SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ ve HİPOTİROİDİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA L-TİROKSİN, KUERSETİN ve L-TİROKSİN-KUERSETİN TEDAVİSİNİN OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

İpek TABAK

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ ve HİPOTİROİDİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA L-TİROKSİN, KUERSETİN ve L-TİROKSİN-KUERSETİN TEDAVİSİNİN OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

İpek TABAK
0000-0001-6258-816X

Prof. Dr. Sibel TAŞ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2025
Her Hakkı Saklıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ ve HİPOTİROİDİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA L-TİROKSİN, KUERSETİN ve L-TİROKSİN-KUERSETİN TEDAVİSİNİN OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

İpek TABAK

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sibel TAŞ

Bu tez çalışmasında; metimazol verilerek subklinik hipotiroidi (SH; 10 mg/kg/gün) ve hipotiroidi (H; 20 mg/kg/gün) oluşturulmuş Wistar erkek sıçanlarda L-tiroksinin (LT4, 0,3 mg/kg/gün), kuersetinin (KUER; 30 mg/kg/gün) tek olarak ve birlikte (LT4+KUER) verilmesinin tiroit hormon düzeyleri ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. SH grubuna kuersetin; KUER1 (metimazol verilmesini takiben hemen) ve KUER2 (dört hafta metimazol verildikten sonra) gruplarına dört hafta verildi. H+KUER, H+LT4+KUER gruplarına tedaviden dört hafta sonra kuersetin verildi Çalışmada; H+LT4, H+KUER, H+LT4+KUER gruplarında TSH düzeylerinde anlamlı azalma, T_3, T_4 düzeylerinde anlamlı artış saptandı. SH+KUER1, SH+KUER2, H+LT4, H+KUER, H+LT4+KUER gruplarında total kolesterol, trigliserit, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz düzeylerinde azalma, paraoksonaz, arilesteraz enzim aktivitesinde artış saptandı. SH+KUER1 grubunda total antioksidan durumunda artış (TAS), oksidatif stres indeksinde azalma (OSİ), H grubunda total oksidan durumunda (TOS) ve OSİ'de artış saptanmıştır. H+LT4 grubunda TAS'de azalma OSİ'nde artış saptanırken, H+KUER, H+LT4+KUER gruplarında OSİ'de azalma saptanmıştır. SH ve H gruplarında plazma malondialdehit düzeylerinde artış, SH+KUER1, H+LT4, H+KUER, H+LT4+KUER gruplarında ise azalma saptanmıştır. SH+KUER1, SH+KUER2, H+LT4 ve H+LT4+KUER gruplarında kas, karaciğer, böbrek malondialdehit düzeylerinde de azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, kuersetin ve LT4 tedavisi hipotiroidik sıçanlarda TSH, T_3, T_4 düzeylerinde olumlu etki ve subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi gruplarında antihiperlipidemik etki göstermiştir. Kuersetinin hipotiroidizmde görülen oksidatif strese bağlı oluşabilecek hasarı önlemede/tedavide daha etkili olduğu saptanmıştır. Kuersetinin potansiyelini daha iyi anlamak için hipotiroidinin oluşturulma süresi, kuersetinin uygulanma süresi, dozu ve moleküler düzeyde etki mekanizmalarının aydınlatılması önemli olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm, kuersetin, L-tiroksin, oksidatif stres, antioksidan.
2025, i + 91 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

THE EFFECT OF L-THYROXINE, QUERCETIN, AND L-THYROXINE-QUERCETIN TREATMENT ON OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS IN RATS WITH INDUCED SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM

İpek TABAK

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Sibel TAŞ

This study aimed to investigate the effects of L-thyroxin (LT4, 0,3 mg/kg/day), quercetin (QUER; 30 mg/kg/day), and their combination (LT4+QUER) on thyroid hormone levels and oxidant-antioxidant systems in male Wistar rats with subclinical hypothyroidism (SH; 10 mg/kg/day) and hypothyroidism (H; 20 mg/kg/day) induced by methimazole. In the SH group, quercetin was administered to two subgroups: QUER1 (immediately after methimazole administration) and QUER2 (after four weeks of methimazole treatment), with both receiving the treatment for a duration of four weeks. In the H+QUER and H+LT4+QUER groups, quercetin was administered four weeks after the treatment.
The study found significant increases in TSH, T_3, and T4 levels in the H+LT4, H+QUER, and H+LT4+QUER groups. Total cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase levels decreased in the SH+QUER1, SH+QUER2, H+LT4, H+QUER, and H+LT4+QUER groups, while paraoxonase and arylesterase enzyme activity increased. The SH+QUER1 group showed increased total antioxidant status (TAS) and decreased oxidative stress index (OSI). The H group exhibited increased oxidative stress status (TOS) and OSI. Plasma malondialdehyde levels rose in the SH and H groups but decreased in the others, along with reduced malondialdehyde levels in muscle, liver, and kidney tissues.
In conclusion, quercetin and LT4 treatment showed positive effects on TSH, T_3, and T_4 levels in hypothyroid rats and antihyperlipidemic effects in subclinical hypothyroidism and hypothyroidism groups. To better understand quercetin's potential, it is important to elucidate the duration of hypothyroidism, quercetin administration, dose, and mechanisms of action at the molecular level. It is concluded that further studies are needed.

Key words: Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, quercetin, L-thyroxine, oxidative stress, antioxidant.
2025, i + 91 pages.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde, akademik bilgi birikimi, yol göstericiliği ve sabrıyla tez sürecimin her aşamasında yanımda olan sayın danışman hocam Prof. Dr. Sibel TAŞ'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Çalışma süresince katkı sağlayan ve destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Melahat DİRİCAN ve Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e (B.U.Ü. Biyokimya A.B.D.) teşekkürü bir borç biliyor ve saygılarımı sunuyorum.

FYL-2023-1609 kodlu "*Subklinik Hipotiroidi ve Hipotiroidi Oluşturulmuş Sıçanlarda L-Tiroksin, Kuersetin ve L-Tiroksin-Kuersetin Tedavisinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi*" başlıklı çalışmanın gerçekleştirilmesine katkı sağlayan B.U.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışma süresince bana her zaman destek olan değerli arkadaşım Sedat Baran DAĞ'a ve beni her zaman motive eden, maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan değerli annem ve babama, kıymetli arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İpek TABAK
30/06/2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
ÇİZELGELER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ……. 1
2. KURAMSAL TEMELLER 5
2.1. Tiroit Bezinin Fonksiyonel Anatomi ve Fizyolojisi 5
2.2. Tiroit Hormonlarının Sentezi, Salgılanması, Taşınması ve Metabolizması 6
2.2.1. Tiroit hormonlarının sentezi 6
2.2.2. Tiroit hormonları, salgılanması ve kanda taşınması 9
2.2.3. Tiroit hormon metabolizması 11
2.2.4. Tiroit hormon salgılanmasının düzenlenmesi 13
2.3. Tiroit Hormonlarinin Etki Mekanizması 14
2.4. Tiroit Hormonlarının Etkisi 15
2.4.1. Tiroit hormonlarının metabolizma üzerine etkisi 16
2.4.2. Tiroit hormonlarının periferik etkisi 19
2.5. Tiroit Fonksiyonları Bozuklukları 21
2.5.1. Hipertiroidizm 21
2.5.2. Hipotiroidizm 22
2.5.3. Subklinik Hipotiroridizm 24
2.5.4. Hipotiroidizm ve Subklinik Hipotiroidizm Tedavisi 25
2.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 26
2.7. Hipotiroidi ve Oksidatif Stres 31
2.8. Flavonoidler 32
2.9. Kuersetin 33
3. MATERYAL ve YÖNTEM 36
3.1. Materyal 36
3.1.1. Deney hayvanları ve bakım koşulları 36
3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması 36
3.1.3. Deneysel hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oluşturulması 37
3.1.4. Kuersetinin Verilişi 37
3.1.5. L-Tiroksin tedavisi 38
3.1.6. Örneklerin toplanması 38
3.1.7. Deneyde kullanan cihazlar ve kimyasal maddeler 38
3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitler 40
3.2. Yöntem 40
3.2.1. Total Antioksidan Kapasite (TAS) tayini 40
3.2.2. Total Oksidan Kapasite (TOS) tayini 40
3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) tayini 40
3.2.4. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü 41
3.2.5. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü 41
3.2.6. Tiroit Stimülan Hormon (TSH) tayini 41
3.2.7. Serum T_3 düzeylerinin belirlenmesi 41
3.2.8. Serum T_4 düzeylerinin belirlenmesi 41

3.2.9. Serum lipit (TK ve TG) ve karaciğer enzim (AST ve ALT) düzeylerinin ölçümü 42
3.2.10. Plazma MDA düzeyi ölçümü 42
3.2.11. Doku MDA düzeyi ölçümü 42
3.2.12. İstatistiksel Analiz 43
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 62
KAYNAKLAR 75
ÖZGEÇMİŞ 91

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	**Açıklama**
µl	Mikrolitre
dL	Desilitre
mL	Mililitre
mg	Miligram
L	Litre
p	İstatistiksel anlamlılık değeri
%	Yüzde
<	Küçük
>	Büyük

Kısaltmalar	**Açıklama**
DNA	Deoksiribonükleik asit
H_2O_2	Hidrojen peroksit radikali
NO	Nitrojen oksit
O_2^-	Süperoksit radikali
ROO	Peroksil
LOO	Lipit peroksil
RO	Aloksil
OH-	Hidroksil radikali
NO_2	Nitrojen dioksit
RNS	Nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri
KAT	Katalaz
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
GSH	Glutatyon
GSSG	Glutatyon disülfit
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TOS	Total Oksidan Kapasite
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PON	Paraoksonaz
ARE	Arilesteraz
MDA	Malondialdehit
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
TSH	Tiroit Stimülan Hormon
T_3	Triiyodotironin
T_4	Tiroksin
LT4	L-tiroksin

KUER	Kuersetin
H	Hipootiroidi
SH	Subklinik Hipotiroidi
DMSO	Dimetil sülfoksit
ROS	Reaktif oksijen Radikali
ROO-	Peroksil Radikali
ROOH	Hidroperokit
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	Tiroit bezi anatomisi (a). Tiroit bezinin histolojik yapısı (b)	5
Şekil 2.2.	Tiroit hormon sentezi ve salınımı	7
Şekil 2.3.	Tiroit hormon kimyasal yapıları	10
Şekil 2.4.	Hipotalamus – Hipofiz – Tiroit Hattı	13
Şekil 2.5.	Kuersetinin moleküler yapısı	33
Şekil 4.1.	Plazma MDA düzeyleri	55
Şekil 4.2.	Kalp MDA düzeyleri	56
Şekil 4.3.	Kas MDA düzeyleri	57
Şekil 4.4.	Karaciğer MDA düzeyleri	58
Şekil 4.5.	Böbrek MDA düzeyleri	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa
Çizelge 3.1.	Plazma MDA ölçüm prensibi	42
Çizelge 3.2.	Doku MDA ölçüm prensibi	43
Çizelge 4.1.	Yem alımı, sıvı alımı ve vücut ağırlığı değerleri	45
Çizelge 4.2.	Tiroit stimülan hormon (TSH), triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormon düzeyleri	48
Çizelge 4.3.	Total kolesterol (TK), trigliserit (TG), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri	50
Çizelge 4.4.	Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) enzim aktivite düzeyleri	54
Çizelge 4.5.	Plazma MDA, kalp MDA, kas MDA, karaciğer MDA ve böbrek MDA düzeyleri	61

1. GİRİŞ

Hipotiroidizm, tiroit foliküler hücre apoptozunun yanı sıra tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu ve iltihaplanmasına yol açan otoimmün etkiler ya da çevresel, genetik faktörlerden kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır. Hipotiroidizm, hipotalamus ve hipofiz bezinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ve TSH değerlerinin referans aralığından yüksek, T_3 ve T_4 değerlerinin ise düşük olmasıyla karakterize edilen bir hastalıktır (Franko ve ark., 2013). Subklinik hipotiroidizmde ise T_3, T_4 hormon seviyeleri referans aralığında, TSH düzeyi ise referans aralığından yüksek olması ile karakterizedir (Gao ve ark., 2015). Hipotiroidizm aynı zamanda oksidatif stres tablosunun yaygın olduğu bir hastalıktır. Hipotiroidik koşulda hiperlipidemi (Gao ve ark., 2015; Antonio ve ark., 2016) ve antioksidan enzim aktivitelerinde saptanan değişiklikler ROS düzeyinde artışa ve bu durum da oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır (Villanueva ve ark., 2013; Gan ve ark., 2020; Biondi ve Cooper, 2019). Oksidatif streste, vücuttaki oksidan-antioksidan mekanizma arasındaki denge oksidanlar lehine dönmüştür. Bu durum artmış lipit peroksidasyonu, hücre mitokondriyal hasarı, antioksidan savunma sistemi genlerinde çeşitli epigenetik modifikasyonlar gibi pek çok tablonun oluşması ile sonuçlanır. Dolayısıyla hipotiroidik koşulda oksidatif stres ve bütün bu metabolik süreçteki değişiklikler ilerleyen zamanda başta aterosklerotik kalp hastalığı olmak üzere kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, akut-kronik inflamasyon, kas ve karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığa zemin hazırlar (Cheserek ve ark., 2015; Aydoğdu ve ark., 2017; Santi ve ark., 2012; Redford ve ark., 2017).

Hipotiroidik koşulda tedavi amaçlı kullanılan L-tiroksin hastalığın metabolik süreçteki olumsuz etkilerini normale getirmek açısından önemlidir. L-tiroksin, normalde tiroit bezi tarafından üretilen tiroit hormonu tiroksinin (T_4) sentetik bir şeklidir. Tiroit bezinin yeterli tiroit hormonu üretmediği bir durum olan hipotiroidizmi tedavi etmek için kullanılır. L-tiroksinin etki mekanizması, vücuttaki hücrelerin çekirdeğinde bulunan tiroit hormon reseptörlerine bağlanma ve onları aktive etme yeteneğini içerir. Kan dolaşımına girdiğinde tiroit bezine taşınır ve burada aktif formu olan triiyodotironine (T_3) dönüştürülür. T_3 daha sonra tiroit hormon reseptörlerine bağlanarak metabolizmada yer alan genlerin transkripsiyonunu tetikleyerek bazal metabolik hız ve ısı üretiminde artışa

neden olur. Hipotiroidi tedavisinde kullanılan L-tiroksin klinik olarak kullanılan bir ilaçtır; ancak yan etkileri de bulunmaktadır (Mutlu ve ark., 2021; Forman ve ark., 2021; Bartalena ve ark., 1996).

Hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin kullanımı lipit profilinde düzelme, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda olası bir azalma için önemlidir. Uygun miktarda LT4 alınması, serum fT_4 ve fT_3 düzeylerini artırmaya yardımcı olur ve hipofiz bezine feedback etki ile TSH sekresyonunu azaltabilir. Ancak gerek subklinik gerekse hipotiroidik koşulda dikkat edilmesi gereken diğer önemli konu oksidatif stres tablosunun oluştuğu ve tedavi prosedürünü belirlerken antioksidan desteğinin yararlı olabileceğidir. Günümüzde artık araştırıcıların odaklandığı nokta; oksidatif stresin neden olduğu hastalıklar ya da hastalık sonucu oluşan oksidatif streste antioksidan desteğin kişinin savunmasını güçlendirmede etkili olduğu görüşüdür ve bu durum pek çok çalışmada ispatlanmıştır (Sies, 1997; Sarandöl ve ark., 2020). Normal süreçte insan organizması katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimler aracılığıyla oksidatif strese karşı savaşma özelliğine sahiptir. Ayrıca antioksidan etkili vitaminler (C, E, B1 ve B6 gibi) (Taş ve ark., 2014; Sinbad ve ark., 2019; Dias ve ark., 2021), bitkilerde bulunan polifenoller ve flavonoidler de önemli biyoaktif moleküller olup, antioksidan savunmada önemli yer kaplamaktadır (Zhang ve ark., 2015).

İnsanlık tarihi boyunca meydana gelen birçok hastalığın tedavisinde bitkilerin kullanıldığı görülmektedir. İnsan sağlığı açısından önemli olan fitokimyasallar, tıbbi bitkilerde bol miktarda bulunan biyoaktif moleküller olup çok yönlü etkiye sahiptir. Bu bileşiklerin antidiyabetik, antikanser, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antihiper/hipotiroidizm gibi çok yönlü etkileri tanımlanmıştır. Bitkilerde birden fazla fitokimyasalın bulunması aynı anda çok yönlü güçlü etkiye sahip olabileceğini düşündürmekte olup farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi yönünden bilimsel araştırmalara konu olmasını sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2015; Cefalu ve ark., 2011; Shabir ve ark., 2022). Ayrıca fitokimyasalların güçlü antioksidan özelliklere sahip olması, daha az yan etki göstermesi, daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması gibi nedenlerden dolayı da bir takım avantajları bulunmaktadır. Çünkü mevcut tedavilerin kaçınılmaz

olarak bazı yan etkileri vardır ve bu yan etkileri azaltmak, hastalık komplikasyonlarının gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için antioksidan özelliği olan doğal kaynaklı bitkisel ürünlerin kullanılması yönünde tercihlerin her geçen gün arttığı görülmektedir.

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon); bitki kaynaklı fitokimyasallardan bir flavonoid olup, moleküler yapısı nedeniyle geniş biyolojik etkinliğe sahiptir. *Quercus robur* anlamına gelen Latince terim quercetum (meşe), İngilizce quercetin kelimesinin kaynağıdır. Narenciye sarısı kuersetin kristallerinin, lipitlerde ve alkollerde çözünen ancak suda çözünmeyen bir yapısı vardır. 15 karbon atomuna ve 3 karbonlu bir köprüyle birbirine bağlanan iki aromatik halkaya sahiptir. Kuersetin iskeletindeki kimyasal gruplar ve düşük moleküler kütlesi, onu farmakolojik çalışmalarda ilaç geliştirmede kullanılmasını cazip kılmaktadır. Kuersetin, hücre ölümünü önleyen güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra oksijen radikallerini temizleyerek oksidatif stresi önlediği/mücadele ettiği gösterilmiştir (Li ve ark., 2016). Bu özellikleri nedeniyle geleneksel tıpta kanser (Sankaranarayanan ve ark., 2021), kardiyovasküler (Deng ve ark., 2020), nörolojik hastalıklar (Wróbel-Biedrawa ve ark., 2022) ve obezite (Amiot ve ark., 2016) gibi çeşitli hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Subklinik hipotiroidi ya da hipotiroidiyi tedavi etmek için kullanılan L-tiroksin gibi ilaçlar, hastalık etmenlerine yönelik iyileştirici etki sağlayarak metabolizmanın düzelmesine/normale yakın dönmesine yardımcı olabilir; ancak antioksidan özellikleri olmadığı için antioksidan kapasiteye ekstra bir katkı sağlamayacaktır. Ancak antioksidan mekanizma, vücut savunma sistemini güçlendireceği gibi hastalık koşuluna bağlı olarak artmış reaktif oksijen türevleri (ROS) ve oksidatif stresle mücadelede de destek sağlayacaktır. İşte bu noktada hem tedavi/destekleyici potansiyeli olan hem de güçlü antioksidan özelliği olan doğal etken maddelerin kullanımının devreye girmesi, iyileşme sürecini olumlu olarak destekleyeceği düşünülebilir.

Son yıllarda kuersetinin farmakolojik özellikleri nedeniyle hipotiroidizm tedavisinde terapötik ajan olarak kullanıldığı görülmekte ve yapılan deneysel çalışmalarda, hipotiroidik koşulda artmış oksidatif biyobelirteçler üzerinde kuersetinin olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra kuersetinin tiroit bezi üzerine etkisi ile ilgili

verilerin tartışmalı olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar, kuersetinin potansiyel olarak tiroit bozucu aktivitesine sahip olduğunu (Giuliani ve ark., 2014) ve antiproliferatif aktivitesine bağlı olarak tiroit kanserinde potansiyel terapötik ajan olabileceği belirtilmiştir (Sharifi-Rad ve ark., 2020, Li ve ark., 2022). Kuersetinin domuz tiroit kültür hücrelerinde; protein kinaz C (PKC) aktivitesini düşük konsantrasyonlarda uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe ettiği gözlenmiştir (Picq ve ark., 1989). Bazı çalışmalar, kuersetinin tiroitteki ve karaciğerdeki tip 1 5'-deiyodinaz (D1) aktivitesini engelleme yoluyla tiroit hormonlarının metabolizmasına müdahale etme yeteneğini bildirmiştir (Giuliani ve ark., 2024; Ferreira ve ark., 2002; Panda ve Kar, 2007). Kuersetinin antitiroit etkileri ile ilgili çalışmalarda, kuersetinin iyodür organifikasyonunu inhibe edebileceğini ve tiyoüre benzeri bir etkiye sahip olduğunu, tiroit peroksidaz (TPO) enzim aktivitesini inhibe edebileceği belirtilmiştir (Muraki ve ark, 1991; Divi ve Doerge, 1996; Habza-Kowalska ve ark., 2019; de Souza dos Santos, ve ark.,2011). Bunun yanı sıra kuersetinin hipotiroidik koşulda TSH düzeylerini azalttığı ve T_3, T_4 düzeylerinde artış yada belirgin bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Lebda ve ark., 2018, Santi ve ark., 2014). Araştırmacılar sonuçlardaki bu farklılığın kuersetinin veriliş süresi, dozu ve veriliş şekli ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir.

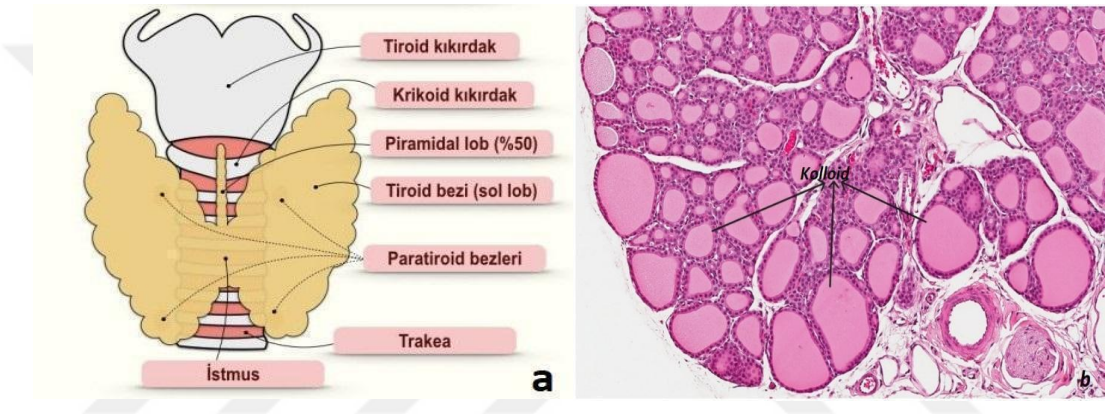
Günümüzde fitoterapötik ajanlarla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, hipotiroidizmde ve özellikle subklinik hipotiroidizmde kuersetin tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmuş ve bu çalışmaların sonuçlarının da tartışmalı olduğu görülmüştür (Santi ve ark., 2014; Lebda ve ark., 2018).

Sunulan tez çalışmasında, metimazol ile subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda kuersetinin ve L-tiroksinin tek olarak ve birlikte verilmesiyle tiroit hormon düzeylerine, biyokimyasal parametrelere ve antioksidan enzim düzeylerine etkisinin saptanması ve hastalığın tedavisini desteklemede etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Tiroit Bezinin Fonksiyonel Anatomi ve Fizyolojisi

Larinksin hemen altında, trakeanın hemen önünde yer alan tiroit bezi; birbirlerine istimus ile bağlı iki loptan oluşur. Erişkinlerde ağırlığı yaklaşık olarak 20-30 g kadar olup aynı zamanda zengin damar yapısına sahiptir (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021). Ağırlığı 300–350 g olan erkek Wistar sıçanlarda ise tiroit bezinin ağırlığı yaklaşık olarak 14,0–25,8 mg civarında olup yaşla birlikte artmaktadır (Remington ve ark., 1937).



Şekil 2.1. Tiroit bezi anatomisi (a). Tiroit bezinin histolojik yapısı (b) Mense & Boorman (2018) uyarlanmıştır

Tiroit bezi arteriyel kanlanması, eksternal karotit ve subklaviyal arterlerden köken alan superior ve inferior tiroit arterleri vasıtasıyla gerçekleşir. Tiroit loblarından venöz kan, eksternal juguler ve innominate venlere boşalır. Sahip olduğu ağırlığa bakıldığında, tiroit bezinin diğer bezlere göre daha çok kanlanması (80-120 ml/dk), tiroit hormonlarının sentezi için gerekli iyodun yeteri miktarda tutulması için önemlidir. Tiroit bezi, aynı zamanda zengin bir sinir ağına sahip olup etkisini damar çaplarını değiştirme yoluyla gerçekleştirmektedir. Tiroit bezi, adrenerjik innervasyonunu servikal gangliyonlardan alırken, vagus sinirinden de kolinerjik innervasyon alır. Bu innervasyonlar, hormonun (TSH), iyodür ve metabolik substratların tiroit bezine taşınmasının düzenlenmesinde vazomotor aktivite üzerine etkilidirler. Adrenerjik sistem de hücreler üzerine doğrudan etki yaparak tiroit fonksiyonlarını etkileyebilir (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Tiroit bezinden tiroksin (T_4), triiyodotironin (T_3) ve kalsitonin hormonları salgılanır. Kalsitonin hormonu vücut kalsiyum metabolizması üzerine etkili iken; tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hormonları vücut metabolizma hızının düzenlenmesinden sorumludur (Guyton ve Hall, 2010; Emirzeoğlu ve Sancak, 2012; Benvenga ve ark., 2018).

2.2. Tiroit Hormonlarının Sentezi, Salgılanması, Taşınması ve Metabolizması

2.2.1. Tiroit hormonlarının sentezi

Tiroit bezi, tek sıralı silindirik, kübik veya yassılaşmış epitel hücreleriyle çevrili çok sayıda folikülden meydana gelmiştir. Tiroit hormonları, tiroit folikülü içinde sentezlenir ve depo edilir. Folikül içine, epitel hücreleri tarafından sentezlenen kolloid maddesi salınır. Kolloidin ana bileşeni, tirozin amino asidinden sentezlenmiş bir glikoprotein olan tiroglobulindir. Tiroglobulin, kolloid içinde tirozin amino asidi ve iyodürden (I^-) türetilen triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) gibi önemli tiroit hormonlarının sentezlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu hormonlar, tiroglobuline bağlı olarak kolloid içinde depolanır ve uygun hormonal sinyallerle aktive edilerek kana salgılanır. Vücudumuz tirozin amino asidini sentezleyebilmektedir, ancak tiroit hormonlarının sentezi için gerekli olan iyotun mutlaka diyet yoluyla da dışarıdan alınması gerekmektedir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

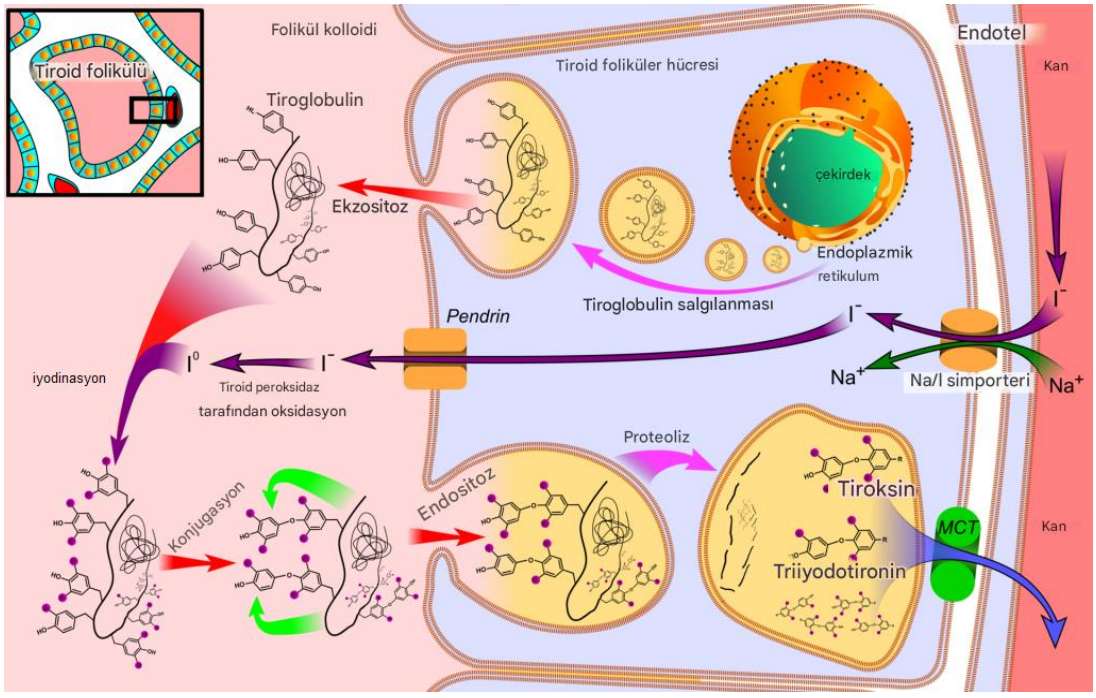
İyot metabolizması

İyot, başta yemek tuzu, toprak, su ve bitkiler gibi doğada birçok kaynakta bulunan ve insan vücudunda üretilemediği için dışarıdan gıdalarla alınması şart olan bir mineraldir. Yemek tuzundaki iyot, başlıca inorganik tuzlar, besin maddelerinde ise organik bileşikler halinde bulunur. Toprakta bulunan iyot miktarı, bitkilerin iyot düzeyini etkiler. Deniz ürünleri ise iyot bakımından oldukça zengin bir kaynaktır. Tiroit hormonlarının normal sentezi için iyot gereklidir ve günde alınması gereken miktar 150-160 μg ya da yaklaşık 1mg/hafta kadardır. Besinlerde bulunan iyot bileşiklerinin çoğu, sindirim sisteminde iyodürlere (I^-) indirgenir. İyodürlerden ayrılan iyot ürünlerinin yaklaşık %96'sı sindirim sisteminden emilir. İyotun esas emilim yeri ince bağırsaklardır. Emilen iyot iyonları kanda uzun süre iyot halinde kalamaz ve sonuçta iyodürlere dönüşürler. Tiroit bezi tarafından tutuluncaya veya boşaltım sistemi tarafından atılıncaya kadar kanda iyodürler

olarak kalırlar. Bunun yanı sıra hormon yıkımında açığa çıkan iyot ile tiroitten gelen iyot ta kandaki yola atılır. İyot kanda üç şekilde bulunur; inorganik iyot, hormon haline geçmemiş iyot ve tiroit hormonlarının içerdiği iyottur. Plazmada bulunan iyodürler tiroit dokusunun yanı sıra mide mukozası, tükürük bezleri, arka hipofiz, böbrek üstü bezi, plasenta, kolloid ağı, gözün siliyer cisimcikleri ve meme dokusu tarafından da tutulurlar. Plazmadaki iyodürlerin 2/3'ünün vücuttan uzaklaştırılması idrar, dışkı ve diğer yollarla (ter, tükürük, solunum havası ve süt gibi) gerçekleşir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021). Oral yol ile alınan iyodürler sindirim kanalından klorürle aynı şekilde kana emilir. İyot, moleküler (I_2) formda ise kolaylaştırılmış difüzyon ile, iyodür (I^-) formunda ise gastrik mukozada bulunan Sodyum/İyodür Simporter (NIS) taşıyıcı protein yoluyla gerçekleşir. Böbrekler yoluyla iyodürlerin çoğu vücuttan atılır, 1/5'lik kısmı ise seçici olarak tiroit bezi hücreleri tarafından dolaşım kanından alınarak, tiroit hormonlarının sentezi için kullanılır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

İyot tutulması (İyot Pompası), iyodun oksidasyonu ve iyodinasyonu

Tiroit hormonlarının sentezi için öncelikle iyodürlerin kandan tiroitin glandüler hücrelerine ve foliküllere taşınması gerekir. İyotun folikül hücre içine taşınması, tiroit folikül epitel hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Sodyum/İyodür Simporteri (NIS) ortak taşıyıcı proteini ile sağlanır (Guyton ve Hall, 2010).



