

ANTİTİROİD MADDELER

Nalan Maraşlı¹

Antithyroid Substances

Summary: *Nowadays, Thyroid gland and its diseases have a great importance in human and animal health. Any dysfunction of thyroid gland would damage animal husbandry sector by causing profound economic loses in animal population.*

In this review selective literatures on antithyroid substances (goitrogen) commonly found in Turkey as well as in the world which were reported.

Özet: *Günümüzde tiroid bezi ve onun hastalıkları insan ve hayvan sağlığında büyük önem taşımaktadır. Tiroid bezinin herhangi bir fonksiyon bozukluğu hayvan popülasyonunda derin ekonomik kayıplara sebep olmasıyla hayvancılık sektörüne zarar vermektedir.*

Bu derlemede, dünyada olduğu kadar Türkiyede de yaygın olarak bulunan antitiroid maddeler (guatrojenler) hakkında seçilmiş literatürler bildirilmiştir.

Giriş

Tiroglossal kanaldan gelişen tiroid bezi , larinksin sonu ve traheanın başlangıç bölgesinin iki yanında, sağ ve sol lobuluslar halinde gelişir. Tiroid bezi, kan damarlarınca çok zengindir. Birim zaman içinde ve 1 gr. doku ağırlığı için bezden akan kan miktarı, vücuttaki diğer bütün dokulardan daha fazladır (4-6 ml./gr./dak.)

Tiroid bezinin histolojik yapısı incelendiğinde, birçok küremsi folliküllerden yapılmış olduğu görülür. Folliküllerin çeperi, tek sıralı epitel hücreleriyle çevrilmiştir. Folliküllerin ortasındaki boşluk, yarı sıvı ve protein yapısında "kolloid" adı verilen bir maddeyle doludur.

Tiroid bezi tarafından salgılanan hormonlar iyot içerirler. İyot, iyon halinde, iyodidler (I⁻) halinde (22), iyodatlar (IO₄⁻) halinde, sindirim kanalında eriyebilir birçok kimyasal bileşikler halinde (3) ve NaCl ile beraber inorganik halde alınır, moleküler iyot (I₂) halinde solunumla alınması da mümkündür (10).

1: Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi , Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

İyodidler halinde genel kan dolaşımına alınan iyot, çok etkili bir tutucu ve toplayıcı mekanizmayla, tiroid folliküler hücreleri tarafından alınır. Buna "iyot pompası" adı verilir. İyot pompası, tirotropin (TSH) tarafından uyarılır, tiyosinat (SCN^-), perklorat (ClO_4^-), gibi tirotoksik ajanlar tarafından engellendiği gibi, iyotun hücre içinde gereğinden fazla toplanması da iyot pompasını durdurur (7).

Antitiroid maddeler, genel olarak tiroid fonksiyonunu inhibe eden maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bu maddelerin kendileri iyot içerir ve çeşitli monovalan anyonlarla kompetitif (yarışmalı) reaksiyona girerek normal olarak alınan iyotun kullanımını engellerler ve bazı organik bileşikler, tiroid hormonları sentezini durdururlar (23).

Yine bir antitiroid maddeyi, bazal metabolizma hızını, tiroid hormonlarının periferik etkisini, serbest bırakılmasını veya sentezini değiştirerek engelleyen bir ilaç olarak da tanımlayabiliriz (21).

Antitiroid maddelerin etkileriyle tiroid hormonlarının salgısı normalin altına düşerse, tirotropin (TSH) salgısı artar ve guatr meydana gelir. Bu nedenle bu gibi maddeler guatrojenler olarak isimlendirilir.

Antitiroid maddeler, iyot metabolizmasını inhibe etmeleri açısından 2 sınıfa ayrılırlar:

1. Tiroid iyotunu nakledenler.
2. Birleşme reaksiyonları ve organik bağlanmalarla ilgili kompleks reaksiyonları inhibe edenler.

