

Propiltiourasil Etken Maddesine Sahip Bir Antitiroid İlaç Olan Propycil®'in Antibakteriyel ve Mutajenik Etkisinin Belirlenmesi

Mehmet ARSLAN¹✉ Nurcan ERBİL¹ Taygun TİMOÇİN² Rima ÇELİK²
Mehmet Tahir HÜSUNET² Hasan Basri İLA²

¹Ardahan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Ardahan

²Çukurova Üniversitesi, Adana

✉ : mehmetarslan@ardahan.edu.tr

Geliş (Received): 06.12.2016

Kabul (Accepted): 13.02.2017

ÖZET : Bu çalışma antitiroid ilaç Propycil®'in çeşitli test bakterileri üzerindeki antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesi ve potansiyel mutajenik etkisinin Ames / Salmonella / Mikrozom test sistemi ile saptanması amacıyla yapılmıştır. Antibakteriyel aktivite testleri esnasında test bakterisi olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus megaterium* DSM 32 ve klinik izolat olan *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* kullanılmıştır. Mutajen etki çalışmalarında ise Ames Testi tercih edilmiş olup, *Salmonella typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşları kullanılmıştır. Elde edilen bulgular neticesinde Propycil®'in test edilen bakterilerinden sadece *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı 13,35 mm ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027'ye karşı ise 15,46 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ames testi sonucunda denenen dozların hiç biri TA 98 suşu üzerinde çerçeve kayması mutasyonuna neden olmazken, TA 100 suşu üzerinde denenen en yüksek doz hariç diğer tüm dozlar baz çifti değişimi mutasyonuna sebep olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Salmonella typhimurium*, Propycil®, antibakteriyel etki, mutajen etki, Ames testi

Determination of the Antibacterial Activity and Mutagenic Effect of the Antithyroid Drug Propycil®, Propylthiouracil

ABSTRACT: In this study, antibacterial activities of Propycil® which is a antithyroid drug were examined for its antibacterial activity against test bacteria and its potencial mutagenic activity on organism. Antibacterial activity were tested against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus megaterium* DSM 32, and *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* which are clinic isolates. Potencial mutagenic activity of Propycil® were tested in TA 98 and TA 100 strains of *Salmonella typhimurium* using Ames test. Consequently, it was observed that Propycil® was caused inhibition zones on *Klebsiella pneumoniae* 13,35 mm ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 15,46 mm. In the Ames test, while none of the doses tested caused frame shift mutations on TA 98 strains, all other doses, except for the highest dose, was determined to cause a base pair substitution mutation change on TA 100 strains.

Keywords: *Salmonella typhimurium*, Propycil®, antibacterial, mutagen, Ames tests

GİRİŞ

Propycil® aktif maddesi Propiltiourasil olan antitiroid bir ilaç olup günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipertiroidi, Basedow graves hastalığı ve tiroid krizlerinde bu ilaç sıklıkla kullanılır.

Tiroid bezi hastalıkları günümüzde oldukça sık karşılaşılan ve önemli endokrin sorunların başında gelen hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Tiroid bezi endokrin bir bez olup, bazı hormonlar salgılar ve bu hormonlar da kan dolaşımına girerek vücudun değişik organ ve dokularında etki gösterir. Tiroid bezi, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) adı verilen iki hormonun yapımından ve bu hormonları dolaşıma vermekten sorumludur. Bu hormonlar vücudumuzun metabolizmasından sorumludur. Vücudumuz bu hormonları çok fazla salgılsa metabolizmamız hızlanır ve hipertiroidi gelişir; az salgılsa metabolizmamız yavaşlar ve hipotiroidi gelişir. Tiroid bezinin çalışması ise beyinde bulunan ve hipofiz adı verilen bir bezden salgılanan "Tiroid Uyarıcı Hormon" (TSH) ile kontrol edilir. Kan dolaşımındaki

tiroid hormonları (T4 ve T3) azalınca hipofizden TSH salgısı artar ve bu hormon da tiroid bezinden tiroid hormon salgılanmasını artırır. Ters durumunda ise tiroid bezi hormon salgılarını azaltır. Tiroid bezinin iyi çalışıp çalışmadığı hastanın kanındaki T3, T4 ve TSH hormonlarının ölçülmesi ile öğrenilir. Testlerin sonuçlarına göre tanı konulur ve uygun farmakolojik veya cerrahi tedavi uygulanır. Farmakolojik tedavide eğer hormon sentezi az ise dışarıdan hormon takviyesi yapılır, fazla ise hormon sentezini azaltıcı yönde etki gösteren ilaçlar kullanılır (Çeçen, 2013).

