

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof.Dr. Ali DEMİR
Anabilim Dalı Başkanı

**TİROİD DİSFONKSİYONLARININ PLAZMA, İDRAR VE TÜKRÜK
KORTİZOL DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emin ÖZKAYA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa Sait Gönen

KONYA 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. Kısaltmalar.....	2
2. Giriş ve Amaç.....	3
3. Genel Bilgiler.....	4
4. Materyal ve Metod.....	19
5. Bulgular.....	22
6. Tartışma.....	28
7. Sonuç.....	34
8. Özet	35
9. Abstract	36
10.Kaynaklar.....	37
11.Teşekkür.....	42

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

BKİ: Vücut kitle indeksi

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEAS: Dihidroksiandrosteron sülfat

GnRH: Gonadotropin-serbestleştirici hormon

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

m RNA: Mesajcı ribonükleik asit

st AR: Steroidojenik akut düzenleyici protein

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

T₃: Triiyodotironin

T₄: Tiroksin

17 OHCS: 17 Hdroksi ketosteroid

TBG: Tiroksin bağlayan globülin

11 β -HSD: 11 beta -hidroksisteroid dehidrogenaz

USG: Ultrasonografi

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbümin

TMAb: Antimikrozomal antikor

TGAb: Antitiroglobülin antikor

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi hastalıkları toplumumuzda oldukça sık görülmektedir. Tiroid hormon düzeyleri birçok ilaç, hastalık ve durumdan etkilenmekle birlikte, tiroid hormonları da birçok sistemi etkilemektedir.

Hipotalamo-hipofizer-surrenal aks üzerine tiroid hormonlarının etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Her ne kadar tiroid hormonlarının hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı etkilediği bilinse de hangi mekanizma ile etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca endojen Cushing sendromu olan hastalarda primer tiroid hastalıkları prevalansı yüksektir. Hiperkortizolemi tedavisi sonrasında tiroid otoantikörlerinin prevalansının arttığı gösterilmiştir. Hiperkortizoleminin immunsupresif etkisi nedeniyle otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyonlarının bozulmasını engellediği gösterilmiştir.

Tükrük kortizol düzeyi ölçümü, kortizol düzeyi yüksek ya da normal olan hastalarda invaziv olmayan güvenilir bir metoddur. Tükrük kortizolü plazma serbest kortizol düzeyini yansıtır ve tükrük miktarından bağımsızdır.

Literatürde hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarını plazma ve idrar kortizol düzeyleri açısından karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalara tükrük kortizol düzeyleri dahil edilmemiştir. Bununla birlikte subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidin kortizol düzeyleri ve metabolizması üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarını glukokortikoid metabolizması açısından karşılaştırmak ve tiroid hormonlarının ülkemizde henüz rutin klinik kullanıma girmeyen tükrük kortizolü ile birlikte plazma ve idrar kortizol düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Tiroid bezi, boyunun önünde krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasına yerleşen iki yan lobu ve bunları birleştiren istmusu bulunan bir iç salgı bezidir (1,2). Normalde 12- 20 gram ağırlığında, oldukça damarsal ve yumuşak kıvamda bir yapıdır (1).

Tiroid bezi gebeliğin üçüncü haftası süresince primitif farinksin tabanından gelişir. Bez dil tabanında foramen cecumdan, tiroglossal kanal boyunca son yerleşim yerine göç eder. Bu özellik, hem nadir görülen bir anomali olan tiroid bezinin dil tabanındaki ektopik yerleşimini (lingual tiroid) hem de gelişimsel yol boyunca tiroglossal kanal kistlerinin varlığını açıklar. Tiroid hormonu yapımı normal olarak gebeliğin 11. haftasında başlar (1).

Tiroid bezinden yaklaşık olarak 130 nmol/gün tiroksin(T₄) salgılanırken, triiyodotironin (T₃) ise sadece 5nmol/gün salgılanmaktadır. İnaktif olan "reverse " triiyodotironin(r T₃) ise 5 nmol/gün'den az salgılanmaktadır. T₃'ün büyük kısmı karaciğer, böbrek gibi organlarda T₄'ün periferik deiyodinasyonu ile oluşmaktadır (3).

Biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonu T₃' tür. Tiroksinin biyolojik aktivitesi, son araştırmaların ışığı altında, şüpheli görünmektedir. Triiyodotironinin %20'si tiroid bezi içerisinde oluşmakla birlikte, %80'i tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur. Plazmadaki tiroid hormonları, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) ve albümin gibi proteinlere bağlı olarak dolaşır. T₃ ün % 0.4 'ü, T₄'ün ise %0.04'ü serbest olarak dolaşır (2,3).

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak, diüurnal varyasyon ile salgılanır. Bu durum TSH konsantrasyonlarının sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik yapmasına, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH düzeylerine

neden olmaktadır. Bu değişkenlik TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar (4).

Tiroid hormonları hipofizer TSH salınımını direkt etki ile baskılar. Serbest T₄'ün baskılayıcı etkisi serbest T₃'den daha fazla olup, etkisini hücre içerisinde T₃'e dönüşerek gösterir. TSH salınımını pekçok faktör doğrudan veya dolaylı yolla etkileyebilmektedir. Bu faktörlerin TSH salınımı üzerine fizyolojik birer faktör olarak etkileri gözardı edilebilecek düzeylerde-dir. Dopamin ve somatostatinin TSH salınımı üzerindeki fizyolojik düzenleyici rolleri çok azdır. Büyüme hormonunun olası baskılayıcı etkisi, hipotalamik somatostatin sentezini uyarıcı etkisi yoluyla olabilir. Glukokortikoidler, tirotroplar ve hipotalamus üzerinden baskılayıcı etki gösterirler (5).

Ayrıca hipotalamo-hipofizer-tiroid aks Cushing sendromu ve eksojen glukokortikoid kullanımından etkilenmektedir. Endojen Cushing sendromlu hastalarda primer tiroid hastalıkları prevalansı yüksektir (6). Glukokortikoidler TRH mRNA'sını baskılayarak TRH ve TSH düzeyinin azalmasına neden olabilir (7).

Tiroid Hormonun Fizyolojik Etkileri

- Fetal gelişime etkisi: Fetüsün normal olarak gelişmesi için tiroid hormonları çok önemlidir. Tiroid hormonunun iskelet ve beynin normal gelişimindeki rolü önemlidir. Tiroid hormonlarının eksikliğinde mental gerilik veya cücelik gelişebilir. Gebeliğin 11. haftasında fetal tiroid bezi tarafından iyot tutulmaya başlar (3).

- Kalorijenik etki: Serbest T₃ beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda oksijen tüketimi ve ısı yapımını Na – K ATPaz stimülasyonu ile gerçekleştirir (3).

- Kardiyovasküler etki: Tiroid hormonu kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir (3). Ayrıca tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (8).

Bazı araştırmacılar tiroid hormonu verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (9).

- Sempatik sinir sistemi: Tiroid hormonu kalp, iskelet kası, adipoz doku ve lenfositlerde β adrenerjik reseptör sayısını artırır (3).

- Pulmoner etkisi: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar. Ayrıca tiroid hormonları solunum kas fonksiyonlarını düzenler (3).

-Hematopoetik etki: Yüksek tiroid hormonu konsantrasyonunda artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoetin artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat düzeyi artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Hipotiroide ise tam tersi olmaktadır (3) .

- Gastrointestinal sistem: Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken azalmış hormon düzeylerinde motilite üzerine etkisi tam tersidir (3).

- Kemik metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonları kemik rezorbsiyonunu ve formasyonunu arttırdığı için hipertiroidi durumlarında osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir (3).

-Nöromusküler etkisi: Hipertiroidide protein dönüşümünün artması ve iskelet kası kaybı sonucu proksimal miyopati oluşur. Ayrıca kaslarda kontraksiyon ve relaksasyon hızını artırır. Tipik olarak tremor görülür (3).

-Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkisi: Hepatik glukoneogenez, glukojenoliz ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonlarının etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve metabolizması artar. Lipolizde artış olur. Plazmaya yağ asidi ve gliserol salınır. Sonuç olarak ; total ve LDL kolesterol düzeyi hipotiroidi hastalarında artar (3).

-Tiroid hormonun endokrinolojik etkileri: Tiroid hormonları idrar kortizol metabolitleri düzeylerini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda 17OHCS miktarı hipertiroidi tanısı alan hastalarda yüksek, hipotiroidi olan hastalarda ise düşük bulunmuştur. Bununla birlikte hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grupları 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (11,12).

Linquette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertiroidi hastalarında kortizolün yapımının ve metabolik klirensinin arttığı gösterilmiş ve yarı ömrü normal popülasyona göre daha kısa bulunmuştur. Ancak hipertiroidi hastalarında normal düzeylerde plazma kortizolü tespit edilmiştir. Bu sonuç; kortizolün tiroid hormon fazlalığına bağlı olarak, hepatik katabolizmasının artması ile açıklanmıştır (13).

