

Investigation of Changes in Apoptosis and Adipokine Biomarkers in Rats With Experimental Hypothyroidism

Deneyisel Hipotiroidizm Oluşturulan Sıçanlarda Apoptoz ve Adipokin Biyomarkerlarındaki Değişikliklerin İncelenmesi

Hamit Uslu¹ , Gözde Atila Uslu¹ , Ebru Özkan¹ , Taha Abdulkadir Çoban² 

¹Department of Physiology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

²Department of Medical Biochemistry, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

Cite this article as: Uslu H, Atila Uslu G, Özkan E, Çoban T A. Investigation of changes in apoptosis and adipokine biomarkers in rats with experimental hypothyroidism. *Archives of Basic and Clinical Research*. 2022;4(1):28-34.

ORCID IDs of the authors: H.U. 0000-0002-3974-5814, G.A.U. 0000-0002-2328-9164, E.Ö. 0000-0002-7089-8771, T.A.Ç. 0000-0003-1711-5499

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the changes in apoptosis and adipokine biomarkers in rats with propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism.

Methods: This study was carried out on 14 Sprague-Dawley male rats. While 10 mg/kg PTU was given intraperitoneally to the hypothyroid group for 15 days, physiological saline was also applied to the control group. At the end of the study, heart and serum samples were taken from the sacrificed animals. Thyroid-stimulating hormone, fT4, irisin, adiponectin, BCL2, and TP53 levels were determined in these samples by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Although body weights increased in both groups on day 15 of the study, this increase was significant only in the hypothyroid group ($P = .002$). The body weights of the hypothyroid group on the 15th day were higher than the control group ($P = .048$). Serum thyroid-stimulating hormone levels of the hypothyroid group ($P = .000$) were higher than the control group, and fT4 levels ($P = .000$) were lower. It was observed that irisin levels increased in hypothyroidism ($P = .000$), but ADP levels did not change. In addition, it was determined that BCL2 level, one of the important antiapoptotic markers, decreased in the hypothyroid group ($P = .039$), whereas the proapoptotic TP53 level increased, but this increase was not statistically significant.

Conclusion: It suggests that the increase in irisin levels determined in the heart tissue may be due to cardiac hypertrophy induced by hypothyroidism and that abnormal changes in the levels of thyroid hormones may induce apoptosis via the intrinsic pathway by reducing the level of antiapoptotic signaling proteins such as BCL2 by disrupting cell metabolism and cycle.

Keywords: Adiponectin, BCL2, hypothyroidism, Irisin, TP53

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada propylthiouracil (PTU) ile indüklenen hipotiroidizmli sıçanlarda apoptoz ve adipokin biyomarkerlarındaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 14 adet Sprague-Dawley erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Hipotiroidi grubuna 15 gün boyunca 10 mg/kg PTU intraperitoneal (i.p.) olarak verilirken; Kontrol grubuna da serum fizyolojik uygulandı. Çalışma sonunda kurban edilen hayvanlardan kalp ve serum örnekleri alındı. Bu örneklerde tiroit stimulan hormon (TSH), Serbest tiroksin (fT4), İrisin, Adiponektin (ADP), B-hücreli lenfoma-2 (BCL2) ve Tümör proteini P53 (TP53) düzeyleri eliza yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Çalışmanın 15. gününde vücut ağırlıkları her iki grupta da yükselse de bu yükseliş yalnızca Hipotiroidi grubunda önemliydi ($P = .002$). Hipotiroidi grubunun 15. gündeki vücut ağırlıkları kontrole kıyasla yüksek bulundu ($P = .048$). Hipotiroidi grubunun serum TSH düzeyleri ($P = .000$) kontrole göre yüksek, fT4 düzeyleri ($P = .000$) ise düşüktü. İrisin düzeylerinin Hipotiroidide arttığı ($P = .000$) fakat ADP düzeylerinin ise değişmediği gözlemlendi. Ayrıca önemli antiapoptotik markerlardan biri olan BCL2 seviyesinin Hipotiroidili grupta azaldığı ($P = .039$), buna karşın proapoptotik TP53 seviyesinin ise arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi.