İyot naklini inhibe edenler, monovalan anyonlardır (15). Örneğin bunlara (SCN^-), (ClO_4^-), (BF_4^-), (TcO_4^-), (Br^-) ve (NO_3^-) örnek gösterilebilir (8,15,19,23). Bunlar toksisite nedeniyle hipertiroidizmin tedavisinde kullanılmazlar. İyot naklini inhibe edenler, tiroid içi iyot konsantrasyonunu azaltarak, tiroid bezinin hormon sentezini de azaltırlar (15). Bu gibi bir dizi anyon iyota benzer şekilde, hem tiroid bezindeki hem de iyot konsantrasyonu yüksek ekstratiroidal dokulardaki iyotun aktif transportunu kompetitif olarak inhibe edebilirler.

Yüksek dozdaki monovalan anyonlar tarafından, invitro olarak, iyotun organik bağlanmasının inhibe edildiği gösterilmiştir.

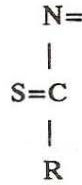
Ayrıca çeşitli anyon ve katyonlar (kalsiyum, molibdat, kobalt, lityum ve iyodid gibi) da antitiroid etki göstermektedir. Kalsiyum ve kobaltın antitiroid etkisinin mekanizması hâlâ tam olarak açıklanamamış değildir. Lityumun, tiroid bezi

tarafından iyotun serbest bırakılmasını bloke ettiği fikri desteklenmekle beraber, diğer bir etkisi de hipertiroidizmde, tiroksinin plazmadan yok olma hızının inhibisyonuyla ilgili olabilir. Bununla beraber bazı deliller senteze ilaveten tiroid hormonları üzerine bir inhibitör etkiye işaret etmektedir. Molibdatın ise, tiroksin (T₄) sekresyon hızında ve plazma T₄ konsantrasyonunda bir düşmeye sebep olduğu rapor edilmiştir. (19).

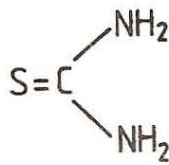
İyotun tiroid proteinine bağlanması üzerine, yüksek dozdaki iyotun inhibitör etkide olduğu (7,19) 1948'de Wolff-Chaikoff tarafından gösterilmekle beraber, bu etki kesin olarak açıklanamamış fakat tekrar tekrar tasdik edilmiştir (19).

İkinci grupta ise tiyonamidler, aminoheterosiklik bileşikler, fenol türevleri (15,19), çeşitli organik bileşikler ve doğal guatrojenler (19) vardır.

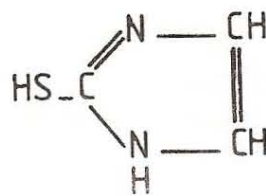
Tiyonamidler (tiyoüre, tiyourasil, merkaptimidazol (15,19) tiyobarbital ve goitrin (15) inhibitör etkilerini doğrudan gösterirler. İyodotirozin teşkili için duyarlılığı azaltırlar, monoiyodotirozinin iyodize olarak diiyodotirozin teşkilini azaltırlar. Tiyonamid bileşikleri genel bir formülle şöyle gösterilebilir (15).



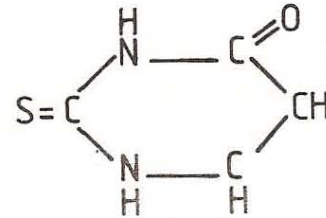
R: S,O veya N olabilir.



