

**Hipotiroidi Oluşturulan Ratlarda Borun Tiroid
Fonksiyonları ve Biyokimyasal Parametreler
Üzerine Etkisinin Araştırılması**

Fahriye KAN
Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

Tez No: 2022-002
Afyonkarahisar

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**Hipotiroidi Oluşturulan Ratlarda Borun Tiroid Fonksiyonları ve
Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması**

**Hazırlayan
Fahriye KAN**

**Danışman
Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT**

Tez No: 2022-002

Afyonkarahisar

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No:
“20.SAĞ.BİL.13”**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya Anabilim Dalı'nda** Fahriye KAN tarafından hazırlanan “Hipotiroidi Oluşturulan Ratlarda Borun Tiroid Fonksiyonları ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması” adlı tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca 08/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir

Başkan

Prof. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU

Üye

Prof. Dr. Miyase ÇINAR

Üye

Prof. Dr. Sinan İNCE

Üye

Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

Üye

Doç. Dr. Damla ARSLAN ACARÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım

Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

22/02/2022

Fahriye KAN

ÖZET

Hipotiroidi Oluşturulan Ratlarda Borun Tiroid Fonksiyonları ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması

Hipotiroidi çoğu zaman iyot yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan sağlık sorunudur. Borun tiroid hormonlarının düzeyini etkileyen çalışmalar borun iyot benzeri bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hipotiroidi oluşturulan ratlarda borun tiroid hormonları ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmada 49 adet Wistar Albino cinsi erkek rat yedi gruba ayrıldı (Kontrol (K), hipotiroidi (H), 10 mg/kg bor (B10), 20 mg/kg bor (B20), hipotiroidi + 10 mg/kg bor (HB10), hipotiroidi + 20 mg/kg bor (HB20) ve Tedavi (T)). İlk üç haftalık süreçte hipotiroidizm oluşturulmak amacıyla dört grubun (H, HB10, HB20 ve T) içme suyuna 0,05 mg/kg dozunda propiltiourasil (PTU) içeren Propycil® hergün taze olarak eklendi. Hipotiroidi oluşturulan gruplara sonraki üç haftalık süreçte sırasıyla 10 mg/kg (B10 ve HB10), 20 mg/kg (B20 ve HB20) bor ve tedavi grubuna 10 mg/kg Euthyrox® (Levotroksin) gastrik gavaj yoluyla verildi. Ratlardan altı haftanın sonunda ketamin/ksilazin anestezi altında önce kalpten kan alındı ve daha sonra tiroid dokuları çıkarılarak % 10'luk formol içerisinde alındı. Serumdan tiroit hormon (sT3, sT4, TSH, TT3, TT4) analizleri ve diğer biyokimyasal ölçümler (ALT, AST, ALP, protein, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserit ve glukoz) spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi. Ayrıca tiroit bezi dokusu histopatolojik yönden incelendi.

Çalışmada elde edilen bulgulara göre hipotiroidi oluşturulan gruplarda TSH düzeyi kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Serum sT3 düzeyi B10 grubunda kontrol grubuna göre kıyaslandığında artış olduğu görüldü ($p<0.05$). AST, ALT, ALP aktiviteleri kontrole göre hipotiroidi grubunda yüksek bulundu ve hipotiroidi oluşturulup bor verilen gruplarda (HB10 ve HB20) ise bu enzimlerin aktiviteleri kontrole yakın değerlere geriledi. Üre düzeyi kontrol grubuna göre kıyaslandığında B10 grubunda artış gözlemlendi ($p<0.05$). Kolesterol düzeyinin kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre bor verilen gruplarda azaldığı belirlendi ($p<0,05$). Hipotiroidi oluşturulan rat gruplarında sodyum iyot simportörü (NIS) immünoreaktivitenin yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç olarak ratlarda yükselen AST ve ALP aktivitelerinin bor verilerek düştüğü görüldü. Kolesterol seviyesinde tüm bor verilen gruplarda azalmanın görülmesi borun lipit emilimi ve karaciğerdeki kolesterol sentezi üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmada borun sT4, TT3, TT4 ve TSH üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen sT3 üzerinde arttırıcı bir etkisi gözlemlendi. Ölçülen serum hormon düzeyleri borun tiroit bezi üzerindeki etkisinin anlaşılmasında yeterli değildir ve borun tiroit üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için moleküler düzeyde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyokimyasal parametreler, Bor, Hipotiroidi, Histopatoloji, Rat

SUMMARY

Investigation of the Effect of Boron on Thyroid Functions and Biochemical Parameters in Hypothyroid induced-Rats

Hypothyroidism is often a health problem caused by iodine deficiency. Studies that affect the level of thyroid hormones of boron suggest that boron may have an iodine-like effect. In our study, the effects of boron on thyroid hormones and some biochemical parameters were investigated in rats with hypothyroidism.

In the study, 49 Wistar Albino male rats were divided into seven groups (Control (K), hypothyroidism (H), 10 mg/kg boron (B10), 20 mg/kg boron (B20), hypothyroid + 10 mg/kg boron (HB10)), hypothyroidism + 20 mg/kg boron (HB20) and Treatment (T)). Propylcil® containing 0.05 mg/kg propylthiouracil (PTU) was added to the drinking water of the four groups (H, HB10, HB20 and T) freshly every day in order to induce hypothyroidism during the first three weeks. In the next three weeks, groups with hypothyroidism were given 10 mg/kg (B10 and HB10), 20 mg/kg (B20 and HB20) boron, and to the treatment group 10 mg/kg Euthyrox® (Levotroxin) by gastric gavage, respectively. At the end of six weeks, blood was drawn from the heart under ketamine/xylazine anesthesia from the rats, and then the thyroid tissues were removed and taken into 10% formol. Thyroid hormone (fT3, fT4, TSH, TT3, TT4) analyzes and other biochemical measurements (ALT, AST, ALP, protein, urea, creatinine, cholesterol, triglyceride and glucose) from serum were performed by spectrophotometric method. In addition, thyroid gland tissue was examined histopathologically.

According to the findings obtained in the study, TSH level was found to be significantly higher in the hypothyroid groups compared to the control group ($p < 0.05$). An increase was observed in serum fT3 level in the B10 group when compared to the control group. ($p < 0.05$). AST, ALT, ALP activities were found to be higher in the hypothyroid group compared to the control, and hypothyroidism was formed and the activities of these enzymes decreased to values close to control in boron supplemented groups (HB10 and HB20). When the urea level was compared to the control group, it was determined that it increased in the B10 group ($p < 0.05$). It was determined that the cholesterol level decreased in the boron given groups compared to the control and hypothyroid groups ($p < 0.05$). It was determined that sodium/iodide symporter (NIS) immunoreactivity was high in rat groups with hypothyroidism.

As a result, it shows that the increased AST and ALP activities in the given rats decreased with boron administration. The decrease in cholesterol level in all boron given groups suggests that boron is effective on lipid absorption and cholesterol synthesis in the liver. In the study, although boron had no effect on fT4, TT3, TT4 and TSH, an increasing effect on fT3 was observed. Measured serum hormone levels are not sufficient to understand the effect of boron on the thyroid gland, and it was concluded that further studies at the molecular level are needed to understand the effects of boron on the thyroid gland.

Keywords: Biochemical parameters, Boron, Hypothyroidism, Histopathology, Rat

ÖNSÖZ

Tiroid bezinin sağlıklı olması vücudumuzdaki tüm sistemlerin doğru çalışması için çok önemlidir. Tüm dünyada sıklıkla karşılaşılan hastalıklardan biri olan hipotiroidi üzerine hazırladığım bu doktora tezimin en başından itibaren büyük bir özveriyle yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nalan Bayşu SÖZBİLİR'e, Biyokimya Anabilim Dalı hocalarımız Sayın Prof. Dr. Gülcan Erbil AVCI'ya, Prof. Dr. A. Fatih Fidan'a, Doç. Dr. Damla Arslan ACARÖZ'e, Arş. Gör. Dr. Barış DENK'e, her daim yanımda desteklerini esirgemeyen Anneme, Babama, eşim Ali KAN, çocuklarım M. Halil KAN ve Ahmet Berk KAN'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez boyunca hep desteklerini aldığım Sayın Prof. Dr. Sinan İNCE'ye ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih BOZKURT'a, Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL, Vet. Hek. Engin GÖKSEL'e, Vet. Hek. Muhammed Nasır BHAYA, Talat ERGÜN, Vildan Elif DOĞAN, Taha Ramazan ÇEŞİM'e ve manevi desteğini daima yanımda hissettiğim Huriye Endam GÖKSU'ya şükranlarımı sunarım. Doktora tezimi 20.SAĞ.BİL.13 nolu proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (BAPK) ve Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü değerli personeline teşekkürlerimi sunarım.

Fahriye KAN
Afyonkarahisar
2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER	vii
ÇİZELGELER	viii
RESİMLER	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1.1.Tiroid Bezi Yapısı ve Histolojisi	2
1.1.2.Tiroid Bezi Üzerine Etkili Olan Hormonlar	4
1.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	4
1.1.4. İyotun Biyolojik Özellikleri.....	6
1.1.5. İyotun Tiroid Bezi Tarafından Alınması	6
1.1.6. İyot Metabolizması	8
1.1.7. Tiroid Hormon Salınımının Kontrolü.....	9
1.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	10
1.1.9. Tiroid Hastalıkları.....	14
1.1.10. Tiroid Hastalıklarında Tanı.....	16
1.1.11. Bor ve Kaynakları.....	18
1.1.12. Borun Kullanım Alanları	18
1.1.13. Borun Metabolizması.....	19
1.1.14 Borun Tiroid hormonu ve Bazı Rutin Biyokimyasal Parametreler Üzerinde Etkileri.....	20
1.1.14.1. Tiroid Hormonu Üzerindeki Etkisi	20
1.1.14.2. Borun Bazı Rutin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri	21
2. MATERYAL ve METOT.....	31
2.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul Onayı	31
2.2. Rat Bor Diyeti Hazırlama.....	31
2.3. Çalışma Protokolü	32
2.4. Kan ve Tiroid Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	33

2.5. Tiroid Hormonları ve Biyokimya Parametrelerin Deneysel Yöntemleri	33
2.5.1. Tiroid Hormonlarının Ölçümü	33
2.5.1.1. Serbest T3 Düzeyinin Belirlenmesi	33
2.5.1.2. Serbest T4 Düzeyinin Belirlenmesi	35
2.5.1.3. Tiroid Stimulan Hormon (TSH) Düzeyinin Belirlenmesi.....	37
2.5.1.4. Total T3 Düzeyinin Belirlenmesi	40
2.5.1.5. Total T4 Düzeyinin Belirlenmesi.....	42
2.5.2. Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi	44
2.5.2.1. Serum ALT Aktivitesinin Belirlenmesi	44
2.5.2.2. Serum AST Aktivitesinin Belirlenmesi	45
2.5.2.3. Serum ALP Aktivitesinin Belirlenmesi	46
2.5.2.4. Serum Protein Düzeyinin Belirlenmesi.....	47
2.5.2.5. Serum Üre Düzeyinin Belirlenmesi	48
2.5.2.6. Serum Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi	50
2.5.2.7. Serum Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi.....	51
2.5.2.8. Serum Trigliserit Düzeyinin Belirlenmesi	52
2.5.2.9. Serum Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi	53
2.6. Histopatolojik Analiz.....	54
2.7. İstatistiksel Değerlendirme	55
3. BULGULAR	56
3.1. Tiroid Hormon Değerleri.....	56
3.2. Biyokimya Değerleri	57
3.3. Histopatolojik Bulguları	59
4. TARTIŞMA	63
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	70
6. KAYNAKLAR	71
7. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti-TPO: Antitiroid Peroksidaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMH: Bazal Metabolizma Hızı

DIT: Di-iodo-tirozin

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

ICCIDD: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MIT: Mono-iodo-tirozin

NIS: Sodyum/İyodür Simportörü

PTU: Propiltiourasil

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

T3:Tri-iyodo-tironin

T4: Tiroksin

TT3: Total T3

TT4: Total T4

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin

TPO: Tiroid Peroksidaz

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

UNİCEF: United Nations International Children's Emergency Fund

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 1.1. Tiroid Bezi Yapısı	4
Şekil 1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Sekresyonu	5
Şekil 1.3. NIS Çalışma Prensibi	8
Şekil 1.4. Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi	10
Şekil 2.1. sT3 Standart Eğrisi	35
Şekil 2.2. sT4 Standart Eğrisi	37
Şekil 2.3. TSH Standart Eğrisi	39
Şekil 2.4. TT3 Standart Eğrisi	41
Şekil 2.5. TT4 Standart Eğrisi	43

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge1.1: Tiroid Hormon Uyumsuzlukları	17
Çizelge 2.1: Bor Diyetinin Hazırlanması	31
Çizelge2.2. ALT Tayini İçin Numune Hazırlanışı	44
Çizelge 2.3. AST Tayini İçin Numune Hazırlanışı	46
Çizelge 2.4. ALP Tayini İçin Numune Hazırlanışı	47
Çizelge 2.5. Protein Tayini İçin K�r Standart ve Numune Hazırlanışı	48
Çizelge 2.6. Üre Tayini İçin Numune Hazırlanışı	49
Çizelge 2.7. Kreatinin Tayini İçin Numune Hazırlanışı	50
Çizelge 2.8. Kolesterol Tayini İçin Numune Hazırlanışı	51
Çizelge 2.9. Trigliserit Tayini İçin Numune Hazırlanışı	52
Çizelge 2.10. Glukoz Tayini İçin Numune Hazırlanışı	54
Çizelge 2.11. Histopatolojik Doku Takip Yöntemi	55
Çizelge 3.1. Tüm Gruplara ait sT3, sT4, TSH, TT3, TT4 Serum Ortalama Değerleri	58
Çizelge 3.2. ALT, AST ve ALP Biyokimya Ortalama Değerleri	59
Çizelge 3.3. Protein, �re, Kreatin, Kolesterol, Trigliserit, Glukoz Ortalama Değerleri	60
Çizelge 3.4. Tiroid Dokusu Histopatolojik Değişiklikler	61

RESİMLER

	SAYFA
Resim 1.1: Rat Tiroid Bezinin Önden Görünümü	3
Resim 3.1. Hematoksilen & Eosin ile Boyanmış Rat Tiroit Dokuları	62
Resim 3.2. Rat NIS Antikorları ile Boyanmış Rat Tiroit Dokuları	63

1. GİRİŞ

Hormonlar, Yunanca uyarma, canlandırma, harekete geçirme anlamına gelmektedir. Tıbbi bir terim olarak ise özelleşmiş belirli organ ve dokular tarafından çok az miktarlarda üretilen, spesifik hedef hücrelere ve dokulara fizyolojik etkiler yapan kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır. Hormonlar; peptit, polipeptit, protein, glikoprotein, aminoasit türevi olabileceği gibi steroid yapıda da olabilirler. Vücutta iç dengenin dış koşullara uyum içinde sürdürülmesi, büyüme, gelişme, üreme gibi önemli görevlerinin yanında enerji üretimi, kullanımı ve depo edilmesi gibi görevleri de vardır. Kendi başlarına etkilerini gösterebilecekleri gibi merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sistemi ile birlikte de etkilerini gösterebilirler. Endokrin bez tarafından kan ve doku sıvısına salınan hormonlar etki yapacakları doku hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptör molekülleri ile etkileşirler (Yılmaz, 1999; Bayşu Sözbilir ve Sözbilir, 2008).

Büyüme ve metabolizma başta olmak üzere hemen hemen tüm hücresel fonksiyonlarda önemli rol oynayan tiroid bezinin vücudun hormon üreten en büyük bezi olduğu bilinmektedir. Tiroid bezi, ön hipofiz bezi ve hipotalamus; hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini adı verilen kendi kendini düzenleyen bir devre içermektedir (Aygün 2020).

Tiroid bezi tarafından üretilen ana hormonlar tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'dir. Bu hormonların sentezi, hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH), ön hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH)'u uyarmasıyla gerçekleşir. TRH, TSH ve T4 uygun geri bildirim mekanizmasını ve homeostazı korumak için senkronize uyum içinde çalışırlar (Yılmaz, 1999; Aygün, 2020).

Tiroid hormon sentezi için gerekli element iyottur. İyot, ince bağırsakta emilen temel bir eser elementtir. İyot kaynakları arasında iyotlu sofrata tuzu, deniz ürünleri, deniz yosunu ve sebzeler bulunur. İyot alımı yetersizliğinde tiroid bezinin yetersiz çalışması sonucu tiroit hormon sentezi azalarak kretinizm, guatr, miksödem koması ve hipotiroidizm gibi bozukluklara sebep olabilirler. Hipotiroidizm, tipik olarak

bradikardi, soğuk intoleransı, kabızlık, yorgunluk ve kilo alımı olarak kendini gösterir. (Sorisky 2016; Núñez vd., 2017; Singh 2020)

Borun iyot benzeri bir etki gösterebileceğini Fort vd. (1999) Afrika peçeli kurbağa olarak bilinen *Xenopus laevis* türü kurbağaların kuyruk olgunlaşmasına olan etkisini araştırırken ifade etmişlerdir. Bu araştırmacılar düşük ve yeterli bor maruziyeti sonucunda kuyruk rezorpsiyonundaki değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Düşük düzeydeki bor ortamında gelişen larvalarda T3 seviyesinin, yeterli bor ilavesi ile 2,5 kat daha yüksek T3 seviyesine ulaştığını ifade etmişlerdir. Borla yetiştirilmiş larvaların kuyruk yüzgeci rezorpsiyon inhibisyonunu tersine çevirmesi borun tiroid ekseninde rol alabileceği ve T3'ün sentezinde önemli olabileceği vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda borun tiroid fonksiyonları ile bazı biyokimyasal parametreleri nasıl etkilediğine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan bu tez çalışması ile kontrollü bir şekilde hipotiroidi oluşturulan ratlarda borun tiroid fonksiyonları ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

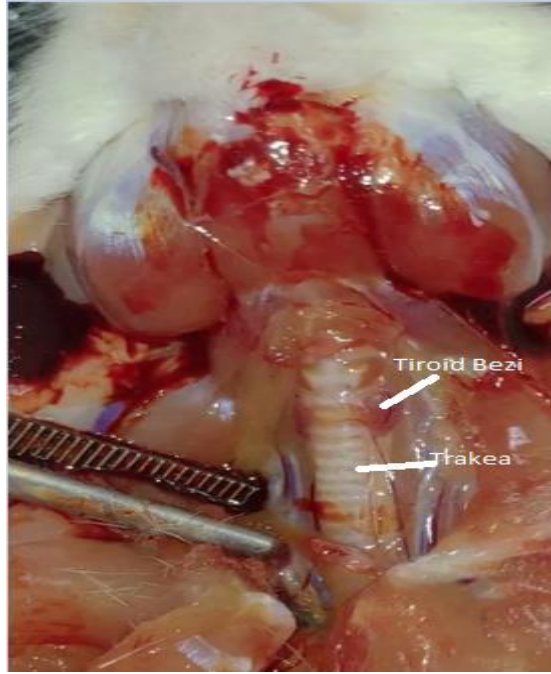
1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Histolojisi

Tiroid, insanlarda gırtlığın hemen altında, soluk borusunun ön yüzünde iki lob halinde olup bir isthmus (kıstak) adı verilen kıkırdak bir yapı ile bağlı iki lobdan oluşan endokrin bir bezdir (Resim 1.1). Loblar lobus dexter ve sinister olarak adlandırılır ve koni şeklinde tepesi yukarıda cartilago thyroidea'nın linea obliqua'sına, tabanı ise aşağıda trakea'nın 4. ve 5. kıkırdak halkaları hizasına kadar uzanır. Her bir lob yaklaşık 5x3x2 cm'dir (yükseklik, genişlik, derinlik) (Yılmaz, 1999).

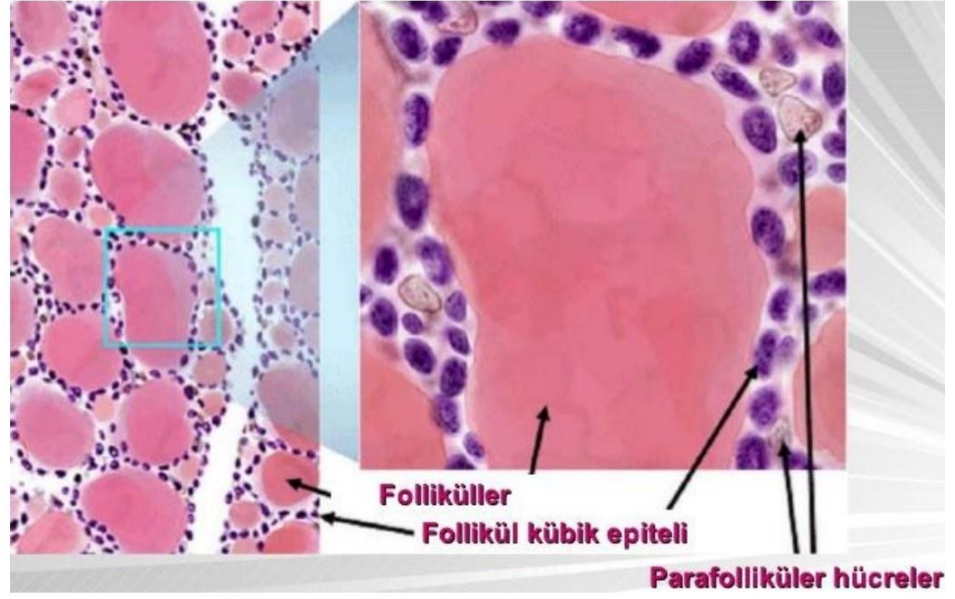
Tiroid bezi kan damarlarınca çok zengindir. Arteria karotis eksterna'dan ayrılan tiroid üst atardamarları ile arteria subklavia'dan ayrılan tiroid alt atardamarları olmak üzere tiroide başlıca dört atardamar gelir. Bunun yanı sıra diğer atardamarlardan köken alan dallar da beze gelir. Bu damarlar gittikçe incelen dallarla tiroidin her yerini ve foliküllerin çevresini çok sayıda kılcal damarlar halinde sarar. Tiroid

vücuda oranla çok küçük olmasına karşın kan akımı bakımından en zengin organlardan biridir. Bu organdan 4- 5 litre kan geçmektedir.(Sancak, 1999; Yılmaz, 1999).



Resim 1.1: Rat Tiroid Bezinin Önden Görünümü

Tiroid yapısı lümeni kolloid adı verilen jelatinöz bir madde içeren binlerce folikülden oluşmaktadır. Folikül çeperleri koloid salgılayan tek sıra kübik epitelyum hücreler ile sarılmıştır. Kolloidin başlıca ana maddesi tiroid hormonlarını da içeren ve glikoprotein yapısında olan tiroglobulin (TG)'dir. Kolloidin içerisinde ayrıca protein, karbonhidrat, albümin, nükleik asit, yağ ve benzeri maddeler de bulunmaktadır (Yılmaz, 1999). Foliküller arasında bağ doku içerisinde az sayıda epitelyum hücre kümeleri de bulunur ki bunlar parafoliküler veya C hücresi olarak adlandırılır. Parafoliküler hücreler, tiroid folikül hücrelerinden biraz daha büyük ve soluk renkli boyanırlar (Şekil 1.1). Hücreler kalsitonin hormonunun sentez ve salıverilmesinden sorumludurlar (Jungueira ve Carneiro, 2006).



