

# Tiroit Bozukluklarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

---

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ  
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Ab.D.



# Giriş

- Tiroit Bezi ve Tiroit Hormonları
- Tiroit Hormonlarının Biyosentezi ve Taşınması
- Tiroit Bozuklukları

- Tiroit Replasman İlaçları
- Antitiroit İlaçları

Etki Mekanizmaları  
Yapı Etki İlişkileri  
Fizikokimyasal ve Farmakokinetik Özellikleri  
Metabolizmaları



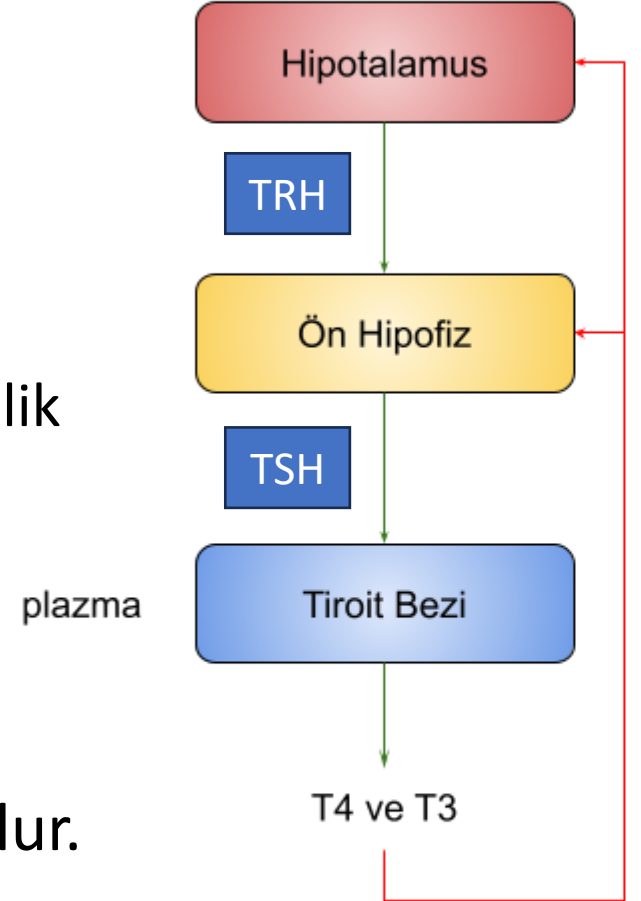
# Tiroit Bezi



- Oldukça damarlı, düz bir yapıdadır.
- Trakeanın üst kısmında larinksin hemen altında yer alır.
- İki lateral lobdan oluşur ve bu lobları istmus birleştirir.
- Tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) adlı iki önemli hormonun kaynağıdır.
  - Bu hormonlar, normal büyüme ve gelişme için hayati öneme sahiptir.
  - Enerji metabolizması ve protein sentezi gibi temel işlevleri kontrol ederler.
- Tiroit->Kalkan şekilli
- Memelilerin vücudunda iyot tutulumunu sağlayan tek organdır.

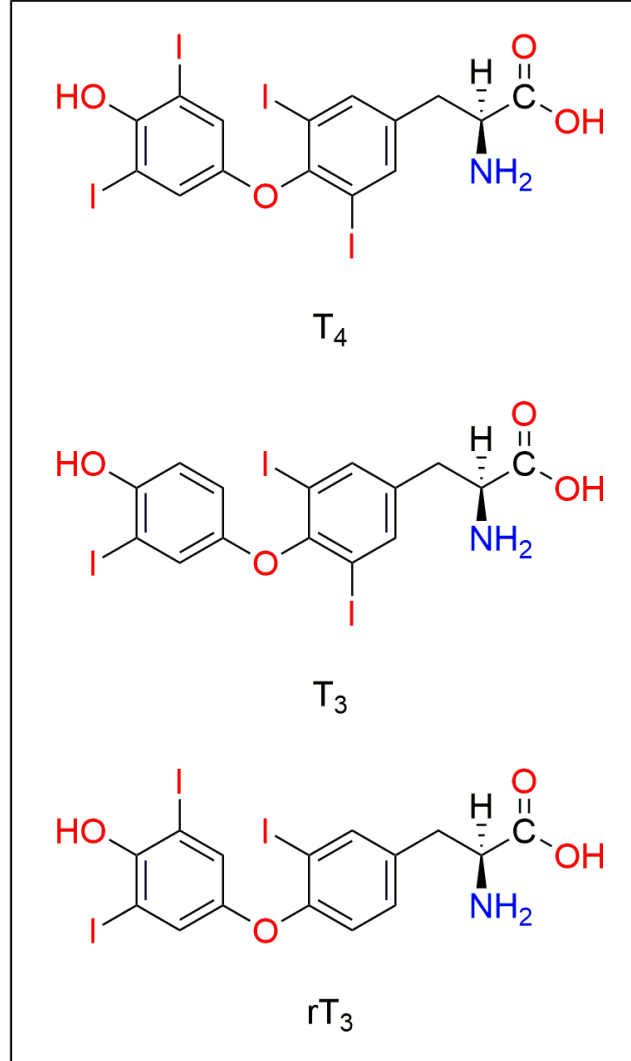
# Tiroit Hormonları

- Metabolizma ve kalorijenezde rol almaktadırlar.
  - Hem yetişkinlerde hem de normal fetüs gelişiminde gereklidir.
  - Karbonhidrat ve lipit metabolizmasını artırır.
  - Artan oksijen tüketimiyle vücut ısısı yükselir, bazal metabolik hız artar.
- Salınımları hipotalamus ve hipofiz bezi ile kontrol edilir.
- Hipotalamus Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) salgılayarak hipofiz bezini uyarır.
- Hipofiz bezi de Tiroit Salgılatıcı Hormon (TSH) hormon salgılar ve tiroit bezinde hormon salgılanması uyarılmış olur.
- Hormon üretiminden sonra  $T_4$  plazma düzeyleri geri besleme döngüsüyle TSH salımını inhibe eder.

