



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi / BAUN Sağ Bil Derg
Balıkesir Health Sciences Journal / BAUN Health Sci J
ISSN: 2146-9601- e ISSN: 2147-2238

Doi: <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1149397>



Propil Tiyourasil (PTU) ve L-Tiroksin ile Oluşturulan Deneysel Hipo- ve Hipertiroidizm Erişkin Sıçanların Hipokampusünde Doku Lipid Peroksidasyonu, Glutasyon ve Antioksidan Enzim Düzeyleri Üzerine Araştırmalar

Bilal Cem LİMAN ¹, Narin LİMAN ², Muhammed Yasin TEKELİ ¹, Ergül ERGEN ²,
Ural Kemal KAVRAAL ²

¹ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi / Received: 27.07.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 16.09.2022

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı deneysel hipo- ve hipertiroidizm oluşturulan sıçan modelinde hipokampusde lipid peroksidasyon ve düzeyleri ile antioksidan enzim aktivitelerinin değişip değişmediğini ortaya koymaktır. **Materyal ve Metod:** Çalışmada kullanılan 72 yetişkin erkek Wistar albino sıçan aşağıdaki şekilde gruplandırıldı: (1) kontrol grubu (2) hipotiroidizm grubu: 4 hafta boyunca 10 mg/kg/gün propiltiourasil (PTU)'in intraperitoneal enjeksiyonu ile indüklendi; (3) hipertiroidizm grubu: 4 haftalık tiroksin enjeksiyonu (0.3 mg/kg/gün) ile indüklendi. Hipo ve hipertirodi oluşturulan sıçanların hipokampuslerinde lipid peroksidasyon düzeyleri, glutasyon (GSH) düzeyi, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon redüktaz (GR) düzeyleri ELISA ile incelendi. **Bulgular:** Çalışmamızın ELISA analiz sonuçları hipo- ve hipertiroidizmin hipokampal lipid peroksidasyonunu etkilemediğini, ancak hipotiroidi oluşturulan sıçanların hipokampus örneklerinde SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu (P<0.05) ve hipokampusde antioksidan enzimlerin düzeylerinin değişmediğini gösterdi. **Sonuç:** Tiroid hormon (TH) bozukluğunun hipokampusün antioksidan savunma sisteminde bazı değişikliklere neden olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, Hipertiroidizm, Propiltiourasil, L-tiroksin, Hipokampus, Antioksidan enzim sistemler

Investigations on Tissue Lipid Peroxidation, Glutathione and Antioxidant Enzyme Levels in the Hippocampus of Adult Rats in Experimental Hypo- and Hyperthyroidism Induced by Propyl Thiouracil (PTU) and L-Thyroxine

ABSTRACT

Objective: This study aimed to explore the effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on the lipid peroxidation and glutathione levels, and the activities of antioxidant system in the rat hippocampus. **Material and Methods:** The study included 72 adult male Wistar albino rats which were grouped as follows: (1) control group (2) hypothyroidism group: induced by intraperitoneal injection of 10 mg/kg/day propylthiouracil (PTU) for 4 weeks; (3) hyperthyroidism group: induced by 4-week thyroxine injection (0.3 mg/kg/day). The levels of lipid peroxidation, glutathione (GSH), antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR) in the hippocampus of rats with hypo- and hyperthyroidism were examined using ELISA techniques. **Conclusion:** It can be said that TH disorder may affect cognitive performance by causing some changes in the antioxidant defense system of the hippocampus. **Keywords:** Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Propylthiouracyl, L-thyroxine, Hippocampus, Antioxidant enzyme systems.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Bilal Cem LİMAN, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

E-mail: limanb@erciyes.edu.tr

Bu makaleye atıf yapmak için / Cite this article: Liman, B. C., Liman, N., Tekeli, M. Y., Ergen, E & Kavraal, U. K. (2022). Propil Tiyourasil (PTU) ve L-tiroksin ile oluşturulan deneysel hipo- ve hipertiroidizmde erişkin sıçanların hipokampusünde doku lipid peroksidasyonu, glutasyon ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine araştırmalar. *BAUN Sağ Bil Derg, 11(Supplement 1): 22-28.*