Şekil 2.2. Tiroit hormon sentezi ve salınımı *Boron (2003, s. 1300)* uyarlanmıştır

NIS, elektrokimyasal gradyente karşı 2 sodyum (Na+) ve 1 iyot (I-) iyonunun hücre içine geçişini sağlar. Bu olay "İyodür Tutulması" olarak adlandırılır. Bu geçiş için gerekli enerji plazma membranında bulunan sodyum-potasyum ATPaz (Na^+/K^+-ATPaz) tarafından sağlanır. Bu pompa tiroit hormonlarının sentezinde hız sınırlayıcı basamak olup, aktivitesi TSH ile artırılır. Tiroit epitel hücresine alınan iyot, folikülün apikal tarafında bulunan pendrin olarak isimlendirilen sodyumdan bağımsız bir iyodür/klorid taşıyıcısı tarafından folikül lümenine geçirilir. Ancak bu iyodun folikül içine taşınmadan önce, tiroit hormonlarının oluşumunda tirozin amino asidi ile birleşebilmesi için, iyodür (I^-) formundan okside iyot (I^o) ya da triiyodür (I_3^-) gibi aktif iyot formlarına dönüştürülmesi gerekir. Bu dönüşüm, hidrojen peroksiti (H_2O_2) donör olarak kullanan tiroit peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. TPO enzimi, hücrenin apikal membranında veya ona bitişik olarak konumlanmıştır. Bu sayede, okside olmuş iyodun (I^o) hücrede tam olarak tiroglobulin (Tg) molekülünün golgi aygıtından çıkıp membrandan geçerek depolanmış kolloide girdiği noktada bulunmasını sağlar (Lee ve ark., 2008; Di Jeso ve Arvan, 2016).

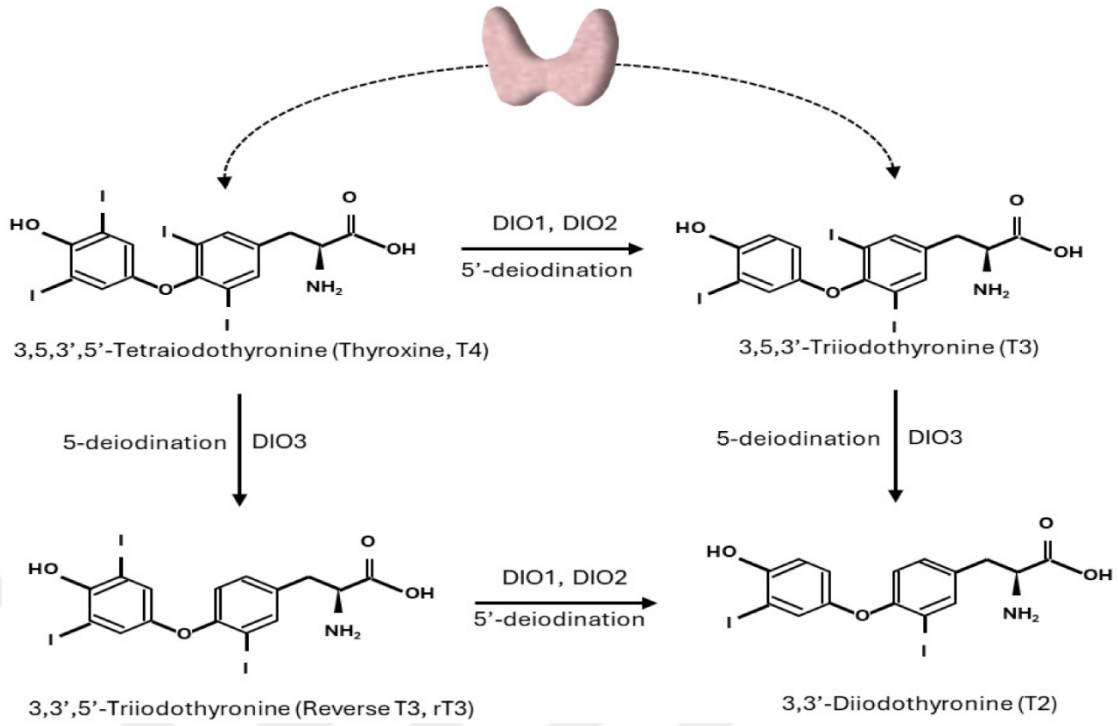
Tiroit hormonlarının sentezi büyük ölçüde tiroglobulin molekülü üzerinde gerçekleşir. İnsanda tiroglobulinin molekül ağırlığı yaklaşık 670.000 daltondur ve tiroit hormonlarının yapı taşı olan yaklaşık 140 tirozin amino asidi içerir. Disülfid bağları ile birbirine bağlı dört polipeptit zincirinden oluşan tiroglobulinin protein yapısı ribozomlarda, karbonhidrat yapısı ise endoplazmik retikulumda sentezlenir. Ribozomlarda üretilen polipeptit zincirleri veziküller içinde golgi aygıtına taşınır ve burada karbonhidrat bileşikleriyle birleşirler. Kesecikler içindeki tiroglobulin molekülü, folikül hücrelerinin kolloide bakan yüzeyinden ekzositoz yoluyla kolloide salgılanır. Okside iyot (I^o), tiroglobulin molekülü ile golgi aygıtından apikal membrana taşındığında veya bu membranı geçerek kolloide ulaştığında etkileşime girerek kovalent bağlar oluşturur. Bu süreçte tiroglobulin içerisindeki tirozin kalıntılarının yaklaşık 1/6'i iyotlanır ve bu da tiroit hormon sentezi için gereken temel yapıların oluşmasını sağlar (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

NIS gen ifadesi, tiroit hücresine iyodür girişini sağlayan önemli bir taşıyıcı üreticisidir. Bu gen ifadesini TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) hormonu uyarır. TSH sayesinde NIS

taşıyıcısının üretimi artar ve bu da tiroit hücrelerinin daha fazla iyodür almasını sağlar. Yüksek doz iyodür alımı veya bazı enflamatuar sitokinler ise NİS gen ifadesinde baskılayacı etki yaratabilir. Ayrıca, diyetle alınan iyotun azalması durumunda ise dolaşımdaki iyodür seviyesi azalır, bu da tiroit bezinin iyodür tutma yeteneğini artırır. Bu gibi durumlarda, iyodürün tiroit bezine alınma oranı %80–90'a kadar çıkabilir. NIS iyodür taşınmasının sağlarken, bromit tiyosinat, perklorat gibi bazı anyonları da bazal membrandan geçirir. Bu durum da bezde iyodür tutulmasını azaltabilir ve hormon üretimini olumsuz etkileyebilir (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021)

2.2.2. Tiroit hormonları, salgılanması ve kanda taşınması

Tiroit bezinden salgılanan ve metabolik hızın düzenlenmesi, büyüme, gelişme ve enerji homeostazının sürdürülmesinde temel rol oynayan hormonlar tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)'dir. Bu hormonlar, kompleks biyokimyasal mekanizmalar ile sentezlenen ve iyot içeren tirozin amino asidi türevleridir. Tiroksin 4, triiyodotironin ise 3 iyot taşıyan amino asitlerdir. Tiroit veninde eser miktarda revers triiyodotironin (rT_3) ve monoiyodotirozin (MIT) bulunmaktadır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021). Tiroglobülinin iyotlanması, bağlanan iyot sayısına göre monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşumu ile sonuçlanır. Tiroit peroksidazın (TPO) katalizlediği bu reaksiyonda iki diiyodotirozin (DIT) birleşerek T_4'ü, bir diiyodotirozin (DIT) ve bir monoiyodotirozin (MIT) birleşerek T_3'ü oluşturur. Bir diiyodotirozin (DIT) iyotlanmamış bir tirozin ile birleştiğinde 3,5-diiodotironin (T_2)'i oluşturur (Lanni ve ark., 2005; Vatner ve ark., 2015). Bu hormonların dışında dolaşıma salınan tiroit hormonlarının yalnızca %0,9'unu oluşturan 3,3',5'-triiodotironin (rT_3) hormon da bulunur. Bu hormon, ya bir donör diiyodotirozinin (DIT) bir alıcı monoiyodotirozin (MIT) ile olumsuz şekilde bağlanmasından ya da tiroksinin (T_4) tip 1 veya tip 3 deiyodinazlar tarafından deiyodinasyonundan kaynaklanır (Bianco ve ark., 2002). Normal insan tiroitinde, iyodinize bileşikler %23 monoiyodotirozin (MIT), %33 diiyodotirozin (DIT), %35 tiroksin (T_4) ve %7 triiyodotironin (T_3) şeklinde dağılır (Barrett ve ark., 2010).



Şekil 2.3. Tiroit hormon kimyasal yapıları. Tiroksin (T_4), 3,5,3'-triiyodotironin (T_3), 3,3',5'-triiyodotironin (rT_3) ve 3, 3'-diiyodotironin (T_2) (Sabatino ve Vassalle, 2025)

Tiroit hormonlarının salgılanması, ön hipofiz bezinden salgılanan tiroit stimülan hormonun (TSH), tiroit folikül hücrelerinin bazal membran üzerindeki TSH reseptörlerine cAMP bağımlı bir mekanizma aracılığıyla bağlanması ile başlar. Bu bağlanmayla kolloidte depolanan tiroglobulinin, folikül hücre içerisine megalin adı verilen endositoz reseptörü aracılığıyla alınır. Tiroglobulin, folikül hücrelerinin apikal membranından pinositik vezikül halinde sitoplazmaya taşınır. Pinositik vezikül içindeki tiroglobulinin, TSH'ın etkisiyle aktive olan lizozomal proteazlar ile parçalanır. Tiroglobulinin parçalanması sonucu T_4 ve T_3 hormonları bazal membrandan kapiller dolaşıma katılırken, MIT ve DIT sitoplazmada serbest hale geçer. Dolaşıma katılan T_4 ve T_3 hormonlarının yaklaşık %90'ını T_4, %10'unu ise T_3 oluşturur. Ancak hem tiroit bezinde hem de periferik dokularda T_4, deiyodinaz enzimleri ile bir iyot atomunu kaybederek aktif formu olan T_3'e dönüştürülür. T_4'ün metabolik aktivitesinin sınırlı olduğu ve asıl hormon etkisini T_3 tarafından yaratıldığı bilinmektedir. Hormon haline gelmiş MIT ve DIT molekülleri ise hızlı bir şekilde sitoplazmik deiyodinaz enzimleri ile deiyodinasyona uğrar. Reaksiyon sonucunda ortaya çıkan iyot kolloide verilerek tekrar hormon sentezine katılır (Newsome ve Hickman, 2010). Metabolik olarak etkisiz olan

MIT ve DIT molekülleri, kana geçtiği takdirde böbrekler tarafından idrarla atılırlar (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Dolaşıma katılan T_3 ve T_4 hormonları, tiroit hormon bağlayıcı transport proteinlere bağlanarak taşınır. T_4'ün yaklaşık %75'i ve T_3'ün yaklaşık %70'i karaciğer kökenli bir glikoprotein olan tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) aracılığı ile taşınmaktadır. Bu hormonların %10-15'i transtiretin (TTR) ile, %10-15'i tiroit-bağlayıcı prealbumin (TBPA) ya da albümin ile taşınmaktadır. Ayrıca %3'lük gibi küçük bir kısmı lipoproteinlere bağlanırken, sadece T_4'ün %0,04'ü ve T_3'ün %0,4'ü bağlanmadan serbest olarak taşınır (Guyton ve Hall 2010). Dolaşımdaki serbest hormon miktarının az olması taşıyıcı proteinlerin hormonlara olan afinitesinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Tiroksine (T_4) olan afinite, triiyodotironin (T_3) ile kıyaslandığında yaklaşık on kat daha fazladır. Aynı zamanda plazma T_4 konsantrasyonu, plazma T_3 konsantrasyonundan daha yüksek olduğu için proteine bağlı T_4 miktarı, proteine bağlı T_3 miktarından yaklaşık yirmi kat daha fazladır (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Tiroit hormon metabolizmasında kritik rol üstlenen TBG, ani tiroit bezi değişikliklerine karşı T_4 düzeyini dengeleyerek depo görevi görür. Tiroit bezi fonksiyonlarının kaybından sonra bile plazma T_4 konsantrasyonu bir haftaya kadar korunabilir. Tiroit hormonlarının TBG gibi taşıyıcı proteinlere bağlanması, hormonların idrarla kaybını önleyerek iyodürün vücutta tutulmasını sağlar. Serin proteaz inhibitör özelliği olan TBG, serin proteaz tarafından bağlandığı zaman T_4'e olan afinitesi azalır ve dolaşımdaki serbest hormon düzeyi artışı gerçekleşir. Kandaki serbest tiroit hormonları, hipofiz bezinin ön lobunda inhibitör etki göstererek TSH'ın fazla salgılanmasını azaltır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.2.3. Tiroit hormon metabolizması

Dolaşıma katılan tiroit hormonlarının %90'ını T_4 oluştururken, %10'unu T_3 oluşturmaktadır. Ancak T_4, dokularda yavaş deiyodinasyona uğrayarak T_3'e dönüştürülür. Bu dönüşüm sayesinde, doku düzeyinde günlük hormon salgısı 90 µg T_4 ve 60 µg T_3 olarak gerçekleşir. Miktarlarındaki bu farklılıklar, T_3'ün metabolik olarak

daha etkin olmasından dolayı oluşacak etki farklılıklarında bir denge oluşturur. Tiroit hormonları, dokularda çok yavaş serbest bırakıldıklarından dolayı salınımlarının ardından etkileri hemen kaybolmaz. Hücre içine alındıklarında, bir intraselüler proteine bağlanıp yavaş yavaş tüketilirler ve bu da etkilerinin haftalar boyunca devam etmesine neden olur (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

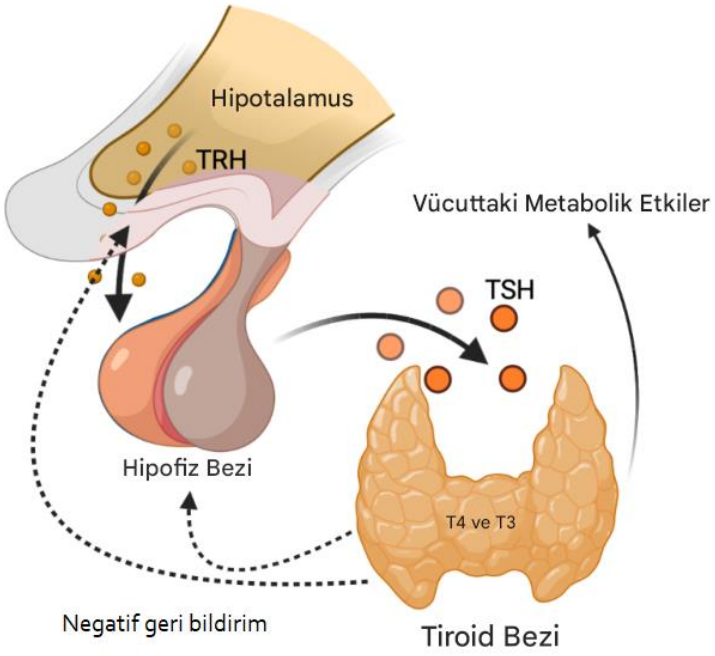
T_4 sadece tiroit bezinden sentezlenirken, T_3; tiroit bezine ek olarak akciğer, karaciğer ve diğer periferik dokularda T_4'ün dış halkada bir iyot yitirmesiyle de sentezlenir. Ancak bazı durumlarda iç halkadaki iyotun uzaklaştırılmasıyla metabolik olarak etkisiz form olan reverse T_3 (rT_3) ortaya çıkar. Kanda eser miktarda bulunur ve herhangi bir kalorijenik etkisi yoktur. T_4'ün T_3'e dönüşümünde görevli enzimler yapılarında selenosistein amino asidini içeren ve selenyum ile aktif hale gelen deiyodinaz enzimleridir. Üç tipi bulunan bu enzimler; Tip I 5'-deiyodinaz (D1), Tip II 5'-deiyodinaz (D2) ve Tip III 5'-deiyodinaz (D3) olarak adlandırılırlar. D1 ve D2 enzimleri T_4'ün T_3'e dönüşmesinden sorumludur. Özellikle karaciğerde bulunan Tip I 5'-deiyodinaz (D1)'ın çinko bağımlı olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hem selenyum hem de çinko tiroit hormon metabolizmasında büyük önem taşımaktadır (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Dolaşımdaki tiroit hormonların %80-90'ı hücre içinde metabolize edilirken, küçük bir kısmı sistemik dolaşıma katılarak vücuttan atılır. En yoğun olarak karaciğerde, kalpte, böbreklerde ve iskelet kaslarında çeşitli biyokimyasal yollarla metabolize edilir. Bu hormonlar iyot yitirme (deiyodinasyon), amin gruplarının ayrılması (deaminasyon) ve konjugasyon süreçleri ile etkinliklerini kaybederek metabolize edilirler. Hormonların metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan iyodun küçük bir kısmı idrarla atılırken, büyük bir kısmı dolaşıma katılıp tiroit bezine tekrar hormon sentezlemek üzere geri döner. Karaciğer ve böbreklerde gerçekleşen konjugasyon işlemi sırasında, tiroit hormonları glukuronik asit ya da pirüvik asitle konjuge olup safra yoluyla bağırsaklara atılır. Bir kısmı hepatik portal sistem ile dolaşıma katılırken, bir kısmı ise dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Tiroit hormonlarının bir kısmı ise deaminasyon ve dekarboksilasyon ile metabolize edilerek tetraiyodoasetikasit (Tetrac) gibi türevlere dönüştürülür. Bazal metabolizma hızını arttıran ve plazma kolesterol düzeyini düşüren Tetrac'ta, atılmadan

önce deiyodinasyona uğrar. Bu süreç tiroit hormon etkilerinin düzenlenmesi ve iyotun geri kazanılması açısından kritik öneme sahiptir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.2.4. Tiroit hormon salgılanmasının düzenlenmesi

Tiroit bezinin hormon üretim ve salgılanma düzeni, hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseni adı verilen kompleks bir negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilir. Bu eksen; beyindeki hipotalamus ve hipofiz ile tiroit bezi arasında kurulan bir iletişim ağıdır. Hipotalamus, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılar ve bu hormon, hipofizin ön lobuna ulaştığında tiroit uyarıcı hormonun (TSH) salınımını tetikler. TRH, hipofiz ön lobundan TSH salınımını düzenleyerek tiroit bezinin aktivitesini kontrol eder (Guyton ve Hall, 2010).



Şekil 2.4. Hipotalamus – Hipofiz – Tiroit Hattı. King (2005) modifiye edilmiştir.

İlk olarak TSH, tiroit foliküler hücrelerinin plazma membranında bulunan ve 746 amino asit uzunluğunda olan özel bir reseptöre bağlanarak tiroit hormon salgısını düzenlemeye başlar. TSH reseptöre bağlandığında, reseptörün alfa alt birimi TSH'ın alfa ve beta alt birimlerini bağlar. Reseptörün beta alt birimi, hücre içi iletimde görevli olan G proteini

aracılığıyla adenil siklaz enzimine bağlanır. TSH'ın spesifikliği beta alt birimiyle sağlanırken, hücresel etkilerin başlaması alfa alt birimiyle olur. Bu bağlanma sonucu G protein aracılığıyla adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içi cAMP düzeyleri artar. Bu artış, TSH'ın tiroit bezi üzerindeki uyarıcı etkilerini ortaya çıkarır. TSH'ın etkilerinden bazıları fosfatidilinositol sistemine bağlı ikinci haberci mekanizmalarla da desteklenmektedir. TSH uyarısıyla; kandan iyot alımı artar, tiroglobulin sentezi hızlanır, pinositoz aktivasyonu artar ve kolloidin hücre içine alınması sağlanır, lizozomal proteazların aktivasyonu artar ve tiroglobulin hidrolizi ile tiroit hormonları serbest hale geçer (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Dolaşımdaki T_4 ve T_3 düzeylerinin yükselmesi, negatif geri bildirim yoluyla hipofizden TSH salınımını baskılar. T_4, TSH salgılayan hipofiz hücrelerinde deiyodinasyona uğrayıp T_3'e dönüştürülür. Oluşan T_3, hipofiz hücrelerindeki nükleer reseptörlere bağlanarak TSH üretimini inhibe eder. TSH sekresyonunun başlıca geri bildirim düzenleyicisi dolaşımdaki T_3'tür. Ayrıca, hipotalamusun TRH salgısından sorumlu olan bölgesi de serbest T_3 ve T_4 düzeylerine duyarlı olup negatif geri bildirim mekanizmasına katılır. Tiroit bezi, otonom sinir sistemi yolu ile de düzenlenmektedir. Adrenerjik, kolinerjik ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) duyarlı sinir uçları hormon salınımını etkiler. Epinefrin ve VIP, cAMP düzeyini artırarak T_4 üretimini uyarırken, asetilkolin cGMP'ı arttırarak inhibitör etki gösterir. Ayrıca, yüksek leptin düzeyleri tiroit hormon salınımını artırırken; hipotiroidizm durumunda leptin düzeyleri yükselir. T_4 artışı, metabolizmayı hızlandırarak yağ dokusunu azaltıp leptini düşürürken, T_4 eksikliği tam tersi etki yaratır. Çevresel faktörler, özellikle soğuk maruziyeti, tiroit fonksiyonlarını artırabilir. Soğuk iklimlerde yaşayan bireylerde T_3 üretimi artarken, yenidoğanlarda ilk haftalarda vücut ısısının korunması için TSH ve T_3 düzeyleri yükselir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.3. Tiroit Hormonlarinin Etki Mekanizması

Tiroit hormonları tıpkı steroid hormonlar gibi hücre içine girerek etki gösterirler. Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3), hedef hücrelerin çekirdeklerindeki özgül reseptörlerine bağlanırlar. Tiroit hormonları hücre içine girecekleri zaman bağlı bulundukları

proteinlerden ayrılırlar. Fakat bağlayıcı proteinlerin tiroit hormonuna yüksek afinitesi nedeniyle (özellikle tiroksinin) hücre yüzeyinde serbest hale geçmesi oldukça yavaş gerçekleşir. Bu nedenle T_4'ün yarı ömrü yaklaşık 6 gün, T_3'ün ise yaklaşık 1-3 gün civarındadır. Tiroit hormonları organik anyon taşıyıcıları ve aminoasit benzeri taşıyıcı sistemler aracılığıyla hücre içerisine girer. Hücreye giren T_4'ün büyük bir kısmı, deiyodinaz enzimleri aracılığı ile T_3'e dönüştürülür. Tiroit hormonları, geçici olarak hücre bağlayıcı proteinlere tutunur ve ardından nükleer reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler. Çekirdekteki hormon reseptör kompleksi çinko parmak proteinleri sayesinde DNA'ya bağlanıp hücre işlevlerini düzenleyen genlerin ifadesini artırır ya da azaltır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Tiroit hormonlarının farklı kromozom üzerinde bulunan ve farklı genler tarafından ifade edilen alfa ve beta reseptörleri mevcuttur. İki ana grup TRα1, TRα2, TRβ1 ve TRβ2 olarak adlandırılır. TRα1 ve TRβ1, kalp ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif dokularda yaygın şekilde ifade edilir. TRβ1, özellikle karaciğer, böbrek ve beyin dokularında bulunur. TRβ2 ise hipotalamus ve hipofiz gibi endokrin kontrol merkezlerinde yoğun olarak ifade edilir. T_3'ün TRβ2'ye bağlanması, hipotalamusta prepro-TRH geninin, hipofizde ise TSH β-alt birimi geninin baskılanmasına neden olur. Bu sayede, T_3 aracılığıyla hem TRH hem de TSH salınımı üzerinde negatif geri bildirim sağlanmış olur. Öte yandan, TRα2, diğer üç reseptörden farklı olarak T_3'e bağlanmaz ve işlevi tam olarak aydınlatılamamıştır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.4. Tiroit Hormonlarının Etkisi

Tiroit hormonları, vücudun metabolik faaliyetlerini düzenler, dokuların büyümesine ve gelişmesine destek olur, besinlerden enerji elde etme hızını belirler ve vücut ağırlığını kontrol eder. Bu nedenle tiroit bezinin sağlıklı çalışması, genel sağlık ve vücut fonksiyonlarının düzgün bir şekilde devam etmesini sağlamak açısından hayati öneme sahiptir.

2.4.1. Tiroit hormonlarının metabolizma üzerine etkisi

Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroit bezinin salgıladığı hormonların, karbonhidrat metabolizması üzerinde önemli düzeyde uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Tiroit hormonları, ince bağırsaklardan glikozun emilimini artırarak, kan glikoz seviyelerinin yükseltir ve enerji üretimi için gerekli kaynağı sağlar. Diğer yandan, karaciğerdeki glikoneogenez ve glikoliz süreçlerini hızlandırır ve enerji üretimini artırır. Glikozun enerjiye dönüşümünü ve çeşitli hücreler tarafından daha verimli bir şekilde kullanılmasını teşvik eder. Ayrıca, tiroit hormonları pankreası dolaylı olarak etkiler ve insülinin salımını uyarır. Artan insülin salınımı, kandaki glikozun hücrelere taşınımını kolaylaştırır ve daha etkin bir şekilde kullanımını sağlar. Bu etkiler, enerji dengesini sağlayarak, tiroit hormonlarının metabolizma hızlandırma etkisini güçlendirir. Glikoz kullanımının ve insülin duyarlılığının artması, özellikle hipertiroidizmde karbonhidrat metabolizmasını hızlandırırken aksine, hipotiroidizmde glikoz toleransı bozulur ve karbonhidrat metabolizması yavaşlar (Guyton ve Hall, 2010).

Protein Metaolizması Üzerine Etkileri

Tiroit hormonları hücre çekirdeğinde bulunan spesifik tiroit hormon reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Reseptörlerin aktif hale gelmesi, çok sayıda farklı haberci RNA (mRNA) sentezlenmesini tetikler. mRNA'ların ribozomlarda translasyonu sonucu protein sentezi gerçekleşir ve birçok biyolojik işlevi yerine getiren yeni protein, enzim ve transport proteinler sentezlenir. Tiroit hormonlarının bu genomik etkileri, vücut gelişimi, hücresel büyüme ve doku farklılaşmasının temel düzenleyicilerindendir (Guyton ve Hall, 2010).

