

Derleme Makaleler

Pharmacia - JTPA
29 : 63(1,2,3), 18-21, 1989

DOĞAL GUVATROJENLER

Ningur NOYANALPAN (*)

İker KANZİK (**)

Bilge ŞENER (***)

ÖZET:

Çok çeşitli bileşikler tiroid hormonlarının üretimini doğrudan ya da dolaylı olarak engelleyebilmektedir. Tiroid hormonlarının (T_3 ve T_4) sentezini doğrudan engelleyen etkenler "anti-tiroid ilaçlar" olarak bilinmektedir. Guvatrojenler ise, T_3 ve T_4 'ün salgılanmasını baskılayarak kan düzeylerini normalin altına düşüren ve böylece Tirotropin (TSH) salgılanmasını artırarak guvatra neden olan bileşiklerdir. Bu çalışmada doğal guvatrojenler gözden geçirilmiştir.

NATURALLY OCCURING GOITROGENS

SUMMARY:

A large number of compounds are capable of interfering directly or with the production of thyroid hormones. The agents that interfere directly with the synthesis of thyroid hormones (T_3, T_4) are called as "antithyroid drugs". Goitrogens are agents that suppress secretion of T_3 and T_4 to subnormal levels and thereby increase Thyrotropine (TSH) to produce goiter. Naturally occurring goitrogens have been reviewed in this study.

GİRİŞ

Canlı organizmada hücrelerin gelişmesini ve normal çalışmasını sağlayan tiroid hormonları, tiroid bezi tarafından salgılanır. Bu hormonların kana salıverilmesi hipofiz ön lobundan salgılanan tirotropin tarafından kontrol edilir.

Tiroid hormonlarının oluşumu,

a) Folikül hücreleri tarafından iyodürün alınması,

b) Iyodürün iyoda oksidasyonu ve tiroglobulindeki tirozin rezidülerinin iyotlanması,

c) Iyodotirozin rezidülerinin kenetlenerek tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)'in oluşması,

d) Tiroglobulinin parçalanarak aktif hormonların salıverilmesi ile sonuçlanan reaksiyonlar dizisine göre yürümektedir.

Tiroid hormonlarının aşırı miktarlarda salgılanması "Hipertiroidizm" ile sonuçlanır. Hipertiroidizm tiroid bezinin cerrahi girişimle kısmen alınması, tiroid hormonlarının sentezini inhibe eden "Anti-tiroid ilaçlar" uygulanmasıyla ya da tiroid

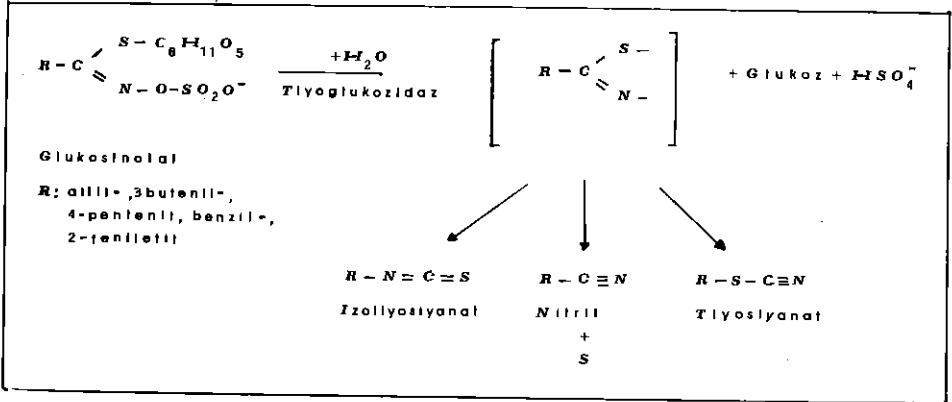
(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
(**) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
(***) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozl Anabilim Dalı

bezinin lokal irradyasyonu ile tedavi edilebilir. Guvatrojenler ise tiroid hormonlarının sentezini engelleyerek, serum düzeylerini normalin altına düşürmek suretiyle tirotropin salgılanmasının artmasına yol açarlar. artan tirotropin salgısı ise, tiroid bezinin hipertrofisine (Guvatr) neden olur.