<https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1149397>



BAUN Sağ Bil Derg, OPEN ACCESS <https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikler, mitokondriyal solunum üzerine bilinen etkileri nedeniyle in vivo hücrel oksidatif stresin ana fizyolojik modülatörlerindendir (Mates ve ark., 1999; Yılmaz ve ark., 2003). Son yıllarda tiroid hormon bozukluğunun farklı beyin bölgelerinde antioksidan savunma sisteminde değişiklikler oluşturduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin propil tiourasil (PTU) ile indüklenen hipotiroidili sıçanlarda oksidatif stresin arttığı ve öğrenme yeteneğinin bozulduğu (Pan ve ark., 2012) ve hipokampal doku hasarı mekanizmalarının artmış oksidatif stres kaynaklı apoptoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2014).

Tiroid hormonu oksidan gibi davranarak DNA hasarı oluşturabilir (Dobrzynska ve ark., 2004; Venditti ve di Meo, 2006). Hidrojen peroksit, tiroid hormon biosentezi için gerekli bir faktördür. Tiroid bezinde NADPH oksidaz (NOX) ailesine ait oksidaz 1 (DUOX1) ve 2 (DUOX2) tarafından üretilir (Leto ve ark., 2009; Rigutto ve ark., 2009). H₂O₂ tiroid hormon sentezi için anahtar enzim olan tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesi için gereklidir. Demir TPO'da mevcut olduğundan ve H₂O₂ de TPO aktivitesi için vazgeçilmez olduğundan tiroid bezi, belirli koşullar altında aşırı miktarda Fe²⁺ veya H₂O₂ veya her ikisine maruz kalabilir ve bu da ek Fenton reaksiyonu ve dolayısıyla oksidatif hasar için uygun koşullar yaratabilir. Tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid bezinde H₂O₂ üretiminde rol oynar (Brent, 2011; Hwang ve ark., 2017). Artmış kan TSH konsantrasyonunun eşlik ettiği herhangi bir koşulda, artan H₂O₂ üretimini artan serbest radikal özellikle hidroksil radikal (OH•) oluşumu izler (KarbownikLewińska ve Kokoszko-Bilska, 2012). Bu çalışmada PTU ve L-tiroksin verilerek oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizmin hipokampüsde şekillendirdiği antioksidan enzimlerin düzeylerindeki değişikliklerin düzeyleri belirlendi. PTU verilerek hipotiroidizm ve L-tiroksin uygulanarak hipertiroidizm oluşturulan sıçanların hipokampüslerinde lipid peroksidasyon düzeyleri ile oksidatif strese karşı enzimatik ve peptid savunma sistemlerinin önemli bileşenleri olan antioksidatif enzimlerden katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz (GSH)'in düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney hayvanları ve grupların oluşturulması

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden alınan 72 adet 39 günlük erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar her bir kafeste 5 hayvan olacak şekilde 3 gün süreyle herhangi bir uygulama yapılmaksızın laboratuvar koşullarına adapte olmaları için bekletildi. Takiben her bir grupta 28 hayvan olacak şekilde rasgele 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol grubu): Serum fizyolojik uygulanan grup. Grup 2 (Hipotiroidli

grup): 6-n- (PTU) verilen grup Grup 3 (Hipertiroidli grup): L-tiroksin verilen grup Kontrol grubu hayvanlara 100 ml'inde 1 ml 0.1 N NaOH içeren serum fizyolojik solüsyonu her bir hayvana 1 ml olacak şekilde 28 gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı. Hipotiroidizm oluşturmak üzere her bir hayvana 10 mg/kg canlı ağırlık/gün hesabıyla PTU 0.1 N NaOH'de çözülürdü ve takiben intraperitoneal olarak enjekte edildi (Yang ve ark. 2018). Hipertiroidizm oluşturmak amacıyla da 6 mg L-tiroksin 1 ml 0.1 N NaOH içinde çözülürdüktan sonra total hacim 100 ml'ye tamamlandı ve hayvanlara 0,3 mg/kg/gün hesabıyla intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı (Moğulkoç ve ark., 2006).