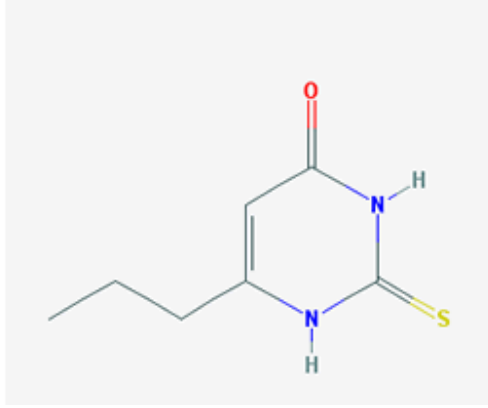
Hipertiroidi, tiroksin aktivitesini azaltmaya yönelik önlemler ile tedavi edilir. Bu tıbben karbimazol, Propiltiourasil ve radyoaktif iyod ile yapılmaktadır (Diggle ve Weetch, 1958; Nibhanugudy ve ark.,1986; Bhomwmick ve Grubb, 1997).

Propiltiourasil alındıktan sonra emilimi hızlıdır ve bir saatte en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Karaciğerden geçiş etkisine bağlı olarak biyoyarılını % 50-80'dir. Serum proteinlerine % 80 oranında bağlanır. Dağılım

hacmi 30 litre dağılım hacmine bağlıdır ve tiroid bezinde birikir. Terapötik serum konsantrasyonu 4 µg/ ml'nin üzerindedir. Başlıca böbreklerden atıldığı için alınan dozun yaklaşık % 83'ü inaktif glukoronid bileşiği olarak idrarla atılır. % 10'dan azı metabolize olmadan idrarla atılır. Yüz miligramı iyot organifikasyonunu 7 saat süreyle engeller. Plasenta ve anne sütüne düşük oranda geçer (Kırım, 2007).

Propycil® (Şekil 1) aktif maddesi Propiltiourasil olan antitiroid bir ilaç olup hipertoidi durumlarında kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı antitiroid bir ilaç olan Propycil®'in çoğu patojen olan bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkisinin ve Ames test yöntemi kullanılarak S. typhimurium TA 98 ve TA 100 suşları yardımı ile olası mutajenik aktivitesinin test edilmesi için yapılmıştır.

Kimyasal Yapısı



Orjinal ismi: Propylthiouracil

CAS No: 51-52-5

Molekül ağırlığı: 170.2321 g/mol

Formülü: C7H10N2OS

Şekil 1. Propycil® ilacının ana etkin maddesi Propiltiourasil'in kimyasal özellikleri (URL, 2016a)

MATERYAL ve METOT

Test Maddesinin Hazırlanması

Bu çalışmada ticari olarak eczaneden satın alınan Propycil® (Propycil® 50 mg Tablet, Recordati İlaç, Esenyurt, İstanbul) kullanılmıştır. Çözücü olarak distile su kullanılmış ve 50 mg Propycil® tablet 5 ml distile su içerisinde çözülerek stok solüsyonlar hazırlanmıştır.