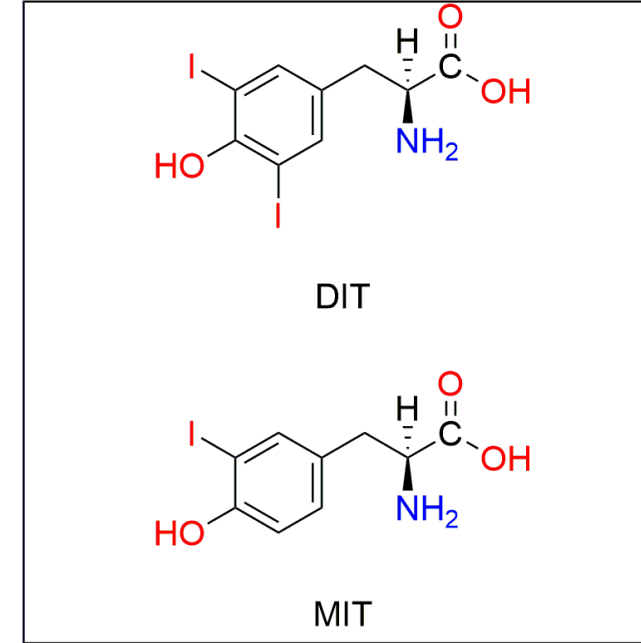


# Tiroit Hormonları

Levotroksin  
3,3',5,5'-Tetraiyodotiroksin

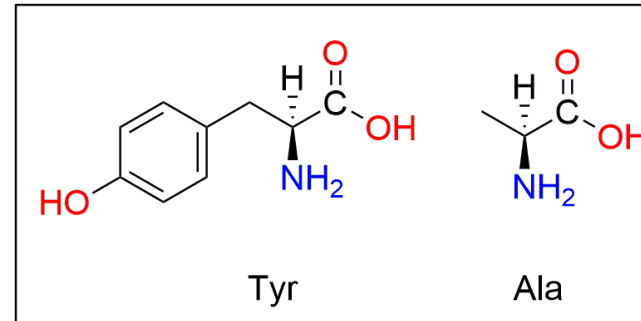


Triiyodotiroksin  
3,3',5-Triiyodotironin



