

Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Fitoterapötik Seçenekler

Phytotherapeutic Options in Thyroid Function Disorders

^{ID} Gökşen Dilşat DURBİLMEZ^a, ^{ID} Methiye MANCAK KARAKUŞ^a, ^{ID} Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Tiroid bezi, larinksin sonu ve trakeanın başlangıcının 2 tarafında sağda ve solda bulunan, oldukça vasküler yapıya sahip bir bezdir. Tiroid hormonlarını [triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4)] üretir, depolar ve salgılar. Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma için de oldukça önemlidir. Hipotiroidizm, hipertiroidizm, ötiroid, guatr, tiroid nodülleri, tiroidit ve tiroid kanserleri tiroid bezi fonksiyon bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Tiroid hormonu sentezlenmesi ve salgılanması sırasında meydana gelen herhangi bir problem, bu hastalıklara sebep olabilir. Tiroid hormonlarının sentezi ve salınımlarında anomaliler, hem bazal metabolik oranın değişmesine hem de buna bağlı olarak pek çok sağlık problemine yol açmaktadır. Farklı sebeplerle ortaya çıkan tiroid semptomlarının düzelmesi için insanlar, bitkilerle tedavi gibi doğal yöntemlere başvurmuşlardır. Literatür incelemeleri sonucunda, bitkilerin tiroid fonksiyon bozukluklarında etkili ve güvenilir şekilde kullanımıyla ilgili az sayıda klinik çalışma tespit edilmiştir. Bu derlemede, bu klinik çalışmalar ve daha detaylı olarak bitkilerin etnobotanik ve etnofarmakolojik verileri incelenmiştir. Kullanım amacına bağlı olarak, tıbbi bitkilerin tiroid bezi metabolizmasına, tiroid hormonlarına ve tiroid bezi fonksiyon bozukluklarının tedavisine olan etkilerine yer verilmiştir. Çalışmamızda, tiroid fonksiyon bozukluklarında faydalı olduğu düşünülen 42 farklı familyadan, 68 farklı bitki bulunmaktadır. Konuyla ilgili yaklaşık 36 bitki üzerinde in vivo çalışma yapıldığı tespit edilmiştir. Bu bitkilerin, genellikle hipotiroidi veya hipertiroidide etkili olduğu gösterilmiştir. Literatür incelemeleri sonucunda, halk tarafından genellikle bitkilerin yapraklarından hazırlanan sulu ekstraktların kullanıldığı belirlenmiştir. Bu derlemenin, tiroid fonksiyon bozukluklarının bitkisel ilaçlarla tedavisine yönelik ileride yapılacak araştırmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT Thyroid gland is vascular gland located on the right and left sides of the end of the larynx the beginning of the trachea. It produces, stores, secretes thyroid hormones. Thyroid hormones are important for growth, development, metabolism. Thyroid gland dysfunctions: hypothyroidism, hyperthyroidism, euthyroid, goiter, thyroid nodules, thyroiditis, thyroid cancers. Any problems in the synthesis, secretion of thyroid hormone may be the cause of these diseases. Abnormalities in the synthesis, secretion of thyroid hormones lead to both changes in the basal metabolic rate and health problems. People resort to natural methods such as treatment with plants to improve thyroid symptoms that occur for different reasons. As a result of the literature reviews, few clinical studies have been identified regarding the effective and reliable use of plants in thyroid dysfunction. In this review, these clinical studies and ethnobotanical, ethnopharmacological data of these plants were examined in more detail. Depending on the intended use, the effects of medicinal plants on thyroid gland metabolism, thyroid hormones, treatment of thyroid gland dysfunctions are included. In our study, there are 68 different plants from 42 different families that are thought to be beneficial in thyroid dysfunction and 36 in vivo studies. These plants have generally been found to be effective in hypothyroidism or hyperthyroidism. As a result of literature reviews, it is determined that the leaves of plants are used for water extracts. It is thought that this review may shed some light on further research on the treatment of thyroid dysfunction with herbal medicines.

Anahtar Kelimeler: Tiroid; fitoterapi; hipotiroidizm; hipertiroidizm; bitkisel ilaç

Keywords: Thyroid; phytotherapy; hypothyroidism; hyperthyroidism; herbal medicine

Tiroid bezi, larinksin sonu ve trakeanın başlangıcının 2 tarafında sağda ve solda bulunan oldukça vasküler yapıya sahip bir bezdir.^{1,2} İki lobdan oluşan ve krikoid kıkırdağın hemen altında isthmusla orta hatta birbirine bağlanan tiroid bezi 15-20 gr ağırlığında olup, tiroid hormonlarını [triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4)] üretir, depolar ve salgılar.^{1,3} Vücudun birçok dokusunu etkileyen tiroid hormonları, kalp, mide, karaciğer ve sinir

sistemi gibi bazı organların gelişimini, olgunluk sürecini ve etkilerini kontrol ederken büyüme, gelişme ve metabolizma için de oldukça önem arz eder.⁴ Tiroid hormonları, dolaşımda proteinlere bağlı hâlde bulunup, az miktarda bulunan serbest formları ise biyolojik olarak aktif olanlardır (sT3, sT4). Vücuttaki tiroid hormonlarının düzeyi hipofizden salınan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (Şekil 1).¹

Correspondence: Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

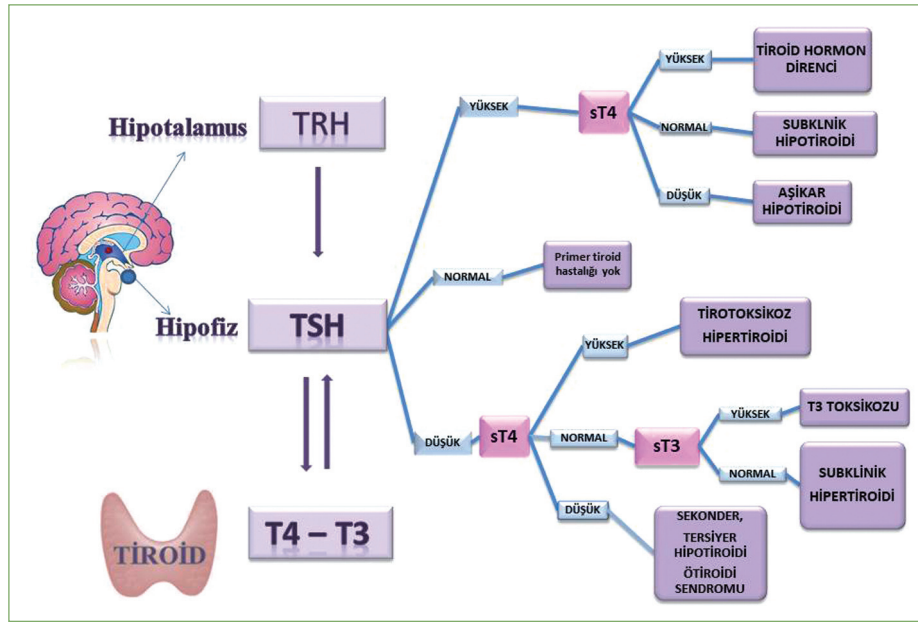
E-mail: ukoca@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 12 May 2020 **Received in revised form:** 25 Jun 2020 **Accepted:** 02 Jul 2020 **Available online:** 30 Apr 2021

2630-6425 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





ŞEKİL 1: Tiroid bezi-hormon ilişkisi ve tiroid fonksiyon bozukluklarının tiroid stimulan hormon düzeyine göre tanısı.

