

Koçlarda İndometasin, Furosemid ve Prostaglandin F2 Alfa'nın Tiroid Hormon Düzeyleri Üzerine Etkileri

İzzet KARAHAN, İbrahim PİRİNÇÇİ, Ahmet ATEŞŞAHİN

Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 23119, Elazığ - TÜRKİYE

Ferit GÜRSU, Gürkan ÇIKIM

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 23119, Elazığ - TÜRKİYE

Osman GÜLER

Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, 23100, Elazığ - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.08.2001

Özet: Bu çalışma, indometasin, furosemid ve PGF2 α verilen koçlarda serum tiroid hormon düzeylerinde oluşan değişiklikleri araştırmak amacıyla yapıldı. Araştırmada yaklaşık 2 yaşında, 20 adet Akkaraman ırkı koçlar kullanıldı. Hayvanlara indometasin (3,0 mg/kg), furosemid (2,0 mg/kg) ve PGF2 α (0,1 mg/kg) kas içi yolla, tek doz ve birbirini takiben dört günlük doz şeklinde verildi. İlaç uygulamalarını takiben belirli zamanlarda kan örnekleri alındı. Bu örneklerde serum serbest-total triiodotironin ve tiroksin (T3 ve T4) düzeyleri hormon otoanalizör cihazında belirlendi.

Tek doz ve birbirini takip eden dört günlük doz şeklinde PGF2 α verilen koçlarda serum serbest T3 ve T4 düzeyleri ortalamalarının kontrol grubuna göre azaldığı, buna karşın indometasin verilen hayvanlarda ise arttığı belirlendi. Diğer yandan, total T3 ve T4 düzeyleri ortalamalarının furosemid veya PGF2 α verilen koçlarda arttığı, indometasin verilen hayvanlarda ise değişmediği tespit edildi. Sonuç olarak, indometasin, furosemid ve PGF2 α 'nın koçlarda tiroid hormon düzeyleri üzerine etkili olabilecekleri kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Prostaglandin F2 alfa, Furosemid, Indometasin, Tiroid Hormonları

The Effects of Indomethacin, Furosemide and Prostaglandin F2 alpha on Thyroid Hormone Levels in Rams

Abstract: This study was carried out to investigate the changes occurring in the levels of serum thyroid hormone in rams given indomethacin, furosemide and PGF2 α . In the study, 20 Akkaraman rams, approximately 2 years old were used. Indomethacin (3.0 mg/kg), furosemide (2.0 mg/kg) and PGF2 α (0.1 mg/kg) were intramuscularly given to the animals in one dose and repeated for four consecutive days. Blood samples were collected after drug administrations. Free-total thyriodothyronine and thyroxine (T3 and T4) levels were determined using a hormone autoanalyser.

Serum free T3 and T4 levels in rams given PGF2 α were found to have fallen compared to the control group and found to have increased in rams given indomethacin. On the other hand, it was established that serum total T3 and T4 levels increased in the rams given furosemide or PGF2 α , but total T3 and T4 levels did not change in the animals given indomethacin. In conclusion, indomethacin, furosemide and PGF2 α were found to have an effect on the levels of serum thyroid hormones in the rams.

Key Words: Prostaglandin F2 alpha, Furosemide, Indomethacin, Thyroid Hormones

Giriş

İndometasin, furosemid ve prostaglandinler (özellikle PGF2 α) beşeri ve veteriner hekimliğinde değişik amaçlarla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların vücuttaki etkilerinde prostaglandinlerin doğrudan veya dolaylı olarak rolleri vardır (1-3). Tiroid hormonları ise çoğu hücrelerin gelişmesi ve normal çalışması için gereklidir. Bu hormonların hayvanlarda büyüme, gelişme, enerji ve

verim metabolizmaları üzerine etkileri vardır. Tiroid hormonlarının eksikliğinde hücre metabolizması yavaşlarken, fazlalığında ise artış gösterir (4-6).