Tiroit hormonlarının protein metabolizmasının düzenlenmesinde önemli diğer rolü, epinefrin, norepinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonların; glikoneogenez, lipoliz, ketogenez ve kas proteinlerinin yıkımı (proteoliz) üzerindeki metabolik etkilerini güçlendirmektir. Tiroit hormonlarının aşırı salgılanması durumunda (hipertiroidi), enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla protein yıkımı artar. Bunun sonucunda, idrarla birlikte azot atılımı yükselir ve kas dokusu gibi protein depolarında belirgin kayıplar meydana gelir. Özellikle iskelet kaslarında proteoliz belirginleşir, bu da kas incelmesine ve güçsüzlüğe yol açar. Protein yıkımı sonucu açığa çıkan amino asitler,

enerji üretimi amacıyla oksidasyona uğrar veya bir kısmı karaciğerde glikoza dönüştürülerek karbonhidrat ihtiyacını karşılamak üzere kullanılır. Bu süreç, glukoneogenez olarak adlandırılır ve tiroit hormonları bu yolu hızlandırarak karbonhidrat olmayan kaynaklardan glikoz üretimini artırır (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroit hormonları, yağ metabolizması üzerinde geniş kapsamlı ve uyarıcı etkiler gösterir. Yağ dokusunun mobilizasyonunu artırarak kandaki serbest yağ asitlerinin seviyesini yükseltir. Bu mobilizasyona bağlı olarak, serbest yağ asitleri artar ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırır. Ancak tiroit hormonlarının etkisi sadece yağ asitlerinin mobilizasyonuyla sınırlı kalmaz. Aynı zamanda karaciğerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin sayısını artırarak plazma kolesterol seviyesini düşürür. Bu süreç, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) daha hızlı temizlenmesini ve kolesterolün vücuttan atılmasını sağlar. Bunun yanı sıra, tiroit hormonları plazmadaki fosfolipit ve trigliserit düzeylerini de düşürerek lipit metabolizmasını düzenler. Öte yandan, tiroit hormonu yetersizliği durumunda, yani hipotiroidizmde, plazma kolesterol, fosfolipit ve trigliserit seviyelerinde ciddi bir artış gözlemlenir. Bu artış, genellikle karaciğerde yağ birikimine (hepatosteatoz) yol açarken, uzun süreli hipotiroidizm durumlarında ateroskleroz gelişme riskini de artırır. Özellikle LDL reseptör sayısındaki azalma, plazma kolesterol seviyelerinin artmasında temel rol oynar (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Bazal Metabolizma ve Vücut Ağırlığına Etkisi

Tiroit hormonları, neredeyse tüm vücut dokularının metabolik aktivitesini uyararak geniş çaplı etkiler gösterir. Yüksek miktarda hormon salgılandığında, bazal metabolizma hızı normalin %60-100 oranında artabilir. Bu durumda, besinlerin enerji olarak kullanımı büyük ölçüde hızlanır ve protein senteziyle birlikte protein katabolizması da artış gösterir. İştah artarken vücut ağırlığında azalma görülür. Özellikle genç bireylerde bu süreçler, büyüme hızının belirgin bir şekilde artmasına katkı sağlar. Ayrıca, zihinsel fonksiyonlar hızlanır ve diğer endokrin bezlerin aktivitesi de tiroit hormonlarının etkisiyle artar. Tiroit hormonunun yetersiz sentezlendiği hipotiroidizm durumunda ise bazal metabolizma hızı normalin yaklaşık yarısına düşer, bu da iştah azalmasına rağmen kilo alımıyla sonuçlanır (Guyton ve Hall, 2010).

Büyüme ve Gelişmeye Etkisi

T_3 hormonu, büyüme hormonunun (GH) ön hipofiz bezinden normal şekilde üretilmesi ve salgılanması için gereklidir. Aynı zamanda permisif etki göstererek hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu artırır ve büyüme hormonunun periferik dokular üzerindeki etkisini güçlendirir. Dolayısıyla, büyüme ve gelişme döneminde T_3 hormonunun yokluğu, büyümenin başlamasını ve sürdürülmesini engeller. T_3 hormonu ayrıca sinir sistemi gelişiminde de önemlidir. Özellikle fetal yaşam döneminde, T_3; akson terminallerinin oluşumu, sinaptik bağlantıların kurulması, dentrit ve dentritik uzantıların gelişimi ile miyelinizasyon süreci gibi MSS'nin yapısal ve fonksiyonel olgunlaşmasında çok yönlü rol oynar. Erişkin bireylerde de T_3, normal kas-sinir iletisi ve bilişsel işlevlerin sürdürülebilmesi için gerekli bir hormondur. Bu bağlamda, tiroit hormon düzeylerindeki değişiklikler yalnızca büyüme ve gelişmeyi değil, aynı zamanda nöromüsküler koordinasyon ve zihinsel fonksiyonları da önemli ölçüde etkiler (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Kemik Üzerinde Etkileri

Tiroit hormonları, büyüme çağında özellikle endokondral kemikleşme sürecinde hayati rol oynayan hormonlar olup, yetersizliği durumunda boy uzaması durmakta, büyüme ve gelişme süreci ciddi şekilde sekteye uğramaktadır. Özellikle T_3 hormonu, lokal somatomedin (IGF-1) üretimini ve etkinliğini artırarak, büyüme kıkırdağındaki kondrositlerin olgunlaşmasını ve aktivitesini destekler. Bunun yanı sıra, T_3 erişkin kemik dokusunda da yeniden yapılanmayı uyarıcı etki gösterir. Tiroit hormonları, hücresel düzeyde protein sentezini artırarak büyüme ve gelişme sürecine katkıda bulunur. Bu etkiler, yalnızca fetal hayatta değil aynı zamanda doğum sonrası dönemde de beyin büyümesi ve sinir sisteminin gelişmesi şeklinde görülür. Fetal dönemde yetersiz tiroit hormonu salgılanması durumunda, doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde beyin büyümesi ve gelişimi geri kalmakta, dolayısıyla mikrosefali ve zihinsel yetersizlik gibi kalıcı nörolojik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Aşırı tiroit hormonu salgılanan durumlarda ise protein yıkımı artışına bağlı olarak aşırı büyüme ve boy uzaması görülür. Ancak epifiz plaklarının erken kapanması, erişkin boyun beklenenden kısa kalmasına neden olabilir. Hipotiroidizmde ise tiroit hormonları yetersiz kaldığından protein sentezinde azalma ve buna bağlı olarak büyümede ciddi şekilde yavaşlama görülür (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Vitamin Metaolizmasına Etkisi

Vitaminler, birçok gelişim sürecini sağlıklı bir şekilde devam ettirmek için hayati önem taşımakta olup, birçok enzimatik reaksiyonda koenzim veya kofaktör olarak görev yapmaktadırlar. Hipotiroidizmde, enzim miktarı ve gereksinimi azaldığı için vitamine duyulan ihtiyaç azalırken, hipertiroidizmde artan metabolik hız nedeniyle vitaminler daha hızlı tüketildiği için vitamine olan ihtiyaç artmaktadır (Guyton ve Hall, 2010). Hipetiroidi olgularında, özellikle B grubu vitaminleri (B1, B2, B12) ile C vitamini eksikliği görülebilmektedir. Bu nedenle hipotiroidi ve benzer şekilde dışarıdan tiroit hormonu tedavisi uygulanan hastalarda, bu vitaminlerin dışarıdan takviye edilmesi gerekebilir. Ayrıca, tiroit hormonları yağda çözünen vitaminlerin metabolizmasını da etkileyebilir. Bu bağlamda, hipertiroidi durumunda A vitamini eksikliği gelişebileceği gibi, hipotiroidi olgularında ise karoten metabolizmasının bozulması ile A vitamini eksikliğine benzer klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Tiroit hormonlarının yetersizliği B12 vitamini emilimini azaltarak, hafif düzeyde megaloblastik anemi tablosuna neden olabilir. Bu durum, hipotiroidili bireylerde yorgunluk ve halsizlik gibi belirtilerin daha da şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.4.2. Tiroit hormonlarının periferik etkisi

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Tiroit hormonları doku metabolik aktivitesini artırır. Bu artış oksijenin daha hızlı kullanlımına ve dokularda metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda oluşumuna sebebiyet verir. Bu durum çoğu dokuda vazodilatasyona ve kan akımında artışla birlikte ısı artışına neden olur. Deri kan akım hızının artışı, oluşan vücut ısı kayıbı gereksinimini karşılamaktadır. Kan akım hızında meydana gelen bu artış sonucu kalp debisi de artar. Şiddetli hipotiroidizmde kalp debisi %50'ye kadar düşerken, hipertiroidizmde yani tiorit hormununun yüksek miktarda salındığı durumlarda ise normalin yaklaşık %60 veya fazlasına çıkarbilir. Ancak bu hormonlar kalp hızını kalb debisine göre daha fazla etkilemekte ve kalbin uyarılma eşiğinin düşmesine (Negatif Batmotrop), daha kolay uyarılmasına ve bunun sonucu da taşikardiye yol açmaktadır. Diğer yandan, tiroit hormunu sentezinde meydana gelen artış sonucu artan enzimatik aktivite, hormon

seviyesi hafif yüksek olduğu zamanda bile kalp gücünü artırır. Belirgin düzeyde artış gösterdiği zaman aşırı protein katabolizması sonucu kalp kası gücü azalır Bu etkiler hormonun aşırı veya yetersiz salgılandığını tepit etmede önemli fiziksel belirtilerdir (Guyton ve Hall, 2010).

Gastrointestinal Sisteme Etkisi

Tiroit hormonları, iştah ve besin alınımını, sindirim sıvılarınının salgılama hızını ve gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Bu etki, hipertiroidizmde diyareye, hipotiroidizmde ise kabızlığa (konstipasyon) neden olur (Guyton ve Hall, 2010).

Solunum Sistemine Etkisi

Tiroit hormonları, bazal metabolizma hızını artırarak oksijen kullanımını ve karbondioksit üretimini artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını artıran tüm mekanizmaları uyarır. Hipotiroidizmde bu etkilerin tersi gözlemlenir. Şiddetli hipotiroidizmde kandaki oksijen düzeyinin korunabilmesi için gerçekleştirilen hava giriş çıkışı normalden az gerçekleşmesiyle hipoventilasyon oluşur (Guyton ve Hall, 2010).

Sinir Sistemine Etkisi

Tiroit hormonları, doğum öncesi ve sonrası dönemlerde beyin gelişim hızını artırmaktadır. Beyin işlevlerinin ayrışmasına sebep olurken, eksikliği durumunda bu işlevi azalır. Hipertiroidizmli hastalarda; anksiyete, aşırı endişe, sinirlilik ve paranoya gibi psikonörotik davranışlar söz konusu olabilir. Hipotiroidizmli hastalarda ise somnolans (aşırı uyku hali) ve depresyona meyillilik gözlenir (Guyton ve Hall, 2010).

Kas İşlevlerine Etkisi

Tiroit hormonlarındaki hafif artış kas cevabını güçlendirir. Ancak aşırı protein katabolizması gerçekleşen hipertiroidizmde kaslar güçsüzleşir. Hipotiroidizm durumunda ise tembellik gözlemlenir ve kaslar kasıldıktan sonra gevşeme yavaşlar (Guyton ve Hall, 2010).

Endokrin Bezler Üzerine Etkisi

Tiroit hormonlarının artması, diğer endokrin bezlerin salgı hızını ve doku hormon ihtiyacını artırır. Kemik yapımındaki birçok metabolik aktiviteyi artırır ve buna bağlı olarak paratiroid hormon gereksinimi de artar. Tiroksin salgısının artması ile glikoz metabolizması artar ve buna bağlı olarak pankreas insülin sekresyonunu da artar (Guyton ve Hall 2010).

Seksüel İşlevler Üzerine Etkisi

Normal cinsel işlev için tiroit hormon salgısının normal düzeyde olması gerekir. Hipotiroidizmde hem erkek hem kadınlarda libido azalması, iktidarsızlık ve infertilite görülmektedir. Hormon yetersizliği sonucu düzensiz menstrual döngü; oligomenore, amenore, polimenore ve menoraji gibi bozukluklar gözlemlenir (Guyton ve Hall 2010).

Uyku düzenine etkisi

Tiroit hormonları yetmezliği durumunda, aşırı uyku (hipersomni) durumu hipotiroidinin en karakteristik semptonlardan biridir. Normalden çok daha fazla uyku ihtiyacı hisseden hipotiroidili hastalarda uyku süresi günde 12-15 saate kadar çıkabilmektedir. Hipertiroidi hastalarında tiroit hormonlarının fazlalığı, sinapslarda iletimin artması ve merkezi sinir sisteminin sürekli uyarılması nedeniyle uyumaya olan eğilimi zorlaştırır, uyku kalitesini bozar ve hastalarda uyksuzluk (insomni) gibi sorunlara yol açar (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.5. Tiroit Fonksiyonları Bozuklukları

2.5.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm; tiroit bezinin aşırı hormon üretimi ile karakterize edilen ve en sık rastlanan şekli Graves hastalığı (tirotoksikoz) olan otoimmün bir hastalıktır. En dikkat çeken bulgulardan biri, göz kaslarının ve gözün arkasındaki dokularda gelişen yaygın inflamasyona bağlı olarak oluşan ekzoftalamustur. Hipertiroidizmli bireylerde, tiroit hormonlarının artışına bağlı olarak, plazma TSH düzeyleri baskılanmış durumda olup çoğu zaman ölçülemeyecek kadar düşüktür. Bu hastaların plazmasında, Tiroit Uyarıcı İmmünoglobulin (TSI) adı verilen ve TSH'la benzer etkilere sahip olan antikorlar bulunmaktadır. TSI, tiroit bezindeki TSH reseptörlerine bağlanarak, normalde TSH'ın başlattığı cAMP aracılı hücresel sinyalleşme yolunu aktif hale getirir. Bu aktivasyon da tiroit hücrelerindeki iyot alımını artırarak tiroit hormonlarının sentezini ve salınımını hızlandırır (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

Hipotiroidizmin belirtileri arasında; sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı ile birlilte kilo kaybı, anksiyete, tremor ve kalp atım hızında artış gibi sempatik sinir sistemindeki artışa

bağlı semptonlar ön plandadır. Özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler, artmış tiroit hormonlarının katekolaminler üzerindeki izin verici etkisi nedeniyle ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Hastalık, antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi veya tiroit bezinin cerrahi olarak çıkartılması ile tedavi edilebilir (Guyton ve Hall, 2010; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2021).

2.5.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, hipotalamus ve hipofiz bezinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ve TSH değerlerinin referans aralığından yüksek, triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) değerlerinin ise düşük olmasıyla karakterize edilen bir hastalıktır (Franko ve ark., 2013). Tedavi edilmediğinde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen hipotiroidizm, enerji üretimini etkileyerek, metabolizmanın yavaşlamasına, kilo alımına, yorgunluğa, soğuk intoleransına, fiziksel ve zihinsel faaliyetlerde azalmaya neden olmaktadır (Cooper ve Biondi, 2012).

Hipotiroidizmin en yaygın formu olan primer hipotiroidizm, tiroit bezinin yapısal bozulması veya tahrip olması sonucu tiroit hormonlarının yetersiz üretilmesi durumudur. Bu durum, genellikle iyot eksikliği, hormon sentezinin ilaçlar veya kimyasallar tarafından baskılanması ya da otoimmün mekanizmalarla gelişen tiroit bezi hastalıkları sonucunda ortaya çıkamaktadır (Devdhar ve ark., 2007). Otoimmün nedenlerin başında gelen Hashimoto tiroiditinde bağışıklık sistemi, tiroit dokusuna karşı hasar verici bir yanıt geliştirir. Bu yanıt sonucunda bezde kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir; böylece tiroit hormon üretimi zamanla azalır ya da tamamen durur. Primer hipotiroidizmin bir diğer yaygın nedeni ise besinsel iyot eksikliğidir. Tiroit hormonlarının sentezi için esansiyel bir element olan iyotun yetersiz alınması durumunda, T_3 ve T_4 hormon üretimi azalır ve buna bağlı olarak hipofizden TSH salınımını artar. Artan TSH tiroit foliküllerinde tiroglobulin içeren kolloid birikimine ve tiroit bezinin büyümesine neden olur. Ancak iyot yokluğunda tiroglobülinden T_3 ve T_4 hormon üretimi gerçekleşemez ve buna bağlı olarak TSH sentezi baskılanamaz. Bez büyümeye devam eder ve Endemik Kolloid Guatr'a dönüşür (Guyton ve Hall, 2010).

İyot eksikliği olmayan bireylerde de benzer şekilde İdyopatik Nontoksik Kolloid Guatr olarak tanımlanan tiroit büyümesi görülebilir. Bu hastalarda hormon düzeyleri genellikle normal düzeyde olsa da Endemik Kolloid Guatr'daki gibi hormon salgı baskılanması söz konusudur. İdyopatik Nontoksik Kolloid Guatrlı birelerde bezin asıl büyüme nedeni bilinmemekle birlikte, hafif düzeyde tiroidit varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tiroiditin, TSH düzeyini artırarak bezin inflamasyonsuz kısımlarında büyümeye yol açtığı, inflamasyonlu kısımlarında ise hasara sebep olup nodüler yapının gelişmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (Guyton ve Hall, 2010).

Kolloid guatrlı bazı bireylerde, tiroit hormon sentezine katılan enzimlerde bozukluklar (iyot alımı, oksidasyon, organifikasyon, deiyodinasyon basamaklarında) hormon üretiminde aksamalara ve dolaylı olarak bezin büyümesine neden olabilir. Bunun yanı sıra, bazı besinlerde bulunan guatrojenik maddeler (tiyosiyanat, goitrin, izotiyosiyanat, propiltiyorasil gibi) tiroit hormon sentezini baskılayarak TSH artışına ve tiroit hipertrofisine yol açabilir (Guyton ve Hall, 2010).

Hipotiroidizmin ileri formlarında gelişebilen miksödem ise tiroit hormonlarının neredeyse tamamen yokluğunda oluşmaktadır. Yüzde şişlik, göz altı torbaları ve ciltte sert ödem karakteristiktir. Bu ödem, kondroitin sülfat ve hiyalüronik asit birikimine bağlı olarak gelişmektedir (Guyton ve Hall, 2010).

Hipotiroidizmin çocukluk döneminde görülen şekli olan Kretenizm, tiroit hormonlarının yetersizliği sonucu büyüme geriliği ve zihinsel gelişim bozuklukları ile tanımlanır. Kretenizm, tiroit bezinin doğuştan yokluğu ya da yapısal/genetik bozukluklara bağlı olarak hormon üretilememesi durumu olan Konjenital Kretinizm ve diyetteki iyot eksikliğine bağlı olarak gelişen Endemik Kretinizm olarak karşımıza çıkmaktadır (Guyton ve Hall, 2010).

Sekonder hipotiroidizm ya da santral hipotiroidizm ise hipofiz bezi veya hipotalamustaki işlev bozukluğu nedeniyle tiroit hormonlarının üretilmesi için yeterli uyarının sağlanamaması sonucu ortaya çıkmaktadır (Chaker ve ark., 2017). İşlev bozukluğu hipofiz bezinde ise sekonder hipotiroidizm, hipotalamusta ise tersiyer hipotiroidizm

olarak adlandırılır. Santral hipotiroidizmin en sık görülen nedeni, hipofiz bezine baskı yapan adenomlar (tümörler) ile bu adenomların cerrahi veya radyoterapi sonrasında hipofiz yetmezliğine yol açarak TSH üretimini azaltmasıdır (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010). Doğum sonrası gelişen ve hipofiz hasarı olarak bilinen Sheehan sendromu (Postpartum hipofiz nekrozu) ise santral hipotiroidizmin önemli nedenlerinden biridir (Atmaca ve ark., 2007).

Hipotiroidizm tanısında biyokimyasal testler önemli rol oynamaktadır. Primer ve sekonder hipotiroidi ayrımında belirleyici olan etken TSH seviyeleridir. Primer hipotiroidizmde TSH düzeyi belirtilen referans aralığından yüksek, serbest tiroksin düzeyi ise düşüktür. Sekonder hipotiroidizmde ise TSH düzeyleri referans aralığında ya da bu aralıktan düşük iken, serbest T_4 düzeyi belirgin seviyede düşüktür (Cooper ve Biondi, 2012).

2.5.3. Subklinik Hipotiroridizm

Subklinik hipotiroidizm, hipotiroidizmin en hafif formu olarak tanımlanmaktadır. Normal tiroksin hormon düzeyine karşın artmış tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeyi ile karakterizedir. Subklinik hipotiroidizim genellikle ilerleyen bir süreç olup bazı bireylerde zamanla hipotiroidizme dönüşebilmektedir (Biondi ve Cooper, 2008; Gao ve ark. 2015). İyot eksikliği, hipotiroidizmin en yaygın nedeni olmakla birlikte subklinik hipotiroidizmin de meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır (Zimmermann ve Boelaert, 2015). Bununla birlikte, iyot eksikliği dışında en sık karşılaşılan diğer neden Hashimoto tiroiditidir (Vanderpump ve ark., 2002). Subklinik hipotiroidi ayrıca tiroit cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası da gelişebilir. Bu durumlar genellikle ablasyon sonrası tiroit dokusunun kısmen veya tamamen tahrip edilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca, lityum, amiodaron, tirozin kinaz inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi bazı ilaçlar da tiroit bezinin işlevini baskılayarak subklinik hipotiroidiye veya hipotiroidiye yol açabilmektedir (Chaker ve ark., 2017; Biondi ve ark., 2019). Obezitesi olan bireylerde de daha yüksek TSH seviyeleri görülür ve TSH seviyeleri kilo kaybı ile azalır (Bastemir ve ark., 2007). Subklinik hipotiroidizm çoğu zaman asemptomatiktir. Ancak, hipotiroidizm

semptomlarıyla ortaya çıkabilir. Bunlar: kuru cilt, saç dökülmesi, kaşların dış üçte birinin kaybı ve yüz şişkinliği, uyku apnesi ve ses kısıklığı, kabızlık, disfaji, iştahsızlık ve safra kesesi taşı, diyastolik hipertansiyon, bradikardi, perikardiyal efüzyonlar, azalmış kardiyak çıktı ve yalnızca şiddetli ve sürekli hipotansiyon vakalarında görülen dislipidemi, azalmış dikkat süresi, psödodemans ve tuzak nöropatileri, en sık karşılaşılan karpal tünel sendromu, kas güçsüzlüğü, kramplar, sertlik ve yorgunluk, düzensiz adet dönemleri, menoraji ve libido azalması, kilo alımı, soğuk intoleransı ve hiponatremidir (Gosi ve ark., 2024). Sıklıkla semptom göstermeyen bu hastalık ateroskleroz ve koroner endotel disfonksiyonu üzerine önemli klinik etkiler göstermekte ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (Gao ve ark., 2015; Gosi ve ark., 2024). Subklinik hipotiroidizm prevalansı yaş ve cinsiyete bağlı olarak %4-10 arasında değişmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artmaktadır. Kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat daha fazla görülmektedir (Cooper, 2001).

2.5.4. Hipotiroidizm ve Subklinik Hipotiroidizm Tedavisi

Tiroit hormonları, vücut metabolizması, büyüme ve gelişme gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipotiroidi tanısı konmuş bireylerde, tiroit bezinin yeterli miktarda hormon üretememesi sonucu bu fizyolojik süreçler olumsuz etkilenmektedir.

Hipotiroidizm tedavisinde kullanılan L-tiroksin, Levotiroksin olarak da bilinir ve tiroit hormonu tiroksinin (T_4) sentetik formudur. L-tiroksin, tiroit hormonlarını normal seviyelerine yükseltmek ve hipotiroidi durumunda ortaya çıkan semptomları hafifletmek için uygulanan tedavidir. Oral yolla alınan L-tiroksin, gastrointestinal sistemden emilip kan dolaşımına katılır ve hedef dokulara taşınır. Hedef dokulardaki L-tiroksin T_3'e dönüştürülüp, hedef hücredeki spesifik nükleer reseptörlere bağlanır. Tiroit hormon-reseptör kompleksi belirli DNA dizileriyle etkileşime girerek çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenler, serum fT_4 ve fT_3 düzeylerini artırmaya yardımcı olur ve hipofiz bezine negatif geri bildirim etki ile TSH sekresyonunu azaltır. Sonuç olarak, enerji metabolizmasında artış, protein sentezinde hızlanma ve termoregülasyonunda iyileşme meydana gelerek tedavide beklenen fizyolojik etkiler gerçekleşir (Mandel ve ark., 1993; Kiruthiga, 2018).

L-tiroksin tedavisi, beklenen fizyolojik etkileri karşılayıp güvenli olarak kabul edilse de, yapılan çalışmalarda yan etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Gow ve ark., 1987; Bartalena ve ark., 1996; Valentine ve ark., 2023). L-tiroksin tedavisinde en sık rastlanan yan etiklerden biri ishal, karın ağrısı ve bulantı gibi semptomlar gösteren gastrointestinal rahatsızlıklardır (Mandel ve ark., 1993). Ayrıca, baş ağrısı, anksiyete, sinirlilik hali ve nöbet gibi nörolojik ve psikiyatrik yan etkilerle de ilişkilendirilmiştir (Selenkow ve Rose, 1976). Potansiyel yan etkileri arasında kardiyovasküler hastalıkları da barındıran L-tiroksin tedavisinde, yan etkilerin oluşumunda dozunun da önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bazı hastalarda kalpte sol ventrikül hipertrofisi, sistolik zaman aralığının kısalması, atriyal prematür atımlarda sıklık gibi yan etkilerden bahsedilmektedir (Gong ve ark., 2021). Özellikle yüksek doz L-tiroksin kullanan ve tiroit hormon seviyelerinde dalgalanma yaşayan hastaların olumsuz etkilere karşı daha hassas oldukları belirtilmiştir (Selenkow ve Rose, 1976; Mandel ve ark., 1993). L-tiroksin tedavisinde, bazı hastalarda normal tiroit hormon seviyelerine ulaşılmış olsa da semptomların devam ettiği görülmüştür. Dolayısıyla alternatif tedavi yaklaşım çalışmalarına olan yönelim artmıştır (Heald ve ark., 2024).

2.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller dış orbitalinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron barındıran, yüksek reaktivite gösteren atom veya moleküllerdir (Halliwell ve Gutteridge, 1985). Yapılarında bulunan eşlenmemiş elektron sayesinde diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girmektedirler. Elektronları eşlenik durumda olan atom veya moleküller ise kararlı yapıdadır ve reaksiyona girme eğilimleri eşlenik olmayanlara göre daha azdır. Bu atom ve moleküller nonradikal olarak adlandırılır (Halliwell, 2006; Valko ve ark., 2007). Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Oksijen kaynaklı olan serbest radikaller reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılmaktadırlar. Reaktif nitrojen türleri arasında nitrojen dioksit (NO_2) ve nitrik oksit (NO) sayılabilirken, reaktif oksijen türleri arasında hidroksil (OH), lipit peroksil (LOO), peroksil (ROO), süperoksit (O_2^-) ve aloksil (RO) sayılmakatdır (Halliwell, 2006; Valko ve ark., 2007).

Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklar tarafından oluşturulmaktadır. Endojen kaynaklar arasında; mitokondride aerobik solunum, yangı durumu, lipit peroksidasyonu, zihinsel stres ve vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres, immün sistem hücrelerinin patojenlere yanıtı sayılmaktadır. UV ışınları, X-ray, asbest, benzen, formaldehit, karbonmonoksit, temizlik ürünleri, boya, böcek ilaçları, egzoz dumanı, sigara ve alkol eksojen kaynaklar arasında yer almaktadır.

Organizmada sürekli olarak serbest radikaller oluşmakta olup bunlar antioksidan savunma sistemi tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Serbest radikal üretimi ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Bu durum oksidatif denge olarak isimlendirilmektedir. Oksidatif denge serbest radikaller yönüne kaydığı durumda ise oksidatif stres tablosu oluşur. Süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), lipit peroksil (LOO), peroksil (ROO), aloksil (RO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) serbest radikaller oksidatif stresin oluşmasına zemin hazırlamakatdır (Hermes ve Zenteno, 2002; Babior, 2000). Çalışmalar oksidatif stresin karbohidratların, proteinlerin, lipitlerin, hücrede DNA'nın ve enzimlerin negatif etkilendiğini bildirmekte olup diyabet ve kanser gibi hastalıkların oluşmasında rol aldığını göstermektedir (Valko ve ark., 2007; Lobo ve ark., 2010; Elahi ve ark., 2009).

Süperoksit radikali (O_2^-)

Yüksek düzeyde reaktif olmayan süperoksit radikali, molekül yapıdaki oksijene bir elektron bağlamasıyla oluşur (Miller ve ark., 1990). Süperoksit radikali mitokondride gerçekleşen enerji dönüşümü sırasında ortaya çıkan elektron sızıntılarının oksijen molekülünü indirgemesiyle oluşur. Hücresel yapıları oksidatif strese maruz bırakarak çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynar (Cadenas ve Sies, 1998; Valko ve ark., 2004; Kovacic ve ark., 2005). Ayrıca geçiş metallerini indirgeyebilmekte ve H_2O_2'e dönüşmektedir (McCord ve Fridovich, 1969).

Hidroksil radikali (OH^-)

Biyolojik sistemde en etkili reaktif oksijen türlerinden biri olan hidroksil radikali, hücresel bileşenlerle daha etkili reaksiyona girer ve ciddi hücre hasarlarına yol açar. Biyolojik sistemdeki diğer reaktif oksijen türlerine göre daha fazla hasar vermekte ve oksidatif stresin etkilerini artırmaktadır. Hidroksil radikali iki ana reaksiyonla gerçekleşir:

Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu. Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit, demir ve bakır gibi geçiş elementleri varlığında indirgenerek oluşur. Haber-Weiss reaksiyonunda ise hidrojen peroksit ile süperoksit radikalleri etkileşime girerek hidroksil radikalinin oluşumuna katkı sağlar (Halliwell, 1999; Lloyd ve ark., 1997).

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Peroksit, süperoksit anyonunun bir elektron alması ve ya moleküler oksijenin bulunduğu ortamdaki molekülden iki elektron almasıyla meydana gelmektedir. Oluşan peroksit molekülünün iki hidrojen atomuyla birleşemesiyle hidrojen peroksit oluşur (Maddipati ve Marnett, 1987). Hidrojen peroksit bir serbest radikal değildir. Ancak hücresel zarlara temas ettiği zaman önem kazanmaktadır. Miyeloperoksidaz enzimi hidrojen peroksidi hipokloröz aside (HOCl) dönüştürür. Bu esnada geçiş metallerinin oksidayonu yoluyla hidroksil radikali oluşur ve bu durum ROS sentezinde aracı etkisi olduğunu göstermektedir (Rhee, 1999; Sundaresan ve ark., 1995). Ayrıca süperoksit anyonunun bir elektron kazanması ya da moleküler oksijenin iki elektron bağlaması ile de sentezlenebilir (Flora, 2007). Üretilen hidrojen peroksit, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim sistemleri tarafından etkisiz hale getirilirler (Chae ve ark., 1999-a; Mates ve ark., 1999).

Antioksidan Mekanizmalar

Serbest radikallerin oluşumunu sınırlamak ve oksidatif stresin zararlı etkileriyle mücadelede görev yapan biyolojik mekanizmalara antioksidan savunma sistemi denir. Antioksidanlar, serbest radikallerle hızla reaksiyona girerek bu reaktif moleküllerin birikimini engeller, onları etkisiz hale getirir ve hücre hasarını azaltarak biyolojik sistemi korur (Cadenas ve Sies, 1985; Widmaier ve ark., 2014).