Deney gruplarındaki enjeksiyon süreleri kontrol grubunda olduğu gibi 28 gün olarak belirlendi. Her bir gruptaki hayvanlar 3 günde bir tartılarak canlı ağırlık artışları hesaplandı ve buna göre de PTU ve L-tiroksin dozları artırıldı. Denemeler süresince gruplardaki bütün sıçanlar musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi.

Kan örneklerinin alınması ve uygulanan analizler

Denemelerin sonunda tüm gruplardaki sıçanların periferik kanlarında TSH, total triiyodotronin (T3) ve tiroksin (T4) hormon düzeylerini düzeylerini belirleyebilmek için öncelikle kan örnekleri alındı. Kan örneği alın sürecinde hayvanlar ketamin (100 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg)'in intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi edildi ve hayvanların kalbinden plazma ayrıştırıcı tüpler ve serum ayrıştırıcı tüpler içine kan örnekleri alındı. Serum ayrıştırıcı tüpler içine alınan kan örnekleri 1800g'de 10 dakika süre ile plazma ayrıştırıcı tüpler içine alınan kan örnekleri ise 2000g'de 15 dak. süre ile santrifüj edildi ve elde edilen plazma ve serum örnekleri ependorflar içine paylaştırıldıktan sonra ölçüm yapılacak güne kadar saklanmak üzere -80 °C'deki dondurucuya kaldırıldı.

Doku lipid peroksidasyonu, glutatyon ve antioksidan enzim düzeylerinin belirlenmesinde kullanılacak doku örneklerinin alınması

Enzim düzeylerinin belirlenmesi için her bir deney grubundan 8'er hayvan anestezi altına alınıp beyin örnekleri kafatasından çıkarıldıktan sonra yeterli doku ekstraktı elde edebilmek için sağ ve sol hipokampüs birlikte beyinden ayrılarak fosfat tampon solüsyonu (fosfat buffer salin, PBS, pH:7.4) ile yıkandı. Takiben dokular önce sıvı azotta donduruldu ve ardından da -80 °C'deki dondurucuya kaldırıldı.

Her bir gruba ait hayvanlardan elde edilen doku ekstraktlarında tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve antioksidan enzim düzeyleri (SOD, CAT, GPX, GR) ticari ELISA kitleri kullanılarak firma tarafından önerilen prosedüre göre analiz edildi.

İstatistiksel analiz

ELISA ile elde edilen verilerin istatistik analizleri SPSS paket programında yapıldı. Tüm gruplara ait değerler arasında Lipid peroksidasyon ve GSH düzeyleri ile enzimlerin düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için parametrik testlerden Tek yönlü varyans analizi testi (ANOVA), farklılığın

hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post hoc Tukey testi uygulandı.

Araştırmanın etik yönü

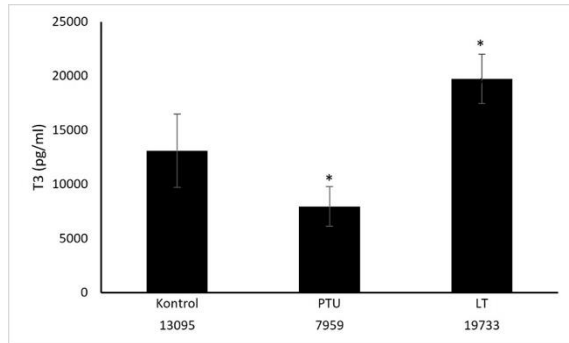
Mevcut araştırma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 16.08.2017 tarihli 17/072 sayılı etik kurul kararı izni ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Kan örneklerinde T3, T4 hormon ve TSH hormon düzeyleri: Çalışmada hayvanlarda hipotiroidi ve hipertiroidi oluşturulup oluşturulmadığını belirlemek amacıyla alınan kan örneklerinde T3, T4 hormon ve TSH hormon düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edildi. Bu değerler aşağıdaki Tablo 1, 2, 3 ve Şekil 1, 2 ve 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda T3 hormon düzeyleri.