Tirotropin (TSH) hipofiz ön lobundan salgılanan ve tiroid bezinden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) salıverilmesini düzenleyen hormondur. Bu hormon tiroid follikül hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive eder; bunun sonucunda adenilat siklaz ve siklik AMP

oluşumunu arttırarak etkisini gösterir (3,7). Deney hayvanlarına verildiğinde tiroid bezinde kan akımını arttırarak, birkaç dakika içinde tiroid hormonlarının salıverilmesini arttırdığı gösterilmiştir (7-10).

Tiroid bezinin fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde serumdaki tiroid hormonlarının serbest ve total konsantrasyonları ölçülür. İnsan ve hayvanlarda serumda düşük veya yüksek T3 ve T4 değerlerinin sebepleri arasında tiroid bezinin fonksiyonel bozuklukları ve hastalıkları bulunması yanında, tiroid bezine bağlı olmayan (eutiroidal hastalık sendromu) olaylarda ve bazı ilaç uygulamalarında da tiroid hormon düzeyleri değişebilmektedir (5,8,11,12). Yapılan araştırmalarda çeşitli mekanizmalara bağlı olarak prostaglandinlerin (13-19), ağrı kesici-yanğı giderici ilaçların (10,23-26) ve diüretiklerden bilhassa furosemidin (2,20-23) tiroid hormon düzeylerini etkileyebildikleri bildirilmektedir.

Bu çalışmada, indometasin, furosemid ve PGF2 α verilen koçlarda serbest ve total triiyodotrionin (ST3 ve TT3) ile tiroksin (ST4 ve TT4) düzeylerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan Materyali ve Deneme Grupları : Bu çalışmada, ortalama 2 yaşında, 40-50 kg ağırlıklarında 20 adet Akkaraman ırkı koç kullanıldı. Uygulama yapılan koçlar, her grupta 5 hayvan olacak şekilde gruplandırıldı. Bu gruplar birisi kontrol, diğerleri deneme grupları şeklinde ayrıldı.

1. Grup : (Kontrol) İzotonik sodyum klorür kas içi yolla uygulandı.
2. Grup : PGF2 α 0,1 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.
3. Grup : Furosemid 2,0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.
4. Grup : İndometasin 3,0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

İlaç Uygulamaları ve Kan Örneklerinin Alınması : Uygulamalarda ilaç olarak 5 mg/ml'lik PGF2 α prometamin tuzu (Upjohn-Eczacıbaşı), 40 mg/ml'lik furosemid (Sigma), 60 mg/ml'lik indometasin (Sigma), ve

% 0.9'luk sodyum klorür (Eczacıbaşı) çözeltileri kullanıldı. İlaç verilecek hayvanlar 24 saat önceden kapalı bir yerde dinlenmeye alındı. Kontrol ve deneme gruplarına ilaçların uygulanması tek doz ve birbirini takiben dört günlük doz şeklinde yapıldı. Tek doz ve dört günlük uygulamalardan sonra 2, 4, 8 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıkartıldı ve analizler yapılcaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Tiroid Hormon Düzeylerinin Belirlenmesi : Derin dondurucudan alınan serum örnekleri oda sıcaklığında bir süre bekletildi ve hafifçe sallanarak homojen hale getirildi. Serum örneklerinde tiroid hormon düzeyleri otoanalizör cihazıyla (ACS-180, CIBA Corning Diagnostics) uygun test kitleri (LIASION, Byk-Sangtec Diagnostica) kullanılarak Aral (11) tarafından bildirilen standart immunoluminometrik metotla belirlendi.

İstatiksel Uygulamalar : Araştırmada elde edilen sonuçlar istatiksel olarak Stat Wiew TM 512 bilgisayar programında "t" testiyle değerlendirildi.

Bulgular

Kontrol grubu ve deneme gruplarındaki serum tiroid hormon düzeylerinin ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. Tek ve dört günlük doz şeklinde indometasin, furosemid ve PGF2 α verilen koçlarda serum ST3, TT3, ST4 ve TT4 düzeylerinin zamana göre değişimi sırasıyla Tablo 2, 3, 4 ve 5'te sunulmuştur.

