

Ketozisli ineklerde glikoz ve deksametazonun tiroit hormon düzeylerine olası etkilerinin araştırılması[#]

M. Taner URAL^a Burhanettin BAYDAŞ^{a*}

^a Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Bu çalışmada, klinik ketozis saptanan ineklerde glikoz ve deksametazon ile tedavinin tiroit hormonlarının periferik metabolizmalarına olası etkileri araştırıldı. Çalışmada kontrol grubu için sağlıklı ve deney grupları için klinik ketozis tespit edilen Holstain ırkı inekler kullanıldı. Deney grubu inekler, tedavi öncesi, glikoz verilen (glikoz grubu) ve glikozla birlikte deksametazon verilen (deksametazon grubu) olmak üzere üç grup halinde değerlendirildi. Tüm ineklerin vena jugularislerinden plastik tüplere 5'er ml kan alındı. Pıhtılaştıktan sonra serumları çıkarıldı ve analizler yapılmaya kadar derin dondurucuda muhafaza edildi. Tiroit hormonlarından T4, T3 ve rT3 RİA metoduyla, serbest T4 ve T3 ise immunoassay yöntemiyle saptandı. Analizler sonucunda T4 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Kontrol ve tedavi öncesi gruplarında sırasıyla T3 değerleri $178,7 \pm 22,5$ ve $116,8 \pm 23,54$ ng/dl olarak tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). Glikoz grubunda T3 seviyesinin yükseldiği tespit edildi ($160,6 \pm 27,1$ ng/dl); ancak deksametazon grubunda artış gözlenmedi ($110,9 \pm 18,56$ ng/dl). rT3 seviyeleri sırasıyla kontrol, tedavi öncesi, glikoz ve deksametazon gruplarında $16,68 \pm 4,35$, $27,29 \pm 7,46$, $18,34 \pm 5,95$, $26,78 \pm 7,12$ ng/dl olarak bulundu. Kontrol grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($P<0.01$). Ayrıca tedavi öncesi grup ile glikoz ve glikoz grubu ile deksametazon grupları arasında da fark anlamlı bulundu ($P<0.05$). Tedavi öncesi grup ile deksametazon grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Serbest T4 ve T3 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0.05$). Bu sonuçlar itibarıyla glikozun tiroit hormonlarının periferik metabolizmasını olumlu, deksametazonun ise olumsuz yönde etkilediği görüldü.

Anahtar sözcükler: Ketozis, tiroit hormonları, kortizon, glikoz, sığır

Investigation of likely effects of glucose and dexamethasone on thyroid hormone levels in cows with clinic ketosis

Abstract: This study was carried out to determine the likely effect of glucose and dexamethasone on peripheral metabolism of thyroid hormone in ketotic cows. In the study, healthy cows (Holstain) were used for control and ketotic ones for experiment groups. The ketotic cows were divided into three groups; pretreatment, treatment with glucose (glucose group) and treatment with glucose plus dexamethasone (Dexamethasone group). Blood samples were taken from all cows by venipuncture, and extracted serum samples were deep-frozen and stored at -20 degrees C until the analyses were performed. Serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) and reverse triiodothyronine (rT3) levels were measured by RİA, and free T4 and T3 by enzyme immunoassay using DPC commercial Kits. Thyroxine variations were not found to be statistically significant between the groups ($P>0.05$). In the control and pretreatment group T3 levels were determined $178,7 \pm 22,5$ and $116,8 \pm 23,54$ ng/dl respectively, and variations between these two groups were observed to be significant ($P<0.001$). It was established that ketosis is associated with low serum T3, and glucose (50%) treatment normalized T3 levels, whereas it was found that dexamethasone prevented this effect. There was a significant difference between the T3 levels of pretreatment group and glucose group, and the T3 levels of glucose and dexamethasone groups ($P<0.001$), but there wasn't any difference between the T3 levels of pretreatment and dexamethasone groups ($P>0.05$). In the control, pretreatment, glucose- and