Sonuç: Kalp dokusunda belirlenen irisin seviyelerindeki artışın hipotiroidizmin indüklediği kalp hipertrofisinden kaynaklanabileceğini ayrıca tiroit hormonlarının seviyelerindeki anormal değişimlerin hücre metabolizmasını ve siklusunu bozarak BCL2 gibi antiapoptotik sinyal proteinlerinin seviyesini azaltmak suretiyle intrinsik yolak üzerinden apoptozu indükleyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, BCL2, hipotiroidizm, İrisin, TP53

GİRİŞ

Hipotiroidizm, kolayca teşhis edilip yönetilebilen ancak tedavi edilmezse ölümcül olabilen bir tiroit bezi rahatsızlığıdır. Kısaca triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olarak bilinen tiroit bezi hormonlarının salgılanmasının azalması olarak tanımlanmaktadır. Hipotiroidizm; oluşum şekline göre primer (tiroid hormon eksikliğine bağlı), sekonder (TSH eksikliğine bağlı), tersiyer (tirotropin salgılatıcı hormon eksikliğine bağlı) ve periferik (troid hormonuna duyarlılığın azalmasına bağlı) olarak sınıflandırılabilir. Santral hipotiroidizm (hem sekonder hem de tersiyer tip) ve periferik hipotiroidizm nadirdir ve vakaların %1'inden azını oluşturur.¹ Primer hipotiroidizm tiroit bezindeki bir bozukluk nedeniyle oluşmaktadır. Otoimmün tiroitit, iyot eksikliği, tiroidektomi ve tionamidler, lityum ve iyot içeren ilaçlar gibi bazı özel ilaçların kullanımının primer hipotiroidizme neden olabileceği bilinmektedir. Primer hipotiroidizm klinik ve subklinik hipotiroidizm olarak sınıflandırılmaktadır.^{1,2}

Tiroit disfonksiyonu fiziksel aktiviteden bağımsız bir şekilde vücut ağırlığı ve bileşiminin yanı sıra vücut ısı ve enerji harcanmasındaki değişiklikler ile son derece ilişkilidir. Hem klinik hem de subklinik hipotiroidizmin sıklıkla kilo alımı, azalmış termojenez ve metabolik hız ile ilişkili olduğu bilinmektedir.³ Tiroit bezi hormonları enerji harcamasının önemli bir belirleyicisi olup ayrıca iştahın düzenlenmesine de katkıda bulunurlar.^{2,4,5} Bununla birlikte adipoz doku hormonları, hipotalamopituiter-tiroid ekseninin aktivitesini etkileyerek enerji depolarının miktarı hakkında santral sinir sistemini bilgilendirmektedirler.⁶ Bu yolla tiroit bezi ve adipöz doku sürekli bir etkileşim halinde tutulmakta ve böylece vücut ağırlığının kontrolü ile enerji dengesinin korunması sağlanmaktadır.⁷

Hipotiroidizm başta metabolizma yavaşlığına neden olmakla birlikte bağışıklık sistemi, termoregülasyon, adipoz doku ve kalbi de olumsuz yönde etkilemektedir. Tedavi edilmeyen hipotiroidi hastalarında kalp debisinde düşüklük, inme ve vasküler hacimde azalma gibi durumlarla sıklıkla karşılaşılabilir.⁸ Hipotiroidide, tiroit hormon eksikliği, daha düşük kalp hızı ve uzamış sistolik ve erken diastolik zamanlarla birlikte miyokardiyal kasılma ve gevşemenin zayıflamasına neden olmaktadır. Subklinik hipotiroidizmin, koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesi ve KKH olayları riskini artırdığı; bununla birlikte subklinik hipertiroidizmde KKH mortalitesi ve atriyal fibrilasyon riskinin, tirotropin düzeyi çok düşük olan hastalarda daha yüksek olduğu ifade edilmektedir.⁹ Vale ve ark¹⁰ kalp yetmezliği olan hastalarda tiroid disfonksiyonun yaygın olduğunu ayrıca serum tiroid hormon düzeyleri normal olsa bile kalp yetmezliği olan hastalarda lokal kardiyak hipotiroidizm görülebileceğini bildirmişlerdir. Epidemiyolojik bir çalışmadan elde edilen bulgular, düşük tiroit hormon düzeyine sahip olan hastalarda kalp yetmezliği riskinin

daha yüksek olduğunu ve kalp yetmezliği durumunda ise daha kötü bir prognoz gösterdiğini desteklemektedir.

Adipoz doku sadece yağ depolayan bir doku olmayıp, son zamanlarda salgıladığı hormonlar ile önemli sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir endokrin doku olarak görülmektedir. Visseral adipoz dokuda üretilen hormonlardan biri de ADP olup temel olarak anti-inflamatuvar, anti-diyabetik ve antitümör özelliklere sahip olduğu ve kalbi iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğu, antitrombotik bir faktör gibi hareket ettiği, vasküler fizyoloji dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer aldığı tespit edilmiştir.¹¹ Son yıllarda dikkat çeken başka bir hormon da irisin olup, başlangıçta egzersizin beyaz yağ dokularının esmerleşmesi ve enerji harcamasındaki artış üzerindeki yararlı etkilerinden sorumlu olarak keşfedilmiştir. Ayrıca son araştırmalarda, irisinin, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar için terapötik bir araç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.¹² İskelet kası ve yağ dokusunun yanı sıra kalp de irisini en çok ekspresye eden organlardan biridir. İrisinin, kan basıncını düşürmede, endotelial fonksiyon bozukluklarını ve ateroskleroza iyileştirme ve kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumada oldukça etkili olduğu, bu nedenle kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir marker olduğu bildirilmiştir.¹³