Ayrıca Tsatsoulis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; tirotoksikozda kortizolün yapım ve metabolizmasının arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte plazma kortizol düzeyinin normal sınırlarda olduğu ve tiroid krizinde bile değişmediği gösterilmiştir. Kortizol bağlama kapasitesinin normal sınırlarda olabileceği ya da artabileceği gösterilmiştir (14).

Tiroid hormonları birçok hormonun yapımını, metabolik klirensini ve duyarlılığını değiştirmektedir. Hipotiroidi olan çocuklarda büyüme hormonu salınımı azalması sonucu gelişme geriliği görülmektedir. GnRH ve gonadotropin salınımının azalması nedeniyle puberte gecikmesine neden olabilir. Bununla birlikte primer hipotiroidizmde puberte prekoks

görülebilmektedir. Bu etkinin çok yüksek TSH düzeyinin gonadotropin düzeylerine etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hipotiroidizm olan erişkinlerde hiperprolaktinemi, menoraji ve anovulasyonda görülebilmektedir ve infertilite ile sonuçlanabilir. Hipotiroidizm olan hastalarda strese karşı oluşan hipotalamo-hipofizer-adrenal aks cevabı azalır. Hipotiroidizmde kortizolün metabolik klirensinin azalması ile kompanse edilmektedir (3) .

Hipertiroidizm olan hastalarda androjenlerin östrojene aromatisasyonunun artması ve seks hormon bağlayıcı globülinin artması sonucu jinekomasti görülmektedir. Ayrıca hipertiroidizmde infertilite ve amenore görülebilmektedir (3).

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Tiroid fonksiyon bozuklukları kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (15). Erişkin kadınlarda tirotoksikoz prevalansı %0.5-2 'dir ve iyodun yeterli olduğu bölgelerde erkeklerden 10 kat daha sık görülmektedir. Hipotiroidizm ise yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir ve prevalansı %1- 2 dir (46).

Tiroid hormon bozukluklarının tespit edilmesinde plazma tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyi basit ve en önemli tetkiktir (16).

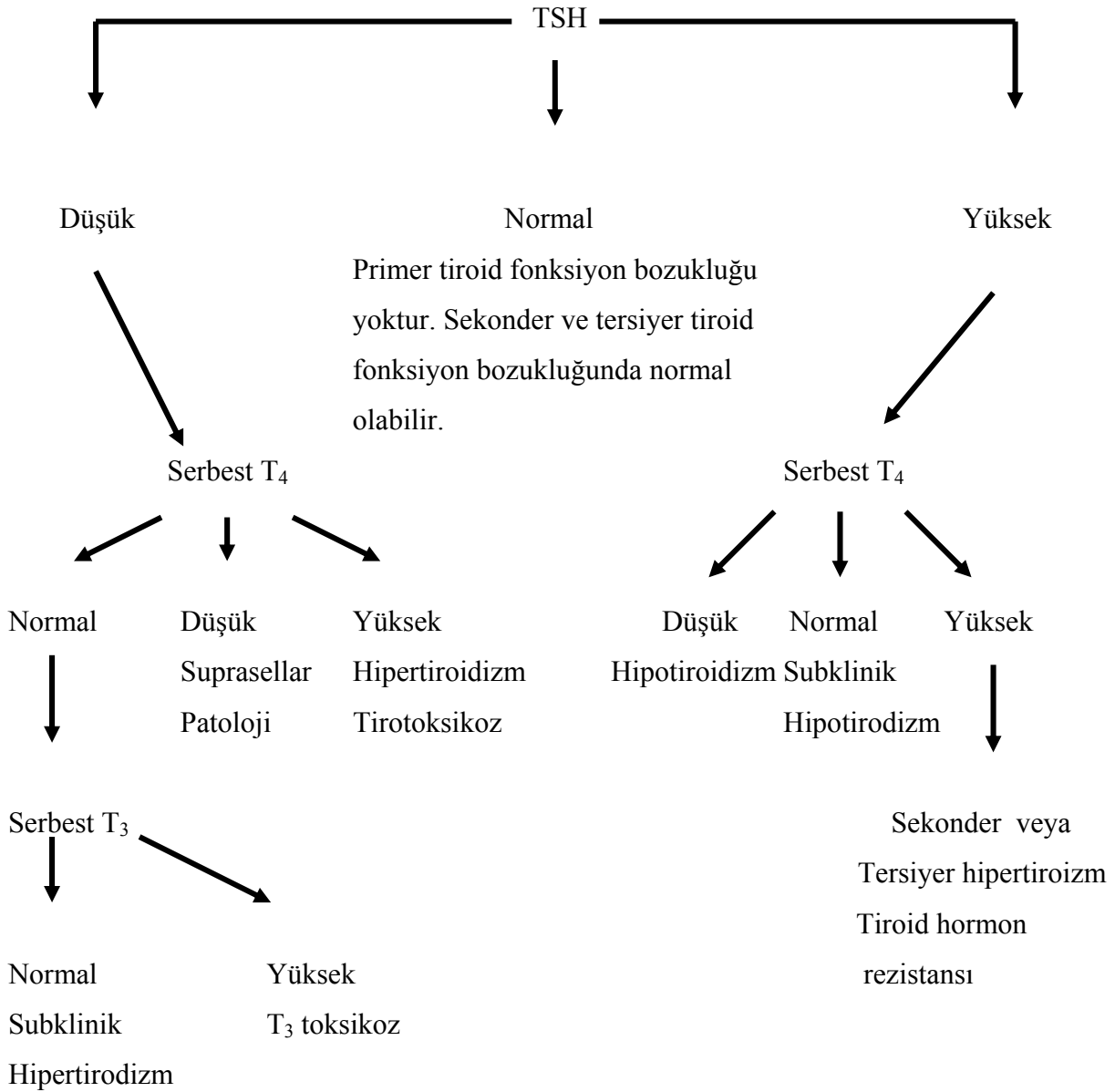
TABLO –1 Tiroid hormon düzeylerine etki eden faktörler (17)

TSH sekresyonunu inhibe eden	<ul style="list-style-type: none">• Dopamin• Glukokortikoidler• Somatostatin analogları
T ₄ sekresyonunu inhibe eden	<ul style="list-style-type: none">• Amiodaron• Lityum
T ₄ sekresyonunu stimule eden	<ul style="list-style-type: none">• İyot, amiodaron
T ₄ absorpsiyonunu azaltan	<ul style="list-style-type: none">• Biliyer tuz• Demir, antasitler, kalsiyum karbonat, aliminyum hidroksit, sukralfat
TBG sentezini arttıran	<ul style="list-style-type: none">• Östrojenler, opioidler
TBG sentezini azaltan	<ul style="list-style-type: none">• Androjenler, Glukokortikoidler
5' Deiyodinazı inhibe eden	<ul style="list-style-type: none">• Amiodaron,β-Bloker, Glukokortikoidler
TBG – T ₄ ayrılmasına neden olan	<ul style="list-style-type: none">• Furosemid, heparin

Bazı tiroid dışı hastalıklarda tiroid hormonları sıklıkla normal değerlerin dışında ölçülebilmektedir ve hastalık iyileştikten sonra normal değerlere gelebilmektedir (18).

Tiroid fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde, tiroid otoantikoları ve tiroid sintigrafisi oldukça yardımcıdır (17).

Sekil – 1 Tiroid fonksiyon bozuklukları (17)



HİPERTİROİDİZM

Artmış T_3 , T_4 ve TSH baskılanması ile karakterize klinik tablodur (46). 30-50 yaşlarında hipertiroidinin %70'inden Graves hastalığı, %20'sinden ise toksik noduler guatr sorumludur (19). Diğerleri ise TSH salgılayan adenom, trofoblastik tümörler ve otoimmün olmayan tirotoksikoz gibi nadir görülen tirotoksikoz nedenleridir. Bununla birlikte hipertiroidizm olmaksızın tirotoksikoz yapan nedenler arasında subakut tiroidit, geçici tirotoksikozlu kronik tiroiditler, eksojen tiroid hormonu kullanımı ve ektopik tiroid dokusu bulunmaktadır (46). Hipertiroidizm vakalarının %35'i 60 yaşın üzerindedir. Yaşlılarda tanı zor olabilir. Silik klinik tablo altta yatan hastalığa ve yaşa bağlanabilir (19).

Tanıda yüksek T_4 ve T_3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyleri aranmalıdır (20). Eğer serbest T_4 yüksek ve TSH baskılanmamışsa TSH üreten hipofizer adenomdan şüphelenilmelidir. Tiroid otoantikörleri ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditlerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilirler (21).

İyot fazlalığı tirotoksikoza neden olabilir (22). Graves veya noduler guatr öyküsü olan hastalarda iyot fazlalığı tirotoksikoza neden olabilmektedir. Ayrıca kontrast ajanlar, amiodaron, multivitamin preparatları yaygın iyot kaynağıdır (23).