dexamethasone group rT3 levels were found to be 6.68 ± 4.35 , 27.29 ± 7.46 , 18.34 ± 5.95 , 26.78 ± 7.12 ng/dl respectively. Differences between the rT3 levels of control and pretreatment were found to be significant ($P < 0.01$). Furthermore, between the variations rT3 levels of pretreatment and glucose, and glucose and dexamethasone groups were found to be significant ($P < 0.05$). Free T4 and T3 levels were observed not to be change between the groups ($P > 0.05$). In conclusion, glucose was found to be affecting thyroid hormone metabolism affirmatively, whereas dexamethasone has opposite effect.

Key words: Ketosis, thyroid hormones, cortisol, glucose, cattle

GİRİŞ

Başta karaciğer ve daha az oranda böbrekler tiroit hormon metabolizmasında rol alan başlıca organlardır. Tiroit hormonları arasında metabolik olarak en aktif olan hormon, 3,5,3'-triiodotironindir (T3). 3,3',5'-triiodotironin (rT3) bu hormonun kompetatif inhibitörüdür ve metabolik olarak inaktiftir (1). Tiroksin (T4) yalnız tiroit bezinde, T3 ve rT3 hormonları ise hem tiroit bezinde ve hem de karaciğer ve böbrekte T4'ün bu hormonlara dönüşümü ile de üretilirler (3). Yaşlanma (4), besin kısıtlaması ve açlık (5), insüline bağlı diabetes mellitus (6), karaciğer hastalığı (7), böbrek hastalığı (8, 9), şiddetli ya da sistemik hastalıklar (10) gibi durumların T3 seviyesinde azalmaya ve rT3 seviyesinde artışa neden oldukları bildirilmektedir. Tiroit hormonlarının metabolizmasını etkileyen diğer bir faktör ise kortizon artışıdır. Neredeyse, endojen kortizon artışı ile seyreden her tip durumda tiroit hormon metabolizmasının değişeceğini önceden kestirmek mümkündür. Kortizon uygulamasının T3 seviyesinde azalma ve rT3 seviyesinde ise artışa neden olduğu rapor edilmektedir (11). T3 seviyesinde görülen azalmanın çevresel olmasının yanı sıra (11), hipotalamus-hipofiz-tiroit kaynaklı olduğu da savunulmaktadır (12). Kortizon artışı ile seyreden vakaların çoğunda serbest T4 (fT4), T4, ve T3 seviyelerinin düşüklüğü ve rT3 seviyesinin yüksekliği tiroit hormonları bakımından önemli değişikliklerdir (13). Gıda kısıtlamasının, tiroit hormonlarının çevresel dönüşümünü önemli bir şekilde etkileyebileceği, bu dönüşümün rT3'ün lehine olduğu belirtilmektedir. Bu durum muhtemelen rT3'ün yıkılmasında azalma ve üretiminde artış ile olmaktadır (14). Açlık sonucu, tiroit hormonlarının metabolizmasında görülen değişikliğin kortizon artışına bağlı olduğu sanılmaktadır (15, 16).

Ketosis, yüksek verimli süt ineklerinde, özellikle laktasyonun ilk aylarında artmış olan enerji ihtiyaçlarının yeteri ölçüde karşılanamamasından ileri gelen bir hastalık tablosudur. Bilindiği gibi, organizmanın temel enerji kaynağı glikozdur. Mevcut glikoz rezervleri ihtiyacı karşılamadığı zaman, yağlar ve proteinlerden glikoneogenetik yolla glikoz sentezlenir. Yağların aşırı mobilizasyonu ve metabolizması sonucu keton cisimleri oluşur. Kalori yetmezliğinden üretilen keton cisimciklerinin T3 üretiminde baskılayıcı bir etkiye sahip olmadığı ve hepatik tip I 5'-deiyodiaz aktivitesinde bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmektedir (17,18). Bu

hastalığın tedavisinde, glikozla birlikte kan glikoz düzeyini artıran glikokortikoidlerden de yararlanılmaktadır (19). Bu çalışmada amacımız, klinik ketosis saptanan sığırlarda tedavi öncesi ve sonrası tiroit hormonlarının periferik metabolizmasının nasıl etkilendiğini saptamaktır.