Tablolar incelendiğinde, tek doz ve dört günlük doz şeklinde indometasin verilen grupta serum ST3 ve ST4 düzeylerinin genel olarak kontrol grubuna göre arttığı; buna karşın furosemid verilen grupta ise tek doz uygulamasını takiben (I. Günde) ST3 düzeylerinin genelde azaldığı, ST4 düzeylerinin ise arttığı, fakat dört günlük doz uygulamasını takiben (IV. günde) hem ST3 ve hem de ST4 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; diğer yandan PGF2 α uygulanan grupta hem I., hem de IV. günlerde serum ST3 ve ST4 düzeylerinin genel olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi. Total T3 ve T4 düzeylerinin ise indometasin verilen grupta pek fazla değişmediği, furosemid ve PGF2 α verilen gruplarda ise tek doz ve dört günlük doz uygulamalarını takiben kontrol grubuna göre arttığı tespit edildi.

Uygulama >> KONTROL	İNDOMETASİN (3,0 mg/kg)		FUROSEMİD (2,0 mg/kg)		PGF2 α (0,1 mg/kg)		
	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	
Serbest T 3 (pg/mL)	3,08 $\pm 0,40$	3,31 $\pm 0,07$	3,39 $\pm 0,63$	2,84 $\pm 0,23$	3,50 $\pm 0,23$	2,72 $\pm 0,09$	2,97 $\pm 0,08$
Total T 3 (ng/mL)	0,86 $\pm 0,15$	0,80 $\pm 0,04$	0,88 $\pm 0,02$	0,92 $\pm 0,09$	0,93 $\pm 0,06$	1,02 $\pm 0,05$	1,08 $\pm 0,08$
Serbest T 4 (ng/dL)	1,23 $\pm 0,25$	1,50 $\pm 0,03$	1,33 $\pm 0,17$	1,31 $\pm 0,16$	1,61 $\pm 0,14$	0,93 $\pm 0,09$	1,03 $\pm 0,06$
Total T 4 (μ g/dL)	4,02 $\pm 0,33$	4,02 $\pm 0,31$	4,04 $\pm 0,10$	4,95 $\pm 0,52$	5,49 $\pm 0,28$	4,82 $\pm 0,22$	4,10 $\pm 0,26$

Tablo 1. Tek Doz ve Dört Günlük Doz Şeklinde PGF2 α , Furosemid ve İndometasin Verilen Gruplarda Ortalama Serbest ve Total T3 ile T4 Düzeyleri.

Uygulama >> Zaman Saat	İNDOMETASİN (3,0 mg/kg)		FUROSEMİD (2,0 mg/kg)		PGF2 α (0,1 mg/kg)	
	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN
2	3,44 $\pm 0,33$	4,04 $\pm 0,45$	2,88 $\pm 0,24$	3,96 $\pm 0,33$	2,89 $\pm 0,24$	2,98 $\pm 0,18$
4	3,15 $\pm 0,30$	3,14 $\pm 0,27$	2,93 $\pm 0,18$	3,76 $\pm 0,15$	2,53 $\pm 0,30$	2,98 $\pm 0,27$
8	3,40 $\pm 0,27$	3,76 $\pm 0,42$	3,05 $\pm 0,30$	2,95 $\pm 0,20$	2,58 $\pm 0,25$	3,15 $\pm 0,30$
24	3,26 $\pm 0,40$	2,63 $\pm 0,20$	2,52 $\pm 0,20$	3,32 $\pm 0,25$	2,90 $\pm 0,18$	2,78 $\pm 0,16$

Tablo 2. Tek Doz ve Dört Günlük Doz Şeklinde PGF2 α , Furosemid ve İndometasin Verilen Gruplarda Serbest T3 (pg/mL) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

Uygulama >> Zaman Saat	İNDOMETASİN (3,0 mg/kg)		FUROSEMİD (2,0 mg/kg)		PGF2 α (0,1 mg/kg)	
	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN
2	0,79 $\pm 0,08$	0,86 $\pm 0,08$	1,18 $\pm 0,24$	1,06 $\pm 0,27$	1,05 $\pm 0,33$	1,27 $\pm 0,30$
4	0,73 $\pm 0,15$	0,88 $\pm 0,12$	0,83 $\pm 0,21$	0,99 $\pm 0,28$	0,96 $\pm 0,30$	1,03 $\pm 0,25$
8	0,76 $\pm 0,17$	0,89 $\pm 0,14$	0,81 $\pm 0,15$	0,77 $\pm 0,20$	1,05 $\pm 0,26$	1,14 $\pm 0,16$
24	0,90 $\pm 0,20$	0,88 $\pm 0,15$	0,88 $\pm 0,18$	0,92 $\pm 0,25$	1,01 $\pm 0,18$	0,88 $\pm 0,12$

