

Karaciğer Hastalıklı Olgularda Oluşan Tiroid Hormon Değişimleri

Erol GÜNÖVEN*
Faruk MEMİK**
Şazi İMAMOĞLU***
İlay OKTAY*

ÖZET

Çalışmamıza klinik muayene ile ötiroid olan 34 karaciğer hastalıklı olgu alındı. Tiroid durumunu değerlendirmek amacı ile Serum total T_4 , total T_3 upt., STI, TBG, rT_3 , TSH düzeyleri araştırıldı. Karaciğer hastalıklı olgu grupları ile kontrol grubu arasında Serum Total T_4 , STI, T_3 upt., rT_3 ve TSH değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Karaciğer hastalıklı olgu gruplarında, Serum total T_3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Serum TBG düzeyleri viral hepatitli olgu grubunda en fazla olmak üzere tüm karaciğer hastalıklı olgu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Karaciğer hastalıklı olgu gruplarında; düşük serum total T_3 değerleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında uyum gösterilemedi.

Karaciğer hastalıklı olgularda tiroid durumu saptanırken, serum total T_4 , T_3 düzeylerinin yanısıra total rT_3 düzeylerinin de araştırılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

Investigation of Various Thyroid Hormones In Different Liver Diseases

Thirty-four patients', various liver diseases in euthyroid states, serum levels of total- T_4 , total- T_3 , T_3 -upt., FTI, TBG, rT_3 and TSH were investigated.

Serum total- T_3 levels of the patients with liver diseases were significantly lower and serum TBG levels were higher but serum rT_3 levels were in the same level of the controls.

* Uzm. Dr.; İç Hastalıkları Uzman Doktor

** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Akut ve kronik karaciğer hastalığı bulunan olgularda klinik olarak ötiroid (eutiroid) durum bulunmasına rağmen olguların serum tiroid hormon düzeylerinin ölçümlerinde, bütün araştırmacılar serum total T_3 düzeylerini normalden düşük bulduklarını bildirirken, serum total T_4 düzeylerini bazı araştırmacılar normal sınırlarda, bazıları normalden düşük, bazıları ise normalden yüksek düzeylerde saptamışlardır¹⁻²¹. Serum TSH ve rT_3 düzeylerini ise bazı araştırmacılar normal, bazı araştırmacılar ise normalden yüksek bulduklarını bildirmektedirler^{5-9,11,14,18,20,22-28,29}. Yapılan araştırmaların bazılarında Protrombin zamanı, Protrombin aktivitesi, total protein, albumin, bilirubin, Alkali fosfataz, SGOT, SGPT ve ICG (Indocyanine green) reaksiyonuna bakılarak karar verilen karaciğer yetmezliğinin derecesi ile olguların serum total T_3 düzeylerindeki düşüklük arasında paralellik olduğu bildirilirken, bazı araştırmalarda bu ilişki ortaya konulamamıştır^{9,10,12,19,20,22,23}. Kronik ve akut karaciğer hastalıklarında serum TBG düzeylerinin normal veya yüksek sınırlarda bulunmasına rağmen serum total T_3 düzeylerinde düşme olması problemin çözülmesinde iyice karışıklıklara yol açmaktadır^{11,12,20}. Son zamanlarda bulunan kalorijenik olarak inaktif olan rT_3 'ün serum düzeylerinin karaciğer hastalığı bulunan olgularda normal veya artmış olarak bulunduğu bildirilmektedir^{5,8,9,12,16,18,20,22}. Karaciğer hastalıklarında serum total T_3 düzeylerinin azalmasına karşı serum rT_3 düzeylerinin artmış bulunması, serum T_4 'ünün periferide monodeiodinasyonunun T_3 'den rT_3 'e kayması şeklinde yorumlanmaktadır.

Tiroid durumunu saptamakta sıklıkla kullanılan serum total T_4 , serum total T_3 , serum serbest T_4 , serbest tiroksin indeksi (STİ), T_3 uptake, serum TSH ölçümleri karaciğer hastalıklarında yukarıda bildirilen literatür verilerinden anlaşılacağı üzere tiroid durumunu tam olarak gösterememektedir. Bu durumlarda tiroid bezinin gerçek anlamdaki aktivasyonun gösterilebilmesi için bu testlerin yanında serum rT_3 düzeylerinin ölçümünün gerekliliği ileri sürülmektedir^{5,14,24}.

