

Flukonazolun Sıçanlarda Tiroid Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri

EFFECT OF FLUCONAZOLE ON THYROID FUNCTION IN THE RAT

Hüseyin ÇAKSEN *, Ahmet TUTUŞ **, Selim KURTOĞLU ***,
Figen ÖZTÜRK ****, Yüksel OKUMUŞ *****, Bekir ÇOKSEVİM *****

* Uz.Dr.,Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, VAN
** Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD.
*** Prof. Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklardan AD,
**** Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.
***** Dr.Patoloji Uzmanı,
***** Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. KAYSERİ

Ö z e t

Bu çalışmada flukonazolun tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Araştırma her biri 13 sıçandan oluşan iki gruba yapıldı. Kontrol grubuna (Grup A) normal içme suyu ve rem. çalışına grubuna (grup B) 60 mg/dig/gün (flukonazol ağızdan günde iki defa 30 gün süreyle verildi. Araştırmama 0. IS ve 30. günlerinde serum Tj, T, ve TSH düzeyi için kan alınıp, çalışına sonunda sıçanların tiroid bezleri çıkartılarak tiroidin histopatolojik incelemesi yapıldı. Çalışmamızda 15 ve 30. gün serum Tj, T4 ve TSH değerlerinde kontrol grubuna nazaran azalma olduğu görüldü; ancak tedavi sonunda elde edilen hormon değerleri normal sınırlar arasındaydı. Tiroid bezinin histopatolojik incelemesinde ise kontrol grubu ile çalışma grubu arasında fark olmadığı görüldü. Bu bulgularla flukonazolun kısa süreli kullanımı sırasında tiroid fonksiyonları üzerinde etkisinin bulunmadığını, uzun süreli kullanımı sırasında ise olumsuz yönde etkisinin olabileceğini, ancak tiroid fonksiyonları üzerinde pozitif revu negatif yönde etkisinin olup olmadığını net bir şekilde söyleyebilmek için daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamak isteriz.

Analılar Kelimeler; Flukonazol, Tiroid bezi, Sıçan

T Klin Pediatri 1999, 8:121-125

Flukonazol (FLZ); 1982 yılında geliştirilen, 306 molekül ağırlığında, diflorofenil bistriazol türevi, ağız ve damar yoluyla kullanılan yeni antifungal bir ilaçtır (1-4). Flukonazolc benzer bir

Geliş Tarihi: 12.11.1997

Yazışma Adresi: Dr.Hüseyin ÇAKSEN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Servisi 65300, VAN

T Klin .1 K'dnrlr 1999. 5

Summary

The purpose of this study was to identify whether fluconazole might have any effect on thyroid functions. Twenty-six rats in two groups were included in this study. Groups were designed as follows. Group A: Control group; group B; 15 rats were treated with oral fluconazole (60 mg/kg twice daily) for thirty days. At the beginning, 15th and 30th days of therapy, serum Tj, T4 and TSH levels were studied. At the end of therapy, rats were killed and thyroid specimens were evaluated by light microscopy. In this study, serum T, T, and TSH levels of 15th and 30th days of therapy were decreased compared with control group. However, serum Tj, T, and TSH levels of 15th and 30th days of therapy were in normal ranges. On the other hand no significant difference was found in the histopathological analysis of thyroid glands between two groups. On the basis of these findings, we suggest that short-term use of fluconazole has no effect on thyroid functions, but long-term using of it might have negative effects. Also, we would like to stress that detailed studies should be performed to identify whether fluconazole has any positive or negative effects on thyroid functions.

Key Words: Fluconazole, Thyroid gland. Rat

T Klin J Pediatr 1999, 8:121-125

yapıya sahip olan ketokonazolun jinekoma, adrenal yetersizlik, testis fonksiyonlarında bozukluk, hipertansiyonla birlikte hipermineralokortikoid tablo gibi bilinen endokrinolojik sistemlerle ilgili yan etkilerinden başka, tiroid fonksiyonları üzerinde de inhibitör etkisinin bulunduğu rapor edilmiştir (1,5-7). Sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda, ketokonazoldan farklı olarak FLZ'nin tiroid fonksiyonları dahil endokrin sistem üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı kaydedilmiştir (1).