Gruplar	T3 hormon düzeyleri (pg/ml) X ± SE
Kontrol	13095±3396.5
Hipotiroid	7959±1823.1
Hipertiroid	19733±2263.1

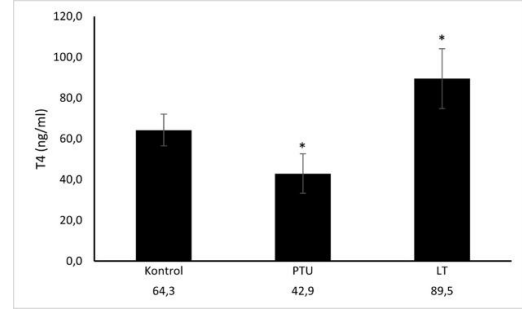


Şekil 1. T3 hormon düzeyleri.

*: Kontrolle kıyaslandığında p<0.05)
Oneway ANOVA ve post-hoc Tukey testi.

Tablo 2. Kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda T4 hormon düzeyleri.

Gruplar	T4 hormon düzeyleri (ng/ml) X ± SE
Kontrol	64.3±7.75
Hipotiroidi	42.9±9.71
Hipertiroidi	89.5±14.64

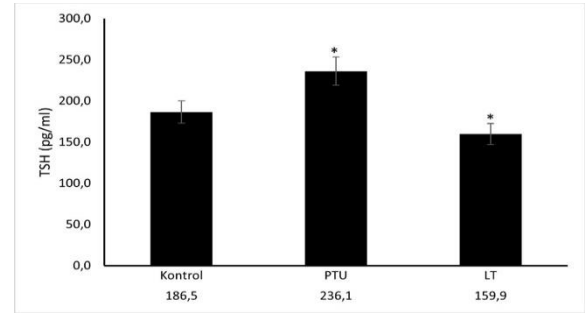


Şekil 2. T4 hormon düzeyleri.

*: Kontrolle kıyaslandığında p<0.05.
One way ANOVA post-hoc Tukey testi.

Tablo 3. Kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda TSH hormon düzeyleri

Gruplar	TSH hormon düzeyleri (pg/ml) X ± SE
Kontrol	186.5±13.5
Hipotiroidi	236.1±17.1
Hipertiroidi	159.9±12.7

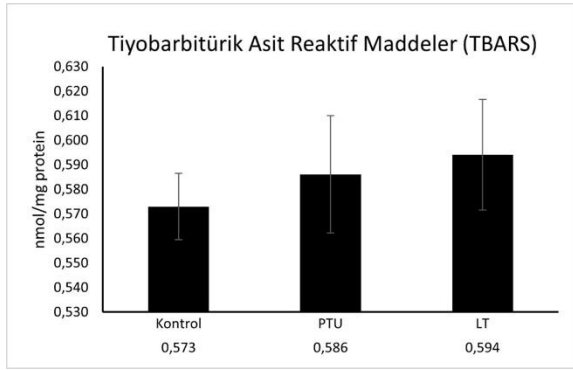


Şekil 3. TSH hormon düzeyleri.

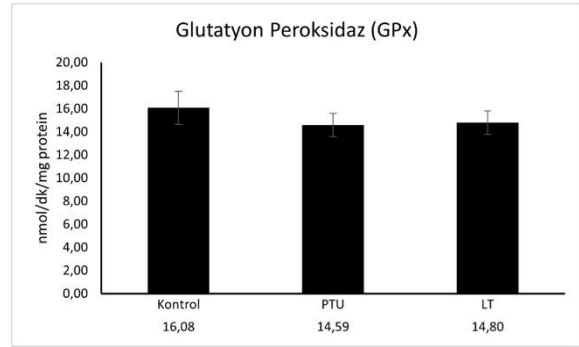
*: Kontrolle kıyaslandığında p<0.05.
Oneway ANOVA post-hoc Tukey testi.