MATERYAL VE METOT

Hayvan materyali olarak, klinik semptomlar ve laboratuvar bulgular ile kesin ketosis tanısı konulan 20 adet ve kontrol amacıyla sağlıklı oldukları tespit edilen 10 adet olmak üzere toplam 30 adet Holstein ırkı sütü inek kullanıldı. Hayvanlarda ketozisin tanısı, klinik bulgular ve sütte aseton arama deneyi yapılarak konuldu (20). Ketozisli olduğu saptanan hayvanlar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki grup halinde değerlendirildi. Ayrıca tedavi sonrası grup glikoz verilen (glikoz grubu) ve glikozla birlikte deksametazon verilen (deksametazon grubu) olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Hasta oldukları saptanan hayvanlardan kan alındıktan sonra, glikoz grubu olarak belirlenen gruba %50'lik glikoz damar içi verildi ve 24 saat sonra tekrar kan alındı. Benzer şekilde deksametazon grubu olarak belirlenen hayvanlardan da kan alındıktan sonra glikozla birlikte 0,04 mg/kg dozunda deksametazon kas içi verildi. Her grup hayvan için vena jugularisten yaklaşık 5 ml kan alındı ve pıhtılaşmalarını takiben santrifüj edilerek elde edilen serumlar analizler yapılmaya kadar dipfrizde saklandı.

Serum glikozu, "Biotrol" marka ticari kitler kullanılarak "Tecnicon RA-XT marka otoanalizör"de analiz edildi. Tiroit hormonlarından tiroksin (T4), triiodotironin (T3) ve re verse triiodotironin (rT3) ölçümleri DPC (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, California) marka test kitleri kullanılarak radiimmunoassay (RIA) yöntemiyle yapıldı. Bu amaçla LKB 1261 Multigamma Gamma Counter kullanıldı. Serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3)'ün ölçümü İmmulite 2000 Bio DPC marka hormon otoanalizörü ve İmmulite 2000 DPC ticari kitleri kullanılarak immunoassay yöntemiyle otomatik olarak ölçüldü (21).

BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan hayvanlardan elde edilen veriler Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1. Gruplardan elde edilen glikoz ve tiroit hormon değerleri.

Parametreler	Kontrol	Tedavi öncesi	GTS	KTS
Glikoz (mg/dl)	60.50 ± 7.54 ^a	16.20 ± 8.62 ^b	35.40 ± 11.80 ^c	56.80 ± 15.40 ^a
T4 (gg/dl)	6.67 ± 1.40	6.93 ± 0.86	6.55 ± 1.80	7.05 ± 0.78
T3 (ng/dl)	178.70 ± 22.50 ^a	116.80 ± 23.54 ^b	160.60 ± 27.10 ^a	110.90 ± 18.56 ^b
rT3 (ng/dl)	16.68 ± 4.35 ^a	27.29 ± 7.46 ^b	18.34 ± 5.95 ^a	26.78 ± 7.12 ^b
fT4 (ng/dl)	1.31 ± 0.90	1.24 ± 0.50	1.28 ± 0.70	1.25 ± 0.60
fT3 (pg/ml)	3.25 ± 1.60	2.90 ± 1.40	3.15 ± 1.70	3.05 ± 1.80

^{a,b,c}: Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler arasında farklılık anlamlıdır.