(Thiourea)

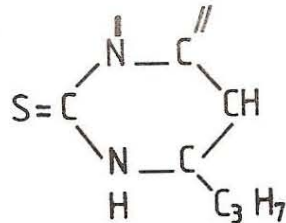


(2 _mercaptoimidazole)

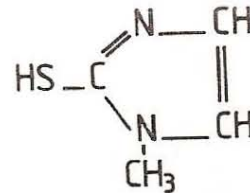


(2 _thiouracil)

Formül I : (19)

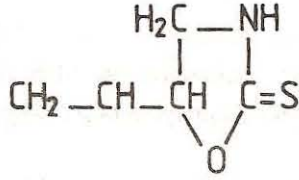


6_n_ propylthiouracil



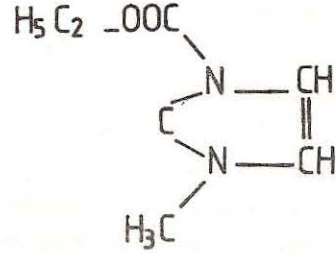
1_methyl_2_mercaptoimidazole
(methimazole, tapazole, mercazole)

Formül II: (15)

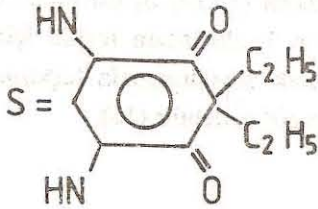


goitrin (VTO)

(L-5-vinyl-2-thiooxazolidone)



(Carbimazole)

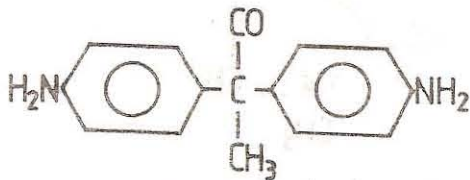
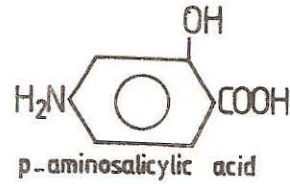


thiobarbital

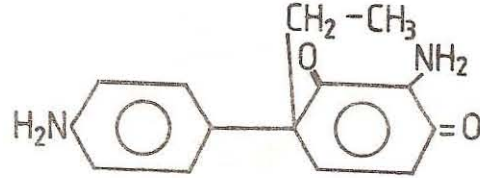
(5,5-diethylthiobarbituric acid)

Formül III: (19)

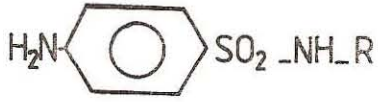
Aminoheterosiklik bileşiklerden önceleri bir antitüberküloz etkeni olarak kullanılan paraaminosalisilik asit, ratlarda guatrojenik etkiye sahiptir. İnsanlarda nadiren guatr meydana getirir. Paraaminosalisilik asit ve sülfanil ürenin guatrojenik etkisi, tiyanamidlere benzer şekilde, büyük miktardaki iyot tarafından azaltılır (15).



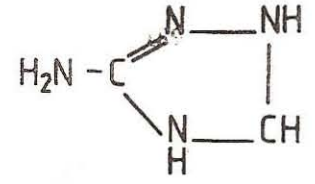
amphenon - B



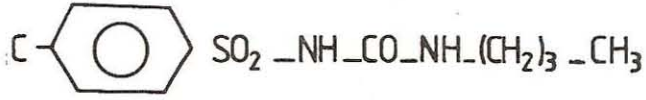
aminoglutehimide



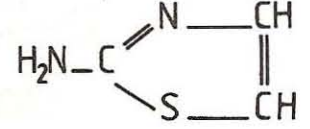
sulphonamides



3-amino-1,2,4-triazole



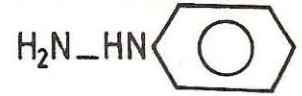
tolbutamide



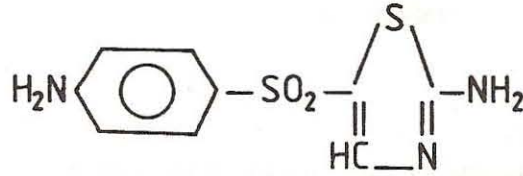
2-aminothiazole



corbutamide



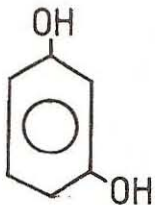
phenylhydrazine



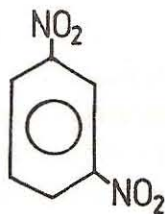
2-amino-sulphanilyl-triazole

Formül IV: (19)