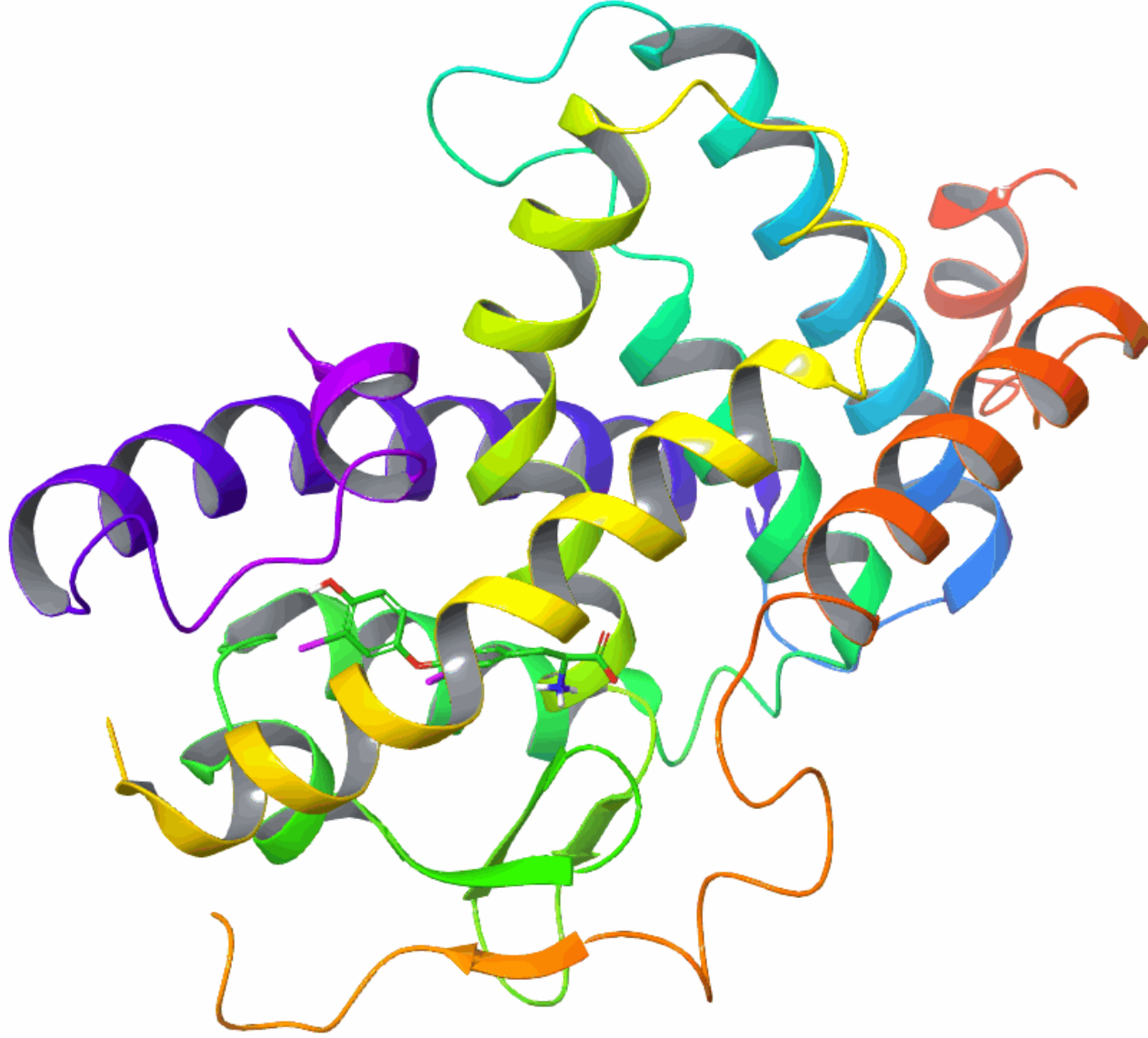
Diiyodotirozil

Monoiyodotirozil



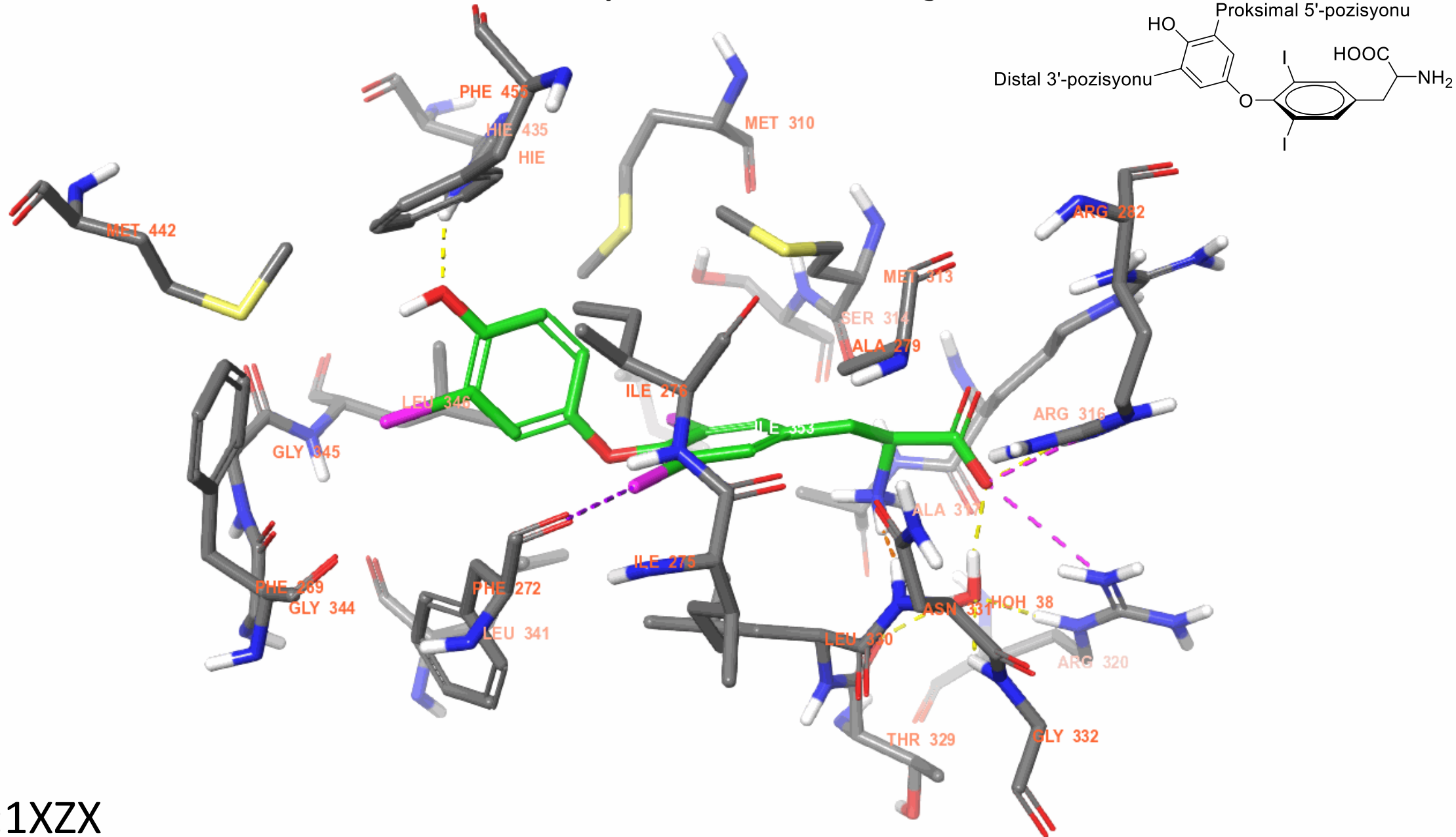
Tirozin aminoasidine bağlanarak sentezlenmektedirler. İyotlanmış yapılar birleşirken Alanin kopuşu gerçekleşir.