Doku Lipid Peroksidasyon, Glutasyon ve Antioksidan Enzim Düzeyleri

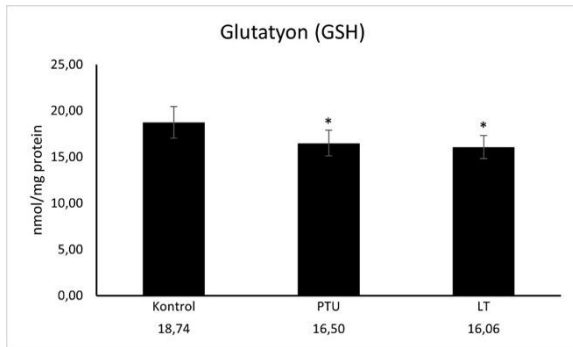
Sıçanların hipokampuslerinde oksidatif stresin önemli bir belirteci olan lipid peroksidasyon düzeyleri ile oksidatif strese karşı enzimatik ve peptid savunma sistemlerinin önemli bileşenleri olan antioksidatif enzimlerden CAT, (GPx) ve GR'ın aktiviteleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Analiz sonuçları değerlendirildiğinde hipotiroid ve hipertiroidli ratların hipokampus örneklerinde glutasyon düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve gruplar arası farklılıkların önemli olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Ayrıca hipotiroidi oluşturulan ratların hipokampus örneklerinde SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve gruplar arası farklılıkların önemli olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).



Şekil 4. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizm gruplarında tiyobarbitürük asit reaktif maddeler (TBARS) düzeyleri.

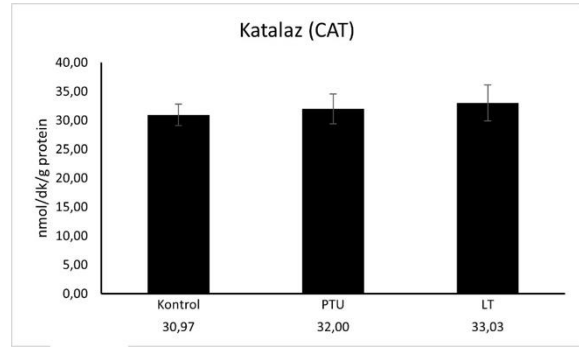


Şekil 7. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizm gruplarında glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri

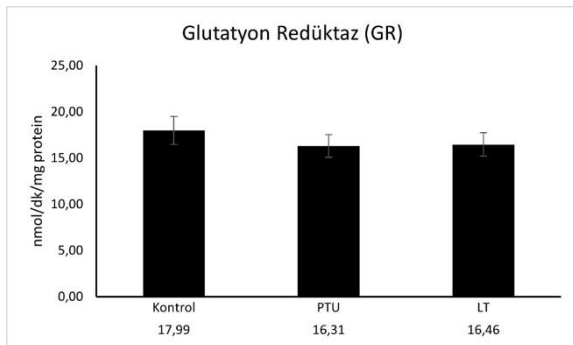


Şekil 5. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizm gruplarında glutatyon (GSH) düzeyleri.

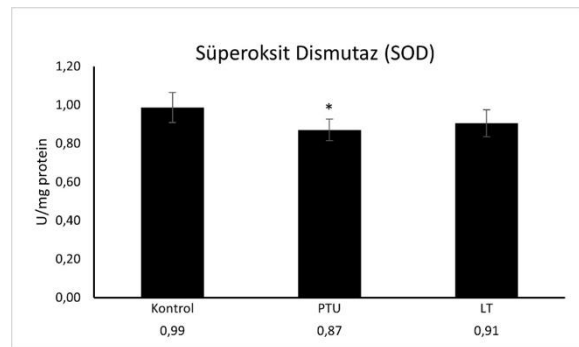
* $p \leq 0.05$ kontrolle kıyaslandığındaki önemliliği göstermektedir.



Şekil 8. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizm gruplarında katalaz (CAT) düzeyleri.



Şekil 6. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidizm ile hipertiroidizm gruplarında glutatyon redüktaz düzeyleri.



Şekil 9. Kontrol, Propil tiourasil (PTU) ve L-tiroksin (LT) verilerle oluşturulan deneysel hipotiroidi ile hipertiroidi gruplarında süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri.

* $p \leq 0.05$ kontrolle kıyaslandığındaki önemliliği göstermektedir.