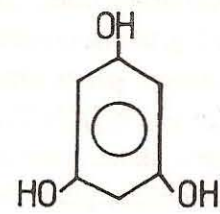
Fenol türevleri de, organik bağlanmaları inhibe eden antitiroid maddelerdir. Bu gruba örnek olan rezorsinol, bir deri antiseptiğidir ve hipotiroidizme bağlı guatr meydana getirir (15).



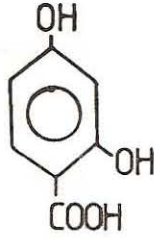
resorcinol



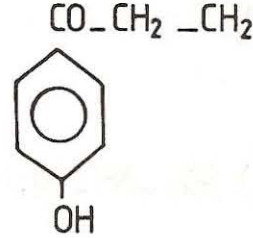
2,4-dinitrophenol



phloroglucinol

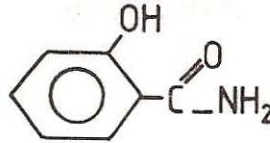


2,4-dihydroxybenzoic acid



p-hydroxypropiophenon

Formül V : (19)



salicylamide

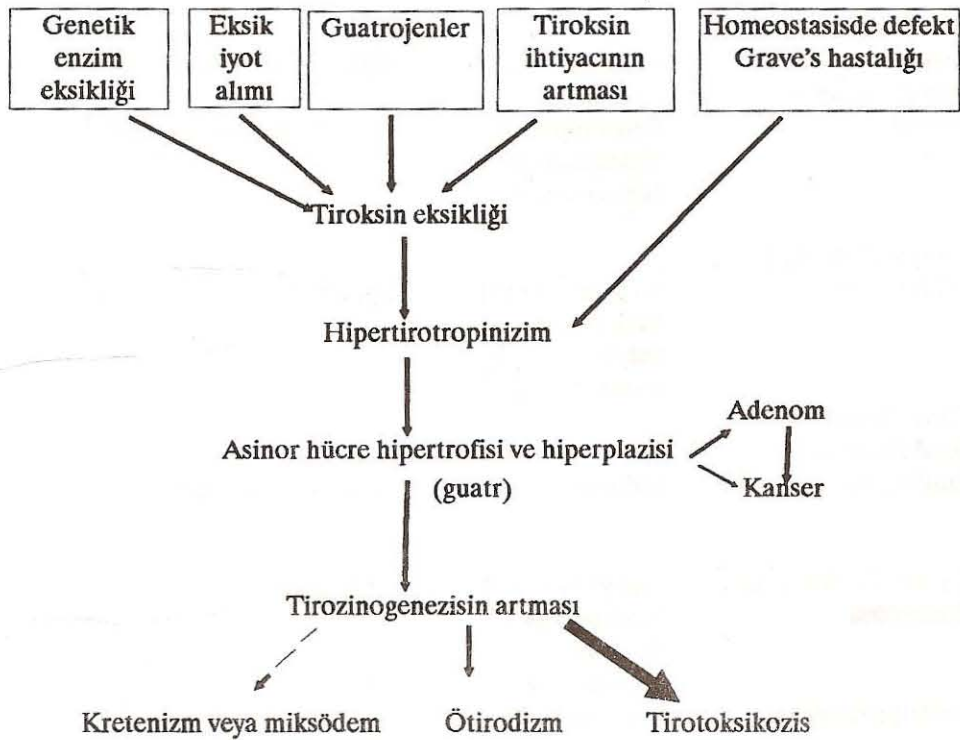
Formül VI: (15)

Çeşitli organik bileşikler de (butyl-3,5-diido-4-hydroxybenzoate (BDHB); antibiyotikler; 1,1,3- tricyano-2-amino -1-propene ; reserpine;phenylbutazone (butazolidine);phenazone 2,3-dimercapto-propanol (BAL: British Anti-Lewisite); purin derivatfleri; tirozin analogları) antitiroid etkiye sahiptir (19).