Şekil 1.1. Tiroid Bezinin Yapısı (Gürsu, 2017)

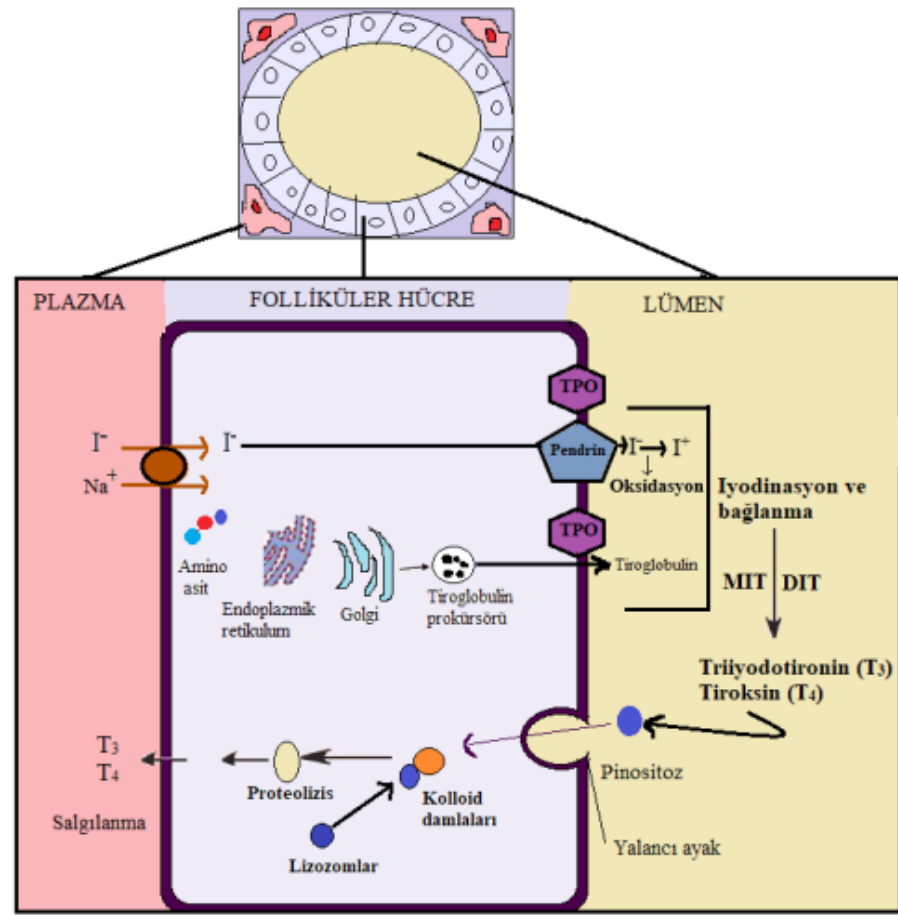
1.1.2. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Olan Hormonlar

Tiroid folikül hücreleri TSH etkisi altında tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. Tiroid bezi hipotalamustan TRH etkisiyle uyarılır ve tiroid hormonlarının yapımı ve salgılanması gerçekleşir (Greenspan, 2004). Ön hipofizden TSH salgılandıktan sonra tiroid foliküler hücrelerini tetraiyodotironin diğer adıyla tiroksin (T4) (%80) ve triiyodotironin (T3) (%20) salgılaması için uyarır. Tiroid hormonlarının sentezi; iyodür, TSH stimülasyonu ve tiroglobulin (TG) üzerindeki tirozin aminoasidinin kalıntılarının ortamda bulunmasına bağlıdır (Okuyucu ve Alaçam, 2012).

1.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonlarının sentez ve salınımının ilk aşaması tiroid hücrelerinin plazmadan iyodu aktif transport aracılığıyla alması ile başlar. Tiroid bezindeki folikül hücresi içinde bulunan Tiroid peroksidaz enzimi iyodun okside olmasına neden olur. Oksitlenen iyot, protein yapısında olan tiroglobulin molekülündeki tirozin aminoasitlerine bağlanır. İyodun tiroglobulin molekülünde bulunan tirozin aminoasitlerine bağlanması sonucu monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bu oluşan MİT ve DİT moleküllerinin birbirleri ile bağlanmaları sonucunda

T3 ve T4 meydana gelir. T3 ve T4 hormonları tiroglobulin molekülünün lümeninde kolloid halinde depo edilir (Şekil 1.2). Hormonların kana salınabilmesi için kolloidden pinositozla tekrar hücre içine alınması gereklidir. Ön hipofizden salgılanan TSH ile gelen uyarılara verilecek yanıt için tiroglobulin yıkımı sonucu T3 ve T4 serbest halde dolaşıma geçer. Dolaşımda %90 T4 ve %10 T3 bulunur. T4 dolaşıma salındığında, deiyodinasyon süreci ile T3'e dönüşebilir. Tiroid hormonlarının tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ve diğer plazma proteinlerine bağlanarak hedef hücrelere taşınır. (Değerli ve Bozfakiroğlu, 2002; Greenspan, 2004; Mariotti ve Beck-Peccoz, 2021).



Şekil 1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Sekresyonu (Aygün, 2020)

1.1.4. İyotun Biyolojik Özellikleri

İyot, Fransız kimyacı Bernard Courtois tarafından 1811'de bulunan periyodik tabloda halojenler grubunun en az reaktif olan bir elementidir. İsmi, iyodun gaz halindeki rengi olan menekşe-mor manasına gelen Yunanca "iodes"den almıştır (Swain, 2005; Newsome ve Hickmen, 2010). Courtois 1811'de Napolyon'un ordusu için barut üretirken deniz yosunu külünden çıkan menekşe rengi bir buhar olarak iyotu keşfetti. Gay-Lussac onu yeni bir element olarak tanımladı ve Yunanca "mor" anlamına gelen iyot olarak adlandırdı. İyot, 1895 yılında Baumann tarafından tiroid bezinde bulunmuştur (Baumann, 1896). Marine ve Kimball 1917 yılında tiroid büyümesinin (guatr) iyot eksikliğinden kaynaklandığını ve iyot takviyesi ile önlenebileceğini göstermişlerdir (Marine ve Kimball, 1917).

Tiroid hormonlarının üretiminde çok önemli yeri olan iyotun yeterli miktarda vücuda alınması gereklidir. İyot, bazı besin kaynaklarında doğal olarak bulunur ancak vücudun kendi kendine üretemediği bir elementtir. İyotun gıdasal kaynakları arasında iyotlu tuz, deniz ürünleri, süt ürünleri, tahıllar, patates ve bazı ilaçlar bulunmaktadır. Diyetle alınan iyotun dışında tiroid bezi ya da periferel dokulardaki tiroid hormonlarının deiyodasyonu ile de açığa çıkan iyot da bir diğer önemli iyot kaynağıdır (Yılmaz, 1999).

Dünya Sağlık Örgütü, UNİCEF ve "International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders" (ICCIDD) (1994)'ın önerdiği günlük iyot alımı erişkinlerde 150-299 µg'dır. Günlük alınması gereken iyot miktarının %90'ı gıdalardan, % 10'luk kısmı da içme suyundan karşılanmaktadır. Vücuda alınan iyotun % 50'lik kısmı önce iyon şeklinde barsaklar tarafından emilir. Serumda proteine bağlı olarak taşınır ve serbest iyon şeklinde tiroid bezinde depolanır (Dumont vd., 2005; Noyan, 2005).

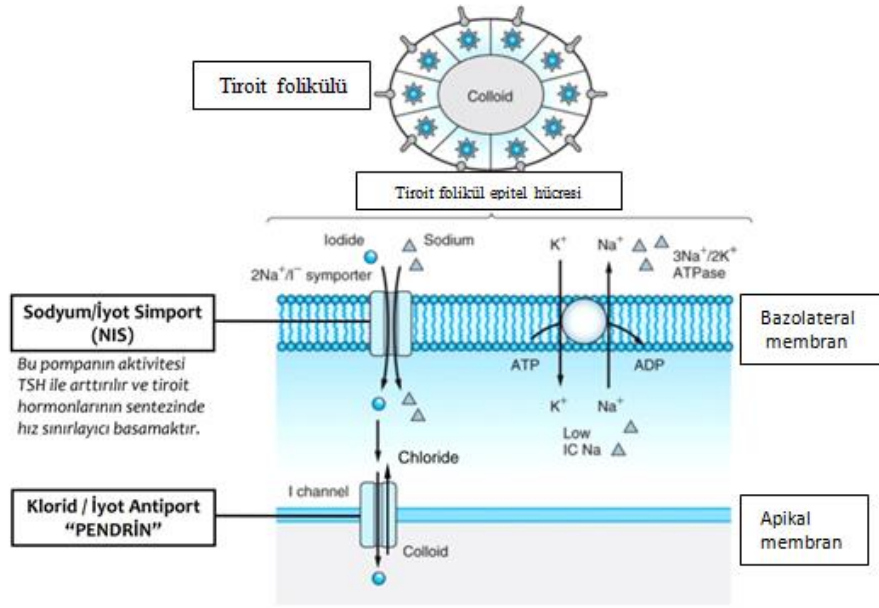
1.1.5. İyotun Tiroid Bezi Tarafından Alınması

Diyetle iyot organizmaya, okside formda, indirgenmiş olarak iyon formda (iyodid, I⁻) ve besinlerle organik bileşikler (I) halinde alınmaktadır. Moleküler formda (I₂) kolaylaştırılmış difüzyonla emilirken, iyodür formunda (I⁻) ise emilimi gastrik

mukozada bulunan sodyum-iyodür simporter taşıyıcı proteini yardımı ile gerçekleşir. Bu taşıyıcı protein; tiroid, meme dokusu, tükürük bezleri ve serviks gibi iyodu kullanan ve konsantre eden dokularda bulunur (Spitzweg vd., 2001).

Sodyum/iyodür simportörü (NIS), kan akışında bulunan iyodürün hücrelere aktif taşınmasından sorumlu taşıyıcı proteindir. Bu hücre içi iyodür daha sonra farklı fizyolojik işlemlerde kullanılmak üzere saklanır. İyodürün sodyum güdümlü taşınması, için gerekli enerji sodyum- potasyum ATPaz (Na-K ATPaz) tarafından sağlanır. NIS, iyodürün, konsantrasyon gradyanına karşı folliküler hücrelere pompalanmasını sağlar. Bunu folikül hücrelerindeki kapillere yakın bazolateral membranında yerleşmiş durumda olup elektrokimyasal yoğunluk farkına karşı iki Na^+ iyonu ve bir I^- iyonunun hücre içine geçişini sağlayarak gerçekleştirir (Şekil 1.3.) (Chambard vd, 1983). Bu pompa sayesinde plazmaya göre 20-40 kat büyük hücre içi I^- konsantrasyonu gerçekleşir (Barrett vd, 2010). Bu pompanın aktivitesi TSH ile arttırılır ve bu pompa tiroid hormonlarının sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır (Whitley, 2001).

Sodyum iyot kanalları sadece tiroid bezinde bulunmakla birlikte; tükürük bezi, mide mukozası, plasenta, koroid pleksus, meme bezleri ve bu dokulardan köken alan bazı tümörlerde de bulunmakta ve konsantrasyon farkına karşı iyodür taşıyabilmektedir. Ancak bu dokulardaki taşıyıcılar TSH tarafından etkilenmez (Barrett ve vd., 2010). Bu bağlamda tükürük bezinde, emziren annelerin sütünde, ayrıca memelilerde saç, deri, yumurtalıklar, plasenta, böbrek, mide ve bağırsaklarda iyot varlığı tanımlanmıştır (Brown- Grant, 1961). Emziren annelerin meme bezinde NIS, iyotun süte geçişine aracılık eder ve bu anyon, emzirilen yenidoğanın kendi tiroid hormonlarını biyosentezlemesi için iyotu kullanılabilir hale getirir (Dohan vd., 2003).



Şekil 1.3. NIS Çalışma Prensibi

Plazmadaki iyot miktarının artması veya azalması NIS aktivitesini etkilemektedir. İyot miktarının artması aktiviteyi azaltırken, iyot miktarında azalma aktiviteyi arttırmaktadır. Örneğin diyetle alınan iyot miktarı 150 µg/gün olduğunda tiroid bezi dakikada 10-25 ml iyotu serumdan temizlemektedir. İyot eksikliği halinde bu durum dakikada 100 ml'lere ulaşmaktadır. Kronik fazla iyot alımında ise dakikada 3-4 ml'ye kadar düşmektedir (DeGroot, 1966). Böylece fazla iyot alımında hücre içi iyot seviyeleri düşürülmüş olur. NIS aktivitesinin bu özelliğinin iyot fazlalığında hücrenin oksidatif etkilere karşı korunmasında adaptif bir yanıt olduğu düşünülmektedir (Serrano-Nascimento vd., 2014).

1.1.6. İyot Metabolizması

Plazmadaki iyot inorganik halde bulunur. Bunun nedeni iyodür iyonları için böbrek klirensinin çok yüksek olmasıdır. Emilen iyodürün 4/5'i idrarla atılır, 1/5'i ise tiroid bezinin hücreleri vasıtasıyla kandan alınarak tiroid hormon sentezinde kullanılır (Gökhan ve Çavuşoğlu, 1989; Rousset vd., 2015).

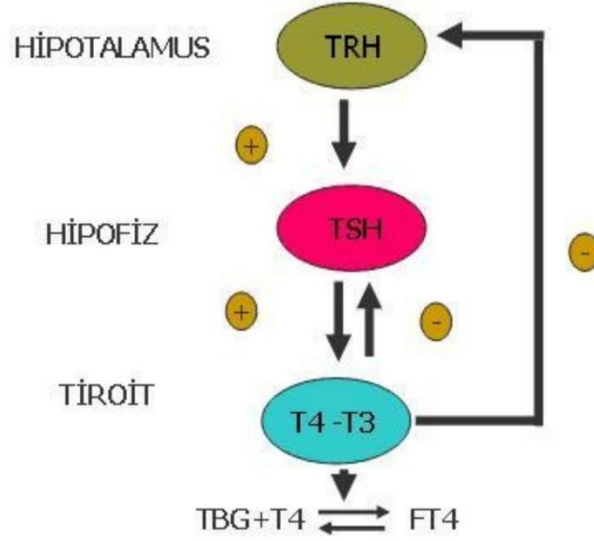
Vücuda fazla iyot alımında, tiroglobülinin tirozin uçlarının iyodinizasyonu hızla azalır. Bu durum aşırı iyot alımı nedeniyle tiroid hormon sentezi akut olarak inhibe

edilmiş olur. Yüksek hücre içi iyot konsantrasyonundan korunmayı sağlayan bu akut yanıt ‘‘Wolff-Chaikoff’’ etkisi olarak bilinir (Wolf ve Chaikoff, 1948).

İyot alımının yetersizliği durumunda tiroid hormonu ihtiyacının karşılanabilmesi amacıyla; tiroid bezinin büyümesi, tiroidin iyot alımının artması, T4'den T3 sentezinin hızlanması, vücuttan idrar ve dışkı ile iyot atımının azalması gibi mekanizmalar devreye girer (Aykut, 2005). İyot eksikliğinde klasik belirti tiroid büyümesidir (guatr) ve yeni doğan bebekler de dahil her yaşta ortaya çıkabilir. Kronik iyot eksikliğine mevcut iyotun alımını en üst düzeye çıkarmak için TSH salgılanması artar ve TSH, tiroid hipertrofisini ve hiperplazisini uyarır. Başlangıçta, guatrlar yaygın, homojen genişleme ile karakterize edilir, ancak zamanla nodüller gelişir (Kopp vd., 1994). İyot eksikliği, çoğunlukla 50 yaşından büyük kadınlarda görülen yüksek multinodüler toksik guatr oluşumu ile ilişkilidir (Laurberg vd., 1991).

1.1.7. Tiroid Hormon Salınımının Kontrolü

Tiroid hormonlarının sentez ve salınımı hipotalamus kaynaklı TRH, adenohipofiz kaynaklı TSH ile periferik dokulardaki tiroid hormon seviyeleri ile kontrol edilmektedir (Şekil 1.4). Hipotalamik TRH, hipofizde TSH üretimini, TSH'da tiroid hormon sentezini ve salgılanmasını uyarır. Tiroid hormonları, TRH ve TSH üretimini engellemek için negatif olarak geri beslenir. Bu mekanizma serbest T3 ile TRH ve TSH arasında işler. sT3, prepro-TRH geninin transkripsiyonunu önler ve böylece TRH'nun hipotalamustaki sentez ve sekresyonu önlenmiş olur. TRH; TSH sentezi ve salgılanmasının ana pozitif düzenleyicisidir. TSH da; NIS, tiroid peroksidaz (TPO), TG ve hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimini uyarır, tirozin grupları arasındaki iyodinasyon ve hormonogenezin önceliğini belirler ve tiroglobulinin tiroisitler tarafından alınımını düzenler (Koloğlu, 1996; Stern; 1996; Jameson 2001).



Şekil 1.4. Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi

1.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, organizma üzerinde oldukça geniş etki göstererek vücudumuzdaki her hücre ve dokunun fonksiyonlarını düzenler. Sağlıklı olmak için tiroid hormonlarının devamlı ve yeterli miktarda salgılanması gerekir. Bazal metabolizma hızını (BMH) arttırma, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması, glikoliz hızını arttırma, vücut sıcaklığını düzenleme, beyin gelişimi, vitamin ve mineral regülasyonu gibi pek çok görevleri bulunmaktadır.

Tiroid Hormonlarının Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının en önemli görevlerinden biri bazal metabolizma denilen istirahat halindeyken harcanan kalorileri ayarlaması ve enerji üretimini sağlamasıdır. Fazla salgılanması metabolizma hızını arttırır. Uzun süre tiroid hormonu verilen hayvanların doku homojenatlarında mitokondri oksijen kullanım miktarının arttığı bildirilmiştir (Noyan, 2000).

Bazal metabolizma hızı (BMH), günlük enerji harcamasının yaklaşık %60-75'ine katkıda bulunur ve vücut ağırlığının düzenlenmesi için önemlidir. Tiroid

hormonlarının enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin efektörleri olarak iki iyodotironin tanımlanmış olup bunlar: Triiyodotironin (T3) ve diiyodotironin (T2)'dir. T3, hücrel metabolizma ve mitokondri fonksiyonunun düzenlenmesinde yer alan genlerin ekspresyonu için çekirdeğe etki ederken; T2 ise mitokondriyal enerji iletim demetini doğrudan etkileyerek etkisini gösterir (Goglia vd., 2002).

Tiroid hormonlarının Na^+/K^+ ATPaz pompa ünitelerinin sayısını arttırdığını ve böylece BMH'nın arttığı ifade edilmiştir (Lo ve Edelman, 1976). Hipertiroidizmde membran Na^+/K^+ ATP'az pompasının aşırı çalışması sonucu BMH'da, yağ dokusu ve kas kitlesinde artış görülür. Hipotiroidizmde ise BMH azalır (Adam vd., 2000; Özata, 2003; Murray ve Bender, 2009).

Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının glukoz homeostazı üzerindeki etkilerini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Tiroid hormonlarının karaciğer, yağ dokusu, iskelet kası ve pankreastaki etkileri sonucunda plazma glukoz seviyelerini, insülin duyarlılığını ve karbonhidrat metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Tiroid hormonunun bir etkisi olarak mitokondri aktivitesindeki azalma ile tip 2 diyabet arasında bir bağlantının olduğu ifade edilmektedir (Crunkhorn ve Patti, 2008).

Yapılan çalışmalar T4 ile tedavinin, alaninin glikoza dönüşümünü arttırdığını (Singh ve Snyder, 1978), T3 tedavisinin ise karaciğerde glikojenoliz ve glikoneojenezi düzenleyen genlerde artış meydana getirdiğini ortaya koymaktadır (Feng vd., 2000). Hipertiroidizmde artan glukoneojenez nedeniyle hepatik glukoz çıkışının artması ile glikojen depolarındaki azalmanın bir sonucu olarak iskelet kası glikoz alımı artar (Dimitriadis ve Raptis, 2001). Tiroid hormon düzeyinin kanda artmasıyla birlikte glikoz emilimi ve kullanımının da arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar tiroit hormonlarının glikozun hücrel kullanımını ve laktik asit üretimini uyardığını göstermektedir (Halevy ve Avivi, 1960).

Tiroid Hormonlarının Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları en belirgin olarak lipit metabolizması üzerinde etkili olmaktadır.

Tiroid hormonlarının fazla salgılanması ile lipaz aktivitesini uyarması sonucu lipit depoları ve serum trigliserit düzeylerinde azalma meydana gelirken tiroid hormonlarının az salgılandığı durumda metabolizma yavaşladığından lipoliz ve yağ asidi sentezinin azaldığı, kanda total kolesterol ve trigliserit düzeyinde artış meydana geldiği bildirilmiştir (Liu vd., 2014).

Tiroid hormonları lipolitik etkisini öncelikle adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarak göstermektedir. Bunun yanında, tiroid hormonları dokuların diğer lipolitik maddelere karşı duyarlılığını artırarak yağ dokusunda lipoliziste artış meydana getirmektedir. Bunun sonucu olarak plazmadaki artan yağ asidi derişimi ile vücudun ihtiyacı olan enerji gereksiniminin büyük çoğunluğu sağlanmış olur (Yılmaz, 1999).

Hipotiroidizm, hem insanlarda hem de hayvanlarda iyi bilinen bir hiperlipidemi nedenidir. Hipotiroid durumunda düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) düzeyinde artışa bağlı olarak hiperkolesterolemi görülür. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) seviyesinde yükselme de bildirilmiştir. Plazma trigliseritleri ise karaciğerde yağ asitlerinin esterlenmesi nedeniyle arttığı bildirilmiştir (O'Brien vd., 1993).

Tiroid Hormonlarının Protein Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının normal düzeyde bulunması durumunda dokulardaki protein ve enzimlerin oluşumu artar. Tiroid hormonlarının aşırı salınmasında öncelikle karbonhidrat ve yağ yakılması sonucu proteinlerin enerji olarak kullanımı zorunlu duruma gelir. Protein yıkımının artmasıyla idrarda azot atılımı artar (Yılmaz, 1999). Farklı dozlarda tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkileri incelenmiş ve minimal dozlarda büyüme hormonu ile birlikte sinerjik etki göstererek büyümeyi teşvik ettiği belirtilmiştir (Simpson vd., 1950).

Tiroid hormonları protein sentezini etkileyerek karaciğer, kalp ve akciğer gibi organlarda protein metabolizmasında artış veya azalma meydana getirmektedir. Hipertiroidizmde fetal karaciğerdeki protein konsantrasyonunda azalma görülürken diğer fetal organlarda artma olduğu bildirilmiştir (Rosato vd., 1992).

Tiroid Hormonlarının Beyin Gelişimi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları gelişimsel ve fizyolojik süreçler üzerinde önemli etkilere sahiptir ve en önemli etkisini de merkezi sinir sistemi üzerinde göstermektedir. Beyin olgunlaşması sırasında, tiroid hormonları miyelinasyon, nöronal ve glial hücre farklılaşması gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler. Bu süreçlerde yer alan genlerin tiroid hormonları tarafından düzenlendiği tespit edilmiştir (Bernal, 2005).

Gelişme döneminde tiroid hormonlarının yetersizliği geri dönüşü olmayan zeka geriliğine ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Erişkinlerde tiroid hormonları ruh halini etkiler ve tiroid hastalıkları psikiyatrik belirtilere de yol açabilmektedir (Joffe ve Sokolov, 1994; Bauer ve Whybrow, 2001).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla beyin gelişimindeki eksikliğin hem maternal hem de fetal hipotiroidi sonucu olduğunu desteklemektedir. Özellikle de gebeliğin erken dönemlerindeki etkinin esas olarak maternal hipotiroididen kaynaklandığı vurgulanmaktadır (Oppenheimer ve Schwarz, 1997). Tiroid hormonuna bağlı beyin gelişimi hakkındaki bilgilerin çoğu, maternal/fetal hipotiroidizmin klinik gözlemlerine ve hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Anne karnındaki bebeğin beyin gelişiminde anneden göbek kordonuyla gelen tiroid hormonları çok önemlidir. Fetal yaşamın kritik evrelerinde hormon eksikliği ciddi ve kalıcı beyin hasarına neden olabilir (Ahmed, 2015).

Tiroid Hormonlarının Mineral Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonlarının kemik yıkımı ya da kemik oluşumu üzerinde etkinliği vardır. Çocukluk çağında tedavi edilmeyen hipotiroidizm, büyüme geriliğine ve hatta büyümenin durmasına, endokondral ossifikasyon bozukluklarına, gecikmiş kemik yaşına ve kalıcı boy kısalığına neden olur (Basset ve Williams, 2003). Tiroid hastalıkları sıklıkla kalsiyum ve fosfor homeostazında bozukluklara neden olmakta, sekonder osteoporozun da önemli bir nedeni olduğu bildirilmektedir (Sato vd., 1987).

Birçok literatürde farklı elektrolit bozuklukları tiroid disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli hipotiroidizm ve miksoödem sonucu hiponatremi ve

vazopressinin aracılığı ile renal su tutulmasının arttığı bildirilmiştir. Öte yandan tirotoksikozlu hastalarda hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperkalsemiden söz edilmiştir (Schwarza vd., 2012).