Tiroid hastalıkları, dünyada ve ülkemizde sık görülen hastalıklar arasında olmasına rağmen belirti ve bulguları çoğu hastada görülmediği veya çok belirgin olmadığı için uygun tanı, laboratuvar testlerinin kullanımıyla konulmalıdır.⁵ Tiroid fonksiyonları değerlendirilmesinde TSH tayini, uygun maliyetli ve hassas bir yaklaşımdır.⁶ Tiroid dışı hastalıkların varlığı, TSH'yi salgılayan hipofiz adenomları, tiroid hormon direnci ve test artefaktları anormal TSH değerlerine neden olabileceği için TSH'nin tek başına tarama testi olarak kullanılması yanıltıcı olabilmektedir. Bu sebeple tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde, genellikle TSH ile birlikte sT4 düzeyine de bakılmalıdır.⁷ Tiroid fonksiyon bozukluklarının TSH düzeyine göre tanısı Şekil 1'de şematize olarak verilmiştir.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Tiroid bezi fonksiyon bozukluklarına toplumumuzda ve tüm dünyada, özellikle kadınlarda çok rastlanmaktadır. Tiroid bozukluklarının prevalansı ve paterni etnik ve coğrafi faktörlere, özellikle de iyot alımına bağlıdır. Dünya nüfusunun neredeyse 1/3'ü iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamaktadır.⁸

Tiroid fonksiyon bozuklukları; hipotiroidizm, hipertiroidizm, ötiroid (basit, endemik, nontoksik)

guatr, tiroid nodülleri, tiroidit ve tiroid kanserleri olmak üzere geniş bir hastalık grubundan oluşmaktadır. Tiroid hormonu sentezlenmesi ve salgılanması aşamasındaki herhangi bir problem, bu hastalıkların nedeni olabilir. Kadınlarda gebelik esnasında da tiroid hastalıkları meydana gelebilir ve diabetes mellitustan sonra en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Kontrolsüz tiroid hastalıklarının, gebelikte birçok olumsuz etkisi vardır ve hem anne hem de bebek için tedavisinin eksiksiz yapılması gereklidir.⁹

Hipotiroidi, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli miktarda tiroid hormonunun, bez tarafından üretilmemesi olarak tanımlanır. Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda, erkeklerden daha sık görülür.¹⁰ Hipotiroidi, oluşma kaynağına göre primer ve sekonder olarak adlandırılır. **Primer hipotiroidi**; tiroid bezi kaynaklıdır. Nedenleri; iyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroidit, ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde meydana gelen bozukluklardır. **Sekonder hipotiroidi**; TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmiştir. Nedenleri; hipofiz tümörleri, ışın tedavisi, hipofiz cerrahisi, Sheehan sendromu, infiltratif hastalıklar olabilir. **Tersiyer hipotiroidi**; nadiren görülür. Hipotalamusta sentez edilen ve salınan tirotropin salını-

mını sağlayan hormonun yetersizliği sonucu meydana gelir.¹¹ **Subklinik hipotiroidi**; serbest T4'ün normal, TSH'nin yüksek olduğu durumlarda görülen hipotiroididir.¹⁰

En sık görülen hipotiroidi belirti ve bulguları; hâlsizlik, yorgunluk, unutkanlık, kilo alma, konuya yoğunlaşma zorluğu, saçlarda dökülme, cilt kuruluğu, seste kabalaşma, üşüme, kabızlık, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, kas sertliği, kas ağrıları, infertilite, karpal tünel sendromu, depresyon ve demanstr.^{10,11} Belirti ve bulgular, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişebilir. Kadınlarda menstrüel düzensizlik ve kısırlık görülürken, yenidoğan ve çocuklarda daha çok emme güçlüğü, letarji ve yorgunluk görülebilir.¹⁰

Tirotoksikoz: Serumdaki kanda serbest tiroid hormonunun çeşitli nedenlerle artması ve TSH'nin baskılanmasıyla görülen bir tablodur.

Hipertiroidi: Tiroid bezi tarafından, tiroid hormonunun fazla sentezlenmesi ve salgılanması sonucu oluşur.¹² Tiroid bezi dışındaki patolojilerden kaynaklanan durumlarda hipertiroidisiz tirotoksikozdan söz edilir. **Primer hipertiroidi**; toksik multinodüler guatr, toksik adenom, Graves hastalığı ve fonksiyonel tiroid karsinom metastazlarına bağlı olarak meydana gelebilir. **Sekonder hipertiroidi**; daha nadir görülmektedir. Nedenleri; TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna direnç sendromu, gestasyonel tirotoksikozdur. **Subklinik hipertiroidi**; serbest hormon düzeylerinin normal, TSH'nin düşük olduğu tabloya denir.¹¹

Hipertiroidin bulgu ve belirtileri; çarpıntı, yorgunluk, tremor, anksiyete, uyku bozukluğu, kilo kaybı, sıcağa karşı tahammülsüzlük, terleme ve su içme isteğinde artıştır.¹³

Guatr: Tiroid bezinin anormal büyümesi olarak tanımlanır. İyot alımında veya tiroid hormon sentezinin herhangi bir basamağındaki bozukluk sonucunda meydana gelen, tiroid bezindeki büyümeyle karakterize tablodur.¹⁴ Guatrlar, normal, azalmış veya artmış tiroid hormonu üretimiyle ilişkili olarak meydana gelebilmekte ve nedene bağlı olarak dağınık veya nodüler olabilmektedir.

Tiroid bezi büyümesinde nodül oluşumu yoksa ve hipertiroidi bulunmuyorsa **ötiroid (nontoksik) difüz guatr** olarak adlandırılır. Bu tabloya, aynı zamanda **basit guatr, kolloid ötiroid** de denilmektedir. Nontok-

sik difüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliği olmakla beraber, aşırı iyot alımı da guatr sebebi olabilmektedir. İyot eksikliği varlığında, tiroid bezinde yeterli tiroid hormonu sentezini sağlayabilmek için kompansatuar bir büyüme ortaya çıkmaktadır. Guatr, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir.¹⁵ Tiroid nodülü, tiroid hücrelerinin anormal bölgesel büyümesinden kaynaklanan, tiroid bezi içindeki belirgin bir lezyondur.¹⁶ Bir tiroid nodülü tespit edildiğinde, nodülün benign veya malign olup olmadığı, tiroid disfonksiyonuna neden olup olmadığı ve bazı semptomları yapıp yapmadığı araştırılmalıdır.

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit): Dünyada, iyotun yeterli bulunduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Tiroid epitel hücrelerinin apoptozunu içeren tiroid bezinin, otoimmün aracılı yıkımı nedeniyle klinik olarak kademeli tiroid yetersizliği, yaygın guatr oluşumu veya her ikisiyle karakterizedir.

Endemik Guatr: Bir bölgede tiroid dokusunun büyüme prevalansı %10'u aşığında veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inde guatr bulunduğu bu durum, endemik guatr olarak adlandırılmaktadır. Nedeni ise birkaç istisna dışında diyetle yeteri kadar iyot alınmamasıdır.¹

Tiroid Kanseri: En sık görülen endokrin sistem kanseridir. Tüm kanserler içinde tiroid kanseri %1'den az bir bölümü teşkil etmektedir.^{2,3} Yavaş seyir göstermeleri sebebiyle prognozları iyidir ve uygun şekilde tedavi edilirse normal yaşam sürdürülebilir. Tiroid kanserinde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, tiroid bezinde soliter veya dominant bir nodül olup olmaması, etnik köken, boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması, aile öyküsü, diyetle iyot eksikliği, daha önce var olan tiroid hastalıkları (nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi) gibi çeşitli faktörler tiroid kanseri gelişmesinde rol oynayabilmektedir.

Tiroid hormonlarının sentezi ve salınımındaki anomaliler, hem bazal metabolik oranın değişmesine hem de buna bağlı olarak farklı sağlık sorunlarını getirebildiği gibi özellikle uygun tedavi edilmeyen hipertiroidizm, çoğu zaman diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi sağlık problemlerini de beraberinde getirmektedir.¹⁷

Bu derlemede, kullanım amacına bağlı olarak tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler, literatürde yer alan etnobotanik ve etnofarmakolojik veriler incelenerek derlenmiştir (Tablo 1, Şekil 2). Çalışmamızda; PubMed, Scopus, Web of Science, Google Akademik, ResearchGate gibi arama motorları taranarak ve 1998-2020 yılları arasındaki verilerden yararlanılarak, 68 bitki incelenmiştir. Bu derlemenin amacı, ileride yapılacak yeni tiroid çalışmaları için halk tarafından kullanılan bitkiler hakkında fikir vermek ve yer verilen hayvan çalışmalarıyla klinik çalışmalar için zemin oluşturmaktır. Tabloda bitkinin familyası, Türkiye’de bilinen yerel ismi, etnobotanik kayıtlara ya da makalede geçen kullanılan kısmı, kullanım amacı, kullanılan fitoterapötik ya da farmasötik formu, çalışma varsa mevcut T3, T4, TSH üzerine farmakolojik etki; yükselme (↑) veya azalma (↓) verilmiştir.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILABİLECEK BİTKİLERİN KLİNİK ÇALIŞMA KANITLARI

Tiroid fonksiyon bozuklarının tedavisinde bitkilerle tedavi, halk tarafından sıklıkla kullanılmasına rağmen bu bitkilerle ilgili az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar *Aloe barbadensis*, *Anethum graveolens* ve *Rhodiola rosea* bitkileriyle gerçekleştirilmiştir.