Karaciğer hastalıklarında olabilecek tiroid durumundaki değişimleri ve bunların oluşumunda rol oynayabilecek nedenleri ve tiroidin aktivasyonunu gerçek anlamda ortaya çıkarıp, bunların tedavi ve takiplerinde bu yönden daha aktif ve yararlı bir yol izleyebilmek için karaciğer hastalığı bulunan olgularda tiroid fonksiyonlarını çeşitli testler ile araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde yatarak karaciğer hastalığı tanısı alan ve klinik olarak eutiroid olan 34 hasta alındı. Olguların 4'ü karaciğer CA, 12'si karaciğer sirozu, 5'i kronik hepatit, 13'ü akut viral hepatit idi. Olguların yaş ve cins dağılımları Tablo I'de gösterilmektedir.

Olguların seçiminde a) Kişisel ve ailesel tiroid hastalığı hikayesi olanlar, b) Klinik muayene ile guatr saptanan olgular, c) Genel durumu çok bozuk olan olgular, d) Tiroid hormonlarının fonksiyonlarını, dağılımlarını ve metabolizmalarını değiştirdiği bilinen ilaçları kullananlar, e) Karaciğer hastalığı dışında başka bir hastalığı olanlar çalışmanın dışında bırakıldılar.

Olguların karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için protrombin aktivitesi, protrombin zamanı, total protein, albumin, serum protein elektroforezi, alkali fosfa-

Tablo: I
Karaciğer Hastalıklı 34 Olgunun Yaş Dağılımları ile Bunların
Aritmetik Ortalama ve Standart Sapmaları

Hastalık	Cins	< 30 Y	30-60 Y	60 Y >	\bar{x}	Sd
Karaciğer	K	—	1	1	61.25	11.17
Ca	E	—	—	2		
Karaciğer	K	—	3	1	45.16	12.03
Sirozu	E	1	7	—		
Kronik	K	—	—	—	44	14
Hepatit	E	2	3	—		
Akut Viral	K	4	5	—	37.3	17.09
Hepatit	E	2	1	1		

taz, total bilirubin, direkt bilirubin, SGOT, SGPT BSP retansiyonu tetkikleri yapıldı. Olguların serum çalışmaları için kan örnekleri sabah saat 8.00'de ön kol venasından alınarak serum ayrıldı ve serumlar çalışma yapılncaya kadar (-20°C) de saklandı.

Serum total T_4 , total T_3 , T_3 uptake, TSH TBG (Thyroxin Binding Globulin), rT_3 (reverse Triiodothyronine) düzeylerini ölçmede insanlarda bu hormonların serum hüzeylerini ölçmek için özel hazırlanmış radyoimmunessey kitleri kullanıldı.

Yapılan ölçüm ve hesaplamalar sonucu saptanan serum total T_4 , total T_3 , T_3 uptake, STİ (freethyroxine index), serum total rT_3 , TBG, TSH değerleri; karaciğer kanserli, sirozlu, kronik hepatitli, viral hepatitli olgu grupları ve kontrol grubunda, olguların bu değerlere ait aritmetik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı ve istatistiki olarak "student t" testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Bulgular Tablo: II, III, IV ve V'te gösterilmektedir.

Tablo: II
Karaciğer Ca'lı 4 Olgunun Serum Total T_4 , Total T_3 , STİ, T_3 upt. rT_3 , TBG,
TSH Değerleri ile Bu Değerlerin Aritmetik Ortalama, Standart Sapmaları ve
Bunların Kontrol Grubunun Değerleri ile Karşılaştırılmaları