# T<sub>3</sub>-Tiroit Hormon Reseptör Etkileşimleri



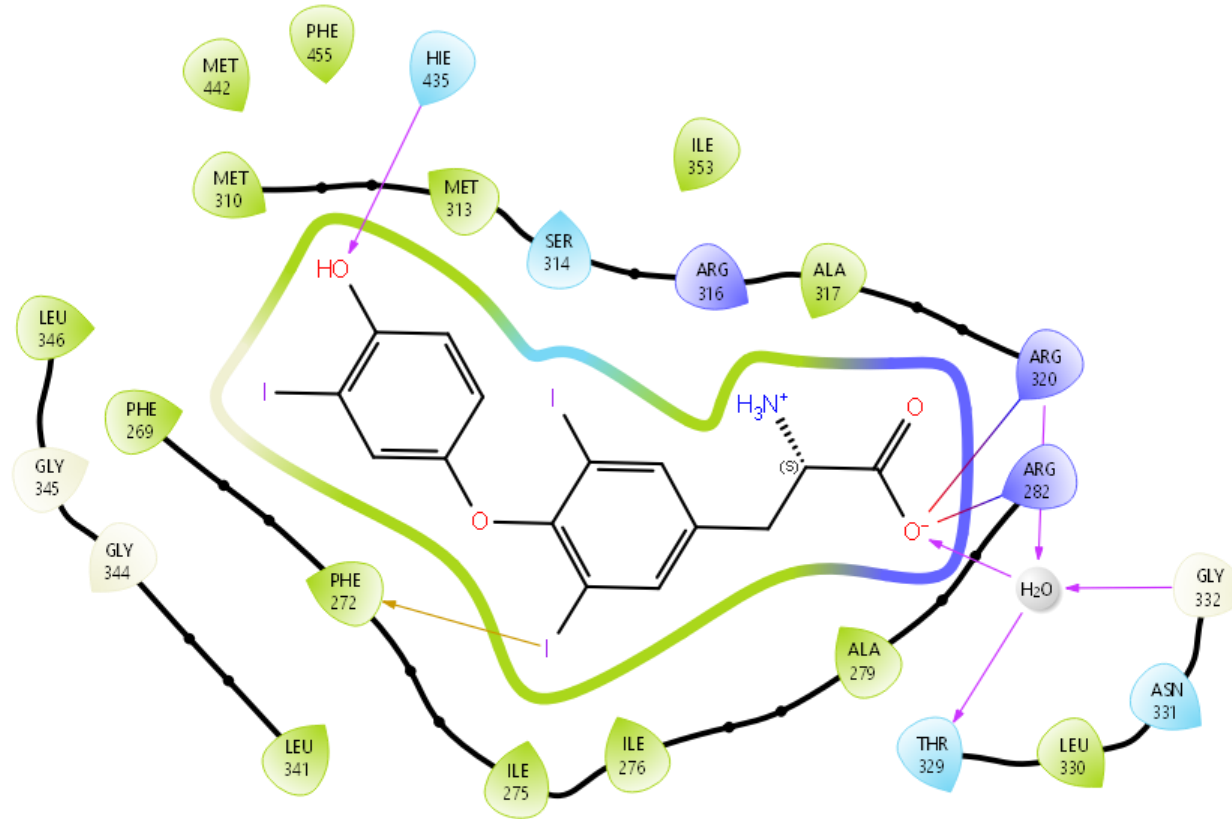
PDB Kodu:1XZX

# T<sub>3</sub>-Tiroit Hormon Reseptör Etkileşimleri



# T<sub>3</sub>-Tiroit Hormon Reseptör Etkileşimleri

PDB Kodu:1XZX



- Charged (negative)
- Charged (positive)
- Glycine
- Hydrophobic
- Metal

- Polar
- Unspecified residue
- Water
- Hydration site
- Hydration site (displaced)

- Distance
- H-bond
- Halogen bond
- Metal coordination
- Pi-Pi stacking

- Pi-cation
- Salt bridge
- Solvent exposure

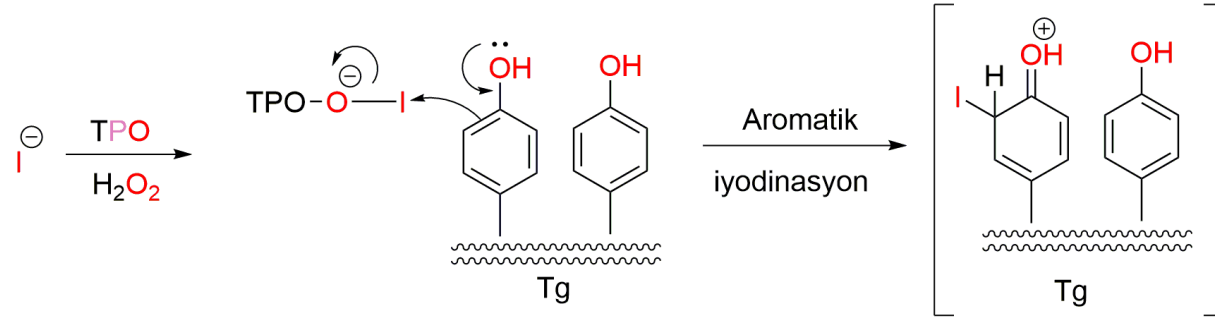
# Tiroit Hormonlarının Biyosentezi

- Tiroit bezinin foliküler hücrelerinde gerçekleşir.
- Folikül küresel şekilli olup kolloid yapıdadır.
- Ana bileşeni tiroglobulindir (Tg, bir glikoprotein).
- Tg'deki tirozinler iyotlanmaktadır.
- İyot besinle alınarak ince barsağa ulaştığında emilir.
- Kan dolaşımıyla tiroit bezine ulaşır.
- Konsantre olur, oksitlenir.