***Aloe barbadensis*:** Çalışma, 9 ay boyunca günlük 50 mL *A. barbadensis* Miller meyve suyu (ABMJ) verilen, Hashimoto tiroiditi ile ilişkili subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda yapılmıştır. Çalışma sonucunda ABMJ’nin tiroid fonksiyonlarını düzenlediği ve tiroid iltihabı üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. ABMJ, T4 deiyodinasyonu inhibe ederek, T4’ün daha aktif T3’e dönüştürülmesi ihtiyacını azaltmış ve tiroid fonksiyonlarını düzenlemiştir.¹⁸

***Anethum graveolens*:** Beş yüz kırk yedi tiroid hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 100 g *A. graveolens*’in tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur. Tek başına *A. graveolens* kullanan hastalarda fT3 düzeyinde bir azalma ve nodül hacminde bir artış olduğunu, ortalama nodül hacminin kullanılan *A. graveolens* tüketimine bağlı olarak arttığını bil-

dirmektedir. *A. graveolens* kullanan hastalarda TSH düzeylerinde belirgin bir artış ve fT4 ile fT3 düzeylerinde belirgin bir düşüş tespit edilmiş ve tiroid hormonlarını azaltıcı etkisinin, bu bitkide bulunan flavonoidlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çünkü flavonoidlerin, tiroid hormonlarının sentezinde etkin rol oynayan iyodotironin deiyodinaz enziminin ya da tiroid peroksidaz enziminin aktivitesini azaltarak etki ettiği bilinmektedir. Aynı çalışmada *A. graveolens* 2 mekanizmayla tiroid nodülleri üzerindeki etkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Buna göre *A. graveolens* kullanımının azalttığı fT3 ve fT4 düzeylerinin, negatif “feedback” mekanizmasıyla TSH salınımını artırdığı, bu nedenle tiroid nodül hücrelerinin uyarılarak çoğaldığı belirtilmiştir. İkinci sebep olarak, *A. graveolens* kullanımının tiroid nodül hücrelerinin apoptozunu azaltabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak, *A. graveolens* kullanımının tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü ve tiroid nodüllerini etkilediği saptandığından çalışma yazarları, hipotiroidizm tanısı alan hastaların *A. graveolens* tüketmemesini önermiştir.¹⁹

***Rhodiola rosea*:** *R. rosea* ekstresi (RRE) depresyon ve yorgunluğu azaltmak, performansı artırmak, sinir sistemini uyarmak gibi etkilerinden dolayı geleneksel olarak kullanılmaktadır ve bu etkiler, bazı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.^{20,21} Depresyon, yorgunluk, düşük performans gibi özellikler hipotiroidizmin semptomları olduğu için RRE, farklılaştırılmış tiroid kanseri tedavisi gören hastalarda kısa süreli hipotiroidizm semptomları için uygun bir alternatif tedavi olarak önerilmiştir.²² Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, Faz 3 klinik çalışmada, hafif ve orta derecede depresyon tanısı alan 89 hastada RRE’nin antidepresif etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar, 3 gruba ayrılmış ve 6 hafta boyunca; 1. Grup plasebo alırken, 2. Grup 340 mg/gün RRE ve 3. Grup 680 mg/gün RRE tedavisi almıştır. Çalışma sonucunda, 340 veya 680 mg/gün dozlarında RRE tedavisi alan gruplarda genel depresyonda ve uykusuzluk, duygusal dengesizlik daha spesifik bulgularda önemli iyileşmeler gözlenirken, plasebo grubunda iyileşme gözlenmemiştir. Daha yüksek dozda (680 mg/gün) RRE tedavisi ek bir pozitif etki göstermiş ve bireylerin benlik saygısını önemli ölçüde artırmıştır. Çalışma sonucunda herhangi bir grupta yan etki bil-

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler.

Bitki adı ^(Referans no)	Familiya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Achyranthes aspera</i> Linn. ²⁶	Amaranthaceae	Çiçek	Hipotiroidizm	Sulu ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 7 gün süreyle 200 mg/kg doz ↑T3 ve ↑T4
<i>Aegle marmelose</i> Linn. ²⁷	Rutaceae	Yaprak	Hipertiroidizm	Sulu ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 20 gün süreyle 1 g doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Aesculus hippocastanum</i> Linn. ²⁸	Hippocastanaceae	-	-	Etanollü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 5 haftayla yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde ↓T4
<i>Alchemilla xanthochlora</i> Rothm. ²⁹	Rosaceae	-	-	-	-	Ratlarda yapılan deney: 10 mg/kg doz ↑Tiroksin
<i>Allium sativum</i> Linn. ^{30,31}	Alliaceae	Soğan	Hipertiroidizm	Sulu ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 15 gün süreyle 220 mg/kg doz <i>Trigonella foenum- graecum</i> etanolü tohum ekstresiyile 500 mg/kg doz <i>Allium sativum</i> ekstresi alındığında ↓T3 ve ↓T4
<i>Aloe barbadensis</i> Mill. ³²	Asphodelaceae	Yaprak	Hipertiroidizm	-	Einobotanik data: Bitkinin yapraklarının infüzyonu günde 2 kez hipertiroidizmin tedavisinde kullanılmaktadır.	-
<i>Aloe vera</i> Linn. ²⁷	Asphodelaceae	Yaprak	Hipertiroidizm	Sulu ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 15 gün süreyle 125 mg/kg doz ↓T3
<i>Althaea officinalis</i> Linn. ⁴	Malvaceae	-	Hipertiroidizm	Sulu ekstre	-	Tavuklarda yapılan deney: 42 gün süreyle 0,1 g/kg doz ↓T3 ve ↓TSH
<i>Anethum graveolens</i> Linn. ³³	Apiaceae	Toprak üstü kısım	Tiroid problemlerinde	Etanollü ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 30 gün süreyle 0, 50, 150, 300 mg/kg doz Gruplardan birinde ↓TSH
<i>Annona squamosa</i> Linn. ^{34,35}	Annonaceae	Tohum ve yaprak ^{35,36}	Hipertiroidizm	Metanollü ekstre ³⁵ Sulu ekstre ³⁶	-	Farelerde yapılan deney: 10 gün süreyle 200 mg/kg doz ³⁵ ↓T4 Farelerde yapılan deney: ³⁶ 8 gün süreyle 37,5, 75, 150 mg/kg doz ↓T3 ve ↓T4

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler (devamı).

Bitki adı ^(Referans no)	Familya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Apium graveolens</i> Linn. ^{36,37}	Apiaceae	Yaprak	Hipertiroidizmin dengelenmesinde	Ekstre	-	Ratlarda yapılan deneye göre hipertiroidizmin dengelenmesinde kullanılmakta.
<i>Arum elognatum</i> Steven. ³⁸	Araceae	Yaprak	Guatr	-	Etnobotanik data: Bingöl bölgesinde yapraklar haşlanıp yemek olarak tüketilmektedir.	-
<i>Avena sativa</i> Linn. ³²	Poaceae	-	Tiroid problemlerinde	-	Geleneksel kullanım: Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılmaktadır.	-
<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Pennell. ^{32,27}	Plantaginaceae	-	Hipotiroidizm	-	Geleneksel kullanım: Tedavide 7-10 gün boyunca günde 2 kez yarım bardak verilmektedir.	Farelerde yapılan deney: ²⁷ 15gün süreyle 200mg/kg doz ↑T4
<i>Bauhinia purpurea</i> Linn. ³⁹	Fabaceae	Kabuk	Hipotiroidizm	Etanolü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 20 gün süreyle 2,5 mg doz ↑T3 ve ↑T4
<i>Bauhinia variegata</i> Linn. ⁴⁰	Fabaceae	Yaprak	Hipotiroidizm	Etanolü ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 400 mg/kg doz ↓TSH 30 yerine
<i>Bidens pilosa</i> Linn. ⁴¹	Asteraceae	Yaprak ve kök	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da bitkinin yaprak ve köklerinin deoksijyonu tedavide kullanılmaktadır.	-
<i>Centaurium erythraea</i> Rafn. subsp. erythraea. ⁴²	Gentianaceae	Çiçek	Guatr	-	Etnobotanik data: Balıkesir, Gönen'de bitkinin çiçeklerinin infüzyonları dâhilten kullanılmaktadır.	-
<i>Clinacanthus nutans</i> (Burm. f.) Lindau. ⁴¹	Acanthaceae	-	Guatr	-	Etnobotanik data: Singapur'da guatr tedavisinde kullanılmaktadır.	-
<i>Coleus forskohlii</i> Willd. ⁴³	Lamiaceae	-	Hipotiroidizm	-	-	Anti-tiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı. Farelerde yapılan deney: 400 mg/kg doz ↓TSH
<i>Commiphora mukul</i> Hook. ^{40,44}	Burseraceae	Reçine	Hipotiroidizm	Etanolü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 400 mg/kg doz ↓TSH
<i>Convolvulus pluricaulis</i> Choisy. ⁴⁵	Convolvulaceae	Kök	Hipertiroidizm	Etanolü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 30 gün süreyle 0,4 mg/kg doz ↓T3

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler (devamı).