Fenilbütazon, iyotun tiroid tarafından tutulmasını azaltır. Büyük miktarlarda iyot, bazı hastalarda guatrojenik etki yapabilir. Örneğin, iyot ve antipirin (=fenazon) içeren iyodopirin, hastaların %30'unda guatr meydana getirir (15).

Antitiroid maddeler, doğal olarak besinlerde de bulunur. (Turp, hardal (9,15,19,21), lahanaya nitrath maddeler (7,9,15,19,21), Frenk lahanası tohumu, acirga, keten tohumu, şeftali, armut, koza tohumu, şalgam, çoban çantası, soya fasulyesi, ispanak, çilek (7) gibi). Yalçın ve arkadaşları (25), yaptıkları araştırmada, lahanayla beslemenin Maltız keçileri ve bunların guatrlı oğlakları üzerinde de guatra sebep olduğunu bildirmişlerdir. Şekil I'de goitrogenesisin mekanizması görülmektedir.

Antitiroid madde içeren besinlerin fazla alınması veya hipofiz ön lobunun yetersiz üretimi tiroid salgısının azalmasına neden olur. Karadeniz sahilinde fazla karalahana yenmesi, Doğu Anadolu'nun yüksek oluşu ülkemizde tiroid hastalarının oranını artırmaktadır (9). Tiyosiyanat hariç, diğer tüm besinsel guatrojenler, tiroiddeki iyot metabolizmasını aynen tiyonamidler gibi etkiler. Ancak besinsel guatrojenlerin insanlardaki bu tür etkileri tartışmalıdır (15).



Şekil I: Goitrogenozisin mekanizması(2)

Tablo I: Çeşitli ilaçların tiroid fonksiyonu üzerine etkileri (11)

Etki Mekanizması :	İlaç :	Etkisi :
Hipotalamik uyarı	Amphetamine	T ₄ , T ₃ ve serbest T ₄ de artış
TSH salgısının inhibisyonu	Dopamine Levodopa	TSH da azalış TRH ya verilen etkisi azaltılmış TSH cevabı
TSH salgısının artırılması	Glucocorticoids Bromocriptin	
İyot pompasının blokajı	Metoclopramide Perchlorate Thiocyanates Nitroprusside	TRH'ya bağlı olarak TSH artışı T ₄ ve T ₃ üretiminin bloklanması
Organifikasyonun inhibisyonu	Propylthiouracil Methimazole Sulphonylureas 6 - mercaptopurine	T ₄ ve T ₃ üretiminin azalışı
T ₄ ve T ₃ serbest bırakılmasını inhibisyonu	Lithium	T ₃ ve T ₄ 'ün orta derece geçici azalması
T ₃ ve T ₄ 'ün azalmış dönüşümü	Propylthiouracil β -adrenergic blockers Amiodarone	T ₃ 'de azalış
Artmış parçalanma	Phenobarbital	T ₄ ve T ₃ 'ün hafif azalışı ve TSH'nin artışı
β -adrenerjik reseptörlerin fazlasının modülasyonu	B-adrenergic blockers	T ₃ ve T ₄ 'ün azaltılmış adrenerjik etkisi

Tiroid bezi, vücutta normal fonksiyonların optimal seviyede devamı için gerekli olan hücre metabolizmasını düzenler. Tiroid hormonlarının karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması üzerine etkilerinin yanısıra hücrelerde oksijen kullanımının kontrol edilmesi ve büyüme - gelişme için de gerekli olduğu bilinmektedir.

Tiroid bezindeki bir fonksiyon bozukluğunun üretimde çeşitli sorunlara yol açabilmesi nedeniyle, veteriner hekimlik açısından bezin önemi daha da artmaktadır.