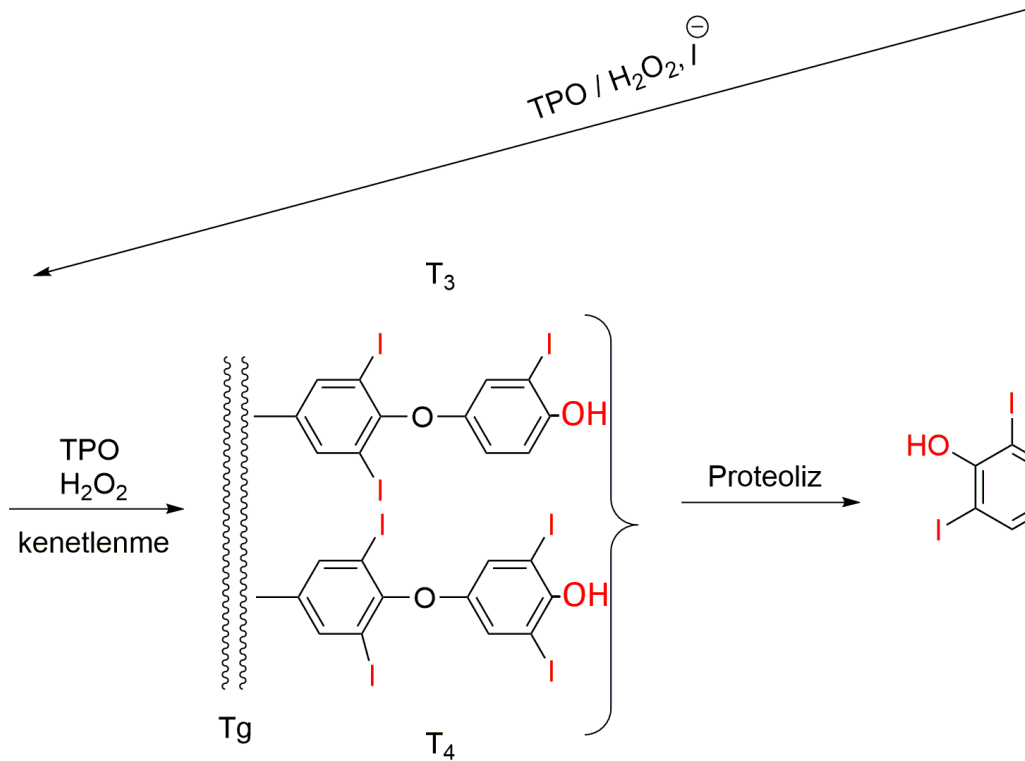
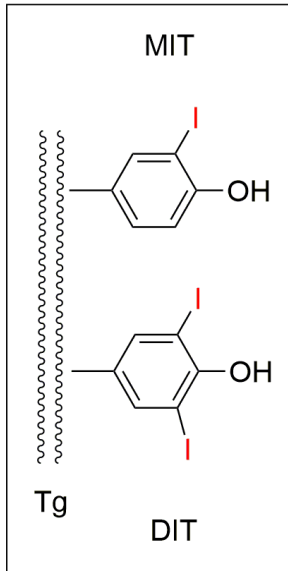
# Tiroit Hormonlarının Biyosentezi

- İyodinasyon, tiroperoksidaz/tiroit peroksidaz (TPO) ve  $H_2O_2$  katalizlenmesiyle gerçekleşir.
  - Monoiyodotirozin ve Diiyodotirozin (MIT ve DIT) meydana gelir.
  - MIT ve DIT'e bağlanma da TPO ve  $H_2O_2$  ile katalizlenir.
  - İyotlanmış Tg proteolize uğrar ve  $T_4$ ,  $T_3$  ve  $rT_3$  meydana gelir.
- 4:1 oranında  $T_4$  ve  $T_3$  üretilmektedir.
- $T_4$  (prohormon) deiyodinaz enzimi etkisiyle aktif  $T_3$ 'e dönüşür.