Tablo 3. Tek Doz ve Dört Günlük Doz Şeklinde PGF2 α , Furosemid ve İndometasin Verilen Gruplarda Total T3 (ng/mL) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

Uygulama >> Zaman Saat	İNDOMETASİN (3,0 mg/kg)		FUROSEMİD (2,0 mg/kg)		PGF2 α (0,1 mg/kg)	
	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN
2	1,55 $\pm 0,15$	1,55 $\pm 0,20$	1,24 $\pm 0,16$	1,79 $\pm 0,20$	1,18 $\pm 0,15$	1,06 $\pm 0,18$
4	1,47 $\pm 0,08$	1,36 $\pm 0,18$	1,11 $\pm 0,28$	1,61 $\pm 0,25$	0,85 $\pm 0,20$	1,08 $\pm 0,10$
8	1,52 $\pm 0,27$	1,28 $\pm 0,24$	1,46 $\pm 0,20$	1,47 $\pm 0,18$	0,89 $\pm 0,08$	1,04 $\pm 0,12$
24	1,46 $\pm 0,15$	1,13 $\pm 0,10$	1,42 $\pm 0,15$	1,56 $\pm 0,18$	0,80 $\pm 0,10$	0,95 $\pm 0,12$

Tablo 4. Tek Doz ve Dört Günlük Doz Şeklinde PGF2 α . Furosemid ve İndometasin Verilen Gruplarda Serbest T4 (ng/dL) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

Uygulama >> Zaman Saat	İNDOMETASİN (3,0 mg/kg)		FUROSEMİD (2,0 mg/kg)		PGF2 α (0,1 mg/kg)	
	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN	I. GÜN	IV. GÜN
2	4,80 $\pm 0,40$	4,10 $\pm 0,45$	6,35 $\pm 0,55$	6,30 $\pm 0,33$	5,40 $\pm 0,28$	4,70 $\pm 0,50$
4	3,40 $\pm 0,35$	4,10 $\pm 0,36$	3,90 $\pm 0,48$	5,15 $\pm 0,28$	4,40 $\pm 0,18$	4,30 $\pm 0,48$
8	3,70 $\pm 0,28$	4,20 $\pm 0,33$	4,45 $\pm 0,45$	5,10 $\pm 0,25$	4,90 $\pm 0,20$	3,90 $\pm 0,38$
24	4,20 $\pm 0,40$	3,75 $\pm 0,25$	5,10 $\pm 0,50$	5,40 $\pm 0,30$	4,60 $\pm 0,25$	3,50 $\pm 0,35$

Tablo 5. Tek Doz ve Dört Günlük Doz Şeklinde PGF2 α . Furosemid ve İndometasin Verilen Gruplarda Total T4 (μ g/dL) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

Tek doz şeklinde yapılan uygulamalarda ST3 ve ST4 düzeyleri yönünden indometasin verilen grup ile PGF2 α verilen grup arasındaki farkın önemli ($p < 0,01$); ST3 düzeyleri yönünden indometasin verilen grup ile furosemid verilen grup, TT4 düzeyleri yönünden indometasin verilen grup ile furosemid verilen grup ve indometasin verilen grup ile PGF2 α verilen grup arasındaki farkın önem derecesinin ($p < 0,05$) düşük olduğu belirlendi. Diğer yandan, dört günlük doz şeklinde yapılan uygulamalarda ise ST4 düzeyleri yönünden furosemid verilen grup ile PGF2 α verilen grup arasındaki farkın önemli ($p < 0,01$); indometasin verilen grup ile furosemid verilen grup ve indometasin verilen grup ile PGF2 α verilen grup arasındaki farkın, ayrıca TT4 düzeyleri yönünden indometasin verilen grup ile PGF2 α verilen grup arasındaki farkın önem derecesinin ($p < 0,05$) düşük olduğu görüldü.

