

Tiroide etkili ilaçlar

Dr. Berrin Çetin Arslan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazisini dört farklı seviyede etkiler:

1. Tiroid hormonlarının sentez ve/veya sekresyonunu değiştirebilirler.
2. Bağlayıcı protein düzeylerini değiştirerek veya hormon bağlanma yerleri ile yarışarak, tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını değiştirebilirler.
3. Tiroid hormonlarının hücrel uptake ve metabolizmasını modifiye edebilirler.
4. Target doku seviyesinde hormon etkisi ile etkileşebilirler.

Bir çok ilacın tiroid hormon homeostazisine etkileri geçici olsa da, bu durum tiroid fonksiyon testlerinin yorumunu güçleştirebilir. Ancak, serbest tiroid hormon ve TSH düzeylerinin rutin ölçüm kalitesinin düzelmesi ile bu güçlük önemli derecede azalmıştır.

Tiroid hormon sentezini etkileyen ilaçlar

Tionamidler (Antitiroid ilaçlar)

Hipertiroidizm tedavisinde en sıklıkla kullanılan propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazol bu grup ilaçlardır. Bu üç bileşimin intratiroidal mekanizması benzerdir. Tiroid peroksidad inhibisyonu ile tiroid hormon sentezini engellerler. Başlangıçta tiroglobulin (Tg) tirozininin iyodinasyonu, daha sonra diiyodotirozinlerin Tg içinde bağlanması, dolayısıyla T4 ve az miktarda T3 oluşumunun inhibisyonu olmak üzere bu sentez iki aşamada kesilir. TPO'nun aktif yeri için tionamidler ve iyod arasında belirgin ve kompleks bir kompetisyon (yarış) vardır. Ciddi iyod kontaminasyonu durumlarında bu ilaçların etkinliği azalır. İyod eksikliğinde PTU'nin degradasyonunun yavaşladığı, artan iyod konsantrasyonları ile hızlandığı gösterilmiştir.

İyonik inhibitörler

Tiroidin iyod yakalamasının moleküler mekanizması, tiroid sodyum iyod simporter (NIS)'inin klonlanmasıyla tanımlanmıştır. İki anyonik bileşik olan perklorat ve tiyosiyanat, simporter için iyod ile yarışmaya giren bileşiklerdir. Perklorat tiyosiyanattan daha potent bir inhibitördür. Klinik kullanımda tiyosiyanatın yeri yoktur.

Perkloratın klinik kullanımı ilk kez 1950'lerde rapor edilmiştir. İrreversible aplastik kemik iliği supresyonu, raş, ateş ve LAP gibi yan etkiler kullanımını sınırlamıştır. Tiroide RAİ girişinin kısa süreli inhibisyonu ,anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi sırasında kontrast maddeye bağlı iyod kontaminasyonunu azaltmak muhtemel endikasyonlarıdır. Amiodaron veya iyoda bağlı ciddi hipertiroidizmde tedavi için kullanılabilir. Yüksek doz PTU tedavisine günde iki kez 0.5 gram perklorat ilavesi hipertiroidizm periyodunu kısaltır.

Guvatrojenik etkili çevresel kontaminantlar

İsotiosiyanat ve tiyosiyanatlar turpgil ailesinden bitkilerde bulunurlar ve iyod eksikliği bölgelerinde guatr oluşumundan sorumludurlar. En güçlü guvatrojenik substans "goitrin" olarak

bilinen L-5-vinyl-2-thio-oxazolidone, tionamidlere benzer etki mekanizması ile tiroid hormon sentezini inhibe eder. İyod alımı yeterli olduğu sürece, bu guvatrojenlerle yiyecek ve suların kontaminasyonu guvatr oluşturmaz.

Özellikle subtropikal ve kayalık bölgelerdeki bir çok sebze ve meyvede bulunan flavanoidler iyod eksikliği bölgelerinde guvatr oluşumunu hızlandırabilir. Bu substansların sentetik analoglarından EMD 21388 mono-deiodinase tip 1 aktivitesini azaltır, EMD 21288 ise transtretinden T4'ü ayırarak serbest T4 konsantrasyonlarını artırır.

Potansiyel guvatrojenik diğer substanslar fenollerdir ve çoğu kez içme ve kullanma suları kontamine olur. Dermatolojik merhem olarak kullanılan resorcinol bunlardan biridir. Ratlarda çok yüksek konsantrasyonlarda guvatr oluşturan polyvinylfouride'in insanlarda iyod eksikliği bölgelerinde çevresel kontaminant olarak guvatr oluşturmak için yetersiz olduğu düşünülmektedir.