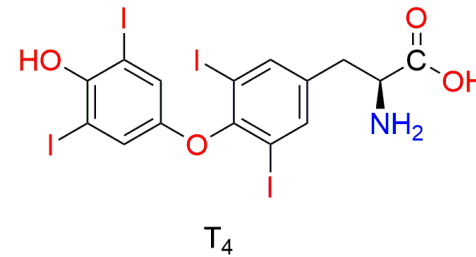
# Tiroit Hormonlarının Biyosentezi



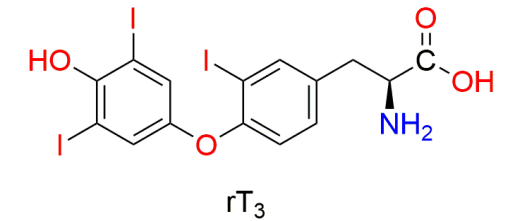
Tiroglobulin (Tg)  
PDB Kodu: 7N4Y



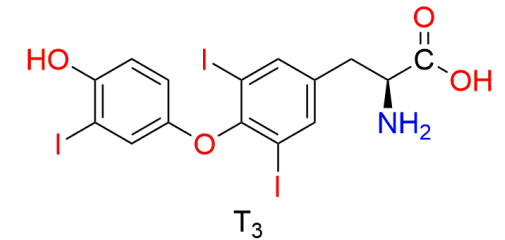
Proteoliz



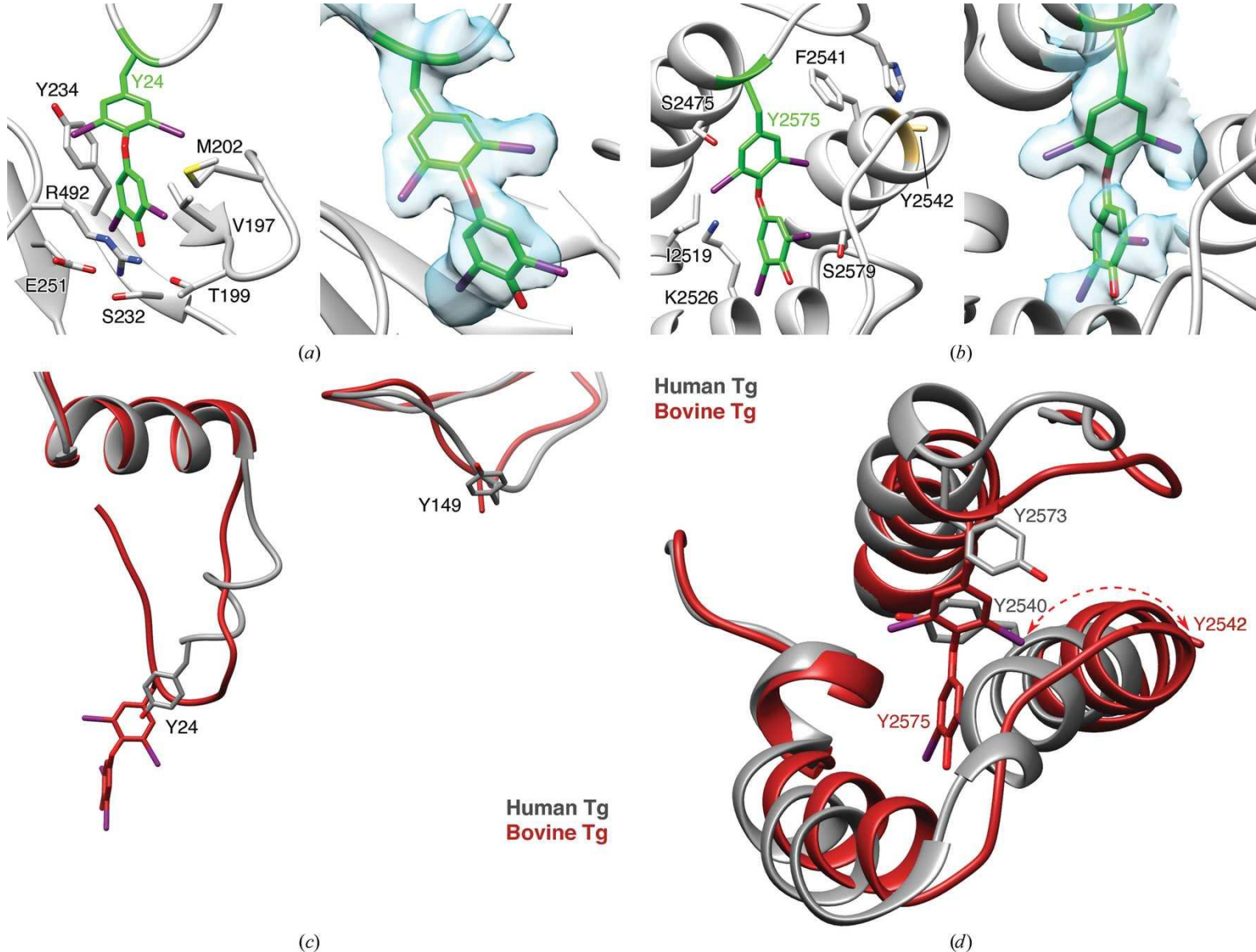
5-deiyodinasyon



5'-deiyodinasyon



# Tiroglobulinde iyodotirozin nasıl bulunuyor?



# Tiroit Hormonlarının Taşınması

- Dolaşımdaki hormonlar (% 99'undan fazlası) plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur.
- Plazma proteinleri
  - tiroksin bağlayıcı globülün (TBG %80)
  - transtiretin (TTR %15)
  - insan albümini (%5) içerir.
  - Tiroit hormonu da plazma lipoproteinlerine az miktarda bağlanır.

# Tiroit Bozuklukları

- TSH,  $T_4$  ve  $T_3$  plazma düzeyleri kontrol edilerek belirlenmektedir.
- Yaşam boyu ilaç kullanımı gerekmektedir.
- Hipotiroidizm
  - Tiroit hormonlarının eksikliğinde sentetik veya doğal hormonlar (hormon replasmanı) ile tedavi gerçekleştirilebilmektedir.
- Guatr
- Hashimoto Tiroidi (Otoimmün Hastalık)
- Hipertiroidizm
  - Antitiorit ilaçlarla tedavi edilmektedir.
- Graves Hastalığı

# Tiroit Replasman İlaçları

## Etki Mekanizmaları

- $T_4$  ve  $T_3$  membran taşıyıcıları aracılığıyla hücreye girerler.
- $T_4 \rightarrow T_3'$  dönüşür.
- Çekirdek içerisine de girerek reseptörüne bağlanır.
- $T_3$ -reseptör kompleksi, spesifik genlerin transkripsiyonunun ya inhibe edilmesi ya da uyarılması etkilerine sahip belirli DNA dizilimleri ile etkileşir.

# Tiroit Replasman İlaçları - Yapı Etki İlişkileri

- İki fenil halkasının O atomuyla birleşiminden meydana gelir.
- Halkaların uygun sübstitüsyonları gereklidir.
- Sentetik varyantlara karşın  $T_4$  ve  $T_3$  daha potenttir.

X, fenoksifenil farmakakoforu oluşturacak bir oksijen atomu olmalıdır.

$R_1$  alanin parçasıdır.

$R_5$  ve  $R_3$  iyottur.

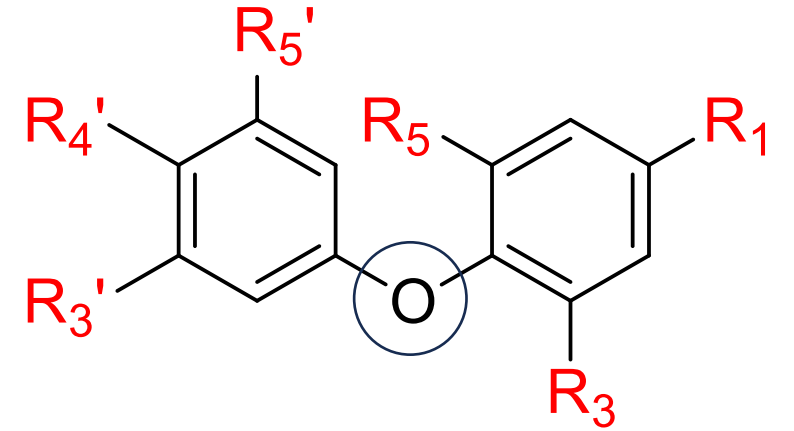
$R_3'$  iyot olmalıdır.