Hipotiroidizmden en çok etkilenen organlardan biri kalp dokusu olmasına rağmen yapılan literatür araştırmalarında hem sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmış hem de kalp dokusunun fizyolojisi ve fizyopatolojisinde etkili olan ADP, irisin ile apoptoz markerları olan BCL2 ve TP53 ile ilgili çalışmaların oldukça az olduğu dikkat çekmiştir. Bu nedenle bu araştırma deneysel olarak hipotiroidi oluşturulan sıçanların kalp dokularında adipokin ve apoptoz biyomarkerlarındaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneysel Dizayn

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2020/016 sayılı onayı ile 14 adet 2 aylık Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanılarak Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Sıçanlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık periyodunda) ve her gün altları temizlenen kafeslerde *ad-libitum* olarak beslendi. Deney grupları her grupta 7 hayvan olmak üzere sırasıyla şu şekilde oluşturuldu; Grup I: Kontrol Grubu, Grup II: Hipotiroidi Grubu. Grup I'e 15 gün boyunca standardizasyonu sağlamak için i.p. serum fizyolojik verilirken; Grup II'ye hipotiroidizmi oluşturmak için aynı süreyle yine i.p. yolla 10 mg/kg PTU uygulandı.¹⁴ Çalışma başlangıcında ve sonunda tüm hayvanların vücut ağırlıkları ölçüldü.

Dokuların Hazırlanması ve Analizler

Çalışma sonunda 0,4 mL/kg sodyum pentobarbital anestezi altındaki hayvanların servikal dislokasyonunu takiben intrakardiyak olarak antikoagülansız tüplere kan alındı. Ayrıca hayvanların kalp dokuları çıkarıldı ve analizlere kadar -20°C 'de muhafaza edildi. Alınan kan örneklerinin serum elde etmek için kit prosedürlerine uygun olarak $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gece boyunca pıhtılaşmasına izin verildi. Ardından $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de $1000 \times g$ 'de 20 dakika santrifüjlendi ve süpernatantları toplandı. Doku örnekleri ise önce küçük parçalara ayrıldı ve içlerinde kalabilecek kanı uzaklaştırmak için soğuk PBS ($0,01\text{M}$, $\text{pH}=7,4$) içinde iyice yıkandı. Daha sonra tartılan doku parçaları üzerine 1:9 (doku:PBS) oranında PBS eklenerek buz üzerinde homojenizatör yardımıyla parçalandı. Elde edilen homojenizat $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de $5000 \times g$ 'de 10 dakika santrifüjlendi ve süpernatantı alındı (WiseTis). Elde edilen serum örneklerinde TSH ve FT4 düzeyleri, kalp dokusunda ise ADP, irisin, TP53 ve BCL2 düzeyleri belirlendi. Tüm analizler ticari Eliza kitleri (Elabscience) kullanılarak Eliza cihazında (Biotech Epoch) gerçekleştirildi.

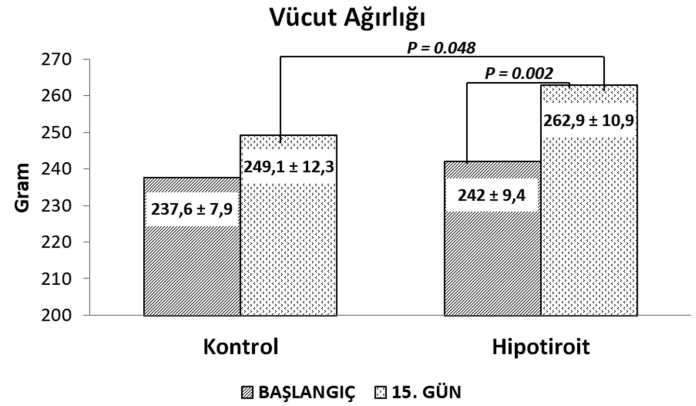
İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testleri sonucunda verilerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiş ve bu nedenle parametrik testlerin uygulanmasının yerinde olacağına karar verilmiştir. Gruplar arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesi için Bağımsız Örneklem T-Testi uygulandı. $P < ,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Araştırma sonuçlarına ait değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma başlangıcında kontrol ve hipotiroidi grubu olarak belirlenen hayvanların vücut ağırlıkları birbirine benzer düzeydeydi ve gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($P = ,359$). Bununla birlikte çalışmanın 15. gününde vücut ağırlıklarının geçen zamana bağlı olarak her iki grupta da belirgin bir artış gösterdiği tespit edildi. Bu artış çalışma başlangıcı ile kıyaslandığında hipotiroidi grubunda anlamlılık göstermekteydi ($P = ,002$). Buna karşın kontrol grubundaki artış istatistiksel olarak önemsizdi ($P = ,058$). Kontrol ve hipotiroidi gruplarının 15. gün ağırlıkları arasında ise $P = ,048$ düzeyinde bir anlamlılık belirlendi (Şekil 1).