Antibakteriyel Aktivite Testi

Antibakteriyel aktivite testi oyuk agar metodu ile çalışılmış olup (Özçelik, 1992); test bakterisi olarak E. aerogenes, E. coli, K. pneumoniae, S. aureus ATCC 6538, P. aeruginosa ATCC 9027 ve B. megaterium DSM 32 kullanılmıştır. Steril edilmiş olan Müller Hinton Agar içerisine 18 saatlik (1x10⁸ cfu ml⁻¹) bakteri kültürlerinin her birinden 100 µl ekilmiş ve tam olarak katılaştığından emin olunan plaklara aseptik koşullarda korkbor yardımı ile 11 mm çapında açılan her bir kuyucuğun içerisine 100 µl Propycil® stok solüsyonundan eklenmiştir. Negatif kontrol olarak distile su (100 µl) kullanılmıştır. Her bir petri plağı 37 °C'de 48 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. Çalışmalar üç tekrarlı yapılarak zon çapları dijital kumpas ile mm olarak ölçülmüştür.

Ames/Salmonella/Mikrozom Testi

1. Test Suşları

Mutajenik aktivitenin test edilebilmesi için Ames testi kullanılmış olup, uygulamalarda S9 mix yokluğunda S. typhimurium'un TA 98 ve TA 100 suşları kullanılmıştır. Bu suşlardan S. typhimurium TA 98 çerçeve kayması, S. typhimurium TA 100 ise baz çifti değişimi mutasyonlarına

neden olan ajanlara karşı duyarlılık göstermektedir. Bu suşlar düzenli olarak Rfa mutasyonu, R faktör varlığı, kristal viyole duyarlılığı, histidin ihtiyacı, UVr B mutasyonu, ampisiline dirençlilik ve spontan geri dönüş oranları için Maron ve Ames (1983) tarafından önerilen metoda göre kontrol edilmiştir.

2. Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi

Propycil®'in S. typhimurium'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerinde öldürücü olmayan dozlarının belirlenmesi amacıyla, 16 saat inkübe edilmiş olan bakteri kültürlerinin her birinden 100 µl ve Propycil®'in değişik derişimlerdeki çözeltisinden alınarak, 2 ml top agar içerisine eklenmiştir. Bu karışım homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra minimal glukoz agar besiyeri (MGA) içeren plaklara ince bir tabaka halinde dökülerek 37 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra Propycil®'in değişik derişimlerini içeren plaklarda gelişen koloni sayıları ile kontrol plaklarında gelişen koloni sayıları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde Propycil® toksik özellik göstermediği gözlenen altı doz (10000 µg plak-1, 1000 µg plak-1, 100 µg plak-1, 10 µg plak-1, 1 µg plak-1 ve 0,1 µg plak-1) mutajenite testlerinde kullanılmıştır. Sitotoksik dozun LD50 (ortalama öldürücü doz)'nin altında olması gerekmektedir. Bu nedenle denenen plaklardaki koloni sayısı kontrol plağındaki koloni sayısının yarısının altında olmaması durumunda, doz toksik olarak kabul edilmemektedir.

3. Mutajenite Testi

Mutajenite testi plak inkorporasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır (Maron ve Ames, 1983). Analizler esnasında, içerisine histidin ve biyotin eklenmiş olan 2 ml top agar

içerisine 16 saatlik bakteri kültürlerinin (yaklaşık 1 x 10⁹ bakteri ml⁻¹) her birinden 100 µl ve Propycil®'in toksik olmadığı belirlenen dozlarının her birinden 100 µl eklendikten sonra homojen bir şekilde karıştırılmış ve MGA besiyeri içeren plaklara ince bir tabaka halinde dökülmüştür. Pozitif kontrol olarak TA 98 suşu için 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD) (10 µg petri-1), TA 100 suşu için sodyum azid (SA) (100 µg petri-1) kullanılmıştır. Çalışmalar üç tekrar şeklinde yapılmış olup, petri 37 °C'de 48-72 saat inkübe edilmiştir. Analizler sonucunda kontrol ve test plaklarında gelişen revertant kolonilerin sayıları belirlenmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Kontrol plakları ile Propycil®'in farklı dozlarının çalışıldığı plaklarda gelişen kolonilerin sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olup olmadığının tespiti için SPSS 16.0 paket istatistik programının ANOVA (Dunnett Testi) test metodu kullanılmıştır. Ayrıca üç tekrar halinde çalışılmış olan antibakteriyel aktivite çalışmalarından elde edilen zon çaplarının ortalama değerleri ve standart sapmaları da yine SPSS 16.0 paket programı aracılığı ile hesaplanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