İyod ve iyodlu ilaçlar

İyodlu radyokontrast maddeler ve amiodaron gibi iyodlu ilaçlar tiroid hormon sekresyonunun azalması veya artmasına neden olabilir. İyodun inhibitör etkisi spontan olarak birkaç günde normale dönerken, serbest T4 ve TSH düzeyleri akut iyod yükünü takiben 1-2 haftada normale döner. İyoda bağlı uzun süren hipo ve hipertiroidizm nadiren oluşur.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz, özellikle iyod eksikliği bölgelerinde ve nodüler otonomi ya da Graves hastalığı gibi altta yatan tiroid hastalığı olanlarda daha sık (%10) olmasına rağmen, patogenezi heterojendir. Bartalena ve arkadaşları amiodarona bağlı tirotoksikozun iki tipini tanımlamışlardır:

- a) Tip 1, daha önce tiroid hastalığı olanlarda klasik iyoda bağlı hormon sentez artışı. RAİ uptake'i normal veya yükselmiştir.
- b) Tip 2, daha önce tiroid hastalığı olmayanlarda, muhtemelen amiodaronun direk sitotoksik etkisine bağlı aşırı hormon salınımı. Destruktif tiroidite benzer. RAİ uptake'i düşüktür, serum IL-6 düzeyleri yükselmiştir.

Son zamanlarda bu iki antitenin renkli doppler ultrasonografi ile ayırt edilebileceği ileri sürülmüştür.

Sitokinler

Çeşitli sitokinler tiroid hormon sekresyon ve metabolizmasını değiştirir. İnterferonlar, interlökinler ve granülosit-makrofaj koloni stimulating faktör verilmesi, oldukça sık, geçici hipo ve hipertiroidizme yol açar. Tiroid otoantikoru pozitif olan kişilerde sitokin tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Sitokin tedavisi planlanan kişilerin, tiroid otoantikorları açısından taranması tavsiye edilebilir.

İnterferonlar, interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör alfa'nın iyod organifikasyonu ve hormon salınımını inhibe ettiği, keza Tg üretimi ve tiroisit büyümesini modüle ettiği bilinir. İnterferon-γ'nın hücre yüzeyinde major histokompatibilite kompleks

Class II moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bunun, otoimmün hastalığın başlamasında çok önemli bir olay olduğu düşünülmektedir.

İnterlökin-2, deneysel olarak kanser immüno-terapisinde kullanılmış, %15-40'ında geçici tiroid disfonksiyonu saptanmıştır.

Tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden substanslar

Bipolar depresyon tedavisinde kullanılan lityumun tiroidin iyod yakalama, "coupling" ve salınım fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi tanımlanmış olmasına rağmen, esas olarak bu inhibitör etki hormon sekresyon seviyesinde oluşur. Lityum kullanan hastaların %34'ünde subklinik, %15'inde aşikar hipotiroidizm gelişebilir ve uzun yıllar tedaviden sonra bile, ani olarak oluşabilir.

Lityuma bağlı tirotoksikoz ise daha nadir gözlenir ve esas olarak uzun süre kullanımdan sonra oluşur. Mekanizma açık olmasa da, otoantikörlerin indüklediği, otoimmün veya destrüktif tiroiditlere benzer histolojik yapı bazı vakalarda rapor edilmiştir.

Lityum tedavisinin kesilmesinden sonra da, geçici ötiroid hipertiroksinemi bildirilmiştir.

Tiroid hormon transportunu değiştiren substanslar

Bazı ilaçlar serum tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin T4 ve T3 bağlanma yerleri ile yarışır:

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar

Klinikte yaygın kullanımlarından dolayı, salisilatlar bu sınıftaki önemli ilaçlardır. Salisilatlar T4 ve T3'ün TBG ve transtretine bağlanmasını inhibe eder. Diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçlar da, özellikle fenklofenac, T4'ü bağlanma yerinden ayırır.

Diüretikler

Frusemidin T4 bağlanmasını inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu etki 100 mg'dan az oral dozlar ile oluşmaz.

Flavonlar

Doğal olarak oluşan bu substanslar yapısal olarak tiroid hormonlarına benzer. Sentetik bir flavonoid olan EMD 213-88'in ratlarda transtretinden T4'ü ayıran potent bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Heparin ve yağ asitleri

Bugün sıklıkla kullanılan heparin fragmanlarından enoxaparin 2,000 ünite i.v. enjeksiyonundan sonra, serbest T4 seviyelerinde geçici artış olduğu rapor edilmiştir. Otörler, heparin enjeksiyonundan 10 saat sonra serbest T4 ölçümünü önermişlerdir. Heparin etkisinin altındaki patogenezin, lipoprotein lipaz aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu etkinin gözlenmesi için serum serbest yağ asitleri düzeyinin 2.5 ila 3 mEq/L'yi aşması gerekir. İn vivo bu konsantrasyonlar nadiren oluşur.