Tartışma

Tiroid hormonları tiroid bezinden salgılanan ve canlılarda büyüme, gelişme, enerji ile verim metabolizmalarında önemli görevleri olan maddelerdir. İnsan ve hayvanlarda serbest ve bağlı tiroid hormon düzeylerine göre tiroid bezinin fonksiyonları hakkında fikir edinilebilir. Genel olarak T4'ün % 0,03'ü, T3'ün ise % 0,3'ü serbest halde bulunurlar ve bunlar fizyolojik olarak aktifdirler (5,6).

İndometasin ağrı kesici-yanğı giderici, furosemid ise diüretik amaçlarla yaygın olarak kullanılan maddelerdir. İndometasin ve benzeri ilaçların prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak bir çok etkilerinin olduğu bilinmektedir (6,14,23,25). Furosemidin diüretik etkisinin oluşmasında ise böbreklerde özellikle prostasiklin ve PGE2 gibi prostanooidlerin sentezini

arttırması da önemli rol oynar (3,21,22). Yapılan çalışmalarda indometasin ve benzeri maddeler yanında, furosemidin de serum tiroid hormonları düzeylerinde değişiklikler oluşturdukları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda (9,10,12,14,23-26) değişik hayvan türlerinde indometasin ile diklofenak sodyum, meklofenamik asit, fenklofenak, diklofenak sodyum, fenilbutazon, ibuprofen ve parasetamol gibi benzer etkiye sahip ilaçların total T3 ve T4 düzeylerini azalttıkları, buna karşın T3 ve T4'ün plazma proteinlerine bağlanmalarını inhibe ederek, serbest T3 ve T4 düzeylerini arttırdıkları bildirilmektedir. Diğer yandan yapılan başka çalışmalarda insan ve hayvanlarda furosemidin verilmesi sonucunda serum ST3 ve ST4 düzeylerinin değişmediği, ama bunların total düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (2,20-23). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, indometasin verilen koçlarda ST3 ve ST4 düzeylerinin arttığı, TT3 ve TT4 düzeylerinin değişmediği veya hafifçe azaldığı; furosemid verilen koçlarda ise, hem TT3 ve TT4, hem de ST4 düzeylerinin arttığı, yalnızca bir günlük uygulamadan sonra ST3 düzeylerinin hafifçe azaldığı belirlendi. Bu sonuçlar, indometasinin total tiroid hormonları düzeyleri üzerine etkili olmadığını, buna karşın furosemidin ise uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve her iki ilacın da T3 ve T4'ün plazma proteinlerine bağlanmasını azaltabileceğini göstermektedir.

Prostaglandinlerin tiroid bezi fonksiyonlarında rol oynadıkları bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. TSH'nin etkisinin tiroid bezinde adenilat siklazı uyararak siklik AMP düzeyini arttırmasına bağlı olduğu ve bunun sonucunda tiroid bezinde prostaglandinlerin biyosentezini arttırdığı gösterilmiştir (7,8,10). Diğer yandan prostaglandinlerin bir kısmının ise tiroid hormonlarının salıverilmesinde, siklik AMP'nin oluşumundan sonraki bir