Hücrelerde doğal olarak dengede duran oksidan ve antioksidan düzeyleri, oksidanlar lehine döndüğü zaman hücresel hasara neden olan oksidatif stres tablosu oluşur. Sağlıklı bir yaşam için bozulan bu dengenin iyileştirilmesi önem taşımaktadır. Doğal antioksidan sistemimiz, oluşan serbest radikalleri toplayıp kararlı hale getirerek, serbest radikal üreten reaksiyonları durdurarak (zincir kırıcı etki), reaksiyonların hızını azaltarak (baskılayıcı etki), meydana gelen hasarı onararak ve enzimatik olmayan antioksidanların sentezini artırarak etki gösterir (Dündar ve Aslan, 2000). Belirli bir seviyeye yükselen serbest radikaller, vücutta belirli bir düzeyde bulunan antioksidanlar tarafınan etkisiz hale

getirilirler (Mates ve ark., 1999). Ancak antioksidan mekanizmalar bazen yetersiz kalır ve dışarıdan iyileştirici, koruyucu ve engelleyici özelliklere sahip antioksidan takviyelerine ihtiyaç duyulur (Valko ve ark., 2007).

Antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere gruplandırılmaktadır. Endojen antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik olarak sınıflandırılmaktadır. Eksojen antioksidanlar ise vitamin ve ilaç eksojen antioksidanlar olmak üzere sınıflandırılmaktadırlar (Johansen, 2005; Sen ve ark., 2010).

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD)

Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasarı azaltmada merkezi bir role sahip olan bir enzimdir. Süperoksit (O_2^-) radikalini daha az reaktif bir bileşik olan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijen (O_2) moleküllerine dönüştürerek ilk savunma hattını oluşturmaktadır (Fridovich, 1995). Bu işlem, hücreler arası ve hücre içi ortamda oksidatif stresi düzenleyerek biyomoleküllerin hasar görmesini engeller (McCord ve Fridovich, 1969). Süperoksit dismutaz tek başına yüksek bir toksik etki göstermese de serbest radikallerin zincir reaksiyonlarının oluşum riskini artırması nedeniyle ortamadan uzaklaştırılması gereklidir (Bouayed ve Torsten, 2010).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerini azaltan ve oksidatif stresi düzenleyen önemli bir enzim antioksidandır. Selenyum (Se) içeren ve selenosistein amino asidi ile işlev gören enzimlerden biridir. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve diğer lipit peroksitleri, glutatyon (GSH) kullanarak suya ve glutatyon disülfide (GSSG) dönüştürür (Meister ve Anderson, 1983). Bu dönüşüm, hem glutatyonun hem de hidrojen peroksidin yeniden kullanımı için önemlidir. Ayrıca, GSH-Px'nin aktivitesi, vücuttaki selenyum düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir; bu mineral, enzim aktivitesinin gerçekleşebilmesi için gereklidir (Cnubben ve ark., 2001).

Katalaz (KAT)

Peroksizomların yapısında bulunan katalaz, nispeten sitozolde de bulunur. Peroksidasyon tepkimelerinde hidrojen iyonu verebilir (D'Archivio ve ark., 2007). Hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak hidroksil radikali oluşumunu önler (Valko ve ark., 2007).

Paraoksonaz (PON) ve Arilesteraz (ARE)

Paraoksonaz (PON1), karaciğer böbrek, bağırsak gibi dokular arasında bulunan ve organofosfatın hidrolizini katalizleyen bir esterazdır (Aviram ve ark., 1998). Paraoksonu hidrolize eden bu serum esteraz, adını bu bileşikten almıştır (Mackness ve ark., 1991). İnsan serumunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile paraoksonaz (PON1) arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (Uriel, 1961). PON'un çeşitli hastalıklarda gelişebilecek olan oksidatif stresi önlediği ve kardiyovasküler korumayı sağladığı belirtilmiştir. Paraoksonaz, düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) oksidasyonunu önleyerek, okside LDL üzerindeki oksitlenmiş lipidlerin metabolize edilmesini sağlamakta ve hidrojen peroksit gibi radikalleri nötralize etme kapasitesi sayesinde antioksidan olarak işlev görmektedir (Aviram ve ark., 2004).

Arilesteraz ise, PON1 ile aynı gen tarafından kodlanır ve benzer aktif merkeze sahip olan esterazdır. Her ikisi de aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneği ile bilinir. ARE, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Aviram ve ark., 2004).

Enzimatik olmayan antioksidanlar

A vitamini (β- Karoten)

β-Karoten Vitamin A'nın öncül maddesi olarak bilinir. Yağda çözünen bu vitamin, görmede, hücre proliferasyonunda, immun yanıtta, epitel dokusunda dayanıklılıkta, üreme sisteminde rol oynar. β-Karoten singlet oksijenini yakalama yoluyla süperoksit radikallerini süpürme yeteneğine sahiptir. Peroksit radikalleriyle etkileşime geçerek antioksidan özellik göstermektedir. Antioksidan özellikleri ise karotenoidlerin yapısında bulunan konjuge çift bağlardan kaynaklanmaktadır (Palace ve ark., 1999; Cadenas ve Packer, 1996).

C vitamini (Askorbik asit)

C vitamini zayıf asidik karakterde, suda çözünebilen ve ince bağırsakta kolay emilen bir vitamindir (Cadenas ve Packer, 1996). Süperoksit, singlet oksijen, hidroksil gibi radikalleri indirgeyerek güçlü bir antioksidan özellik gösterir. Lipit peroksitler ise bu antioksidan etkiyle sulu ortamda çözünerek oksidan özelliklerini kaybederler (Kra-Kud ve ark, 2006). E vitamini ile birlikte verildiği takdirde hem yağda hem suda çözünerek

güçlü bir antioksidan özellik kazanır ve serbest oksijen radikallerini temizlemede başarılı bir etki gösterir (Huang ve ark., 2006).

E vitamini (α-tokoferol)

Yağda çözünen, zincir kırıcı etkisi olan α-tokoferol antioksidan özelliği en fazla olan tokoferoldür (Larson, 1997). Alfa, beta, gama, delta gibi formları bulunmaktadır. Süperoksit, hidroksil, lipit peroksit ve singlet oksijen gibi radikalleri indirgeyerek inaktive eder. Oksitlenen vitamin E, glutatyon ve askorbik asit tarafından tekrar indirgenir (Azzi ve ark., 2003). GPX peroksit oluşumunu engellerken, vitamin E bu peroksitlerin sentezini engelleyerek birbirlerini tamamlarlar. Ayrıca Selenyum metabolizmasında selenyumun kaybını önleyerek enzimin aktif kalmasını sağlar. (Masella ve ark., 2005).

2.7. Hipotiroidi ve Oksidatif Stres

Hipotiroidizm, tiroit bezinin yetersiz işlevi sonucu oluşan yaygın endokrin bir bozukluktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hipotiroidizmin oluşumunda oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Oksidatif stres durumu, lipit peroksidasyonuna, oksidatif DNA hasarına, hücre içi sinyal iletiminin bozulmasına ve hipotiroidizm dahil birçok hastalığın oluşumuna sebebiyet vermektedir (Touyz ve ark., 2020; Lushchak, 2010).

Hipotiroidizm ve oksidatif stres arasında ilişki karmaşıktır. Hipotiroidizimde yaygın olarak karşılaşılan hiperlipidemi, artan lipit peroksiasyonu ile ilişkilidir. Lipit peroksidasyonu hücre zarındaki lipitlerin reaktif oksijen türleri ile oksitlenmesi sonucu gerçekleşmektedir. Artan oksidatif stres, ROS düzeylerini arttırarak lipit peroksidayonunu tetiklemekte ve ateroskleroz gelişiminde önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Ayrıca, hipotiroidizm durumunda meydana gelen endotelyal disfonksiyon, reaktif oksijen türleri üretimini artmasına ve hipertansiyon riskinin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Hipotiroidizmede yaygın karşılaşılan hiperglisemi ve mitokondriyal solunumda işlev bozukluğu serbest radikal üretiminde ve oksidatif streste artışa neden olmaktadır (Caturano ve ark., 2023).

2.8. Flavonoidler

Flavonoidler, meyve, sebze ve tohumlarda bol miktarda bulunan ve yüksek antioksidan kapasite gösteren polifenollerdir (Dias ve ark., 2021). Çeşitli biyoaktif özellikleri bulunan flavonoidler, antiinflamatuar, antikanser, nöroprotektif, kardiyoprotektif, antidiyabetik, antiakteriyel, antiviral, immünomodülatör ve yaşlanma karşıtı gibi etkileri sayesinde insan sağlığı açısından önem taşımaktadır (Saini ve ark., 2017; Jucá ve ark., 2020; Fraga ve ark., 2019). Bu yararlı etkiler flavonoidlerin vücutta oksidatif stresi azaltmada ve sağlığı desteklemede katkısının olduğunu göstermektedir.

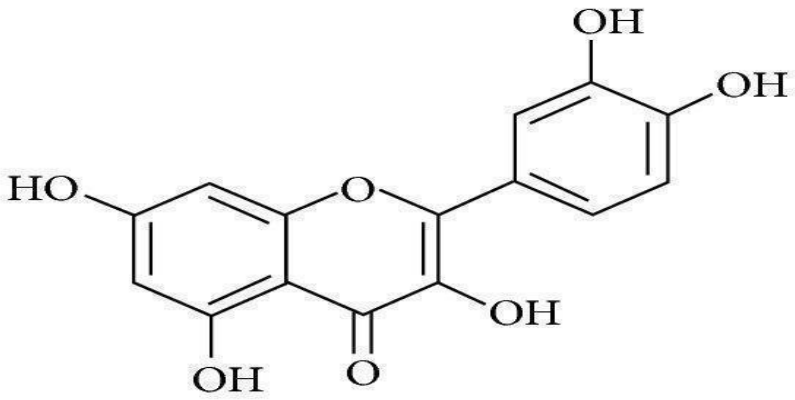
Flavonoidler 15 karbonlu iskelete sahip bir piran halkasından oluşmaktadır. Piran halkasındaki katekol halkasının konumu ve barındırdığı hidroksil gruplarının sayısı ile konumu, flavonoidlerin antioksidan kapasitesini belirleyen bir etkendir. Hidroksil grupları serbest radikalleri stabilize ederek antioksidan korumayı sağlamakatdır (D'Amelia ve ark., 2018).

Flavonoidler, reaktif oksijen türlerini doğrudan ve eser elementler yoluyla temizlenmesi, serbest radikal oluşumunda rol alan enzimlerin baskılanması ve antioksidan savunmaların aktivasyonu gibi etki mekanizmalarına sahiptir (Kumar ve ark., 2013; Agrawal, 2011; Kaleem ve ark., 2018). Ayrıca LDL oksidasyonuna katkıda bulunan oksidatif stresi kontrol etme ve inflamasyonu azaltma etkileri sayesinde kardiyoprotektif ajanlar olarak ateroskleroz riskini azaltmaktadırlar (Ciumărnean ve ark., 2020).

Flavonoidler antiinflamatuar özellikleri sayesinde kanserojen etkenleri etkisiz hale getirerek, apoptozu indükleyerek ve anjiyogenezi inhibe ederek kanserle mücadelede önemli etkiler göstermektedir. Oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda DNA hasarına ve hücre bölünmesine yol açan serbest oksijen radikallerini temizleyerek ve ksantin oksidaz, siklooksijenaz-2 ve 5-lipoksijenaz gibi tümör teşvik edici enzimleri inhibe ederek tümör hücre proliferasyonunu azaltmkta ve kanser gelişimini engellemektedir (Ginwala ve ark., 2019, Terahara, 2015).

2.9. Kuersetin

Polifenollerin flavonoid grubunda yer alan kuersetin (3,3′,4′,5,7-pentahidroksiflavon), $C_{15}H_{10}O_7$ formülüne sahip olup meyve ve sebzelerde de en bol bulunan diyet flavonoididir (Russo ve ark., 2012).



Şekil 2.5. Kuersetinin moleküler yapısı (Malaguti ve ark., 2013).

Yapısında bulundurduğu beş hidroksil grubu kuersetinin biyolojik aktivitesini belirlemektedir (Naidu ve ark., 2021). Doğada kuersetin genellikle glikoz, ramnoz ya da rutin gibi şekerlerin C-3 karbonuna bağlandığı glikozidik kuersetin denen formda bulunur. Nadir olarak aglikon formunda bulunur ve parlak limon sarısı renginde, suda çözünmeyen ancak alkol ve lipitlerde çözünen bir tozdur (Li ve ark., 2016; Kelly, 2011). Kuersetin çay, domates, sarımsak, ıspanak gibi sebzelerde, elma, kiraz, üzüm, armut, çilek gibi meyvelerde, çiçeklerde, tohumlarda ve kuruyemişlerde bulunur. Literatüre göre, günlük kuersetin alımı büyük ölçüde değişmektedir. Kuersetin, dünya çapında 100-1200 mg/günlük önerilen dozda bir nutrasötik olarak mevcuttur ve alımı günde 2 g'a ulaşabilir (Andres ve ark., 2018; Di Dalmazi ve ark., 2021). Batı dünyasında, günlük ortalama kuersetin alımının 20 mg ile 40 mg arasında olduğu tahmin edilmektedir, ancak büyük miktarlarda elma, soğan ve domates tüketen kişilerde günde 500 mg'a kadar çıkabilir (Manach ve ark., 2005; Manach ve ark., 2004; Russo ve ark., 2012). Ayrıca, kuersetin bir diyet takviyesi olarak da mevcuttur ve günde 1 g veya daha fazla miktarlarda alımı çalışmalarda bildirilmiştir (Manach ve ark., 2005, Russo ve ark., 2012 Andres ve ark, 2018; Di Dalmazi ve ark., 2021).

Birçok çalışma, bir flavonoid olan kuersetinin, yapısında barındırdığı fenolik hidroksil grubu sayesinde güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olduğunu belirtmiştir. Kuersetinin, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerini temizleyerek, lipit peroksidasyonunu ve ksantin oksidazı inhibe ederek hücre bütünlüğünü koruduğu ve oksidatif dengenin korunmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Torello ve ark., 2021; Saric ve ark., 2007). Aynı zamanda kuersetinin, oksidatif strese karşı savunmada önemli rol oynayan katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) ve arilesteraz (ARE) enzim düzeylerinde önemli artış sağlayarak vücudun savunma hattını güçlendirdiği belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2018; Xu ve Dong, 2019). Bunun yanı sıra farklı çalışmalarda kuersetinin antiviral, antioksidan, antiinflamatuar, nöroprotektif, antihipertansif, antihiperglisemik, antiproliferatif ve proapoptotik etkileri gibi pek çok hastalıkların yönetiminde potansiyel terapötik faydalı etkilere sahip olduğu saptanmıştır (Fikriah ve ark., 2021; Popiolek-Kalisz ve Fornal, 2022; Khan ve ark., 2019; Ansari ve ark.,2022; Patra ve ark., 2021; Arts ve Hollman, 2005; Boots ve ark., 2008; Gupta ve ark., 2010; Pandey ve ark., 2012; Russo ve ark., 2012; Torello ve ark., 2021).

Flavonoidlerin bu olumlu sağlık etkilerinin yanı sıra, literatürde aşırı flavonoid alımının olası yan etkileri konusunda endişeleri artıran bazı uyarıcı raporlar da bulunmaktadır (Egert ve Rimbach, 2011; Mennen ve ark., 2005; Ulusal Toksikoloji Programı, 2013). Flavonoidlerin tiroit bezi üzerine etkisi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda flavonoidlerin antitiroid etkileri olduğu belirtilirken, bazı çalışmalar tiroit bezi aktivitesini artırdığını bildirmektedir. Bu etkilerin, flavonoidlerin kimyasal yapılarındaki farklılıklar ve buna bağlı antioksidan etki gösterme gücündeki farklılıklardan da kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Chandra ve De, 2013; de Souza dos Santos ve ark., 2011).

Son yıllarda kuersetin, farmakolojik özellikleri nedeniyle hipotiroidizm tedavisinde terapötik ajan olarak dikkat çekmektedir. Yaptığımız literatür taramalarında, kuersetinin hipotioroidizm ile ilgili bilgilerin kısıtlı ve tartışmalı olduğu görülmüştür. Çalışmalarda kuersetinin; antiinflamatuar ve antioksidan etkilerinin, hipotiroidizmde görülen inflamasyon ve oksidatif streste terapötik potansiyele sahip olduğu, tiroit hormon

düzeylerini etki ettiği/etmediği ya da antitiroid etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (Di Dalmazi ve ark., 2021).

Yapılan literatür taramalarında deneysel olarak oluşturulmuş hipotiroidi modellerinde kuersetinin etkileri ile ilgili tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Bu amaçla bu tez çalışmasında; metimazol verilerek subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda L-tiroksinin, kuersetinin tek olarak ve L-tiroksin+kuersetinin birlikte verilmesinin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisini araştırmak için planlandı.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

"Subklinik Hipotiroidi ve Hipotiroidi Oluşturulmuş Sıçanlarda L-Tiroksin, Kuersetin ve L-Tiroksin-Kuersetin Tedavisinin Oksidan-Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi" başlıklı çalışmamız, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 2023-07-01 numaralı onayı ve BUÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin desteği alınarak gerçekleştirildi.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney hayvanları ve bakım koşulları

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilen, 200-250 g ağırlığında 66 adet Wistar türü erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar kendileri için ayrılmış 12 saatlik kontrollü aydınlık-karanlık döngüsü ile 25±2 °C oda sıcaklığında ve %55±%5 ortam bağıl neminde olan odaya alındılar. Sıçanlar kafeslere yerleştirildi ve standart diyet (pelet) yem ile beslendi (proteinler 180 g/kg, yağlar 25 g/kg, nitrojen olmayan maddeler 570 g/kg; hamselüloz 350 g/kg; ham kül 670 g/kg, yeterli mineral ve vitaminler). Sıçanların su ve yem alımı serbest bırakıldı.

3.1.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Deney grupları; on gruba ayrıldı:

Grup 1: Normal kontrol (Ötiroid); (K, N:5)

Grup 2: Normal Kontrol + Dimetil Sülfoksit verilen sıçanlar; (K+DMSF; N:5)

Grup 3: Normal Kontrol + Kuersetin verilen sıçanlar; (K+KUER, N:7)

Grup 4: Subklinik Hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlar; (SH, N:7)

Grup 5: Subklinik Hipotiroidi + Kuersetin 1 verilen sıçanlar; (SH+KUER 1, N:7)

Grup 6: Subklinik Hipotiroidi + Kuersetin 2 verilen sıçanlar; (SH+KUER 2, N:7)

Grup 7: Hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlar; (H, N:7)

Grup 8: Hipotiroidi + L-Tiroksin verilen sıçanlar; (H+LT4, N:7)

Grup 9: Hipotiroidi + Kuersetin verilen sıçanlar; (H+KUER, N:7)

Grup 10: Hipotiroidi + L-tiroksin + Kuersetin verilen sıçanlar; (H+LT4+KUER, N:7)

3.1.3. Deneysel hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oluşturulması

Çalışmamızda sıçanlarda subklinik hipotiroidizm (10mg/kg/gün) ve hipotiroidizm (20mg/kg/gün) oluşturmak için metimazol (Thyromazol "Abdiibrahim" (Türkiye)) kullanıldı ve sıçanlar aşağıda belirtildiği şekilde gruplara ayrıldı:

Grup; 4 (SH), 5 (SH+KUER 1) ve 6 (SH+KUER 2): Bu gruplarda subklinik hipotiroidizm oluşturmak için 10 mg/kg/gün metimazol, 8 hafta süre ile sıçanların içme suyuna katıldı ve günlük olarak hazırlanıp verildi (Gao ve ark., 2015).
Grup; 7 (H), 8 (H+LT4), 9 (H+KUER) ve 10 (H+LT4+KUER): Bu gruplarda hipotiroidizm oluşturmak için 20 mg/kg/gün metimazol, 8 hafta süre ile sıçanların içme suyuna katıldı ve günlük olarak hazırlanıp verildi (Santi ve ark., 2014).

4 haftalık metimazol tedavisi sonunda, her kafesten rastgele seçilen sıçanlardan alınan kan örneklerinden serum T_3 ve T_4 değerlerine bakılarak hipotiroidi oluştuğu tespit edilip çalışmaya devam edildi (Taş ve ark., 2006; Santi ve ark., 2014).

Grup 1 (K): Kontrol grubu sıçanlarına sadece içme suyu verildi.
Grup 2 (K+DMSO): Bu grupta %10 DMSO, 4 hafta süre ile sıçanlara gavaj yolu ile verildi (Fu ve ark., 2019; Usacheva ve ark., 2021).

3.1.4. Kuersetinin Verilişi

Kuersetin (Sigma, USA, Cas no: 117-39-5) hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca 30 mg/kg/gün %10 dimetil sülfoksitte (DMSO) çözdürülüp günlük olarak hazırlandı ve gavaj yoluyla uygulandı (Usacheva ve ark., 2021; Lebda ve ark., 2018; Santi ve ark., 2014; Badr ve ark., 2019; Baldissarelli ve ark., 2016; Namdev ve ark., 2023; Olimova ve ark., 2022).

Grup 3 (K+KUER): 4 hafta süre ile 30 mg/kg/gün kuersetin verildi.
Grup 5 (SH+KUER 1): 10 mg/kg/gün metimazol verilmesini takiben hemen 30 mg/kg/gün kuersetin verilen grup, 4 hafta süre ile hem metimazol hemde kuersetin verildi.

Grup 6 (SH+KUER 2): 10 mg/kg/gün metimazol 4 hafta süre ile verildi ve 4 hafta sonra metimazol tedavisi devam ederken 30 mg/kg/gün kuersetin 4 hafta süre ile verildi.
Grup 9 (H+KUER) ve 10 (H+LT4+KUER): Bu gruplarda 4 hafta süre ile 20 mg/kg/gün metimazol tedavisi yapıldı ve 4 hafta sonra metimazol tedavisi ile birlikte 30 mg/kg/gün kuersetin 4 hafta süre ile verildi.

3.1.5. L-Tiroksin tedavisi

L-tiroksin (Euthyrox, "Merck" (Almanya)), hipotiroidizm oluşturulduktan sonra 4 hafta boyunca 0,3 mg/kg/gün dozunda günlük olarak hazırlandı ve intraperitoneal yolla uygulandı.

Grup 8 (H+LT4) ve 10 (H+LT4+KUER): Bu gruplarda hipotiroidi oluştuğu tespit edildikten sonra metimazol tedavisi ile birlikte 4 hafta süre ile L-tiroksin (0,3 mg/kg/gün) I.P verildi.

Sıçanların içme suları ve yemleri günlük olarak hazırlanıp, deney süresi boyunca 24 saatlik tüketimi kontrol edildi. Haftada bir tüm sıçanların vücut ağırlıkları ölçülüp kaydedildi.

3.1.6. Örneklerin toplanması

Sekiz haftalık deney süresi tamamlandıktan sonra sevofloran anestezisi altında sıçanların kalbinden ponksiyon yöntemi ile alınan kan örnekleri, K-2 EDTA'lı ve jelli tüplere ayrıldı. Kan alımından hemen sonra kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası (musculus gastrocnemius) dokuları alındı ve serum fizyolojikte yıkandıktan sonra çalışılmak üzere -20°C'de muhafaza edildi. Alınan kan örnekleri 4000 rpm de 8 dakika santrifüj edildi. Serum ve plazmaları ayrılıp çalışılacak parametreler için -20 °C'de saklandı.

3.1.7. Deneyde kullanan cihazlar ve kimyasal maddeler

1. Spektrofotometre, "Shimadzu UV-1601" (Japonya)

2. Santrifüj, “Hettich Rotofix 32” (Almanya)

3. Homojenizatör “Heidolph RZR 2020” (Almanya)

4. Vortex, “Heidolph Reax Top” (Almanya)

5. Isıtıcılı manyetik karıştırıcı, “MTOPS MS300HS” (Güney Kore)

6. Hassas terazi, “Kern PC” (Almanya)

7. Derin Dondurucu (-20 °C), “Uğur” (Türkiye)

8. Buzdolabı, “Arçelik” (Türkiye)

9. Klinik biyokimya analiz cihazı, “MINDRAY-BS400” (Çin)

10. Klinik biyokimya analiz cihazı, “Abbott Architect i2000” (ABD)

11. Mikroplate spektrofotometre BIO-TEK EL X 800-Auto strip washer: BIO TEK EL X 50

12. Otomatik pipet (100-1000 µL), “Biohit Proline Plus” (Almanya)

13. Otomatik pipet (20-200 µL), “Biohit Proline Plus” (Almanya)

14. Pipet ucu (100-1000 µL), “Capp Expell” (Danimarka)

15. Pipet ucu (20-200 µL), “Corning” (ABD)

16. Pridin (> %99), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: 437611

17. 2-Tiyobarbitürik asit (TBA) (>% 98), “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: T5500

18. Trikloroasetik asit (TCA), “Merck” (Almanya) Kat. No: 100807

19. Potasyum klorür (KCL), “Bioshop Canada Inc.” (Kanada) Kat. No: POC308

20. Sodyum dodesil sülfat (SDS), “Merck” (Almanya) Kat. No: 817034 22.

21. 1-Bütanol, “Merck” (Almanya) Kat. NO: 101990

22. Asetik asit glacial %99,5-%100, “Carlo Erba” (Fransa) Kat. No: CE.302011

23. Sodyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat. no: 6400 28.

24. Tetramethoxypropane, “Sigma-Aldrich” (ABD) Kat. No: BCBP6297V

25. Thyromazol (5mg), “Abdiibrahim” (Türkiye)

26. Euthyrox (75 mcg), “Merck” (Almanya)

27. Dimetil sülfoksit (DMSO), “Merck” (Almanya) Kat. No: 67-68-5

28.Quercetin, “Sigma” (ABD) Kat. No: 117-39-5

3.1.8. Deneyde kullanılan ticari kitler

1. Total Antioxidant Status (TAS) Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye) Kat No: RL0017
2. Total Oxidant Status (TOS) Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye) Kat No: RL0024
3. Full Automated Paraoxonase-1 (PON-1) Enzyme Activity Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye) Kat No: RL0031
4. Arylesterase (ARE) Assay Kit, “Rel Assay Diagnostics” (Türkiye) Kat No: RL0055
5. Rat Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ELISA Kit, “Elabscience” (ABD) Kat No: E-EL-R0976

3.2. Yöntem

3.2.1. Total Antioksidan Kapasite (TAS) tayini

Total Antioksidan Kapasite ticari olarak temin edilen (Rel Assay Diagnostics) kit kullanılarak “MINDRAY-BS400” cihazinda ölçüldü. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi.

3.2.2. Total Oksidan Kapasite (TOS) tayini

Total oksidan kapasite, ticari olarak temin edilebilen kit (Rel Assay Diagnostics) kullanılarak “MINDRAY-BS400” cihazinda ölçüldü ve sonuçlar μmol /L olarak ifade edildi.

3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) tayini

Oksidatif stres indeksi, total oksidan kapasitesinin total antioksidan kapasiteye bölünmesiyle hesaplandı (Erel, 2005).

Hesaplama: TOS/TAS x100

3.2.4. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü

Paraoksonaz enzim aktivitesi, "Full Automated Paraoxonase-1 (PON-1) Enzyme Activity Kit" (Rel Assay Diagnostics) kullanılarak tayin edildi. Paraoksonaz aktivitesi, "MINDRAY-BS400" cihazında ölçüldü ve sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

3.2.5. Arilesteraz enzim aktivitesinin ölçümü

Arilesteraz enzim aktivitesi ticari olarak temin edilen (Rel Assay Diagnostics) kitler kullanılarak tayin edildi. Arilesteraz aktivitesi "MINDRAY-BS400" cihazında ölçülüdü ve sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

3.2.6. Tiroit Stimülan Hormon (TSH) tayini

Sıçan Tiroit Stimülan Hormon düzeyleri Yarışmalı-ELİSA kit kullanarak "BIO-TEK ELX800-Auto Microplate reader" cihazında ölçüldü ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.2.7. Serum T_3 düzeylerinin belirlenmesi

Sıçan Serum T_3 düzeyleri Abbott Architech i2000 cihazında Abbott marka kit kullanılarak kemilüminesan mikropartikül immünolojik ölçüm (CMIA) yöntemiyle tayin edildi ve pg/mL olarak ifade edildi.

3.2.8. Serum T_4 düzeylerinin belirlenmesi

Sıçan Serum T_4 düzeyleri Abbott Architech i2000 cihazında Abbott marka kit kullanılarak CMIA yöntemiyle ölçüldü ve ng/dL olarak ifade edildi.

3.2.9. Serum lipit (TK ve TG) ve karaciğer enzim (AST ve ALT) düzeylerinin ölçümü

Serum lipit (TK ve TG) ve karaciğer enzim (AST ve ALT) düzeyleri, kolorimetrik yöntemle "MINDRAY-BS400" cihazında ölçüldü ve lipit düzeyleri mg/dL, karaciğer enzim düzeyleri ise U/L olarak ifade edildi.

3.2.10. Plazma MDA düzeyi ölçümü

Malondialdehit'in (MDA), TBA ayıracı ile asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması ve bu rengin 535 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibi ile yapıldı (Young ve Trimble, 1991).

Hesaplama: Numune $_{\text{Absorbansı}}$ / Standart $_{\text{Absorbansı}}$ x Standart $_{\text{Konsantrasyonu}}$ = nmol / mL

Plazma MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

Çizelge 3.1. Plazma MDA ölçüm prensibi

	Numune	**Standart**	**Kör**
	250 µl plazma	250 µl standart	250 µl distile su
% 20 Trikloroasetik asit (TCA)	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL
%0,67 Tiyobarbütirik Asit (TBA)	1 mL	1 mL	1 mL
Vortekslendi, 30 dakika kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
N-Butanol	4 mL	4 mL	4 mL
Vortekslendi, 35 dakika santrifüj edildikten sonra üst fazı 535 nm'de köre karşı okundu.			