Sağlıklı hayvanlarla karşılaştırıldığında, glikoz seviyelerinin hasta hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı saptandı (P<0.001). Aradaki farkın bu kadar yüksek olması ketozis için önemli bir bulgu olarak değerlendirildi. İlave olarak, dekzametazon grubunda, glikoz grubuna oranla glikoz seviyesinin daha yüksek olduğu belirlendi (P<0.05).

Gruplardan elde edilen tiroksin seviyeleri arasında istatistiksel bakımdan bir farklılık gözlenmedi (P>0.05). Serum T3 seviyelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi grupta anlamlı seviyede düşük olduğu (P<0.001), glikoz grubunda yükseldiği, dekzametazon grubunda ise tedavi öncesi grupta olduğu gibi düşük seviyede kaldığı belirlendi. Dekzametazon ve glikoz gruplarına ait T3 düzeyleri arasında önemli bir fark saptandı (P<0.001). Serum rT3 düzeyinin, tedavi öncesi ve dekzametazon gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olduğu, ancak glikoz tedavisi ile bunun normal seviyeye düştüğü gözlemlendi. Dolayısıyla kontrol ve tedavi öncesi grup ile (P<0.01), tedavi gruplarının rT3 seviyeleri arasında (P<0.05) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Gruplar arasında serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3) değerleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (P>0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sığırlarda klinik ketozisin en önemli nedeni, laktasyonla birlikte artan glikoz ihtiyacının karşılanamamasıdır. Gerek diyetle ve gerekse yağların mobilizasyonu sonucu glikoz ihtiyacı karşılanamadığı zaman, yağ asitlerinin tam olmayan oksidasyonu ile hipoglisemi daha da artar ve keton cisimleri şekillenir (22). Ketozis, sütçü sığırlarda laktasyonun ilk 1-6 haftası arasında meydana gelir. Bu dönemde, sütle birlikte çok miktarda süt şekeri oluşumu ve dolayısıyla vücuttan glikoz kaybı söz konusudur. Bu durumda ilk görülen etki hipoglisemi tablosudur. Hipoglisemi aynı zamanda tanı kriterleri arasındadır (22, 23). Bu çalışma planlanırken amacımız, ketozisle birlikte oluşan hipoglisemi tablosunun, glikoz ve kortikosteroid tedavisinin tiroit hormonlarının periferik metabolizmaları üzerine etkisini araştırmaktır. Dolayısıyla ilk olarak ketozisli hayvanlarda tiroit hormonlarının seviyelerine bakıldı. Elde edilen

sonuçlara bakıldığında, tiroit hormonlarının periferik metabolizmalarında önemli düzeyde bir değişikliğin olduğu görüldü. T4 serum düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmedi. T3 seviyesinin kontrol grubuna oranla bir düşüş gösterdiği saptandı. Öte yandan rT3 seviyesinin artış gösterdiği; fT4 ve fT3 seviyelerinde aritmetik olarak bir azalma görülse bile, istatistiksel anlamda önemli bir değişiklik göstermediği tespit edildi.