İyot eksikliğine bağlı tiroid hastalıkları gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Yakar ve ark. 2012). Tiroid hastalıklarının tedavisinde uygun

farmakolojik veya cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavide ise sık kullanılan ilaçlardan biri aktif maddesi Propiltiourasil olan antitiroid bir ilaç olan Propycil®'dir. Hedeflenen hastalığın tedavisinde kullanılan ideal bir ilacın en önemli özelliği yan etkisinin çok düşük düzeyde olmasıdır. Buna göre kullanıma sunulacak olan ilacın toksikolojik, özellikle de bireyin kendisini ya da bir sonraki neslini önemli düzeyde etkileyecek olan genotoksikolojik potansiyeli, uygun bir şekilde sınılanması gereklidir. Üretici firmalar bir ilacı satışa sunmadan önce kesinlikle yasalarla belirlenmiş risk analizi testlerini yapmakla yükümlüdürler. Ancak Propycil®'in insanlar tarafından kullanıldığı halde mutajenik etkisinin tarafsız değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Salmonella typhimurium reversiyon testinde bir maddeye mutajen denilebilmesi için histidin prototroflarının sayısının, kendiliğinden geriye dönen koloni sayısının en az iki katı olması gerekir. Bununla birlikte bu sayı kendiliğinden geri dönen koloni sayısının iki katından az olup, doza bağlı artış söz konusu olursa, bu durumda da bu maddeye mutajen denilebilmektedir (Maron ve Ames, 1983; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

Çalışmamızda TA 98 ırklarında Propycil®'in denenen hiçbir dozu reversiyon mutasyonlarını kontrole göre önemli seviyede etkilememiştir (P>0.05)(Çizelge 1). Yine Çizelge 1 incelendiğinde TA 100 ırklarında ise Propycil® en yüksek dozu hariç diğer tüm dozları revertant koloni sayısını kontrole göre artırmıştır.

Çizelge 1. Propiltiourasil (Propycil®)'in farklı dozlarının *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerindeki mutajenik etkisi

Test Maddesi	Konsantrasyon	TA 98	TA 100
		Revertant koloni±SS ⁽⁴⁾	Revertant koloni±SS
Kontrol		9,667 ± 0,333	123,33 ± 1,76
4-NPD ⁽¹⁾	10 µg petri ⁻¹	463,7 ± 45,5	-
SA ⁽²⁾	100 µg petri ⁻¹	-	5722,7 ± 73,6
Propiltiourasil (Propycil®) ⁽³⁾	10000 µg petri ⁻¹	11,333 ± 0,882	390,3 ± 36,6
Propiltiourasil (Propycil®)	1000 µg petri ⁻¹	10,000 ± 0,577	616,7 ± 52,8 *
Propiltiourasil (Propycil®)	100 µg petri-1	14,333 ± 0,667	556 ± 126 *
Propiltiourasil (Propycil®)	10 µg petri-1	7,000 ± 0,577	553,7 ± 99,3 *
Propiltiourasil (Propycil®)	1 µg petri-1	10,667 ± 0,667	910,0 ± 91,8 *
Propiltiourasil (Propycil®)	0.1 µg petri-1	8,667 ± 0,333	540 ± 106 *

(¹): 4-nitrophenylene daimine; (²): Sodyum azid; (³): Propiltiourasil (Propycil®); (⁴): Standart sapma;

*: Aynı sütun içinde diğer tüm gruplara göre p<0.05 düzeyinde istatistiksel ayırım bulunmaktadır. Revertant kolonilerin tespitinde her bir grup için toplam üç petri kutusunda sayım yapılmıştır.