Bitki adı ^(Referans no)	Familiya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Costus pictus</i> D. Don. ^{46,47}	Costaceae	Yaprak	Hipotiroidizm	Melanollü Ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 45 gün süreyle 150 mg/kg doz ↑T3, ↑T4 ve ↑TSH
<i>Cotinus coggynia</i> Scop. ⁴⁸	Anacardiaceae	Yaprak	Guatr	-	Etnobotanik data: İstanbul, Çatalca'da dâhilen dekoksijon şeklinde kullanılmaktadır.	-
<i>Curcuma longa</i> Linn. ^{49,50}	Zingiberaceae	-	Hipotiroidizm	-	-	Ratlarda yapılan deneylere göre kurkumin kısa süreli hipotiroidizmde etkili.
<i>Embliba officinalis</i> Gaertn. ⁵¹	Euphorbiaceae	Meyve	Hipertiroidizm	Etanollü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 30 gün süreyle 250 mg/kg doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Ficus carica</i> Linn. ⁵²	Moraceae	-	Hipotiroidizm	Sulu ekstre	-	Antitiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı.
<i>Fucus ve Laminaria</i> species. ⁴³	Fucaceae Laminariaceae	-	Hipotiroidizm	-	-	Antitiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı.
<i>Fucus vesiculosus</i> Linn. ⁵³	Fucaceae	-	Hipotiroidizm	-	-	Antitiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı.
<i>Hemigraphis alternata</i> (Burm. f.) T. Anderson. ⁴¹	Acanthaceae	Tüm bitki	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da tedavide tüm bitkinin dekoksijyonu kullanılmaktadır.	-
<i>Juglans regia</i> Linn. ⁵⁴	Juglandaceae	Yaprak, meyve ve kabuk	Hipotiroidizm	Ekstre	-	Farelerde yapılan deney: Hem koruyucu hem de tedavi edici etki.
<i>Laurocerasus officinalis</i> Roemer. ^{55,56}	Rosaceae	Yaprak, tohum ve meyve	Guatr	-	Geleneksel kullanım: Giresun, Esenli'de guatr tedavisinde kullanılmaktadır.	-
<i>Leea indica</i> (Burm. f.) Merr. ⁴¹	Vitaceae	Yaprak ve kök	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da tedavide bitkinin yaprak ve kök kısımlarının dekoksijyonu kullanılmaktadır.	-
<i>Leonurus cardiaca</i> Linn. ⁵⁷	Lamiaceae	-	Hipertiroidizm	-	-	Antitiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı.

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler (devamı).

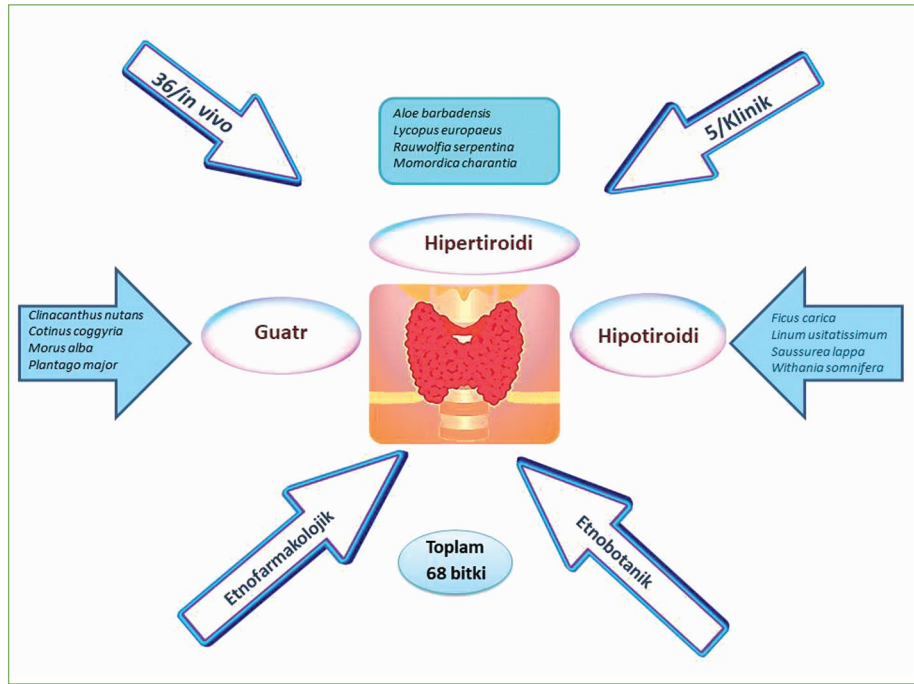
Bitki adı ^(Referans no)	Familiya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Linum usitatissimum</i> Linn. ⁵⁸	Liniaceae	Tohum	Hipotirodizm	-	Etnobotanik data: Hindistan'da tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılmaktadır.	-
<i>Lithospermum officinale</i> Linn. ^{59,60}	Boraginaceae	-	Hipertirodizm	Sulu ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 6 saat süreyle 20 mg/kg doz ↓T3
<i>Lycopus europaeus</i> Linn. ⁶¹	Lamiaceae	-	Hipertirodizm	Etanollü ekstre	-	Rat deneyleri sonucunda hipertirodizmde etkili olduğu bulunmuştur.
<i>Lycopus virginicus</i> Linn. ^{62,63}	Lamiaceae	-	Hipertirodizm	-	Homeopatik preparatlarda hipertirodizmi tedavi etmek için kullanılmaktadır.	-
<i>Malva neglecta</i> Wallr. ⁶⁴	Malvaceae	Yaprak	Guatr	-	Geleneksel kullanımı: Marmara Bölgesi'nde papatya ile beraber deoksizyon şeklinde hazırlanarak kullanılmaktadır.	-
<i>Mangifera indica</i> Linn. ⁶⁵	Anacardiaceae	-	Hipotirodizm	-	-	Antitiroid aktivite: Tiroid hormon seviyelerinin dengelenmesine yardımcı.
<i>Medicago sativa</i> Linn. ^{67,66}	Fabaceae	-	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Haik hekimliğinde tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılmaktadır.	-
<i>Melastoma malabathricum</i> Linn. ⁴¹	Melastomataceae	Kök	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da tedavi bitkinin köklerinin deoksizyonu kullanılmaktadır.	-
<i>Melissa officinalis</i> Linn. ^{57,67}	Lamiaceae	-	Hipertirodizm	Sulu ekstre	Geleneksel kullanımı: Hindistan'da tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılmaktadır.	Ratlarda yapılan sonucunda TSH'ı artırmıştır.
<i>Momordica charantia</i> Linn. ⁶⁸	Cucurbitaceae	-	Hipertirodizm	Alkollü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 15 gün süreyle 500 mg/kg doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Moringa oleifera</i> auct.non Lam. ^{57,69}	Moringaceae	Yaprak	Hipertirodizm	Ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 10 gün süreyle 175 mg doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Morus alba</i> Linn. ⁵⁸	Moraceae	Yaprak	Guatr	-	Etnobotanik data: Hindistan'da tedavi bitkinin 100 g yaprağı ve 5 g karabiberle gerekli miktarda suyla birlikte öğütüp, süzülerek kullanılmaktadır.	-

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler (devamı).