Antitiroid maddeler, tiroid fonksiyonunu inhibe eden maddeler olarak, klinikte hipertiroidizmin tedavisinde kullanılırlar (2,15,21) Aminoheterosiklik bileşikler, hipertiroidizm tedavisinde, tiyonamidlerden daha az güçlü maddelerdir. Propiltiyourasil, tiroksinin triiyodotironine perifer dönüşümünü inhibe eder ve hipertiroidli hastalarda tedavi edici etki gösterir (15).

Bazı hayvan türlerinde bu tip maddelere karşı duyarlılık vardır. Örneğin, propiltiyourasil köpeklerde hiperaktif tiroid bezini deprese edici bulunmuştur. Birkaç türde-metiltiourasil veya tiourasilden daha az yan etkilere sahip olduğu için-propiltiyourasil tavsiye edilmektedir. Metimazol ise propiltiyourasilden daha uzun etkilidir (bu maddeler plasentayı geçerek fetus hipotiroidizmine de sebep olurlar). Ratlarda sülfanamidler tiroid aktivitesini azaltırken, lahana tavşanlar üzerinde guatrojenik etkiye sahiptir (21). Benzer şekilde çeşitli ilaçların etki şekli ve etki mekanizması Tablo I'de görülmektedir.

Tiyourasil ve tiyosiyanat tipi guatrojen maddeler hayvanlarda ayrıca genetik orijinli metabolik bozukluklara da yol açmaktadırlar (24).

Ülkemizde özellikle iyot yetersizliğinden ileri gelen, endemik guatrın en çok görüldüğü bölgeler; Bolu -Kastomonu ve civarı, Isparta-Burdur ve civarı ile Doğu Karadeniz bölgesidir (17,18).

Doğu Karadeniz Bölgesi halkının beslenmesinde önemli yer tutan ve goitrin içeren karalahana (12,19), hayvanlara da kısmen yedirilmektedir (5). Karalahanayla beraber alınan goitrin, tiroid fonksiyonunu aksatarak hayvanların tüm verimlerini olumsuz etkilemektedir (1,4,6,13,14,16,20,24).

Antitiroid maddeler (tiyöüre, tiyourasil ve bunların türevleri) ağırlık kazancını sağlamak ve marketlerde satılan etlerdeki yağ oranını artırmak için etçi hayvanlarda kullanılmakla beraber tavsiye edilmemektedir. Halen çiftlik hayvanı üretiminde kullanımları deneyseldir (21).