Antitiroid ilaçların özellikle kemirgenlerde timör oluşturduğu bildirilmiştir (Thomas and Williams). Propylthiouracil (PTU) sıçan beyinlerinde NMDA reseptörlerinin olgunlaşmasında NR2B'den NR2A alt birimlerine geçişleri geciktirir (Kobayashi ve ark. 2006). Kodama ve ark. (1980) Rezerpin ve Propiltiourasil'in küçük kromozom sapmalarına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bir

başka çalışmada tiroid bezindeki C (Parafoliküler hücreler) ve epitel hücrelerine, anti tiroid ilaç olan propiltiourasilin etkileri incelenmiş, propiltiourasil'e bağlı hipotiroidizm sonrası tiroid folliküler hücreler normal durumuna geri dönmekte ancak C hücreleri gerilememektedir (Kükner ve ark.,2002). Anti tiroid ilaçlardan Carbimazol'un tiroid hormonlarına etki ettiği, folliküler hücrelerde sayıca artışa

neden olduğu gözlenmiştir. (Redmond ve ark. 1981). Thiamazol doza bağlı olarak C hücrelerinde sayıca artışa neden olmaktadır (Stoll ve ark. 1978-1980). Yukardaki çalışmalarda da görüldüğü üzere hem Propiltiourasil hem de diğer antitiroid ilaçlar anormal hücre artışına neden olmaktadır. Bir çalışma da ise Propiltiourasil küçük kromozom sapmalarına neden olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da bu çalışmaya paralel olarak bu ilaç S. typhimurium'un TA 100 suşu üzerinde mutajen etkilere neden olmuştur.

Bu çalışmada antibakteriyel aktivite testi için birçoğu

patojen özellikte olan 4 Gr (-) (E. aerogenes, E. coli, K. pneumoniae ve P. aeruginosa ATCC 9027) ve 2 Gr (+) (S. aureus ATCC 6538 ve B. megaterium DSM 32) test bakterisi kullanılmış olup, elde edilen sonuçlar Çizelge 2'te verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde Propycil®'in test edilen bakterilerinden sadece K. pneumoniae'ye karşı 13,35 mm ve P. aeruginosa ATCC 9027'ye karşı 15,46 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. E. coli, E. aerogenes, S. aureus ve B. megaterium'da inhibisyon zonu oluşmamıştır.

Çizelge 2. Propiltiourasil (Propycil®)'e ait antibakteriyel aktivite sonuçları

Bakteri Türü	Propiltiourasil (Propycil®) mm	Distile su (negatif kontrol) mm
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13.35±1.21	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	15.46±1.26	-
<i>Bacillus megaterium</i> DSM 32	-	-

Literatür taramasında Cu (II) (Cu-Met) ve Cu (II) ile phen (Cu-Met-phen)'in; antitiroid etken maddesi metimazolün özellikle S. aureus, S. epidermidis ve E. faecalis üzerine olan antibakteriyel aktivitesini zayıftan, orta ve güçlü seviyeye dikkate değer bir şekilde geliştirdiği tespit edilmiştir (Urquiza ve ark. 2013).

Yapılan bir başka çalışmada ise CuCl₂.2H₂O, antitiroid etken maddesi propiltiourasil (PTU) ve Cu-PTU kompleksinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde Cu-PTU kompleksinin, CuCl₂.2H₂O ve PTU'ya göre çok daha aktif olduğu belirlenmiştir. Cu-PTU kompleksinin test edilen Gram (+) bakteriler ve mayalar üzerinde daha aktif olduğu gözlenirken, Gr (-) bakterilerde bu aktivitenin önemli düzeyde olmadığı belirlenmiştir (Urquiza ve ark. 2016).

Bizim yaptığımız çalışma da ise Propycil®'in test edilen bakterilerinden sadece Klebsiella pneumoniae'ye karşı 13,35 mm ve Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027'ye karşı 15,46 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada hipertiroid tedavisinde sıklıkla kullanılan aktif maddesi Propiltiourasil olan ticari antitiroid ilaç Propycil® kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde bu test maddesinin çoğu patojen özellikte olan ve içerisinde Gr (-) ve (+) bakterilerin yer aldığı test bakterilerinden sadece K. pneumoniae ve P. aeruginosa ATCC 9027 karşı zayıf antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Buna karşın, Propycil®'in mutajenik etkinin belirlenmesinde kullanılan Ames testinde denenilen dozların hiçbirisi S. typhimurium TA 98 suşu üzerinde herhangi bir etki göstermezken, S. typhimurium TA 100 suşu üzerinde en yüksek doz hariç diğer tüm dozlar mutajenik etki göstermiştir. Sonuç olarak bu ilacın S. typhimurium TA 100 suşu üzerinde mutajenik etki göstermesi nedeniyle tedavide