Bu çalışmada amaç, FLZ'nin tiroid fonksiyonları üzerinde baskılayıcı veya uyarıcı yönde etkisinin olup olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmamız, FLZ'nin sıçan tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileriyle ilgili literatürdeki ilk araştırma olmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Deney hayvanları

Araştırmada, deney hayvanları ünitesinde üretilen 240-320 gram ağırlığında 26 adet erkek Swiss Albino sıçan kullanıldı. Denekler herbiri 13 sıçandan oluşan A ve B grubu olarak ikiye ayrıldı ve başlangıç ağırlıkları kaydedildi. Sıçanlara su sınırlaması yapılmaksızın şebeke suyu verildi ve Yem Sanayi Türk A.Ş. Ankara Yem Fabrikası'ndan sağlanan sıçan peletleri ile beslendiler.

İlaçların hazırlanması ve sıçanlara verilmesi

FLZ, saf toz şeklinde Pfizer İlaçları A.Ş.'den alınarak, distile su içerisinde 60 mg/ml konsantrasyonlarında süspansiyon haline getirildi (8.9). Kontrol grubu olarak seçilen A grubundaki sıçanlara ilaç verilmedi, B grubundaki sıçanlara 60 mg/kg/gün FLZ ağızdan günde iki defa (sabah 07⁰⁰, akşam 17⁰⁰ saatlerinde), 30 gün süreyle verildi.

Hormonal çalışmalar

İlaç verilmeğe başlamadan önce (0. gün) ve ilaç verilmesini izleyen 15 ve 30. günlerde, serum T₃, T₄ ve TSH düzeyi için, 100 mg/kg/doz intraperitoneal ketaminle sedatize edilen sıçanların, boyun venilerinden 2 ml kan alındı. Santrifüje edilerek ayrılan serumlar, hormon düzeyleri çalışmaya kadar -20°C'de saklandı.

Serum T₃ ve T₄ düzeyleri, Diagnostic Products Corporation (DPC) (Los Angeles USA) firmasının kitlen kullanılarak, RIA yöntemi ile çalışıldı. İnsanlarda kullanılan ve DPC firmasının hazırladığı T₃ ve T₄ killerinin sıçanlarda da T₃ ve T₄ ölçümü için uygun olduğu bilinmektedir (10). Serum TSH düzeyleri Amersham International plc (Amersham UK, code RPA 554) firmasının TSH sıçan spesifik kitlen kullanılarak RIA yöntemiyle çalışıldı.

Sıçanların otopsislerinin yapılması ve tiroid bezlerinin çıkarılması

Araştırmanın 30. gününde sıçanlar tekrar

tartıldı. Abdominal aorta ve kalpten kan alınarak öldürülen sıçanların, boyun ön tarafları açılarak tiroid bezleri çıkartıldı ve %10 formalin bulunan şişelerde patolojik inceleme yapılmaya kadar saklandı.

Histolojik inceleme için dokuların hazırlanması

Tiroid bezleri, içinde %10'luk formalin bulunan şişelerden çıkartılarak yaş ağırlıkları kaydedildi ve hematoksin eozin ile boyanarak ışık mikroskopuyla incelendi.

Histopatolojik incelemede, tiroid aktivitesi folikül epitel hücrelerinin silindirik veya kübik oluşuna göre değerlendirildi. Silindirik epitel hücrelerinin oranı her iki tiroid lobtu ve dokunun tüm kesit yüzeyi incelendikten sonra 20'den fazla folikül sayılarak belirlendi. Kesit yüzeylerinin perilerinde kalan, daha büyük ve daha inaktif olan foliküller değerlendirmeye alınmadı. Buna göre silindirik hücreler yok yada %5'den az ise aktivite (-), silindirik hücrelerin oranı %5-50 arası ise (+), %50-75 arası ise (++) , %75-90 arası ise (+++), %90'dan fazla ise (+!++) aktivite olarak kabul edildi (5,6,11).