Ropstad ve ark.(24), klinik ketozisli sığırlarda T4 seviyesinde azalmanın olduğunu tespit etmişlerdir; ancak, tiroit kaynaklı diğer hormon seviyelerine bakmamışlardır. Oysa bu gibi durumlarda, tiroit hormonlarının periferik metabolizmasında değişikliğin olduğu, görülen değişikliğin hipotalamus ya da tiroit bezi kaynaklı olmadığı bildirilmektedir. Dolayısıyla, T4 seviyesinde azalmaya neden olabilecek bir etmenin olmadığı ve bu yüzden azalma olmayacağı görüşü ileri sürülmektedir (25). Alkolik ketozisli bireylerde de T3 seviyesinin azalmış olduğu ileri sürülmekte; aynı zamanda bu düşüşün karaciğerde T4'ün T3'e dönüşümü ve T4'ün karaciğer tarafından yetersiz tutulumuna bağlanmaktadır (26). Besin kısıtlaması yapılan hayvanlarda tiroit hormonlarından T4 ve T3 seviyelerinin azaldığı (27), ancak özellikle T3'deki azalmanın çok daha belirgin olduğu ve T3'ün besin kısıtlaması ile doğrudan etkilendiği bildirilmektedir (28). Holstein ineklerde, T3 ile gıda kısıtlaması arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, gıda kısıtlamasıyla birlikte T3 hormon seviyesinin azaldığı bildirilmektedir (29). Kalori yetmezliğinden dolayı üretilen keton cisimciklerinin T3 üretiminde baskılayıcı bir etkiye sahip olmadığı ve hepatik tip I 5'-deiyodinaz akti vitesinde bir değişikliğe yol açmadığı, başka faktörlerin bu mekanizmada rol alabileceği ileri sürülmektedir (17, 18). Özellikle T3 seviyesindeki azalmanın yanında rT3'te artış görülmesi de oldukça önemli bir bulgu olarak görülmektedir. rT3 düzeyinde artış, bu metabolitin yıkılmasında azalma ve üretiminde artmayla açık kılınmaktadır (14, 30). Açlığın rT3 seviyesinde önemli derecede artışa, T3 seviyesinde azalmaya neden olduğu ve T4'de ise anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı rapor edilmektedir (31, 32). Açlık esnasında rT3 seviyesinin artışı ve T3 seviyesinin azalmasının, vücudun enerji ihtiyacını korumaya yönelik bir mekanizma olduğu; zira, rT3'ün inaktif, T3'ün ise T4'ten kıyaslanamayacak düzeyde aktif olduğu

bildirilmektedir. Açlığa bağlı olarak T3 hormonunun azalmasını, tiroit releasing hormonun (TRH) azalmasına bağlayan araştırmacılar da mevcuttur. Bunu savunan araştırmacılara göre TRH'daki azalmanın T3'te düşüşe neden olduğu vurgulanmaktadır (33). Ancak bu konuda, yukarıda belirtildiği gibi ileri sürülen görüşler, daha ziyade T4'ün çevresel olarak T3'e dönüşümündeki yetersizliğe bağlanmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular da bunu destekler mahiyettedir. Bu çalışmada, glikoz tedavisinin ketozisle birlikte değişen tiroit hormon metabolizması üzerine etkili olduğu görüldü. Gavin ve arkadaşları, gerek in vitro (34) ve gerekse in vivo (32) olarak açlığın T3 metabolizması üzerine olumsuz etki gösterdiğini, glikoz tedavisinin bu olumsuzluğu giderdiğini saptamıştır. Glikozun hepatic T4-5'-deiyodinazın (T4'ü T3'e dönüştüren enzim) aktivitesini arttırdığı ve dolayısıyla T3 seviyesinin kısa sürede normale döndürüldüğü bildirilmektedir (34). Shafir (25), sukroz ağırlıklı diyetin ratlarda T3'ün ekstratiroidal dönüşümünü aşın derecede aktive ettiğini ve dolayısıyla serum T3 seviyesinin ve karaciğerde T4'ün T3'e dönüşümünün arttığını bildirmektedir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, deksametazonun tiroit hormon metabolizmasını etkilediğini göstermektedir; zira, kontrol grubuna oranla oldukça düşük seviyelere inmiş olan T3 seviyesinin glikoz tedavisine rağmen artmadığı; artan rT3 seviyesinin ise anlamlı düzeyde azalmadığı görülmektedir. Deksametazonun tiroit hormonları üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalar farklılık göstermekle birlikte, en kuvvetli görüşün T4'ün T3'e çevresel dönüşümünde yetersizlik noktasında kilitlenmektedir. Endojen kortizon artışı ile seyreden birçok durumda T3'te bir azalma ve rT3'te ise artış gözlemlendiği bildirilmektedir (13, 35-38). Çoğu zaman serum kortizon seviyesinin normal sınırlar içinde değişmesi bile, tiroit hormon parametrelerinde önemli değişikliklere yol açtığı rapor edilmektedir (15). Kortizonun tiroit hormon metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin, kortizon yetersizliği görülen vakalarda da görmek mümkün; zira bu durumda T4'ün T3'e dönüşümünde artış ve ona bağlı olarak T3 seviyesinde yükselme olduğu bildirilmektedir (39). Bazı araştırmacılar, cerrahi müdahale sonrası serum T3 ve fT3 değerlerindeki azalma ve serum rT3 seviyesinde görülen artışın, çevresel dönüşümdeki değişikliğin ifadesi olarak göstermektedirler. Cerrahi girişimin aşırı kortizon sekresyonuna da yol açtığı kabul edilmektedir (37, 38).

