325-330.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 2001; 54(3): 176-186.
- Yurdakul G, zülfikar kadir Saritaş ZK. Buzağılarda artritıs olgularının klinik, radyografik, kanda ve sinoviyal sıvıda bazı biyokimyasal parametreler yönünden değerlendirilmesi. *Kocatepe Vet J*, 2013; 6(2): 13-22
- Zhou J, Cheng G, Pang H, Liu Q, Liu Y. Theeffect of ¹³¹I-induced hypothyroidism on the levels of nitricoxide (NO), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), total nitric oxide synthase (NOS) activity, and expression of NOS isoforms in rats, *Bosn J Basic Med Sci*, 2018; 18(6): 305-312.
- Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16(9): 2789–2795.



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 11.09.2019

Toplantı Sayısı: 09

Karar No:19/168

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 11.09.2019 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuף KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Dr.Öğr.Üyesi	Veteriner Fakültesi
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Dr.Öğr.Üyesi	Eczacılık Fakültesi
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Özge AL	Arş. Gör. Dr.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Eray AKTUĞ	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTA
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D.'dan Dr.Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK tarafından sunulan "Deneysel Hipotiroid Oluşturulan Ratlarda Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 11.09.2019

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

İmza

Deneysel Hipotiroid Oluşturulan Ratlarda Levotroksin Uygulamasının Oksidatif Stres ve Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**
YAYINLAR

%
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	ercivet.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
7	veterinerturkiye.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

tader.org

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad-Soyad : Çağlar Kaan BOZBEK

EĞİTİM

Lise :Fevzi Çakmak Lisesi – 2008/2012

Lisans :Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi – 2012/2018

Yüksek Lisans :Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı – 2018/ -

YABANCI DİL

İngilizce (67,5)

SERTİFİKA VE KATILIM BELGELERİ

Nekropsi Uygulamaları ve Marazi Madde Gönderilmesi Eğitim Sertifikası

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

Uygulamalı Hücre Kültürü Kursu