Sodyum ve potasyum, hücre zarında bulunan ve hücre zarı boyunca su ve besinlerin taşınmasına yardımcı olan bir enzim olan Na⁺-K⁺ ATPaz enziminin önemli bileşenleridir (Murgod ve Soans, 2012). Tiroid hormonları, dokuların çoğunda sodyum potasyum pompalarının aktivitesini düzenler (İsmail ve Edelman, 1971).

1.1.9. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonunun, metabolizma, büyüme ve gelişmede önemli etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle, tiroid hormonunun sentez ve salgılanmasındaki aksaklıklar vücut işlevlerinde büyük sorunlara yol açabilmektedir. Tiroid bezi bozuklukları endokrinolojide en sık karşılaşılan hastalıktır (Knudsen vd., 1999) ve bu hastalıklar çoğunlukla iyot eksikliği veya fazlalığı durumlarında ortaya çıkar. Bu durum primer tiroid hastalığı olarak isimlendirilir. Nadir durumlarda da hipotalamus-hipofiz bozukluklarından (merkezi hipotiroidizm) veya fonksiyonel tiroid kanseri metastazlarından tiroid hastalıkları gelişebilir (Persani, 2012). Tiroid işlev bozuklukları genel olarak; guatr, hipertiroidi ve hipotiroidi şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Guatr

Guatr, vücutta iyot alımındaki dengesizlik veya tiroid hormonlarının senteziyle ilgili problem sonucu tiroid bezindeki büyüme olarak tanımlanmaktadır (Karataş vd., 2006). Guatr; hipertiroid, hipotiroid ya da ötroit nedenli olarak ortaya çıkabilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen guatr; diffüz (basit) ve nodüler guatr olarak ikiye ayrılır. Diffüz (basit) guatr, yetersiz iyot alımı sonucu tiroid hormonlarının yeterli sentezlenememesi ve TSH salgısının artması sonucu ortaya çıkar. Nodül oluşumu görülmez (Sağlam ve Çakır, 2012). Nodüler guatr da ise tiroid bezinin normal dokusundan farklı yuvarlak veya oval kitleler görülür. Tek (soliter) veya birden fazla (multinodüler) nodül ile seyreden guatr tipidir. Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünya nüfusunun % 7'si bu hastalıktan etkilenmektedir (Pappalardo vd., 1998).

Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının aşırı sentezinin bir sonucudur. En yaygın neden otoimmün bozukluk olan Graves hastalığıdır (Streetman ve Khanderia, 2003). Robert Graves tarafından ortaya konulan hastalık hipertiroidizmin en başta gelen nedenidir. Otoimmün bir hastalıktır ve kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile yakından ilişkilidir. Graves hastalığının başlangıcı bazı fiziksel veya psikolojik stres kaynaklı olabilir ve ailede tiroid hastalığı öyküsü sıklıkla mevcuttur. Graves hastalığında hipertiroidizmin tüm klinik belirtileri mevcut olabilir ve oftalmopati ve dermopati gibi ek spesifik bulgular da olabilir. Çoğu hastada yaygın bir guatr oluşur. Göz problemleri hastaların %50'sinden fazlasında meydana gelir ve basınç hissi, tahriş, kumlu his, gözyaşı, görünümde değişiklik ve ara sıra bulanık görme veya çift görme içerir. Ekzoftalmi bazen belirgin göz tahrişine ve hatta körlüğe neden olur (Braverman ve Utiger, 2000; McDougall, 1991).

Hipertiroidizm aşikar veya subklinik olabilir. Aşikar hipertiroidizm, düşük serum TSH konsantrasyonları ve yüksek tiroid hormon konsantrasyonları (T4, T3) ile karakterizedir. Subklinik hipertiroidizm, düşük serum TSH, ancak normal serum T4 ve T3 konsantrasyonları ile kendini göstermektedir.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yetersiz sentez ve salınımının sonucunda ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. İyot eksikliği guatr ile sonuçlanabilir ve kalp sorunları, hamilelikle ilgili sorunlar ve kilo alımı gibi semptomlara neden olabilir. Ayrıca uykuya eğilim, mental tembellik, depresyon, menstruasyon bozuklukları, göğüsten süt gelmesi gibi semptomlar da oluşabilmektedir. Daha ağır hastalarda ise saç dökülmesi, miksödem, zihinsel ve bedensel olarak gelişme geriliğine neden olan kretinizm görülmektedir (Delange, 1994). İyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedeni otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditidir (Caturegli vd., 2014). Hashimoto tiroiditi, hücre

ve antikor aracılı bağıklık süreçleri tarafından tiroid hücrelerini yok eden otoimmün bir hastalıktır. Genelde hipotiroidizmin en yaygın nedeni yetersiz iyot alımı olmasına karşılık gelişmiş ülkelerde hipotiroidizmin en sık nedeni haşimato tiroididir. Bu hastalık aynı zamanda kronik otoimmün tiroidit ve kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Hastalığın patolojisi, tiroid dokusuna saldıran ve ilerleyici fibrozise neden olan antitiroid antikorların oluşumunu içerir. Teşhis genellikle zordur ve en yaygın laboratuvar bulguları antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikorlarının artışı, yüksek TSH ve düşük sT4 seviyeleri ile ortaya çıkmaktadır (Mincer ve Jialal, 2017).

Hipotiroidi üç farklı sınıfta değerlendirilir;

Primer hipotiroidi: Tiroid bezinin yetersizliği durumundan kaynaklanır. Günlük iyot alımının 10 mikrogramın altına düşmesi sonucu yeterli tiroid hormonu salgılanamaz. Sonuçta kandaki TSH düzeyi yükselir.

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı olarak gelişir

Tersiyer hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar (Yılmaz, 1999).

1.1.10. Tiroid Hastalıklarında Tanı

Tiroid hastalıklarının tanısı ağırlıklı olarak biyokimyasal testlere dayanmaktadır. Hipofizden salınan TSH ile T4 ve T3 hormon seviyeleri arasındaki ters ilişkidendir dolayı TSH tiroid hastalığının en hassas belirteci durumundadır. TSH seviyesindeki artış ve sT4 seviyesinin azalması aşık hipotiroidizm olarak tanımlanırken, sT4 seviyesinin normal düzeyde olup TSH seviyesinin yüksek oluşu subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır (Pearce vd., 2013).

TSH için normal aralığın gerçekte ne olması gerektiğine ilişkin pek çok literatür mevcuttur ve bu konu, hipotiroidizmin tanı ve tedavisine yönelik incelemelerde (Surks vd., 2005; Wartofsky ve Dickey, 2005) ve klinik kılavuzlarda uzun uzadıya ele alınmıştır (Garber vd., 2012; Jonklaas vd., 2014). TSH için normal aralık genellikle 0,35 mIU/mL ile 4,50 mIU/mL arasında listelense de en normal aralığın 0,5 mIU/mL ile 2,50 mIU/mL arasında olması muhtemeldir. Subklinik hipotiroidizmin tanımı, normal sT4 ayarında hafif yükselmiş TSH'dir (4,6-8,0

mIU/mL). Bu biyokimyasal bulguya hafif hipotiroidizm semptomları eşlik edebilir veya etmeyebilir. Subklinik hipertiroidizm, belirgin hipertiroidizm semptomları olmayan bir hastada hafif baskılanmış TSH (genellikle > 0.1 mIU/ml) olarak tanımlanır (Hollowell vd., 2002; Canaris vd., 2000; Vadiveloo vd., 2011).

Tiroid peroksidaz (TPO) süreçteki birkaç adımı katalize eden T3 ve T4 sentezinde yer alan anahtar enzimlerden biridir. Anti-TPO antikorlarının varlığı, otoimmün tiroid hastalığının, özellikle Hashimoto tiroiditinin bir özelliğidir ancak aynı zamanda doğum sonrası tiroidit ve Graves hastalığında da oldukça yaygındır (Prummel ve Wiersinga, 2005). Tiroid hormon uyumsuzlukları Çizelge 1.1.'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Tiroid hormon uyumsuzlukları (Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2012)

sT3 ve sT4 normal TSH düşük	<ul style="list-style-type: none"> • Subklinik hipertiroidi • Yeni başlanmış hipertiroidi tedavisi • İlaçlar (steroid, dopamin) • Tiroid dışı hastalık
sT3 ve sT4 normal TSH yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Subklinik hipotiroidi • Tiroksin tedavisine uyumsuzluk • Malabsorbsiyon • İlaç (amiodaron) • İnterferans (heterofil antikorlar)
sT3 ve sT4 normal TSH normal veya düşük	<ul style="list-style-type: none"> • Santral hipertiroidi • Tiroid dışı hastalık
sT3 ve sT4 normal TSH veya normal	<ul style="list-style-type: none"> • İnterferans • (Heterofil antikorlar) • Düzensiz tiroksin almak. • İlaç (heparin) • Tiroid dışı hastalık • TSH sekrete eden adenom • Tiroid hormon rezistansı

1.1.11. Bor ve Kaynakları

Atom numarası 5 olan bor elementinin atom ağırlığı 10,81 g, yoğunluğu 2,84g/cm³ ve ergime noktası 2300 °C'dir. Ametal sınıfında yer alan yarı iletken özelliklere sahip kimyasal bir elementtir (Greenwood ve Earnshaw, 2012). Canlıların beslenmesinde mikrobesein olarak belirtilmektedir. Mikrobeseinler çok az miktarlarda bile en iyi etkiyi göstermesi için yeterlidirler. Bu elementlerin noksanlığı veya fazlalığı durumunda vücut için zararlar söz konusudur (Yılmaz, 2002).

Dünyadaki önemli bor yatakları yer kabuğunda denizsel olmayan kil ve kireç taşı tabakaları arasında sıkışmış evaporitler halinde oluşmuşlardır. Elemental halde doğada pek bulunmaz ve endüstride yüksek saflıkta bor zorlukla elde edilebilir. Bor kaynağı bölgelerdeki volkanik aktiviteye bağlı olabileceği gibi çözünürlüğü yüksek olan boratlar eğer üzerleri örtülü değilse yüzey suları ile çok kolay çözünmüş hale gelirler (Özkan vd., 1997).

1.1.12. Borun Kullanım Alanları

Tarihte Bor'un ilk kez Tibet'te kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde ise dayanıklılığı arttırması amacıyla bor; cam, seramik, çimento sanayinde, mikrop öldürücü ve su yumuşatıcı etkisinden dolayı temizletme ve beyazlatma sanayinde kullanılır. Tarım sektöründe, hücredeki şeker geçişini, hücre bölünmesi ve gelişimini, fotosentez metabolizmasını düzenlemesi ile ilgili geliştirici etkisi açısından önemlidir. Ayrıca metalurji alanında ergitmeyi hızlandırıcı madde olarak, altın analizlerinde ve rafinasyonunda, çeliğin sertlik ve mukavemetinde bordan yararlanılmaktadır. Sağlık alanında da; osteoporoz tedavisinde, alerjik hastalıklarda, psikiyatride, kemik gelişiminde ve artrit, menopoz tedavisinde ve Bor Nötron Yakalama Tedavisi (BNCT) ile kanser tedavisinde sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli hücrelerin imha edilmesi yöntemiyle kullanılmaktadır (<http://www.boren.gov.tr/> erişim 04.02.2019).

1.1.13. Borun Metabolizması

Bor bileşikleri bitkilerden, içme sularından, bor içeren sulardan avlanan balıkların yenilmesiyle vücuda farklı şekillerde alınmaktadır. Bor madeninin üretildiği, işlendiği yerlerde gaz veya toz şeklinde solunum veya temas yoluyla da alınabilmektedir. Bunun yanı sıra tarım ilaçları, temizlik, kozmetik maddeleri ve ilaçlar da borun alınmasında etkindir (Culver vd., 1994; WHO, 1998; Velioglu vd., 2003).

Türkiye'nin en değerli yeraltı kaynaklarından biri olan borun, klinik çalışmalarda, kalsiyum ve magnezyum eksikliği nedeniyle ortaya çıkan stresi önlemek için günde en az 1 mg alımının yararlı olduğu ortaya konmuştur (WHO, 1998). Eklem fonksiyonları, özellikle de kemikler için gerekli olan kalsiyum ve magnezyumun metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bor minerali Vit D'nin aktivasyonu, kemik dokusunun korunması ve demineralizasyonun önlenmesiyle osteoporoz tedavisinde önemlidir. Bağışıklık ve hormonal sistemin güçlendirilmesinde etkili olduğu belirtilmekte ve menopoz tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir bor türevi olan sodyum tetraborat dekahidratın (Boraks) günümüzde artrit tedavisinde önemli bir yeri vardır (Chapin ve Ku, 1994; Newman, 1994).

Borun, literatürde belirlenmiş kesin bir öldürücü dozu yoktur. İnsanlarda 500 mg'dan fazla dozlarında bor toksisitesine ait belirtiler; bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı ishal, kas kasılması, şok, halsizlik, sindirim ve merkezi sinir sisteminde görülen düzensizlikler, salgı bezlerinin çalışmasında görülen bozulmalar ve deride kızarıklık gibi cilt lezyonları olduğu bildirilmiştir (Hunt,1996; WHO, 1998; Velioglu vd., 2003).

Borun vücuttan atılma şekli insan ve hayvanlarda aynıdır. Jensen vd. (1984) tarafından yapılan çalışmada tek dozda 750 mg verilen borik asidin %92'den fazlasının idrar yoluyla atıldığı bildirilmiştir. Büyük çoğunluğu idrarla atılmasına rağmen çok az bir kısmı kemik, tırnak, saç, diş, kıl, karaciğer ve dalak gibi organlarda birikmektedir (Şaylı, 2000).

1.1.14. Borun Tiroid Hormonu ve Bazı Rutin Biyokimyasal Parametreler Üzerinde Etkileri

1.1.14.1. Tiroid Hormonu Üzerindeki Etkisi

Tiroid metabolizmasında en önemli faktörün iyot olduğu kuşkusuzdur. Bunun yanında bazı iz elementlerin de tiroid bezinin üzerinde etkisinin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Borun tiroid hormonları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Nielsen ve Penland (1999) menopoz şikayeti olan 43 kadın hastaya 60 gün boyunca 2,5 mg/gün sodyum borat içeren kapsüller vermişlerdir. Kan ve idrar örneklerinden borun, T3 konsantrasyonunda düşüğe neden olduğunu bildirmişlerdir. Borun tiroid üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığı zaman, tiroid hormonunun aktivasyon ve metabolizmasına etki ettiği yönünde bilgiler bulunmaktadır. Bu etkisini tiroid hormonunun reseptörleri ve hücre membranını uyararak yaptığı düşünülmektedir (Kassem vd., 1993; Milne vd., 1998).

Hunt ve Herbel (1991) streptozotosin enjekte edilen ratlarda borun enerji metabolizması üzerine etkisini incelediği çalışmalarında ratlara 0 ve 2,4 mg/kg bor (ortoborik asit) vermişlerdir. Yapılan çalışmada, borun plazma T4 düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir.

Borun bazı biyokimyasal parametreler ve bazı hormonlar üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, 30 erkek sıçan yemine 100 mg boraks ve 100 mg borik asit ilave edildikten sonra boraksın plazma T3 seviyesinin arttırdığını ifade etmişlerdir (Küçük Kurt vd., 2015). İbrahim vd. (2019) 4 aylık koçlar üzerinde yaptıkları çalışmada 400 mg/kg borik asitin serum T3 seviyesini yükselttiğini bildirmişlerdir. Fort vd., (1999), Afrika pençeli kurbağa olarak bilinen *Xenopus laevis* türü kurbağalar üzerinde kuyruk olgunlaşması üzerine yapılan çalışmada, larvalar düşük (62 µg/kg/B) ve yeterli (1850 µg/kg/B) miktarlarda bora maruz kalmışlardır. Çalışmada bor verilen larvalarda tiroid fonksiyonları da incelenmiştir. T4 alımı ve iyot yetersizliğine maruz kalan larvaların T3 düşüklüğüne karşı bor eklenmesiyle T3 seviyesinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Bu nedenle borun T3 sentezinde rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Luca vd., (2017) volkanik alanların tiroid kanseri riskini yükselttiğine dair veriler üzerine bor, kadmiyum ve molibdenin tiroid üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, düşük iyot diyeti uygulanan ve içme sularına %0,003 oranında metimazol ilave edilen ratlarda hipotiroidi oluşturmuşlardır. Hipotiroidi oluşturulan ratların içme sularına Cd, Mo ve B ilave etmişler ve çalışmada kullanılan 28 adet dişi ratı 5 ve 10 aylık sürelerde değerlendirmişlerdir. Bu süre içerisinde verilen borun hipotiroidili ratlardaki tiroid bezi anomaliliklerini hızlandırabileceğini ifade etmişlerdir.

1.1.14.2. Borun Bazı Rutin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Glukoz

Glukoz vücut için başlıca enerji kaynağı olarak işlev görür. Tüm hücreler enerji için glukozu kullanırlar; açlıkta glukoz üretimi özellikle beyin dokusu ve eritrosit için çok önemlidir. Küçük Kurt ve ark. (2015) 100 mg/kg borik asit ve boraksın ratlarda glukoz ve insülin seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Hunt ve Herbel (1991) streptozotosin enjekte edilen ratlarda borun enerji metabolizması üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında ratlara 0 ve 2,4 mg/kg bor (ortoborik asit) vermişlerdir. Borun plazmadaki insülin ve glukoz değerlerinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Piliç ve civcivler üzerinde yapılan çalışmalarda bor serum glukoz düzeyinin anlamlı derecede azaldığı ifade edilmiştir (Eren ve Uyanık, 2007; Eren vd., 2012). Tavşanlar üzerinde de yapılan çalışmalar mevcuttur. Yiğit vd., (2013) tavşanlarda borun (31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında) glukozu etkilemediği bildirilirken, yine tavşanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada farklı dozlarda borun (10, 30, ve 50 mg/kg/B dozlarında) serum glukoz seviyelerini kontrole göre yükselttiği ifade edilmiştir (Başoğlu vd., 2010).

Araştırmalara bakıldığı zaman borun glukoz düzeyini yükselttiği yönünde sonuç olsa da genellikle glukozu düşürdüğü yönünde de sonuçlar vardır. Glukozun bor verildiğinde azalmasının borun glukoneogenesis ve yağ asidi oksidasyonunun bazı fazlarını inhibe edebileceğini ya da borun, glukozun α -hidroksil gruplarına bağlanmasının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Üre

Karaciğerde üretilen protein katabolizmasının başlıca azot içeren katabolik ürünü üredir. Amonyak, özellikle santral sinir sistemi için çok toksiktir. İnsanlarda çok toksik olan amonyak, toksik olmayan, suda çözünür ve böbreklerle kolaylıkla atılan üreye dönüştürülür. Ürenin %90'ı böbrekler tarafından atılır. Böbrek hastalıklarının çoğunda plazma üre konsantrasyonlarında artış görülür. Dehidrasyon, böbrek hastalıkları, idrar yolu tıkanmaları, ilaçlar, gastrointestinal kanamalar, azalmış böbrek kan akımı durumlarında üre düzeyi artarken; karaciğer hastalıklarında düzeyi düşer (Erbil, 2008; Yıldırımkaya, 2008).

Borun üre düzeyine etkisinin araştırıldığı çalışmada serum üre düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli bir fark göstermediği ifade edilmiştir (Aysan vd., 2011). Acaröz vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada ise akrilamidin nörotoksik, genotoksik ve kanserojen zararlı etkisine karşı borun iyileştirici etkisinin araştırıldığı çalışmada akrilamid ile birlikte verilen borun üre nitrojen seviyesinde yükselmeye neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Eren ve Uyanık (2007) tavuklarda borun üre seviyelerini yükselttiğini tespit etmişlerdir. Yiğit vd. (2013) tavşanlarda borik asitin üreyi etkilemediğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde borun üre düzeyini etkilemesi üzerine çok kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ürenin yükseldiğine dair bulgular olmasına rağmen bu yükselişin neden kaynaklandığına dair herhangi bir görüşe rastlanılmamıştır.

Kreatin

Kreatin; glisin, arjinin ve S-adenozilmetionin'den sentezlenir. Glisin böbrekte arjinin ile birleşerek ornitin ve guanidinoasetat oluşur. Guanodinoasetat, karaciğerde S-adenozilmetionin tarafından metillenir ve kreatin oluşur. Kreatin seviyesi diyetle et alınması, iskelet kası nekrozu veya distrofisi durumlarında ve endokrin bozukluk (hipertiroidizm, akromegali) durumlarında yükselmektedir. Kreatin karaciğerden diğer dokulara taşınarak kreatin fosfata çevrilir. ATP tarafından kreatin fosfat oluşturulmak üzere kreatin kinaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla kreatin, kreatin fosfata çevrilir. Kas ve beyin büyük oranda kreatin fosfat içerir. Kreatin kinaz düz, çizgili kas ve beyin ile ilişkili bir enzimdir. Serum kreatin kinaz enzim aktivitesi muskuler distrofinin tüm tiplerinde artış gösterir. Kreatin fosfat spontan olarak

halkalaşarak böbrekler tarafından atılan kreatinin haline dönüşür. Günlük atılan kreatinin miktarı kas kitlesine ve böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Kreatinin glomerulonefrit, piyelonefrit, akut tubuler nekroz, idrar yolu tıkanıklıkları, diyabetik nefropati, nefrit, azalmış kan akımı (şok, dehidratasyon, konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz), rabdomiyoliz, akromegali, gigantizm durumlarında yükselirken; kas kitlesinin azaldığı (örneğin paralizi veya müsküler distrofi nedeniyle) durumlarda ise azaldığı gözlenmektedir (Murray vd., 1993; Erbil, 2008; Yıldırımkaya, 2008).

Borun kreatinin üzerine etkisinin incelendiği birkaç çalışma bulunmaktadır. Acaröz vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada borun kreatinin seviyelerinde yükselmeye yol açtığı bildirilmiştir. Eren vd. (2012), etlik piliç diyetlerine bor eklenmesinin, kontrol grubu ile bor tedavi grupları arasında serum kreatinin seviyelerinde önemli bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Yiğit vd. (2013) çalışmalarında tavşanların içme sularına 5 hafta süresince 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında ilave edilen borik asidin hayvanların serumlarında kreatinin düzeyini etkilemediğini ifade etmişlerdir.

Kreatin düzeyleri incelendiğinde borun etkisiyle düzeyin, sığırlarda yükselmesi; tavşanlarda ve etlik piliçlerde ise etkilenmemesi borun kreatin düzeyinde farklı hayvan türlerinde farklı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Kan Lipid Profili

Borun; trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve total kolesterol üzerine etkileri çeşitli hayvanlarda incelenmiştir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada; Acaröz vd. (2018) borun HDL kolesterolde azalmaya, LDL, trigliserit ve total-kolesterol seviyelerinde ise yükselmeye neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Çakır vd. (2018) 5 ve 10 mg / kg B ile tedavi edilen gruplarda LDL-kolesterol seviyelerinde önemli bir azalma tespit etmişlerdir. Daha yüksek dozlardaki borun, sığırlarda daha güçlü bir antihiperlipidemik etkinliğe sahip olmasının mümkün olabileceğini vurgulamıştır. Borun etkisini, insülin kontrolündeki lipoliz seviyesindeki değişikliklere veya kolesterol sentezinde yer alan enzimlerin aktivitelerindeki değişikliklere bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Hunt ve Herbel (1991) ratlarda bor ilavesinin trigliserit miktarını yükselttiği bildirilmiştir. Aysan vd. (2011) farelerde borik asidin kolesterol

ve LDL düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselttiğini, fakat trigliserit ve HDL düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Hall vd. (1989) ratlarda borun serum kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmışlar ve borun hipolipidemik bir ajan olabileceğini vurgulamışlardır.

Eren vd. (2012) bor ilavesinin piliçlerde total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde azalmaya yol açtığını ifade etmişlerdir. Eren ve Uyanık (2007) yumurtacı tavuklarda serum total trigliserit ve total lipid seviyelerinin ölçümlerde düştüğünü bildirmişlerdir. Bor ilavesinin tüm haftalarda total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerinde azalmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir. Eren vd. (2006) bıldırcın rasyonlarına borik asit ilavesinin serum trigliserit ve total kolesterol miktarını önemli düzeyde düşürdüğünü ancak serum HDL ve LDL konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir.