HİPOTİROİDİZM

Primer hipotiroidizm düşük serbest T₄ düzeyi ve yüksek TSH ile karakterizedir. Semptomlar genellikle belirgin değildir ve nonspesifiktir. Sık görülen semptomlar soğuk intoleransı, kabızlık, kuru deri, düşük kalp hızı, kısık ses ve mental performansın azalmasıdır. En şiddetli bulgusu ise kalp yetmezliği ve komadır (24).

Çocuklarda hipotiroidizm mental retardasyona neden olabilir. Tüm dünyada iyot eksikliğine bağlı gelişen hipotiroidizm mental retardasyonun en sık nedenidir (25).

Hipotiroidizm prevalansı kadınlarda sık görülmekle birlikte her iki cinsiyette yaşla birlikte artış gösterir (26, 27).

Tüm dünyada iyot eksikliği hipotiroidizmin en sık nedenidir (24). Genellikle otoimmün zeminde gelişmektedir. Diğer nedenler ise iyatrojenik (hipertiroidi tedavisi sonrasında) ilaçlar (lityum, amiodaron) ve konjenital nedenler olarak sıralanabilir (24, 28).

Laboratuvar tetkiklerinde düşük T₄ ve yüksek TSH düzeyi hipotiroidiyi destekler. Hipotalamus ya da hipofizden kaynaklanan hipotiroidilerde düşük T₄ değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerinin eşlik ettiği görülebilir (29). Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T₄ değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir. Çünkü eşlik eden hastalık ve hastanın kullandığı ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilmektedir (30). Tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır (24).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve buna eşlik eden normal serum serbest tiroksin (ST₄) düzeyi ile karakterize biyokimyasal tablo çeşitli isimlerle adlandırılmıştır; kimyasal hipotiroidi, hafif tiroid yetmezliği, kompanse, erken, latent hafif semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi. Ancak günümüzde en çok kullanılan ve kabul gören adı “subklinik hipotiroidizm”dir (31, 32, 33).

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (34).Yapılan çalışmalarda (35, 36) kadınlarda sıklığı %7.5, erkeklerde ise %2.8 olarak belirlenmiştir. Yaşla birlikte sıklığının dramatik olarak arttığı, 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %17.4’e yükseldiği belirtilmekte, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6.2’ye düştüğü bildirilmektedir (37, 38). Tiroid otoantikörlerinin varlığı subklinik hipotiroidi gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir (39). Yüksek TSH değerlerine sahip kişilerin %20-78 oranında tiroid otoantikörleri için seropozitif olduğu belirtilmektedir (31).

Sonuçta teorik olarak, asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidi olan hastalarda değişen derecelerde yakınmalar gelişmektedir. Öte yandan benzer yakınmaların ötiroidi grubunda da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı, geniş çalışmaların olmaması, tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Verilecek L-Tiroksin replasmanı ile hastanın yaklaşık 6 aylık aralarla görülmesini gerekli kılan, muhtemelen ömür boyu sürecek ve kardiyak aritmi riski nedeniyle de hekimi rahatsız edecek bir yol seçilmiş olacaktır. Tüm bunlar göz önüne alınınca tedavi karşıt düşünceler savunulmaktadır(29). Tiroid otoantikörleri pozitif ve TSH’nın 10 mIU/L üzerinde olduğu vakalarda replasman tedavisi verilmesi önerilmektedir (40).

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

Subklinik hipertiroidi, TSH'nın 0.1 mIU/L ve daha altındaki değerlerde iken serum tiriiodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) değerlerinin normal sınırlar içinde olmasıyla karakterize bir tablodur. Klasik olarak asemptomatik olarak tarif edilse de, tirotoksikoz semptomlarının daha hafif düzeyde görüldüğü bilinmektedir (41). Tirotoksikoz semptomları ortaya çıkmadan önce tiroid hormon konsantrasyonunda olan minimal artış, normal sınırlar içinde kalsa da tirotirop hücrelerden TSH yapımının ve salgılanmasının azalmasına neden olur (42).

Endojen subklinik hipertiroidi prevalansı %0.7-1.9; eksojen hipertiroidi prevalansı ise %1.3-2.0 arasındadır (43).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü 1210 vaka tarandığında (hiçbiri L-tiroksin almamış vakalar) subklinik hipertiroidi sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur. Bu olguların bir yıllık takibinde sadece bir hastada klinik hipertiroidi gelişmiş, 2 hastada ise TSH normal aralığa yükselmiştir (44). Multinoduler guatr olan subklinik hipertiroididen, klinik hipertiroidi gelişmesi prevalansı yıllık %5 olarak bildirilmiştir (45).

Endojen subklinik hipertiroidi eğer ciddi semptomlar yoksa genellikle tedavi gerektirmez. Ancak altı ayda bir T₃, T₄ ve TSH değerlerine bakılmalıdır. Bazen T₄'den önce T₃ yükselebilir. Eğer halsizlik, yorgunluk gibi semptomlar varsa 5-10 mg/gün gibi küçük doz metimazol tedavisi ve ardından radyoaktif iyot ablasyonu önerilebilir. Yaşlı hastalarda hafif tiroid hormon yüksekliği ile gelişebilecek veya ağırlaşacak atrial fibrilasyon ve osteoporoz nedeniyle radyoaktif iyot ablasyonu ilk tercih olarak önerilmektedir (41).

Sonuç olarak subklinik hipertiroidi tedavisi ve komplikasyonları hala üzerinde tartışılan bir konudur.

ADRENAL KORTEKS VE KORTİZOL METABOLİZMASI

Adrenal korteks ve fonsiyonları

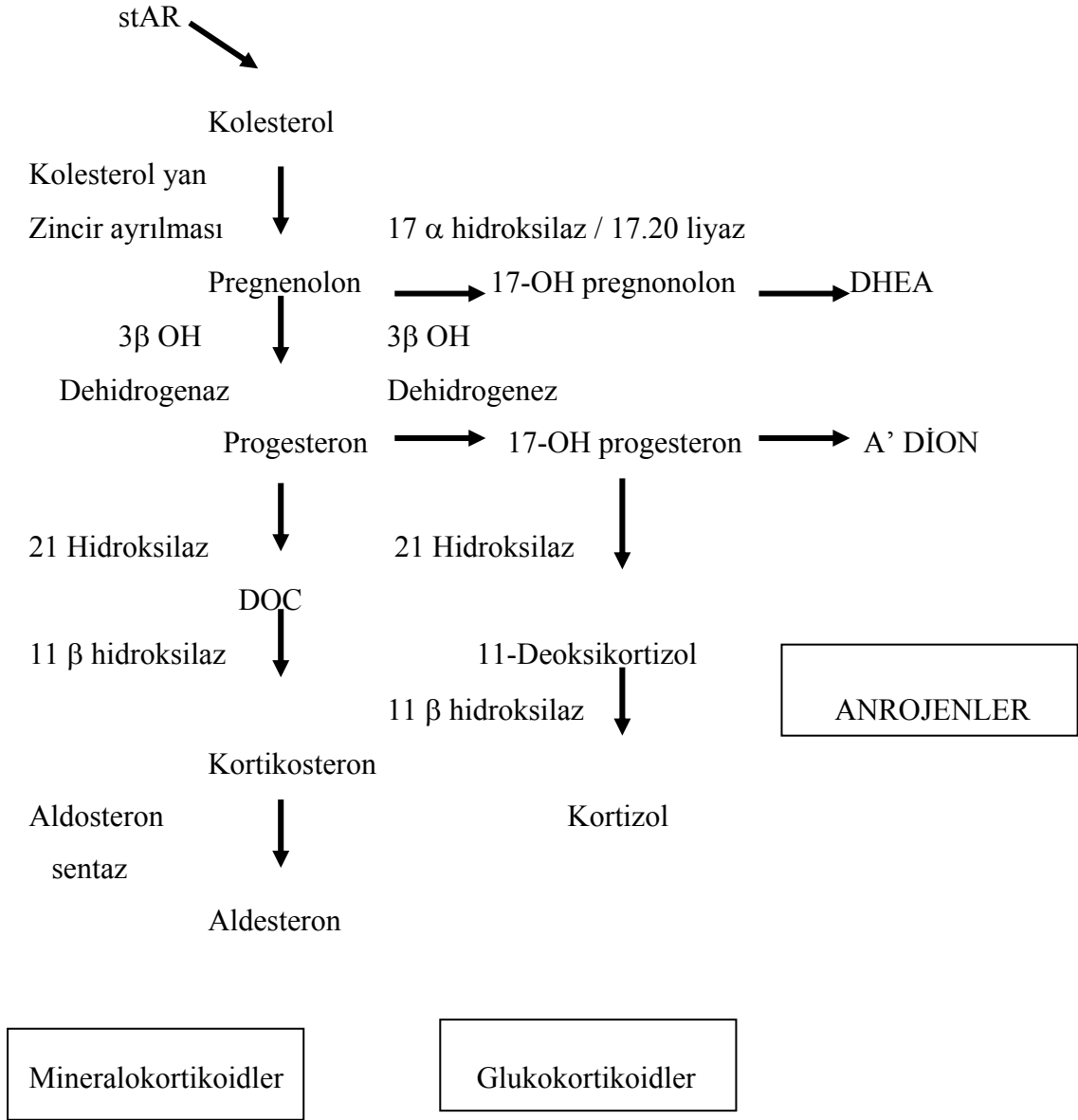
Adrenal bez fetal hayatın ikinci ayında splanknik mezodermden köken alıp transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle fetal ve definitif olarak iki tabakadan oluşur. Böbreklerin üst kutbuna yerleşir. Hızla gelişen fetal tabaka önce büyüyerek böbrek boyutlarına ulaşır, daha sonra ise giderek kaybolur. Gelişimi hızlanan definitif tabaka ise hipofiz bezi kontrolünde hormon sentezini sürdürür (2).