Kontrol grubu hayvanlarından elde edilen serum örneklerinde normal düzeylerde olan TSH hormon seviyesinin hipotiroidi grubunda son derece önemli bir artış gösterdiği belirlendi ($P = ,000$). Buna karşın kontrol grubu



Şekil 1. Deney gruplarının başlangıç ve 15. gün vücut ağırlıkları. Hipotiroid grubunda başlangıça kıyasla 15. günde vücut ağırlığı önemli şekilde arttı ($P = ,002$). Kontrol grubunun 15. gününe kıyasla hipotiroid grubunun 15. gün vücut ağırlığı önemli şekilde yüksek bulundu ($P = ,048$). Kontrol grubunun 15. gündeki artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = ,058$).

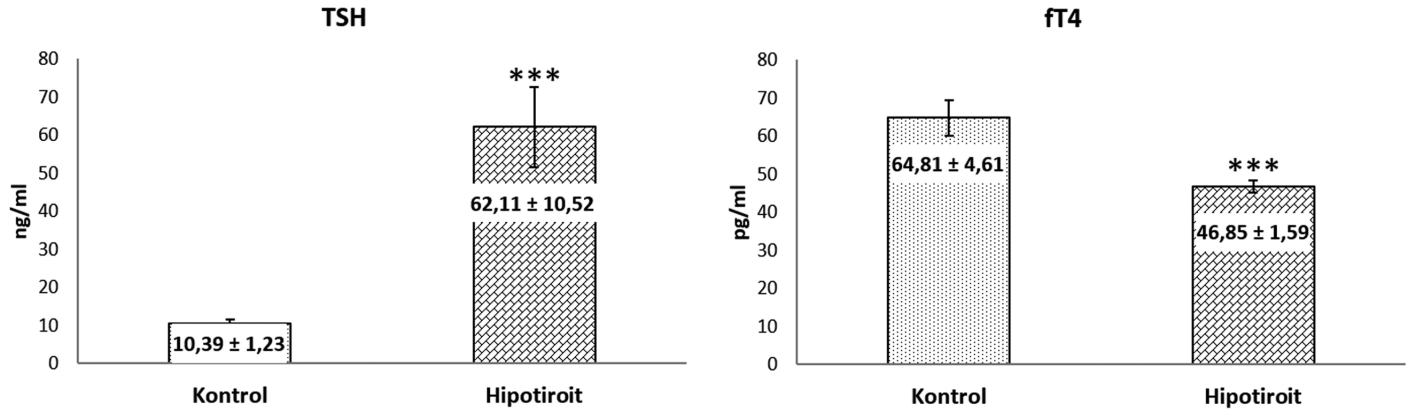
hayvanlarının normal seviyelerde olan serum FT4 düzeyinin hipotiroidi hayvanlarda önemli şekilde azaldığı belirlendi ($P = ,000$) (Şekil 2).

Yapılan istatistiksel analizlerde kalp dokusu irisin hormon seviyesinin hipotiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla oldukça önemli bir şekilde arttığı belirlendi ($P = ,000$). Kalp dokusu ADP seviyelerinde hipotiroidi grubunda bir miktar azalma gözlemlense de bu azalma istatistiksel açıdan önemli değildi ($P = ,147$) (Şekil 3).