Cavalieri ve ark/ (40), deksametazon uyguladıkları ratlarda tiroit hormon metabolizmasının T3'ün aleyhine değiştiğini; bu preparatın karaciğer ve diğer dokularda T4-5'-deiyodinazın aktivitesinde bir azalmaya neden olduğunu ve bu sayede T3'e dönüşen T4 miktarının azaldığını, azalmanın T3'ün klirensinin artışından ileri gelmediğini savunmaktadırlar. Sluszkiewich (41), prednizonun T4 seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını; T3

seviyesinde azalma ve rT3 seviyesinde artışa neden olduğunu bildirmektedir. Bu araştırmacıya göre prednizon tedavisinin, tiroit hormonlarının dokular üzerine olan aktivitesini azalttığını ileri sürmektedir

Sonuç olarak; ketozisin enerji metabolizmasındaki bozukluğa, glikoz yetersizliğine bağlı gelişen bir tablo olduğu düşünülürse, elde edilen veriler ve daha önceki araştırmacıların bulguları, tiroit hormon metabolizmasının canlılığın yararına çevresel olarak değiştiğini göstermektedir. Zira tiroit hormonlarının karbonhidrat metabolizması üzerine bilinen etkileri düşünüldüğünde konu daha belirgin olarak anlaşılacaktır. Aynı zamanda glikozla birlikte deksametazon tedavisinin hem tiroit hormon metabolizmasını etkileyerek (aktif T3 seviyesini azaltarak ve inaktif rT3 seviyesini artırarak) ve hem de kan glikoz seviyesini farklı yollardan etkileyerek yüksek tutmaktadır. Bu durum hastalığın iyileşmesinde önemli bir katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Robbins J: Factors altering thyroid hormone metabolism. *Environ Health Perspect*, **38**: 65-70, (1981).
2. Visser TJ: Pathways of thyroid hormone metabolism. *Açta Med Austriaca*, **23**: 10-16,(1996).
3. Chopra I J: An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3,3',5' triiodothyronine (reverse T3) in man. *J Clin Invest*, **58**: 32-40, (1976).
4. Girvent M, Maestro S and Hernandez R: Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery*, **123**: 560-567,(1998).
5. Reinhardt W, Holtermann D and Benker G: Effect of small doses of iodine on thyroid function during caloric restriction in normal subjects. *Horm Res*, **39**: 132-137, (1993).
6. Radetti G, Paganini C and Gentili L: Altered adrenal and thyroid function in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Açta Diabetol*, **31**: 138-140, (1994).
7. Gallo V, Rabbia F and Petrino R: Liver and thyroid gland. Physiopathologic and clinical relationships. *Recent Prog Med*, **81**:351-355,(1990).
8. Makropoulos W, Heintz B and Stefanidis I: Selenium deficiency and thyroid function in acute renal failure. *Ren Fail*, **19**: 129-136,(1997).
9. Han MX and Wang YP: Effect of fushen decoction on thyroid hormone in chronic glomerulonephritis of both spleen and kidney-yang deficiency patients. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **13**: 155 -157, (1993).
10. Kaptein EM, Weiner JM and Robinson WJ: Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in non-thyroidal illnesses. *Clin Endocrinol*, **16**: 565-70 (1982).
11. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J and Solomon DH: Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of rT3 and T3. *J Clin Endocrinol Metab*, **41**: 911-17, (1975).
12. Banos C, Tako J and Salamon F: Effect of ACTH-stimulated glucocorticoid hypersecretion on the serum concentrations of thyroxine- binding globulin, thyroxine, triiodothyronine reverse triiodothyronine and on the TSH response to TRH. *Açta Med Acad Sci Hung*, **36**: 381-394, (1979).