Bitki adı ^(Referans no)	Familiya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Ocimum sanctum</i> Linn. ⁵⁷	Lamiaceae	Yaprak	Hipertiroidizm	Ekstre	-	Erişkek farelere uygulanan <i>O. sanctum</i> 'ün yaprak ekstresi, sadece T4 konsantrasyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. ⁴³ Rat deneyleri sonucunda tiroid fonksiyonlarını düzenlediği bulunmuştur.
<i>Olea europaea</i> Linn. ^{70,71}	Oleaceae	Yaprak	Tiroid problemlerinde	Sulu ekstre	-	-
<i>Pereskia bleo</i> (Kunth) DC. ⁴¹	Cactaceae	Çiçek	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da tedavide bitkinin çiçek kısımlarının dekoksyonu kullanılmaktadır.	-
<i>Petroselinum crispum</i> Mill. ^{54,72}	Apiaceae	-	Hipertiroidizm	-	-	Rat deneyi sonucunda hipertiroidizme karşı etkil olmuştur.
<i>Phaseolus vulgaris</i> Linn. ⁷³	Fabaceae	Tohum	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: İtalya'da bitkinin tohum kısımları tiroid problemlerinde kullanılmaktadır.	-
<i>Phylla nodiflora</i> (L.) Greene. ⁴¹	Verbenaceae	Yaprak ve kök	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: Singapur'da tedavide bitkinin yaprak ve köklerinin dekoksyonu kullanılmaktadır.	-
<i>Piper betel</i> Linn. ⁷⁴	Piperaceae	Yaprak	Hipertiroidizm	Sulu ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 15 gün süreyle 0,1 g doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Pistia stratiotes</i> Linn. ⁵⁸	Araceae	Yaprak	-	-	Etnobotanik data: Hindistan'da tiroid bezinin şişmesini önlemek için macun şeklinde kullanılmaktadır.	-
<i>Plantago major</i> Linn. ⁷⁵	Plantaginaceae	Tüm bitki	Guatr	-	Geleneksel kullanım: Ordu'da tüm bitki guatr tedavisinde kullanılmaktadır.	-
<i>Ranunculus acris</i> Linn. ^{62,76}	Ranunculaceae	-	Hipotiroidizm	-	Geleneksel kullanım: Homeopatide hipotiroidizmin tedavisinde kullanılmaktadır.	-
<i>Rauwolfia serpentina</i> Linn. Benth. ex Kurz. ⁷⁷	Apocynaceae	Kök	Hipertiroidizm	Alkollü ekstre	-	Farelerde yapılan deney: 30 gün süreyle 2,5 mg doz ↓T3 ve ↓T4
<i>Sanguisorba minor</i> Scop. ssp. muricata Spach. Briq. ⁷⁸	Rosaceae	Yaprak	Guatr	-	Geleneksel kullanım: İsparta, Eğirdir bölgesinde yaprakların dekoksyonu hazırlanıp yemekten sonra dâhilen kullanılmaktadır.	-

TABLO 1: Tiroid bezi fonksiyon ve hormon değişiklikleri meydana getiren tıbbi bitkiler (devamı).

Bitki adı ^(Referans no)	Familiya	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kullanım şekli	Geleneksel kullanım	Farmakolojik etki
<i>Saussurea lappa</i> C.B. Clarke ^{63,79}	Asteraceae	Kök	Hipotiroidizm	Alkollü ekstre	Etnobotanik data Sivas, Gemerek'te tedavide bitkinin kaynatılıp suyu içilmektedir.	-
<i>Sida rhombifolia</i> Linn. ⁴⁰	Malvaceae	Yaprak ve kök	Tiroid problemlerinde	-	-	Koyunlarda yapılan deney sonucu tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanıldığı tespit edilmiştir.
<i>Trifolium pratense</i> Linn. ⁸⁰	Fabaceae	Çiçek	Tiroid problemlerinde	-	-	Fare ve ratlarda yapılan deney: 15 gün süreyle 0,11g/kg doz ↓T3ve ↓T4
<i>Trigonella foenum-graecum</i> Linn. ^{81,82}	Fabaceae	Tohum	Hipertiroidizm	Ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 28 gün süreyle 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda ↓T3ve ↓T4
<i>Urtica dioica</i> Linn. ^{83,84}	Urticaceae	-	Guatı ⁸³	Hydroalkolik ekstre	Etnobotanik data: Sivas, Gemerek'te tedavide bitkinin kaynatılıp suyu içilmektedir.	Ratlarda yapılan deney: 28 gün süreyle 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda ↓T3ve ↓T4
<i>Verbena officinalis</i> Linn. ⁷³	Verbenaceae	Toprak üstü kısımlar	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data: İtalya'da tedavide boyuna bir bezle 4-5 saat ya da 3 gün boyunca sarılarak kullanılmaktadır.	-
<i>Vicia faba</i> Linn. ⁵¹	Fabaceae	-	Tiroid problemlerinde	-	Etnobotanik data İtalya'da tedavide bitki un haline getirilerek kullanılmaktadır.	-
<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal. ^{57,69}	Solanaceae	Yaprak, kök, çiçek, tohum ve kabuk	Hipotiroidizm	Ekstre	-	Ratlarda yapılan deney: 20 gün süreyle 1,4 g doz ↑T3 ve ↑T4
<i>Yucca schidigera</i> Ortgies. ⁸⁵	Asparagaceae	Yaprak	-	Ekstre	-	Farelerde yapılan deney: ↑T3 ve ↓T4
<i>Zingiber officinalis</i> Rosc. ³²	Zingiberaceae	Rizom	Tiroid problemlerinde	-	Geleneksel kullanım: Zengin mineral içeriği ile tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanılmaktadır.	-



ŞEKİL 2: Tiroid fonksiyon bozukluklarında fitoterapötik seçenekler.

dirilmemiştir.²³ Genel anksiyete bozukluğu olan 10 hastada yapılan pilot çalışmada, 10 hafta 340 mg/gün RRE uygulaması Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeğinde anlamlı düşüşler meydana getirmiştir. Bu çalışma sonucunda, RRE kullanımına bağlı olarak hafif veya orta şiddette yan etki meydana gelmiştir ve bu yan etkiler, genellikle baş dönmesi ve ağız kuruluğudur.²⁴ Elli altı sağlıklı doktor üzerinde yapılan çift-kör, plasebo kontrollü, çaprazlama çalışmasında, 340 mg/gün RRE'nin gece nöbeti sırasında doktorların zihinsel performansı üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda RRE'nin, yorgunluk indekslerini (çağırışimsal düşünme, kısa süreli bellek ve diğer algılayıcı, bilişsel işlevler arasındaki konsantrasyonu) önemli ölçüde iyileştirdiği ve herhangi bir yan etki meydana getirmediği gösterilmiştir.²⁵

SEKONDER METABOLİTLER VE TİROİD ÜZERİNE ETKİLERİ

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm gibi tiroid fonksiyon bozuklukları, vücudun ana aktivitelerini ve metabolizmasını bozar. Bu nedenle hipotiroidizm ve hipertiroidizm tedavisinde, periferik dokulardaki tiroid hormon seviyesi normal seviyelere ulaştırılmalıdır.⁸⁶

Bitkilerin sekonder bileşiklerinin, tiroid hormonu seviyeleri üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁸⁷⁻⁸⁹ Tiroid bozukluklarını önlemek için antioksidanlar tavsiye edilmiştir (hipo/hipertiroidizm ve kanser).⁹⁰ Bitki antioksidanlarının dolaşımdaki T4 ve T3 seviyelerini önemli ölçüde artırdığı ve metimazole bağlı hipotiroidizm üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir.⁸⁸

Flavonoidler, tiroid fonksiyon bozukluklarında etkili olabileceği düşünülen diğer bir sekonder metabolit grubudur. Flavonoidler ve izoflavon grupları, tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid hormonlarının üretiminde değişikliklere neden olabilir.⁹¹⁻⁹⁴ *Myrcia uniflora* bitkisinden izole edilen mearnsitrin ve mirisitrin ile yapılan *in vitro* çalışmada, bu flavonoidlerin tiroid peroksidazı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bitkinin tüketiminin, hipotiroidizm ve guatr gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.⁹³ Flavonoidlerin tüketimi, serumdaki tiroid hormon seviyelerinin azalmasına ve sonuç olarak negatif “feedback” mekanizmasına bağlı olarak, TSH seviyelerinin artmasına neden olabilir. TSH'nin artması, tiroid üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olacak ve bu da bezde hiperplastik ve hipertrofik etkilere yol açarak, guatlara yol

açacaktır. Flavonoidler, deiyodinaz aktivitesini inhibe edebilir. Ferreira ve ark. baicalein, fisetin, kemferol, kateşin, morin, kuersetin, rutin ve biyokinin A flavonoidlerinin tiroid Tip 1 iyodotironin deiyodinaz aktivitesini inhibe ederek, antitiroid ajanlar olarak davranabileceğini göstermiştir.⁹⁵ Başka bir çalışmada, Da-Silva ve ark. flavonoidlerin Tip 2 deiyodinaz aktivitesini artırdığını, en büyük uyarıcı etkiye sahip olan kemferolün enzimatik aktiviteyi 10 kat artırdığını göstermiştir.⁹⁶

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon bozukluğu hastalıkları, tüm dünyada özellikle yaşlı hastalarda oldukça sıklıkla görülmektedir.^{97,98} Ülkemizde yapılan bir çalışmada 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri hastaların tiroid fonksiyonları ve epidemiyolojik özellikleri karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, tiroid fonksiyonları açısından 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile 65 yaş altı hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.⁹⁹ Tiroid fonksiyon bozuklukları tedavisinde hormonal tedavi, standart bir yaklaşım olmuştur. Hormonal tedavinin çeşitli yan etkileri ve prevalansı artan bu işlevsel bozuklukları ile mücadele ihtiyacı, bitkisel tedaviye yönelimi artırmıştır. Tiroid disfonksiyonunun tedavisine bitkisel yaklaşım, kolay erişilebilirliği, kullanım amacına göre etkili, güvenli, başka bir deyişle bilinen ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle popülerliği artarak devam etmektedir.