İstatistiki çalışma

Çalışmada, her bir grup için elde edilen serum T₃, T₄ ve TSH düzeylerinin median, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Ayrıca, yine her bir grupta sıçanların vücut ve tiroid ağırlıkları ve histopatolojik incelemeyle elde edilen sonuçlar kaydedildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı khi-kare ve Mann-Whitney U testiyle belirlendi.

Bulgular

Kontrol grubu ile ilaç verilen gruptaki sıçanların, çalışma öncesi ve sonrası ortalama vücut ve tiroid/vücut (mg/100gr vücut ağırlığı) ağırlıkları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05)

A ile B grubunun 0, 15 ve 30. gün serum T₃, T₄ ve TSH düzeyleri ise Tablo 2'de görülmektedir. Çalışmamızda, 15 ve 30. gün serum T₃, T₄ ve TSH değerlerinde kontrol grubuna nazaran azalma olduğu saptandı; 30. gün T₃, 15 ve 30. gün T₄ ve 15. gün TSH değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0.05). İki grup arasında anlamlı fark olmasına karşılık, tedavi sonrası cl-

Tablo 1. Kontrol grubu ile çalışma grubunda vücut ve tiroid ağırlıkları ve tiroid bezindeki histopatolojik (Folikül epiteli ve antitiroidal aktivite) değişiklikler

Gruplar	Vücut Ağırlığında Artış (gr/100 gr)	Tiroid Ağırlığı (mg/100 gr vücut ağırlığı)	Folikül Epiteli	Antitiroidal Aktivite
A grubu	96.75 ± 4.8	! 0.6 ± 0.4	Kübik	
B grubu	102.42 ± 6.2	10.9 ± 0.7	Kübik	

A grubu: Konimi grubu

"ti grubu: 611 mg/kg/gün flukonazol verilen grup

Antitiroid akimle (silindirik hücrelerin kübik hücrelere oranı):

Normal aktivite (silindirik hücrelerin oranı < %5),

Hafif aktivite (silindirik hücrelerin oranı %5-50),

• -t ; Orta aktivite (silindirik hücrelerin oranı %50-75),

+ + + ; Yüksek aktivite (silindirik hücrelerin oranı %75-90)

r t + t : Çok yüksek aktivite (silindirik hücrelerin oranı > %90)

Tablo 2. Kontrol grubu ile çalışma grubundaki siçanların serum T₃ (ng/dl), T₄ (ug/dl) ve TSH (uU/ml) de ecri en

Gruplar	n	Median	Minimum	Maksimum	U	p
0. gün KNT	13	64.03	20.46	137.80	96	> 0.05
0. gün FLK	13	58.21	33.59	90.58		
15. gün KNT	13	73.37	18.88	144.73	99	> 0.05
15. gün FLK	13	64.89	48.27	109.39		
30. gün KNT	13	71.95	31.27	109.84	144	< 0.05
30. gün FLK	13	38.65	20.46	75.69		
0. gün KNT	13	7.76	3.05	9.89	112	> 0.05
15. gün FLK	13	4.79	3.60	6.70		
15. gün KNT	13	6.81	4.76	8.74	130	< 0.05
15. gün FLK	13	5.08	4.20	8.43		
30. gün KNT	13	6.21	3.47	9.11	165	< 0.05
30. gün FLK	13	3.17	2.25	4.10		
0. gün KNT	13	1.34	0.67	1.95	107.5	> 0.05
0. gün FLK	13	1.06	0.58	1.79		
15. gün KNT	13	0.99	0.71	2.05	120	< 0.05
15. gün FLK	13	0.82	0.45	1.92		
30. gün KNT	13	1.24	0.61	1.87	115	> 0.05
30. gün FLK	13	1.02	0.25	1.75		