Tavşanlar üzerinde Yiğit vd. (2013)'nin yaptıkları çalışmada tavşan serumlarında total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini incelemişlerdir. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında sayısal bir azalma görüldüğü fakat azalmanın önemli olmadığını ifade etmişlerdir. Başoğlu vd. (2010) 60 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman düşük olduğunu, HDL-kolesterolün kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

Amstrong vd. (2000) domuzlarda bor diyetinin kemik ve plazma lipid profili üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, yarı saflaştırılmış sodyum boratın erkek domuzlarda kemik lipit oranını düşürdüğünü ve kemik esnekliğini arttırdığını bildirmişlerdir.

Araştırmalara bakıldığında borun lipid profilini etkilemediği ya da yükselttiğine dair farklı çalışmalar mevcut olsa da diyetlere ilave edilen borun lipid düzeyini düşürücü bir rol üstlendiği ve bazı araştırmacılar tarafından borun hipolipidemik bir ajan olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bor içerikli ilaçların serum LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerinde azaltıcı bir etkinliğinin olduğu söylenebilir.

Mineraller

Mineraller fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlar için gereklidir. Ca, P, Na, Cl, Mg, S, Fe, I, F, Mn, Cu ve Co gibi mineraller vücudun normal metabolizması için gereklidir. Bu elementlerden sondan 5 veya 6'sı vücudun çok az miktarlarda ihtiyacı olduğu için iz element olarak tanımlanmaktadır. İz elementlerin çoğu enzimler, hormonlar veya vitaminlerin bir kısmı olarak görev yaparlar (Başşu Sözbilir ve Sözbilir, 2008).

Bu minerallerden başlıcalarını ele alacak olursak: *Kalsiyum* (Ca^{++}), Kan serumunda serbest ve kalsiyum proteinat halinde bulunur. Kemik ve dişlerin bileşeni, sinir ve kas fonksiyonunun regülasyonu için gereklidir. Absorbsiyonu için kalsiyum bağlayıcı proteine gerek duyulur. D vitamini, paratiroid hormon ve kalsitonin tarafından regüle edilir.

Aysan vd. (2011) yirmi fare üzerinde yaptığı araştırmada, 0,28 mg / 250 ml borik asit ilavesinin serum sodyum, potasyum, kalsiyum düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Ratlarda 3 mg/kg borun etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada, kemik ve plazma ölçümlerinde, femur direncinin, tibial kalsiyum ve fosfor içeriğinin ve kemik organik matriksiyle ilişkili mineral (çinko ve potasyum) düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (Nielsen, 2004).

Buluz vd. (2015) ratlarda borun plazma bakır düzeylerini etkilemeksizin seruloplazmin düzeylerini düşürdüğünü ifade etmişlerdir. Borun seruloplazmin sentezini azaltarak ya da seruloplazminin yapısına bakırın bağlanmasını engelleyerek bu etkiyi gösterebileceği sonucuna varmışlardır. Kurtoğlu vd. (2001) etlik piliç rasyonlarına Vitamin D3 ilavesine ek olarak 25 mg/kg düzeyinde bor ilavesinin serum fosfor konsantrasyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Kurtoğlu vd. (2005) tavuklarda 5 ve 25 mg/kg bor ilavesinin bakır ve demir konsantrasyonlarını arttırdığı, çinko değerini ise azalttığı sonucunu elde etmişlerdir. Eren vd. (2012), etlik piliçlerde kontrol grubu ile bor verilen gruplarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada, magnezyum düzeyinde ise 1000 mg/kg bor verilen grupta azalma olduğu

bildirilmiştir. Kabu vd. (2013) tarafından sodyum boratın kalsiyum, magnezyum ve fosfor konsantrasyonları üzerinde etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; sodyum borat verilen grubun serum kalsiyum ve magnezyum değerleri verilmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmada, sodyum boratın metabolik dengeyi sağlamak için ve bazı metabolik bozuklukların önlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Yiğit vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada, tavşanlarda inorganik fosforun ve çinkonun borik asit verilen gruplarda yüksek olduğu ifade edilmiştir. Başoğlu vd. (2010) Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada, diğer hayvanlarda bildirilenin aksine kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor düzeylerinin değişmediğini borun bu düzeylerde etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Borun, kemik metabolizmasında görevli olan kalsiyum, fosfor, magnezyum, D vitamini başta olmak üzere pek çok mineral ve vitaminin düzenlenmesinde ayrıca kalsiyum ve magnezyum atılımını önleyerek kemik yapısının korunmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Şaylı, 2000). Bor alımı arttıkça borun konsantrasyonu da artar. Ancak bor alımı azaltıldığında konsantrasyon bir süre korunur bunun sebebi ise borun kemik içinde birikmesidir. Mineral metabolizmasını düzenlemede borun önemi büyüktür. Yapılan çalışmalarda borun idrarla kalsiyum ve magnezyum atılımını azalttığı görülmüştür (Nielsen, 1997). Borun mineral düzeylerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında zaman bu düşüncüyü destekler nitelikte serumda kemik organik matriksiyle ilgili minerallerin düzeyini arttırdığı görülmektedir.

Triiodotronin iskelet gelişimi üzerinde derin etkiler gösterir. Diğer sistemik hormonlar ve içsel hücrel faktörlerle birlikte T3, kemiğin hem oluşumunu hem de yıkımını destekler (Stern, 1996; Klaushofer vd., 1995). Tiroid hormon eksikliği, iskelet gelişiminde ve kemik oluşumunda anormalliklere neden olur ve tiroid hormonu fazlalığı kemik erimesini artırarak kemik kütlesi kaybına ve osteoporoza yol açar (Coindre vd., 1986; Compston,1993). Araştırmalar sonucunda borun da kemik üzerinde etkisinin görülmesi, borun T3 ile bir ilgisinin olup olmadığını akla getirmektedir.

Aspartat Aminotransferaz (AST)

Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz (SGOT) da denen bu enzim, oksaloasetata, glutamik asitten amino grubu transferiyle aspartat sentezini katalize eder. Serum AST aktivitesi, karaciğer, iskelet ve kalp kası gibi dokulardaki dejenerasyonlara bağlı olarak yükselir. Yüksekliği karaciğer kas ve kalp problemi olduğunu gösterir. Pulmoner emboli AST seviyesini 2-3 kat yükseltir. Akut pankreatit, zedelenmiş kas yaralanmaları, gangren ve hemolitik hastalıklarda normalin 2-5 katı artış görülür (Ersoy ve Bayşu, 1981; Tiftik, 1996).

Aysan vd. (2011) farelerde 0,28 mg / 250 ml borik asit ilavesinin, serum AST düzeyini artırdığını bildirmişlerdir. Streptozotosin enjekte edilen ratlarda borun enerji metabolizması üzerine etkisinin incelediği bir diğer çalışmada ratlara 0 ve 2,4 mg/kg bor (ortoborik asit) verilmiştir. Yapılan çalışmada AST aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (Hunt ve Herbel, 1991). İnce vd. (2011) karbon tetra kloridin (CCl₄) oluşturduğu karaciğer hasarına karşı borik asitin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada farelere 7 gün boyunca günlük 50, 100, 200 mg/kg borik asit verilmiştir. AST aktivitelerinin seviyesinde CCl₄ ile oluşan yükselmenin bor ile azaldığı ifade edilmiştir.

Eren ve Uyanık (2007) 18 haftalık tavukları 8 hafta boyunca 0, 5, 10, 50, 100, 200 mg/kg artan dozlarda borik asit vererek biyokimyasal parametreler yönünden incelemişlerdir. Serum AST aktivitesinin 100 mg/kg bor takviyesi ile düştüğünü tespit etmişlerdir. Eren vd. (2012), piliçlerde diyetlerine bor eklenmesinin, performans ve bazı kan biyokimyasal parametrelere etkisini araştırmışlar ve bunun için piliçleri, 42 gün boyunca, 500, 750, 1000 mg/kg borik asit içeren ticari diyetlerle beslemişlerdir. Serum AST aktivitesinin, farklı bor düzeyleriyle takviye edilen diyetlerle beslenen tüm gruplarda yüksek derecede azaldığını ifade etmişlerdir.

Baçoğlu vd. (2010) 60 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada AST enzim aktivitesinin düzeyinde kontrol grubuna göre bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yiğit vd. (2013) yaptıkları çalışmada, tavşanlara 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında verdikleri borik asitin serum AST aktivitesini etkilemediğini belirlemişlerdir.

Alanin Transaminaz (ALT)

Serum Glutamik Piruvik Transaminaz (SGPT) olarak da isimlendirilen bu enzim protein üretimi sırasında kullanılır. Karaciğer hücrelerinin parçalanmasıyla kana karışır. Sadece karaciğerde bulunur. Hücre içi konsantrasyonu serumdan daha fazla yüksek olan ALT, hücre membran bütünlüğünün kaybolmasına neden olan hastalıklarda kana yoğun olarak sızar ve dolaşım düzeyi artar. Karaciğer hastalığının saptanmasında, viral hepatit ve hepatic nekroz ile ilişkili diğer karaciğer hastalıklarında, hastalığın klinik belirtileri görülmeden önce ALT ve AST seviyeleri artar (Ersoy ve Bayşu, 1981; Erbil, 2008).

Başoğlu vd. (2010) tavşanlarda borun ALT enzim aktivitesinde bir değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Eren ve Uyanık (2007) tavuklarda borun serum ALT aktivitesini etkilemediğini belirlemişlerdir. Yiğit vd., (2013) tavşanlara 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında içme suyuna katılarak 5 hafta süresince verdikleri borik asidin hayvanların serumlarında ALT aktivitesini etkilemediğini bildirilmişlerdir.

Aysan vd. (2011) fareler üzerinde yaptıkları araştırmada 0,28 mg / 250 ml borik asit verildikten sonra borik asitin ALT düzeyi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Serum ALT düzeyinin çalışma grubunda, kontrol grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Eren vd. (2012), piliçlerin diyetlerine 750 ve 1000 mg/kg dozlarında bor eklenmesinin ALT aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir. İnce vd. (2011) karbon tetra kloridin (CCl₄) oluşturduğu karaciğer hasarına karşı borik asitin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada farelerde 7 gün boyunca günlük 50, 100, 200 mg/kg borik asit vermişlerdir. ALT aktivitelerinin seviyesinde CCl₄ ile oluşan yükselmenin bor ile azaldığı ifade edilmiştir.

Alkalem Fosfataz (ALP)

Alkalem fosfataz enzimi karaciğer, böbrekler, barsak mukozası, plasenta ve kemiklerde yoğun olarak bulunur. Safra kanalları yakınındaki karaciğer hücrelerinde ve kemiklerde bulunur. Nielsen (2004), 170–200g ağırlığındaki erkek ve dişi ratlarla yapmış olduğu çalışmada, kanola ve palm yağı ile birlikte yetersiz (0 mg/kg) ve yeterli (3 mg/kg) düzeyde verilen bor ile beslenen ratların kemik ve plazma alkalem fosfataz enzim aktivitesinin arttığını bildirmiştir. İnce vd. (2011) farelerde CCl₄ oluşturduğu karaciğer hasarına karşı 50, 100, 200 mg/kg dozlarında verilen borik asitin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, CCl₄ ile artan serum ALP aktivitelerinin bor ilavesi ile azaldığı bildirilmiştir.

Kurtoğlu vd. (2001) yapmış oldukları çalışmalarında, Vitamin D3 bakımından yetersiz etlik piliç rasyonlarına Vitamin D3 ilavesine ek olarak 25 mg/kg düzeyinde bor ilavesinin ALP enzim aktivitesini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Eren vd. (2012), etlik piliç diyetlerine 500, 750, 1000 mg/kg bor eklenmesinin kontrol grubuna göre serum ALP aktivitesi bakımından anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir.

Yiğit vd. (2013) yaptıkları çalışmada, tavşanlara 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında verdikleri borik asitin hayvanların serum ALP aktivitelerinde kontrole göre istatistiksel olarak önemli ölçüde bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Albümin, Globulin ve Total Protein

Karaciğerde üretilen vücudun temel proteinleri albumin ve globulindir. At ve sığırlar hariç total protein içindeki en yüksek pay albümine aittir. Protein alımındaki azalma, karaciğer fonksiyon kayıplarının şekillendiği kronik hepatik hastalıklarda, uzun süreli yüksek ateşle seyreden hastalıklarda ve travmalarda, renal, enterik ve deri yoluyla protein kayıplarında (yanık) hipoalbüminemi şekillenir. Kanda bulunan albümin, globulin, pıhtılaşma faktörleri ve diğer proteinlerin ölçümü de total protein olarak ifade edilir (Tiftik, 1996).

Aysan vd. (2011) farelerde verilen 0,28 mg / 250 ml borik asitin albümin ve total protein düzeyini etkilemediğini ifade etmişlerdir.

Eren vd. (2012), etlik piliçler üzerine yaptıkları çalışmalarında elde ettikleri sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum total proteininde 750 ve 1000 mg/kg B gruplarında azalma olduğunu, albumin düzeyinde tüm bor gruplarında ve globulin düzeylerinde 1000 mg/kg bor grubunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Kurtoğlu vd. (2005) tavuklarda 5 ve 25 mg/kg bor ilavesinin total protein ve albumin seviyelerini etkilemediği bildirmiştir. Eren ve Uyanık (2007) tavuklarda çeşitli dozlarda verilen borun albümin seviyesini düşürdüğünü, globulin seviyesini yükselttiğini, total protein seviyelerini etkilemediğini ifade etmişlerdir.

Yiğit vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada tavşanlara 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dozlarında verdikleri borik asitin serum albümin ve total protein düzeyini etkilemediği bildirilmiştir. Başoğlu vd. (2010) Yeni Zelanda tavşanları üzerinde yaptıkları çalışmada, 10, 30, ve 50 mg/kg dozlarında verilen borun total protein ve albümin düzeylerini etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Bu tez çalışmamızda, borun tiroid metabolizması üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu kapsamda borun, hipotiroid oluşturulan ratlarda tiroid hormonları, bazı biyokimyasal parametreler ve tiroid bezi histopatolojisi üzerindeki etkileri araştırıldı.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul Onayı

Çalışmada, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Onay Belgesi (49533702/185) alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 49 Wistar albino türü erkek rat kullanıldı. Hayvan materyali olarak kullanılan 200-300g ağırlığındaki bu ratlar, deney hayvanları ünitesindeki kafeslerinde; 22±1 °C derece sıcaklıkta, 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda barındırıldı.

2.2. Rat Bor Diyeti Hazırlama

Temin edilen ratlar gruplara ayrıldı ve deney sürecine alınmadan önce 7 gün süreyle ortama alışması sağlandı. Ratların beslenmesinde AKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında özel olarak hazırlanan bor içeriği düşük mısır yemi ve deiyonize su her gün taze olarak verildi. Ratlara verilen yemin içeriği Çizelge: 2.1’de verilmiştir. Ratlara bor içeriği düşük yem ICP ile analizi sonucu içerdiği bor miktarı 0,15 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Günlük bakımları ve uygulamalar belirtilen süre içerisinde özenle sürdürüldü.

Çizelge 2.1: Bor diyetinin hazırlanması (Bourgeois vd., 2007)

İçindekiler	Miktar (g/kg)
Asitle yıkanmış mısır ¹	743.4
Vitaminden yoksun kazein ²	140
Trace mineral karışımı ³	10
Makromineral karışımı ⁴	25.4
Vitamin karışımı ⁵	4
Mısır yağı ⁶	75
DL-alfa tokoferol ⁷	0.2
Kolin bitartarat ⁸	2

¹ Asitle yıkanmış mısır [Mısırlar (kg) 2,8 L 2 N HCl ile 30 dk yıkanarak, üstteki kısım atıldı. Sonrasında 1,2 L deiyonize su ile 3 kez yıkandı, yıkama sonrası 75 °C de 48 saat kurutulmasıyla diyete ilave için hazır hale getirildi.]

² Kazein

³ İz element karışımı (g/kg): [Asitle yıkanmış mısır, 8.497; NaCl, 1.3000; (CH₃COO)₂Mn·4H₂O, 0.0450; Zn(CH₃COO)₂·2H₂O, 0.0340; demir silgi, 22 çaplı, 0.0350; CuSO₄·5H₂O, 0.0240; Na₂O₃Si·9H₂O, 0.0510; Na₂HAsO₄·7H₂O, 0.0050; (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 0.0003; (CH₃CO₂)₇Cr₃(OH)₂, 0.0020; NiCl₂, 0.0020; NaF, 0.0020; KI, 0.0002; Na₂SeO₃·5H₂O, 0.0005; NH₄VO₃, 0.0003; 3.5 g demir tozu (26 mL çift distile suda hazırlanan 6 mol/L HCl ile çözdürüldü)].

⁴ Makromineral karışımı (g/kg): [(CH₃COO)₂Mg·4H₂O, 4.4; KCl, 4.0; CaHPO₄, 17.0.]

⁵ Vitamin karışımı (g/kg): [D-dekstroz, 3.7855; inositol, 0.050; nikotinik asid, 0.030; D-pantotenik asid, 0.016; riboflavin, 0.027; tiamin-HCl, 0.010; piridoksin-HCl, 0.015; vitamin B₁₂ (%0.1'lik mannitoldeki çözeltisi), 0.050; 1-5 dihidroksikolekalsiferol (400,000 IU/g), 0.0025; para-aminobenzoik asid, 0.005; retinil palmitat (500,000 IU/g), 0.005; folik asid, 0.002; D-biotin, 0.001; menadion, 0.001.]

⁶ Mısır yağı

⁷ DL-alfa tokoferol

⁸ Kolin bitartarat

2.3. Çalışma Protokolü

Deneysel aşama, 3 hafta hipotiroidi oluşturulması ve 3 hafta tedavi olmak üzere 6 haftada gerçekleştirildi. Deney hayvanlarının buldukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi.

Çalışma için her grupta 7 hayvan olmak üzere toplam 49 Wistar Albino türü rat aşağıdaki gibi 7 gruba ayrıldı.

Gruplar:

- 1. Grup (K): Kontrol (n=7)
- 2. Grup (H): Hipotiroidi (n=7) 3 hafta süreyle ratların içme sularına deneme boyunca günlük olarak %0.05 (w/v) oranında 6-n-propil-2-thiouracil (PTU) etken maddesi olan Propycil[®] ticari preperatı verildi (Sagawa vd., 1999).
- 3. Grup (B10): Bor 10 mg/kg/gün (n=7)

- 4. Grup (B20): Bor 20 mg/kg/gün (n=7)
- 5. Grup (HB10): Hipotiroidi + 10 mg/kg/gün bor (n=7)
- 6. Grup (HB20): Hipotiroidi + 20 mg/kg/gün bor (n=7)
- 7. Grup (T): Tedavi (Hipotiroidi+ gastrik gavajla 10 µg/kg L- tiroksin içeren ticari preperat Euthyrox[®] verildi.) (n=7)

Çalışmanın 21. gününde hipotiroidi oluşturulan gruplarındaki ratlara 87 mg/kg ketamin ve 13 mg/kg ksilazin intramuskuler verilerek anestezi sağlandıktan sonra kalpten 1 ml alınan kandan serbest T3, serbest T4, TSH ölçümleri ELİSA cihazında (Thermo Fisher Scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) yapıldı. Hipotiroidi gözlendikten sonra bor grupları ve tedavi grubu da çalışmaya dahil edildi ve 6. haftanın sonunda ratlar 13 mg/kg ksilazin, 87 mg/kg ketamin anestezisi altında disleke edildi.

2.4. Kan ve Tiroid Doku Örneklerinin Hazırlanması

Tüm hayvanlardan kan örnekleri EDTA içeren antikoagülanlı tüplere ve serum tüplerine alınarak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere alındı ve analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklandı.

Anestezi altında ratlardan alınan tiroid dokuları % 10'luk formole alındı ve patoloji laboratuvarına teslim edildi.

2.5. Tiroid Hormonları ve Biyokimya Parametrelerin Deneysel Yöntemleri

2.5.1. Tiroid Hormonlarının Ölçümü

2.5.1.1. Serbest T3 Düzeyinin Belirlenmesi

Enzim bağlantılı immüno-sorbent testi kullanılarak ELISA cihazında ticari test kiti (competitive ELISA kit, Shanghai, China) ölçüldü.

Prensibi:

Bu teknikte monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara sT3 standartları ve numuneler eklenir. Üzerine biotin ile işaretli sT3 antijen ilave edilir ve 37 °C de 30 dakika inkübe edilir. Daha sonra avidin HRP konjugatı ile birleştirilerek immün kompleks oluşturulur. Bağlanmayan enzimler yıkamayla uzaklaştırılır ve kromojen solusyon eklenerek renk oluşması sağlanır. Asidik durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulur ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda ölçümü yapılır.

Reaktifler

1. Rat sT3 Standardı: 150 µl 64 pmol/L
2. Standart/örnek dilüsyon solüsyonu
3. Biotinli antijen solüsyonu
4. Avidin HRP konjugatı
5. Biotinli antijen dilüsyon solüsyonu
6. Avidin HRP dilüsyon solüsyonu
7. Substrat solüsyon A
8. Substrat solüsyon B
9. Durdurma solüsyonu
10. Yıkama solüsyonu (25x)

sT3 Standartlarının Hazırlanması

Kit ve solüsyonlar ölçüm öncesi oda ısısına getirildi. Daha sonra 64 pmol/L stok standart çözeltisi 1:2 dilüsyon oranına göre 64 (zero Standard),32, 16, 8, 4, 2 pmol/L konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi.

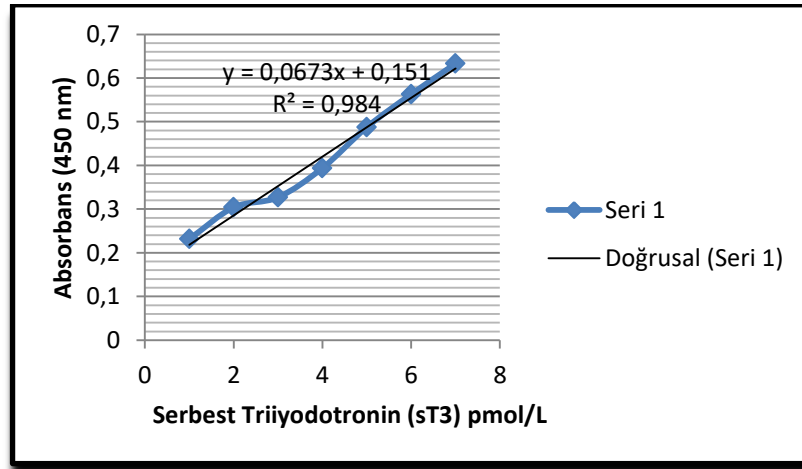
sT3 çalışma basamakları

1. Tüm reaktif, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi.
2. 50 µl standart ve örnekler kuyucuklara pipetlendi.
3. 50 µl biyotinli antijen (zero Standard hariç) üzerine eklendi.
4. 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi.
5. 300 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

6. Standart ve numuneler kuyucuklarına avidin HRP ilave edildi.
7. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
8. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı.
9. Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A sonra üzerine 50 µl substrat solüsyonu B eklendi.
10. 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
11. 50 µl Stop çözeltisi eklenerek 15 dakika içinde 450 nm’de oluşan renk spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ölçümü yapıldı.

Sonucun Hesaplanması

Dilüsyonu yapılan standartların absorbansları kullanılarak standard eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafikten elde edilen $y=0,0673x+0,151$ denklemi ile numunelerin değeri belirlendi (Şekil: 2.1).



Şekil 2.1. sT3 standart eğrisi

2.5.1.2. Serbest T4 Düzeyinin Belirlenmesi

Serum sT4 düzeyi enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanılarak ELISA cihazında ticari test kiti (competitive ELISA kit, Shanghai, China) ile ölçüldü.

Prensibi:

Monoklonal antikor ile kaplanmış kuyucuklara standart ve numuneler eklenir. Üzerine biotin işaretli antijen ilave edilir ve bağlanmamış antijenleri uzaklaştırmak için yıkanır. Avidin HRP ilave edilir. İnkübasyon ve yıkama adımlarından sonra asit içeren durdurma substrat ile renk oluşturulur. Oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur.