safhada etkili olduğu ileri sürülmektedir (4,7,18,25). Ayrıca hipertiroidili hastalarda yerel olarak tiroid bezi ve çevre dokularda kan akımının artmasına bağlı olarak prostaglandin sentezinin arttığı belirlenmiştir (4,8,18). Yapılan bazı çalışmalarda başta PGF2 α ve diğer bazı prostaglandinlerin değişik hayvan türlerinde tiroid aktivitesi ve tiroid bezinden hormon salıverilmesi üzerinde uyarıcı etkiye sahip oldukları bildirilmektedir (1,13,16,17). Abdel-Wahap ve ark. (13) prostaglandinlerin deve ve tavşanlarda tiroid aktivitesini arttırdığını ve özellikle PGE1'in diğerlerine göre daha etkili olduğunu belirlemişlerdir. Abdo ve ark. (1) da koyunlarda PGF2 α 'nın tiroid ve tirotropik hormonların düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan Grinzhevskaja ve ark. (16) PGF2 α 'nın farelerde serum T3 ve T4 düzeylerini arttırdığını, PGE2'nin ise etkili olmadığını yada azalttığını belirlemişlerdir. Jonderko ve ark. (17) da insanlarda PGE1'in T3, T4 ve TSH salınımı üzerinde etkili olmadığını bildirmekte dirler. Tablolar incelendiğinde yapılan bu çalışmada koçlara PGF2 α verildiğinde TT3 ve TT4 düzeylerinin hem tek doz, hem de dört günlük doz uygulamasını takiben arttığı, buna karşın ST3 ve ST4 düzeylerinin azaldığı görüldü. Bu durum PGF2 α 'nın tiroid hormonları salıverilmesinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve T3 ile T4'ün plazma proteinlerine bağlanmasını arttırdığını göstermektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; koçlarda indometasinin sadece tiroid hormonlarının serbest düzeylerini arttırdığı, buna karşın PGF2 α ile furosemidin ise tiroid aktivitesi ve tiroid bezinden hormon salıverilmesi üzerine etkili oldukları, bu nedenle sözkonusu maddelerin ilaç olarak tedavide kullanılmaları halinde bu durumun dikkate alınması görüşüne varıldı.

Kaynaklar

1. Abdo, M.S., Tayeb, I.B., Manna, M.M., Tayeb, F.A., Ibrahim, M.M., El-Tayeb, I.B., El-Manna, M.M., El-Tayeb, F.A.: Effects of Prostaglandin F2 Alpha on Blood Constituents and Certain Hormones in Najdi Sheeps. Zbl. Veterinärmed. 1979; 26A, 9: 704-708.
2. Newnham, H.H., Hamblin, P.S., Long, F., Lim, C.F., Topliss, D.J., Stockigt, J.R.: Effect of Oral Frusemide on Diagnostic Indices of Thyroid Function. Clin. Endocrinol. 1987; 26 (4): 423-431.
3. Bygdeman, M.: Prostaglandins Analogues and Their Uses. Bail. Clin. Obs. Gyn. 1992; 6 (4): 893-903.
4. Stockigt, J.R.: Thyroid Diseases. Med. J. Australia. 1993; 158 (11): 770-774.
5. Turgut, K.: Endokrin ve Metabolik Hastalıklar ve Testleri, Bl. 11. "Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis." S. Ü. Veteriner Fakültesi. Konya. s: 369-407. 1995.
6. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L.: "Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics." Bailliere Tindall, W.B. Saunders, London. 1992.