Antitiroid aktivite ilk defa 1928 yılında çok miktarda lahana, turp, hardal, şalgam gibi bitkilerle beslenen tavşanlarda hipotiroidizm belirtilerinin ortaya çıktığının gözlenmesi sonucu tanımlanmıştır. Guvatrın ve benzeri bileşikler antitiroid aktiviteden sorumlu olarak tespit edilmiştir. 1936 yılında tiyosiyanatların antitiroid aktivitesi, hipertansiyonlu hastaların bu bileşiklerle tedavisi sırasında bulunmuştur. 1942 yılında ise, feniltiyoürenin antitiroid aktivitesi sıçanlarda tad alma duyusu üzerinde yapılan

çok ilacın (p-aminosalisilik asit, sulfonamidler ve sulfoniltiyötre gibi) yan etkisi olarak da gözlenmektedir (1-3). Bu çalışmada, antitiroid aktiviteden sorumlu bileşiklerin bir grubunu oluşturan doğal guvatrojenler incelenmiştir.

Bitkiler aleminde başta Cruciferae olmak üzere Capparidaceae ve Resedaceae gibi familyalarda bulunan sebze bitkilerindeki küktürlü bileşikler, gastrointestinal kanalda guvatrojen maddelere dönüşmektedir. Kimyasal olarak "Glukosinolatlar" ismiyle bilinen bu bileşikler lahana, turp, şalgam ve benzeri sebze bitkilerinin çeşni verici, batıcı lezzetlerini meydana getirirler (4). Glukosinolatlar bitkide bulunan tiyoglukozidaz fermenti ile bazı barsak bakterileri tarafından nemli ortamda ve ısı karşısında hidroksamik asit üzerinden guvatrojen madde olan izotiyosiyanat, tiyosiyanat ve nitrillere dönüştürler. (Şekil 1).



Şekil 1: Glukosinolatların Hidrolizi

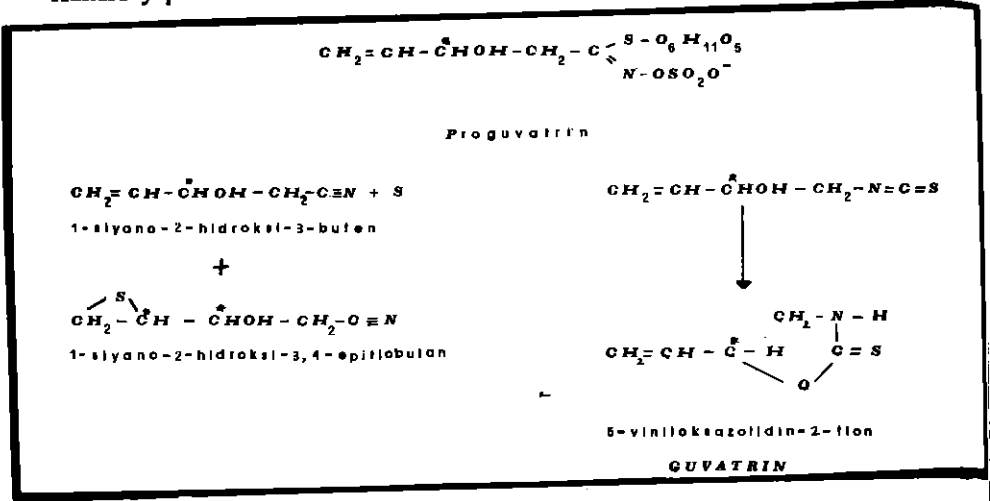
çalışmalarla belirlenmiştir. Bu ilaçlar günümüzde kullanılan antitiroid ilaçların prototiplerini oluşturmaktadır. Antitiroid aktivite, değişik amaçlarla kullanılan bir

Brassica türlerinde bulunan, bir glukosinolat olan proguvatrinden enzimatik hidroliz sonucu 2- hidroksi-3-bütenil izotiyosiyanat serbest hale geçmektedir. (5). Bu bileşiğin siklizasyonu ile meydana gelen

guvatrin (5-viniloksazolidin - 2- tion) gu-
vatrojendir. (Şekil 2)

Kültürü yapılan bazı sebze bitkileri ve

paya'nın olgunlaşmamış meyvalarından
elde edilen lates potasyum benzilgluko-
sinolat ihtiva etmektedir.



Şekil 2. Guvatrin'in meydana gelişi

ihtiva ettikleri glukosinolatlar ile gluko-
sinolatların miktarları aşağıda verilmiştir.
(6).

Caricacea familyasından Caricapa-

Liliaceae familyasından Allium
türlerinde hidroliz sonucu oluşan distilfürlere
de guvatrojen özellik göstermektedir.