Yapılışı:**Reaktifler**

1. Rat sT4 standartı: 150 µl 128 pmol/L
2. Standart/örnek dilüsyon solüsyonu
3. Biotinli antijen solüsyonu
4. Avidin HRP konjugatı
5. Biotinli antijen dilüsyon solüsyonu
6. Avidin HRP dilüsyon solüsyonu
7. Substrat solüsyon A
8. Substrat solüsyon B
9. Durdurma solüsyonu
10. Yıkama solüsyonu (25x)

sT4 Standartlarının Hazırlanması

Kit ve solüsyonların ölçüm öncesi oda ısısına gelmesi beklendi. Daha sonra 128 pmol/L stok standart çözeltisinin 1:2 dilüsyon oranına göre 128 (zero standart),64, 32, 16, 8, 4 pmol/L konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi.

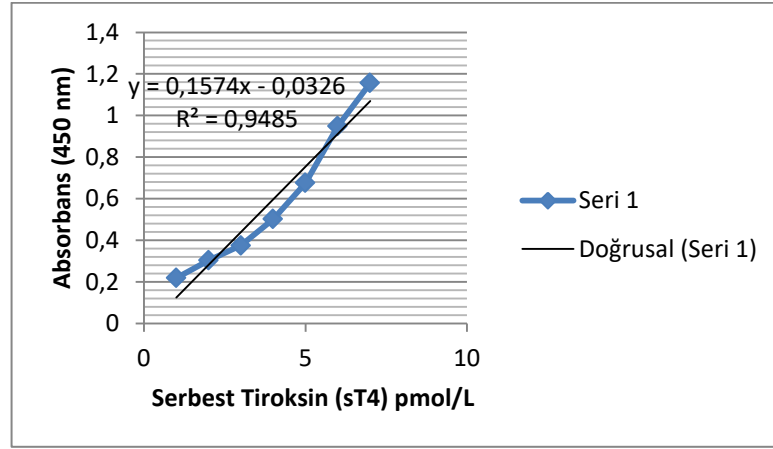
sT4 Çalışma Basamakları

1. Tüm reaktif, standart ve serum numuneleri oda ısısına getirildi.
2. 50 µl standart ve örnekler kuyucuklara pipetlendi.
3. 50 µl biyotinli antijen (zero standart hariç) üzerine eklendi.
4. 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi.
5. 300 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

6. Standart ve numune kuyucuklarına avidin HRP ilave edildi.
7. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
8. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı.
9. Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A sonra üzerine 50 µl substrat solüsyonu B eklendi.
10. 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
11. 50 µl durdurma çözeltisi eklenerek 15 dakika içinde 450 nm’de oluşan renk spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ölçümü yapıldı.

Sonucun Hesaplanması

Dilüsyonu yapılan standartların absobansları kullanılarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafikten elde edilen $y=0,1574x-0,0326$ denklemi ile numunelerin değeri belirlendi (Şekil: 2.2).



Şekil 2.2. sT4 Standart Eğrişi

2.5.1.3. Tiroid Stimülan Hormon (TSH) Düzeyinin Belirlenmesi

Serum TSH düzeyi enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanılarak ELISA cihazında ticari test kiti (competitive ELISA kit, Shanghai, China) ile ölçüldü.

Prensbi:

Serum TSH düzeyini belirlemek için enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanıldı (bioassay technology laboratory, competitive ELISA kit, Shanghai, China). Bu teknikte TSH antikorlar ile kaplı kuyucuklara TSH standartları ve numuneler eklenir. Üzerine biyotinlenmiş rat TSH antikorları eklenir ve numunenin TSH antikorlarına bağlanır. Daha sonra streptavidin HRP eklenerek biyotinlenmiş TSH antikorlarına bağlanır. İnkübasyondan sonra yıkama yapılarak bağlanmamış streptavidin HRP uzaklaştırılır. Bağlı enzimlerin substrat ile reaksiyon vermesi ile oluşan rengin şiddeti 450 nm’de ölçüm yapılır ve numunedeki TSH düzeyi tayin edilir.

Reaktifler

1. Rat TSH Standart solüsyon: 0,5 ml (32 mIU/ml)
2. Standart/örnek dilüsyon solüsyonu
3. Biotinli rat TSH antikor solüsyonu
4. Streptavidin HRP konsantresi
5. Biotinli antijen dilüsyon solüsyonu
6. Avidin HRP dilüsyon solüsyonu
7. Substrat solüsyon A (renk oluşturucu solüsyon)
8. Substrat solüsyon B (renk oluşturucu solüsyon)
9. Durdurma solüsyonu
10. Yıkama solüsyonu (25x)

TSH Standartlarının Hazırlanması

Kit ve solüsyonların ölçüm öncesi oda ısısında gelmesi beklenir. Daha sonra 32 mIU/ml stok standart çözeltisinden, standart dilüsyon solüsyonu ile 16, 8, 4, 2, 1 mIU/ml konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi.

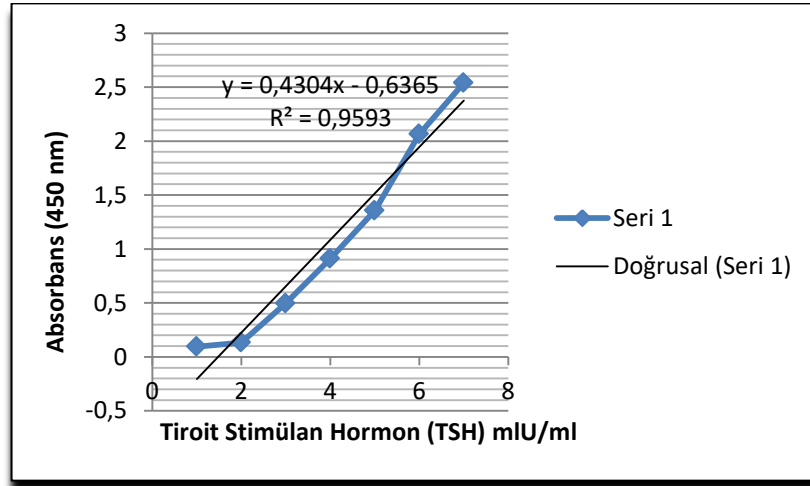
TSH çalışma basamakları

1. Tüm reaktif, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi.
2. 50 µl standart ve 40 µl örnekler kuyucuklara pipetlendi.
3. Daha sonra kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ilave edildi.

4. Sadece örneklerin olduğu kuyucuklara 10 µl biyotinli antijen eklendi. Standartlar daha önceden biotin antikoruyla birleştirilmiştir.
5. Kör kuyucuğu boş bırakıldı.
6. 60 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
7. 300 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
8. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı.
9. Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A sonra üzerine 50 µl substrat solüsyonu B eklendi.
10. 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
11. 50 µl durdurma çözeltisi eklenerek 15 dakika içinde 450 nm’de oluşan renk spektrofotometrede (Thermo Fisher scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ölçümü yapıldı.

Sonucun hesaplanması

Dilüsyonu yapılan standartların absobansları kullanılarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafikten elde edilen $y=4304x+0,6365$ denlemi ile numunelerin değeri belirlendi (Şekil: 2.3).



Şekil 2.3. TSH Standart Eğrisi

2.5.1.4. Total T3 Düzeyinin Belirlenmesi

Serum TT3 düzeyi enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanılarak ELISA cihazında ticari test kiti (competitive ELISA kit, Shanghai, China) ile ölçüldü.

Prensibi:

Serum TT3 düzeyini belirlemek için enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanıldı. Bu teknikte monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara TT3 standartları ve numuneler eklenir. Üzerine biotin ile işaretli TT3 antijen konjugatı eklenir ve 37 °C de 30 dakika inkübe edilir. Daha sonra avidin HRP konjugatı ile birleştirilerek immün kompleks oluşur. Bağlanmayan enzimler yıkamayla uzaklaştırılır ve kromojen solüsyonu eklenerek renk oluşması sağlanır. Asidik durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulur ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda ölçülür.

Yapılışı:

Reaktifler

1. Rat T3 standartı: 150 µl 12,9 ng/ml
2. Standart/örnek dilüsyon solüsyonu
3. Biotinli antijen konjugatı
4. Avidin HRP konsantresi
5. Biotinli antijen dilüsyon solüsyonu
6. Avidin HRP dilüsyon solüsyonu
7. Substrat solüsyon A
8. Substrat solüsyon B
9. Durdurma solüsyonu
10. Yıkama solüsyonu (25x)

TT3 Standartlarının Hazırlanması

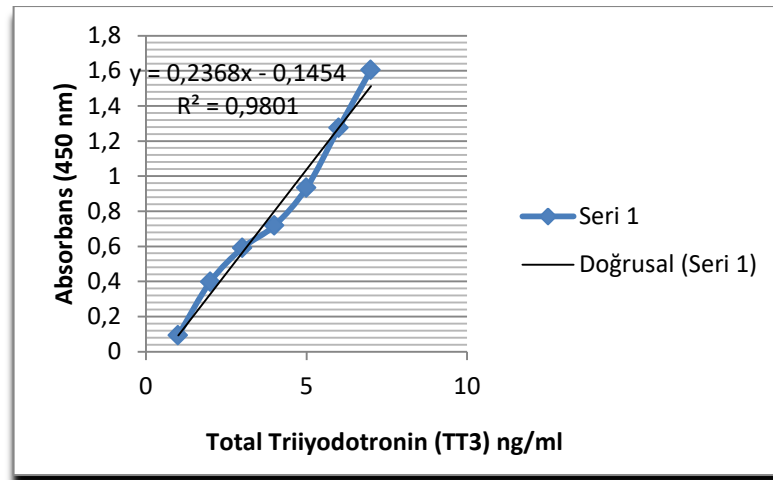
Kit ve solüsyonların ölçüm öncesi oda ısısına gelmesi beklendi. Daha sonra 19.2 ng/ml stok standart çözeltisi 1:2 dilüsyon oranına göre 19.2 (zero Standart),9,6; 4,8; 2,4; 1,2; 0,6 ng/ml konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi.

TT3 Çalışma Basamakları

1. Tüm reaktif, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi.
2. 50 µl standart ve örnekler kuyucuklara eklendi
3. 50 µl biyotinli antijen (zero standart hariç) üzerine eklendi.
4. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
5. 300 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
6. Standart ve örnek kuyucuklara avidin HRP eklendi.
7. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
8. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı.
9. Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A sonra üzerine 50 µl substrat solüsyonu B eklendi.
10. 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
11. 50 µl durdurma çözeltisi eklenerek 15 dakika içinde 450 nm’de oluşan renk spektrofotometrede (thermo Fisher scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ölçümü yapıldı.

Sonucun Hesaplanması

Dilüsyonu yapılan standartların absobansları kullanılarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafikten elde edilen $y=0,2368x+0,1454$ denklemi ile numunelerin değeri belirlendi (Şekil: 2.4).



Şekil 2.4. TT3 Standart Eğrisi

2.5.1.5. Total T4 Düzeyinin Belirlenmesi

Serum TT4 düzeyi enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanılarak ELISA cihazında ticari test kiti (competitive ELISA kit, Shanghai, China) ile ölçüldü.

Prensibi:

Serum TT4 düzeyini belirlemek için enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanıldı. Bu teknikte monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara TT4 standartları ve numuneler eklenir. Üzerine biotin ile işaretli TT4 antijen konjugatı eklenir ve 37 °C de 30 dakika inkübe edilir. Daha sonra avidin HRP konjugatı ile birleştirilerek immün kompleks oluşur. Bağlanmayan enzimlerin yıkamayla uzaklaştırılır ve kromojen solüsyonu eklenerek renk oluşması sağlanır. Asidik durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulur ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda ölçülür.

Yapılışı:

Reaktifler

1. Rat T4 Standardı: 150 µl 640 ng/ml
2. Standart/örnek dilüsyon solüsyonu
3. Biotinli antijen konjugatı
4. Avidin HRP konsantresi
5. Biotinli antijen dilüsyon solüsyonu
6. Avidin HRP dilüsyon solüsyonu
7. Substrat solüsyon A
8. Substrat solüsyon B
9. Durdurma solüsyonu
10. Yıkama solüsyonu (25x)

TT4 Standartlarının Hazırlanması

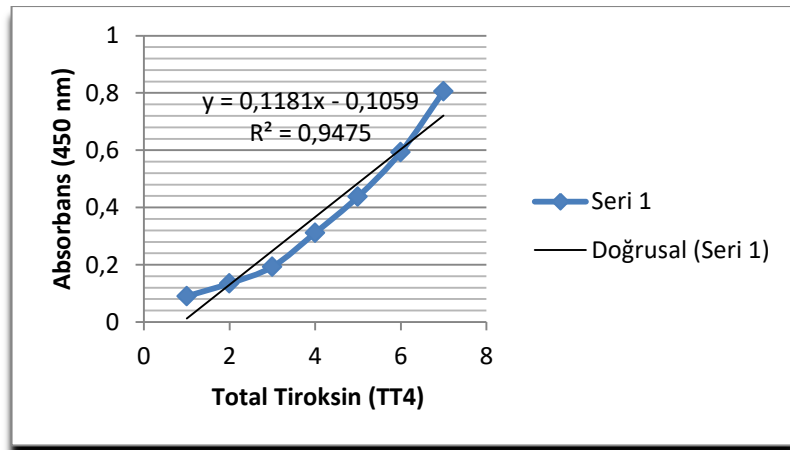
Kit ve solüsyonların ölçüm öncesi oda ısısına gelmesi beklenir. Daha sonra 164 ng/ml stok standart çözeltisi 1:2 dilüsyon oranına göre 164 (zero Standart),320, 160, 80, 40, 20 ng/ml konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi.

TT4 Çalışma Basamakları

1. Tüm reaktif, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi.
2. 50 µl standart ve örnekler kuyucuklara eklendi
3. 50 µl biyotinli antijen (zero standart hariç) üzerine eklendi.
4. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
5. 300 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
6. Standart ve örnek kuyucuklara avidin HRP eklendi.
7. 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
8. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonuyla beş defa yıkama yapıldı.
9. Her kuyucuğa önce 50 µl substrat solüsyonu A sonra üzerine 50 µl substrat solüsyonu B eklendi.
10. 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
11. 50 µl durdurma çözeltisi eklenerek 15 dakika içinde 450 nm’de oluşan renk spektrofotometrede (Thermo Fisher scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ölçümü yapıldı.

Sonucun Hesaplanması

Dilüsyonu yapılan standartların absobansları kullanılarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafikten elde edilen $y=2368x+0,1454$ denlemi ile numunelerin değeri belirlendi (Şekil: 2.5).



Şekil 2.5. TT4 Standart eğri grafiği

2.5.2. Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi

Serum ALT, AST, ALP aktiviteleri, protein, üre, kreatin, kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyleri spektrofotometre cihazında (Thermo Fisher Scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) ticari test kiti (HUMAN, Wiesbaden, Germany) kullanılarak belirlendi.

2.5.2.1. Serum ALT Aktivitesinin Belirlenmesi

Serum ALT aktivitesinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

L- Alaninin (amino asit) amin grubunu keto asite taşıyarak glutamik asit (amino asit) ve pirüvik asit oluşumunu katalizler. Bu reaksiyon sunucunda ortaya çıkan pirüvik asit, LDH enzimi vasıtasıyla NADH^+ yükseltgenmesiyle L-laktata dönüştürülür. 340 nm'de NADH^+ 'ın NAD^{++} 'a oksidasyonunda oluşan azalma ile ALT aktivitesi belirlenir.

Serum ALT Aktivitesi Tayininde Kullanılan Çözeltiler;

Reaktifler:

Enzim Reaktifi

TRIS tamponu(pH7.4 \pm 0.1)	125 mmol/L
L-alanin	625 mmol/L
LDH	\geq 1.5 kU/L
Sodyum azide	0.095%
substrat	
2-oksoglutarat	75 mmol/L
NADH	0.9 mmol/L
sodyum azide	0.095%

Çizelge2.2. ALT tayini için numune hazırlanışı

37 °C	
Numune	100 μ l
Çalışma Reaktif	1000 μ l

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Substrat, enzim reaktifinin içine boşaltıldı ve iyice karıştırılarak çalışma reaktifi hazır hale getirildi.

Kör ve örnekler için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge 2.2.'de belirtildiği miktarda çalışma reaktifi ve numuneler tüplere eklendi. Numune ilave edildikten bir dakika sonra 340 nm dalga boyunda üç dakika boyunca her dakikada absorbansları kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum ALT IU/L} = (\Delta\text{Abs/min}) \times 1745$$

2.5.2.2. Serum AST Aktivitesinin Belirlenmesi

Serum AST aktivitesinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

L- Aspartik asidin (amino asit) amin grubunu keto asite taşıyarak glutamik asit (amino asit) ve oksalasetik asit oluşumunu katalizler. Bu reaksiyon sunucunda ortaya çıkan oksalasetik asit, malondialdehit enzimi vasıtasıyla NADH^+ yükseltgenmesiyle L-malata dönüştürülür. 340 nm'de NADH^+ 'ın NAD^+ 'a oksidasyonunda oluşan azalma ile AST aktivitesi belirlenir.

Serum AST düzeyinin tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktifler:

Enzim Reaktifi

TRIS tamponu(pH 7.9 ±0.1)	100 mmol/L
L-Aspartat	300 mmol/L
LDH	≥1,13 kU/L
MDH	≥0,75 kU/L
Sodyum azide	0,095%
substrat	
2-oksoglutarat	60 mmol/L
NADH	≤ 0,9 mmol/L
sodyum azide	0,095%

Çizelge 2.3. AST tayini için numune hazırlanışı

37 °C	
Numune	100µl
Çalışma Reaktif	1000µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Substrat, enzim reaktifinin içine boşaltıldı ve iyice karıştırılarak çalışma reaktifi hazır hale getirildi.

Kör ve örnekler için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge2.3’de belirtildiği gibi çalışma reaktifi ve numuneler tüplere eklendi. Numune ilave edildikten bir dakika sonra 340 nm dalga boyunda üç dakika boyunca her dakikada absorbansları kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum AST IU/L} = (\Delta\text{Abs/min}) \times 1745$$

2.5.2.3. Serum ALP Aktivitesinin Belirlenmesi

Serum ALP aktivite ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

Alkalın fosfataz (ALP), alkali tamponda fosfat esterlerinin hidrolizini katalize eder ve organik bir radikal ve inorganik fosfat üretir. ALP tarafından defosforile edildiğinde sarıya dönen bir fosfataz substratı olarak p-nitrofenil fosfat kullanır. Oluşan rengin şiddeti 405 nm dalga boyunda okunur.

Serum ALP aktivitesinin tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktifler:

Enzim Reaktifi

Dietanolamin tamponu(pH10.35 ±0.2)	1,25 mmol/L
Magnezyum klorit	0,625 mmol/L
substrat	
p-nitrofenil fosfat	50 mmol/L

Çizelge 2.4. ALP tayini için numune hazırlanışı

37 °C	
Numune	20µl
Çalışma Reaktif	1000µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Substrat, enzim reaktifinin içine boşaltıldı ve iyice karıştırılarak çalışma reaktifi hazır hale getirildi.

Kör ve örnekler için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge 2.4'de belirtildiği gibi çalışma reaktifi ve numuneler tüplere eklendi. Numune ilave edildikten bir dakika sonra 405 nm dalga boyunda üç dakika boyunca her dakikada absorbanları kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum ALP IU/L} = (\Delta\text{Abs/min}) \times 2757$$

2.5.2.4. Serum Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Serum protein içeriği Lowry vd., (1951)'nin kolorimetrik metoduna göre test edildi.

Prensip:

Yöntem hem proteinlerin peptit bağlarının bakır ile alkali koşullar altında reaksiyona girerek biuret reaksiyonuna hem de fosfomolibdotungstat olan Folin-Ciocalteu reaksiyonuna dayanmaktadır. Aromatik amino asitlerin bakır katalizli oksidasyonu ile heterofilmolibdenum mavisine indirgenir. Reaksiyonlar, kısmen tirozin ve

triptofan içeriğine bağlı olan güçlü bir mavi renkle sonuçlanır. Yöntem yaklaşık 0,01 mg protein/mL'ye kadar duyarlıdır ve en iyi konsantrasyonları 0,01–1,0 mg/mL protein aralığında olan solüsyonlarda kullanılır.

Reaktifler:

1. A reaktifi: %2 sodyum karbonat (Na_2CO_3)
2. B reaktifi: %1 bakır sülfat (CuSO_4) ve %2 Na-K tartarat
3. C reaktifi: alkalen bakır solüsyonu
4. Folin- Ciocalteu reaktifi
5. Protein standardı (Bowin Serum Albümin)

Çizelge 2.5. Protein tayini için kör standart ve numune hazırlanışı

	Kör	Standart	Numune
Demineralize su	0.3 ml	-	-
Standart	-	0.3 ml	-
Dilüe numune	-	-	0.3 ml
Reaktif C	3 ml	3 ml	3 ml
15 dk oda ısısında bekletilir			
Dilüe folin reaksiyonu	0.3 ml	0.3 ml	0.3 ml

Kör, standart ve örnekler için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge2.5'de bahsedildiği gibi kör, standart ve numuneler tüplere eklendi. Oda ısısında 30 dakika bekledikten sonra spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific Oy Ratastie 2, FI-01620 Vantaa, Finland) 750 nm dalga boyunda köre karşı ölçümü yapıldı.

Sonucun Hesaplanması

Serum μg protein= (Numune absorbans/standart absorbans x30x50 (dilüsyon faktörü))

2.5.2.5. Serum Üre Düzeyinin Belirlenmesi

Serum üre düzeyinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

Üre; amonyak ve karbondioksit üretmek için su ve üreaz varlığında hidrolize edilir. Amonyum iyonları hipoklorit ve salisilat ile reaksiyonu sonucu yeşil bir renk oluşturur. Rengin şiddeti 546 veya 578 nm dalga boyunda ölçülür.

Serum üre düzeyinin tayininde kullanılan çözeltiler;**Reaktifler:****reaktif 1**

Fosfat tamponu (pH 7.0)	120 mmol/L
Sodyum salisilat	60 mmol/L
Sodyum nitroprussit	5 mmol/L
EDTA	1 mmol/L

Reaktif 2

Fosfat tamponu	120 mmol/L
Hipoklorit	~0,6 g/L Cl

Enzim

Üreaz	>500 KU/L
-------	-----------

Standart

Üre	80 mg/dl
BUN eşdeğeri	37,28 mg/dl
Sodyum azide	0,095 %

Çizelge 2.6. Üre tayini için numune hazırlanışı

	Reagent kör	Numune/STD
Numune/STD		10 µl
Enzim reaktif 1	1000µl	1000 µl
kariştirip 5 dakika oda ısısında inkübe edildi		
Reaktif 2	1000 µl	1000 µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Reaktif 2 ve standart kullanıma hazır. Enzim ve reaktif 1, 1: 100 oranında karıştırılarak hazır hale getirildi.

Kör, standart ve örnek için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge2.6'de belirtildiği gibi çalışma reaktifleri, standart ve numuneler tüplere eklendi. Tüm işlemler bittikten sonra 10 dakika 20-25 °C'de inkübe edildi ve sonra köre karşı 578 nm dalga boyunda absorbans okundu ve kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum Üre mg/dl} = (\Delta\text{Abs}_{(\text{numune})} / \Delta\text{Abs}_{(\text{STD})}) \times 80,0$$

2.5.2.6. Serum Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi

Serum kreatinin düzeyinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

Serum veya idrardaki kreatinin, alkali ortamda pikrik asit ile reaksiyonu sonucu turuncu bir renk oluşturur. Renk gelişimi için oda sıcaklığında 30 dakikalık bir inkübasyondan sonra oluşan renk 492 nm'de ölçülür.

Serum kreatinin düzeyinin tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktifler:

pikrik asit	26 mmol/ L
sodyum hidroksit	1,6 mol/L
kreatinin standart	2 mg/dl

Çizelge 2.7. Kreatinin tayini için numune hazırlanışı

37 °C	
Numune/STD	100µl
Çalışma Reaktif	1000µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Sodyum hidroksit önce distile suyla 1+7 oranında dilüe edildi. Daha sonra dilüe sodyum hidroksit pikrik asitle 1+1 oranında birleştirilerek çalışma reaktifi hazırlandı. Standart kullanıma hazırıldı.