KNT: Kontrol grubu

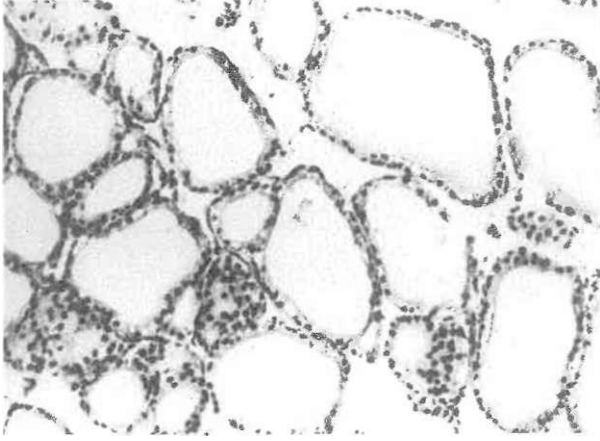
FLZ: Flukonazol grubu

de edilen serum T₃, T₄ ve TSH değerleri normal sınırlar arasındaydı.

Siçanların tiroid glandlarının histopatolojik incelemesinde, kontrol grubu ile çalışma grubu arasında fark olmadığı saptandı (Şekil 1 ve 2) (Tablo 1).

Tartışma

Değişik endikasyonlarla yedi gün veya daha uzun süre FLZ kullanan 4000 hastada, yan etki insidansının %16 olduğu kaydedilmiştir. Görülen yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı ve döküntü olup endokrin sistemle ilgili yan etki



Şekil 1. Kontrol grubundaki bir sıçanın tiroit! bezinin incelemedesinde silindirik hücre aktivitesinin olmadığı ya da minimal olduğu görülmektedir.



Şekil 2. Çalışma grubundaki bir sıçanın, tiroid bezinin incelemedesinde kontrol **grubu** ile arada belirgin bir fark bulunmadığı izlenmektedir.

bildirilmemiştir (i). Ketokonazolden farklı olarak yeni azol türevlerinden olan FLZ'un, endokrin sistem üzerindeki etkileriyle ilgili invivo ve invitro şartlarda yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Erişkin on gönüllü erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, 28 gün süreyle 25 ve 50 mg/gün dozlarında FLZ verilir. 1, 14 ve 28. günlerde elde edilen serum testosteron düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ilaç verilen grupta testosteron düzeyinde minimal derecede azalma olduğu görülmüş, ancak iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (12). Sıçanlarda, FLZ 10 pg/ml konsantrasyonunda testosteron üretiminde zayıf inhibisyon yaparken, ketokonazolun 0.1 ug/ml konsantrasyonda %50'den fazla inhibisyon oluşturduğu rapor edilmiş ve FLZ'un testosteron üretimi üzerinde zayıf inhibe edici etkisinin bulunması, memeli karaciğer hücrelerindeki kolesterol sentezi üzerinde etkisinin olmamasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (12).

Michaclis ve arkadaşlarının (13) çalışmasında, yoğun bakım ünitesinde değişik tanılarla izlenen 11 erişkin hastanın altısına sadece FLZ (400 mg/gün), beşine FLZ ile birlikte amfoterisin-B 14 gün süreyle verildiğinde, kontrol grubu da dikkate alındığında her üç grupta tedavi öncesi ve sonrasında bazal kortizol ve ACTH düzeylerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Diğer bir araştırmada erişkin erkek ve kadınlara, dört hafta süreyle FLZ verildiğinde, endokrinolojik ve steroid sentezi üzerinde

anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (14). FLZ'nin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileriyle ilgili literatürdeki ilk ve tek çalışma olan Devenport ve arkadaşlarının (15) araştırmasında, premenstruel dönemdeki kadınlara dört hafta süreyle 50 mg/gün dozunda FLZ verildiğinde, serum tiroksin düzeylerinde klinikte önemi olmayan minimal düzeyde artma olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, vücut ve tiroid ağırlığı ve tiroidin histopatolojik incelemesi yönünden gruplar arasında fark yoktu. Ancak 30. gün T3, 15 ve 30. gün T, ve 15. gün TSH değerleri yönünden gruplar arasında istatistiki olarak fark olmakla birlikte, tedavi sonrası elde edilen değerler normal sınırlar arasındaydı. Bu bulgularla, uzun süreyle kullanılan FLZ'nin tiroid fonksiyonlarını baskılayıcı yönde etkileyebileceği düşünülebilir. Diğer taraftan çalışmamızda TRH testi yapılmamış olmakla birlikte 30. gün TSH düzeylerinin düşmesi, uzun süreli kullanımda hipofiz fonksiyonlarının da etkilenebileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak, FLZ'nin kısa süreli kullanımı sırasında tiroid fonksiyonları üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığını, uzun süreli kullanımı sırasında ise olumsuz yönde etkisinin olabileceğini, ancak tiroid fonksiyonları üzerinde pozitif veya negatif yönde etkisinin olup olmadığını açık bir şekilde söyleyebilmek için daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğunu söyleyebiliriz.

KAYM

1. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-33.
2. Tiimbav E. Sistemik etkili yeni bir antifungal kemoterapötik: fluconazol. *Infeksiyon Dergisi (Turk J Infect)* 1989; 3: 1-7
3. Field LA, MiUns B, Pearce PK, Manin MV, Parkinson T, Hitchcock ("A. Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in a patient with multiple endocrine failure does not correlate with *Candida albicans* susceptibility to fluconazole in vitro. *J Med Vet Mycol* 1996; 34: 205-8.
4. Çaksen H, Kırtıoğlu S. Sistemik etkili antifungal ajanlar: Ketokonazol ve fluconazol. *Yeni Tıp Dergisi* 1995; 12: 361-4.
5. Cornby F, Lagorce JF, Moulard T, Buxeraud J, Raby C. Sulfamides antibacteriens, antiparasitaires et antifongiques derives de l'imidazole: evaluation des effets antithyroidiens sur le rat. *Vet Res* 1993; 24: 316-26.
6. Cornby F, Lagorce JF, Buxeraud J, Raby C. Antithyroid action of ketoconazole: In-vitro studies and rat in-vivo studies. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 50-3.
7. Çaksen H, Tutuş A, Kırtıoğlu S, Öztürk F, Okumuş Y, Çoksevrim İB. Antithyroid action of ketoconazole in the male rat. *Pharm Sciences* 1996; 2: 499-501.
8. de Fernandez ED, Patino MM, Graybill JR, Tarbit MR. Treatment of cryptococcal meningitis in mice with fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 261-70.
9. Graybill JR, Palou E, Ahrens J. Treatment of murine histoplasmosis with UK-49,858 (Fluconazole). *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 768-70.
10. Stringer BMJ, Wynford-Thomas D. Importance of maintaining species homology in thyroid hormones radioimmunoassays: modification of "human" radioimmunoassay kits for use with rat samples. *Horm Res* 1982; 16: 392-7.
11. Ness DK, Schantz SL, Moshtaghian J, Hansen LG. Effects of perinatal exposure to specific PCB congeners on thyroid hormone concentration and thyroid histology in the rat. *Toxicol Letters* 1993; 68: 311-23.
12. Hanger DP, Jevons S, Shaw TB. Fluconazole and testosterone. In vivo and vitro studies. *Antimicrobial Agents Chemother* 1988; 32: 646-8.
13. Michealis G, Zeiler D, Biscopig J, Füssle R, Hempmann G. Function of the adrenal cortex during therapy with fluconazole in intensive care patients. *Mycoses* 1993; 36: 117-23.
14. Rieth TE, Sauerbrey N. Interactions Studien mit fluconazol. einem neuen triazol antimykotikum. *Wien Med Wochenschr* 1989; 139: 370-4.
15. Devcnport MH, Crook D, Wyn V, Lees JJ. Metabolic effects of low-dose fluconazole in healthy female users and non-users of oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 851-9.