3.2.11. Doku MDA düzeyi ölçümü

Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) tanımladığı yönteme göre kalp, karaciğer, iskelet kası, ve böbrek dokularındaki MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü (Ohkawa ve ark., 1979). Dokulardaki lipit peroksitlerin, 2-tiyobarbitürik asit (TBA) ile 100°C sıcaklıkta oluşturduğu kromojene n-butanol eklendi ve oluşan renk şiddeti 532 nm'de okundu.

Hesaplama: Numune $_{\text{Absorbansı}}$ / Standart $_{\text{Absorbansı}}$ x Standart $_{\text{Konsantrasyonu}}$

Doku MDA düzeyi nmol/mg doku şeklinde ifade edildi.

Çizelge 3.2. Doku MDA ölçüm prensibi

	Ayıraç körü	**Standart**	**Örnek**
	0.2 mL distile su	0.2 mL standart	0.2mL Homojenat
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
Asetik Asit	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Tiyobarbütirik Asit (TBA)	1.5 mL	1.5 mL	1.5 mL
Distile Su	0.6 mL	0.6 mL	0.6 mL
Vortekslendi, 1 saat kaynatıldı ve buzlu suda soğutuldu.			
Distile Su	1 mL	1 mL	1 mL
N-Butanol/Piridin	5 mL	5 mL	5 mL
Vortekslendi, 35 dakika santrifüj edildikten sonra üst fazı 532 nm'de köre karşı okundu.			

3.2.12. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Packages of Social Sciences for Windows Standard Version 28.0) paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (ort) ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi yapılarak anlamlılık değeri $p<0,05$ olan sonuçlara ise Mann- Whitney U testi uygulandı. Testlerde $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yem, Sıvı, Vücut Ağırlığı Değerleri

K grubu ile karşılaştırıldığında; K+DMSO ve K+KUER gruplarının yem alımında (sırasıyla; 23,1±0,51 g/24s, 24,53±0,37 g/24s ve 23,96±0,56 g/24 ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır. Sıvı alımında ise K grubuna kıyasla, K+DMSO grubunda (sırasıyla; 40,86±0,40 mL/24s, 42,63±0,75 mL/24s ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmazken, aynı zamanda K+KUER grubunda da (38,81±0,35 mL/24s ($p>0,05$)) istatistiksel anlamlı azalma saptanmamıştır. Vücut ağırlıkları K grubu ile K+DMSO ve K+KUER grupları kıyaslandığında (sırasıyla; 326,20±17,29 g, 320,74±15,23 g, 329,43±26,57 g ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

K grubu ile kıyaslandığında SH grubunda yem alımında (sırasıyla; 23,1±0,51 g/24s, 26,45±0,52 g/24s ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. K grubu H grubu ile kıyaslandığında da yem alımında (sırasıyla; 23,1±0,51 g/24s, 28,15±0,43 g/24s ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Yine K grubu SH grubu ile kıyaslandığında sıvı alımlarında (sırasıyla; 40,86±0,40 mL/24s, 41,40±0,84 mL/24s, ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. K grubu H grubu ile karşılaştırıldığında sıvı alımlarında (sırasıyla; 40,86±0,40 mL/24s, 40,88±1,08 mL/24s ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. K grubu SH grubu ile kıyaslandığında vücut ağırlığında (sırasıyla; 326,20±17,29 g, 327,38±14,64 g ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. K grubu H grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; 326,20±17,29 g, 342,89±17,19 g ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

SH grubu, SH+KUER1 ve SH+KUER2 grupları ile kıyaslandığında yem alımında (sırasıyla; 26,45±0,52 g/24s, 25,30±0,56 g/24s, 25,94±0,28 g/24s ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. SH grubu, SH+KUER1 ve SH+KUER2 grupları ile kıyaslandığında sıvı alımında (sırasıyla; 41,40±0,84 mL/24s 43,16±0,52 mL/24s, 41,01±0,75 mL/24s, ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vücut ağırlığında ise SH grubuna kıyasla hem SH+ KUER1 hem de SH+ KUER2 grubunda

(sırasıyla; 327,38±14,64 g, 312,48±25,27 g, 316,26±18,53 g ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

H grubu, H+LT4 ile kıyaslandığında yem alımında (sırasıyla; 28,15±0,43 g/24s, 26,07±0,16 g/24s, ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. H grubu, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları ile kıyaslandığında yem alımında, (sırasıyla; 28,15±0,43 g/24s 27,35±0,41 g/24s, 26,13±0,83 g/24s ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlam değişim saptanmamıştır. H grubu H+LT4 grubu ile kıyaslandığında sıvı alımında (sırasıyla; 40,88±1,08 mL/24s, 41,65±0,45 mL/24s, ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. H grubu, H+KUER ve H+LT4+KUER karşılaştırıldığında sıvı alımında (sırasıyla; 40,88±1,08 mL/24s, 40,69±0,71 mL/24s, 41,20±1,26 mL/24s ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır H grubu H+LT4 ile kıyaslandığında vücut ağırlığında (sırasıyla; 342,89±17,19 g, 329,11±25,12 g, ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. H grubu, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları ile kıyaslandığında (sırasıyla; 342,89±17,19 g, 320,64±19,32 g ($p<0,05$), 324,15±24,13 g ($p<0,05$)) her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Çizelge 4.1. Yem alımı, sıvı alımı ve vücut ağırlığı değerleri.
Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p<0,05$ / ** $p<0,01$ / ***$p<0,001$.

	Yem alımı g/24s	**Sıvı alımı mL/24s**	**Vücut ağırlığı (g)**
K	23,1±0,51	40,86±0,40	326,20±17,29
K+DMSO	24,53±0,37	42,63±0,75	320,74±15,23
K+KUER	23,96±0,56	38,81±0,35	329,43±26,57
SH	26,45±0,52[a*]	41,40±0,84	327,38±14,64
SH+KUER1	25,30±0,56	43,16±0,52	312,48±25,27 [b*]
SH+KUER2	25,94±0,28	41,01±0,75	316,26±18,53 [b*]
H	28,15±0,43[a*]	40,88±1,08	342,89±17,19[a*]
H+LT4	26,07±0,16	41,65±0,45	329,11±25,12[c*]
H+KUER	27,35±0,41	40,69±0,71	320,64±19,32[c*]
H+LT4+KUER	26,13±0,83	41,20±1,26	324,15±24,13 [c*]

Serum Tiroit Stimulan Hormon (TSH), Triiyodotironin (T_3) ve Tiroksin (T_4) Değerleri

TSH düzeyleri K grubu, K+DMSO ve K+KUER grupları ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 12,59±0,77 ng/mL, 9,83±2,70 ng/mL, 10,88±1,23 ng/mL ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. K grubu, K+DMSO ve K+KUER grupları ile karşılaştırıldığında T_3 hormon düzeylerinde (sırasıyla 2,58±0,29 pg/mL, 2,39±0,04 pg/mL, 2,29±0,24 pg/mL ($p>0,05$)) saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı zamanda K grubuna göre bu gruplarda T_4 hormon düzeylerinde de (sırasıyla 1,50±0,13 ng/dL, 1,27±0,07 ng/dL, 1,18±0,11 ng/dL ($p>0,05$)) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

K grubu ile karşılaştırıldığında SH grubunun TSH düzeylerinde (sırasıyla; 12,59±0,77 ng/mL ve 17,76±0,96 ng/mL ($p<0,01$)) istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Yine TSH düzeylerinde K grubuna kıyasla H grubunda (sırasıyla; 12,59±0,77 ng/mL, 32,14±1,52 ng/mL ($p<0,01$)) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. K grubuna göre SH grubunun gerek T_3 hormon düzeylerinde (sırasıyla; 2,58±0,29 pg/mL, 2,11±0,54 pg/mL ($p>0,05$)) gerekse T_4 hormon düzeylerinde (sırasıyla; 1,50±0,13 ng/dL ve 0,63±0,17 ng/dL ($p>0,05$)) saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

H grubu K grubu ile karşılaştırıldığında T_3 hormon düzeylerinde (sırasıyla 0,87±0,56 pg/mL ve 2,58±0,29 pg/mL ($p<0,05$)) ve T_4 hormon düzeylerindeki (sırasıyla; 0,22±0,17 ng/dL ve 1,50±0,13 ng/dL ($p<0,05$)) değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Serum TSH hormon düzeylerinde, SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grupları karşılaştırmasında (sırasıyla; 17,76±0,96 ng/mL, 15,27±0,85 ng/mL ve 16,07±0,93 ng/mL ($p>0,05$)) anlamlı değişim saptanmazken, aynı zamanda bu grupların T4 düzeylerinde de (sırasıyla 0,63±0,17 ng/dL, 0,81±0,16 ng/dL ve 0,79±0,22 ng/dL ($p>0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlenmemiştir. SH grubu ile SH+KUER1 grubu karşılaştırıldığında T_3 hormon düzeylerinde (sırasıyla; 2,11±0,54 pg/mL, 2,94±0,49 pg/mL ($p<0,05$)) SH+ KUER1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. SH grubu ile SH+KUER2 grubu kıyaslandığında ise T_3 hormon

düzeylerinde (sırasıyla; 2,11±0,54 pg/mL, 2,42±0,94 pg/mL ($p>0,05$)) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TSH hormon düzeylerinde; H grubu ile H+LT4 grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla; 32,14±1,52 ng/mL, 10,09±0,98 ng/mL ($p<0,01$)) H+LT4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca; TSH hormon düzeyleri; H grubu H+KUER grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; 32,14±1,52 ng/mL ve 10,58±0,60 ng/mL ($p<0,01$)) H+KUER grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra H grubu ile H+LT4+KUER grubu karşılaştırılmasında TSH hormon düzeylerinde (sırasıyla; 32,14±1,52 ng/mL, 12,05±1,32 ng/mL ($p<0,01$)) H+LT4+KUER grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. H grubu ile H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları karşılaştırılmasında T_3 hormon düzeylerinde (sırasıyla; 0,87±0,56 pg/mL, 3,39±0,48 pg/mL, 3,85±0,98 pg/mL ve 3,82±0,23 pg/mL ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır.

T_4 hormon düzeylerinde ise; H grubuna kıyasla H+LT4 ve H+LT4+KUER gruplarında (sırasıyla; 0,22±0,17 ng/dL, 1,42±0,20 ng/dL ($p<0,05$), 1,65±0,17 ng/dL, ($p<0,01$)) istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiştir. Ancak H grubu ile kıyaslanan H+KUER grubunun T_4 hormon düzeylerinde (sırasıyla; 0,22±0,17 ng/dL, 0,97±0,11 ng/dL ($p>0,05$)) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.2. Tiroit stimülan hormon (TSH), triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T4) hormon düzeyleri

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+ Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001.

Parametreler	TSH (ng/mL)	T_3 (pg/mL)	T_4 (ng/dL)
K	12,59±0,77	2,58±0,29	1,50±0,13
K+DMSO	9,83±2,70	2,39±0,04	1,27±0,07
K+KUER	10,88±1,23	2,29±0,24	1,18±0,11
SH	17,76±0,96^{a**}	2,11±0,54	0,63±0,17
SH+KUER1	15,27±0,85	2,94±0,49^{b*}	0,81±0,16
SH+KUER2	16,07±0,93	2,42±0,94	0,79±0,22
H	32,14±1,52^{a**}	0,87±0,56^{a*}	0,22±0,17^{a*}
H+LT4	10,09±0,98^{c**}	3,39±0,48^{c*}	1,42±0,20^{c*}
H+KUER	10,58±0,60^{c**}	3,85±0,98^{c*}	0,97±0,11
H+LT4+KUER	12,05±1,32^{c**}	3,82±0,23^{c*}	1, 65±0,17^{c**}

Total Kolesterol (TK), Trigliserit (TG), Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) Değerleri

K grubu ile K+DMSO ve K+KUER grubu karşılaştırıldığında, TK düzeylerinde (sırasıyla; 34,74±2,25 mg/dL, 30,28±1,75 mg/dL, 31,52±1,94 mg/dL (p>0,05)), TG düzeylerinde (sırasıyla; 29,04±2,67 mg/dL, 36,25±5,51 mg/dL, 30,06±3,18 mg/dL (p>0,05)) ve ALT düzeylerinde (sırasıyla; 59,09±6,32 U/L, 50,78±5,34 U/L, 53,64±4,67 U/L) istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Ancak AST değerlerinde, K grubuna kıyasla K+DMSO ve K+KUER gruplarında (sırasıyla; 116,86±3,50 U/L, 83,35±6,01 U/L ve 85,74±5,71 U/L (p<0,01)) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür.

K grubu ile SH grubu karşılaştırıldığında TK değerlerinde (sırasıyla; 34,74±2,25 mg/dL 37,77±2,10 mg/dL (p>0,05)), TG değerlerinde (sırasıyla; 29,04±2,67 mg/dL, 32,81±2,90 mg/dL (p>0,05)), AST değerlerinde (sırasıyla; 116,86±3,50 U/L, 120,14±1,27 U/L

(p>0,05)) ve ALT değerlerinde (sırasıyla; 59,09±6,32 U/L, 63,44±6,04 U/L (p>0,05)) istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptanmamıştır. K grubu H grubu karşılaştırıldığında ise; serum TK değerlerinde (sırasıyla; 34,74±2,25 mg/dL ve 51,82±4,96 mg/dL, (p<0,01)) ve serum TG değerlerinde (sırasıyla; 29,04±2,67 mg/dL ve 47,22±5,12 mg/dL, (p<0,01)) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bunun yanı sıra H grubunda serum AST düzeylerinde (sırasıyla; 116,86±3,50 U/L ve 164,71±10,05 U/L, (p<0,01)) ve serum ALT düzeylerinde (sırasıyla; 59,09±6,32 U/L ve 120,88±19,08 U/L, (p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

SH grubu ile SH+KUER1 grubu kıyaslandığında serum TK değerlerinde (sırasıyla; 37,77±2,10 mg/dL, 27,32±1,45 mg/dL (p<0,05)), TG değerlerinde (sırasıyla; 32,81±2,90 mg/dL, 17,46±1,17 mg/dL (p<0,001)) ve AST değerlerinde (sırasıyla; 120,14±1,27 U/L, 76,35±2,76 U/L (p<0,001)) istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ancak ALT düzeylerinde (sırasıyla; 63,44±6,04 U/L, 51,67±5,90 U/L (p>0,05)) saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SH grubu ile SH+KUER2 grubu kıyaslandığında, serum TK değerlerinde (sırasıyla; 37,77±2,10 mg/dL, 26,20±1,75 (p<0,01)), TG değerlerinde (sırasıyla; 32,81±2,90 mg/dL, 23,27±1,38 mg/dL (p<0,01)) ve AST değerlerinde (sırasıyla; 120,14±1,27 U/L, 92,31±3,44 U/L (p<0,01)) istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. ALT değerlinde ise SH grubu ile SH+KUER2 grubu karşılaştırmasında (sırasıyla; 63,44±6,04 U/L, 56,61±6,53U/L (p>0,05)) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit edilmiştir.

H grubu ve H+LT4 grubu karşılaştırıldığında, H+LT4 grubunun serum TK değerlerinde (sırasıyla; 51,82±4,96 mg/dL, 29,99±1,40 mg/dL, (p<0,001)) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. H grubu, H+KUER grubu ile karşılaştırıldığında, serum TK düzeylerinde (sırasıyla; 51,82±4,96 mg/dL, 33,03±1,18 mg/dL, (p<0,01)) anlamlı azalma saptanırken aynı zamanda H+LT4+KUER, grubunda da (sırasıyla; 51,82±4,96 mg/dL, 26,34±1,73 mg/dL, (p<0,001)) anlamlı azalma saptanmıştır. H grubu, H+LT4 grubu ile karşılaştırıldığında serum TG düzeylerinde (sırasıyla; 47,22±5,12 mg/dL, 28,32±1,34 mg/dL, (p<0,01)) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. H grubu ile H+KUER grubu (sırasıyla; 47,22±5,12 mg/dL, 15,96±1,42 mg/dL, (p<0,01)) ve H+LT4+KUER grubu karşılaştırıldığında serum TG düzeylerinde (sırasıyla; 47,22±5,12 mg/dL,

14,96±1,36 mg/dL, (p<0,001)) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. H grubu ile H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları karşılaştırıldığında serum AST düzeylerinde (sırasıyla; 164,71±10,05 U/L, 86,07±4,84 U/L (p<0,001), 89,84±6,67 U/L (p<0,001) ve 85,10±6,78 U/L (p<0,001)) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Serum ALT düzeyleri H grubuna göre H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER gruplarında (sırasıyla; 120,88±19,08 U/L, 51,60±3,81 U/L (p<0,01), 59,30±5,51 U/L (p<0,05) ve 52,36±4,52 U/L (p<0,01)) istatistiksel anlamlı azalmalar göstermiştir.

Çizelge 4.3. Total kolesterol (TK), trigliserit (TG), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

Parametreler	Total Kolesterol (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)
K	34,74±2,25	29,04±2,67	116,86±3,50	59,09±6,32
K+DMSO	30,28±1,75	36,25±5,51	83,35±6,01^{a**}	50,78±5,34
K+KUER	31,52±1,94	30,06±3,18	85,74±5,71^{a**}	53,64±4,67
SH	37,77±2,10	32,81±2,90	120,14±1,27	63,44±6,04
SH+KUER1	27,32±1,45^{b*}	17,46±1,17^{b***}	76,35±2,76^{b***}	51,67±5,90
SH+KUER2	26,20±1,75^{b**}	23,27±1,38^{b**}	92,31±3,44^{b**}	56,61±6,53
H	51,82±4,96^{a**}	47,22±5,12^{a**}	164,71±10,05^{a**}	120,88±19,08^{a**}
H+LT4	29,99±1,40^{c***}	28,32±1,34^{c**}	86,07±4,84^{c***}	51,60±3,81^{c**}
H+KUER	33,03±1,18^{c**}	15,96±1,42^{c**}	89,84±6,67^{c***}	59,30±5,51^{c*}
H+LT4+KUER	26,34±1,73^{c***}	14,96±1,36^{c***}	85,10±6,78^{c***}	52,36±4,52^{c**}

Total Antioksidan Kapasite (TAS) Değerleri

Serum TAS düzeyleri; K grubu, K+DMSO ve K+KUER ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır (sırasıyla; 1,50±0,14 mmol/L ve 1,19±0,12

mmol/L, 1,55±0,08 mmol/L (p>0,05)). Kontrol grubu ile SH grupları karşılaştırıldığında (sırasıyla; 1,50±0,14 mmol/L, 1,35±0,03 mmol/L (p>0,05)) serum TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. H grubu serum TAS düzeyleri, K grubu ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; 1,21±0,04, 1,50±0,14 (p>0,05) anlamlı fark göstermemiştir. SH grubu (1,35±0,03 mmol/L) ve SH+KUER1 grubu (1,59±0,08, p<0,05) karşılaştırmasında, SH+KUER1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, SH+KUER2 grubu ile SH grubu karşılaştırmasında (sırasıyla; 1,38±0,07 mmol/L, 1,35±0,03 mmol/L (p>0,05)) serum TAS değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bunun yanı sıra H grubu ile H+LT4 grubu karşılaştırıldığında serum TAS değerlerinde (sırasıyla; 1,21±0,04 mmol/L ve 0,86±0,09 mmol/L (p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, H grubuna göre H+KUER ve H+LT4+KUER grupları arasında ise (sırasıyla 1,21±0,04 mmol/L 1,28±0,05 mmol/L, 1,29±0,11 (p>0,05)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Total Oksidan Kapasite (TOS) Değerleri

K grubu; K+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında serum TOS düzeylerinde (sırasıyla; 2,79±0,23 µmol/L, 2,71±2,00 µmol/L (p>0,05)) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca K grubu ile K+KUER karşılaştırıldığında (sırasıyla; 2,79±0,23 µmol/L ve 2,05±0,81 µmol/L (p>0,05)) istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. K grubu, SH grubu karşılaştırılmasında (sırasıyla; 2,79±0,23 µmol/L ve 3,41±0,40µmol/L (p>0,05)) SH grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmazken, K ve H grubu karşılaştırılmasında ise (sırasıyla 2,79±0,23 µmol/L ve 4,74±0,56 µmol/L (p<0,01)) H grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. SH grubu (3,41±0,40 µmol/L) ile SH+KUER1 (3,56±0,21 µmol/L) ve SH+KUER2 (3,64±0,37 µmol/L) grupları kıyaslandığında TOS değerleri anlamlı değişiklik göstermemiştir (p>0,05). H grubu ile (4,74±0,56 µmol/L) H+LT4 grubu (4,31±0,48 µmol/L), H+KUER grubu (3,34±0,18 µmol/L) ve H+LT4+KUER grupları (3,58±0,30 µmol/L) kıyaslandığında da anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (p>0,05).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

K grubu ile K+DMSO grubu karşılaştırıldığında oksidatif stres indeksinde (sırasıyla; 186,00±0,10, 227,73±0,15 (p>0,05)) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmazken, K grubu ile K+KUER gurbu kıyaslandığında (sırasıyla; 186,00±0,10, 132,25±0,20 (p<0,05)) oksidatif stress indeksinde istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır.

K grubu ile SH grubu kıyaslandığında oksidatif stress indeksinde (sırasıyla; 186,00±0,10, 252,59±0,12 ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır.

SH grubu ile SH+KUER1 grubu kıyaslandığında oksidatif stres indeksinde (sırasıyla; 252,59±0,12, 223,89±0,17 ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır. SH ve SH+KUER2 grubu kıyaslandığında ise (sırasıyla; 252,59±0,12, 263,76±0,21 ($p>0,05$)) istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

K grubu ile H grubu kıyaslandığında (sırasıyla; 186,00±0,10, 391,73±0,10 ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiştir.

H ile H+LT4 grubu kıyaslandığında (sırasıyla; 391,73±0,10, 501,16±0,13 ($p<0,01$)) oksidadatif stres indeksinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. H grubu ile H+KUER ve H+LT4+KUER grupları kıyaslandığında da (sırasıyla; 391,73±0,10, 260,93±0,18, 277,51±0,37 ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi.

Serum Paraoksonaz (PON) ve Arilesteraz (ARE) Enzim Aktivite Değerleri

K grubu ile K+DMSO ve K+KUER grupları karşılaştırıldığında serum PON enzim aktivitesinde (sırasıyla; 197,11±18,83 U/L, 225,38±26,67 U/L ve 221,49±18,07 U/L ($p>0,05$)) artış saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde serum ARE enzim aktivitesinde de (sırasıyla; 360,98±37,68 U/L, 421,06±43,67 U/L ve 390,67±29,84 U/L ($p>0,05$)) artış gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.

SH grubunda, K grubuna kıyasla serum PON enzim aktivitesinde (sırasıyla; 131,13±6,64 U/L ($p<0,05$) ve 197,11±18,83 U/L) ve serum ARE enzim aktivitesinde (sırasıyla; 263,76±9,48 U/L ($p<0,05$) ve 360,98±37,68 U/L) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grubu kıyaslandığında serum PON enzim aktivitesinde (sırasıyla; 131,13±6,64 U/L, 201,06±19,18 U/L ve 203,32±15,75 U/L ($p>0,05$)) artış tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Serum ARE enzim aktivitesi ise SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grupları

karşılaştırıldığında (sırasıyla; 263,76±9,48 U/L, 327,35±23,92 U/L ($p<0,05$) ve 269,11±16,53 U/L ($p>0,05$)) sadece SH+KUER1 grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir.

K ve H grubu kıyaslandığında, H grubunun PON enzim aktivitesinde (sırasıyla 197,11±18,83 U/L ve 122,52±11,28 U/L ($p<0,05$)) anlamlı azalma tespit edilirken, aynı zamanda ARE enzim aktivitesinde de (sırasıyla; 360,98±37,68 U/L ve 252,38±42,82 U/L ($p<0,05$)) istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.

H grubu ile H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları karşılaştırıldığında, bu grupların PON enzim aktivitelerinde (sırasıyla; 122,52±11,28 U/L, 306,81±32,35 U/L ($p<0,001$), 273,89±22,62 U/L ($p<0,001$) ve 274,97±15,39 U/L ($p<0,001$)) istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Bu grupların ARE enzim aktivitelerinde de (sırasıyla; 252,38±42,82 U/L, 304,48±25,65 U/L, 338,95±27,87 U/L ($p>0,05$)) H grubuna göre artış tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak H+LT4+KUER grubunun ARE enzim aktivitesindeki artış (505,63±15,40 U/L ($p<0,05$)) H grubuna göre (252,38±42,82 U/L) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 4.4. Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) enzim aktivite düzeyleri
Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma.
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

Parametreler	TAS(mmol/L)	TOS(µmol/L)	OSİ	PON(U/L)	ARE(U/L)
K	1,50±0,14	2,79±0,23	186,00±0,10	197,11±18,83	360,98±37,68
K+DMSO	1,19±0,12	2,71±2,00	227,73±0,15	225,38±26,67	421,06±43,67
K+KUER	1,55±0,08	2,05±0,81	132,25±0,20 ^{a*}	221,49±18,07	390,67±29,84
SH	1,35±0,03	3,41±0,40	252,59±0,12 ^{a*}	131,13±6,64 ^{a*}	263,76±9,48^{a*}
SH+KUER1	1,59±0,08^{b*}	3,56±0,21	223,89±0,17 ^{b*}	201,06±19,18^{b*}	327,35±23,92^{b*}
SH+KUER2	1,38±0,07	3,64±0,37	263,76±0,21	203,32±15,75^{b*}	269,11±16,53^{b*}
H	1,21±0,04	4,74±0,56^{a**}	391,73±0,10^{a*}	122,52±11,28^{a*}	252,38±42,82 ^{a*}
H+LT4	0,86±0,09^{c*}	4,31±0,48	501,16±0,13 ^{c**}	306,81±32,35^{c***}	304,48±25,65
H+KUER	1,28±0,05	3,34±0,18	260,93±0,18^{c*}	273,89±22,62^{c***}	338,95±27,87
H+LT4+KUER	1,29±0,11	3,58±0,30	277,51±0,37^{c*}	274,97±15,39^{c***}	505,63±15,40^{c*}

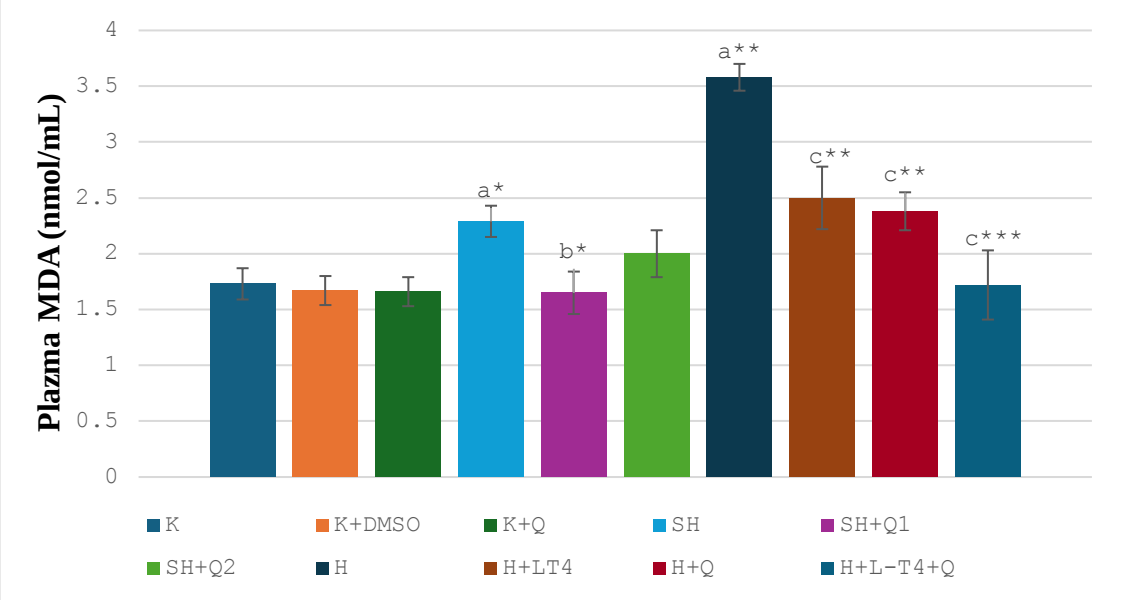
Plazma Malondialdehit (MDA) Düzeyleri

K grubu K+DMSO ve K+KUER grubu ile karşılaştırıldığında, (sırasıyla; 1,73±0,14 nmol/mL, 1,67±0,13 nmol/mL, 1,66±0,13 nmol/mL (p>0,05)) bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

K grubu ile karşılaştırıldığında; SH ve H grubunun plazma MDA düzeyleri (sırasıyla; 1,73±0,14, nmol/mL, 2,29±0,14 nmol/mL (p<0,05) ve 3,58±0,12 nmol/mL (p<0,01)) istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. SH ile SH+KUER1 grubu karşılaştırılmasında (sırasıyla 2,29±0,14 nmol/mL, 1,65±0,19 nmol/mL (p<0,05)) SH+KUER1 grubunun plazma MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, SH+KUER2 grubu ile SH grubu karşılaştırılmasında (sırasıyla; 2,00±0,21

nmol/mL, 2,29±0,14 nmol/mL (p>0,05)) saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

H grubu ile H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları kıyaslandığında, (sırasıyla; 3,58±0,12 nmol/mL, 2,50±0,28 nmol/mL (p<0,01), 2,38±0,17 nmol/mL (p<0,01) ve 1,72±0,31 nmol/mL (p<0,001)) bu grupların plazma MDA düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır.