Retroperitoneal yerleşimli adrenal bezlerin her biri erişkinde 8- 10 gram ağırlığında olup %90'ını dış kesimde bulunan korteks, %10'unu ise içteki medulla tabakası oluşturmaktadır. Dışta fibröz bir kapsülle kaplanmıştır (2).

Adrenal korteks üç önemli steroid sınıfı üretir. (1)Glukokortikoidler, (2)Mineralokortikoidler ve (3)Adrenal androjenler. Buna bağlı olarak, normal adrenal bezin çalışması, metabolizmanın ayarlanması ve glukokortikoid yardımı ile verilen immun cevapta önemlidir. Kan basıncı, vasküler volüm ve elektrolitler mineralokortikoid yardımı ile, sekonder cinsel karakterler ise androjenler sayesinde oluşur. Strese cevap olarak, hızlı artan kortizol düzeylerinde adrenal aks önemli bir rol oynar. Adrenal bozukluklar arasında hiperfonksiyon(Cushing sendromu), hipofonksiyon (adrenal yetersizlik) ve bazı steroid yapımındaki genetik bozukluklar yer almaktadır (1).

Adrenal korteks başlıca iki sistemin kontrolü ile fonsiyonunu yürütür. Bunlardan biri minerolokortikoid sekresyonunda etkin olan renin-angiotensin sistemi, diğeri ise hipotalamo-hipofizer, CRH-ACTH etkinliğidir. Renin-anjiotensin sistemi aldosteron salgılanmasında dominant etkiye sahiptir. Zona fasikulata ve retikulariste sentez edilen glukokortikoid ve seks steroidlerinin salınımını ACTH kontrol etmektedir (2).

ADRENAL STEROİDOGENEZ (46)



Kortizol Metabolizması

Glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron) karbonhidrat , aminoasit metabolizması ile kan basıncının düzenlenmesi, stres ve inflamatuvar cevabın oluşmasında rol oynar. Hücre içi reseptörler aracılığı ile etkilerini gösterirler. Kortizol insanlarda dolaşan temel glukokortikoiddir ve hipotalamo-hipofizer –adrenal aksın kontrolü altında salgılanır. Kortizolün salınımı yaklaşık olarak 15 mg/gün, kortikosteronun ise 2 mg/gün civarındadır. Kortizolün yarı ömrü yaklaşık 70-120 dakikadır (51).

Kortizole plazmada üç değişik formda rastlanır. Serbest kortizol, proteine bağlı kortizol ve kortizol metabolitleridir. Serbest kortizol proteine bağlı olmayan aktif hormondur ve böylece direkt olarak dokulara etki edebilir. Dolaşan serbest kortizol oranı %5' ten azdır. Sadece bağlı olmayan kortizol ve metabolitleri böbrek glomerüllerinde filtre edilebilir. Plazmada iki kortizol bağlayan sistem mevcuttur. Birincisi, yüksek afinite ancak düşük kapasiteli α_2 -globulin, adı transkortin ya da kortizol bağlayan proteindir. Diğeri düşük afiniteli, yüksek kapasiteli protein albümindir (1). Steroid yıkımı ve konjugasyonu karaciğerde olur. Metabolitlerinin %90'dan fazlası idrarla atılır. Kortizolün %1'i idrarla serbest halde değişmeden atılırken, diğer bölümü karaciğerde dönüşerek ve bunların %95'i yine karaciğerde konjugasyona uğradıktan sonra idrarla atılmaktadır (2).

Glukokortikoidler tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmekle birlikte, hipertiroidizm ve hipotiroidizm gibi tiroid hastalıklarında da kortizol metabolizması etkilenmektedir (2).

Glukokortikoidler ile hipofizer tiroid aks arasında birçok etkileşim mevcuttur. Fizyolojik düzeyde bile glukokortikoidler TSH üzerine supresif etki gösterirler. Farmakolojik dozda glukokortikoidler plazma T₃ düzeyini azaltmakla birlikte, tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu için fizyolojik dozda glukokortikoid gerekmektedir (52) .

Bununla birlikte Brabant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; fizyolojik düzeyde glukokortikoidlerin TSH salınımına etki etmediği gösterilmiştir. TSH salınımını düzenleyen mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Yüksek doz glukokortikoid muhtemelen T4—T3 dönüşümünü engelleyerek T3 düzeyini azaltır. T4 düzeyini ise etkilemez (53).

Kortizol salgılanması belirli bir sirkadian siklusu takip eder. Kortizolün plazma seviyesini salgılanma hızı, etkisizleştirme ve serbest kortizol salınımı belirler. Steroid inaktivasyonunda en önemli organ karaciğerdir. Kortizol metabolizmasında en önemli enzimlerden biri 11 β -hidroksisteroid dehidrogenazdır. (11 β -HSD) 11 β HSD2'nin iki izoformu vardır. 11 β -HSD –I karaciğerde eksprese edilir ve redüktaz olarak işlev görür. İnaktif kortizonu aktif kortizole dönüştürür (1-54). 11 β -HSD II ise ağırlıklı olarak böbrekler olmak üzere birçok dokuda bulunur (1). Aktif kortizolü inaktif kortizona dönüştürür (54). Hipertiroidizmde 11 β -HSD –I'nin oksidatif reaksiyonu artar (1). Tirotoksikozda redüktaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak karaciğerde kortizonun kortizole dönüşümü azalır (23).

Literatürde hipertiroidizm, hipotiroidizm ile kan ve idrar kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak hipertiroidi ve hipotiroidi ile tükürük kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma yapılmamıştır. Ayrıca subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidinin tükürük, kan ve idrar kortizol düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren çalışmada yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarının tükürük, kan ve idrar kortizol düzeylerini karşılaştırarak tiroid hormonlarının kortizol metabolizması üzerine etkilerini incelemektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2008 yılı Ocak ve Nisan ayları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda yapılmıştır. Çalışmamız 32 hipertiroidi (Artmış T₃, T₄ ve TSH baskılanması ile karakterize klinik tablodur). 28 hipotiroidi (düşük serbest T₄ düzeyi ve yüksek TSH ile karakterizedir), 34 subklinik hipotiroidi (Yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve buna eşlik eden normal serum serbest tiroksin düzeyi ile karakterize biyokimyasal tablodur) ve 29 subklinik hipertiroidi (TSH'nın 0.1 mIU/L ve daha altındaki değerlerde iken serum tirotyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) değerlerinin normal sınırlar içinde olmasıyla karakterize bir tablodur) olmak üzere 123 hastada yapılmıştır.

Yeni tanı konulan ve kortizol düzeyleri ile tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımı öyküsü olmayan hastalar seçilmiştir.

Diabetes mellitus, gebelik, malignite, konjestif kalp yetmezliği, psikotik bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, alkol kullanımı, nefrotik sendrom, fenitoin, barbitürat kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların 18'i erkek 105'i ise kadındı.

Hastaların anamnezlerinde kullandığı ilaçlar ve tiroid hastalığı ile ilgili özgeçmiş sorgulandı. Fizik muayene esnasında boy ve kiloları ölçüldü. Beden kitle indeksleri (BKİ) aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{BKİ: Kilo (kg) / Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Çalışmaya katılan tüm hastaların serbest T₃, serbest T₄, TSH, TGAb, TmAb, ACTH düzeyleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

Sabah 08⁰⁰'de plazma kortizol düzeyleri kemiluminesans metodu ile immulite 2000 cihazı ile ölçülen hastaların, kortizol düzeyleri >10 µgr/dl olanlara 1 mg deksametazon supresyon

testi uygulandı. Gece 23⁰⁰'te 1 mg deksametazon verilmesini takiben 08⁰⁰'de plazma kortizol düzeyleri <1,8 µg/dl olan hastalar normal kabul edildi.

Hastalar tükürük toplanmasından önce en az 30 dakika yemek yeme, içme, sakız çiğneme ve diş fırçalama vb. aktiviteleri yapmadı.

Daha sonra parafilm ile tükürük salınımı uyarılarak tükürük SALI-TUBES 100 (SLV-4158) marka tüplerde toplandı. Çalışmaya kadar -20°C de bekletildi. Çalışma için eritildikten sonra olabilecek partiküllerin uzaklaştırılması için 2500 devirde 10 dk. boyunca santrüfjüj edildi. Santrüfjüj sonrası supernatandan ELİSA metoduyla ticari kit kullanarak (DRG SLV 2930) tükürük kortizol düzeyi ölçüldü. Normal aralık 1,2-14,7 ng/ml olarak kabul edildi.