TARTIŞMA

Çalışmada (PTU) verilerek hipotiroidizm oluşturulan ve L-tiroksin verilerek hipertiroidizm oluşturulan sıçan modelinde, oksidatif stresin önemli bir belirteci olan lipid peroksidasyon düzeyleri (TBARS) ile oksidatif strese karşı enzimatik ve peptid savunma sistemlerinin önemli bileşenleri olan antioksidatif enzimlerden (CAT), GPx) ve GR'nin hipokampus dokusundaki düzeylerinin değişip değişmediği araştırıldı. Hipotiroidizmin ve hipertiroidizmin oluşup oluşmadığını belirlemek amacıyla hormon ölçümleri yapıldı. Sonuçlar PTU ile indüklenmiş hipotiroidizm oluşturulan sıçanlarda yapılan önceki çalışmaların sonuçları (Hang ve ark., 2005; Hidayat ve ark., 2019) ile örtüşmekte olup, çalışmamızda primer hipotiroidizmin başarıyla oluşturulduğunun kanıtıdır. Hipertiroidili sıçanlarda ise total T3 ve T4 değerleri kontrol ve hipotiroidi gruplarından önemli ölçüde yüksek, TSH düzeyleri ise bu gruplardan önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular da L-tiroksin'in hipertiroidizmi şekillendirdiğini göstermektedir (Charles, 2018; Yang ve ark., 2018). Serum hormon düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda hipotiroidizmi indüklemek için kullanılan PTU'nun T3 ve T4 hormon düzeylerini düşürerek ve TSH düzeyini arttırarak tiroid bezinin aktivitesini değiştirdiğini ve böylece hipotiroidizme neden olduğunu (Elkalawy ve ark., 2013; Soukup ve ark., 2001), LT ise T3 ve T4 hormon düzeylerini arttırarak ve TSH düzeyini düşürerek tiroid bezinin aktivitesini değiştirdiğini ve böylece hipertiroidizme neden olduğunu doğrulamaktadır (Charles, 2018).

Lipid peroksidasyonu, ROS ailesinin farklı radikal ve radikal olmayan üyeleri tarafından veya farklı dokularda çeşitli ajanlar tarafından önceden oluşturulmuş lipid hidropersitlerin katalitik ayrışmasıyla tetiklenen ve teşvik edilen benzersiz bir oksidatif hasar modudur (Fukai ve ark., 2001; Niki ve ark. 2005; Sinet ve Ceballos-Picot, 1992 Malondiladehid (MDA)'nın miktar tayini için en yaygın olarak kullanılan test, TBARS testidir (Marnett 1999). MDA, 532-535 nm'de ölçülen pembe bir kromojen (TBARS) oluşturan tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girer (Trevisan ve ark., 2001). Çalışmamızda, TBARS düzeylerinin hipo- ve hipertiroidili sıçanların hipokampuslerinde kontrol grubuna göre hafif yükselmiş olduğu, ancak gruplar arasında önemli bir farklılığın bulunmadığı tespit edildi. Cano-Europa ve ark. (2008), kontrol, hipotiroidili ve T4 ile tedavi edilen hipotiroidili gruptaki sıçanların serebellum, striatum ve motor kortekste lipid peroksidasyon düzeylerinin farklılık göstermediğini, ancak ilginç bir şekilde, kontrol grubu lipid peroksidasyon değerlerine göre 3 haftalık metimazol uygulanarak hipotiroidi oluşturulan sıçanların hipokampusünde (%417) ve amigdalasında (%287) önemli bir artış olduğunu, tedavi grubunda ise kontrol grubu değerlerine dönüş olduğunu göstermişlerdir. Çalışma bulgularımız Cano-Europa