Tiroid hormon metabolizması ve etkisini değiştiren ilaçlar

Tiroid hormon uptake

Kolestiramin, kalsiyum karbonat, aliminyum hidroksit, demir sülfat bileşikleri ve sukralfat, tiroksinin barsaktan absorpsiyonunu belirgin şekilde azalttığı bilinen ilaçlardır.

Amiodaron hücrel tiroid hormon uptake'ini inhibe ettiği gösterilmiş en karakteristik ilaçtır. Ayrıca, tiroid hormon deiyodinasyonunu ve nükleer reseptörlere bağlanmasını da inhibe eder.

Benzodiazepinlerin de hücrel L-T3 uptake'ini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Hepatik ve musküler L-T3 uptake'i kalsiyum bağımlı bir olaydır. Buradan yola çıkılarak, kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin, verapamil ve diltiazemin hormon uptake'ini inhibe ettiği ileri sürülmüştür.

Furosemid ve bazı non-steroid antiinflatuvar ilaçların hücre kültürlerinde sitozolik T3 bağlanma yerleri için yarıştığı gösterilmiştir.

İyodotironinlerin intrasellüler metabolizmasını değiştiren ilaçlar

Hepatik miks-fonksiyonlu oksijenazları etkileyen ilaçlar

Bir çok lipofilik ilaç vücuttan eliminasyonu öncesi karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon yoluyla suda eriyebilir hale getirilir. Miks-fonksiyonlu oksijenazlar oksidatif işlemde sorumlu enzimlerdir. Antiepileptik ilaçlardan fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve antitüberküloz ilaçlardan rifampisin bu enzim aktivitesini artırabilir, dolayısıyla TT4 konsantrasyonlarında azalmaya neden olurlar. T4'ün hepatic metabolizması hızlanır, metabolik klirens hızı artar. Ötiroid kişilerde, T3 düzeyi değişmez veya hafif artış, T4 yapımında hafif bir artış, TSH düzeylerinde ise anlamlı olmayan hafif bir artış olabilir. Bu bulgular, hipofiz tiroid fonksiyonunun kompanse edilebildiğini gösterir. Ancak, T4 replasman tedavisi alan hastalarda T4 dozunun ayarlanmasına gerek duyulur.

T4'ün mono-deiyodinasyonunu inhibe eden ilaçlar

Mono-deiyodinasyonu inhibe eden ilaçlar iyodlu ve iyodlu olmayan ilaçlar olarak iki gruptur. İyodlu ilaçlar 5'-monodeiyodinaz tip 1 ve 2'yi keza 3'ü inhibe ederken, iyodlu olmayan ilaçlar esas olarak 5'-monodeiyodinaz tip 1 aktivitesini inhibe eder. Bu, serum T3 konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanır. Bu ajanların etkisi ile, rT3 konsantrasyonları değişen derecelerde artar.

PTU, deksametazon ve propranolol iyodlu olmayan en önemli mono-deiyodinaz inhibitörleridir. İpanoik asit, sodyum ipodat ve tiropanoat gibi 'lipid-soluble' radyokontrast ajanlar ve antiaritmik ilaç olan amiodaron iyod içeren inhibitörlerdir.

Kaynaklar

1. Lucas A, Salinas I, Rius F, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? J Clin Endocrinol Metab 82:2410, 1997.
2. Wolf J. Perchlorate and the thyroid gland. Pharmacol Rev 50:89, 1998.
3. Schroder van der Elst JP, Van der Heide D, Köhrle J. In vivo effects of flavonoid EMD 21388 on thyroid hormone secretion and metabolism in rats. Am J Physiol 261:E227,1991.
4. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 126:63, 1997.
5. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? J Clin Endocrinol Metab 79:142, 1994.
6. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid 8:909, 1998.
7. Davies PH, Franklyn JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. Eur J Clin Pharmacol 40:439, 1991.
8. Humphrey MJ, Capper SJ, Kurtz AB. Fenclufenac and thyroid hormone concentrations. Lancet 1:487, 1980.
9. Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, et al. Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. J Clin Endocrinol Metab 67:682, 1988.
10. Jain R, Uy HL. Increase in serum free thyroxine levels related to intravenous heparin treatment. Ann Intern Med 124:74, 1996.
11. Meier CA, Burger AG. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, eighth edition, ed. By Lewis E., Braverman and Robert D. Utiger, pp.265-276, 2000.