Olgu Sıra No.	Serum Total T_4	Serum Total T_3	T_3 Upt.	STİ	Serum Total rT_3	Serum TBG	Serum TSH
	$\mu\text{g}/100\text{ ml}$	ng/ml	%		ng/ml	$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{IU}/\text{ml}$
1	11	0.9	36	4	0.54	25	3.8
2	5.4	0.52	35	1.9	0.35	12	4
3	4.9	0.20	44	4.1	0.3	30	3.2
4	9.8	1.1	37	3.6	0.12	28	3.5
\bar{x}	8.9	0.68	38	3.4	0.33	23.75	3.63
SD:	\mp 2.42	\mp 0.48	\mp 4.08	\mp 1.01	\mp 0.17	\mp 4.53	\mp 0.34
Kontrol Grubundaki Olguların							
\bar{x}	9.15	1.51	35.3	3.3	0.22	15	4.03
SD:	\mp 2.18	\mp 0.48	\mp 2.88	\mp 0.75	\mp 0.07	\mp 7.43	\mp 0.47

$p > 0.05$, $0.02 > p >$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $0.05 > p >$, $p > 0.05$
0.01 0.02

Tablo: III
Karaciğer Sirozlu 12 Olgunun Serum Total T₄, Total T₃, T₃ Upt. STİ, rT₃, TBG, TSH Değerleri ile Bu Değerlerin Aritmetik Ortalama, Standart Sapmaları ve Bunların Kontrol Grubunun Değerleri ile Karşılaştırılması

Olgu Sıra No.	Serum Total T ₄ µg/100 ml	Serum Total T ₃ ng/ml	T ₃ Upt. %	STİ	Serum Total rT ₃ ng/ml	Serum TBG µg/ml	Serum TSH µU/ml
1	4.6	0.2	42	1.9	0.18	16	5.6
2	7.2	0.22	35	2.5	0.24	35	3.8
3	11	0.2	29	3.5	0.25	35	3.0
4	7.2	0.9	35	2.5	0.13	28	2.5
5	11	0.7	32	3.5	0.19	25	3.0
6	11	1.4	48	5.3	0.25	25	4.7
7	10	1	35	3.5	0.2	35	2.3
8	7.8	0.8	52	4.1	0.22	30	4.6
9	4.5	0.64	52	2.3	0.45	19	6.5
10	8.6	0.88	44	3.8	0.03	17	2.5
11	11	0.58	56	6.2	0.45	12	4.7
12	8.2	0.10	33	2.7	0.1	12	5.6
\bar{x}	8.51	0.7	41.08	3.48	0.22	21.08	3.75
SD	± 2.38	± 0.51	± 9.15	± 1.31	± 0.12	± 8.75	± 1.45
Kontrol Grubundaki Olguların							
\bar{x}	9.15	1.51	35.3	3.3	0.22	15	4.03
SD	± 2.18	± 0.48	± 2.88	± 0.75	± 0.07	± 7.43	± 0.47

$p > 0.05, 0.001 > p, p > 0.05, p > 0.05, p > 0.05, 0.01 > p >, p > 0.05$
 0.001

Tablo: IV
Kronik Hepatitli 5 Olgunun Serum Total T₄, Total T₃, T₃ Upt., STİ, Total rT₃, TBG, TSH Değerleri ile Bu Değerlerin Aritmetik Ortalama, Standart Sapmaları ve Bunların Kontrol Grubunun Değerleri ile Karşılaştırılması

Olgu Sıra No.	Serum Total T ₄ µg/100 ml	Serum Total T ₃ ng/ml	T ₃ Upt. %	STİ	Serum Total rT ₃ ng/ml	Serum TBG µg/ml	Serum TSH µU/ml
1	6	0.72	41	2.5	0.4	25	3.6
2	9.8	0.4	32	3.1	0.25	32	3.5
3	8.4	0.1	49	4.1	0.17	14	5
4	7	1.8	36	2.5	0.09	28	4
5	11	0.1	33	3.6	0.54	22	6.5
\bar{x}	8.44	0.62	38.2	3.16	0.25	24.2	4.56
SD	± 2.06	± 0.7	± 6.97	± 0.73	± 0.18	± 6.14	± 1.18
Kontrol Grubundaki Olguların							
\bar{x}	9.15	1.51	35.3	3.3	0.22	15	4.03
SD	± 2.18	± 0.48	± 2.88	± 0.75	± 0.07	± 7.43	± 0.47