kullanımının sorgulanması gereklidir. Çünkü ilaç bir yandan hastalığı tedavi ederken öte yandan mutajenik etkileri uyurabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Bhomwrick SK, Grubb PH 1997. Management of multiple-antibody-mediated hyperthyroidism in children with down's syndrome. Southern Medical Journal, 90: 312-315.
- Çeçen P 2013. Tiroid Bezi Hastalıkları Ve Farmakolojik Tedavisindeki Güncel Gelişmeler. Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Bitirme tezi.
- Diggle JH, Weetch RS 1958. Thyrotoxicosis in a mongol. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 51: 293-294.
- Kırım E 2007. Propiltiourasilin Tiroid ve Kalp Dokusunda TC-99m Mıby Up-Take'ine Akut Etkisi. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi.
- Kobayashi K, Tsuji R, Yoshioka T, Mino T, Seki T 2006. Perinatal exposure to PTU delays switching from NR2B to NR2A subunits of the NMDA receptor in the rat cerebellum. NeuroToxicology, 27(2): 284-290.
- Kodama F, Fukushima K, Umeda M 1980. Chromosome aberrations induced by clinical medicines. Journal of Toxicological Sciences, 5(2): 141-150.
- Kükner A, Öner J, Çolakoğlu N., Öner H, Ozan, E 2002. Anti Tiroid ilaçların Sıçan Parafoliküler (C) Hücrelerine Etkileri. T Klin J Med Sci, 22s.
- Maron D, Ames B 1983. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. Mutation Res, 113: 173-215.
- Mortelmans K, Zeiger EE 2000. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay, Mutation Research, 455(1-2): 29-60.

- Nibhanupudy JR, Streeter OE, King GC, Mahan J, Talley G, Lander C, Ashayeri E 1986. Treatment of a Down's syndrome patient for hyperthyroidism with radioactive iodine. *Journal of the National Medical Association*, 78: 139-143.
- Özçelik S 1992. Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuvar Kılavuzu. F.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 1, Elazığ, 135s.
- Redmond O, Tuffery AR 1981. Thyroid proliferation, body weight, thyrotropin and thyroid hormones in chronic antithyroid (carbimazole) treatment in rats. *J Anat*, 133: 37-47.
- Stoll R, Faucounau N, Maraud R 1978. Development of follicular and parafollicular adenomas in the thyroid of rats treated with thiamazole. *Ann Endocrinol*, 39: 179-89. 25.
- Stoll R, Faucounau N, Maraud R 1980. Conditions for the appearance of parafollicular tumors in the thyroid gland of rats treated with thiamazole. *CR Seances Soc Biol Fil*, 174: 268-73.
- Urquiza NM, Soledad Islas MS, Dittler ML, Moyano MA, Manca SG, Lezama L, Rojo T, Martinez Medina JJ, Diez M, Lopez Tevez L, Williams PAM, Ferrer. *Inorg EG* 2013. *Chim. Acta*, 405: 243.
- Urquiza NM, Luciana GN, Martínez Medina JJ, María AM, Luis L, Patricia AMW, Evelina GF 2016. Pharmacological activities of a propylthiouracil compound structurally modified by coordination with copper(II). *Journal of Coordination Chemistry*, 69(8): 1293-1312.
- Yakar M, Yıldırım Z, Özay Y, Çaycıl M:K, Dayıoğlu H. Thyroid Investigation of Thyroid Metabolism Diseases in Kütahya Region. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2012; 3(3):311-315.
- URL: <http://www.ilactr.com/ilac/propycil.html>, (Erişim tarihi: 14.10.2016a)