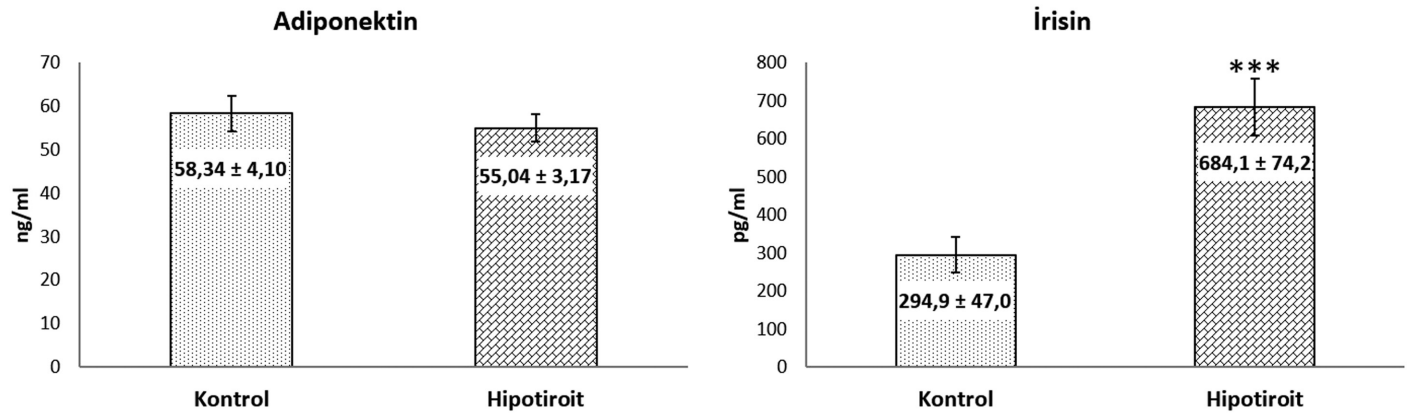
Kalp dokusundan elde edilen homojenizatlarda antiapoptotik ve apoptotik markerler olan BCL2 ve TP53 düzeyleri belirlendi. Antiapoptotik markerların en önemlilerinden biri olan BCL2 düzeyinin hipotiroidi grubunda önemli bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($P = ,039$). Ayrıca apoptoz markerlarından biri olan TP53 seviyelerinin hipotiroidi grubunda bir miktar artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel açıdan bir öneme sahip olmadığı gözlemlendi ($P = ,059$) (Şekil 4).

TARTIŞMA

Hipotiroidizm, hem vücut ağırlığını hem de enerji metabolizmasını etkileyen oldukça karmaşık yaygın bir endokrin bozukluktur.¹⁵ Primer hipotiroidizm, kullanılan test türüne ve çalışılan popülasyona göre değişmekle birlikte, artmış TSH konsantrasyonları ve azalmış serbest tiroksin konsantrasyonları ile tanımlanmaktadır. Anlaşılabileceği üzere hipotiroidizm, kolay teşhis edilip yönetilebilen bir hastalık olmasının yanında, tedavi edilmezse ciddi durumlara yol açabilen ve hatta ölüme dahi neden olabilen ve toplumda sıklıkla gözlenen hormonal bir bozukluktur.¹ Hem deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardan¹⁵⁻¹⁷ hem de insanlardan (18-20) elde edilen verilere göre çok sayıda araştırmacının ortak kanısı hipotiroidizmde TSH seviyelerinin arttığı buna karşın T3 ve T4 hormon seviyelerinin



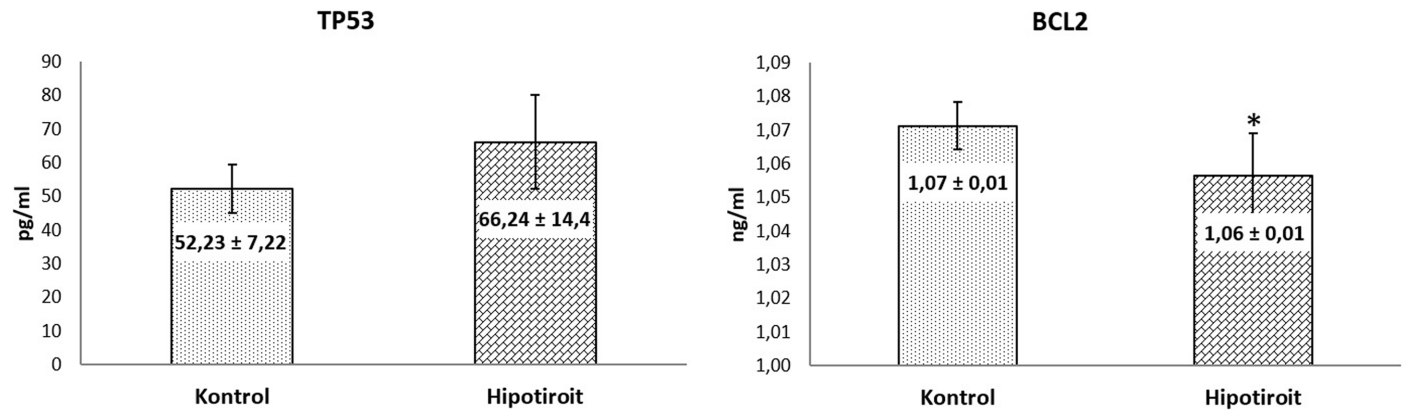
Şekil 2. Serum TSH ve fT4 düzeyleri. hipotiroidi grubunda TSH seviyesi önemli şekilde artarken (***P = ,000), fT4 düzeyleri önemli şekilde azaldı (***P = ,000).