$p > 0.05, 0.01 > p >, p > 0.05, p > 0.05, p > 0.05, 0.02 > p >, p > 0.05$
 0.001
 0.01

Tablo: V

Akut Viral Hepatitli 13 Olgunun Serum Total T_4 , Total T_3 , T_3 Upt., STİ, rT_3 , TBG, TSH Değerleri ile Bu Değerlerin Aritmetik Ortalama Standart Sapmaları ve Bunların Kontrol Grubunun Değerleri ile Karşılaştırılması

Olgu Sıra No.	Serum Total T_4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Serum Total T_3 ng/ml	T_3 Upt. %	STİ	Serum Total rT_3 ng/ml	Serum TBG $\mu\text{g}/\text{ml}$	Serum TSH $\mu\text{IU}/\text{ml}$
1	8	0.64	30	2.4	0.09	28	5.2
2	8.4	1.3	34	2.9	0.35	28	4.6
3	12	0.2	30	3.6	0.2	50	2
4	10	0.82	49	4.9	0.35	48	3.6
5	12.5	1.1	25	3.1	0.2	45	3
6	12.5	0.8	36	4.5	0.5	38	3.5
7	10	0.78	37	3.7	0.2	50	3.2
8	8.4	0.22	30	2.5	0.24	45	4.6
9	7.6	0.1	30	2.3	0.09	35	3.5
10	10	0.2	37	3.7	0.4	35	4.6
11	8.4	0.1	28	2.4	0.09	16	3
12	9	1.7	31	2.8	0.39	29	3.8
13	12	1.1	31	3.7	0.48	45	4
\bar{x}	9.91	0.69	32.92	3.27	0.28	37.85	3.75
SD	\mp 1.79	\mp 0.5	\mp 5.99	\mp 0.94	\mp 0.14	\mp 9.03	\mp 0.86
Kontrol Grubundaki Olguların							
\bar{x}	9.15	1.51	35.3	3.3	0.22	15	4.03
SD	\mp 2.18	\mp 0.48	\mp 2.88	\mp 0.75	\mp 0.07	\mp 7.43	\mp 0.47

$p > 0.05$, $0.001 > p$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $0.001 > p$, $p > 0.05$

TARTIŞMA

Akut viral hepatit, karaciğer sirozu, kronik hepatit, karaciğer Ca'lı olgu gruplarında, serum total T_4 , total T_3 , T_3 uptake, STİ, total rT_3 , TBG, TSH düzeylerini araştırdık. Karaciğer hastalıklı gruplar arasında serum total T_4 , rT_3 , STİ ve TSH değerleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı gibi kontrol grubunun değerleri ile de aralarında bir farklılık saptanmadı. Akut ve kronik karaciğer hastalıklı ve diğer çeşitli akut ve kronik nontiroidal hastalıklı olgularda yapılan araştırmalarda; serum total T_4 düzeylerini bazı araştırmacılar kontrol grubundan düşük, bazıları kontrol grubundan yüksek, bazıları ise kontrol grubu ile aynı değerlerde, serum rT_3 ve TSH düzeylerini ise bazıları normal bazıları ise yüksek düzeylerde bulduklarını bildirmektedirler^{5-9, 11, 14-18, 20, 22-24, 29}.

Araştırmaya alınan karaciğer hastalıklı gruplar serum total T_3 değerleri yönünden karşılaştırıldıklarında, aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı, ancak kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalar da; karaciğer Ca ve kronik hepatitli grubun değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ($0.05 > p > 0.02$, $0.02 > p > 0.01$), karaciğer sirozlu grup ile viral hepatitli grubun değerlerinin kontrol grubuna göre çok anlamlı olarak düşük olduğu ($0.001 > p$) saptandı. Daha önce yapı-

lan çeşitli araştırmalarda da karaciğer hastalıklı olguların klinik olarak ötiroid olmalarına rağmen serum total T_3 düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir^{5,6,8-17,19-21}. Bizim bulgularımızda bunlara paralel olduğu görülmektedir.