Kör, standart ve örnek için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge2.7'de belirtildiği gibi çalışma reaktifi, standart ve numuneler tüplere eklendi. Numune ilave edildikten 30 dakika sonra 492 nm dalga boyunda ilk absorbans, iki dakika sonrasında da ikinci absorbans okundu ve kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum Kreatinin mg/dl} = (\Delta\text{Abs}_{(\text{numune})} / \Delta\text{Abs}_{(\text{STD})}) \times 2,0$$

2.5.2.7. Serum Kolesterol Düzeyinin Belirlenmesi

Serum kolesterol düzeyinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

Kolesterol, kolesteril esterleri hidrolize eden ve kolesterolün 3-OH grubunu oksitleyen bir dizi eşleştirilmiş reaksiyonda serum veya plazmada enzimatik olarak ölçülür. Reaksiyon yan ürünlerinden biri olan H₂O₂, bir renk üreten peroksidaz katalizli bir reaksiyonda kantitatif olarak ölçülür. Oluşan renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır ve absorbans 500 nm'de ölçülür.

Serum kolesterol düzeyinin tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktifler:

Enzim reaktifi

Fosfat tamponu (pH 6.5)	30 mmol/L
4-Aminoantipirin	0,3 mmol/L
fenol	5 mmol/L
Peroksidaz	≥5 KU/I
kolesterolesteraz	≥150 U/I
kolesteroloksidaz	≥100 U/I
Sodyum azide	0,05%

Standart

kolesterol	200 mg/dl
sodyum azidaz	0,095 %

Çizelge 2.8. Kolesterol tayini için numune hazırlanışı

	Reagent kör	Numune/STD
Numune/STD		10 µl
Enzim reaktifi	1000µl	1000 µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi Kör, standart ve örnek için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge 2.8'de belirtildiği gibi çalışma reaktifi, standart ve numuneler tüplere eklendi. Tüm işlemler bittikten sonra 10 dakika 20-25 °C'de inkübe edildi ve sonra köre karşı 500 nm dalga boyunda absorbans okundu ve kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum Kolesterol mg/dl} = (\Delta\text{Abs}_{(\text{numune})} / \Delta\text{Abs}_{(\text{STD})}) \times 200$$

2.5.2.8. Serum Trigliserit Düzeyinin Belirlenmesi

Serum trigliserit düzeyinin ölçümü HUMAN (Wiesbaden, Germany) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapıldı.

Prensip:

Trigliserit, lipaz enzimi ile gliserol ve yağ asitlerine hidrolize olur. Gliserol, gliserokinaz enzimi ile gliserol-3-fosfata fosforillenir. Gliserol-3-fosfat, gliserol-3 fosfat oksidaz enzimi ile dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve H₂O₂'e yükseltgenir. Oluşan H₂O₂; 4- aminoantipirin ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek bir kinonemin renkli bileşiği oluşturulur ve bu bileşiğin renk şiddeti 500 nm'de ölçülür.

Serum trigliserit düzeyinin tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktifler:

Reaktif 1

PİPES tamponu (pH 7.5)	50 mmol/L
4-klorofenol	5 mmol/L
4-aminofenazon	0,5 mmol/L
Magnezyum iyonları	4,5 mmol/L
ATP	2 mmol/L
Lipaz	≥1300 U/L
Peroksidaz	500 U/L
Gliserol kinaz	≥400 U/L
Gliserol-3-fosfat oksidaz	≥1500 U/L
Sodyum azide	0.05 %

Standart

Trigliserit	200 mg/dl
-------------	-----------

Çizelge 2.9. Trigliserit tayini için numune hazırlanışı

	Reagent kör	Numune/STD
Numune/STD		10 µl
Reaktif	1000µl	1000 µl

Solüsyonlar ve numuneler önce oda ısısına getirildi. Kör, standart ve örnek için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge 2.9'de belirtildiği gibi

çalışma reaktifleri, standart ve numuneler tüplere eklendi. Tüm işlemler bittikten sonra 10 dakika 20-25 °C'de inkübe edildi ve sonra köre karşı 500 nm dalga boyunda absorbans okundu ve kaydedildi.

Sonucun Hesaplanması

$$\text{Serum Trigliserit mg/dl} = (\Delta\text{Abs}_{(\text{numune})} / \Delta\text{Abs}_{(\text{STD})}) \times 200$$

2.5.2.9. Serum Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi

Serumda glukoz tayinini BIOLABO (Maizy, France) firmasının hazır kitleri kullanılarak yapılmıştır.

Prensip:

Glukoz, glukoz oksidaz ile enzimatik oksidasyonu ile oluşan hidrojen peroksitin, peroksidaz aracılığı ile fenol ve 4- amino antipirin ile reaksiyona girerek kırmızı renkli kinoneimin oluşumuna dayanmaktadır. Örnekteki glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak oluşan rengin absorbansı 500 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek glukoz düzeyi belirlenir.

Serum glukoz tayininde kullanılan çözeltiler;

Reaktif 1: Enzim-Tampon Solusyonu

Fosfat tamponu	150 mmol/L
Glukoz oksidaz	≥ 20 000 UI/L
Peroksidaz	≥ 1 000 UI/L
4-amino-antipirin	0,8mmol/L

Reaktif 2: Kromojen Solusyonu

Kloro-4-fenol	2 mmol/L
---------------	----------

Reaktif 3: Standart Solusyonu

Glukoz	100 mg/dL 5,55 mmol/L
--------	-----------------------

Çizelge 2.10. Glukoz tayini için numune hazırlanışı

	Kör	Standart	Numune
Reaktif	1000µl	1000µl	1000µl
demineralize su	10µl		
standart		10µl	
numune			10µl

Reaktif-1 250 mL distile su ile çözdürüldü ve üzerine kitin içinden kullanıma hazır olan reaktif-2 ilave edilerek çalışma reaktifi elde edildi. Kör, standart ve örnek için deney tüpleri alınıp, işaretlendi ve çalışma metodu Çizelge 2.10'da belirtildiği gibi çalışma reaktifleri, standart ve numuneler tüplere eklendi. Tüm işlemler bittikten sonra 10 dakika 37 °C'de inkübe edildi ve sonra köre karşı 500 nm dalga boyunda absorbans okundu ve kaydedildi.

2.6. Histopatolojik Analiz

Alınan tiroid dokuları nötral tamponlu formaldehit solüsyonunda 48 saat süre ile tespit edilip rutin doku takibi yapıldı (Çizelge 2.11). Parafin bloklara alınan örneklerden normal lamlara kesitler alındı. Bu kesitler hematoksilin-eozin (HE) yöntemi ile boyandı. Aynı bloklardan yapıştırıcılı lamlara kesitler alınarak immunohistokimyasal boyama yapıldı. Yöntem olarak çok basamaklı bir işlem olan avidin biyotin peroksidaz immunhistokimyasal yöntem kullanılarak kesitler boyanmaya başlandı. Kesitler 2 saat süreyle 59 °C derecede etüvlendi. Kesilen serilerinden geçirilerek lamlar deparafinize edildi. Peşi sıra büyük dereceli alkolden başlayıp küçük dereceli alkole doğru, alkol serilerinden geçirilerek rehidrasyon yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, 15 dakika boyunca, metanol içinde %3'lik hidrojen peroksite maruz bırakıldı. Distile sudan geçirildi. 30 dakika boyunca pH 6.0 Sitrat tamponunda mikrodalga fırın kullanılarak kaynatıldı. Lamlara primer antikor damlatılmadan önce, nonspesifik bağlantıları ortadan kaldırmak amacıyla serum damlatıldı. Daha sonra serum döküldü ve yıkanmadan primer antikor (1/50 dilution, anti-NIS, Mybiosource, San Diego, USA) damlatılarak kesitler 18 saat boyunca +4 °C'de buzdolabında inkübasyona bırakıldı. Bunun ardından biotin içeren anti-tavşan antikoruna kesitlere damlatılıp oda ısısında 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda yeniden kesitler PBS solüsyonu ile 3 dakika 2 kez yıkandı. Kesitler nemli kamarada tutulmaya devam edilirken bu kez avidinli peroksidaz içeren solüsyon (1/100 sulandırma) damlatılıp, tavşan antikoruna ile birleşen biotine avidinin bağlanması sağlandı. Oda ısısında bir saat inkübe edilip tekrar PBS solüsyonu ile üç dakika iki kez yıkandı. Kontrol amacı ile ekstra alınan kesitlere primer ve sekonder antikorların yerine keçi ve tavşan serumu damlatıldı. Peroksidaz enzimini de renkli bir peroksidaz substratı olan AEC kromojeni ile

renklendirmek amacı ile damlatılıp on dakika tüm enzim uçları kapatılıncaya kadar inkübe edildi. Nihayet bu solüsyonda bu kez distile su olmak koşuluyla enzim substrat reaksiyonu yıkanarak durduruldu. Bunun arkasından zemini boyamak amacı ile alkol içermeyen Gill's (III) hematoksilini hazırlanıp lamalar bu solüsyonda 30-60 saniye boyandı. AEC alkolde çözünür olduğundan su bazlı yapıştırıcı damlatılarak lamel ile kapatıldı. Elde edilen boyanmış lamalar kuruması için oda ısısında bir gün karanlıkta bekletilip akabinde incelemeye alındı. Işık mikroskopunda incelendi.

Çizelge 2.11. Histopatolojik doku takip yöntemi

Kimyasal madde	Süre	Sıcaklık
Akan suda yıkama	2 saat	Oda ısısı
Distile su	2 saat	Oda ısısı
Etil Alkol %70	1 saat	Oda ısısı
Etil Alkol %85	1 saat	Oda ısısı
Etil Alkol %96	2 saat (2 kez, birer saat)	Oda ısısı
Etil Alkol %100	2 saat (2 kez, birer saat)	Oda ısısı
Ksilen	1 saat	Oda ısısı
Ksilen	1 saat	Oda ısısı
Ksilen-parafin	1 saat	Oda ısısı
Parafin	1 saat	59 C°
Parafin	1 saat	59 C°
Parafin	2 saat	59 C°

2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Deney hayvanlarından elde edilen veriler, ortalamalar ve ortalamaların standart sapması (\pm SD) olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS istatistiksel sürüm 20 yazılım paketi (SPSS[®] Inc., ABD) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki önemli farklılıkları değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Duncan test yönteminden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık kriteri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

3. BULGULAR

3.1. Tiroid Hormon Değerleri

Hipotiroidi oluşturulan grupta kontrol grubuna göre sT3 düzeyinde azalma görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında B10 grubu sT3 değeri yüksek düzeyde bulundu ($p<0,05$). Hipotiroidi grubunda sT3 düzeyinde tedavi grubuna göre herhangi bir istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$). Bor verilen hipotiroidli gruplarda ise sT3 düzeyinde kontrol grubuna göre düşüş gözlenirken hipotiroidli grubuyla aralarında bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Serum sT4 düzeyi hipotiroid oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Tedavi ve yalnızca bor verilen gruplarda (B10 ve B20) ise sT4 düzeyinde kontrol grubuna göre fark görülmedi ($p>0,05$). Hipotiroid oluşturulan gruba göre sT4 düzeyinde HB10 ve HB20 gruplarında herhangi bir fark görülmedi ($P>0,05$)

Serum TSH değerleri dikkate alındığında kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda önemli düzeyde artış olduğu bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre bor verilen gruplarda TSH değerlerinde herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$). Hipotiroidi grubuna göre ise TSH değerlerinde tedavi grubunda önemli bir düşüş kaydedildi ($p<0,05$). Hipotiroidi grubuna göre HB10 ve HB20 gruplarında TSH değerlerinde herhangi bir fark oluşmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Serum TT3 değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipotiroidi grubunda istatistiksel herhangi bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre B10 ve B20 gruplarında TT3 değerlerinde herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$). HB10 ve HB20 gruplarında hipotiroid grubuna göre TT3 değerlerinde herhangi bir değişim görülmedi ($p>0,05$). Tedavi grubuna göre TT3 değerlerinde HB10 grubunda anlamlı bir düşüş kaydedildi ($p<0,05$).

Serum TT4 düzeyi kontrol grubuna göre hipotiroidi oluşturulan gruplarda daha düşük ölçüldü ($p<0,05$). B10 ve B20 gruplarında TT4 düzeyinde kontrol grubuna göre herhangi bir fark oluşmadığı görüldü ($p>0,05$). Hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunun serum TT4 değerlerinin yükselerek kontrol

grubu değerlerine ulaştığı belirlendi. Hipotiroid grubu ile HB10 ve HB20 grupları karşılaştırıldığında TT4 düzeyinde herhangi bir fark görülmedi ($p>0,05$)

Araştırmada tüm gruplarda ölçülen sT3, sT4, TSH, TT3 ve TT4 değerleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Tüm gruplara ait serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total T3 (TT3), total T4 (TT4) serum ortalama değerleri

Gruplar	sT3(pmol/L)	sT4 (pmol/L)	TSH mIU/ml	TT3 ng/ml	TT4 ng/ml
K	6.47±0.36 ^b	5.27±0.41 ^a	2.18±0.12 ^b	3.41±0.38 ^{ab}	4.19±0.23 ^a
H	5.71±0.60 ^d	2.76±0.47 ^b	5.48±0.40 ^a	3.24±0.25 ^{abc}	2.76±0.46 ^b
B10	7.17±0.47 ^a	5.17±0.42 ^a	2.27±0.02 ^b	3.52±0.17 ^a	4.23±0.46 ^a
B20	6.25±0.57 ^{bc}	4.80±0.44 ^a	2.21±0.03 ^b	3.37±0.22 ^{ab}	4.18±0.53 ^a
HB10	5.57±0.38 ^d	3.02±0.39 ^b	5.29±0.10 ^a	3.04±0.10 ^c	2.89±0.34 ^b
HB20	5.55±0.33 ^d	2.84±0.45 ^b	5.33±0.12 ^a	3.18±0.37 ^{bc}	2.91±0.33 ^b
T	5.95±0.34 ^{cd}	5.05±0.35 ^a	2.37±0.15 ^b	3.36±0.12 ^{ab}	4.27±0.57 ^a

a,b,c,d,; aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$)

3.2 Biyokimya Değerleri

Serum ALT aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroidi grubundaki artış önemlidir ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre B10 ve B20 grupları arasında ALT aktivitesinde fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Hipotiroidi ve tedavi grubu arasında ALT aktivitesinde fark görülmedi ($p>0,05$). Hipotiroidi grubuna göre HB10 ve HB20 gruplarındaki ALT aktivitesinde düşüş istatistiksel anlamda önemsizdir ($p>0,05$).

Serum AST aktivitesi kontrol grubuna göre hipotiroidi grupta önemli bir artış görüldü ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında AST aktivitesinde istatistiksel anlamda bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Serum ALP aktivitesi kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda önemli bir artış gösterdi ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında ALP aktivitesinde istatistiksel anlamda bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). AST, ALT ve ALP enzim aktivitesi değerleri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. ALT, AST VE ALP Enzim Aktivitesi Değerleri

Gruplar	ALT U/l	AST U/l	ALP U/l
K	13.93±2.86 ^b	22.03±1.20 ^b	131.70±32.21 ^b
H	17.82±2.71 ^a	26.84±2.09 ^a	199.91±29.79 ^a
B10	13.46±2.94 ^b	21.85±2.16 ^b	137.14±38.11 ^b
B20	14.14±2.99 ^b	20.62±1.77 ^b	148.74±30.60 ^b
HB10	15.34±1.35 ^{ab}	20.86±1.68 ^b	125.33±28.92 ^b
HB20	15.77±2.27 ^{ab}	22.55±3.47 ^b	127.18±19.93 ^b
T	17.73±2.60 ^a	19.78±4.67 ^b	127.91±18.32 ^b

a,b; aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki farklılık önemlidir (p<0.05)

Serum protein değerlerinde deney grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (p>0,05).

Serum üre düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipotiroidi grubuyla aralarında istatistiksel anlamda fark bulunmazken (p>0,05), B10 grubunda üre düzeyinde önemli bir artış olduğu belirlendi (p<0,05), B20 grubunda ise istatistiksel anlamda fark görülmedi (p>0,05). Serum üre düzeylerinde kontrol grubu ile tedavi grubu arasında bir değişim gözlenmedi (p>0,05). Hipotiroidi grubu ile HB10 ve HB20 grupları arasında üre düzeyinde fark görülmedi (p>0,05).

Serum kreatin düzeyinde gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı (p>0.05).

Serum kolesterol düzeyinde kontrol grubuyla hipotiroidi grubu arasında önemli fark görülmedi (p>0,05). B10 ve B20 gruplarında kontrol grubuna göre kolesterol düzeyinde önemli bir düşüş olduğu kaydedildi (p<0,05). Hipotiroidi grubu ve tedavi grubu arasında kolesterol düzeyinde istatistiksel anlamda bir değişim gözlenmedi (p>0.05). HB10 ve HB20 gruplarında kolesterol düzeyinde hipotiroidi grubuna göre önemli bir düşüş görüldü (p<0,05).

Serum trigliserit değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre hipotiroidi grubu arasında önemli bir fark görülmedi (p>0,05). B10 ve B20 grupları ile kontrol grubu arasında serum trigliserit değerlerinde istatistiksel anlamda değişim belirlenmedi (p>0,05). Tedavi grubu ve hipotiroidi grubu arasında da serum trigliserit değerlerinde

değişim gözlenmedi ($p>0,05$). HB10 ve HB20 gruplarında hipotiroidi grubuna göre serum trigliserit değerlerinde önemli bir düşüş kaydedildi ($p<0,05$).

Serum glukoz düzeyi tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında serum glukoz düzeyinde önemli bir fark görülmedi ($p>0,05$). Protein, üre, kreatin, kolesterol, trigliserit ve glukoz serum biyokimya ölçüm sonuçları Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Protein, Üre, Kreatin, Kolesterol, Trigliserit, Glukoz Ortalama Değerleri

Gruplar	Protein g/dl	Üre mg/dl	Kreatin mg/dl	Kolesterol mg/dl	Trigliserit mg/dl	Glukoz mg/dl
K	6.44±0.51 ^a	15.80±2.89 ^{bc}	0.35±0.08 ^a	55.52±11.04 ^a	46.32±5.27 ^{ab}	53.81±12.61 ^b
H	6.34±0.80 ^a	15.48±5.44 ^c	0.33±0.16 ^a	54.08±13.49 ^a	50.81±12.50 ^a	55.50±10.57 ^b
B10	6.71±0.32 ^a	26.63±8.59 ^a	0.32±0.05 ^a	42.66±6.89 ^b	45.85±4.55 ^{ab}	49.77±11.19 ^b
B20	6.80±0.33 ^a	24.44±10.91 ^{ab}	0.32±0.09 ^a	41.95±5.44 ^b	43.06±4.18 ^{ab}	54.21±14.06 ^b
HB10	6.89±0.34 ^a	18.77±7.03 ^{abc}	0.30±0.09 ^a	34.97±3.35 ^b	41.02±6.32 ^b	41.21±8.66 ^b
HB20	6.36±0.30 ^a	15.72±2.68 ^{bc}	0.35±0.05 ^a	35.89±6.78 ^b	39.32±7.48 ^b	49.46±9.01 ^b
T	6.74±0.40 ^a	21.89±9.20 ^{abc}	0.35±0.10 ^a	54.94±9.32 ^a	50.61±9.21 ^a	71.09±14.35 ^a

a,b,c; aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p<0,05$)

3.3. Histopatolojik Bulguları

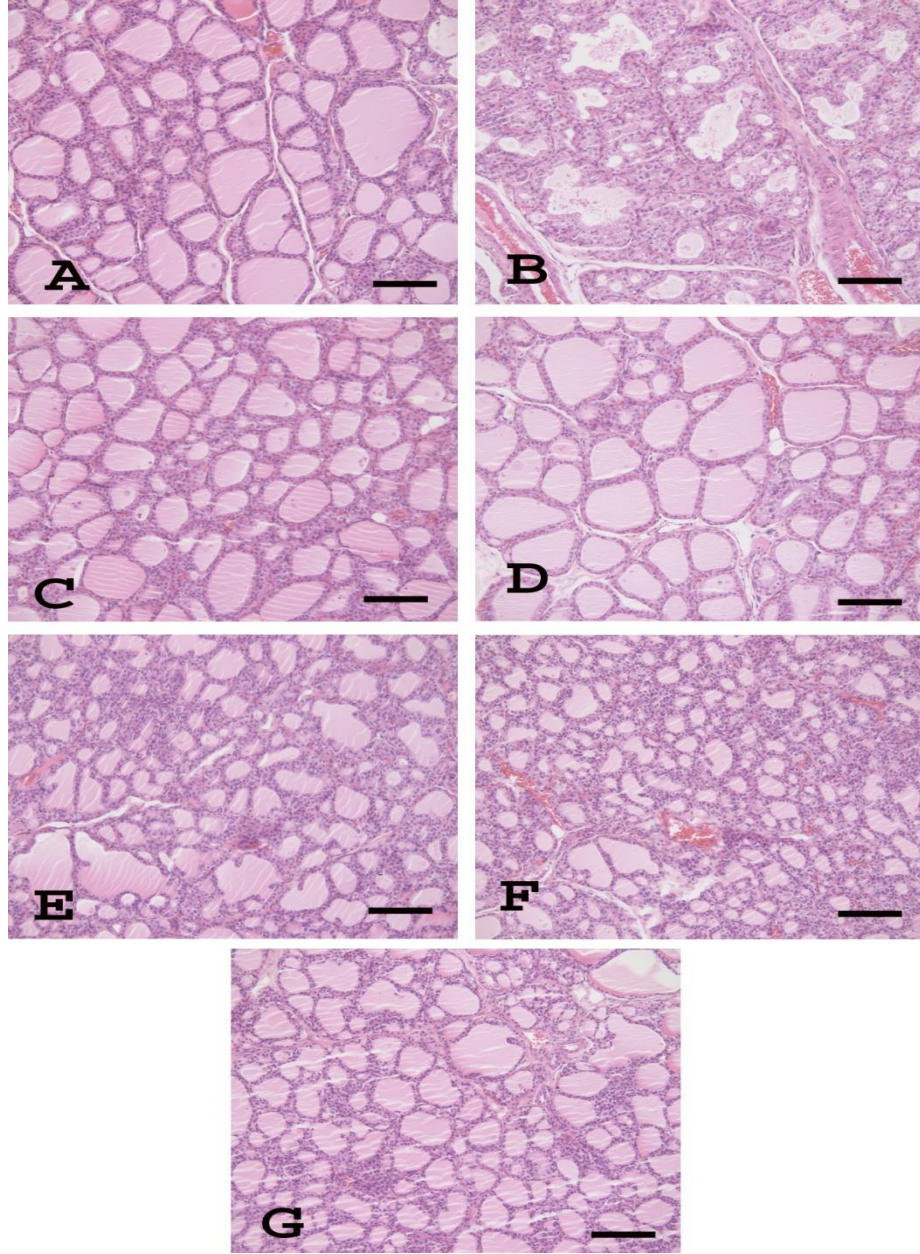
Hematoksilen eozin kesitlerinde tiroid dokusunda; C hücre hiperplazisi, kist, dilate folikül, foliküler hiperplazi ve foliküler hipertrofi şeklinde patolojik değişiklikler yönünden incelendi. Görülen bu değişiklikler 0=minimal değişiklik 1=hafif şiddette değişiklik, 2=orta şiddette değişiklik, 3=yüksek şiddette değişiklik olarak skorlanarak istatistiksel veri şeklinde Çizelge 3.4. ile sunuldu. İnceleme sonucunda C hücre hiperplazisi, kist, dilate folikül ve foliküler hipertrofi yönünden gruplar arasında görülen değişikliklerin istatistiksel anlamda aralarında fark bulunmadı ($p>0,05$). Foliküler hiperplazi kontrole göre kıyaslandığında hipotiroidi ve HB20 gruplarındaki artış önemli bulundu ($p<0,05$). Yangı, neoplazi, kanama, mineralizasyon, pigmentasyon gibi değişiklikler hiçbir grupta görülmedi. Tiroit dokusunda hematoksilen-eozin boyama ile gözlenen histopatolojik değişiklikler Resim 3.4.'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Tiroid Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler

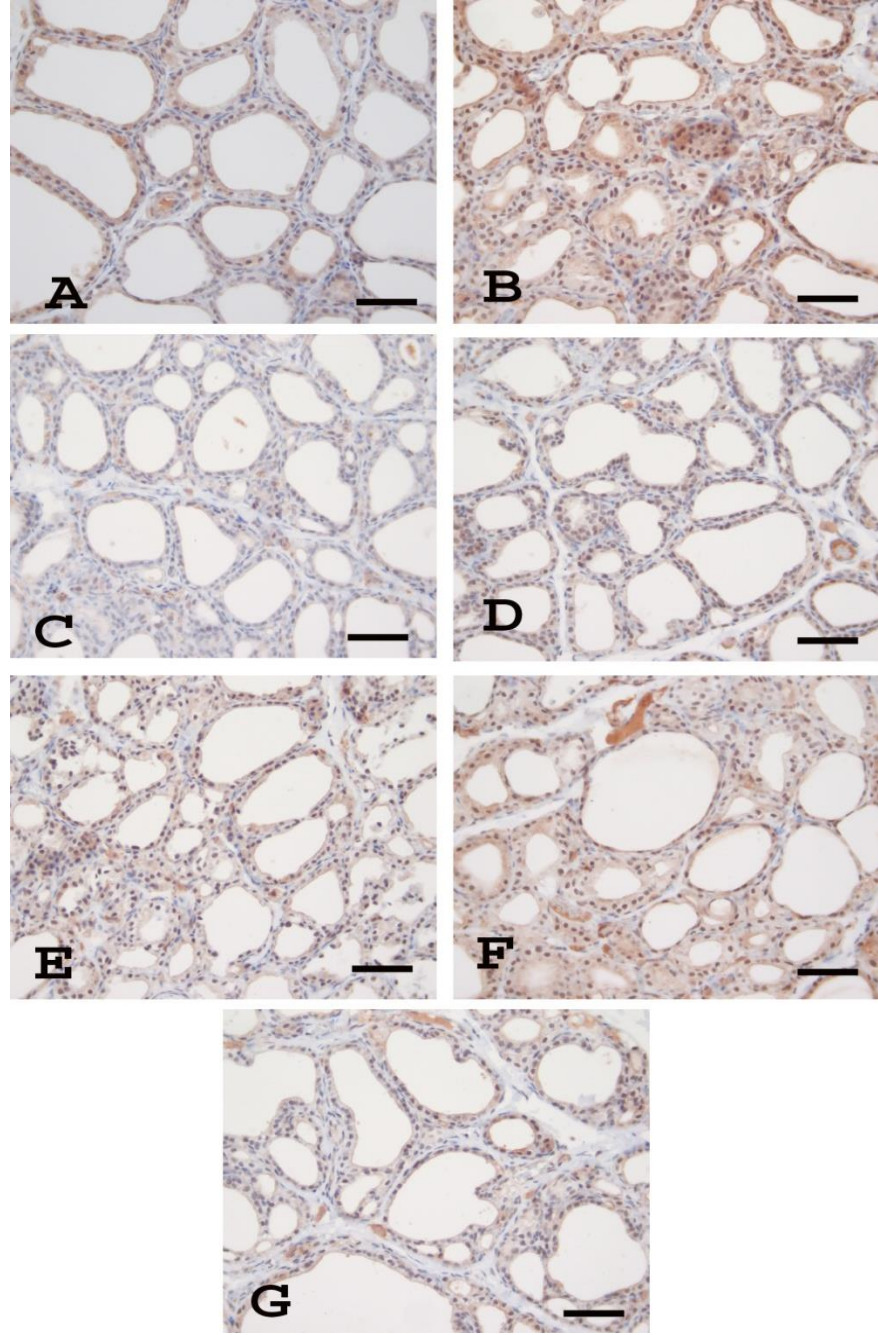
Gruplar	C Hücre Hiperplazisi	Kist	Dilate folikül	Foliküler hiperplazi	Foliküler hipertrofi
K	0.00±0.00 ^a	0.14±0.37 ^a	0.14±0.37 ^a	0.14±0.37 ^{bc}	0.28±0.48 ^a
H	0.42±0.53 ^a	0.14±0.37 ^a	0.28±0.48 ^a	0.85±0.37 ^a	0.57±0.97 ^a
B10	0.14±0.37 ^a	0.00±0.00 ^a	0.14±0.37 ^a	0.00±0.00 ^c	0.42±0.53 ^a
B20	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a	0.14±0.37 ^a	0.00±0.00 ^c	0.42±0.53 ^a
HB10	0.42±0.78 ^a	0.00±0.00 ^a	0.28±0.48 ^a	0.71±0.48 ^{ab}	0.85±1.21 ^a
HB20	0.14±0.37 ^a	0.00±0.00 ^a	0.28±0.48 ^a	0.85±1.06 ^a	0.85±0.69 ^a
T	0.00±0.00 ^a	0.28±0.48 ^a	0.14±0.37 ^a	0.71±0.48 ^{ab}	0.00±0.00 ^a

a,b,c; aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler arasındaki farklılık önemlidir (p<0.05)

İmmünohistokimyasal boyama kesitlerinde tiroid dokuları rat NIS antikolar ile işaretlendi ve immünoreaktivite oluşumuna göre incelendi. Görülen bu immünoreaktivite; 0=minimal immünoreaktivite 1=hafif şiddette immünoreaktivite, 2=orta şiddette immünoreaktivite, 3=yüksek şiddette immünoreaktivite olarak skorlanarak Resim 3.3. ile özetlendi.



Resim3.1. Hematoksilen & Eosin ile boyanmış tüm rat gruplarındaki tiroit dokularının histopatolojik görüntüsü (Orijinal büyütme 20x, ölçek çubuğu 150 μ m) **A.** Kontrol grubu. Tiroid dokusu normal histopatolojik görünümde (skor:0). **B.** Hipotiroid (PTU) grubu. Foliküler hiperplazi ve hipertrofi görüldü (skor: 3). **C.** B10 grubu. Foliküler hipertrofi (skor: 1). **D.** B20 grubu. Foliküler hiperplazi ve hipertrofi görüldü (skor: 2). **D.** HB10 grubu. Foliküler hiperplazi ve hipertrofi görüldü (skor: 2) **E.** HB20 grubu. Foliküler hiperplazi ve hipertrofi görüldü (skor: 2). **G.** Tedavi grubu. Foliküler hiperplazi görüldü (skor:1).



Resim3.3. Rat NIS antikorları ile boyanmış rat tiroit dokularında foliküler immünoreaktivite (immünohistokimya Orijinal büyütme 40x, ölçek çubuğu 150 μ m) **A.** Kontrol grubu orta şiddette immünoreaktivite görüldü (skor:2). **B.** Hipotiroid (PTU) grubunda şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor: 3). **C.** B10 grubunda hafif şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor: 1). **D.** B20 grubunda hafif şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor: 1). **E.** HB10 grubunda şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor: 3). **F.** HB20 grubunda şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor: 3). **G.** Tedavi grubunda orta şiddetli immünoreaktivite görüldü (skor:2).

4. TARTIŞMA

Tiroid hormonları, lipid ve karbonhidrat metabolizması, oksijen tüketimi, gelişme, üreme ve büyüme gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlar dahil olmak üzere çok sayıda vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynar (Kundu vd., 2006). Borun tiroid bezi ve tiroid hormonları üzerindeki etkileri hakkında çok az literatür bilgileri bulunmaktadır. Bu tez çalışması ile borun hipotiroid oluşturulan ratlarda tiroid hormonları, bazı biyokimyasal parametreler ve tiroid bezi histopatolojisi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Amstrong vd., (2001) borun dişi domuzlarda büyüme performansı, bağışıklık fonksiyonu, plazma ve serum özellikleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu araştırmacılar hayvanların diyetlerine bor kaynağı olarak hayvanlara 5 mg/kg sodyum borat vermişler, büyümenin tamamlanmasıyla borun serum T3 konsantrasyonunu azalttığını ve sonuç olarak borun domuzlarda serum tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyebileceğini ifade etmişlerdir. Benzer bir sonuç Nielsen ve Penland (1999) tarafından yapılmış olup menopoz şikayeti olan 43 kadın hastaya 60 gün boyunca 2,5 mg/gün sodyum borat içeren kapsülleri vermişlerdir. Hastaların kan örneklerinde borun, T3 konsantrasyonunda düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Borun tiroid üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığı zaman, tiroid hormonunun aktivasyon ve metabolizmasına etki ettiği yönünde bilgiler bulunmakta olup bu etkisini tiroid hormonunun reseptörleri ve hücre membranını uyarak yaptığı ifade edilmiştir. (Kassem vd., 1993; Milne vd., 1998).

T3 konsantrasyonunun bor verildiğinde azaldığı çalışmaların yanı sıra aksine yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. İbrahim vd. (2019) koçlarda borun testis fonksiyonu, tiroid aktivitesi ve serum kalsiyum düzeyi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayan çalışma yapmışlardır. Bu amaçla 4 aylık bir süreçte 400 mg/kg borik asit diyet bor takviyesinin serum örneklerinde T3 seviyelerinin yaş ilerledikçe önemli ölçüde yükseldiği, deney sonunda serum T3 seviyesindeki artış yüzdesi kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Borun bazı biyokimyasal parametreler ve bazı hormonlar üzerine yapılan çalışmada

30 erkek sıçan yemlerine 100 mg boraks ve 100 mg borik asit verildikten sonra boraksın plazma T3 seviyesini arttırdığı ifade edilmektedir (Küçük Kurt vd., 2015). Fort vd. (1999), Afrika pençeli kurbağa olarak bilinen *Xenopus laevis* türü kurbağalar üzerinde kuyruk olgunlaşması üzerine yaptıkları çalışmada, larvalar düşük (62 µg/kg/B) ve yeterli (1850 µg/kg/B) miktarlarda bora maruz kalmışlardır. Çalışmada bor verilen larvalarda tiroid fonksiyonları da incelenmiştir. Tiroksin alımı ve iyot yetersizliğine maruz kalan larvaların T3 düşüklüğüne karşı bor eklenmesiyle T3 seviyesinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Bu nedenle borun T3 sentezinde rol alabileceği ifade edilmiştir. Benzer sonucu serum sT3 seviyesinin 10 mg/kg bor verilen gruptaki istatistiksel anlamda artış ile bu çalışmada görmekteyiz.

Hunt ve Herbel (1991) streptozotocin enjekte edilen ratlarda borun enerji metabolizması üzerine etkisini incelediği çalışmalarında ratlara 0 ve 2,4 mg/kg bor (ortoborik asit) vermişler, borun plazma T4 düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Armstrong vd. (2001), dişi domuzlarda 5 mg bor/kg verilen sodyum boratın çalışmanın ilk aşamalarında T4 bor tarafından etkilenmediği, büyümenin tamamlanmasıyla borun serum T4 konsantrasyonunu azalttığını ifade etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada ise bor verilen gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda bir fark görülmedi. T4 düzeyindeki bu farklı sonuçların verilen bor miktarı veya bor çeşidi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sağlıklı 13 kadın bir ay düzenli olarak bordan zengin diyetle günde 10 mg'dan fazla bor ile beslenerek serum TSH düzeyi incelenmiştir. TSH seviyesinde zengin bor diyeti ile bir aylık süre sonunda %25 oranında önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir. Bor serum lipid düzeylerindeki azalma vücut ağırlığı ve vücut kitle endeksi arasında bir ilişkiyi göstermektedir. Borun adipogenezini etkilemesi TSH'la arasındaki ilişkinin adipogenezis üzerinden olabileceğini göstermektedir. (Kuru vd., 2019; Antunes vd., 2005) Bu çalışmanın aksine yapılan çalışmamızda 10 mg/kg ve 20 mg/kg bor verilen grupların TSH seviyesinde önemli bir farklılık görülmedi. Borun TSH üzerine etkisine dair çalışmalar yeterli düzeyde olmadığı için deney hayvanları üzerinde yapılacak daha bir çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Karaciğerin yapısal bütünlüğündeki hasar, genel olarak serum AST, ALT ve ALP aktivitelerinin durumu izlenerek değerlendirilir (Amin ve Hamza, 2005). Hastalığın görülmeden önce bu enzimlerin serumda yüksek seviyeleri, karaciğer toksisitesinin en duyarlı göstergeleridir.

Karaciğer, biyolojik ve tıbbi etkileri olan tiroid hormonu için önemli bir organdır. Messarah vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada benzy tiouracil ile hipotiroidi oluşturulan ratlarda AST, ALT ve ALP aktiviteleri kontrole göre değerlendirildiğinde aralarında fark görülmemiştir. Yapılan bu çalışma ile elde edilen ALT, AST ve ALP aktiviteleri hipotiroidi oluşturulan gruplarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ve yukardaki çalışma ile çelişmektedir. Fakat Xiu vd. (2017) yapılan bu çalışma ile benzer şekilde PTU verilen ratlarda AST seviyesini kontrol grubuna göre yüksek değerde bulmuştur.

Messarah vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada L-tiroksin verilen ratlardaki AST, ALT ve ALP aktivitelerinde yükselme görüldüğü ifade edilmiştir. Benzer şekilde levotroksin ile hipertiroidi oluşturulan ratlara PTU verilerek karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri inceleyen araştırmada levotroksinin kontrol grubuna göre AST, ALT, ALP aktivitelerinin yükseldiği belirtilmiştir. PTU verilerek bu grubun AST ve ALT aktivitelerinde levotroksinin yükselen değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir. ALP aktivitesinin ise değişmediği ifade edilmiştir. (Al-Sharafi vd., 2020) Çalışmamızdaki, tedavi grubunda ALT aktivitesi hipotiroidi grubu ile benzer şekilde yüksek çıkmıştır, fakat AST ve ALP aktiviteleri kontrol grubuna benzer düzeydedir. Bu çalışma ile propycil ve euthyrox uygulamalarının karaciğer enzim düzeylerini etkilediği görülmektedir.

Hunt ve Herbel (1991) streptozotosin verilerek diyabet oluşturulan ratların artan karaciğer enzimlerinin (AST, ALT ve ALP) bor verildiğinde azaldığını bildirmişlerdir. İnce vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada CCl₄'in zararlı etkisi sonucu karaciğerde düzeyi artan AST aktivitesine karşı borik asitin AST aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada da benzer şekilde hipotiroidi ile yükselen AST ve ALP aktiviteleri bor verildiğinde azalarak kontrol grubu

değerlerine yakınlaşmıştır. Bu çalışma ile borun karaciğer toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olabileceği öngörülmektedir.

Protein düzeyi incelendiğinde hipotiroidizm görülen vakalarda protein miktarının arttığı görülmektedir. Özellikle albüminin hem sentez hem de yıkımı azalmakta ve yıkımının sentezinden daha fazla azalması sonucu total albüminde artış görüldüğü ifade edilmiştir (İliçin vd., 2003). Yapılan bu çalışmada aksine hipotiroidi oluşturulan rat grubunda protein seviyesinde anlamlı değişiklik görülmedi. Borun protein üzerindeki etkisini inceleyen literatürlerde ise fareler üzerinde yapılan çalışma ile Aysan vd. (2011) 0,28 mg / 250 ml borik asitin albümin ve total protein düzeyini etkilemediğini ifade etmişlerdir. Kabu ve Civelek (2012) tarafından yapılan çalışmada süt sığırlarına 30 g/gün verilen sodyum boratın total protein düzeyini etkilemediği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada benzer şekilde serum protein düzeyi kontrole göre tüm gruplarda fark görülmedi.

Xiu vd., (2017) tarafından yapılan çalışmada ratlarda kreatin düzeyinin hem PTU verilen grupta hem de Euthyrox verilen grupta kontrol grubuna göre artış görüldüğü ifade edilmiştir. Bu çalışmanın aksine, çalışmamızda kreatin düzeyinde tüm gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmedi.

Üre düzeyi kontrol grubuyla kıyaslandığında 10 mg/kg bor verilen grupta istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde Acaröz vd. (2018) akrilamidin nörotoksik, genotoksik ve kanserojen zararlı etkisine karşı borun iyileştirici etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında akrilamid ile birlikte verilen borun üre nitrojen seviyesinde yükselmeye neden olduğunu gözlemişlerdir. Eren ve Uyanık (2007) da tavuklarda borun üre seviyelerini yükselttiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda görüldüğü üzere bor, serum üre düzeyini yükseltme eğiliminde olduğu kanaatine varıldı.

Tiroid hormonları lipid metabolizması üzerindeki etkisini lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak gösterdiği ve hipotiroidizmin hiperlipidemiye neden olduğu ifade edilmektedir (Duntaş, 2002). Hipertiroidizm durumunda lipid dönüşümü (adipoz dokudan yağ asidi sentez ve oksidasyonu) artarken, hipotiroidide ise kan kolesterol ve trigliserit düzeyi artmaktadır (Özata, 2003). Meisinger vd. (2014)

tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiş, cinsiyetten bağımsız olarak TSH ve kan trigliserit düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir.

Al-Sharafi vd., (2020) tarafından yapılan çalışmada hipertiroidi oluşturulan ratlarda levatroksin trigliserit seviyesini düşürüp kolesterol seviyesini yükseltmiştir. PTU verilmesi ile de trigliserit seviyesinin yükselmesine kolesterol seviyesinin ise düşmesine neden olmuştur. Messarah vd. (2010) benzy tiouracil ile hipotiroidi oluşturulan ratlar ve L- tiroksin ile hipertiroid oluşturduğu ratlarda bazı serum biyokimya parametrelerini incelemişlerdir. Hipotiroidi oluşturulan ratlarda kolesterol düzeyinde önemli artış görülmüş, trigliserit düzeyinde ise kontrole göre farklılık görülmemiştir. L-tiroksin verilen ratlarda kolesterol ve trigliserit düzeyleri yönünden kontrole göre fark görülmediği ifade edilmektedir. Çalışmamızda hipotiroidi oluşturulan ratların serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinde kontrole göre önemli düzeyde fark görülmedi. Hipotiroidi oluşturulduktan sonra tiroksin verilen tedavi grubunda da kontrole yakın sonuç elde edildi.

Borun serum kolesterol ve trigliserit seviyelerine etkisine baktığımız zaman Hall vd. (1989) ratlarda borun bu parametrelerin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmıştır. Borun bir hipolipidemik ajan olabileceğini vurgulamışlardır. Başoğlu vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada sodyum borat verilen hayvanlarda serum trigliserit düzeyinde düşüş saptanmıştır. Naghii ve Samman (1997) tarafından yapılan çalışmada, sıçanlara 2 hafta süreyle 2 mg/gün dozunda borik asit verilmesinin serum total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Süt sığırlarının peripartum döneminde borun potansiyel metabolik etkilerini ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmada zamana bağlı olarak trigliserit ve kolesterol düzeylerinde düşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Kabu ve Civelek, 2012). Bu çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda bor verilen tüm gruplarda kolesterol düzeyi kontrol, hipotiroid ve tedavi gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Trigliserit düzeyi bakımından ise hipotiroid oluşturulan gruba göre HB10 ve HB20 gruplarının düzeyinde önemli düşüş görüldü. Bu sonuçlar göz önüne alındığında borun lipid emilimi veya karaciğer metabolizması üzerinde bir etkisinin olduğu söylenebilir.

Messarah vd. (2010) benzy tiouracil ile hipotiroidi oluşturulan ratlarda serum glukoz değerinde kontrole göre önemli fark görülmediği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada L-tiroksin verilen ratlarda glukoz değerinin kontrole göre yüksek bulunduğu saptanmıştır. Tiroksin içeren ticari bir ilaç olan levotroks ile ratlarda yaptıkları çalışmada Akpan vd. (2014) kan glukoz düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada euthyrox verilen tedavi grubunda elde edilen serum glukoz düzeyinin yüksekliği bu çalışmalarla uyumludur ($p<0,05$).

Serum glukoz düzeyine bor açısından bakıldığında ise ratlarda 100 mg/kg borik asitin glukoz seviyesinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Küçükkurt vd., 2015). Benzer şekilde Hunt ve Herbel (1991) 0 ve 2,4 mg/kg verilen borun glukoz seviyesinde azalmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmaların aksine kan glukoz düzeyinde borun istatistiksel anlamda etkisinin olmadığı görüldü. Yapılan bu tez çalışmasına benzer bir çalışmada diyabetli ratlarda kan glukoz seviyesinde 5 mg/kg bor verilenlerin 10 mg/kg bor verilenlere göre daha yüksek bulunduğu, sadece bor verilen grubun ise kontrole göre önemli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Çakır vd., 2018).

Hipertiroidizm durumunu (Graves hastalığı dahil) tedavi etmek için kullanılan PTU, tiroid bezi tarafından oluşturulan tiroid hormonlarının değerlerini azaltan tiyoürasil türevi bir ilaçtır (Nakamura vd., 2007) ve esas etki olarak TPO enzim aktivitesini bloke ederek etkisini gösteren etken maddedir. İyodür alımının ana düzenleyicisi TSH olmasına rağmen sıçan tiroid hücre hattında PTU'nun ayrıca TSH yokluğunda bile NIS ekspresyonunu ve iyodür alımını indüklediği bildirilmiştir (Sue vd., 2012). Yi vd. (1997), iki haftalık PTU uygulaması ardından histopatolojik olarak tiroid dokusu incelenmiş ve foliküler epitel hipertrofisi ve hiperplazisi ile folikül alanında artış gözlemlenmiştir. Foliküler lümenin belirgin şekilde daraldığı ve şekil olarak düzensiz hale geldiği de ifade edilmiştir. Başka araştırmalarda da kandaki TSH fazlalığı nedeniyle tiroid foliküler epitelinin hipertrofisi ve hiperplazisi ile sonuçlandığı ifade edilmiştir (Stubner vd., 1987; De Sandro vd., 1991). Yapılan bu çalışmada da benzer şekilde hipotiroidi oluşturulan tüm gruplarda tiroid foliküler epitelinde hem hiperplazi hem de hipertrofi olduğu gözlemlendi.

Bor, kadmiyum ve molibdenin tiroid dokudaki histopatolojik değişikliklerin araştırıldığı çalışmalarında Luca vd. (2017), düşük iyot diyeti ve metimazol uygulayarak ratlarda hipotiroidi oluşturmuşlardır. Hipotiroidi oluşturulduktan sonra içme sularına eklenen toksik olmayan düşük dozlardaki bor, kadmiyum ve molibden eklenmesiyle bu elementlerin tiroitten iyot alımını bozduğu ve tiroit anormalliklerinin görüldüğünü ifade etmişlerdir. Yalnızca bor verilerek histopatolojik yönden tiroit dokusunun nasıl etkilediğine dair veriler çok kısıtlıdır. Yapılan bu tez çalışmasında bor elementinin tiroit dokusunda hiperplazi oluşturmadığı fakat kontrol grubundan istatistiksel olarak fark oluşturmayan hipertrofi oluşturduğu gözlemlendi.