Kaynaklar

1. Allcroft, R.;Scarnel,J. and Hignett, S.L. (1954): *A preliminary report on hypothyroidism in cattle and its possible relationship with reproductive disorders. Vet. Rec., 66: 367-371.*
2. Andersson,B.E. (1975): *Temperatüre Regulation and Environmental Physiology Duke's Physiology of Domestic Animals . 8 th Edition. Ed: M.Swenson. Cornell University Press Ltd. U.K.*
3. Ası, T. (1982): *Süt İneklerinde Süt Verimi ve Serum T₄ Değerleri Arasındaki İlişkiler. Doçentlik tezi, İstanbul.*
4. Bayşu, N. ve DüNDAR, Y. (1985): *İnegöl bölgesi sığırlarında serum T₃ ve T₄ değerleriyle bunun verim üzerine etkisine ilişkin ilk gözlemler. A.Ü. Vet.Fak.Derg., 31(2): 281-292.*
5. Bayşu, N. ve DüNDAR, Y. (1986): *Doğu Karadeniz Jersey sığırlarında serum T₃ ve T₄ değerleri ve önemi. Tübitak Doğa Türk Vet. ve Hay. Derg. 10(2): 116-121.*
6. Blaxter, K.L. et al(1949): *The role of thyroideal materials and of synthetic goitrogens in animal production and an approach of their practical Use. J. Anim.Sci., 6:337-352. Alınmıştır: Bayşu,N. ve DüNDAR,Y. (1986): Doğu Karadeniz Jersey sığırlarında Serum T₃ ve T₄ değerleri ve önemi. Tübitak Doğa Türk Vet. ve Hay. Derg. 10(2): 116-121.*
7. Bustad, L.K. and Fuller, J.M. (1970): *Thyroid function in domestic animals. Lab.Anim. Care, 20(3):561-581.*
8. Degroot,L.J. and Niepomniszcze, H. (1977): *Biosynthesis of thyroid hormone. Basic and clinical aspects. Metabolism, 26(6): 665-719.*
9. Demirsoy,A. (1985): *Yaşamın Temel Kuralları. Genel Biyoloji/Genel Zooloji. Cilt I, Kısım II., II. Baskı Hacettepe Üniv. Yay.: A /53, Ankara*
10. Ersoy, E. ve Bayşu N.(1986): *Biyokimya. A.Ü. Vet.Fak.Yay., Ankara*
11. Fernandez, M.and Maxon, H.R. (1989): *Thyroid. In: Clinical Chemistry Ed: Lawrence A.Kaplan and Amadeo J. Pesce 620-638. The C.V. Mosby Company, U.S.A.*
12. Ganong, W.F. (Çevirenler: Andaç, S.O.; Erdiñç,E.;Kandemir, M.;Özen, B.;Tan,G.): (1977): *Tıbbi Fizyoloji. Hacettepe Üniv. Yay/A-21.*
13. IAEA (1971): *Mineral studies with isopotes in domestic animals clinico-Chemical and Morphological Studies of Thyroid Function in Cattle. PL-312-2/7, 101-109.*

14. IAEA (1971): *Mineral studies with isopotes in domestic animals. Review of research on mineral metabolism and diseases in farm animals in Argentine.* PL-312/5, 57-68.
15. Ingbar, S.H. (1985): *The Thyroid Gland. In: Williams Textbook of Endocrinology.* 7th Eds: Wilson, J.D. and Foster, D.W. W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A, 683 - 815.
16. Jubb, K.V.F. and Kenndy, P.C. (1970): *Pathology of Domestic Animals.* 2nd ed., Vol.1, Academic Press, New York and London.
17. Kolođlu, S. (1961): *Memleketimizdeki endemik guatr vakalarının etyopatogenesinde rol oynayan guatrojen faktörler.* A.Ü. Tıp Fak. Mec. XIV/II:21.
18. Kolođlu, S. (1984): *Türkiye 'de Endemik Guatr.* Elif Matbaacılık Ankara, 73.
19. Langer, P. and Greer, M.A. (1977): *Antithyroid Substances and Naturally Occurring Goitrogens.* S. Karger Publication U.S.A.
20. Mason, R. and Wilkinson J.S. (1973): *The thyroid gland. A review.* Aust. Vet.J., 49: 44-49.
21. Mc Donalds, L.E. (1980): *Veterinary Endocrinology and Reproduction 3rd ed.,* Lea and Febiger Philadelphia, U.S.A.
22. Noyan, A. (1988): *Fizyoloji Ders Kitabı.* 5.baskı, S.1007 Meteksan Ltd., Ankara
23. Smith, E.L.; Hill, R.L.; Lehman, I.R.; Lefkowitz, R.J., Handler, P. and White A. (1983): *Principles of Biochemistry, Mammalian Biochemistry.* 7th ed.
24. Wilson, J.G. (1975): *Hypothyroidism in ruminants ith special referenece to foetal goitre.* Vet.Rec., 97: 161-164.
25. Yalçın, E.; Özlem, M.B.; Turgut, K.; Ünsüren, H.; Şahal, M. ve Şeker Y. (1987): *Maltız keçisi ve oğlaklarında guatr,* A.Ü. Vet. Fak. Derg. 34 (2): 241-250.