Düşük serum total T_3 değerleri oluşan hastalıklarda, T_3 verilerek yapılan bir çalışmada idrar ile atılan nitrojenin ve 3 metil histidinin arttığı gözlenerek, bunun T_4 'in metabolik yünden aktif olan T_3 yerine, metabolik ve kalorijenik etkisi az olan rT_3 'e dönüşerek hasta dokuların metabolik uyarıya karşı korunmaları amacı ile vücudun geliştirdiği bir savunma mekanizması olabileceği ileri sürülmektedir¹⁸. Karaciğer parankim hücrelerinde yapılarak salgılanan TBG'nin parankimde hasar yapan hastalıklar sonucu hücre dışına çıktığı gösterilmiştir¹². Akut viral hepatitli olgularda serum TBG düzeylerinin yüksek, T_3 uptake düzeylerinin ise düşük olarak bulunduğu ve hastalığın iyileşmesi ile normal düzeylere döndüğü gösterilmiştir²⁰. Akut viral hepatitli olgularda TBG'deki bu yükselmenin karaciğer hasarının aktivitesine paralellik gösterdiği, kronik hepatitli, karaciğer sirozlu olgularda ise hücre hasarının yanısıra TBPA ve serum albumin düzeylerindeki azalmaya da bağlı olarak yükselebileceği kabul edilmektedir²⁹.

T_4 'de, T_3 'de biyolojik olarak aktif ise, serum serbest T_4 'deki yükselme, azalmış serum T_3 düzeylerini kompanse edip, olgunun klinik olarak ötiroid durumda kalabilmesini açıklayabilir^{6,10,14,16,19}.

Sonuç olarak T_4 'in çok potent bir hormon olan T_3 'e dönüşmesi yerine kalorijenik etkisi az olan rT_3 'e dönüşmesi, hasta dokuları metabolik uyarıya karşı koruma amacı ile vücudun geliştirdiği bir savunma mekanizması olabilir. Çalışmamızda klinik muayene bulguları serum T_3 değerlerine göre, serum rT_3 değerleri ile daha iyi bir uyum göstermektedir. T_3 'in esas kaynağı da periferide metabolize olan T_4 dir. Nontiroidal hastalıklarda T_3 ön maddesi olan T_4 in yeterli miktarda olduğunun kanıtı normal serum rT_3 düzeyleridir.

Karaciğer hastalıklı olgularda tiroid durumu yönünden karar verilirken serum total T_4 , T_3 düzeylerinin yanı sıra total rT_3 düzeylerinin de araştırılması, tiroid durumunun yanlış değerlendirilmesi ihtimalini ortadan kaldıracak yanlış tedavi uygulanmasının önlenmesini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. WILLAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology, Sixth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1981, 117-243.
2. LEWIS, E.B., APOSTOLOS, G.V.: The Thyroid. Clinics in Endocrinology and Metabolism, 8: 621-639, 1979.
3. WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H.: Cecil Textbook of medicine, Sixteenth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1982, 769-808, 1201-1223.
4. ISSELBACHER, K.J., ADAMS, R.D., BRAUNWALD, E., PETERSDORF, R. G., WILSON, J.D.: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ninth edition, London-Hamburg-Paris, Mc Graw-Hill book Company, 1980, 1443-1484, 1694-1710.
5. CHOPRA, I.J., CHOPRA, U., SMITH, S.R., REZA, M., SOLOMON, D.H.: Reciprocal Changes in Serum Concentration of 33'5' triiodothyronino (Re-