Şekil 4.1. Plazma MDA düzeyleri
Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER).
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma.
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

Kalp Malondialdehit (MDA) Değerleri

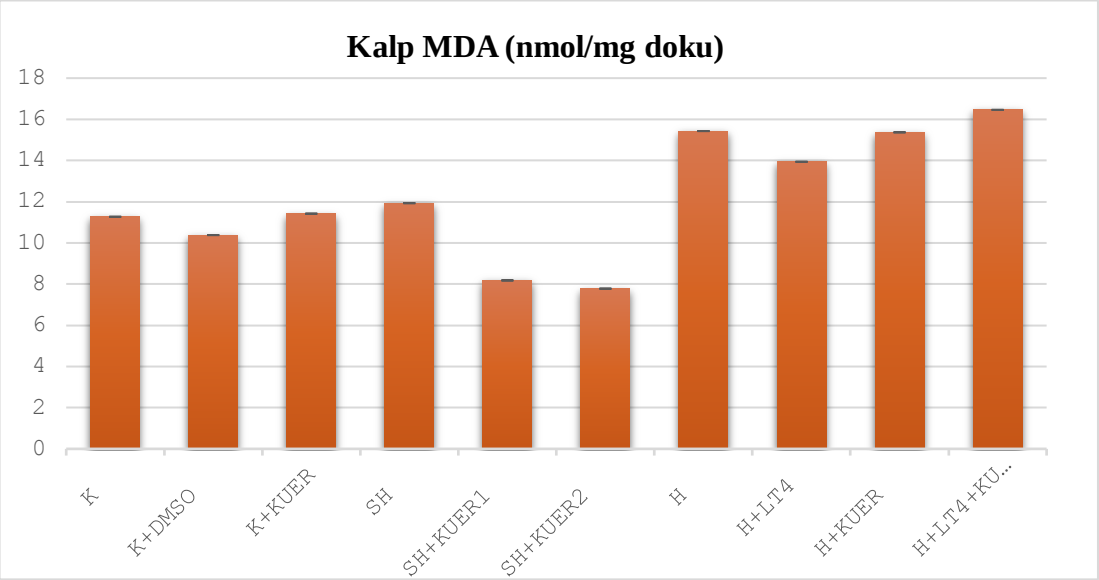
K grubu ile K+DMSO ve K+KUER grubu kıyaslandığında kalp MDA düzeyleri (sırasıyla; 11,27±1,87 nmol/mg doku, 10,38±1,44 nmol/mg doku ve 11,42±1,86 nmol/mg doku (p>0,05)) istatistiksel anlamlı bir değişim göstermemiştir.

K ile SH grubu kıyaslandığında (sırasıyla; 11,27±1,87 nmol/mg doku ve 11,93±2,23 nmol/mg doku (p>0,05)) kalp MDA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. H ile K grubu karşılaştırılmasında ise kalp MDA düzeylerinde, (sırasıyla; 15,43±1,49 nmol/mg

doku ve 11,27±1,87 nmol/mg doku (p>0,05)) H grubunda belirli bir artış gözlense de istatisiksel olarak anlam ifade etmemiştir.

SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grupları kıyaslamasında kalp MDA düzeylerinde (sırasıyla; 11,93±2,23 nmol/mg doku, 8,18±1,79 nmol/mg doku ve 7,78±2,91 nmol/mg doku (p>0,05)) azalma gerçekleşse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

H grubu ile H+LT4, H+KUER ve H+LT4+KUER grupları kıyaslandığında (sırasıyla; 15,43±1,49 nmol/mg doku, 13,94±0,46 nmol/mg doku, 15,37±2,11 nmol/mg doku ve 16,46±2,43 nmol/mg doku (p>0,05)) kalp MDA düzeylerindeki değişikler istatistiksel anlamlılık ifade etmemiştir.



Şekil 4.2. Kalp MDA düzeyleri
Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma.
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

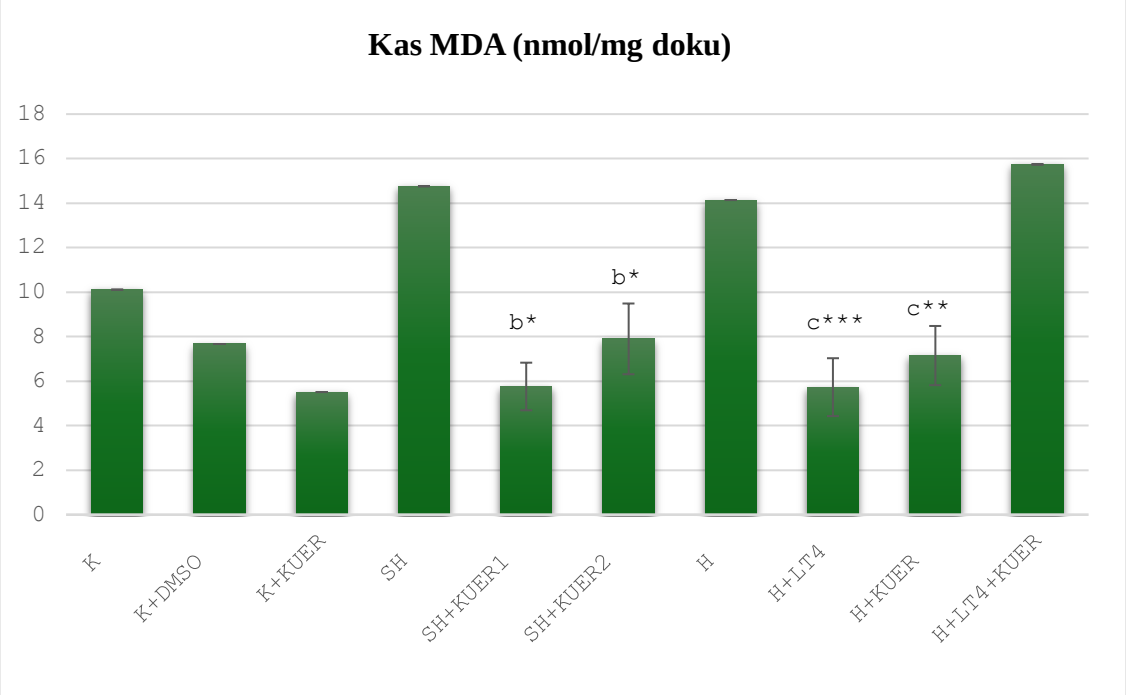
Kas Malondialdehit (MDA) Değerleri

K grubu ile K+DMSO ve K+KUER grubu kıyaslandığında kas MDA değerlerinde (sırasıyla; 10,11±2,77 nmol/mg doku, 7,67±1,76 nmol/mg doku ve 5,51±1,45 nmol/mg doku (p>0,05)) istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen düşüş tespit edilmiştir. K

grubu, SH ve H grubu değerleri ile kıyaslandığında ise (sırasıyla; 10,11±2,77 nmol/mg doku, 14,76±3,20 nmol/mg doku, 14,14±1,74 nmol/mg doku ($p>0,05$)) kas MDA değerleri artış göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemiştir.

SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grubu kıyaslandığında, kas MDA düzeylerinde (sırasıyla; 14,76±3,20 nmol/mg doku, 5,76±1,07 nmol/mg doku ($p<0,05$), 7,90±1,59 nmol/mg doku ($p<0,05$)) istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiştir.

H grubu ile karşılaştırılan H+LT4 ve H+KUER gruplarında (sırasıyla 14,14±1,74 nmol/mg doku, 5,73±1,30 nmol/mg doku ($p<0,001$), 7,15±1,33 nmol/mg doku ($p<0,01$)) kas doku MDA düzeyleri istatistiksel anlamlı düşüş göstermiştir. Buna karşın H grubu ile H+LT4+KUER grubu kıyaslandığında (sırasıyla; 14,14±1,74 nmol/mg doku ve 15,74±0,75 nmol/mg doku) kas MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.3. Kas MDA düzeyleri

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

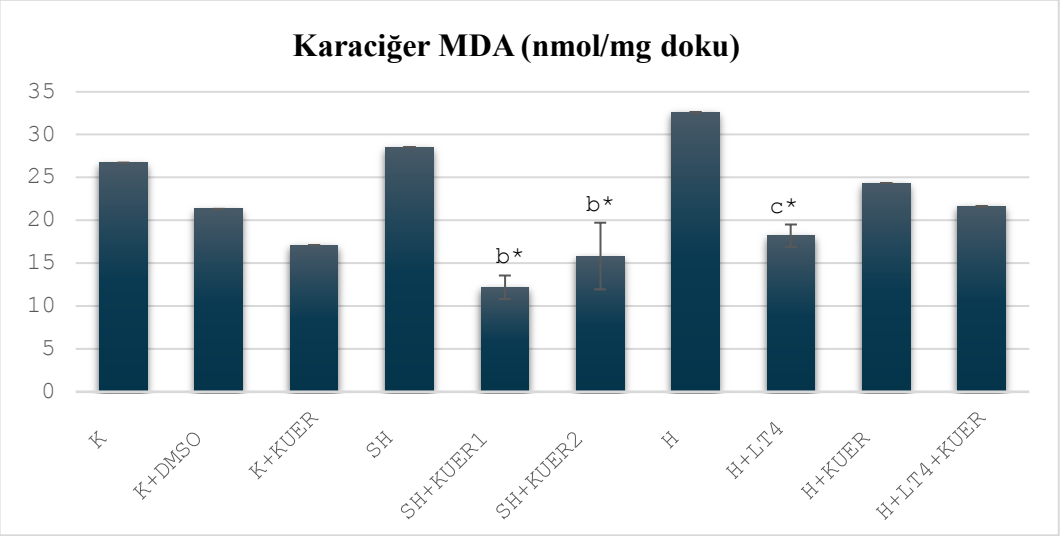
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p<0,05$ / ** $p<0,01$ / ***$p<0,001$

Karaciğer Malondialdehit (MDA) Değerleri

K grubuna göre K+DMSO ve K+KUER grubu karaciğer MDA değerlerinde (sırasıyla; 26,72±4,61 nmol/mg doku, 21,34±1,37 nmol/mg doku, 17,12±3,90 nmol/mg doku (p>0,05)) azalma saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemiştir. K grubu (26,72±4,61 nmol/mg doku) ile karşılaştırıldığında, SH grubu (28,55±3,39 nmol/mg doku) ve H grubu (32,61±2,78 nmol/mg doku) karaciğer MDA düzeylerinde artış gözükse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05).

SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grubu kıyasında (sırasıyla; 28,55±3,39 nmol/mg doku, 12,20±1,37 nmol/mg doku (p<0,05) ve 15,84±3,89 nmol/mg doku (p<0,05)), karaciğer MDA değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.

Karaciğer MDA değerlerinde, H grubu ile H+LT4 grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla 32,61±2,78 nmol/mg doku, 18,22±1,30 nmol/mg doku (p<0,05)), istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. H grubu ile H+KUER ve H+LT4+KUER grupları karşılaştırıldığında (sırasıyla; 32,61±2,78 nmol/mg doku, 24,36±0,94 nmol/mg doku ve 21,64±2,06 nmol/mg doku (p>0,05)) saptanan azalmada ise istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.



Şekil 4.4. Karaciğer MDA düzeyleri

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

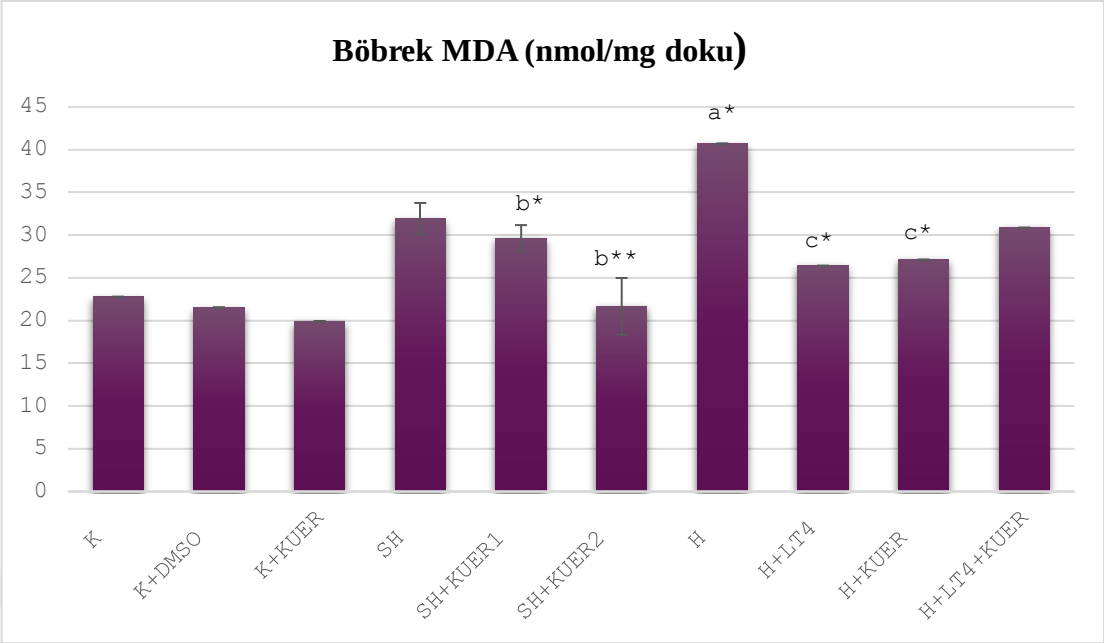
a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

Böbrek Malondialdehit (MDA) Değerleri

K+KUER ve K+DMSO grubu ile K grubu kıyaslandığında (sırasıyla; 19,90±2,70 nmol/mg doku, 21,52±1,70 nmol/mg doku ve 22,78±2,69 nmol/mg doku ($p>0,05$)), K+KUER ve K+DMSO grubu böbrek MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlam ifade etmeyen bir azalma tespit edilmiştir. K grubunun, SH grubu ile karşılaştırılmasında ise (sırasıyla 22,78±2,69 nmol/mg doku ve 31,94±1,82 nmol/mg doku ($p<0,05$)) SH grubunda istatistiksel anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak K grubuna göre H grubunun (sırasıyla; 22,78±2,69 nmol/mg doku ve 40,70±2,76 nmol/mg doku ($p>0,05$)) böbrek MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

SH grubu ile SH+KUER1 ve SH+KUER2 grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla; 31,94±1,82 nmol/mg doku, 29,60±1,57 nmol/mg doku ($p<0,05$) ve 21,67±3,31 nmol/mg doku ($p<0,01$)) böbrek MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

H grubu ile H+LT4 ve H+KUER grupları kıyaslandığında (sırasıyla; 40,70±2,76 nmol/mg doku, 26,41±0,89 nmol/mg doku ($p<0,05$), 27,12±2,34 nmol/mg doku ($p<0,05$)) böbrek MDA değerlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. H grubu ile H+LT4+KUER grubu kıyaslamasında ise (sırasıyla; 40,70±2,76 nmol/mg doku ve 30,86±2,29 nmol/mg doku ($p>0,05$)) azalma gözlemlense de istatistiksel anlamlılık ifade etmemiştir.



Şekil 4.5. Böbrek MDA düzeyleri

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p<0,05$ / ** $p<0,01$ / *** $p<0,001$

Çizelge 4.5. Plazma MDA, kalp MDA, kas MDA, karaciğer MDA ve böbrek MDA düzeyleri.

Kontrol (K), Kontrol+Dimetil sülfoksit (DMSO), Kontrol+Kuersetin (K+KUER), Subklinik hipotiroidi (SH), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin1 (SH+KUER1), Subklinik hipotiroidi+Kuersetin2 (SH+KUER2), Hipotiroidi (H), Hipotiroidi+L-tiroksin (H+LT4), Hipotiroidi+Kuersetin (H+KUER), Hipotiroidi+L-tiroksin+Kuersetin (H+LT4+KUER)

a: Kontrol grubu ile karşılaştırma, b: Subklinik hipotiroidi grubu ile karşılaştırma, c: Hipotiroidi grubu ile karşılaştırma. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05 / ** p<0,01 / ***p<0,001

Parametreler	Plazma MDA (nmol/mL)	Kalp MDA (nmol/mg doku)	Kas MDA (nmol/mg doku)	Karaciğer MDA (nmol/mg doku)	Böbrek MDA (nmol/mg doku)
K	1,73±0,14	11,27±1,87	10,11±2,77	26,72±4,61	22,78±2,69
K+DMSO	1,67±0,13	10,38±1,44	7,67±1,76	21,34±1,37	21,52±1,70
K+KUER	1,66±0,13	11,42±1,86	5,51±1,45	17,12±3,90	19,90±2,70
SH	2,29±0,14^{a*}	11,93±2,23	14,76±3,20	28,55±3,39	31,94±1,82
SH+KUER1	1,65±0,19^{b*}	8,18±1,79	5,76±1,07^{b*}	12,20±1,37^{b*}	29,60±1,57^{b*}
SH+KUER2	2,00±0,21	7,78±2,91	7,90±1,59^{b*}	15,84±3,89^{b*}	21,67±3,31^{b**}
H	3,58±0,12^{a**}	15,43±1,49	14,14±1,74	32,61±2,78	40,70±2,76 ^{a*}
H+LT4	2,50±0,28^{c**}	13,94±0,46	5,73±1,30^{c***}	18,22±1,30^{c*}	26,41±0,89^{c*}
H+KUER	2,38±0,17^{c**}	15,37±2,11	7,15±1,33^{c**}	24,36±0,94	27,12±2,34^{c*}
H+LT4+KUER	1,72±0,31^{c***}	16,46±2,43	15,74±0,75	21,64±2,06	30,86±2,29

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde gerek subklinik hipotiroidizm gerekse hipotiroidizm, çok sık rastlanılan ve düzenli takip edilmesi gereken bir hastalıktır. Hipotiroidizmde; hiperlipidemi, antioksidan savunmadaki değişiklikler ve oksidatif stres tablosu birbiriyle iç içe geçmiş mekanizmalar olup, başta koroner arter hastalığı olmak üzere pek çok hastalığın oluşmasına da zemin hazırlar (Su ve ark., 2022; Cheserek ve ark., 2015; Aydoğdu ve ark., 2017; Santi ve ark., 2012; Redford ve ark., 2017). L-tiroksin tedavisi hipotiroidik koşulda olumsuz pek çok tabloyu düzeltme yönünde etkilidir. Ancak sentetik olduğu düşünüldüğünde ve uzun süre kullanımında yan etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu bağlamda, flavonoid açısından zengin diyetlerin tüketiminin, oksidatif stresi azaltmada olumlu etkilerinin olduğu ve hiperlipideminin yol açtığı dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi) tablosunun oluşması gibi durumlarda kardiyovasküler hastalık oluşma riskini azaltabileceği belirtilmiştir (Hertog ve ark., 1995). Deneysel çalışmalar; doğal antioksidanlardan olan kuersetinin ROS'u nötralize etme, lipit peroksidasyonunu azaltma/önleme ve antiinflamatuvar etkiler gibi pek çok etkiye sahip olduğunu belirten bulgular sunmaktadır. Kuersetinin hipotiroidizm/hipertiroidizm tedavisinde kullanımı ile ilgili farklı çalışmalar bulunmakta olup, kuersetinin hipotiroidizm üzerine etkisi ile ilgili ise sınırlı çalışmalar bulunmaktadır (Santi ve ark., 2014; Lebda ve ark., 2018; Badr ve ark., 2019; Baldissarelli ve ark., 2016; Zhao ve ark., 2020). Hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda kuersetinin; biyokimyasal parametreler, karaciğer enzim düzeyleri, antioksidan enzim aktiviteleri, lipit peroksidasyonu, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve MDA düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır (Santi ve ark., 2014; Lebda ve ark., 2018). Ancak, yaptığımız literatür taramalarında kuersetinin, L-tiroksin ile kombinasyon tedavisinin veya subklinik hipotiroidizm üzerine etkilerinin incelendiğine dair çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasında; metimazol ile deneysel olarak subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda (Europa ve ark., 2011; Demir ve ark., 2016; Santi ve ark., 2014) kuersetinin; tiroit hormon düzeyleri, biyokimyasal parametreler, oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamızda, SH grubunda K grubuna göre serum TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, T_3 ve T_4 düzeylerinde istatistiksel

anlamlı olmasa da belirgin azalma saptandı. Bunun yanı sıra, H grubu sıçanlarda K grubu sıçanlarına göre serum TSH düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış, T_3 ve T_4 düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Çalışmamızda saptadığımız TSH, T_3 ve T_4 düzeylerindeki değişiklikler subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi bulguları olarak değerlendirildi. Ayrıca serum TK, TG, AST, ALT düzeylerinin, SH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış göstermesi, H grubunda ise istatistiksel anlamlı artış saptanması, hipotiroidi tablosunu destekleyen bulgular olarak değerlendirildi. Hipotiroidizmde en yaygın görülen ve sağlığı ciddi olarak tehdit eden faktörlerden biri hiperlipidemi tablosudur. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi bu çalışmada da SH ve H grubu sıçanlarında K grubuna kıyasla TK ve TG seviyelerinde görülen artış (Dirican ve ark., 2007; Cheserek ve ark., 2015) hiperlipidemi tablosunu yansıtmaktaydı. Hipotiroidizmde, hiperlipidemi tablosunun oluşmasında en önemli faktörlerin başında lipoprotein lipaz ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz aktivitelerinin azalması olabileceği belirtilmiştir (Dong ve ark., 2016).

Tiroit hormonları, özellikle T_3, lipit metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyerek normal plazma lipit düzeylerinin korunmasını sağlar. Literatürde, tiroit hormonlarının hepatik LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak LDL kolesterolün plazmadan uzaklaştırılmasını sağladığı belirtilmiş ve bu hormonların yetersizliği, LDL reseptörlerinin sayısında düşüşe ve buna bağlı olarak plazma LDL-C düzeylerinde artışa yol açtığı belirtilmiştir (Duntas ve Brenta, 2012). Yapılan çalışmalarda, hipotiroidik koşulda trigliserit düzeylerini düşüren ve HDL kolesterol oluşumunu destekleyen lipoprotein lipaz (LPL)'ın aktivitesindeki azalmanın, trigliserit yıkımını engellediği ve hipertrilipidemiye neden olduğu bildirilmiştir (Lithell ve ark.,1981; Kussi ve ark.,1988). Ayrıca artmış TSH düzeyinin de lipit metabolizması üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. TSH artışının lipit metabolizmasını etkileyen proteinlerin ekspresyonunu artırarak LDL-C düzeylerini artırabileceği ve trigliserit metabolizmasını bozabileceğini belirtmişlerdir (Teixeira ve ark., 2008).

Hipotiroidik koşulda hiperlipidemi tablosuna bağlı olarak LDL oksidasyonunda (ox-LDL) ve ROS düzeyinde artışın yanı sıra antioksidan enzim aktivite/düzeylerindeki değişiklikler oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır. Oksidatif stresin ise başta

kardiyovasküler hastalık (KVH) olmak üzere pek çok hastalığın oluşmasında önemli bir role sahip olduğu hipotiroidili hastalarda/sıçanlarda (Su ve ark., 2022; Rizos ve ark., 2011; Cheserek ve ark., 2015; Santi ve ark., 2012) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Najeeb ve ark., 2020; Pearce, 2004). Çalışmamızda AST ve ALT enzim düzeylerinde anlamlı artış saptanması oksidatif stres/lipit metabolizmasına bağlı olarak hipotiroidik koşulda karaciğer hasarını veya işlev bozukluğunun oluştuğunu düşündürmüştür (Dajas, 2012; Batiha ve ark., 2020).

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi grubu sıçanlarında TOS ve plazma MDA düzeylerindeki anlamlı artışlarla birlikte OSI'nin yükselmesi ve hiperlipidemi tablosunun oluşması, hipotiroidi ile ilişkili oksidatif stres tablosunun oluşabileceği bulgumuzu desteklemektedir. Ayrıca, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi gruplarının PON ve ARE enzim aktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanması, oksidatif stres bulgusunu yansıtmanın yanı sıra, hipotiroidide aterosklerotik kalp hastalığı riskini yansıtan önemli bir etken olarak değerlendirilmiştir. Farklı çalışmalarda pek çok hastalıkta, oksidatif stres tablosuna bağlı olarak PON ve ARE enzim aktivite/düzeylerinde azalma olduğu belirtilmiştir (Elkiran ve ark., 2007; Aslan ve ark., 2011; Samouilidou ve ark., 2024).

Mackness ve arkadaşları (1991), HDL'ye bağlı bir enzim olan PON'un, LDL'nin oksidasyonunu önleyerek HDL'nin koruyucu etkisine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. HDL'nin normal düzeylerine rağmen serum PON 1 aktivitesinin düşük olmasının, HDL'nin, LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkisinin azalmasına ve dolayısıyla ateroskleroz oluşma riskinin artmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür (Cebeci ve ark., 2016). Paraoksonaz 1 (PON1), hem arilesteraz (ARE) hem de paraoksonaz (PON) aktivitelerine sahip bir ester hidrolazdır ve kardiyovasküler fizyoloji açısından önemli bir role sahiptir. PON'un lipit ve lipoprotein metabolizmasıyla olan ilişkisi, potansiyel anti-aterojenik etkisi ve peroksidatif hasara karşı gösterdiği antioksidan özellikleri, onun kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerini pekiştirmektedir. Ayrıca, çalışmamızda saptanan hiperlipidemi tablosu da PON ve ARE enzim aktivitelerinde azalmaya katkı sağlayan faktörlerden biri olabilir. Bu nedenle, PON ve ARE aktivitelerindeki azalma, hipotiroidizmle ilişkili kardiyovasküler riskin artmasına

katkıda bulunan önemli bir etken olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın bulguları, hipotiroidizmde oksidatif stresin artışı ve antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmanın aterosklerotik süreçlere zemin hazırladığı yönündeki literatür verileriyle uyumludur. Özellikle, hipotiroidiyle ilişkili oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı, artmış MDA, lipit düzeyleri ve azalmış PON/ARE aktivitelerinin ise bu sürecin belirteçleri olarak değerlendirilebileceği bu çalışmada olduğu gibi çeşitli çalışmalarda da rapor edilmiştir (Sarandöl ve ark., 2005; Kotur-Stevuljević ve ark., 2019; Vekic ve ark., 2023).

L-tiroksin, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi hastalarının tedavisinde kullanılan normalde tiroit bezi tarafından üretilen tiroit hormonu tiroksinin (T_4) sentetik bir formudur. L-tiroksin tedavisi, hastalığın metabolik süreçteki bozulmaları, özellikle lipit profilinde düzelmeyi sağlaması ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda olası bir azalma için önemlidir (Biondi ve Cooper, 2019).

Çalışmamızda hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda L-tiroksin tedavisi uygulanan H+LT4 grubunda, hipotiroidi grubu sıçanlarına kıyasla TSH düzeylerinde anlamlı azalma, T_3 ve T_4 düzeylerinde ise anlamlı artış gözlenmiştir. Bu bulgular, L-tiroksin tedavisinin tiroit bezi üzerinde ve hipotiroidi tedavi sürecinde olumlu etki gösterdiği çalışmalarla uyumluydu (Bozbek ve Şentürk, 2023; Głombik ve ark., 2021; Wu ve ark., 2011). L-tiroksin verilen hipotiroidi grubunda, hipotiroidi grubuna göre serum TK, TG, AST, ALT düzeylerinde azalma gözlenmiş, ayrıca kalp dokusu hariç olmak üzere plazma, kas, karaciğer, böbrek MDA düzeylerinde de anlamlı azalma saptanmıştır. Bunun yanı sıra, serum PON enzim aktivitesinde gözlenen artış, L-tiroksinin, PON enzim aktivitesini olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Ancak, H grubuna kıyasla H+LT4 grubunda serum TAS değerlerinin istatistiksel olarak düşük çıkması ve OSİ değerinin yüksek çıkması, LT4'ün hipotiroidik koşulda ROS ile mücadele yeteneğinin yetersiz kalabileceği ve oksidatif stresi önleme yönündeki potansiyelinin dikkatli olarak ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini bize düşündürmüştür. L-tiroksin tedavisi güvenli olarak kabul edilse de, yapılan çalışmalarda, uzun süre kullanımı, yanlış doz uygulaması ve bireysel duyarlılık nedenlerine bağlı olarak yan etkilerinin ortaya çıktığı belirtilmiştir (Mandel ve ark., 1993; Selenkow ve Rose, 1976; Valentine ve ark., 2023). Bunlar; bazı

hastalarda kalpte sol ventrikül hipertrofisi, sistolik zaman aralığının kısalması, atriyal premature atımlarda sıklık (Gong ve ark., 2021), menopoz sonrası kadınlarda kemik kütlesi kaybı (Mohammadi ve ark., 2007; Faber ve ark., 1994), kanser (Wu ve ark., 2021) gibi yan etkilerdir. L-tiroksin tedavisi, oksidatif dengenin yeniden sağlanmasında katkıda bulunabileceği gibi, doza bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa ve oksidatif stres kaynaklı pek çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlayabileceği de belirtilmiştir (Erdamar ve ark., 2008). L-tiroksinin antioksidan enzim dengesini iyileştirerek oksidatif stresi azaltabileceğini belirten çalışmaların yanı sıra (Colak ve ark., 2008), antioksidan savunmanın tamamen düzelmediği ve antioksidan desteğinin gerekliliğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Villanueva ve ark., 2010). Bu durum araştırıcıları, antioksidan potansiyeli olan tedavi ajanlarını tercih etmesine ve bu konuda yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Günümüzde artık araştırmacıların odaklandığı nokta; oksidatif stresin neden olduğu hastalık ya da hastalıklar sonucu oluşan oksidatif streste antioksidan desteğinin (A, B, C, vitaminleri gibi) ve bitki fitokimyasallarının kişinin savunmasını güçlendirmede etkili olduğu görüşüdür ve bu durum pek çok çalışmada ispatlanmıştır (Sinbad ve ark., 2019; Dias ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2015; Cefalu ve ark., 2011; Taş ve ark., 2014). İnsan sağlığı açısından önemli olan fitokimyasallar, tıbbi bitkilerde bol miktarda bulunan biyoaktif moleküller olup çok yönlü etkiye sahiptir ve bu nedenle farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi yönünde bilimsel araştırmalara konu olmaktadır. Fitokimyasalların güçlü antioksidan özelliklere sahip olması, daha az yan etki göstermesi, daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması gibi özelliklerinden dolayı da birtakım avantajları bulunmaktadır. Mevcut tedavilerin kaçınılmaz olan bazı yan etkilerini azaltmak ve hastalık komplikasyonlarının gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için antioksidan özelliği olan doğal kaynaklı bitkisel ürünlerin kullanılması yönünde tercihlerin her geçen gün arttığı görülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada fitokimyasalların antidiyabetik, antikanser, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antihiper/hipotiroidizm gibi çok yönlü etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Saini ve ark., 2017; Jucá ve ark., 2020; Fraga ve ark., 2019). Subklinik hipotiroidi ya da hipotiroidiyi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar hastalık etmenlerine yönelik iyileştirici etki sağlayarak metabolizmanın düzelmesine/normale yakına dönmesine yardımcı olabilir, ancak bu ilaçların antioksidan

özelliği bulunmadığından antioksidan kapasiteye ekstra bir katkı sağlamayacaktır. Bunun yanı sıra antioksidan özelliğe sahip doğal bileşiklerin potansiyel tedavi edici özelliklerinden de çalışmalarda bahsedilmektedir. İşte bu noktada hem tedavi/destekleyici potansiyeli olan hem de güçlü anti-oksidan özelliği bulunan doğal etken maddelerin kullanımının devreye girmesi, iyileşme sürecini olumlu olarak etkileyeceğini düşündürmektedir. Hipotiroidik koşulda özellikle subklinik hipotiroidide kuersetinin etkisiyle ilgili sınırlı çalışma bulunmasının yanı sıra, gerek subklinik hipotiroidi gerekse hipotiroidi durumunda antioksidan enzim aktivite/düzeyleri ile ilgili de tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (Gonçalves ve ark., 2013; Chen ve ark., 2017; Santi ve ark., 2014; Giuliani ve ark., 2008; Giuliani ve ark., 2014).