ve ark. (2008)'nın bulgularıyla çelişmektedir. Bunun nedeni bizim çalışmamızda hipotiroidizmi indüklemek için PTU 57 kullanmamız, Cano-Europa ve arkadaşlarının (2008)'nin ise metimazol kullanmaları olabilir. Sunulan çalışmada hipo- ve hipertiroidizmin hipokampusdeki SOD aktivitesi üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmamızın ELISA analiz sonuçları hipotiroidi oluşturulan sıçanların hipokampus örneklerinde SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ($p<0,05$) göstermektedir. Oktay ve ark. (2017) hipotiroidili sıçanların beyinlerinde SOD enzim aktivitesinin azaldığını, hipertiroidili sıçanlarda ise kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hipotiroidili sıçanların hipokampusünde azalmış SOD aktivitesinin saptanması tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak hipokampusün antioksidan SOD enzim aktivitesinin düştüğünün önemli bir kanıtıdır. Antioksidan enzimlerden bir diğeri demir içeren bir hemoprotein olan CAT temel olarak peroksizomlarda tarafından sentezlenir. Mitokondriyonlarda oluşan süperoksit radikalleri ilk olarak Mn-SOD (SOD 2) ve GPx enzimleri tarafından yok edilir. Ancak önemli bir miktar H_2O_2 mitokondriden ayrılarak sitosole geçer. CAT sitosole geçen H_2O_2 su ve oksijene dönüştürür (Radi ve ark., 1991). ELISA analiz sonuçları hipokampusde CAT enzim düzeylerinin değişmediğini gösterdi. GSH sistemi vücuttaki oksidatif strese karşı en önemli endojen savunma sistemidir. Çalışmada sadece indirgenmiş GSH düzeyleri belirlendi. Hipotiroid ve Hipertiroidli ratların hipokampus örneklerinde glutatyon düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve gruplar arası farklılıkların önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim hipokampus için geçerli olan bulgularımıza benzer olarak Oktay ve ark. (2017), hipo-ve hipertiroidili sıçanların beyinlerinde GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmamız bulguları diğer nörolojik hastalıklarda bildirilenlere (Dringen ve ark., 2000; Dwivedi ve ark., 2020; Wu ve ark. 2004; Zhu ve ark., 2006) benzer olarak tiroid bezinin fonksiyonel bozukluklarında da hipokampusde GSH eksikliğinin oluştuğunu göstermektedir.

SONUÇ

PTU ve L-tiroksin kullanılarak oluşturulan deneysel hipo-ve hipertiroidili sıçan modelinde hipokampusde lipid peoksidasyon düzeyinin yüksek oranda oluşmadığı, ancak vücuttaki oksidatif strese karşı en önemli endojen savunma sisteminlerinden GSH düzeylerinin ve SOD'un aktivitesinin değiştiği saptanmış olup, bu da tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı bellek ve öğrenme yetersizliklerinde bu moleküllerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Plan, tasarım: BCL, NL; **Gereç, yöntem ve veri toplama:** BCL, NL, MYT; EE, UKK; **Veri analizi ve yorum:** BCL; **Yazım ve eleştirel değerlendirme:** BCL, NL.