(n + 1) farklı nokta için değerleri bilinen (cihazda çalışılan tükürük kortizol değerleri) bir fonksiyonun herhangi noktadaki değerinin bulunması için Lagrange Enterpolasyon Polinomu kullanılmıştır. Bu bulunan polinom denkleminde hastalarda çalışılan değerler yerine konularak yaklaşık tükürük kortizol değerleri bulunmuştur.

Hastaların 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri İMMULİTE 2000 cihazı kullanılarak ölçüldü.

Tiroid sintigrafisi 5 mci Tc -99 m perteknetat intravenöz enjeksiyon sonrası 10. ve 20. dakikalar arasında oral ve özefagial aktivite giderildikten sonra düşük enerjili yüksek çözünürlüklü paralel delikli kollimatör (LEHR) kullanılarak Siemens e-cam çift başlıklı kamerada çekimler yapıldı. Görüntüler Siemens Process bilgisayarında değerlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların tiroid ultrasonografisi Siemens Sonoline usg cihazı ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen herkese tüm işlemlerden önce "hasta onam belgesi" okutulup rızası alındı ve tüm çalışma süresince insan üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

Veriler SPSS 10.0 programına girildi. Tanımlayıcı bulgular; ortalama ±standart sapma ve yüzdelerle gösterildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımı ile sunuldu.

Gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi uygulandı.Post hoc test olarak tukey-HSD uygulandı.

Dikotom verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi uygulandı. Sürekli verilerin arasındaki ilişki için Pearson korelasyonu bakıldı.

$p < 0.05$ anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

Tablo 2- Çalışmamızda kullanılan parametreler ve normal değerleri

<u>Parametre</u>	<u>Normal Değerler</u>
Açlık kan şekeri	70- 100 mg/dl
Serbest T ₃	2,0- 4,4 pg/ml
Serbest T ₄	0,93 -1,7 ng/dl
TSH	0,27- 4,2 µIU/ml
TGAb	0- 20 IU/ml
TmAb	0- 10 IU/ml
Plazma kortizolü	6,2 -19,4 µgr/dl(sabah)
Tükrük kortizolü	1,2- 14,7 ng/ml
24 saatlik idrar kortizolü	42- 218 µgr/gün
ACTH	7,2- 63,3 pg/ml
Tiroid ultrasonografi	Tüm hastalara yapıldı
Tiroid sintigrafi	TSH<1.00 µIU/ml olan hastalara yapıldı

BULGULAR

Çalışma 01.01.2008 – 01.04.2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniğine başvuran 32 hipertiroidi, 28 hipotiroidi, 29 subklinik hipertiroidi ve 34 subklinik hipotiroidi olmak üzere toplam 123 hasta üzerinde yapılmıştır.

Olguların yaşları 18 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 38.19 ± 12.50 'dir.

Tablo 3- Demografik özelliklere göre grupların dağılımı

	Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik Hipotiroidi	Test ist;p
Yaş	38.60 ± 14.10	37.29 ± 12.41	40.62 ± 11.72	36.50 ± 11.84	$P > 0.05$
Kilo	67.94 ± 12.08	73.14 ± 12.97	70.62 ± 14.43	69.16 ± 15.89	$p > 0.05$
BKİ	26.06 ± 4.59	29.29 ± 5.58	27.76 ± 5.67	26.34 ± 6.37	$p > 0.05$

Hipertiroidi hasta grubumuzda yaş ortalaması 38.60 ± 14.10 , ortalama vücut ağırlığı 67.94 ± 12.08 , beden kitle indeksi de ortalama 26.06 ± 4.59 saptandı.

Hipotiroidisi olan grupta yaş ortalaması, ortalama vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi sırasıyla; 37.29 ± 12.41 , 73.14 ± 12.97 , 29.29 ± 5.58 'dir.

Subklinik hipertiroidi grubumuzda yaş ortalaması 40.62 ± 11.72 , ortalama vücut ağırlığı 70.62 ± 14.43 , beden kitle indeksi de ortalama 27.76 ± 5.67 'dir.

Subklinik hipotiroidisi olan grupta yaş ortalaması, ortalama vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi sırasıyla; ortalama 36.50 ± 11.84 , 69.16 ± 15.89 , 26.34 ± 6.37 'dir.

Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p > 0.05$)

Gruplar arasında ağırlık ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p > 0.05$)

Ayrıca vücut kitle indeksi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi($p > 0.05$).

Tablo -4 Grupların tükrük, plazma ve idrar kortizol düzeyleri

	Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik Hipotiroidi
Plazma kortizol	11.96 ± 4.23	12.27 ± 5.92	11.98 ± 5.85	13.51 ±4.13
24 saatlik idrar kortizolü	138.48 ± 77.06	147.69 ± 125.63	127.16 ± 57.27	122.02 ±54.66
Tükrük kortizolü	6.60 ± 2.27	6.60 ± 2.36	6.91 ± 2.17	7.63 ±2.96

Hipertiroidi hasta grubumuzda ortalama plazma kortizolü 11.96 ± 4.23 , ortalama 24 saatlik idrar kortizolü 138.48 ± 77.06 , ortalama tükrük kortizolü de 6.60 ± 2.27 'dir.

Hipotiroidisi olan grupta ortalama plazma kortizolü 12.27 ± 5.92 , ortalama 24 saatlik idrar kortizolü 147.69 ± 125.63 ve ortalama tükrük kortizolü 6.60 ± 2.36 'dir.

Subklinik hipertiroidi grubumuzda ortalama plazma kortizolü 11.98 ± 5.85 , ortalama 24 saatlik idrar kortizolü 127.16 ± 57.27 , ortalama tükrük kortizolü de 6.91 ± 2.17 'dir.

Subklinik hipotiroidi grubumuzda ortalama plazma kortizolü 13.51 ± 4.13 , ortalama 24 saatlik idrar kortizolü 122.02 ± 54.66 ve ortalama tükrük kortizolü 7.63 ± 2.96 'dir.

Hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları arasında plazma kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü ve tükrük kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p>0.05$).

Tablo- 5 Grupların ACTH ve kortizol düzeyleri

	Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik Hipotiroidi
ACTH	21.87 ± 12.56	17.13 ± 7.64	19.97 ± 13.06	21.27 ±9.80
Plazma kortizol	11.96 ± 4.23	12.27 ± 5.92	11.98 ± 5.85	13.51 ±4.13
24 saatlik idrar kortizolü	138.48 ± 77.06	147.69 ± 125.63	127.16 ± 57.27	122.02 ±54.66
Tükrük kortizolü	6.60 ± 2.27	6.60 ± 2.36	6.91 ± 2.17	7.63 ±2.96

Hipertiroidi hasta grubumuzda ortalama ACTH değeri 21.87 ± 12.56 , hipotiroidi hasta grubumuzda ortalama ACTH değeri 17.13 ± 7.64 , subklinik hipertirodi ve subklinik hipotiroidi hasta grubunda ortalama ACTH değerleri sırasıyla; 19.97 ± 13.06 ve 21.27 ± 9.80 'dir.

Hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertirodi ve subklinik hipotiroidi hasta grupları arasında ACTH düzeyi ile plazma, 24 saatlik idrar ve tükrük kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Tablo -6 Grupların tiroid ultrasonografisi sonuçlarına göre karşılaştırılması

		Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik Hipotiroidi
Tiroid USG	Nodül var	16	9	23	10
	Nodül yok	16	19	6	24
Toplam		32	28	29	34

Çalışmamıza alınan hastaların tiroid ultrasonografisine göre nodül sıklığı hipertiroidi grubunda %50, hipotiroidi grubunda %32.14, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda ise sırasıyla; %79.31 ve %29.41'dir.

Hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi grupları nodüler tiroid hastalığı açısından karşılaştırıldığında subklinik hipertiroidide nodül sıklığı diğer gruplardan daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0.011$).

Tablo-7 Grupların tiroid sintigrafisi sonuçlarına göre karşılaştırılması

Gruplar	Hipertiroidi	Subklinik hipertiroidi
Tiroidit	5	3
Normal	0	4
Hiperaktif nodül	1	8
Hipoaktif nodül	5	8
Diffüz hiperaktif tiroid bezi	21	6
Toplam	32	29

TSH<1.00 µIU/ml olan 32 hipertiroidi ve 29 subklinik hipertiroidi olmak üzere toplam 61 hastaya tiroid sintigrafisi yapıldı. Hipertiroidi grubunda hastaların % 15.63'ünde tiroid bezi baskılanmış ve tiroiditle uyumlu, %3'ünde hiperaktif nodül, %15.63'ünde hipoaktif nodül tespit edilmiştir. Hipertiroidi hastalarında diffüz hiperaktif tiroid bezi oranı ise %65.63'tür.