Son yıllarda kuersetinin farmakolojik özellikleri nedeniyle hipotiroidizm tedavisinde terapötik ajan olarak dikkatleri çektiği görülmüştür. Kuersetinin antioksidan, antifungal, antikanser, kardiyovasküler, inflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklardaki potansiyel etkisi açısından akciğer koruyucu ve sitotoksik aktiviteleri nedeniyle hipotiroidizm tedavisinde umut vadeden bir aday haline gelmiştir (Batiha ve ark., 2020). Bunun yanı sıra kuersetinin tiroit bezi etkisi üzerine bulgular tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, kuersetinin potansiyel olarak tiroit bozucu aktivitesine sahip olduğunu (Giuliani ve ark., 2014) ve antiproliferatif aktivitesine bağlı olarak tiroit kanserinde potansiyel terapötik ajan olabileceği belirtilmiştir (Sharifi-Rad ve ark., 2020; Li ve ark., 2022). Literatürlerde kuersetinin anti-tiroid etkileri ile ilgili verilerde, kuersetinin iyodür organifikasyonunu inhibe edebileceğini ve tiyoüre benzeri bir etkiye sahip olduğunu, tiroit peroksidaz (TPO) enzim aktivitesini inhibe edebileceği belirtilmiştir (Muraki ve ark, 1991; Divi ve Doerge, 1996; Habza-Kowalska ve ark, 2019; de Souza dos Santos, ve ark.,2011). Bunun yanı sıra kuersetinin tiroitteki ve karaciğerdeki tip 1 5'-deiyodinaz (D1) aktivitesini engelleme yoluyla tiroit hormonlarının metabolizmasına müdahale edebileceği de bildirilmiştir (Giuliani ve ark., 2024; Ferreira ve ark., 2002; Panda ve Kar, 2007). Yaklaşık 30 yıl önce kuersetinin domuz tiroit kültür hücreleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise kuersetinin protein kinaz C (PKC) aktivitesini düşük konsantrasyonlarda uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe ettiği belirtilmiştir (Picq ve ark., 1989). Kuersetinin hipotiroidik koşulda TSH düzeylerini azalttığı ve T_3, T_4 düzeylerinde artış/ yada belirgin bir değişim olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Lebda ve ark., 2018, Santi

ve ark., 2014). Araştırmacılar sonuçlardaki bu farklılığın kuersetinin veriliş süresi, dozu, ve veriliş şekli ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir.

Hipotiroidizmde ve özellikle subklinik hipotiroidizmde kuersetin tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmuştur (Santi ve ark., 2014; Lebda ve ark., 2018). Ancak, mevcut literatürlerde kuersetinin L-tiroksin ile kombinasyon tedavisinin veya subklinik hipotiroidizm üzerine etkilerinin incelendiğine dair bulgulara rastlanmamıştır. Çalışmamızda SH+KUER1, SH+KUER2 gruplarının SH grubuna göre TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, SH+KUER1 grubunun T_3 düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış, T_4 düzeylerinde anlamlı olmayan artış saptanmıştır. SH+KUER2 grubunda SH grubuna kıyasla T_3 ve T_4 düzeylerinde artışlar gözlenmiş, fakat bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. H+KUER grubu, H grubu ile karşılaştırıldığında TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, T_3 düzeylerinde ise anlamlı bir artış gözlenmiş, T_4 düzeylerinde ise gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra H+LT4+KUER grubunda ise H grubuna göre TSH düzeyinde azalma, T_3 ve T_4 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu sonuçlar kuersetinin hipotiroidik koşulda tiroit bezini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Lima Gonçalves ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, sıçanlara subkutan (deri altı) yolla beş gün süreyle uygulanan 10 mg/kg kuersetinin, tiroit iyot alımında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Chen ve arkadaşları (2017), tiroit disfonksiyonuna bağlı metabolik sendromu olan hastalarda, lipoik asit, resveratrol ve kuersetinin birlikte alımının tiroit hormon seviyelerini iyileştirdiğini saptamışlardır. Bununla birlikte, tiroit disfonksiyonu olan bir sıçan modelinde yüksek dozlarda kurkumin ve kuersetin tedavisinin serum tiroit hormon seviyelerini normal aralığa yakın tutmada etkili olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark. (2017). Santi ve arkadaşları (2014), hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlara, oral yolla verilen 10 mg/kg/gün ve 25 mg/kg/gün kuersetinin, kontrol grubu sıçanlarında T_4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptamışlardır. Ayrıca hem 10mg/kg/gün hem de 25mg/kg/gün dozlarda kuersetin uygulanan hipotiroidili gruplarda, hipotiroidi grubuna kıyasla T_4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermiştir. Ancak Giuliani ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada, kuersetinin hipotiroidili sıçanlarda T_3 ve T_4 hormon düzeylerindeki azalmayı iyileştirmediği ve sodyum/iyodür simporter gen ifadesinin (NIS) baskılanmasına bağlı

olarak tiroit hücresi büyümesini ve iyodür alımını engellediğini saptamışlardır. Yine Giuliani ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada kuersetinin radyoaktif iyot alımını önemli ölçüde azaltığını ve kuersetinin tiroit bozucu etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Kuersetinin tiroit hormonları üzerinde tartışmalı sonuçlarının olması, çalışmalarda kullanılan yöntem farklılıkları, doz ve uygulanma sürelerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir (Lebda ve ark., 2018, Santi ve ark., 2014; Giuliani ve ark., 2014). Kuersetinin uygulama yöntemindeki farklık emilim ve metabolizmasını etkileyen faktörlerden biri olabilir. Çünkü oral alımda, bağırsak tarafından metabolize edilip kana karışan kuersetin, çoğunlukla konjugat formlar (glukuronid, sülfat vb.) halindedir. Hedef dokularda aglikon forma dönüşüp biyolojik etkilerini gösterir (Harwood ve ark., 2007; Terao ve ark., 2011). Oral yolla alınan kuersetinin emilimi; alınan glikozid türü, besinlerdeki lipit varlığı ve bağırsak mikrobiyotası ile olan etkileşimi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir (Manach ve ark., 2005). Çalışmamızda kullanılan pelet yemin yağ içeriğinin kuersetinin biyoyararlanımını artırmış olabileceği gibi polifenollerin metabolizmasında kilit bir rol oynayan bağırsak mikrobiyotasının, kuersetinin hem biyoyararlanımını artırıcı yönde hem de farklı mikrobiyal gruplar tarafından metabolize edilerek biyolojik etkilerinin değişmesine neden olmuş olabileceğini düşündürmüştür (Barnes ve ark., 2011; Terao ve ark., 2011). Bu sonuçların olası başka bir açıklaması da, tiroit bezinde önceden sentezlenmiş tiroit hormonlarının depolanması nedeniyle uygulanan tedavi süresinin, TSH ve tiroit hormon seviyeleri üzerinde bir etki gözlemek için yetersiz kalmış olabilmesidir. Bunun dışında, T_4'ün T_3'e dönüşmesinde rol alan enzimlerin sentez aktivitesindeki artışın da sonuçları etkileyen faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, kuersetinin tiroit iyodür alımını inhibe etmesi ve tiroit fonksiyonlarını anlamlı düzeyde etkilemesi için de daha uzun süreli bir tedavinin gerekli olabileceği ve bunun için de süre ve doza bağlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde dislipidemi, endotelyal yapının bozulması, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz patogenezinde önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Franzoni ve ark., 2008; Cabral ve ark., 2011). Stefania Juźwiak ve arkadaşları (2005), tavşanlarda kuersetinin hiperlipidemi ve ateroskleroz üzerine etkileri

incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen tavşanlarda kuersetin takviyesinin, HDL-kolesterol düzeylerini anlamlı şekilde artırıdığı, TK, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeylerini ve aorttaki aterosklerotik plak gelişimini azalttığını saptamışlardır. Çalışmamızda SH+KUER1, SH+KUER2, H+KUER ve H+LT4+KUER gruplarında TK, TG düzeylerinde anlamlı azalmaya sebep olması birkaç nedene bağlı olarak gelişmiş olabilir. Birinci olarak; kuersetinin, kolesterolü safra asitlerine dönüştürmeyi teşvik ederek ve karaciğerden kolesterolün atılımını artırarak etki göstermesinden kaynaklanabilir (Zhang ve ark., 2016). İkinci olarak; kuersetinin, hidroksil grupları içeren üç halkalı bir iskeletten oluşan benzersiz kimyasal yapısı sayesinde güçlü antioksidan özellik göstermesidir (Dagher ve ark., 2021). Bu antioksidan özellikler, kuersetinin lipit metabolizmasında yer alan hücresel yolları düzenleyerek lipit düzeylerinin düşmesine katkı sağlayabilir (Dagher ve ark., 2021). Özellikle kuersetinin, 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz gibi kolesterol sentezinde yer alan temel enzimlerin aktivitesini inhibe ederek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol üretimini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (Aghababaei ve Hadidi, 2023). Üçüncü olarak; kuersetinin, anti-inflamatuar özellikleri lipit düşürücü etkiye katkı sağlamış olabilir (David ve ark., 2016). Kronik inflamasyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan önemli bir risk faktörüdür (Dajas, 2012). Kuersetin, inflamasyon genlerinin ifadesini zayıflatarak ve pro-inflamatuar sitokin seviyelerini düşürerek, inflamasyonun lipit metabolizması üzerindeki zararlı etkisini hafifletmeye yardımcı olabilir (David ve ark., 2016). Dördüncü olarak; kuersetinin lipit sentezi ve inflamasyon üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, lipit katabolizmasında yer alan genlerin ifadesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan hepatik peroksisom proliferatör aktiveli reseptör-alfa'nın (PPAR-α) aktivitesini artırarak, trigliseritlerin ve diğer zararlı lipitlerin parçalanmasını ve vücuttan atılmasını teşvik etmiş olabilir (Aghababaei & Hadidi, 2023). Dolayısıyla kuersetinin antioksidan, antiinflamatuar ve lipit düzenleyici özellikleri de dahil olmak üzere çok yönlü mekanizmalarının, serum lipit düzeylerini düşürme ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirme potansiyeline katkıda bulunduğu göstermektedir (Dagher ve ark., 2021; Dabeek ve Marra, 2019; Dajas, 2012; David ve ark., 2016; Aghababaei ve Hadidi, 2023).

Çalışmamızda, K+DMSO ve K+KUER gruplarında K grubuna kıyasla AST düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlenmiştir. DMSO'nun oksidatif stresi azaltma, lipit peroksidasyonunu engelleme, ve iltihaplanmayı azaltma gibi etkilerinin, karaciğer AST enzim düzeylerinin azalmasında rol alabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda, DMSO'nun, serbest oksijen radikallerini temizleyerek lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği ve bu sayede karaciğer hücrelerinde meydana gelen oksidatif hasarı azalttığı belirtilmiştir. Bulgularımız, mevcut literatürlerle uyumluluk göstermekte olup DMSO'nun karaciğer üzerindeki koruyucu etkilerini desteklemektedir (Küçük ve ark., 2003; Şahin ve ark., 2004).

Çalışmamızda, SH+KUER1 ve SH+KUER2 grubunda, SH grubuna kıyasla AST düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, ALT düzeylerinde de azalma saptamış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. H+KUER ve H+LT4+KUER gruplarının AST ve ALT düzeylerinde, H grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgular, kuersetinin antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle hepatoprotektif etkiye sahip olabileceğini belirten çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (David ve ark., 2016; Aghababaei ve Hadidi, 2023). Kuersetin, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerine sahip bir flavonoid olup bu özellikleri sayesinde karaciğer fonksiyonunu iyileştirmede potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Canlı organizmadaki çalışmalarda, kuersetin ile zenginleştirilmiş diyetlerin, farelerde inflamatuar genlerin ifadesini azalttığı gösterilmiştir (David ve ark., 2016). Ayrıca kuersetinin, karaciğer dahil olmak üzere çeşitli organlarda biriktiği rapor edilmiş ve bu durum kuersetinin doğrudan karaciğer enzimlerinin aktivitesi ile etkileşime girebileceğini ve onları etkileyebileceğini düşündürmektedir (Batiha ve ark., 2020).

Kuersetinin alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerini düzenleme potansiyeli hem hayvan hem de insan çalışmalarında araştırılmıştır (Dajas, 2012; Batiha ve ark., 2020; Aghababaei ve Hadidi, 2023). Araştırmacılar, kuersetin takviyesinin bu enzimlerin serum düzeylerinde azalmaya yol açarak karaciğer fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etki oluşturabileceğini bildirmiştir (Gibellini ve ark., 2010; Dajas, 2012; Batiha ve ark., 2020). Ancak, kuersetinin bu etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bazı çalışmalar, kuersetinin bu etkilerinin oksidatif stresi azaltma, inflamatuvar yanıtları baskılama ve hepatik hücrelerdeki metabolik süreçleri

düzenleme yoluyla gerçekleşebileceğini öne sürmektedir (Aghababaei ve Hadidi, 2023). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, kuersetinin karaciğer enzimleri üzerindeki düzenleyici etkilerini doğrular niteliktedir. Ancak, bu etkilerin doza bağlı değişikliklerini, altta yatan mekanizmalarını ve klinik uygulamalardaki uzun vadeli güvenlik ve etkinliğini anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Özellikle, kuersetinin hepatik enzimler üzerindeki etkilerini açıklayan moleküler sinyal yolların daha ayrıntılı incelenmesi, bu bileşiğin terapötik potansiyelini ortaya koymada kritik öneme sahiptir.
Lipit peroksidasyonu, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozulması sonucu gerçekleşen ve hipotiroidizmde oluşan karakteristik özelliklerinden biridir. Hipotiroidik koşulda, lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyelerindeki artış oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilmektedir (Santi ve ark. 2012; Dirican ve ark. 2007; Taş ve ark., 2014). Bu durum, artan serbest radikal üretimi ve azalan antioksidan savunma mekanizmaları nedeniyle hipotiroidizmde gözlenen hücresel hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda SH+KUER1 grubunda SH grubuna kıyasla plazma MDA düzeylerinde anlamlı azalma, TAS düzeylerinde artış, OSİ'de anlamlı azalma saptanırken, SH+KUER2 grubunda plazma MDA düzeylerinde, TAS, TOS ve OSİ'de anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, SH+KUER2 grubunda kuersetin tedavisinin, metimazol tedavisi yapıldıktan dört hafta sonra uygulanmaya başlanmış olmasından kaynaklanabilir. Çünkü SH+KUER1 grubunda, metimazol ile kuersetinin aynı anda uygulanmış olması, subklinik hipotiroidi tablosu tam olarak yerleşmeden önce başlatılan antioksidan tedavinin olumlu etkilerinden kaynaklandığını düşündürmüştür. Dolayısıyla hastalığın tam olarak yerleşmeden önce uygulanan kuersetin tedavisinin olumlu etkilerinin olduğunu, ancak hastalık ilerledikten sonra ise bu tedavinin aynı etkinliği sağlayamadığını düşündürmüştür. Bu sonuçlar, kuersetin dozunun ve uygulama süresinin hastalık sürecine göre ayarlanmasının gerekliliğini/önemini göstermekle birlikte herhangi bir hastalık oluşmadan antioksidan takviyesinin önemini de göstermektedir.

Bununla birlikte, karaciğer, kas ve böbrek dokularının MDA düzeyleri incelendiğinde, hem SH+KUER1 hem de SH+KUER2 gruplarının doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu bulgularımız, kuersetinin antioksidan özelliğinin oksidatif stresi azaltma, serbest radikalleri nötralize etme ve lipit

peroksidasyonu baskılama yönünde etki gösterdiğini belirten çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (Dajas, 2012; Boots ve ark., 2008).

H+LT4 grubunda plazma, kas, karaciğer ve böbrek MDA düzeylerinde, H+KUER grubunda ise plazma, kas, böbrek MDA düzeylerinde, H grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Ayrıca H+KUER grubunda TOS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada bir azalma ve OSİ'nde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca PON ve ARE enzim aktivitelerinde saptanan artış, kuersetinin antioksidan özelliğini desteklemektedir. Bulgularımız, hipotiroidi koşullarında serum ve doku MDA değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını rapor eden çalışmalarla uyumluluk göstermiştir (Santi ve ark., 2014; Baldissarelli ve ark., 2016). Buna ek olarak, çalışmamızda elde edilen veriler, kuersetinin sadece oksidatif stresi azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda endojen antioksidan savunma sistemlerini de uyarabileceğini göstermektedir (Aghababaei ve Hadidi, 2023; Gibellini ve ark., 2010).

H+LT4+KUER grubunda ise sadece plazma MDA düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Ayrıca, TOS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada bir azalma eğilimi gözlenmiş, OSİ'nde ise anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bunun yanı sıra, PON ve ARE enzim aktivitesinde artış, kuersetinin antioksidan özellikleri sayesinde bu parametreleri olumlu yönde etkilediğini düşündürmüştür. Bununla birlikte doku MDA düzeylerinde kuersetinin farklı etki göstermesi, subklinik hipotiroidizm ve hipotiroidizm durumunda plazma ve dokularda farklı etkilerin oluşabilme ihtimalinin olduğu ve bunun da kuersetinin veriliş süresi yada dozu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle söz konusu farklılıkların mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi adına, kuersetinin etkilerinin inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, H+KUER, H+LT4+KUER gruplarında TSH düzeylerinde anlamlı azalma ve T_3, T_4 düzeylerinde saptanan artış kuersetin takviyesinin tiroit bezi üzerine olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlarda kuersetin tedavisinin antihiperlipidemik etkiye sahip olduğu; ayrıca PON ve ARE enzim aktivitelerindeki artışlar ile MDA düzeylerinde saptanan azalmalar ve TAS değerlerinin yüksek ve OSİ değerlerinin düşük saptanması, kuersetinin

bir antioksidan olarak subklinik hipotiroidi ve hipotiroidinin neden olduğu oksidatif stresi önleme/tedavi etmede etkili bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır.

Aynı zamanda, L-tiroksin tedavisi de hipotiroidik koşulda tiroit hormon düzeylerini ve lipit profilini olumlu yönde etkilese de H+LT4 grubunda TAS düzeylerinde azalma ve OSİ düzeylerinde artış gözlenmesi, L-tiroksinin antioksidan kapasiteye bir katkı sağlamadağını düşündürmüştür. Ayrıca L-tiroksinin sentetik ve uzun kullanımına bağlı yan etkilerinini de olduğu göz önünde bulundurulduğunda, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi gibi oksidatif stres tablosunun oluştuğu hastalıklarda kuersetin tedavi/desteğini daha ön plana çıkarmıştır.

Çalışmamızda kuersetin tedavisi, subklinik hipotiroidik ve hipotiroidik koşulda bir antioksidan olarak metabolik süreçteki bozulmaları olumlu yönde etkilese de, daha kesin ve kapsamlı veriler elde edebilmek adına, hipotiroidinin oluşturulma süresi, kuersetinin uygulanma süresi, dozu ve moleküler düzeyde etki mekanizmalarının aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesi ve farklı doz uygulamalarının karşılaştırılması, kuersetinin tedavi potansiyelini daha iyi anlamak için kritik öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Abdel-Wahab, M. A., Ragone, T., & Salami, H. M. (2019). 6-n-propylthiouracil-induced hypothyroidism: its implications on oxidative stress and antioxidant systems. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 399, 47–55. https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.02.003

Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *16*(7), 1020. https://doi.org/10.3390/ph16071020

Agrawal, A. (2011). Pharmacological activities of flavonoids: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, *4*(2). https://doi.org/10.37285/ijpsn.2011.4.2.3

Alagöl, M. (2001). Tiroid hastalıkları. In E. Sencer (Ed.), *Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları* (pp. 137, 151). Nobel Tıp Kitabevleri.

Amiot, M. J., Riva, C., & Vinet, A. (2016). Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *17*(7), 573–586. https://doi.org/10.1111/obr.12409

Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy reviews*, *10*(20), 84–89. https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044

Andres, S., Pevny, S., Ziegenhagen, R., Bakhiya, N., Schäfer, B., Hirsch-Ernst, K. I., & Lampen, A. (2018). Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Molecular nutrition & food research*, *62*(1), 10.1002/mnfr.201700447. https://doi.org/10.1002/mnfr.201700447

Ansari, P., Choudhury, S. T., Seidel, V., Rahman, A. B., Aziz, M. A., Richi, A. E., Rahman, A., Jafrin, U. H., Hannan, J. M. A., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2022). Therapeutic Potential of Quercetin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel, Switzerland)*, *12*(8), 1146. https://doi.org/10.3390/life12081146

Arts, I. C., & Hollman, P. C. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*, *81*(1 Suppl), 317S–325S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.317S

Aslan, M., Horoz, M., Sabuncu, T., Celik, H., & Selek, S. (2011). Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, *121*(6), 181–186.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., & La Du, B. N. (1998). Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, *101*(8), 1581–1590. https://doi.org/10.1172/JCI1649

Aviram, M., & Rosenblat, M. (2004). Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free radical biology & medicine*, *37*(9), 1304–1316. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.030

Aydogdu, A., Karakas, E. Y., Erkus, E., Altıparmak, İ. H., Savık, E., Ulas, T., & Sabuncu, T. (2017). Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with

subclinical hypothyroidism. *Archives of medical science : AMS*, *13*(2), 383–389. https://doi.org/10.5114/aoms.2017.65479

Azo Najeeb, H., Ahmad Qasim, B., & Ahmad Mohammed, A. (2020). Parental history of coronary artery disease among adults with hypothyroidism: Case controlled study. *Annals of medicine and surgery (2012)*, *60*, 92–101. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.034

Azzi, A., Gysin, R., Kempná, P., Ricciarelli, R., Villacorta, L., Visarius, T., & Zingg, J. M. (2003). The role of alpha-tocopherol in preventing disease: from epidemiology to molecular events. *Molecular aspects of medicine*, *24*(6), 325–336. https://doi.org/10.1016/s0098-2997(03)00028-1

Babior B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*, *109*(1), 33–44. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00481-2

Badr, G. M., Elsawy, H., Sedky, A., Eid, R., Ali, A., Abdallah, B. M., Alzahrani, A. M., & Abdel-Moneim, A. M. (2019). Protective effects of quercetin supplementation against short-term toxicity of cadmium-induced hematological impairment, hypothyroidism, and testicular disturbances in albino rats. *Environmental science and pollution research international*, *26*(8), 8202–8211. https://doi.org/10.1007/s11356-019-04276-1

Baldissarelli, J., Santi, A., Schmatz, R., Zanini, D., Cardoso, A. M., Abadalla, F. H., Thomé, G. R., Murussi, C., Polachini, C. R. N., Delenogare, D. P., Loro, V. L., Morsch, V. M., & Schetinger, M. R. C. (2016). Quercetin changes purinergic enzyme activities and oxidative profile in platelets of rats with hypothyroidism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *84*, 1849–1857. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.109

Bartalena, L., Bogazzi, F., & Martino, E. (1996). Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug safety*, *15*(1), 53–63. https://doi.org/10.2165/00002018-199615010-00004

Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2010). *Ganong's review of medical physiology* (23rd ed.). McGraw-Hill.

Bastemir, M., Akin, F., Alkis, E., & Kaptanoglu, B. (2007). Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss medical weekly*, *137*(29-30), 431–434. https://doi.org/10.4414/smw.2007.11774

Batiha, G. E.-S., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., Algammal, A. M., & Elewa, Y. H. A. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*, *9*(3), 374. https://doi.org/10.3390/foods9030374

Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: Anatomy and physiology. In *Reference module in biomedical sciences*. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, *23*(1), 38–89. https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455

Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet (London, England)*, *379*(9821), 1142–1154. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6

Biondi, B., & Cooper, D. S. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*, *29*(1), 76–131. https://doi.org/10.1210/er.2006-0043

Biondi, B., & Cooper, D. S. (2019). Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*, *66*(1), 18–26. https://doi.org/10.1007/s12020-019-02023-7

Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology*, *585*(2-3), 325–337. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.008

Boron, W. F. (2003). Synthesis of thyroid hormones. In *Medical physiology: A cellular and molecular approach* (Chapter 48, pp. 1300). Elsevier/Saunders.

Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants--Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *3*(4), 228–237. https://doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858

Cabral, M. D., Teixeira, P., Soares, D., Leite, S., Salles, E., & Waisman, M. (2011). Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *66*(8), 1321–1328. https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000800003

Cadenas, E., & Packer, L. (1996). *Handbook of antioxidants*. Marcel Dekker.

Cadenas, E., & Sies, H. (1985). Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Advances in enzyme regulation*, *23*, 217–237. https://doi.org/10.1016/0065-2571(85)90049-4

Cadenas, E., & Sies, H. (1998). The lag phase. *Free radical research*, *28*(6), 601–609. https://doi.org/10.3109/10715769809065816

Cai, X., Fang, Z., Dou, J., Yu, A., & Zhai, G. (2013). Bioavailability of quercetin: problems and promises. *Current medicinal chemistry*, *20*(20), 2572–2582. https://doi.org/10.2174/09298673113209990120

Cano-Europa, E., Blas-Valdivia, V., Franco-Colin, M., Gallardo-Casas, C. A., & Ortiz-Butrón, R. (2011). Methimazole-induced hypothyroidism causes cellular damage in the spleen, heart, liver, lung and kidney. *Acta histochemica*, *113*(1), 1–5. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.07.004

Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., Galiero, R., Rinaldi, L., Vetrano, E., Marfella, R., Monda, M., Giordano, A., & Sasso, F. C. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current issues in molecular biology*, *45*(8), 6651–6666. https://doi.org/10.3390/cimb45080420

Cebeci E, Alibaz-Oner F, Usta M, Yurdakul S, Erguney M. Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraoxonase and Arylesterase in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Investigative Medicine*. 2012;60(1):23-28. doi:10.2310/JIM.0b013e31823581dd

Cefalu, W.T., Stephens, J.M., Ribnicky, D.M. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd ed. CRC Press/Taylor & Francis; Boca Raton, FL, USA: 2011. Diabetes and Herbal (Botanical) Medicine.

Chae, H. Z., Kang, S. W., & Rhee, S. G. (1999). Isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods in enzymology*, *300*, 219–226. https://doi.org/10.1016/s0076-6879(99)00128-7

Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, *390*(10101), 1550–1562. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1

Chambard, M., Verrier, B., Gabrion, J., & Mauchamp, J. (1983). Polarization of thyroid cells in culture: evidence for the basolateral localization of the iodide "pump" and of the thyroid-stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. *The Journal of cell biology*, *96*(4), 1172–1177. https://doi.org/10.1083/jcb.96.4.1172

Chandra, S., Khan, S., Avula, B., Lata, H., Yang, M. H., Elsohly, M. A., & Khan, I. A. (2014). Assessment of total phenolic and flavonoid content, antioxidant properties, and yield of aeroponically and conventionally grown leafy vegetables and fruit crops: a comparative study. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2014*, 253875. https://doi.org/10.1155/2014/253875

Cheserek, M. J., Wu, G. R., Ntazinda, A., Shi, Y. H., Shen, L. Y., & Le, G. W. (2015). Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism. *Journal of medical biochemistry*, *34*(3), 323–331. https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0044

Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ș. C., Răchișan, A. L., Negrean, V., Perné, M. G., Donca, V. I., Alexescu, T. G., Para, I., & Dogaru, G. (2020). The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(18), 4320. https://doi.org/10.3390/molecules25184320

Cnubben, N. H., Rietjens, I. M., Wortelboer, H., van Zanden, J., & van Bladeren, P. J. (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental toxicology and pharmacology*, *10*(4), 141–152. https://doi.org/10.1016/s1382-6689(01)00077-1

Cooper D. S. (2001). Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *The New England journal of medicine*, *345*(4), 260–265. https://doi.org/10.1056/NEJM200107263450406

Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*, *11*(10), 2288. https://doi.org/10.3390/nu11102288

Dagher, O., Mury, P., Thorin-Trescases, N., Noly, P. E., Thorin, E., & Carrier, M. (2021). Therapeutic Potential of Quercetin to Alleviate Endothelial Dysfunction in Age-Related Cardiovascular Diseases. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *8*, 658400. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.658400

Dajas, F. (2012). Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *Journal of Ethnopharmacology*, *143*(2), 383–396. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.005

D'Amelia, V., Aversano, R., Chiaiese, P., & Carputo, D. (2018). The antioxidant properties of plant flavonoids: Their exploitation by molecular plant breeding. *Phytochemistry Reviews*, *17*(3), 383–396. https://doi.org/10.1007/s11101-018-9568-y

D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, *43*(4), 348–361.

de Souza Dos Santos, M. C., Gonçalves, C. F., Vaisman, M., Ferreira, A. C., & de Carvalho, D. P. (2011). Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *49*(10), 2495–2502. https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.074

Demir, Ş., Ünübol, M., Ünübol Aypak, S., İpek, E., Aktaş, S., Ekren, G. S., Yılmaz, M., Tunca, R., & Güney, E. (2016). Histopathologic evaluation of nonalcoholic fatty

liver disease in hypothyroidism-induced rats. *International Journal of Endocrinology*, *2016*, Article 5083746. https://doi.org/10.1155/2016/5083746

Deng, Q., Li, X. X., Fang, Y., Chen, X., & Xue, J. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin as an Antiatherosclerotic Agent in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2020*, 5926381. https://doi.org/10.1155/2020/5926381

Di Dalmazi, G., & Giuliani, C. (2021). Plant constituents and thyroid: A revision of the main phytochemicals that interfere with thyroid function. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *152*, 112158. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112158

Di Jeso, B., & Arvan, P. (2016). Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocrine reviews*, *37*(1), 2–36. https://doi.org/10.1210/er.2015-1090

Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(17), 5377. https://doi.org/10.3390/molecules26175377

Dirican, M., Taş, S., & Sarandöl, E. (2007). High-dose taurine supplementation increases serum paraoxonase and arylesterase activities in experimental hypothyroidism. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, *34*(9), 833–837. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04615.x

Divi, R. L., & Doerge, D. R. (1996). Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chemical research in toxicology*, *9*(1), 16–23. https://doi.org/10.1021/tx950076m

Dong, X., Yao, Z., Hu, Y., Yang, N., Gao, X., Xu, Y., & Wang, G. (2016). Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism. *Medicine*, *95*(29), e4291. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004291

Duntas, L. H., & Brenta, G. (2012). The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *The Medical clinics of North America*, *96*(2), 269–281. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.012

Dündar, Y., & Aslan, R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. AKÜ Yayınları.