Finansal Destek

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP2017) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Brent, G.A. (2011). Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation* 122: 3035-3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.
- Cano-Europa, E., Pérez-Severiano, F., Vergara, P., Ortiz-Butrón, R., Ríos, C., Segovia, J., Pacheco-Rosado, J. (2008). Hypothyroidism induces selective oxidative stress in amygdala and hippocampus of rat. *Metabolic Brain Disease* 23: 275-287. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9099-0>.
- Charles, H.E. (2018). Hypothyroidism can be given between meals with similar effectiveness at various times of the day. *Clinical Thyroidology* 30: 456-459. <https://doi.org/10.1089/ct.2018;30.456-459>
- Dobrzynska, M.M., Baumgartner, A., Anderson, D. (2004). Antioxidants modulate thyroid hormone-andnoradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis* 19: 325-330. <https://doi.org/10.1093/mutage/geh037>
- Dringen, R., Gutterer, J.M., Hirrlinger, J. (2000). Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *European Journal of Biochemistry* 267: 4912-4916. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01597.x>
- Dwivedi, D., Megha, K., Mishra, R., Mandal, P.K. (2020). Glutathione in Brain: Overview of its conformations, functions, biochemical characteristics, quantitation and potential therapeutic role in brain disorders. *Neurochemical Research* 45: 1461-1480.
- Elkalawy, S., Abo-Elmour, R., El, D.D., Yousry, M. (2013). Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *Egypt J Histology* 36: 92-102. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac>
- Fukai, T., Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidans and Redox Signaling* 15: 1583-1606. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>
- Guo, Y., Wan, S., Zhong, X., Zhong, M.K., Pan, T.R. (2014). Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents the oxidative stress and apoptosis in hippocampus of hypothyroid rats. *Neuroendocrinology Letters* 35: 684-690.
- Hang, X.W., Yang, R.I., Zhao, Z.Y., Ji, C., Yang. (2005) Mechanism for apoptosis of hippocampus neuron induced by hypothyroidism in perinatal rats. *Journal of Zhejiang University, Medical sciences* 34: 298-303. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2005.04.003>
- Hidayat, M., Khaliq, S., Khurram, A., Lone, K. (2019). Protective effects of melatonin on mitochondrial injury and neonatal neuron apoptosis induced by maternal hypothyroidism. *Melatonin Research*, 2: 42-60. <https://doi.org/10.32794/mr11250040>
- Hwang, J.H., Kang, S.Y., Kang, A.N., Jung, H.W., Jung, C., Jeong, J.H., Park, Y.K. (2017). MOK, a pharmacopuncture medicine, regulates thyroid dysfunction in L-thyroxin-induced hyperthyroidism in rats through the regulation of oxidation and the TRPV1 ion channel. *BMC Complement Alternative Medicine*, 17: 535. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2036-1>
- Karbownik-Lewińska, M., Kokoszko-Bilska, A. (2012). Oxidative damage to macromolecules in the thyroid- experimental evidence. *Thyroid Research*, 5: 25. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-25>
- Leto, T.L., Morand S., Hurt, D., Ueyama, T. (2009). Targeting and regulation of reactive oxygen species generation by Noxfamily NADPH oxidases. *Antioxidans and Redox Signaling*, 11: 2607- 2619.
- Marnett, L.J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, 424: 83-95.
- Mates, J.M., Perez-Gomez, C., Castro, I.N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry* 32: 595-603 [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00075-2)
- Mogulkoç, R., Baltacı, A.K., Öztekin, E., Aydın, L., Sivrikaya, A. (2006). Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. *Life Science*, 79: 311-315. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.009>
- Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., Noguchi, N. (2005). Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338: 668-376. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.072>
- Oktay, S, Uslu L, Emekli N. (2017). Effects of altered thyroid states on oxidative stress parameters in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28: 159-165.
- Pan, T.R., Zhong, M.K., Zhong, X., Zhang, Y.Q., Zhu, D. (2012). Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine*, 43:434-439. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9801-1>
- Radi, R., Turrens, J.F., Chang, L.Y., Bush, K.M., Crapo, J.D., Freeman, B.A. (1991). Detection of catalase in rat heart mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 266: 22028-22034.

- Rigutto, S., Hoste, C., Grasberger, H., Milenkovic, M., Communi, D., Dumont, J.E., Corvilain, B., Miot, F., De Deken, X. (2009). Activation of dual oxidases Duox1 and Duox2: differential regulation mediated by camp-dependent protein kinase and protein kinase C-dependent phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 284: 6725–6734.
- Sinet, P.M. and Ceballos-Picot, I. (1992). Free Radicals in the Brain. *Springer Verlag*, Berlin, 91-98.
- Soukup, T., Zacharová, G., Smerdu, V., Jirmanová I. (2001). Body, heart, thyroid gland and skeletal muscle weight changes in rats with altered thyroid status. *Physiological Research*, 50: 619–626.
- Trevisan, M., Browne, R., Ram, M., Muti, P., Freudenheim J., Carosella, A.M., Armstrong, D. (2001). Correlates of markers of oxidative status in the general population. *American Journal of Epidemiology*, 154:348-356.
- Venditti, P., Balestrieri, M., Di Meo, S., De Leo, T. (1997). Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*, 155: 151-157.
- Yilmaz, S., Ozan, S., Benzer, F., Canatan, H. (2003). Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochemistry & Function*, 21: 325-330. <https://doi.org/10.1002/cbf.1031>
- Wu, G., Fang Y.Z., Yang, S., Lupton, J.R., Turner, N.D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *Journal of Nutrition*, 134: 489–492. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>
- Yang, J., Yi, N., Zhang J., et al. (2018). Generation and characterization of a hypothyroidism rat model with truncated thyroid stimulating hormone receptor. *Scientific Report*, 8: 4004. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22405-7>
- Zhu, Y., Carvey, P.M., Ling, Z. (2006). Age-related changes in glutathione and glutathione related enzymes in rat brain. *Brain Research*, 1090: 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.063>