7. Haye, B., Champion, S., Jacquemin, C.: Control by TSH of A Phospholipase Activity, A Limiting Factor in the Biosynthesis of Prostaglandins in the Thyroid. *FEBS Lett.* 1973; 30 (3): 253-260.
8. Kayhan, E., Ok, E., Sözüer, E., Kerek, M.: Hipertiroidili Hastalarda Tıbbi Tedavi Öncesi ve Sonrası Prostaglandin E2 ve I2 Değişiklikleri. *Tr. J. Surgery.* 2000; 16 (4): 234-239.
9. Lim, C.F., Loidl, N.M., Kennedy, J.A., Topliss, D.J., Stockigt, J.R.: Effect of Loop Diuretics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Thyrotropin Release by Rat Anterior Pituitary Cells In Vitro. *Metabolism.* 1995; 44 (8): 1008-1012.
10. Morris, D.D., Garcia, M.: Thyroid-Stimulating Hormone: Response Test in Healthy Horses and Effect of Phenylbutazone on Equine Thyroid Hormones. *Am. J. Vet. Res.* 1983; 44 (3): 503-507.
11. Aral, İ.: Elazığ İli İçin Tiroid Hormonlarının Normal Düzeylerinin Tespiti. "Yüksek Lisans Tezi." F.Ü. Sağ. Bil. Enst. Elazığ, 2000.
12. Clarck, W.G., Brater, D.C., Johnson, A.R.: Thyroid Hormones and Antithyroid Drugs, "Goth's Medical Pharmacology." C.V. Mosby Company, Missouri. p: 557-566. 1988.
13. Abdel-Wahab, M.F., Abdo, M.S., Farahat, A.A., Megahed, Y.M.: Further Studies on Prostaglandins. III. Effect of Prostaglandins on Thyroid Activity as Assessed by I¹²⁵I. *Endokrinologie.* 1975; 64 (3): 323-328.
14. Boeynames, J.M., Sande, J.V., Dumont, J.E.: Blocking of Dog Thyroid Secretion In Vitro by Inhibitors of Prostaglandin Synthesis. *Biochem. Pharm.* 1975; 24 (13-14): 1333-1337.
15. Cabello, G., Care, A.D., Michel, M.C., Barlet, J.P.: The Effect of Prostaglandin E2 on Thyroidal Secretion of Hormonal Iodine in the Pig. *Ann. Rech. Vét.* 1976; 7 (2): 173-175.
16. Grinzhevskaja, S.N., Gordienko, V.M., Stetsenko, M.A., Ptitsa, A.N., Paziuk, L.M., Shmalko, I.: Effects of Prostaglandin E2 and F2 Alpha on the Hypothalamo-Hypophyseal-Adrenal System and Thyroid Function in Mice with Lewis Lung Carcinoma. *Eksp. Onkol.* 1990; 12 (1): 47-50.
17. Jonderko, G., Olak-Bialon, B., Kurkowski, L., Pazdziora, J.: Effects of Misoprostol, Synthetic Prostaglandin E1 Analog on Secretion of TSH and Thyroid Hormones. *Pol. Tyg. Lek.* 1993; 48 (27-28): 597-598.
18. Tahara, K., Grollman, E.F., Saji, M., Kohn, L.D.: Regulation of Prostaglandin Synthesis by Thyrotropin, Insulin or Insulin-Like Growth Factor-I, and Serum in FRTL-5 Rat Thyroid Cells. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (1): 440-448.
19. Wright, K.C., Hedge, G.A.: Pharmacological Studies of the Involvement of Hypothalamic Prostaglandins in the Regulation of Thyrotropin Secretion. *Environ. Health Perspect.* 1981; 38: 83-88.
20. Lim, C.F., Curtis, A.J., Barlow, J.W., Topliss, D.J., Stockigt, J.R.: Interactions between Oleic Acid and Drug Competitors Influence Specific Binding of Thyroxine in Serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73 (5): 1106-1110.
21. Stockigt, J.R., Lim, C.F., Barlow, J.W., Stevens, V., Topliss, D.J., Wynne, K.N.: High Concentrations of Furosemide Inhibit Serum Binding of Thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59 (1): 62-66.
22. Stockigt, J.R., Lim, C.F., Barlow, J.W., Wayne, K.N., Mohr, V.S., Topliss, D.J., Hamblin, P.S., Sabto, J.: Interaction of Furosemide with Serum Thyroxine-Binding Sites: In Vivo and In Vitro Studies and Comparison with Other Inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60 (5): 1025-1031.
23. Topliss, D.J., Hamblin, P.S., Kolliniatis, E., Lim, C.F., Stockigt, J.R.: Furosemide, Fenclofenac, Diclofenac, Mefenamic Acid and Meclofenamic Acid Inhibit Specific T3 Binding in Isolated Rat Hepatic Nuclei. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11 (5): 355-360.
24. Aoyama, A., Natori, Y., Yamaguti, N., Koike, K., Kusakabe, K., Demura, R., Demura, H.: The Effects of Diclofenac Sodium on Thyroid Function Tests In Vivo and In Vitro. *Rinsho. Byori.* 1990; 38 (6): 688-692.
25. Tal, E., Mohari, K., Koranyi, L., Kovacs, Zs., Endroczi, E.: The Effect of Indomethacin, Ibuprofen and Paracetamol on the TRH Induced TSH Secretion in the Rat. *Gen. Pharmac.* 1988; 19 (4): 579-581.
26. Thompson, M.E., Orczyk, G.P., Hedge, G.A.: In Vivo Inhibition of Thyroid Secretion by Indomethacin. *Endocrinology.* 1977; 100 (4): 1060-1067.