Soya fasulyesi, yer fıstığı, badem,

Bitkiler	Glukosinolatlar	Miktarlar (*)
Brassica campestris L.	Proguvatrin	134
B.napus L.	Proguvatrin, glukobrassisin ve neoglukobrassisin	92-533
B. Juncea L.	Sinigrin	70.000
B. oleracea L.	Sinigrin, glukoiberin, proguvatin, glukorafanin, glukonasturtiin	17.584
B.hirta Moench	Sinalbin	57.000 - 74.000
B.nigra (L.) Koch.	Sinigrin	50.000
Lepidium sativum L.	Glukotropeolin, glukonapin, glukonasturtiin	24-476
Nasturtium officinale R.Br.	Glukonasturtiin	5000
Raphanus sativus L.	Glukobrassisin	28
Eruca sativa mill	Glukoerusin	24

(*) Verilen rakamlar taze materyalde bulunan potasyum glukosinolat üzerinde hesaplanmış µg/g olarak glukosinolatların miktarlarını göstermektedir.

findık, ceviz ve kuru baklada da antitiroid aktiviteye sahip bileşikler saptanmıştır.

Euphorbiaceae familyasının bir üyesi olan Manihot esculenta'da bulunan Linamarin'den teşekkül eden tiyosiyanatlar da endemik guvatr'a neden olan antitiroid bileşikleridir.

Polifenoller ise, iyodun tutulmasını ve tiroid bezinden bu elementin uzaklaştırılmasını sağlarlar. Glycine soja'nın guvatrojenik etkisi, bitkide bulunan fitoaglutininlerle ilgilidir. Bu bileşikler tiroksinin normal olarak barsaktan absorpsiyonunu önlerler. Kersetin, rutin ve kateşin gibi flavonoit tipi fenolik bileşikler taşıyan bitkiler de tiroid bezi üzerine etki eder (7).

Yukarıda belirtilen sebze bitkilerinin doğrudan doğruya yenilmesi yanında bu bitkilerle beslenen ineklerin sütlerinin içilmesi sonucu da insanlarda guvatr meydana geldiği tespit edilmiştir. Örneğin nemli kolza tohumları ile beslenen ineklerin sütünde 50 - 100 µg/L guvatrin bulunmuştur.

Memleketimizde sebze ekim alanları ve tüketim yerleri dikkate alınarak yapılan istatistikî çalışmalar sonucu yıllık tüketimi ortalama 1232 ton baş lahana ve 1406 ton yaprak lahanası (kara lahanası) olan ilin Kastamonu olduğu belirlenmiştir. (*) Bu sonuçlar Kuzey Anadolu bölgesinde özellikle Kastamonu civarında görülen hipertiroidizm vakalarının bir çoğunun nedeninin doğal guvatrojenleri içeren sebzelerin fazla miktarda tüketilmesi ile ilgili olduğunu da kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- KENNEDY, T.H.: Thio-Ureas as Goitrogenic Substances, Nature, 50, 233-4 (1942)
- 2- ASTWOOD, E.B.: The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland, J.Pharmacol. Exptl. Therap., 78, 79-

89 (1943)

- 3- ALTAMURA, M.R., LONG, L., HASSELSTROM, T.: Goitrin from fresh cabbage, J. Biol. Chem., 234, 1847 (1959)
- 4- TOOKEY, H.L., VANETTEN, C.H., DAXENBICHLER, M.E.: Glucosinolates in "Toxic Constituents of Plant Foodstuffs" ed. LIENER, I.E.) Academic press, New York (1980)
- 5- CARROLL, K.K.: Isolation of an Antithyroid compound from Rapeseed, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 71, 622-4 (1949)
- 6- DAXENBICHLER, M.E., VANETTEN, C.H., BROWN, F.S., JONES, Q.: Oxazolidine - thiones and volatile isothiocyanates in enzyme-treated seed meals from 65 species of Cruciferae, J. Agr. Food Chem., 12, 127-30 (1964)
- 7- OLIVER - BEVER, B.: Medicinal Plants in Tropical West Africa, Cambridge University Press, Cambridge (1986)
- 8- BACHELARD, H.S., McQUILLAN, M.T. TRIKOJUS, V.M.: Studies on endemic goiter. III. An investigation of the antithyroid activities of isothiocyanates and derivatives with observations on fractions of milk from goitrous areas. Aus J. Biol. Sci., 16, 177-84 (1963).

(*) Yıllık Dış Ticaret İstatistikleri (1987)