Şekil 3. Kalp dokusu irisin ve ADP düzeyleri. hipotiroidi grubunda irisin önemli şekilde azaldı (***P = ,000), ADP düzeylerindeki azalma ise anlamsızdı (P = ,147).

azaldığıdır. Sıçanlar üzerinde yapılan bu deneysel çalışmada da 10 mg/kg dozunda PTU'nun 10 mg/kg dozunda 15 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanması ile hipotiroidi oluşumu indüklendi. Literatürle uyumlu bir şekilde hipotiroidi grubunda TSH seviyeleri önemli bir şekilde artarken fT4 seviyeleri ise aynı önemlilikte azaldı.

Başlangıçta çalışma gruplarının vücut ağırlıkları arasında fark yokken çalışmanın sonunda vücut ağırlıklarında artış gözlemlendi. Ancak bu artış hipotiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken kontrol grubunda değildi. Bununla birlikte çalışma başlangıcına kıyasla vücut ağırlıklarının kontrol grubunda da yükselmesi



Şekil 4. Kalp dokusu BCL2 ve TP53 düzeyleri. hipotiroidi grubunda BCL2 önemli şekilde azaldı (*P = ,039), TP53 düzeylerindeki artış ise anlamlı bulunmadı (P = ,059).

geçen zamanın da vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle deneme grubundaki vücut ağırlığı artışının sadece hipotiroidiye bağlı olduğunu söylemek yanıltıcı olabilir. Nitekim Liu ve Gerdes²¹ PTU uygulamasıyla indüklenen hipotiroidi modelinde sıçanların vücut ağırlıklarının değişmediğini bildirmiştir. Ayrıca 427 hipotiroid kadın ve erkek hasta üzerinde yapılan ve 6 yıl süren bir çalışmada vücut ağırlıklarında ne kadın ne de erkeklerde ötiroidli bireylere kıyasla bir farklılık gözlenmemiştir.²²

Adipoz doku hormonları, hipotalamopituiter-tiroid ekseninin aktivitesini etkileyerek enerji depolarının miktarı hakkında santral sinir sistemini sürekli olarak bilgilendirmektedir.⁶ Tiroit hormonları enerji regülasyonunun temel belirleyicilerinden olup, bazal metabolizma hızı ve termojenezin düzenlenmesinde de kilit rol oynamaktadır.^{17,23} İrisin hormonu da tıpkı tiroit hormonları gibi metabolizma ve termogenez üzerinde etki göstermektedir. Bu etkisini beyaz Adipoz dokuyu kahverengi Adipoz dokuya dönüştürmek suretiyle gerçekleştirmektedir. Sonuç olarak irisin enerji tüketimini artırır ve sistemik metabolizmayı geliştirir.²⁴ Çok sayıda araştırmacı irisinin iskemi/reperfüzyon hasarını ve kalp hipertrofisini önlemek suretiyle kardiyak rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak gibi önemli kardiyoprotektif etkilere sahip olduğunu bildirmiştir.^{12,25} Ateş ve ark²⁶ yaptıkları çalışmada serum irisin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla hipotiroidili hastalarda önemli şekilde arttığını bildirmişlerdir. Samy ve ark²⁷ serum irisin düzeylerinin hipotiroid sıçanlarda ötiroid olanlara kıyasla %30 oranında arttığını göstermişlerdir. Bu artışın hipotiroidiye bağlı oluşan oksidatif hasar ile miyopatiden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Atıcı ve ark²⁸ intraperitoneal PTU ile indükledikleri hipotiroidizmlı sıçan modelinde plazma irisin seviyelerinin kontrollere kıyasla yüksek düzeyde olduğunu belirlemişlerdir. Atıcı ve ark²⁹ başka bir çalışmada yine PTU ile oluşturulmuş hipotiroidide kontrol grubuna kıyasla hipotiroidik grubun kalp dokusu irisin düzeylerinin önemli şekilde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda irisin hormonu düzeylerinin hipotiroidide azaldığı bildirilmişse de yapılan bu çalışmalarda serum düzeyleri incelenmiştir.^{17,18} Mevcut çalışmada hipotiroidili sıçanların kalp dokusu irisin seviyelerinin önemli şekilde arttığı belirlendi. Bilindiği üzere kalp dokusu irisin ekspresyonunun yüksek olduğu dokulardan bir tanesidir. Kalp dokusu irisin düzeylerindeki artışın hipotiroidiye bağlı oluşabilecek kalp hipertrofisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