Subklinik hipertiroidi grubunda tiroid sintigrafisi sonucuna göre hastaların %10.34'ünde tiroid bezi baskılanmış ve tiroidit ile uyumlu, %13.79'u normal, %27.59'unda hiperaktif nodül, %27.59'unda hipoaktif nodül tespit edilmiştir. Subklinik hipertiroidi grubunda diffüz hiperaktif tiroid bezi oranı da %20.69'dur.

Sonuçlar değerlendirildiğinde diffüz hiperaktif tiroid bezi hipertiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir(p=0.002).

Tablo- 8 Grupların tiroid antikor düzeyleri

	Hipertiroidi	Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik Hipotiroidi
TMAb	271.35 ± 357.80	531.41 ± 466.64	141.35 ± 301.17	431.27 ±422.38
TGAb	368,04 ± 873.83	241.66 ± 482.90	113.17 ± 232.51	583.61 ±1034.18

Hipertiroidi hasta grubumuzda ortalama TMAb ve TGAb değerleri sırasıyla;

271.35 ± 357.80 ve 368.04 ± 873.83'tür.

Hipotiroidi hasta grubumuzda ortalama TMAb ve TGAb değerleri sırasıyla;

531.41 ± 466.64 ve 241.66 ± 482.90'dır.

Subklinik hipertiroidi hasta grubumuzda ortalama TMAb ve TGAb değerleri sırasıyla;

141.35 ± 301.17 ve 113.17 ± 232.51'dir.

Subklinik hipotiroidi hasta grubunda ise ortalama TMAb ve TGAb değerleri sırasıyla;

431.27 ±422.38 ve 583.61 ±1034.18'dir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan hastalarda tiroid otoantikor düzeyleri yüksektir ve tiroid hastalıklarının otoimmün zemini dikkati çekmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Glukokortikoidler tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmekle birlikte hipertiroidizm ve hipotiroidizm gibi tiroid hastalıklarında da kortizol metabolizması etkilenmektedir (2). Glukokortikoidler hem serbest T3 hem de serbest T4 düzeyini düşürür. Ancak serbest T3 deki düşme daha hızlı ve belirgindir. Glukokortikoidler tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını da etkilemektedir (56). Ayrıca hipotaloma – hipofizer – tiroid aks Cushing Sendromu ve eksojen glukokortikoid kullanımından etkilenmektedir. Endojen Cushing Sendromlu hastalarda primer tiroid hastalıkları prevalansı yüksektir (6). Glukokortikoidler TRH mRNA'sını baskılayarak TRH ve TSH düzeyinin azalmasına neden olabilmektedir (7).

Glukokortikoidler TRH'ye TSH cevabını azaltır. Bununla birlikte glukokortikoidler hipotalamo-hipofizer-adrenal aks üzerine inhibitör etki gösterir (57,60). Akut eksojen deksametazon uygulanması TRH'ye TSH cevabını inhibe eder. Ancak bu cevabı oluşturmak için yaşlı hastalarda daha yüksek doz deksametazon gerekmektedir (57).

TSH salınımı pulsatildir ve sirkadian ritm gösterir. TSH salınımını düzenleyen mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Yapılan birçok çalışmada farmakolojik dozda glukokortikoidlerin bazal ve TRH uyarısı ile oluşan TSH salınımını azalttığı gösterilmiş olsa da Brabant ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada fizyolojik düzeyde glukokortikoidlerin TSH salınımına etki etmediği gösterilmiştir (53).

Glukokortikoidler ile hipofizer tiroid aks arasında birçok etkileşim mevcuttur. ACTH düzeyleri düşük olanlarda TSH'nin yüksek olmasının nedenlerinden biri glukokortikoid eksikliği olabilir. Tiroid hormonları normal sınırlarda olsa bile TSH yüksekliği görülebilir. Ayrıca ACTH düzeyi düşük olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığı artmıştır. Farmakolojik dozda glukokortikoidler plazma T3 düzeyini azaltmakla birlikte, tiroid hormonunun sentez ve sekresyonu için fizyolojik dozda glukokortikoid gerekmektedir (55).

Tiroid hastalığı olanlarda tiroid hormonunun sentez ve sekresyonunu glukokortikoidler kolaylıkla etkilemektedir (55).

Ayrıca çocuklarda ve yaşlılarda kortizol metabolizması azalmıştır. Kronik karaciğer ve böbrek hastalığında kortizol metabolitlerinin böbrekten atılımı azaldığı için kortizol metabolizması bozulur. Hipotiroidizm olan hastalarda kortizolün metabolizma ve atılımı azalmakla birlikte hipertiroidizm olan hastalarda her ikisi de artmıştır (3, 61). Hipertiroidizmde artan hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesi devam ettiğinde adrenal kortizol rezervi azalır (61). Ayrıca kortizol klirensi açlık ve anoreksiya nevrozda da azalır (3).

Hamilelik, oral kontraseptif ilaç kullanımı gibi östrojenik aktivitenin arttığı haller, tip 2 DM, hipertiroidi gibi durumlarda kortizol bağlayıcı globulin artar (2). Bununla birlikte barbitürat, fenitoin, mitotan, aminoglutetimid ve rifampin gibi ilaçlar hepatic mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak kortizol metabolizmasını arttırmaktadır (3). Nefrotik sendrom ve kronik karaciğer yetersizliği gibi hipoproteinemiye neden olan hastalıklar ile hipotiroidizm kortizol bağlayıcı globulin azalmasına neden olur. Genetik ve ailevi sebeplerle de kortizol bağlayıcı globulin artması veya azalması söz konusu olabilir (2).

Tohei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidizm oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre adrenal bezin ağırlığının %57; plazma kortikosteron konsantrasyonunun ise %48 oranında azaldığı gösterilmiştir Hipotiroidizmin adrenokortikal ritmi etkilediği ve ACTH' ye adrenal cevabı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca fazla miktarda tiroid hormonunun adrenal bezin ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir (55).

Tiroid hormonları muhtemelen hipotalamusta CRH üzerine etki ederek, hipofizden ACTH salınımını arttırmaktadır. Böylelikle hipotalamo-hipofizer aks hiperaktivitesine neden olmaktadır. Ayrıca hipertiroidi hastalarında adrenal bezin boyutlarının arttığı gösterilmiştir (62).

Her ne kadar tiroid hormonlarının hipotalamo-hipofizer –adrenal aksı etkilediği bilinse de hangi mekanizma ile etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır (55).

Çalışmamızda tiroid hormonlarının kan, idrar ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı. Hipertiroidizm, hipotiroidizm, subklinik hipertiroidizm ve subklinik hipotiroidi grupları kan, idrar ve tükürük kortizol düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Grupların arasında plazma, idrar ve tükürük kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olan anlamlı fark tespit edilemedi.

Johnson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertiroidizm geliştirilen ratlarla kontrol grubu ile bazal ACTH düzeyleri ve kortizol düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hipertiroidizm ve kontrol grubunda ACTH ve kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (58).

Lizcano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertiroidizm olan hastalar ötiroid olan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ACTH ile plazma kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (62). Çalışmamızda gruplar arasında ACTH ve plazma kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş olması literatür sonuçları ile uyumludur (11,13,14,48,49,58,62).

Linquette ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertiroidizm olan hastalarda kontrol grubuna göre kortizolün yarılanma ömrü kısalmış ve metabolik klirensinin arttığı gösterilmiştir. Ortalama plazma kortizol konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir. Bunun nedeni olarak tiroid hormon fazlalığında kortizolün hepatik katabolizmasının artması olarak gösterilmiştir (13).

Ayrıca daha önce yapılan hayvan deneylerinde uzun süreli hipertiroidizmde adrenal bez fonksiyonlarının etkilenebileceği gösterilmiş olsa da insanlarda tirotoksikoz ile adrenal rezerv arasında direk ilişki tespit edilememiştir. Tiroid krizinde bile kortizol düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı gösterilmiştir (14).

Çalışmamızda hipertiroidi olan hastaların oluşturduğu grubun hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubuna göre plazma kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca literatürde subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidinin kortizol düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışma bulunamamıştır.

Tükrükte kortizol düzeyi ölçümü, kortizol düzeyi yüksek ya da normal hastalarda invaziv olmayan güvenilir bir metoddur (50,63,64,65). Tükrük kortizolü plazma serbest kortizol düzeyini yansıtır ve tükrük miktarından bağımsızdır. Erkek ve kadınlarda tükrük kortizol düzeyleri açısından anlamlı fark yoktur (63). Tükrük kortizol düzeyi ölçümü plazma kortizol düzeyi ölçümüne uygun ve elverişli bir alternatiftir. Kortizol bağlayıcı globulin düzeyinin yükselmesinden etkilenmez (64).

Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tükrük kortizol düzeyinin plazma kortizol düzeyinin göstergesi olduğu ve adrenal yetmezlik tanısında da kullanılabileceği gösterilmiştir (50).