- verse T_3) and 33'5' triiodothyronine (T_3) in Systemic Illness. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 1043-49, 1975.
6. CARTER, J.N., EASTMAN, C.J., CORCORAN, J.M., LAZARUS, I.: Effet of severe, chronic illness on thyroid function. *The Lancet*, 2: 971-974, 1974.
 7. MELMED, S., GEOLA, F.L., REED, A.W., PEKARY, A.E., PARK, J., HERSMAN, J.M.: A Comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 300-306, 1982.
 8. STUART, D.D., SCHULTZ, A.L.: Thyroid function tests simulating Graves disease in alcoholic hepatitis. *Annals of Int. Med.*, 89: 514-515, 1978.
 9. NOMURA, S., PITTMAN, C.S., CHAMBERS, J.B., BUCK, M.W., SHIMIZU, T.: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 56: 643-652, 1975.
 10. CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., CHOPRA, U., YOUNG, R.T., CHUA TECO, G.N.: Alteration in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 501-511, 1974.
 11. BERMUDEZ, F., SURKS, M.I., OPPENHEIMER, J.H.: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 27-40, 1975.
 12. SCHUSSLER, G.C., SCHAFFNER, F., KORN, F.: Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease, *The New England Journal of Medicine*, 299: 510-515, 1978.
 13. BACCI, V., SCHUSSLER, G.C., KAPLAN, T.: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 1229-1235, 1982.
 14. CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., HEPNER, G.W., MORGENSTEIN, A.A.: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illness. *Annals of Internal Medicine*, 90: 905-912, 1979.
 15. SLAG, M.F., MORLEY, J.E., ELSON, M.K., CRAWSON, T.W., MUTTAL, F.Q., SHAFER, R.B.: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *J.A.M.A.*, 245: 43-45, 1981.
 16. LAWLOR, J.F., BLAUSTEIN, M.: Evaluation of free thyroxine measurements in patients with nonthyroidal illness, *Clinical Chemistry*, 27: 1457-1459, 1981.
 17. PARDRIDGE, W.M., SLAG, M.F., MORLEY, J.E., ELSON, M.K., SHAFER, R.B., MIETUS, L.J.: Hepatic bioavailability of serum thyroid hormones in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 913-196, 1981.
 18. UTIGER, R.D.: Decreased extra thyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: Benefit or harm? *The American Journal of Medicine*, 69: 807-810, 1980.
 19. WALFISH, P.G., ORREGO, H., ISRAEL, Y., BLAKE, J., KALANT, H.: Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease. *Annals of Internal Medicine*, 91: 13-16, 1979.

20. GARDNER, D.F., CARITHERS, R.L., UTIGER, R.D.: Thyroid Function Tests in Patients with Acute and Resolved Hepatitis B virus infection. *Annals of Internal Medicine*, 96: 450-452, 1982.
21. BUEHLER, R.J., SULLIVAN, W.M.: Free Thyroxine Levels in Critically 111 Patients. *J.A.M.A.*, 248: 828-829, 1982.
22. HEPNER, G.W., CHOPRA, I.J.: Serum Thyroid Hormone Levels in patients with liver Disease. *Arch. Intern. Med.*, 139: 1117-1120, 1979.
23. AIZAVA, T., YAMADA, T., TAWATA, M., SHIMIZU, T., FURUTA, S., KIYOSAWA, K., YAKATA, M.: Thyroid Hormone Metabolism in patients with Liver Cirrhosis, as Judged by Urinary excretion of Iriodothyronine. *Journal of the American Geriatrics society*, 28: 485-491, 1980.
24. GAVIN, L., RAPAPORT, B., HAMMOND, M., CAVALIERI, R.R.: Variable Serum Reserve-T₃ (rT₃) and decreased T₃ concentrations in Nonthyroidal Systemic Illness. *Clinical Research*, 24: 272, 1976.
25. SHERLOCK, S.: Karaciğer ve safra yolları hastalıkları (Çeviren, Karacadağ, Ş., Güçalp, R., Bayık, M.) Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1975, 343-383, 440-495, 748-786.
26. GUYTON, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*, fourth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London, Toronto, 1971, 866-868, 902-906.
27. BERGMAYER, H.U.: *Instruction Sheets for Manual assays*, Boehringer Mannheim, 1977, 440, 529.
28. ÖZKAN, K., TÜRKVAN, M.: *Klinik Biyokimya Laboratuar El kitabı*, Seyhan Matbaası, Bursa, 1977, 161, 198-201, 232-236, 311-313.
29. SHERIDAN, P., LASOWSKY, M.S.: Thyroid Hormone Binding proteins in chronic Active Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 300: 925-926, 1979.

Uzm. Dr. Erol GÜNÖVEN
Bursa S.S.K. Hastanesi