ADP insüline duyarlı dokularda hem glikoz hem de lipid metabolizmasının düzenlenmesinde antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilere sahiptir.³⁰ Bazı araştırmacılar hipotiroidide ADP düzeylerinin azaldığını,^{15,31} bazıları

ise arttığını³² bildirmiş olsa da araştırmacıların çoğunluğunun kanısı ADP düzeylerinin değişmediği yönündedir.^{19,20} Altinova ve ark²⁰ 67 hipotiroidi tanısı konulmuş hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada plazma ADP düzeylerinin ötiroidik bireylerle kıyaslandığında aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir. Kowalska ve ark¹⁹ 'da subklinik hipotiroidili 13 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada sağlıklı bireyler ile benzer ADP düzeylerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca bu hastalara 5 ay süreyle uygulanan L-Tiroksin tedavisinin ADP düzeylerinde değişikliğe neden olmadığını da ifade etmişlerdir. İçme suyuna 28 gün boyunca %0,03 metimazol uygulaması ile indüklenen deneysel sıçan hipotiroidi modelinde ADP düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla önemli bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.³³ Mevcut çalışmada da hipotiroidi grubu sıçanların kalp dokusu ADP düzeylerinde bir takım azalmalar söz konusu ise de bu azalmalar istatistiksel açıdan önemli değildi. Bu sonuç bize hipotiroidizm ve tiroit hormonları ile ADP arasında doğrudan bir ilişkinin bulunmadığını göstermektedir.

Şahin ve ark.¹⁶ 6 hafta süreyle içme suyuna %0,05 oranında PTU eklemek suretiyle oluşturdukları hipotiroidi modelinde miyokardiyal apoptozun kontrol grubuna kıyasla arttığı ve kaspaz-1 ve NLRP3 immünreaktivite-lerinin hipotiroidi grubunda önemli şekilde yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. Başka bir çalışmada ise sıçanlarda 6 hafta süreyle PTU uygulamasına bağlı olarak vasküler düz kas hücrelerinde işlev bozukluğu ve apoptozun geliştiği; bu durumun ise endotel işlev bozukluğu belirtisi göstermeksizin uygulamanın 1. haftasından itibaren ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.³⁴ Cerrahi operasyon ile oluşturulan erken evre post-miyokardiyal enfarktüs modelinde sıçanlara oral gavaj ile T3 (2 µg/100 g/gün) ve T4 (8 µg/100 g/gün) hormonları 12 gün süreyle uygulandığı bir çalışmada tiroit hormonlarının enfarktüslü sıçanlarda ventriküler duvar kalınlığı kaybını önlediği ayrıca sahte ameliyatlı sham grubunda artan proapoptotik protein p53 ile c-Jun N-terminal kinaz (JNK) düzeylerinde görülen artışı da engellediği ortaya koyulmuştur.³⁵ Bu çalışmada da antiapoptotik protein BCL2 düzeyinin hipotiroidili grupta azaldığı buna karşın önemli olmasa da proapoptotik TP53 protein düzeyinin ise yükseldiği belirlendi.

Sonuç olarak tiroit hormonlarının apoptotik sinyal proteinleri ve apoptotik sinyal yollarının düzenlenmesinde etkin rol oynayabileceği, ayrıca kalp dokusunda irisin seviyelerinin artmasının hipotiroidizmin tetiklediği hipertrofi-den kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Hipotiroidizmin etkilediği başlıca organlardan biri kalp olmasına rağmen konu ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu yönüyle bakıldığında araştırmamız önemli bir basamak teşkil etmektedir. Bununla birlikte tiroit disfonksiyonunun

kalp dokusu üzerindeki etkilerinin fizyopatolojisinin tam olarak ortaya konulabilmesi için detaylı histopatolojik incelemeler ile de desteklenen daha büyük örneklem grubuna ve uzun zaman periyoduna sahip hem deneysel hem de klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the permission of the Local Ethics Committee of Kafkas (Date: January 28, 2020, Decision no: 2020/016).

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.U., G.A.U.; Design – H.U., G.A.U.; Supervision – H.U., G.A.U.; Resources – H.U., G.A.U.; Materials – H.U., G.A.U.; Data Collection and/or Processing – H.U., G.A.U.; Analysis and/or Interpretation – H.U., G.A.U.; Literature Search – H.U., G.A.U., E.Ö., T.A.Ç.; Writing Manuscript – H.U., G.A.U.; Critical Review – H.U., G.A.U., E.Ö., T.A.Ç.