Tükrük kortizol düzeyi ölçümü endojen hiperkortizoleminin değerlendirilmesinde mükemmel sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Yapılan çok sayıda çalışmada; sensitivitesinin %93, spesifitesinin ise %100 olduğu gösterilmiştir Bu test özellikle siklik Cushing sendromu ve Pseudocushing sendromunun değerlendirilmesinde yararlıdır. Basit uygulanabilen ve güvenilir bir test olması nedeniyle hiperkortizolizm şüphesi olan hastalarda başlangıçta yapılabilecek tetkiklerdendir (65).

Biz çalışmamızda plazma kortizolü ile birlikte 24 saatlik idrar kortizolü ve tükrük kortizol düzeylerini de çalıştık. Hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Iranmanesh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipotiroidizm olan hastalar ile tiroid fonksiyonları normal olan grup serum kortizol düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hipotiroidizm olan vakalarda normal gruba göre 24 saatlik ortalama serum kortizol konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca kontrol grubuna göre kortizol bağlayıcı globulinin konsantrasyonunda değişiklik saptanmamıştır. Hipotiroidizm olan vakalarda görülen hiperkortizoleminin nedenleri; kortizolün metabolik klirensinin azalması ve muhtemelen kortizolün hipotalamo – hipofizer –tiroid aks üzerine negatif feedback etkisidir (47). Bu çalışma sadece altı hipotiroidisi olan erkek hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı arttırılarak tekrar edildiğinde farklı sonuçlar elde edilebilir.

Seck – Gessama ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertiroidi hastaların %3.57'sinde, hipotiroidi hastalarının ise %12.5'unda kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hipertiroidi olan hastaların %4.77'sinde kortizol düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Bu sonuçlar hipotiroidi olan hastalarda kortizolün yarılanma ömrünün uzaması ve metabolik klirensinin azalması ile açıklanmıştır (10).

Vierhapper ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertiroidizm olan hastalar takip edilerek ötiroidizm geliştikten sonraki değerleri ile karşılaştırılmış ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinin ötiroid olduktan sonra azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca ötiroid olduktan sonra hastaların kortizol bağlayıcı globulin düzeyinin artması ile birlikte serumdaki total kortizol ve serbest kortizol düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (48). Bu çalışmadan tiroid fonksiyonlarının değişmesine rağmen serumdaki total ve serbest kortizol düzeyi değişmediği sonucu çıkarılabilir ve çalışmamızla uyumludur.

Kitahamo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Cushing sendromu olan hastaların tiroid hormon düzeyleri ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırılmış ve serum T_4 , serbest T_4 , rT_3 düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrasında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Serum TSH düzeyleri, tedavi öncesinde baskılanmış ve tedavi sonrasında TSH düzeyleri artmıştır. Ancak serum kortizol düzeyleri ile TSH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte serum T_3 düzeyi düşük tespit edilmiş ve tedavi sonrasında artış göstermiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. (49).Yine bu çalışmada da serum kortizol düzeyleri ile tiroid fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir ilişki tespit edilememiştir.

Hoshiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol grupları 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (11). Çalışmamızın sonucu literatür ile uyumludur. Hoshiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tiroid hormonlarının kortizol metabolitlerine etkisi araştırılmış ve 17-OHCS miktarı hipertiroidi olan hastalarda yüksek, hipotiroidi olan hastalarda ise düşük bulunmuştur (11,12). Sublinik tiroid hastalıklarının kortizol metabolizması üzerine etkisi ise araştırılmamıştır.

Sonuç olarak; Tiroid hormonları birçok sistem üzerine etkili olabilmektedir. Birçok hormonun yapımını metabolik klirensini ve duyarlılığını değiştirmektedir. Kortizol metabolizması da birçok faktörden etkilenmektedir. 32 hipertiroidi, 29 hipotiroidi, 34 subklinik hipertiroidi ve 29 subklinik hipotiroidi olan hasta ile yaptığımız çalışmada tiroid hormonlarının plazma, idrar ve tükürük kortizol düzeylerini karşılaştırdık. . Çalışmamızda plazma kortizölü, 24 saatlik idrar kortizölü, ve tükürük kortizölünün kendi içinde birbiri ile korele olduğunu gözlemledik. Bu konudaki literatürü gözden geçirdiğimizde tiroid disfonksiyonunda glukokortikoid metabolizmasının farklılaştığı yönünde yayınlar olduğu gibi, değişmediği yönünde de yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik. Ayrıca tükürük kortizol düzeyleri plazma kortizölünün göstergesi olduğu için klinik pratikte giderek daha yaygın bir şekilde kullanılacağına dikkat çekmek istedik.

ÖZET

Tiroid hormon düzeyleri birçok hastalık, ilaç ve durumdan etkilenmektedir. Tiroid hormonlarının hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı etkilediği bilinmekle birlikte hangi mekanizma ile etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarını glukokortikoid metabolizması açısından karşılaştırmak için ülkemizde henüz rutin olarak kullanıma girmeyen tükürük kortizolu ile birlikte plazma ve idrar kortizol düzeylerini değerlendirdik.

Çalışmamıza 32 hipertiroidi, 28 hipotiroidi, 34 subklinik hipotiroidi ve 29 subklinik hipertiroidi olmak üzere 123 hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların serbest T3, serbest T4, TSH, TGAb, TMAb, ACTH, plazma kortizol, 24 saatlik idrar kortizol ve tükürük kortizol düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalar tiroid USG ile değerlendirildi. TSH <1.00 µIU/ml olan hastalar ise tiroid sintigrafisi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak; tiroid hormonlarının plazma, 24 saatlik idrar ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki saptamadık. Bu konudaki literatürü gözden geçirdiğimizde tiroid disfonksiyonunun glukokortikoid metabolizmasını etkilediği yönünde yayınlar olduğu gibi, etkilemediği yönünde de yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik. Bununla birlikte tükürük kortizol düzeyi plazma kortizolünün göstergesi olduğu için klinik pratikte kullanılabilir.

ABSTRACT

Thyroid hormone levels can be affected by a number of disease, states and medications. It is well known that hypothalamo-hypophysial-adrenal axis is affected by thyroid hormones, however the underlying mechanism remains to be elucidated.

In our study, we evaluated the value of salivary cortisol which was not available in our country yet along with plasma and urinary cortisol level to compare hyperthyroid, hypothyroid, subclinical hyperthyroid and subclinical hypothyroid patients in terms of glucocorticoid metabolism.

We included 32 patients with hyperthyroidism, 28 patients with hypothyroidism, 34 patients with subclinical hypothyroidism and 29 patients with subclinical hyperthyroidism (totally 123 patients).

Plasma free T₃, free T₄, TSH, TGAb, TMAb, ACTH, plasma cortisol, 24 hour urinary cortisol and salivary cortisol levels were measured in all patients. Included in the study, all patients were evaluated by thyroid ultrasonography. The patients whose TSH levels below 1.00 μ IU/ml were evaluated via thyroid scintigraphy.

In conclusion; we couldn't detect any statistically significant effect of thyroid hormones on plasma, 24 hour urine and salivary cortisol levels. When we overview the literature there are conflicting reports, some of which are supporting and others are not supporting the subject that thyroid dysfunction affects glucocorticoid metabolism. However, salivary cortisol levels can be used in clinical practise since it's an indicator of plasma cortisol.

KAYNAKLAR

1. Harrison İç Hastalıkları prensipleri. Çeviri Editörü: Yahya Sağlıker. 2004. Cilt 2. Sayfa: 2084 – 2108
2. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Editor: Gürbüz Erdoğan. 2005. 2. Baskı. Sayfa: 525 – 35.
3. David G. Gardner, Dolores Shoback ed. Lange of Endocrinology. 2007 p:209-396
4. Clinical use of sensitive assays for thyroid stimulating hormone. J. Gen medicine 1996; feb 11: 115 – 27.
5. Lippincott Williams & Wilkins. Endokrinoloji ve Metabolizma El kitabı 3. baskı 2006. Sayfa 373 – 85.
6. Niepomniscze H, Pitoia F, Katz S.B, Bruno O.D Primary thyroid disorders in endogenous Cushing Syndrome. Eur J.Endocrinol. 2002 ; 147:305-11
7. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga W. M, Swaab D. F, Fliers E. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of human hypothalamus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 323- 7
8. Klein I. Thyroid hormone and the Cardiovascular system. Am Journal of medicine. 1990; 88: 631 -7.
9. Klein I. Danzi S. Thyroid hormone and blood pressure regulation. Curr Hypertens. Rep. 2003 dec; 5(6): 513- 20
10. Seck – Gassama, Ndoeye O, Mbody M, Akala A, Cisse F et al. Serum cortisol level variation in thyroid disease. Dakar med . 2000; 45 (1): 30 – 3.
11. Hoshiro M, Ohro Y, Masaki H, Iwose H and Aoki N. Comprehensive study of urinary cortisol metabolites in hyperthyroid and hypothyroid patients. Clin Endocrinology. 2006; 64: 37 – 45.
12. Matsuo Taniyama, Keiho Hanma, Yashio Ban. Urinary Cortisol Metabolites in the assesment of peripheral thyroid hormone action application for diagnosis of resistance to thyroid hormone. Mary Ann Liebert inc, publishers. 1993 Volume 3 Number 3
13. Linquette M, Lebebure J, Racadot A, Cappoen J.P. Proceeding: production rate, metabolic clarence rate and mean plasma concentration of cortisol in hyperthyroidism. Ann Endocrinol (Paris) 1975; Jan – Feb 36 (1): 35 – 6.
14. Tsatsoulis A,Johnson E.O,Kalogera C.H,Seferiadis K,Tsolas O.The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. Eur. J. Endoc. 2000;142: 231- 35

15. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French J M. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55 – 68.
16. Wiersinga WM. The Interpretation of the thyroid stimulating hormone (TSH) assays *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003; 147: 1156 -8.
17. Muller A.F, Berghout A, Wiersinga WM, Koy A, Smit J.W.A et al. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal medicine March 2008 vol:66 no:3
18. Lewis E, Braverman, Robert D, Utiger The thyroid A fundamental and clinical text Lippincott Williams & Wilkins. Ninth editions 2005 p: 554-654
19. Taft AD, Bonn WA. Thyroid disease and the heart 2000; 84: 455 – 60.
20. Wang M, Kohler S, Mariash C. Detecting graves disease presentations in young athletes: *Physician & sportmedicine.* 1996; 24 (12): 35 – 36.
21. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson P.W, Braverman L.E et al. Treatment Guidelines for patients with hyperthyroidism: Standards of care committee, American Thyroid association *JAMA* 1995; 273: 808 – 12.
22. Wiersinga WM, Podoba J, Srbecky M, Van Messem M, Van Beeren HC et al.. A survey of iodine intake and thyroid volume in Deutsch School children: reference values in an iodine sufficient area and the effect of puberty. *Eur J Endocrinol* 2001 Jun; 144(6): 595 – 603.
23. Roti E, Vagenahis AG. Effects of excess iodine: Clinical aspects in: Braverman LE, Utiger RD editors. *The Thyroid. A fundamental and clinical text ninth ed Philadelphia: Lippincott. Williams & Wilkins* 2005 p:288- 305
24. Robert CG, Ladenson PW. Hypothyroidism *Lancet.* 2004; 363: 793 – 803.
25. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001;11: 471- 81
26. Hollovell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannan WH, Gunter EW, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 – 1994): National Health and Nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 489 – 99.
27. Hoogendorn EH, Hermus AR, de UF, Ross HA, Verbark AL, Kremenev LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influence of age and sex. *Clin Chem* 2006; 52: 104 – 11.

28. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99 – 107.
29. Singer PA, Cooper DS, Levy EG. Treatment guidelines of patient with hyperthyroidism and hypothyroidism *JAMA* 1995; 273: 808 – 12
30. Attia J, Mangetts P, Guyatt G. Diagnosis of Thyroid disease in hospitalized patients: A systematic Review *Arch Intern Med* 1999; 159: 658 – 65.
31. Chu JW, Crapo LM. Clinical prospective. The treatment of subclinical Hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10): 4591 – 9.
32. Arem RE, Escateante B. Subclinical Hypothyroidism epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996 41: 213 – 50.
33. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: A Clinician perspective. *Ann Intern Med* 1998 129: 135 – 38.
34. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism In: Beser GM, Tharner M.O (eds). *Comprehensive Clinical endocrinology*, Third edition Mosby. London 2002. p 145 – 149.
35. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brevis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7: 481 – 93
36. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Clark F et al. The Incidence of thyroid disorders in the community: A Twenty-year follow up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55 – 69.
37. Savin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bachrach P. The aging thyroid. Increase prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly *JAMA* 1979; 242: 247 – 50.
38. Savin CT, Castelli WP, Hersman JM, McNamore P, Bachrach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency. In the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386 – 8.
39. Gevli KW, van Sluisweld ILL, Grabbec DE, Docter R de Bruyn AM, Hooykaas H et al. The Importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle aged women. Association with serum lipids. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 375 – 8
40. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 86 (10): 4585 – 90.
41. Taft AD. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345(7); 512- 66.
42. Synder PJ, Utiger RD. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1972 ; 51: 2077-84

43. Canaris GS, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160: 526 – 34.
44. Park JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Shephard MC. prevalence and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom *Clin Endocrinology* 1991; (Oxf) 34: 77 – 83.
45. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism I. Prevalence and Clinical relevance *Neth J Med* 1995;46: 197 – 204.
46. Hanry M.Kronenberg, Scomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Williams Textbook of Endocrinology. 11 th ed 2008 p:297-505
47. Iranmanesh A, Lizarnade G, Johnson ML, Veldhaus JD. Dynamics of 24 hour endogenous cortisol secretion and clearance in primary hypothyroidism assessed before and after partial thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Jan; 70(1): 155 – 61.
48. Vierhapper H, Nowtyn P, Waldhausl W. Increase in serum concentration of thyroxine-binding globulin and of cortisol-binding globulin after the induction of normal thyroid function in previously hyperthyroid patients. *Thyroid* 1999 nov; 9(11): 1085 – 7.
49. Kitahara H, Imai Y, Yamauchi K, Tamita A. Mizuno J.-Pituitary-thyroid function in patients with Cushing's syndrome-comparative study before and after extirpation of adrenal cortex tumor. *Nippon Naibungi Gakkar Zasshi* 1983 Aug 20; 59(8): 1086 -98
50. Çetinkaya S, Ozon A, Yordam N. Diagnostic value of saliva cortisol in children with abnormal adrenal cortex functions *Horm res.* 2007; 67 (6): 301 – 6. *Epup* 2007 Feb 28
51. Jeremy W.Tomlinson, Elizebeth A.Walker, Iwonas Bujalska, Nicoler Droper, Gareth G .et al.11B Hydroxysteroid dehydrogenase type I:A tissue specific regulator of glucocorticoid response *Endoc. Rev. The Endocrine Society.* 2004; 25(5):831- 66
52. Takehiko Murakami, Seiki Wada, Yasuyuki Katayama, Yoko Nemato, Nobyo Kugai et al. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone(ACTH) deficiency: case report and literature review.*Endocrine Journal* 1993; 40(4):473-8
53. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C Pulsatile thyrotropin secretion in patient with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. *J. Endoc. Metab.*1996 jul.81(7) 2502- 7
54. Seckl J.R. 11 Beta –hydroxysteroid dehydrogenase : changing glucocorticoid action *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004;4(6)597- 602

55. .Tohei A,Watanebe G,Taya K. Hypersecretion of corticotropin-releasing hormone and arginin vasopressin in hypothyroid male rats as estimated pull-push perfusion. *Journal of Endoc.*1998;156:395-400
56. Gamstedt A, Kagedal B,Tegler B,Serum free thyroid hormones are decreased by betametasone treatment in Grave's disease. *Horm. Metab. Res.*1988;20:54-6
57. İovino M,Steardo L,Monteleone P . İmpaired sensitivity of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis to the supressant effect of dexametasone in elderly subjects *Psycopharmacology* 1991;105:481-4
58. Johnson E.O, Kamilaris C.T, Colage A.E,Gold P.W, Chrousas G.P .Experimently induced hyperthyroidism associated with activation of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur .J. Endocrinology* 2005;153:177-85
59. Brabant G, Brabant A, Schuermeyer T. The role of glucocorticoid in the regulation of thyrotiropin. *Act Endocrinology* 1989; 121: 95 -100
60. Hangaard J,Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, HagenC The effect of endogenous opioids and cortisol on thyrotiropin and prolactin secretion in patients with Addison's disease. *J. Clin. Endoc &Metab.*1999; 84(5):1595-601
61. Rovinder Goswami, Narayama Kochypillai. Adrenocortical reserves in patient with Grave's disease. *Eur. J. Endoc.* 2001 ; 144:85
62. Lizcano F, Salvador J. Effects of differnt treatment for hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary adrenal axis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008; 35(9)1085 - 90
63. Hershel Raff, Jonathan L. Raff, James W Findling. Late –night salivary cortisol as a screening test for Cushing syndrome. *J. Clin. Endoc.&Metab.*1998 Aug; 83(8): 2681- 6
64. Putignano P, Dubini A, Paola T, İnvitti C, Simona B et al. Salivary cortisol measurement in normal weight, obese and anorexic woman : comparison with plasma cortisol. *Eur. J. Endoc.* 2001; 145: 165-71
65. Sirividya Kidambi, Hershel Raff, James w.Findling. Limitation of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2007 Vol:157, issue 6: 725-31

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım sırasında bilgisi, deneyimi, yakın ilgi ve desteğiyle çalıŐmalarıma yÖn veren sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Sait GÖNEN'E, baŐta iç hastalıkları anabilim dalı başkanı Prof. Dr.Ali DEMİR olmak üzere kliniğimizdeki ve rotasyona gittiğim bölümlerdeki tüm hocalarıma, dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.