Bu derlemede, etnobotanik ve etnofarmakolojik, az sayıda da klinik çalışmalardan derlenen literatür bilgisi esas alınarak tiroid fonksiyon bozukluklarında başvuru olan 42 farklı familyadan 68 farklı bitkiye yer verilmiştir. Bu bitkiler alfabetik olarak; *Achyranthes aspera*, *Aegle marmelose*, *Aesculus hippocastanum*, *Alchemilla xanthochlora*, *Allium sativum*, *A. barbadensis*, *Aloe vera*, *Althaea officinalis*, *A. graveolens*, *Annona squamosa*, *Apium graveolens*, *Arum elognatum*, *Avena sativa*, *Bacopa monnieri*, *Bauhinia purpurea*, *Bauhinia variegata*, *Bidens pilosa*, *Centaurium erythraea*, *Clinacanthus nutans*, *Coleus forskohlii*, *Commiphora mukul*, *Convolvulus pluricaulis*, *Costus pictus*, *Cotinus coggyria*, *Curcuma longa*, *Embllica officinalis*, *Ficus carica*, *Fucus* ve *Laminaria sp.*, *Fucus vesiculosus*, *Hemigraphis al-*

ternata, *Juglans regia*, *Laurocerasus officinalis*, *Leea indica*, *Leonurus cardiaca*, *Linum usitatissimum*, *Lithospermum officinale*, *Lycopus europaeus*, *Lycopus virginicus*, *Malva neglecta*, *Mangifera indica*, *Medicago sativa*, *Melastoma malabathricum*, *Melissa officinalis*, *Momordica charantia*, *Moringa oleifera*, *Morus alba*, *Ocimum sanctum*, *Olea europaea*, *Pereskia bleo*, *Petroselinum crispum*, *Phaseolus vulgaris*, *Phylla nodiflora*, *Piper betel*, *Pistia stratiotes*, *Plantago major*, *Ranunculus acris*, *Rauwolfia serpentina*, *Sanguisorba minor*, *Saussurea lappa*, *Sida rhombifolia*, *Trifolium pratense*, *Trigonella foenum-graecum*, *Urtica dioica*, *Verbena officinalis*, *Vicia faba*, *Withania somnifera*, *Yucca schidigera* ve *Zingiber officinalis*'dir. Bu bitkilerin genellikle hipotiroidizm veya hipertiroidizmde etkili olduğu ve çoğu zaman yapraklarından su veya etanol ile hazırlanan ekstreleri şeklinde kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu derlemede yer alan ve tiroid hastalıkları üzerine etkileri araştırılan bu bitkilerin, en çok Fabaceae (7 bitki) ve Lamiaceae (6 bitki) familyalarına ait olduğu belirlenmiştir. Derlememizde bulunan 68 bitkinin, tiroid bezi fonksiyonlarına olan etkisinin incelendiği 36 hayvan çalışması Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 1'de bulunan diğer bilgiler, bitkilerin geleneksel kullanımına ve etnobotanik verilerine dayanmaktadır. Çalışmamızdaki bazı bitkilerin, ülkemizin Balıkesir, Bingöl, Giresun, Isparta, İstanbul, Ordu ve Sivas illerinde guatr tedavisinde kullanıldığı tespit edilmiştir. Ülkemizde guatr tedavisi için halk tarafından kullanılan bitkiler; *Arum elognatum*, *Centaurium erythraea* subsp. *erythraea*, *Cotinus coggyria*, *Laurocerasus officinalis*, *Plantago major* ve *Urtica dioica*'dir. Ayrıca ülkemizin Marmara Bölgesi'nde *Malva neglecta* bitkisinin papatya ile birlikte guatr tedavisinde kullanıldığı tespit edilmiştir. Derlememizde Hindistan, Singapur, İtalya gibi ülkelerde tiroid üzerine etkileri bulunan bitkilerin etnobotanik çalışmalarına yer verilmiştir. Literatür çalışmaları sonucunda, *Lycopus virginicus* bitkisinin hipertiroidizm ve *Ranunculus acris* bitkisinin hipotiroidizm tedavisinde homeopatik preparatların da kullanıldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda, *A. barbadensis*, *A. graveolens* ve *R. rosea* bitkilerinin tiroid fonksiyon bozukluklarında etkili olabileceğini gösteren 5 klinik çalışma ayrı başlık altında incelenmiştir. Bu klinik ça-

lışmalar, 3 bitkinin tiroid hastalıklarında bitkisel ilaç olarak kullanılabilmesi için iyi bir başlangıç olabileceğini önermekle birlikte, randomize plasebo kontrollü ve daha çok katılımcıyla yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ayrıca tiroid fonksiyon bozukluklarında etkili olabilecek bitki sekonder metabolitlerine de yer verilmiştir. Literatür incelemeleri sonucunda flavonoidlerin çeşitli mekanizmalarla tiroid fonksiyonlarını etkilediği tespit edilmiş ve bu mekanizmalar ayrı başlık altında incelenmiştir.

Bu çalışma, tiroid fonksiyon bozukluklarında yararlı olabilecek bitkilerin derlemesinin Türkiye’de yapılan ilk çalışması olması bakımından önem kazanmaktadır. Çalışmamız, tiroide ilgili yeni araştırmalara yol gösterecek ve tiroid fonksiyon bozukluğu hastalıklarının tedavisi için doğal farklı seçenekler sunacaktır. Bu derleme makalesi, ileride yapılacak yeni çalışmalar için araştırmacılara ülkemizde ve diğer ülkelerde tiroid hastalıklarında halk tarafından kullanılan bitkiler hakkında fikir verecektir. Derlememizde verilen hayvan çalışmaları ileride yapılacak yeni klinik çalışmalar için zemin oluşturacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gökşen Dilşat Durbilmez, Methiye Mancak Karakuş, Ufuk Koca Çalışkan; **Tasarım:** Gökşen Dilşat Durbilmez, Methiye Mancak Karakuş, Ufuk Koca Çalışkan; **Denetleme/Danışmanlık:** Ufuk Koca Çalışkan; **Kaynak Taraması:** Ufuk Koca Çalışkan; **Makalenin Yazımı:** Gökşen Dilşat Durbilmez, Methiye Mancak Karakuş, Ufuk Koca Çalışkan; **Eleştirel İnceleme:** Gökşen Dilşat Durbilmez, Methiye Mancak Karakuş, Ufuk Koca Çalışkan.

KAYNAKLAR

- Durgun Z, Yazıcı C, İnan AO. [Thyroid hormones and diseases]. Mediterranean Journal of Sport Science. 2019;2(1):28-40. [Link]
- İkiz AO. Tiroid ve paratiroid cerrahisi anatomisi. [Thyroid and parathyroid surgery anatomy]. Toprak M, editör. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. 7. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2011. p.13-23.
- Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. [Thyroid anatomy and surgical approach]. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2012;28(1):1-9. [Crossref]
- Roshangar F, Modaresi M, Toghyani M. Effect of Marshmallow's root extract on thyroid hormones in broilers. Res J Appl Sci Eng Technol. 2014;7(1):161-4. [Crossref]
- Carvalho GA, Perez CL, Ward LS. [The clinical use of thyroid function tests]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(3):193-204. [Crossref] [PubMed]
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(2):138-40. [Crossref] [PubMed]
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive summary of recommendations. J Endocrinol Invest. 2010;33(5 Suppl):51-6. [Crossref] [PubMed]
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009;30(4):376-408. [Crossref] [PubMed]
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2543-65. [Crossref] [PubMed]
- Derhem B. [Screening and approach to thyroid dysfunction in primary care]. Anadolu Güncel Tıp Derg. 2019;1(3):72-6. [Crossref]
- Sağlam F, Çakır B. [Clinical approach to thyroid diseases in primary health care]. Ankara Med J. 2012;12(3):136-9. [Crossref]
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;27;388(10047):906-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):277-92. [Crossref] [PubMed]
- Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E. [An investigation of the levels of antioxidants vitamins (A, E and C), selenium in serum and glutathione peroxidase (GSH-Px) in erythrocytes of goitre patient's]. Fırat Uni Med J Health Sci. 2006;20(4):277-80. [Link]
- Akarsu E, Alağöl F, Altay F, Uğur Altun B, Altunbaş H, Anıl C, et al. Ötiroid Diffüz Guatr. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 4. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.120-5.
- Üçler R. [The management of euthyroid nodular goiter]. Van Med J. 2014;21(2):123-8. [Link]
- Barrett KE, Brooks H, Boitano S, Barman S. The thyroid gland. Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2010. pp.290-315.