D'Souza, D. M., Trajcevski, K. E., Al-Sajee, D., Wang, D. C., Thomas, M., Anderson, J. E., & Hawke, T. J. (2015). Diet-induced obesity impairs muscle satellite cell activation and muscle repair through alterations in hepatocyte growth factor signaling. *Physiological reports*, *3*(8), e12506. https://doi.org/10.14814/phy2.12506

Egert, S., & Rimbach, G. (2011). Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements?. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, *2*(1), 8–14. https://doi.org/10.3945/an.110.000026

Elahi, M. M., Kong, Y. X., & Matata, B. M. (2009). Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2*(5), 259–269. https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9441

Elkiran, E. T., Mar, N., Aygen, B., Gursu, F., Karaoglu, A., & Koca, S. (2007). Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC cancer*, *7*, 48. https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-48

Emirzeoğlu, M., & Sancak, R. (2013). Tiroit bezi anatomisi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29(4S), 273-275. https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s4.013

Erdamar, H., Demirci, H., Yaman, H., Erbil, M. K., Yakar, T., Sancak, B., Elbeg, S., Biberoğlu, G., & Yetkin, I. (2008). The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *46*(7), 1004–1010. https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.183

Faber, J., & Galløe, A. M. (1994). Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *European journal of endocrinology*, *130*(4), 350–356. https://doi.org/10.1530/eje.0.1300350

Ferreira, A. C., Lisboa, P. C., Oliveira, K. J., Lima, L. P., Barros, I. A., & Carvalho, D. P. (2002). Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *40*(7), 913–917. https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00064-9

Fikriah, I., Ismail, S., & Kosala, K. (2021). In vitro evaluation of the vasodilatory activity of ethanol extracts of *Eleutherine bulbosa* bulbs and leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *11*(05), 135–140. https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110518

Flora S. J. (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, *53*(1), 1–2.

Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, *20*(9), 689–709. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1

Fraga, C. G., , Croft, K. D., , Kennedy, D. O., , & Tomás-Barberán, F. A., (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, *10*(2), 514–528. https://doi.org/10.1039/c8fo01997e

Franko, J. S., Amaya-Amaya, J., & Anaya, J. M. (2013). Thyroid disease and autoimmune diseases. In J. M. Anaya & Y. Shoenfeld (Eds.), *Autoimmune Diseases* (pp. 377-398). Juan-Sebastián El Rosario University Press.

Franzoni, F., Galetta, F., Fallahi, P., Tocchini, L., Braccini, L., Rossi, M., Carpi, A., Santoro, G., & Antonelli, A. (2008). Carotid integrated backscatter analysis in patients with subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, *68*(2), 278–283. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03035.x

Fridovich I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*, *64*, 97–112. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525

Gan, S., Yang, M., Fan, L., Xie, L., Xu, Y., Wang, B., Xu, T., Yu, L., Ma, J., & Chen, W. (2020). Triiodothyronine Attenuates Silica-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis via Thyroid Hormone Receptor α in Differentiated THP-1 Macrophages. *Chemical research in toxicology*, *33*(5), 1256–1265. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00018

Gao, C., Li, T., Liu, J., Guo, Q., & Tian, L. (2015). Endothelial Functioning and Hemodynamic Parameters in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *PloS one*, *10*(7), e0131776. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131776

Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J. P., De Biasi, S., Roat, E., Bertoncelli, L., Cooper, E. L., & Cossarizza, A. (2011). Quercetin and cancer chemoprevention. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2011*, 591356. https://doi.org/10.1093/ecam/neq053

Ginwala, R., Bhavsar, R., Chigbu, D. I., Jain, P., & Khan, Z. K. (2019). Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *8*(2), 35. https://doi.org/10.3390/antiox8020035

Giuliani, C., Bucci, I., Di Santo, S., Rossi, C., Grassadonia, A., Piantelli, M., Monaco, F., & Napolitano, G. (2014). The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *66*, 23–29. https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.01.016

Giuliani, C., Di Dalmazi, G., Bucci, I., & Napolitano, G. (2024). Quercetin and Thyroid. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *13*(10), 1202. https://doi.org/10.3390/antiox13101202

Głombik, K., Detka, J., & Budziszewska, B. (2021). Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. *Cells*, *10*(6), 1394. https://doi.org/10.3390/cells10061394

Gong, I. Y., Atzema, C. L., Lega, I. C., Austin, P. C., Na, Y., Rochon, P. A., & Lipscombe, L. L. (2021). Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *American heart journal*, *232*, 47–56. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.09.016

Gosi, S. K. Y., Kaur, J., & Garla, V. V. (2024). Subclinical Hypothyroidism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Gow, S. M., Caldwell, G., Toft, A. D., Seth, J., Hussey, A. J., Sweeting, V. M., & Beckett, G. J. (1987). Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *64*(2), 364–370. https://doi.org/10.1210/jcem-64-2-364

Gupta, S. C., Kim, J. H., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2010). Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer metastasis reviews*, *29*(3), 405–434. https://doi.org/10.1007/s10555-010-9235-2

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2007). Tiroid Metabolik Hormonları. In *Textbook of Medical Physiology* (pp. 931-940). Nobel Tıp Kitabevleri.

Habza-Kowalska, E., Kaczor, A. A., Żuk, J., Matosiuk, D., & Gawlik-Dziki, U. (2019). Thyroid Peroxidase Activity is Inhibited by Phenolic Compounds-Impact of Interaction. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(15), 2766. https://doi.org/10.3390/molecules24152766

Hall, J. E. (2010). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (11th ed., pp. 916–919). Elsevier Health Sciences.

Halliwell B. (1999). Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*, *31*(4), 261–272. https://doi.org/10.1080/10715769900300841

Halliwell B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*, *141*(2), 312–322. https://doi.org/10.1104/pp.106.077073

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1985). The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular aspects of medicine*, *8*(2), 89–193. https://doi.org/10.1016/0098-2997(85)90001-9

Heald, A. H., Taylor, P., Premawardhana, L., Stedman, M., & Dayan, C. (2024). Natural desiccated thyroid for the treatment of hypothyroidism?. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1309159. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1309159

Hermes-Lima, M., & Zenteno-Savín, T. (2002). Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*, *133*(4), 537–556. https://doi.org/10.1016/s1532-0456(02)00080-7

Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., & Nedeljkovic, S. (1995). Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Archives of internal medicine*, *155*(4), 381–386.

Huang, H. Y., Caballero, B., Chang, S., Alberg, A. J., Semba, R. D., Schneyer, C., Wilson, R. F., Cheng, T. Y., Prokopowicz, G., Barnes, G. J., 2nd, Vassy, J., & Bass, E. B. (2007). Multivitamin/Mineral supplements and prevention of chronic disease: executive summary. *The American journal of clinical nutrition*, *85*(1), 265S–268S. https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.265S

Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., & Ergul, A. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology*, *4*, 5. https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-5

Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. D. S., Barriga, J. R. M., Dias, K. C. F., Barbosa, T. M., Vasconcelos, L. C., Leal, L. K. A. M., Ribeiro, J. E., & Vasconcelos, S. M. M. (2020). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural product research*, *34*(5), 692–705. https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588

Juźwiak, S., Wójcicki, J., Mokrzycki, K., Marchlewicz, M., Białecka, M., Wenda-Rózewicka, L., Gawrońska-Szklarz, B., & Droździk, M. (2005). Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacological reports : PR*, *57*(5), 604–609.

Kaleem, M., & Ahmad, A. (2018). Flavonoids as nutraceuticals. In M. A. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Therapeutic, probiotic, and unconventional foods* (pp. 137–155). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814625-5.00008-X

Karthick, N., Dillara, K., Poornima, K. N., & Subhasini, A. S. (2013). Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, *7*(10), 2122–2125. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5777.3448

Kelly G. S. (2011). Quercetin. Monograph. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, *16*(2), 172–194.

Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W. S., & Akkol, E. K. (2019). Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, *10*(1), 59. https://doi.org/10.3390/biom10010059

King, D. C. (2005). Thyroid hormones and equine metabolic syndrome. American Journal of Veterinary Research, 66(6), 1025-1031.

Kotur-Stevuljević, J., Vekić, J., Stefanović, A., Zeljković, A., Ninić, A., Ivanišević, J., Miljković, M., Sopić, M., Munjas, J., Mihajlović, M., Spasić, S., Jelić-Ivanović, Z., & Spasojević-Kalimanovska, V. (2020). Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *BioFactors (Oxford, England)*, *46*(2), 193–205. https://doi.org/10.1002/biof.1549

Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N., & O'Brien, P. J. (2005). Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*, *12*(22), 2601–2623. https://doi.org/10.2174/092986705774370646

Krajcovicová-Kudlácková, M., Dusinská, M., Valachovicová, M., Blazícek, P., & Pauková, V. (2006). Products of DNA, protein and lipid oxidative damage in relation to vitamin C plasma concentration. *Physiological research*, *55*(2), 227–231. https://doi.org/10.33549/physiolres.930761

Kucuk, C., Ok, E., Yilmaz, Z., Sozuer, E., Muhtaroglu, S., & Arar, M. (2003). The Effects of Dimethylsulfoxide in Experimental Obstructive Jaundice. *Acta Chirurgica Belgica*, *103*(4), 392–395. https://doi.org/10.1080/00015458.2003.11679450

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, *2013*, 162750. https://doi.org/10.1155/2013/162750

Kuusi, T., Taskinen, M. R., & Nikkilä, E. A. (1988). Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *66*(1), 51–56. https://doi.org/10.1210/jcem-66-1-51

Lanni, A., Moreno, M., Lombardi, A., de Lange, P., Silvestri, E., Ragni, M., Farina, P., Baccari, G. C., Fallahi, P., Antonelli, A., & Goglia, F. (2005). 3,5-diiodo-L-thyronine powerfully reduces adiposity in rats by increasing the burning of fats. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *19*(11), 1552–1554. https://doi.org/10.1096/fj.05-3977fje

Lee, J., Di Jeso, B., & Arvan, P. (2008). The cholinesterase-like domain of thyroglobulin functions as an intramolecular chaperone. *The Journal of Clinical Investigation*, *118*(8), 2950–2958. https://doi.org/10.1172/JCI35164

Lebda, F. M., El Agaty, S. M., Lasheen, N. N., & El Sherif, H. A. (2018). Effect of quercetin administration on lipid profile, inflammatory and oxidative stress markers in a rat model of propylthiouracil-induced hypothyroidism. *Al-Azhar Medical Journal*, *47*(2), 387–402. https://doi.org/10.12816/0052263

Li, J., Zhang, X., Zhao, R., Lu, Y., Wang, C., & Wang, C. (2022). Encapsulation of quercetin in pea protein-high methoxyl pectin nanocomplexes: Formation, stability, antioxidant capacity and in vitro release profile. *Food Bioscience*, *48*, 101811. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101811

Li, S., Lu, Z., Huang, Y., Wang, Y., Jin, Q., Shentu, X., Ye, J., Ji, J., Yao, K., & Han, H. (2022). Anti-oxidative and anti-inflammatory micelles: Break the dry eye vicious cycle. *Advanced Science*, *9*(17), 2200435. https://doi.org/10.1002/advs.202200435

Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, *8*(3), 167. https://doi.org/10.3390/nu8030167

Lithell, H., Boberg, J., Hellsing, K., Ljunghall, S., Lundqvist, G., Vessby, B., & Wide, L. (1981). Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *European journal of clinical investigation*, *11*(1), 3–10. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1981.tb01758.x

Lloyd, R. V., Hanna, P. M., & Mason, R. P. (1997). The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free radical biology & medicine*, *22*(5), 885–888. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(96)00432-7

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, *4*(8), 118–126. https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902

Lushchak, V. I. (2011). Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *153*(2), 175–190. https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2010.10.004

Mackness, M. I., Arrol, S., & Durrington, P. N. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS letters*, *286*(1-2), 152–154. https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)80962-3

Maddipati, K. R., & Marnett, L. J. (1987). Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *The Journal of biological chemistry*, *262*(36), 17398–17403.

Malaguti, M., Angeloni, C., & Hrelia, S. (2013). Polyphenols in exercise performance and prevention of exercise-induced muscle damage. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2013*, 825928. https://doi.org/10.1155/2013/825928

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, *79*(5), 727–747. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American journal of clinical nutrition*, *81*(1 Suppl), 230S–242S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S

Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. (2016). Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of inflammation*, *2016*, 6757154. https://doi.org/10.1155/2016/6757154

Mancini, A., Raimondo, S., Di Segni, C., Persano, M., & Pontecorvi, A. (2013). *Non-thyroidal illness: Physiopathology and clinical implications*. InTech. https://doi.org/10.5772/55644

Mandel, S. J., Brent, G. A., & Larsen, P. R. (1993). Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Annals of internal medicine*, *119*(6), 492–502. https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00009

Mennen, L. I., Walker, R., Bennetau-Pelissero, C., & Scalbert, A. (2005). Risks and safety of polyphenol consumption. *The American journal of clinical nutrition*, *81*(1 Suppl), 326S–329S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.326S

Masella, R., Di Benedetto, R., Varì, R., Filesi, C., & Giovannini, C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*, *16*(10), 577–586. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.05.013

Mates, J. M., Perez-Gomez, C., & Nunez de Castro, I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8), 595-603.

McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *The Journal of biological chemistry*, *244*(22), 6049–6055.

Meister, A., & Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual review of biochemistry*, *52*, 711–760. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431

Mense, M. G., & Boorman, G. A. (2018). Thyroid gland. In *Boorman's Pathology of the Rat: Reference and Atlas* (2nd ed., pp. 669–686). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391448-4.00034-4

Miller, D. M., Buettner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free radical biology & medicine*, *8*(1), 95–108. https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90148-c

Mohammadi, B., Haghpanah, V., Tavangar, S. M., & Larijani, B. (2007). Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference. *Theoretical biology & medical modelling*, *4*, 23. https://doi.org/10.1186/1742-4682-4-23

Muraki, T., Tsukahara, F., Fujii, E., & Nomoto, T. (1991). Alpha 1-adrenergic stimulation of iodide organification in mouse thyroid--inhibition by protein kinase C inhibitors. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, *314*, 122–132.

Mutlu, S., Parlak, A., Aydogan, U., Aydogdu, A., Soykut, B., Akay, C., Saglam, K., & Taslipinar, A. (2021). The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. *Archives of pharmacal research*, *44*(8), 1–9. https://doi.org/10.1007/s12272-013-0227-y

Naidu, N. A., Biyani, D., Umekar, M. J., & Burley, V. (2021). An overview of a versatile compound: Quercetin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, *69*(1). https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v69i01.036

Namdev, N., Rai, G., & Mahobiya, P. (2023). Protective role of Ashwagandha and quercetin over cypermethrin induced hypothyroidism: A hematological study in mice. *Advances in Zoology and Botany*, *11*(2), 103–111. https://doi.org/10.13189/azb.2023.110202

Newsome, S., & Hickman, P. E. (2010). Chapter 49: Thyroid. In A. L. Kaplan & J. A. Pesce (Eds.), *Clinical chemistry* (5th ed., pp. 948–960). Elsevier. ISBN 9780323036580

Noyan, A. (2000). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (12th ed.). Ankara: İnova Yayınları.

Olimova, Sh. V., Tashbaev, Sh. A., Sobirov, O. T., Tashtemirova, N. I., & Turdiyev, Z. S. (2022). The effect of quercetin and dihydroquercetin on the activity of the sucrase enzyme in the small intestine in case of experimental hypothyroidism. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, *13*, 1951–1953. https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S02.308

Pal, S. S., Khaper, N., & Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 746-761.

Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., & Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free radical biology & medicine*, *26*(5-6), 746–761. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00266-4

Panda, S., & Kar, A. (2007). Annona squamosa seed extract in the regulation of hyperthyroidism and lipid-peroxidation in mice: possible involvement of quercetin. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, *14*(12), 799–805. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.001

Pandey, A. K., Patnaik, R., Muresanu, D. F., Sharma, A., & Sharma, H. S. (2012). Quercetin in hypoxia-induced oxidative stress: novel target for neuroprotection. *International review of neurobiology*, *102*, 107–146. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386986-9.00005-3

Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Das, S., Patra, S. K., Efferth, T., Jena, M., & Bhutia, S. K. (2021). Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: Clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, *90*, 153554. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153554

Pearce E. N. (2004). Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Current cardiology reports*, *6*(6), 451–456. https://doi.org/10.1007/s11886-004-0054-3

Pennington, J. A., & Young, B. E. (1991). Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *Journal of the American Dietetic Association*, *91*(2), 179–183.

Picq, M., Dubois, M., Munari-Silem, Y., Prigent, A.-F., & Pacheco, H. (1989). Flavonoid modulation of protein kinase C activation. *Life Sciences*, *44*(21), 1563–1571.

Popiolek-Kalisz, J., & Fornal, E. (2022). The Effects of Quercetin Supplementation on Blood Pressure - Meta-Analysis. *Current problems in cardiology*, *47*(11), 101350. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101350

Redford, C., & Vaidya, B. (2017). Subclinical hypothyroidism: Should we treat?. *Post reproductive health*, *23*(2), 55–62. https://doi.org/10.1177/2053369117705058

Rhee S. G. (1999). Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Experimental & molecular medicine*, *31*(2), 53–59. https://doi.org/10.1038/emm.1999.9

Rizos, C. V., Elisaf, M. S., & Liberopoulos, E. N. (2011). Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *The open cardiovascular medicine journal*, *5*, 76–84. https://doi.org/10.2174/1874192401105010076

Rodriguez, A. M., Perron, B., Lacroix, L., Caillou, B., Leblanc, G., Schlumberger, M., Bidart, J. M., & Pourcher, T. (2002). Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(7), 3500–3503. https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8797

Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2012). The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. *Biochemical pharmacology*, *83*(1), 6–15. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.010

Sabatino, L., & Vassalle, C. (2025). Thyroid Hormones and Metabolism Regulation: Which Role on Brown Adipose Tissue and Browning Process? *Biomolecules*, *15*(3), 361. https://doi.org/10.3390/biom15030361

Sahin, M., Avsar, F. M., Ozel, H., Topaloglu, S., Yilmaz, B., Pasaoglu, H., Avunduk, M. C., Erikoglu, M., & Hengirmen, S. (2004). The effects of dimethyl sulfoxide on liver damage caused by ischemia-reperfusion. *Transplantation proceedings*, *36*(9), 2590–2592. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.09.057

Saini, N., Gahlawat, S. K., & Lather, V. (2017). Flavonoids: A nutraceutical and its role as anti-inflammatory and anticancer agent. In *Plant biotechnology: Recent advancements and developments* (pp. 255–270). https://doi.org/10.1007/978-981-10-4732-9_13

Salvamani, S., Gunasekaran, B., Shaharuddin, N. A., Ahmad, S. A., & Shukor, M. Y. (2014). Antiartherosclerotic effects of plant flavonoids. *BioMed research international*, *2014*, 480258. https://doi.org/10.1155/2014/480258

Samouilidou, E. C., Liaouri, A., Kostopoulos, V., Nikas, D., & Grapsa, E. (2024). The importance of paraoxonase 1 activity in chronic kidney disease. *Renal failure*, *46*(2), 2376930. https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2376930

Sankaranarayanan, R., Sekhon, P. K., Ambat, A., Nelson, J., Jose, D., Bhat, G. J., & Scaria, J. (2021). Screening of Human Gut Bacterial Culture Collection Identifies Species That Biotransform Quercetin into Metabolites with Anticancer Properties. *International journal of molecular sciences*, *22*(13), 7045. https://doi.org/10.3390/ijms22137045

Santi, A., Baldissareli, J., Murussi, C. R., Dias, G. R., de Menezes, C. C., Zanini, D., Abdalla, F. H., Thomé, G. R., Martins, C. C., Schetinger, M. R., & Loro, V. L. (2014). Effects of quercetin on oxidative stress biomarkers in methimazole - induced hypothyroid rats. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, *122*(9), 533–539. https://doi.org/10.1055/s-0034-1376968

Santi, A., Duarte, M. M., de Menezes, C. C., & Loro, V. L. (2012). Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *International journal of endocrinology*, *2012*, 856359. https://doi.org/10.1155/2012/856359

Sarandöl, E., Taş, S., Dirican, M., & Serdar, Z. (2005). Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell biochemistry and function*, *23*(1), 1–8. https://doi.org/10.1002/cbf.1119

Sarandol, E., Tas, S., Serdar, Z., & Dirican, M. (2020). Effects of thiamine treatment on oxidative stress in experimental diabetes. *Bratislavske lekarske listy*, *121*(3), 235–241. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_036

Selenkow, H. A., & Rose, L. I. (1976). Comparative clinical pharmacology of thyroid hormones. *Pharmacology & Therapeutics. Part C: Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *1*(3–4), 331–349. https://doi.org/10.1016/S0362-5486(76)80024-6

Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases, and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 91-100.

Sinbad, O.O., Folorunsho, A.A., Olabisi, O.L., Ayoola, O.A., Temitope, E.J.(2019). Vitamins as antioxidants. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, *2*(3), 214–235. https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000021

Shabir, I., Kumar Pandey, V., Shams, R., Dar, A. H., Dash, K. K., Khan, S. A., Bashir, I., Jeevarathinam, G., Rusu, A. V., Esatbeyoglu, T., & Pandiselvam, R. (2022). Promising bioactive properties of quercetin for potential food applications and health benefits: A review. *Frontiers in nutrition*, *9*, 999752. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999752

Sharifi-Rad, M., Kumar, N. V. A., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajković, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Mishra, A. P., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., Setzer, W. N., Calina, D., Cho, W. C., & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01081

Su, X., Peng, H., Chen, X., Wu, X., & Wang, B. (2022). Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *527*, 61–70. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.01.006

Subramanian, K. (2018). Homoeopathic thyroidinum 3x–An adjuvant in the treatment of hypothyroidism. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, *11*(1). https://doi.org/10.15406/ijcam.2018.11.00339

Sundaresan, M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Irani, K., & Finkel, T. (1995). Requirement for generation of H2O2 for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science (New York, N.Y.)*, *270*(5234), 296–299. https://doi.org/10.1126/science.270.5234.296

Şekil 2.1. a. Türk Cerrahi Derneği. (t.y.). *Tiroid anatomisi, fizyolojisi ve hormonları*. https://www.turkcerrahi.com/makaleler/tiroid/tiroid-anatomisi-fizyolojisi-hormonlari/

Taş, S., Dirican, M., Sarandöl, E., & Serdar, Z. (2006). The effect of taurine supplementation on oxidative stress in experimental hypothyroidism. *Cell biochemistry and function*, *24*(2), 153–158. https://doi.org/10.1002/cbf.1198

Taş, S., Sarandöl, E., & Dirican, M. (2014). Vitamin B6 supplementation improves oxidative stress and enhances serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *TheScientificWorldJournal*, *2014*, 351598. https://doi.org/10.1155/2014/351598

Teixeira, P.deF., Reuters, V. S., Ferreira, M. M., Almeida, C. P., Reis, F. A., Buescu, A., Costa, A. J., & Vaisman, M. (2008). Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, *151*(4), 224–231. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2007.12.006

Terahara N. (2015). Flavonoids in foods: a review. *Natural product communications*, *10*(3), 521–528. https://doi.org/10.1177/1934578X1501000334

Torello, C. O., Alvarez, M. C., & Olalla Saad, S. T. (2021). Polyphenolic Flavonoid Compound Quercetin Effects in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(19), 5781. https://doi.org/10.3390/molecules26195781

Touyz, R. M., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Neves, K. B., Camargo, L. L., & Montezano, A. C. (2020). Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *The Canadian journal of cardiology*, *36*(5), 659–670. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.081

TurkCerrahi. (n.d.). Tiroid anatomisi, fizyolojisi ve hormonları. *TurkCerrahi.com*. Erişim adresi: https://www.turkcerrahi.com/makaleler/tiroid/tiroid-anatomisi-fizyolojisi-hormonlari/

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (2021). *İnsan fizyolojisi* (E. Ağar, Ed.). İstanbul Tıp Kitabevleri.

Twyffels, L., Strickaert, A., Virreira, M., Massart, C., Van Sande, J., Wauquier, C., Beauwens, R., Dumont, J. E., Galietta, L. J., Boom, A., & Kruys, V. (2014). Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte. *American journal of physiology. Cell physiology*, *307*(12), C1102–C1112. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00126.2014

Uriel, J. (1961). Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum. *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)*, *101*, 104–119.

Usacheva, T., Gamov, G., Bychkova, A., Anufrikov, Y., Shasherina, A., Alister, D., Kuranova, N., & Sharnin, V. (2022). Binding of quercetin and curcumin to human serum albumin in aqueous dimethyl sulfoxide and in aqueous ethanol. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, *147*(9), 5511–5518. https://doi.org/10.1007/s10973-022-11216-8

Valentine, M. J., Kramer, H. D., Kim, J., Pettinelli, N. J., & Beers, R. J. (2023). Levothyroxine Prescription Error: A Case Report. *Cureus*, *15*(9), e44787. https://doi.org/10.7759/cureus.44787

Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, *266*(1-2), 37–56. https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000049134.69131.89

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *39*(1), 44–84. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001

Vanderpump, M. P., & Tunbridge, W. M. (2002). Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, *12*(10), 839–847. https://doi.org/10.1089/105072502761016458

Vatner, D. F., Snikeris, J., Popov, V., Perry, R. J., Rahimi, Y., & Samuel, V. T. (2015). 3,5 Diiodo-L-Thyronine (T2) Does Not Prevent Hepatic Steatosis or Insulin Resistance in Fat-Fed Sprague Dawley Rats. *PloS one*, *10*(10), e0140837. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140837

Vekic, J., Stromsnes, K., Mazzalai, S., Zeljkovic, A., Rizzo, M., & Gambini, J. (2023). Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. *Biomedicines*, *11*(11), 2897. https://doi.org/10.3390/biomedicines11112897

Villanueva, I., Alva-Sánchez, C., & Pacheco-Rosado, J. (2013). The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2013*, 218145. https://doi.org/10.1155/2013/218145

Volpi, E., Nazemi, R., & Fujita, S. (2004). Muscle tissue changes with aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, *7*(4), 405–410. https://doi.org/10.1097/01.mco.0000134362.76653.b2

Whitley, R.J., 2001. Chapter 40: Thyroid function. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry fifth edition. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 839-856.

Widmaier, P. E., Raff, H., & Strang, T. K. (2014). *Vander İnsan Fizyolojisi: Bedenin kimyasal bileşimi, moleküller, serbest radikaller* (T. Özgünen, Çev.). Güneş Kitabevi. (Original work published 2014)

Wróbel-Biedrawa, D., Grabowska, K., Galanty, A., Sobolewska, D., & Podolak, I. (2022). A Flavonoid on the Brain: Quercetin as a Potential Therapeutic Agent in Central Nervous System Disorders. *Life (Basel, Switzerland)*, *12*(4), 591. https://doi.org/10.3390/life12040591

Wu, C. C., Islam, M. M., Nguyen, P. A., Poly, T. N., Wang, C. H., Iqbal, U., Li, Y. J., & Yang, H. C. (2021). Risk of cancer in long-term levothyroxine users: Retrospective population-based study. *Cancer science*, *112*(6), 2533–2541. https://doi.org/10.1111/cas.14908

Wu, C. Y., Liu, B., Wang, H. L., & Ruan, D. Y. (2011). Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicology and applied pharmacology*, *256*(2), 191–197. https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.010

Wu, Y., & Wang, H. (2011). Influence of levothyroxine on hypothyroidism-induced oxidative stress. *Thyroid*, 21(12), 1315-1323.

Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(6), 1123. https://doi.org/10.3390/molecules24061123

Ye, T., et al. (2017). Levothyroxine supplementation and its effect on oxidative stress in hypothyroidism. *Endocrine Journal*, 64(5), 507-517.

Yoshikawa, T., & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress? *Japan Medical Association Journal*, *45(7)*, 271–276.

Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *3*(4), 286–295. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6

Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Antioxidant Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *20*(12), 21138–21156. https://doi.org/10.3390/molecules201219753

Zhao, P., Hu, Z., Ma, W., Zang, L., Tian, Z., & Hou, Q. (2020). Quercetin alleviates hyperthyroidism-induced liver damage via Nrf2 Signaling pathway. BioFactors (Oxford, England), 46(4), 608–619. https://doi.org/10.1002/biof.1626