$R_4'$  hidroksi grubudur.

Bu özellikler triiyodotironin ( $T_3$ ) yapısını tanımlar.

*L*- izomerler, *D*-izomerlerden daha aktiftir.

Eğer  $R_5'$  iyotsa bu yapı  $T_3$ 'ün pro hormonu olan tiroksi ( $T_4$ )'dir.



Tiroit hormon farmakoforu

# Tiroit Replasman İlaçları

## **Kurutulmuş Tiroit USP**

- Domuz veya sığırdan elde edilir. Bu hayvanlara aşırı duyarlı hastalarda kontrendikedir.
- %0,17-0.25 iyot içerecek şekilde standardize edilmiştir.
- GI enzimleri proteolizi gerçekleştirir.
- Barındırdığı  $T_4$  ve  $T_3$  miktarı değişebilmektedir. Dolayısıyla etki değişkendir.

## **Levotiroksin ( $T_4$ )**

- $pK_a = 6,7$
- Oral biyoyararlanım %50-80
- Besinler biyoyararlanımını azaltır.
- Plazma proteinine %99 bağlanır.
- Etki süresi birkaç haftadır.
- $T_{1/2}=3-4$  gün
- Atılım %50 feçes %50 idrar.
- Etki süresi uzun

# Tiroit Replasman İlaçları

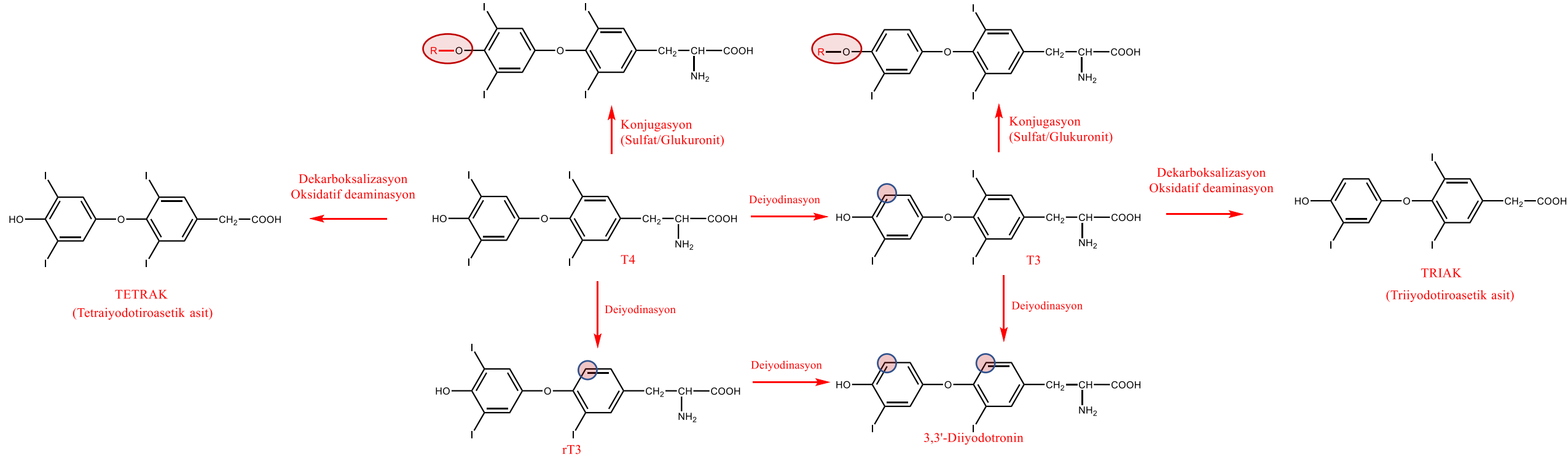
## Liyotironin ( $T_3$ )

- Hızlı etki meydana gelir ve hızlıca ortadan kalkar.
- (Kalp hastalarında)
- $pK_a=8,4$
- Oral biyoyararlanımı %95
- Proteine zayıf bağlanır.
- Etki süresi birkaç gündür.
- $t_{1/2}=1$  gündür.
- %100 idrarla atılır.

## Liyotirik

$T_4$  ve  $T_3 \rightarrow 4:1$  oranında

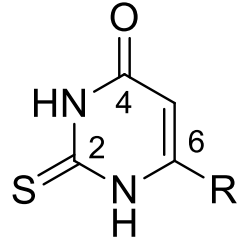
# Tiroit Replasman İlaçlarının Metabolizmaları



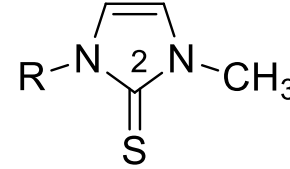
# Antitiroit İlaçları

- Etki Mekanizmaları

Tiyourasilleri ve tiyoimidazollerini içeren beş ve altılı heterosiklik türevlerdir.



Tiyourasil (R = H)  
Metiltiyourasil (R = CH<sub>3</sub>)  
Propiltiyourasil (R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

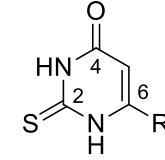


Metimazol (R = H)  
Karbimazol (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO)

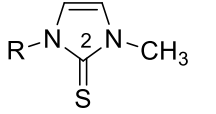
- TPO'nun güçlü inhibitörleridir.
- Tg üzerindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonunu ve iyodotironinleri oluşturan kenetlenme reaksiyonlarını önlerler.
- Bazıları, ayrıca T4 ve T3'ün 5'-DI enzimi tarafından periferik olarak iyodinasyonunu inhibe ederler.