Declaration of Interests: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Kafkas Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan alınmıştır. (Tarih: XXXXX, Decision no: 2020/016).

Hasta Onamı: Gerekli değildir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Tasarım – H.U., G.A.U.; Dizayn – H.U., G.A.U.; Denetim – H.U., G.A.U.; Kaynaklar – H.U., G.A.U.; Malzemeler – H.U., G.A.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme – H.U., G.A.U.; Analiz ve/veya Yorum – H.U., G.A.U.; Literatür Taraması – H.U., G.A.U., E.Ö., T.A.Ç.; Yazım – H.U., G.A.U.; Eleştirel İnceleme – H.U., G.A.U., E.Ö., T.A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562. [CrossRef]
- Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010;14(2):82-87.
- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3614-3617. [CrossRef]
- Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013;23(6):646-653. [CrossRef]
- Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):344-346. [CrossRef]
- Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):159-167. [CrossRef]
- Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):R137-R152. [CrossRef]
- Janssen R, Muller A, Simonides WS. Cardiac thyroid hormone metabolism and heart failure. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):130-137. [CrossRef]
- Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):296-309. [CrossRef]
- Vale C, Neves JS, Von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):179-188. [CrossRef]
- Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012;94(10):2143-2149. [CrossRef]
- Wang H, Zhao YT, Zhang S, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3775-3785. [CrossRef]
- Wang Z, Chen K, Han Y, et al. Irisin protects heart against ischemia reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondrial mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(6):259-269. [CrossRef]
- Sener G, Kabasakal L, Atasoy BM, et al. Propylthiouracil-induced hypothyroidism protects ionizing radiation-induced multiple organ damage in rats. *J Endocrinol*. 2006;189(2):257-269. [CrossRef]
- Mohammadi MM, Saeb M, Nazifi S. Experimental hypothyroidism in adult male rats: the effects of *Artemisia dracuncul* aqueous extract on serum thyroid hormones, lipid profile, leptin, adiponectin, and antioxidant factors. *Comp Clin Pathol*. 2020;29(2):485-494. [CrossRef]
- Sahin E, Bektur E, Baycu C, Dönmez DB, Kaygısız B. Hypothyroidism increases expression of sterile inflammation proteins in rat heart tissue. *Acta Endocrinol (Bucharest)*. 2019;15(1):39-45.
- Rezk MY, Atia RRAK. Adropin and irisin levels in a rat model of hypothyroidism. *JPAP*. 2020;11(1):1-8.
- Yang N, Zhang H, Gao X, et al. Role of irisin in Chinese patients with hypothyroidism: an interventional study. *J Int Med Res*. 2019;47(4):1592-1601. [CrossRef]
- Kowalska I, Borawski J, Nikołajuk A, et al. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine*. 2011;40(1):95-101. [CrossRef]
- Altinova AE, Törüner FB, Aktürk M, et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):530-535. [CrossRef]
- Liu Z, Gerdes AM. Influence of hypothyroidism and the reversal of hypothyroidism on hemodynamics and cell size in the adult rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(12):1339-1348. [CrossRef]
- Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Tracy RP, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1220-1226. [CrossRef]

23. Atici E, Menevse E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(1):32-35. [\[CrossRef\]](#)
24. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9-E10. [\[CrossRef\]](#)
25. Ho MY, Wang CY. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy. *Cells*. 2021;10(8):2103. [\[CrossRef\]](#)
26. Ateş İ, Altay M, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):95-100. [\[CrossRef\]](#)
27. Samy DM, Ismail CA, Nassra RA. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction—effect of exercise. *Metabolism*. 2015;64(7):804-813. [\[CrossRef\]](#)
28. Atici E, Mogulkoc R, Baltaci AK, Menevse E. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase plasma irisin levels in rats. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;33(3):1-7.
29. Atici E, Menevse E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(1):32-35. [\[CrossRef\]](#)
30. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-2450. [\[CrossRef\]](#)
31. Mironova D, Hanjieva-Darlenska T. Effect of metformin and empagliflozin on adiponectin and leptin levels in rat model of hypo- and hyperthyroidism. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2021;35(1):208-213. [\[CrossRef\]](#)
32. Mazaki-Tovi M, Abood SK, Kol A, Farkas A, Schenck PA. Increased serum concentrations of adiponectin in canine hypothyroidism. *Vet J*. 2015;203(2):253-255. [\[CrossRef\]](#)
33. Aragão CN, Souza LL, Cabanelas A, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin. *Metabolism*. 2007;56(1):6-11. [\[CrossRef\]](#)
34. Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2014;102(3):448-459. [\[CrossRef\]](#)
35. De Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction. *Apoptosis*. 2016;21(2):184-194. [\[CrossRef\]](#)