18. Metro D, Cernaro V, Papa M, Benvenega S. Marked improvement of thyroid function and autoimmunity by *Aloe barbadensis* miller juice in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018;11:18-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Altay M, Ateş İ, Kaplan Efe F, Karadağ İ. Does use of *Anethum graveolens* affected thyroid hormone levels and thyroid nodules? *Am J Ther*. 2017;24(5):e627-e9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Kelly GS. *Rhodiola rosea*: A possible plant adaptogen. *Altern Med Rev*. 2001;6(3):293-302. [[PubMed](#)]
21. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*: A phytomedicinal overview. *HerbalGram*. 2002;56:40-52. [[Link](#)]
22. Zubeldia JM, Nabi HA, Jiménez del Río M, Genovese J. Exploring new applications for *Rhodiola rosea*: Can we improve the quality of life of patients with short-term hypothyroidism induced by hormone withdrawal? *J Med Food*. 2010;13(6):1287-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A, et al. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry*. 2007;61(5):343-8. Erratum in: *Nord J Psychiatry*. 2007;61(6):503. [[PubMed](#)]
24. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):175-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielyan E, Wikman G, Wagner H, et al. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue—a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*. 2000;7(5):365-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Tahiliani P, Kar A. *Achyranthes aspera* elevates thyroid hormone levels and decreases hepatic lipid peroxidation in male rats. *J Ethnopharmacol*. 2000;71(3):527-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Kar A, Panda S, Bharti S. Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *J Ethnopharmacol*. 2002;81(2):281-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Avcı G, Küçük Kurt I, Kıpeli Akkol E, Yeşilada E. Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on obesity in mice fed a high fat diet. *Pharm Biol*. 2010;48(3):247-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Bahadır Acıkara Ö, Ergene Öz B, Saltan Işcan G. *Alchemilla xanthochlora* (Aslanpençesi). Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu I, Şener B, Köroğlu A, Yalçın FN, editörler. *FFD Monografileri- Bitkiler ve Etkileri*. 3. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2017. p.35-41.
30. Tahiliani P, Kar A. The combined effects of *Trigonella* and *Allium* extracts in the regulation of hyperthyroidism in rats. *Phytomedicine*. 2003;10(8):665-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Tahiliani P, Kar A. Mitigation of thyroxine-induced hyperglycaemia by two plant extracts. *Phytother Res*. 2003;17(3):294-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Shokri Z, Khoshbin M, Koochpayeh A, Abbasi N, Bahmani F, Rafieian-Kopaei M, et al. Thyroid diseases: Pathophysiology and new hopes in treatment with medicinal plants and natural antioxidants. *Int J Green Pharm*. 2018;12(3):473-82. [[Link](#)]
33. Idiz C, Aysan E, Elmas L, Bahadori F, Idiz UO. Effectiveness of *Anethum graveolens* L. on antioxidant status, thyroid function and histopathology. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(4):447-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Panda S, Kar A. *Annona squamosa* seed extract in the regulation of hyperthyroidism and lipid-peroxidation in mice: possible involvement of quercetin. *Phytomedicine*. 2007;14(12):799-805. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Panda S, Kar A. Possible amelioration of hyperthyroidism by the leaf extract of *Annona squamosa*. *Curr Sci*. 2003;84(11):1402-4. [[Link](#)]
36. Kooti W, Ahangarpour A, Ghasemiboroon M, Sadeghnezhadi S, Abbasi Z, Shanaki Z, et al. Effect of *Apium graveolens* leaf extract on serum level of thyroid hormones in male rat. *J Babol Univ Med Sci*. 2014;16(11):44-50. [[Crossref](#)]
37. Kooti W, Daraei N. A review of the antioxidant activity of celery (*Apium graveolens* L.). *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(4):1029-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Polat R, Selvi S, Çakılcıoğlu U, Acar M. [Investigations of ethnobotanical aspect of wild plants sold in Bingol (Turkey) local markets]. *Bio Di Con*. 2012;5(3):155-61. [[Link](#)]
39. Panda S, Kar A. *Withania somnifera* and *Bauhinia purpurea* in the regulation of circulating thyroid hormone concentrations in female mice. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(2):233-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Singha MB, Sarma T, Lahakar M. Effect of ethanolic extract of *Bauhinia variegata* and *Commiphora mukul* in regulating thyroid stimulating hormone in hypothyroidism induced albino wistar rats. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9(2-s):35-9. [[Link](#)]
41. Siew YY, Zareisedehizadeh S, Seetoh WG, Neo SY, Tan CH, Koh HL, et al. Ethnobotanical survey of usage of fresh medicinal plants in Singapore. *J Ethnopharmacol*. 2014;29;155(3):1450-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Tuzlaci E, Aymaz PE. Turkish folk medicinal plants, part IV: Gönen (Balıkesir). *Fitoterapia*. 2001;72(4):323-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Bove M. Botanical Insights into Autoimmune Thyroid Disease. *Integr Prac*. 2012; 6: 19. [[Link](#)]
44. Lather A, Gupta V, Bansal P, Sahu M, Sachdeva K, Ghaiye P. An ayurvedic polyherbal formulation kaishore guggulu: A review. *Int J Pharm Biol Arch*. 2011;2(1):497-503. [[Link](#)]
45. Agarwa P, Sharma B, Fatima A, Jain SK. An update on ayurvedic herb *convolvulus pluricaulis choisy*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(3):245-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Devi GMR. A comprehensive review on *Costus pictus* D. Don. *IJPSR*. 2019;10(7):3187-95. [[Link](#)]
47. Ashwini S, Bobby Z, Sridhar MG, Cleetus CC. Insulin plant (*Costus pictus*) extract restores thyroid hormone levels in experimental hypothyroidism. *Pharmacognosy Res*. 2017;9(1):51-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Ecevit Genç G, Özhatay, N. An Ethnobotanical study in Çatalca (European part of İstanbul) II. *Turk J Pharm Sci*. 2006;3(2):73-89. [[Link](#)]
49. Subudhi U, Das K, Paital B, Bhanja S, Chainy GB. Supplementation of curcumin and vitamin E enhances oxidative stress, but restores hepatic histoarchitecture in hypothyroid rats. *Life Sci*. 2009;13;84(11-12):372-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Araújo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(5):723-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Panda S, Kar A. Fruit extract of *Embilca officinalis* ameliorates hyperthyroidism and hepatic lipid peroxidation in mice. *Pharmazie*. 2003;58(10):753-5. [[PubMed](#)]
52. Saxena V, Dharamveer, Gupta R, Saraf SA. *Ficus carica* leaf extract in regulation of thyroidism using elisa technique. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(2):44-8. [[Link](#)]
53. Hameed RR, Atya KF, Mohameed MA. Role of *Fucus vesiculosus* L extract in the regulation of thyroid hormones status in adult male rabbits Kerbala. *J Pharm Sci*. 2014;7:67-84. [[Link](#)]
54. Avcı G, Erdoğan SM. [Efficacy of functional foods in thyroid dysfunction]. *Kocatepe Vet J*. 2017;10(4):331-6. [[Link](#)]
55. Karaköse M, Karaköse GÇ. Medicinal and aromatic plants of Esenli (Giresun) forest planning unit. *Int J Sec Metabolite*. 2017; 4(3, Special Issue 1):285-305. [[Crossref](#)]