# Antitiroit İlaçları - Yapı Etki İlişkileri

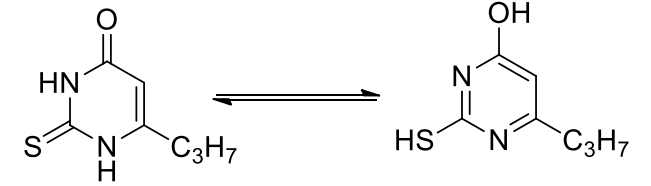
- Kimyasal olarak **siklik tiyoüre** yapısında
- Tautomer olarak bulunabilirler.
- Tiyourasiller (TU) ve tiyoimidazoller (TI), tiroit bezi içerisindeki TPO'ı inhibe eder.
- TU periferik deiyodinasyon inhibisyonu ile  $T_3$ 'e dönüşümü durdurur.
- TU yapı etki ilişkilerine göre;
  - Aktivite için C2 tiyoketo/enol ve nonsüstitüe N1 gereklidir.
  - C4 enol, C5 ve C6 alkil gruplarının varlığı aktiviteyi arttırır.
  - Tiyoimidazollerin TPO'a inhibitör etkileri tiyourasillerden daha fazla ve etki süreleri uzundur.
  - Tiyoimidazollerin periferik deiyodinasyon inhibitörü olmadığı gerçeği, N1'de metil grubunun varlığına bağlı olabilir.
  - Klinikte n-propil TU (PTU) ve 1-metil-2-merkaptimidazol (MMI) kullanılmaktadır.



Tiyourasil (R = H)  
Metiltiyourasil (R = CH<sub>3</sub>)  
Propiltiyourasil (R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

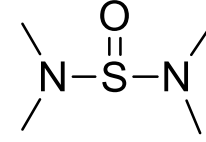


Metimazol (R = H)  
Karbimazol (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO)

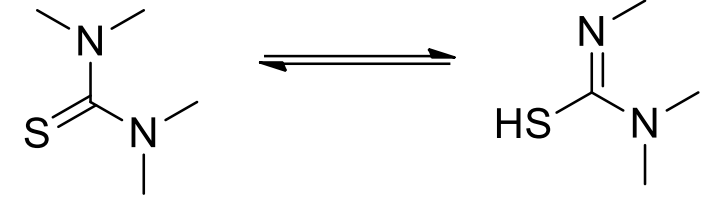


PTU keto-enol tautomerleri

# Antitiroit İlaçları



Tiyoüre



Tiyoenol (SH) formu

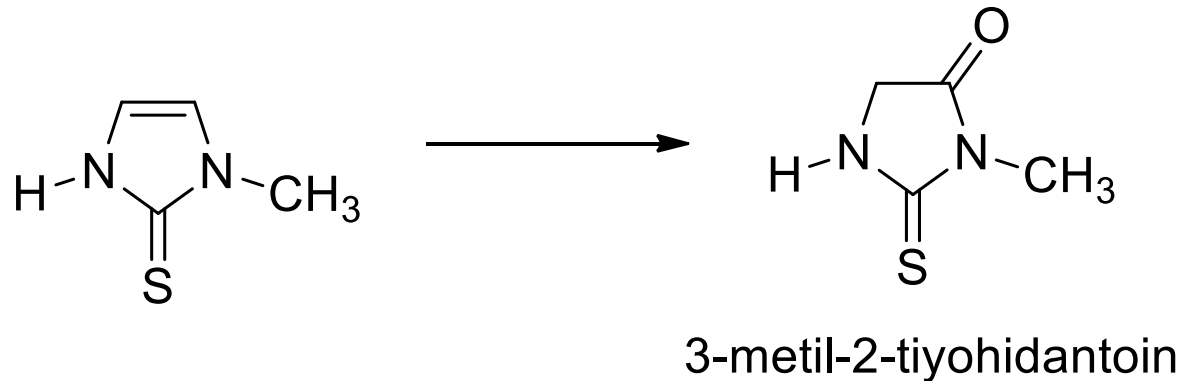
## Fizikokimyasal ve Farmakokinetik Özellikleri

- PTU altı üyeli halkanın aromatik hale geldiği keto/enol tautomerleri halinde bulunabilir.
- PTU biyoyararlanımı % 50-80'dir. Kolayca emilir. Değişkenlik yüksek ilk geçiş etkisine bağlı olabilir.
- PTU plazma yarı ömrü 1,5 saattir. Buna rağmen tiroit bezinde biriktiğinden antitiroit etkinin devam etmesi veya dozlama aralığında kısa ömrün etkisi çok azdır.
- PTU % 80-90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.
- Esas olarak böbreklerden atılır.
- MMI % 93'lik biyoyararlanımla oral olarak hızlıca emilir.
- MMI plazma yarı ömrü 5-6 saattir, fakat PTU'ya benzer şekilde tiroit bezinde biriktiğinden antitiroit etkiye veya dozlama aralığına çok az tesiri vardır.
- MMI serum albüminine bağlanmaz. Esas olarak böbreklerden atılır.

# Antitiroit İlaçları

## Metabolizmaları

- PTU inaktif N1-glukuronit konjugatı şeklinde atılır.
- MMI çoğunlukla 3-metil-2-tiyohidantoin şeklinde büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.



# Kaynakça

- Victoria, F. R., S. William, Z., Lemke, T., & Williams, D. A. (2019). Foye's principles of medicinal chemistry (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.