Hipotiroidi oluşturulan ratların tiroid NIS gen ekspresyonunun incelendiği çalışmada Hussein vd., (2012) ratlarda tiroid hormonları (T3, T4) düzeyinde azalış, NIS ekspresyonunda artış olduğunu ifade etmişlerdir. Hipotiroidli ratların aşırı iyot alımıyla birlikte tiroid hormonları (T3, T4) düzeyinde artış görülürken NIS ekspresyonunun önemli düzeyde azaldığı belirtilmişlerdir. Yapılan tez çalışması da bu çalışma ile uyumlu şekilde hipotiroidi oluşturulan tiroit dokularında NIS immünoaktivitesi yüksek bulundu. Bor verilen gruptaki tiroit dokusu NIS immünoaktivitesi kontrol grubuyla benzer bulundu.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hipotiroidizm oluşturulan ratlarda artan karaciğer enzim aktivitelerinin bor verildiğinde azalması, borun karaciğer üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.
- Bor verilen grupların kolesterol düzeyinin kontrol grubuna göre, trigliserit düzeyinin hipotiroidi grubuna göre daha düşük düzeyde bulunması, borun lipit metabolizması üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.
- Borun sT4, TT3, TT4 ve TSH üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen sT3 üzerinde arttırıcı bir etkisi gözlemlendi.
- Borun iyot benzeri etkisinin olup olmadığı ilerde yapılacak moleküler düzeyde çalışmalarla araştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Acaroz U., İnce S., Arslan-Acaröz D., Gürler Z., Küçük Kurt İ., Demirel HH., Arslan HO., Varol N., Zhug K. (2018). The Ameliorative Effects of Boron Against Acrylamide-Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Metabolic Changes in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 118: 745–752
- Adam, B., Göker, Z., Ardiçoğlu, Y. (2000). *Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. Atlas* Yayıncılık, Ankara.
- Ahmed, R. G. (2015). Hypothyroidism and brain developmental players. *Thyroid Research*, 8(1): 1–12.
- Akpan, O. U., Akpan, U. J., Adienbo, O. M., & John, A. E. (2014). Comparative Effect of Carbimazole, Citrus sinensis, Glycine Max and Levothyroxine on Blood Glucose Levels and Body Weight Changes. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 4(2): 203-214.
- Al-Sharafi, N. M., Kasim, S. F., Hamza, F. Z. (2020). Ameliorative role of PTU and rosemary leaves extract in male rats with hyperthyroidism. *EurAsian Journal of BioSciences*, 14(1): 2353-2359).
- Amin, A., Hamza, A. A. (2005). Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life sciences*, 77(3): 266-278.
- Amstrong TA., Spears JW., Cresinaw TD., Nielsen FH. (2000). Boron Supplementation of A Semipurified Diet for Weaning Pigs Improves Feed Efficiency and Bone Stregth Characteristic and Alters Plasma Lipid Metabolies. *JNutr.*, 139: 2575-2581
- Armstrong, T. A., Spears, J. W., Lloyd, K. E. (2001). Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *Journal of Animal Science*, 79(6):1549-1556.
- Antunes, T. T., Gagnon, A., Bell, A., Sorisky, A. (2005). Thyroid-stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase a pathway. *Obesity research*, 13(12): 2066-2071.
- Aygün, H. (2020). *Tiroit Hastalıklarında Multidisipliner Yaklaşım, Nobel Tıp Kitabevleri.* Ankara.
- Aykut, M.(2005). İyot Yetersizliği, Endemik Guatr, Basit Guatr. Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Ders Notları. 1-5.
- Aysan E., Sahin F., telci d., Yalvaç ME., Emre SH., Karaca Ç., Muslumanoğlu M. (2011). Body Weight Reducing Effect of Oral Boric Acid Intake, 8: 653–658.
- Bernal, J. (2005). Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 71: 95–122
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. (2010). Ganong’s Review of Medical Physiology. *The McGraw-Hill Education*. 301-314.

- Basset J., Williams G. (2003). The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab.*, 14: 356–364.
- Başoğlu, A., Başpınar, N., Sağkan, Ö., A, Peker, A. P. (2010). Effects of Boron Administration on Hepatic Steatosis, Hematological and Biochemical Profiles in Obese Rabbits, *Trace Elements and Electrolytes*, 4 27 (4): 225-231
- Baumann, F. (1896). Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper.(I. Mittheilung). *Z Physiol Chem.*, 21:319–330
- Bayşu Sözbilir, N., Bayşu, N., (2008). Biyokimya. Güneş Tıp Kitabevleri, S:239
- Bauer, M., Whybrow, PC. (2001). Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry*, 2: 59–69
- Braverman, L.E., Utiger R.D., (2000). The thyroid: a fundamental and clinical text. Lippincott.8. Baskı, New York.
- Bourgeois, A. C., Scott, M. E., Sabally, K., Koski, K. G. (2007). Low dietary boron reduces parasite (nematoda) survival and alters cytokine profiles but the infection modifies liver minerals in mice. *The Journal of nutrition*, 137(9): 2080-2086.
- Brown-Grant, K. (1961). Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiological Reviews*, 41(1): 189-213.
- Buluz P., Başpınar N., Akalın PP., Pekkaya S. (2015) Ratlarda Diyete Eklenen Borun Kan Bakır ve Seruloplazmin Düzeylerine Etkileri. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 26 (1): 11-15
- Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G., Ridgway, E.C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 160: 526-534.
- Caturegli, P., De Remigis, A. Rose, N.R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.*, 13: 391–397.
- 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. *J. Cell Biol.* 96: 1172-1177.
- Chapin, R.E., Ku, W.W. (1994). The Reproductive Toxicity of Boric Acid. *Environ. Health Persp.* 102: 87-89
- Crunkhorn, S., Patti, ME. (2008). Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk. *Thyroid*, 18: 227–237.
- Coindre, J.M., David, J. P., Rivière, L., Goussot, J. F., Roger, P., De Mascarel, A., Meunier, P. J. (1986). Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement: a histomorphometric study. *Archives of internal medicine*, 146(1): 48-53.

- Compston, E., (1993). Thyroid hormone therapy and the skeleton. *Clin Endocrinol*, 39:519–520
- Culver, B.D., Shen, P.T., Taylor, T.H., Lee – Feldstein, A., Anton – Culver, H., Strong, P.L. (1994). The Relationship of Blood – And Urine – Boron to Boron Exposure in Borax – Workers And The Use Fulness Of Urine – Boron as An Exposure Marker. *Environ Health Perspect*, 102 (7): 133-137.
- Çakır S., Eren M., Şentürk M., Soyer Sarica Z. (2018). The Effect of Boron on Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetic Rats, *Biol Trace Elem Res* 184:165–172
- Delange, F. (1994). The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 4: 107–128.
- DeGroot, L.J., (1966). Kinetic analysis of iodine metabolism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 26: 149.
- Değerli Ü., Bozfakiroğlu Y. (2002). Genel Cerrahi, s.199-200.
- De Sandro, V., Chevrier, M., Boddaert, A., Melcion, C., Cordier, A., Richert, L. (1991). Comparison of the effects of propylthiouracil, amiodarone, diphenylhydantoin, phenobarbital, and 3-methylcholanthrene on hepatic and renal T 4 metabolism and thyroid gland function in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 111:263-278.
- Dimitriadis, GD., Raptis, SA. (2001). Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 (2): 225–239.
- Dohan, O., De la Vieja, A., Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., Ginter, CS., Carrasco, N. (2003). The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 24:48 –77
- Dumont, J. E., Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Roger, P. P. (2005). The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid. *Thyroid disease manager*, 1, 37-42.
- Duntas, LH. (2002). Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 12: 287-93.
- Erbil MK. (2008). Laboratuvar testleri ve Klinik Kullanımı, GATA Komutanlığı Basımevi, Ankara
- Eren M., Uyanık F., Berrin Kocaoglu Guclu KB., Atasever A. (2012) The Influence of Dietary Boron Supplementation on Performance, Some Biochemical Parameters and Organs in Broilers. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7 (11): 1079-1089,
- Eren, M., Kocaoğlu, B., Uyanık, F., Karabulut, N. (2006). The Effects of Boron Supplementation on Performance, Carcass Composition and Serum Lipids in Japanese Quails. *J.of Animal and Vet. Advances*. 5 (12): 1105-1108

- Eren M., Uyanık F. (2007). Influence of Dietary Boron Supplementation on Some Serum Metabolites and Egg-Yolk Cholesterol in Laying Hens. *Acta Veterinaria Hungarica* 55(1): 29–39
- Ersoy E., Bayşu N. (1981). Pratik Biyokimya, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, ANKARA
- Eskandari, S., Loo, DD., Dai, G., Levy, O., Wright, EM., Carrasco, N. (1997). Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem*, 272:27230-27238.
- Feng, X., Jiang, Y., Meltzer, P., Yen, PM. (2000). Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 14: 947–955.
- Fort, D.J., Propst, T.L., Stover, E.L., Murray, F.J., Strong, P.L. (1999). Adverse effects from low dietary and environmental boron exposure on reproduction, development, and maturation in *Xenopus laevis*. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*, 12(3): 175-185.
- Garber, JR., Cobin, RH., Gharib, H., Hennessey, JV., Klein, I., Mechanick, JI., Pessah-Pollack, R., Singer, PA., Woeber, KA. (2012). American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*, 18: 988-1028.
- Greenspan, FS. (2004). The thyroid gland in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), *Basic and Clinical Endocrinology*, 7. Baskı, McGraw Hill, New York, s. 215– 247.
- Greenwood, N. N., & Earnshaw, A. (2012). *Chemistry of the Elements*. Elsevier.
- Goglia, F., Silvestri, E., Lanni, A. (2002). Thyroid hormones and mitochondria. *Bioscience reports*, 22(1), 17-32.
- Gökhan, N., Çavuşoğlu H. (1989). Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi fizyoloji.
- Gürsu, B. (2017). Tiroid hastalıklarında TSHR (D727E) ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL1RN VNTR) Polimorfizmlerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi.
- Halevy, S., Avivi, L. (1960). Effect of triiodothyronine on glucose metabolism in tissue culture. *Experimental cell research*, 20(2): 458-463.
- Hall IH, Spielvogel BF, Griffin TS, Docks EL, Brotherton RJ. (1989) The Effects of Boron Hypolipidemic Agents on LDL And HDL Receptor Binding and Related Enzyme Activities of Rat Hepatocytes, Aorta Cells And Human Fibroblasts, *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, , 65(3):297-317

- Hollowell, JG., Staehling, NW., Flanders, WD., Hannon, WH., Gunter, EW., Spencer, CA., Braverman, LE. (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.*, 87:489-499
- <http://www.boren.gov.tr/> erişim: 04.02.2019
- Hunt CD. (1996). Biochemical Effects of Physiological Amounts Dietary Boron, *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 9:185-213.
- Hunt CD, Herbel JL, (1991) Boron Affect Energy Metabolism in the Streptozotocin-Injected Vitamin-D3 Deprived Rat, *Magnesium and Trace Elements*, 92 (10):374-386
- Hussein, A. E., Abbas, A. M., El Wakil, G. A., Elsamanoudy, A. Z., El Aziz, A. A. (2012). Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 90(5): 617-625.
- İbrahim, T. B., Abdel-Wahab, A., Abdel Aziz, R. L., El-Anwar, A. H., Ibrahim, S. S. (2019). Dietary boron supplementation and its impact on testicular function, thyroid activity and serum calcium in rams. *Small Ruminant Research*, 174: 156–162.
- İliçin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G., & Ünal, S. (2003). İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 1791-1795.
- İnce, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O., Kucukkurt, I. (2012). Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug and chemical toxicology*, 35(3): 285-292.
- İsmail, B.F., Edelman, İ.S. (1971). The mechanism of the calorogenic effect of thyroid hormone stimulation of Na⁺ + K⁺ activated adenosinetri phosphatase activity. *J gen Physiol*, 57: 710.
- Jameson, JL, W.A. (2001). Disorders of thyroid gland, in Harrison's principles of internal medicine - 15. Baskı.
- Jansen JA., Schou JS., Aggerbeck B. (1984). Gastrointestinal Absorption and in Vitro Release of Boric Acid From Water-Emulsifying Ointments. *Food Chem. Toxicol.* 22: 49-53
- Joffe, RT., Sokolov, ST. (1994). Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 8: 45–63
- Jonklaas, J., Bianco, AC., Bauer, AJ., Burman, KD., Cappola, AR., Celi, FS., Cooper, DS., Kim, BW., Peeters, RP., Rosenthal, MS., Sawka, AM. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 24:1670-1751.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J., (2006). Temel histoloji. Çeviri ed. Aytekin Y., Çolakoğlu S. Nobel Tıp Kitabevleri, 423-425.

- Kabu, M., Civelek, T. (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue de Medecine Veterinaire*, 163(8): 419.
- Kabu M, Birdane FM, Civelek T, Uyarlar C. (2013). Affects of boron administration on serum Ca, Mg and P of peripartum cows. *Archiv Tierzucht*, 56 73, 733-741.
- Karataş, F., Aşkın, U., Halifeoğlu, İ. Dönder, E. (2006). Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)*, 20 (4): 277-280.
- Kassem, M., Blum, W., Ristelli, J., Mosekilde, L., Eriksen, E. F. (1993). Growth hormone stimulates proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro. *Calcified Tissue International*, 52(3): 222-226.
- Klaushofer, K., Varga, F., Glantschnig, H., Fratzl-Zelman, N., Czerwenka, E., Leis, HJ., Koller, K., Peterlik, M. (1995). The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation. *J Nutr*, 125:1996–2003
- Knudsen, N., Jørgensen, T., Rasmussen, S., Christiansen, E., Perrild, H. (1999). The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clinical endocrinology*, 51(3): 361-367.
- Koloğlu S. (1996). Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel, 139-158.
- Kundu, S., Pramanik, M., Roy, S., De, J., Biswas, A., Ray, A. K. (2006). Maintenance of brain thyroid hormone level during peripheral hypothyroid condition in adult rat. *Life sciences*, 79(15): 1450-1455.
- Kuru, R., Yilmaz, S., Balan, G., Tuzuner, B. A., Tasli, P. N., Akyuz, S., Sahin, F. (2019). Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 54: 191-198.
- Kurtoğlu, V., Kurtoğlu, F., Coskun, B. (2001). Effects of Boron Supplementation of Adequate and Inadequate Vitamin D3 Containing Diet on Performance and Serum Biochemical Characters of Broiler Chickens. *Research in Vet. Sci.* 71: 183-187.
- Kurtoğlu F., Kurtoğlu V., Çelik İ., Keçeci T., Nizamlıoğlu M. (2005). Effects of Dietary Boron Supplementation on Some Biochemical Parameters, Peripheral Blood Lymphocytes, Splenic Plasma Cells and Bone Characteristics of Broiler Chicks Given Diets With Adequate or Inadequate Cholecalciferol (vitamin D3). *Content British Poultry Science*, 46 (1) 87–96.
- Laurberg, KM. Pedersen, H., Vestergaard, G., (1991). Sigurdsson High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*, 229 pp. 415-420.

- Liu, X. L., He, S., Zhang, S. F., Wang, J., Sun, X. F., Gong, C. M., Zheng, S. J., Zhou, J. C., Xu, J. (2014). Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20: 1432.
- Lo CS, Edelman IS. (1976). Effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical Na⁺ K⁺ adenosine triphosphatase. *J Biol Chem*; 251:7834-7840.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265–275.
- Luca, E., Fici, L., Ronchi, A., Marandino, F., Rossi, E. D., Caristo, M. E., Malandrino P, Russo M., Pontecorvi A., Vigneri R., Moretti, F. (2017). Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1): 1-9.
- Kopp, P., Kimura, E. T., Aeschmann, S., Oestreicher, M., Tobler, A., Fey, M. F., & Studer, H. (1994). Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(1): 134-139.
- Küçükkurt, İ., Akbel, E., Karabag, F., Ince, S. (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and industrial health*, 31(3): 255-260.
- Marine D, Kimball O.P. (1917). The prevention of simple goiter in man. *J Lab Clin Med* 3:40–48
- Mariotti, S., & Beck-Peccoz, P. (2016). Physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan
- Meisinger, C., Ittermann, T., Tiller, D., Agger, C., Nauck, M., Schipf, S., ... & Völzke, H. (2014). Sex-specific associations between thyrotropin and serum lipid profiles. *Thyroid*, 24(3), 424-432.
- McDougall, IR. (1991). Graves' disease: current concepts. *Med Clin North Am*, 75:79–95.
- Messarah, M., Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdennour, C., Boulakoud, M. S., El Feki, A. (2010). Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(3): 301-310.
- Milne, M., Kang, M. I., Quail, J. M., Baran, D. T. (1998). Thyroid hormone excess increases insulin-like growth factor I transcripts in bone marrow cell cultures: divergent effects on vertebral and femoral cell cultures. *Endocrinology*, 139(5): 2527-2534.
- Mincer, D. L., Jialal, I. (2017). Hashimoto thyroiditis.

- Murgod, R., Soans, G. (2012). Changes in Electrolyte and Lipid profile in Hypothyroidism. *International Journal of Life science and Pharma research*, 2(3): 185-194.
- Murray RK, Mayers PA, Granner DK, Rodwell VW, Çevirenler; Menteş G, Ersöz B, (1993). Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitapevi, İstanbul.
- Murray, RK, Bender, DA. (2009). Harper's illustrated Biochemistry. International Edition. McGrawHill Lange. USA,: 636-637
- Naghii M.R., Samman S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol. Tr. Elem. Res.*, 56: 273-286.
- Nakamura, H., Noh, JY., Itoh, K., Fukata, S., Miyauchi, A., Hamada, N. (2007). Working Group of the Japan Thyroid Association for the guideline of the treatment of graves' disease. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6): 2157-2162.
- Newman, R.E. (1994). Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ. Health Persp.* 102(7): 83-85.
- Newsome, S., Hickmen, P.E., (2010). Chapter 49: Thyroid. Clinical Chemistry. Kaplan, A.L., Pesce, J.A. Fifth eds. *Elsevier*, 948-960.
- Nielsen, FH. (1997). Boron in human and animal nutrition. *Plant Soil*, 193(1-2): 199-208.
- Nielsen FH., Penland JG. (1999). Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *J Trace Elem Exp Med*;12:251-261).
- Nielsen, F.H. (2004). Dietary Fat Composition Modifies the Effect of Boron on Bone Characteristics and Plasma Lipids in Rats. *Biofactors*. 20: 161-171.
- Noyan, A. (2000). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.
- Noyan, A. (2005). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji.15. Baskı, Ankara, Meteksan; 144-47, 1035-42.
- Nussey, S., Whitehead, S. (2001). Endocrinology: An Integrated Approach. BIOS Scientific Publishers; Oxford.
- Núñez, A., Bedregal, P., Becerra, C., Grob, L F. (2017). Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. *Rev Med Chil.* 145(12):1579-1587.
- O'Brien, T., Dinneenn, SF., O'Brien, P., Palumbo, PJ. (1993). Hyperlipdemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*; 68: 860 - 866.
- Okuyucu, A., Alaçam, H. (2012). İyot metabolizması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4), 277-279.

- Oppenheimer, JH., Schwartz, HL. (1997). Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *EndocRev*, 18: 462-475.
- Özata M. (2003). Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Gata Basım Evi, Ankara.
- Özkan, ŞG., Çebî, H., Delice, S., Doğan, M. (1997). Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu, Türkiye Bor Minerallerinin Özellikleri ve Madenciliği, Etibank Bor Araştırma Merkezi, İzmir.
- Pappalardo, G., Guadalaxara, A., Frattaroli, F. M., Illomei, G., Falaschi, P. (1998). Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *European Journal of Surgery*, 164(7): 501-506.
- Pearce, S. H., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. L. (2013). ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2 (4): 215–28.
- Persani, L. (2012). Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 3068–3078.
- Prummel MF, Wiersinga WM. (2005). Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;19:1-15.
- Rosato, RR., Graciela, AJ., Eimenez, MS. (1992). Amelioration of some metabolic effects produced by hyperthyroidism in late pregnant rats and their fetuses. *Horm Metab Res* 24:15-20.
- Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., Dumont, J. (2015). Thyroid hormone synthesis and secretion. *Endotext*.
- Sagawa, K., Murer, H., Morris, M. E. (1999). Effect of experimentally induced hypothyroidism on sulfate renal transport in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 276(1): 164-171.
- Sağlam, F. ve Çakır, B., (2012). Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım, *Ankara Medical Journal*, 12: (3).
- Sancak, B., Cumhuriyet, M., (1999). Fonksiyonel Anatomi. Baş-boyun ve iç organlar.1. baskı Ankara, 346-348.
- Sato, K., Han, D.C., Fujii, Y., Tsushima, T., Shizume, K. (1987). Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells through triiodo thyronine nuclear receptors. *Endocrinology*, 120(5):1873-1881.
- Serrano-Nascimento, C., da Silva Teixeira, S., Nicola, J. P., Nachbar, R. T., Masini-Repiso, A. M., & Nunes, M. T. (2014). The acute inhibitory effect of iodide excess on sodium/iodide symporter expression and activity involves the PI3K/Akt signaling pathway. *Endocrinology*, 155(3), 1145-1156.
- Schwarza, C., Leichtle, A.B., Spiros, A., Georg, M.F., Heins, Z., Aristmenis, K., Gregor, L.

- (2012). Thyroid function and serum electrolytes. *Swiss Medical Weekly*, 13669 – 142.
- Simpson, M. E., Asling, C. W., Evans, H. M. (1950). Some endocrine influences on skeletal growth and differentiation. *The Yale journal of biology and medicine*, 23(1): 1-b1.
- Singh, G., Mulji, N. J., Jialal, I. (2020). Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. StatPearls.
- Singh, SP., Snyder, AK. (1978). Effect of thyrotoxicosis on gluconeogenesis from alanine in the perfused rat liver. *Endocrinology* 102: 182–187.
- Spitzweg, C., Harrington, K.J., Pinke, L.A., Vile, R.G., Morris, J.C., (2001). Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 86: 3327-3335.
- Stubner D, Garmer R, Greil W, Gropper K, Brabant C, Perrnanetter W, Horn K, Pickardt CR. (1987) Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats separate bioeffects of TSH and iodine. *Acta Endocriol (Copenh)* 116:537-548.
- Sorisky, A., (2016). Subclinical Hypothyroidism - What is Responsible for its Association with Cardiovascular Disease? *Eur Endocrinol.* 12(2):96-98.
- Stern PH (1996). Thyroid hormone and bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds) Principles of Bone Biology. *Academic Press, San Diego*, 521–531
- Stern C. (1996). Thyroid and parathyroid function and alternation. In: Bullock BL, ed. Pathophysiology. Philadelphia : Lippincott,708-720. 41
- Streetman, D.D. (2003). Khanderia, U. Diagnosis and treatment of graves disease. *Ann. Pharmacother.* 37: 1100–1109.
- Sue, M., Akama, T., Kawashima, A., Nakamura, H., Hara, T., Tanigawa, K., ... Suzuki, K. (2012). Propylthiouracil increases sodium/iodide symporter gene expression and iodide uptake in rat thyroid cells in the absence of TSH. *Thyroid*, 22(8): 844-852.
- Surks, MI., Goswami, G., Daniels, GH. (2005). The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:5489-5496.
- Swain, P.A., (2005). Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from 1798. *Bull. Hist. Chem.* 30: 103-111.
- Şaylı, B.S. (2000). İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri. A. Ü. Tıp Fakültesi- Eti Holding Araştırma Projeleri Yürütücüsü. Ankara.
- Tiftik AM. (1996). Klinik Biyokimya, Mimoza Yayınları, KONYA.
- Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, (2012) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Aysun Yayıncılık Çankaya /ANKARA

- Xiu, L., Zhong, G., Liu, D., Chen, S., Liu, H., Chen, F. (2017). Comparative efficacy and toxicity of different species of Sargassum in Haizao Yuhu Decoction in PTU-induced goiter rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017:
- Wartofsky, L., Dickey, RA. (2005). The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:5483-5488.
- 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.
- Wolff, J., Chaikoff, IL. (1948). Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem*, 174:555-564.
- World Health Organization. Geneva: WHO Press; (1994). Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization, 12–16. WHO-UNICEF-ICCIDD.
- Vadiveloo, T., Donnan, PT., Cochrane, L., Leese, GP. (2011). The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:1-8.
- Veliođlu, S., ŐimŐek. A. (2003). İnsan Sağlığı ve Beslenme Açıısından Bor. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 4(2): 123-130.
- WHO. (1998). Boron, Environmental Health Criteria: A WHO Monograph.. World Health Organization. No: 204, Geneva-Switzerland, 201.
- Yi, X., Yamamoto, K., Shu, L., Katoh, R., Kawaoi, A. (1997). Effects of propylthiouracil (PTU) administration on the synthesis and secretion of thyroglobulin in the rat thyroid gland: a quantitative immunoelectron microscopic study using immunogold technique. *Endocrine Pathology*, 8(4): 315-325.
- Yıldırımkaıa M., 2008 Biyokimya, Klinisyen tıp kitapevleri, ANKARA.
- Yılmaz, B. (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. AÜ Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankkara.
- Yılmaz, A. (2002). Her Derde Deva Hazineimiz Bor, TÜBİTAK – *Bilim Ve Teknik Dergisi*, Ankara.
- Yiğit P, Eren M , Soyer Sarıca Z, Şentürk M. (2013). Tavşanlarda Borik Asidin Kan Kimyasına Etkisi, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2): 77-85.