56. Koyuncu O, Yaylacı OK, Tokur S. [A study on Geyve (Sakarya) and its environs in terms of ethnobotanical aspects]. *OT Sistematiik Botanik Dergisi*. 2009;16(1):123-42. [Link]
57. Bharthi V, Kavya N, Shubhashree MN, Bhat S. Herbal approach to management of thyroid disease-a review. *J Ayu Herb Med*. 2017;3(1):48-52. [Link]
58. Verma K, Jameel K. Studies on traditional treatment of thyroid by the tribals of Chitrakoot district, Uttar Pradesh. *Int J Sci Res*. 2014;3(10):1370-3. [Link]
59. Winterhoff H, Sourgens H, Kemper FH. Antihormonal effects of plant extracts. Pharmacodynamic effects of *Lithospermum officinale* on the thyroid gland of rats; comparison with the effects of iodide. *Horm Metab Res*. 1983;15(10):503-7. [Crossref] [PubMed]
60. Baczyńska B, Lityńska-Zajac M. Application of *Lithospermum officinale* L. in Early Bronze Age Medicine. *Veg Hist Archaeobot*. 2005;14(1):77-80. [Crossref]
61. Vonhoff C, Baumgartner A, Hegger M, Korte B, Biller A, Winterhoff H. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Life Sci*. 2006;78(10):1063-70. [Crossref] [PubMed]
62. Fleming T. *PDR for Herbal Medicines*. 2nd ed. New Jersey: Medical Economics Company; 2000.
63. Bucar F, Kartnig T. Flavone glucuronides of *Lycopus virginicus*. *Planta Med*. 1995;61(4):378-80. [Crossref] [PubMed]
64. Yeşilyurt EB, Şimşek I, Tuncel T, Akaydın G, Yeşilada E. [Plants used as folk medicine in some settlements of Marmara Region]. *Marmara Pharm J*. 2017;21:132-48. [Crossref]
65. Parmar HS, Kar A. Protective role of *mangifera indica*, *Cucumis melo* and *Citrullus vulgaris* peel extracts in chemically induced hypothyroidism. *Chem Biol Interact*. 2009;12;177(3):254-8. [Crossref] [PubMed]
66. Bora KS, Sharma A. Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: A review. *Pharm Biol*. 2011;49(2):211-20. [Crossref] [PubMed]
67. Sourgens H, Winterhoff H, Gumbinger HG, Kemper FH. Antihormonal Effects of Plant Extracts. *Planta Med*. 1982;45(6):78-86. [Crossref] [PubMed]
68. Panda S, Kar A. Excess Use of *Momordica charantia* Extract may not be safe with respect to thyroid function and lipid peroxidation. *Curr Sci*. 2000;79(2):2224. [Link]
69. Roshi M, Jyoti D, Nath TA. A Review of available literature and scientific studies on herbs conducted so far concerning thyroid disorders. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;6(7):1821-9. [Crossref]
70. Al-Qarawi AA, Al-Damegh MA, ElMougy SA. Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytother Res*. 2002;16(3):286-7. [Crossref] [PubMed]
71. Mekircha F, Chebab S, Gabbianelli R, Leghouchi E. The possible ameliorative effect of *Olea europaea* L. oil against deltamethrin-induced oxidative stress and alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adult female rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;161:374-82. [Crossref] [PubMed]
72. Agyare C, Appiah T, Boakye YD, Apenteng JA. *Petroselinum crispum*: A review. In: Kuete V, ed. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. 1st ed. Amsterdam: Academic Press; 2017. p.527-47. [Crossref]
73. Guarrera PM, Forti G, Marignoli S. Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *J Ethnopharmacol*. 2005;15;96(3):429-44. [Crossref] [PubMed]
74. Panda S, Kar A. Dual role of betel leaf extract on thyroid function in male mice. *Pharmacol Res*. 1998;38(6):493-6. [Crossref] [PubMed]
75. Gül V, Seçkin Dinler B. [Some medical and aromatic plants growing naturally in Kumru region (Ordu)]. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2016;11(1):146-56. [Link]
76. Lamoureux SL, Bourdôt GW. A review of the ecology and management of *Ranunculus acris* subsp. *acris* in pasture. *Weed Res*. 2007;47(6):461-71. [Crossref]
77. Panda S, Kar A. Regulation of hyperthyroidism by *Rauwolfia serpentina* root extract in mice. *Pharm Pharmacol Commun*. 2000;6(11):517-20. [Crossref]
78. Tuzlacı E, Erol MK. Turkish Folk Medicinal Plants. Part II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*. 1999;70(6):593-610. [Crossref]
79. Zahara K, Tabassum S, Sabir S, Arshad M, Qureshi R, Amjad MS, et al. A review of therapeutic potential of *Saussurea lappa*-an endangered plant from Himalaya. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7S1:S60-9. [Crossref] [PubMed]
80. World Health Organization. *Monographs on selected medicinal plants*. Volume 4. Geneva: WHO Press; 2009.
81. Panda S, Tahiliani P, Kar A. Inhibition of triiodothyronine production by fenugreek seed extract in mice and rats. *Pharmacol Res*. 1999;40(5):405-9. [Crossref] [PubMed]
82. Chaudhary S, Chaudhary PS, Chikara SK, Sharma MC, Iriti M. Review on Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) and its important secondary metabolite diosgenin. *Not Bot Horti Agrobo*. 2018;46(1):22-31. [Crossref]
83. Savran A, Baççı Y, Kargioğlu M. [Vernacular names and ethnobotanical aspects of some species in Gemerek (Sivas) and its vicinity]. *Afyon Kocatepe University Journal of Science*. 2009;8(1):313-21. [Link]
84. Aqababa H, Hosseini N, Hosseini E. The effect of *Urtica dioica* hydro-alcoholic extract on the plasma level of pituitary thyroid axis hormones and some of the liver enzymes in adult male wistar rat. *Journal of Animal Biology*. 2011;3(4):1-8. [Link]
85. Küçükkurt I, Akkol EK, Karabağ F, İnce S, Süntar I, Eryavuz A, et al. Determination of the regulatory properties of *Yucca schidigera* extracts on the biochemical parameters and plasma hormone levels associated with obesity. *Rev Bras Farmacogn*. 2016;26(2):246-50. [Crossref]
86. Mistry D, Atkin S, Atkinson H, Gunasekaran S, Sylvester D, Rigby AS, et al. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):384-7. [Crossref] [PubMed]
87. Berrougui H, Martín-Cordero C, Khalil A, Hmamouchi M, Ettiab A, Marhuenda E, et al. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seeds in isolated rat aorta. *Pharmacol Res*. 2006;54(2):150-7. [Crossref] [PubMed]
88. Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, Samuel AM. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. *Indian J Exp Biol*. 2002;40(6):735-8. [PubMed]
89. Parmar HS, Kar A. Medicinal values of fruit peels from *Citrus sinensis*, *Punica granatum*, and *Musa paradisiaca* with respect to alterations in tissue lipid peroxidation and serum concentration of glucose, insulin, and thyroid hormones. *J Med Food*. 2008;11(2):376-81. [Crossref] [PubMed]
90. Peepre K, Deshpandey U, Choudhary P. Role of antioxidants on thyroid hormones in wistar rats. *Int J Sci Res*. 2014;3(1):34-8. [Link]
91. Divi RL, Doerge DR. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem Res Toxicol*. 1996;9(1):16-23. [Crossref] [PubMed]
92. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*. 1997;15;54(10):1087-96. [Crossref] [PubMed]
93. Ferreira AC, Neto JC, da Silva AC, Kuster RM, Carvalho DP. Inhibition of thyroid peroxidase by *Myrcia uniflora* flavonoids. *Chem Res Toxicol*. 2006;19(3):351-5. [Crossref] [PubMed]

94. Hampl R, Ostatnikova D, Celec P, Putz Z, Lapcik O, Matucha P. Short-term effect of soy consumption on thyroid hormone levels and correlation with phytoestrogen level in healthy subjects. *Endocr Regul.* 2008;42(2-3):53-61. [\[PubMed\]](#)
95. Ferreira AC, Lisboa PC, Oliveira KJ, Lima LP, Barros IA, Carvalho DP. Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(7):913-7. [\[Crossref\]](#)
96. da-Silva WS, Harney JW, Kim BW, Li J, Bianco SD, Crescenzi A, et al. The small polyphenolic molecule kaempferol increases cellular energy expenditure and thyroid hormone activation. *Diabetes.* 2007;56(3):767-76. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. Khan A, Khan MA, Akhtar S. Thyroid disorders, etiology and prevalence. *J Med Sci.* 2002;2(2):89-94. [\[Crossref\]](#)
98. Farling PA. Thyroid disease. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):15-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
99. Öz Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Ünal OK, Akçalı Ü, et al. [Investigation of relationship between thyroid functions and age of the patients who are admitted to endocrinology out-patient clinic]. *J Uludag Uni Med.* 2011;37(2):67-70. [\[Link\]](#)