13. Bugaresti JM, Tator CH and Silverberg JD: Changes in thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and cortisol in acute spinal cord injury. *Paraplegia*, 30: 401-409, (1992).
14. Suda AK, Pittman CS, Shimizu T and Chambers JB Jr: The production and metabolism of 3', 5, 3' triiodothyronine and 3, 3', 5' triiodothyronine in normal and fasting subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 47: 1311-1318,(1978).
15. Samuels MH and McDaniel PA: Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3700-3704. (1997).
16. Burger AG, O'Connell M and Scheidegger K: Monodeiodination of triiodothyronine and reverse triiodothyronine during low and high calorie diets. *J Clin Endocrinol Metab*, 65: 829-835, (1987).
17. Pasquali R, Baraldi P and Bisio F: Relation ship between iodothyronine peripheral metabolism and ketone bodies during hypocaloric dietary manipulations. *J Endocrinol Invest*, 6: 81-89,(1983).
18. Loucks AB and Callister R: Induction and prevention of low- T3 syndrome in exercising women. *Am J Physiol*, 26: R924- R930, (1993).
19. Bilge MHormonlar Bilgisi, Güven Kitabevi, İstanbul. : (1986).
20. Mert N: Veteriner Klinik Biyokimya, I. Baskı, sayfa 91, Ceylan Matbaacılık, Bursa. (1996). Babson AL: The immulite automated immunoassay system. *J Clin immunoassay*, 14: 83-88.(1991).
21. Başoğlu A, Sevinç M: Evcil hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıkları, P:53-61, Pozitif Matbaacılık, 1. Baskı, KONYA. (2004).
22. Gül Y: Geviş getiren hayvanların iç hastalıkları, 1. Baskı, sayfa: 401-405, Özkan Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara. (2002).
23. Ropstad E, Halse K and Fefsdal O: Thyroxine in blood plasma related to plasma levels of acetoacetate and glucose in ketotic and healthy cows. *Açta Vet Scand*, 30: 175-183, (1989).
24. Shafir E: Över nutrition in spiny mice(*Acomys cahirinus*): 13-cell expansion leading to rupture and overt diabetes on fat-rich diet and protestive energy-wasting elevation in thyroid hormone on sucrose-rich diet. *Diabetes Metab Res Rev*, 16: 94-105.(2000).
25. Fulop M, Ben-Ezra J and Bock J: *Alcoholic Ketosis*. *Clin Exp Research*, 10: 610-615, (1986).
26. Ellenberger MA, Johnson DE, Carstens GE, Hossner 24. KL, Holland MD, Nett TM, and Nockels CF: Endocrine and metabolic changes during altered growth rates in beef cattle. *J Anim Sci*, 67: 1446-54, (1989).
27. Blum JW, Schnyder W, Kunz PL, Blom AK, Bickel H and Schurch A: Reduced and compensatory growth: endocrine and metabolic changes during food restriction and refeeding in steers. *J Nutr*, 115: 417-24, (1985).
28. Kahl S and Bitman J: Relation of plasma thyroxine and triiodothyronine to body weight in growing male and female Holstein cattle. *J Dairy Sci*, 66: 2386-90, (1983).
29. Palmblad J, Levi L and Burger A: Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline, noradrenaline, T4, T3, and rT3 in healthy males. *Acta Med Scand*, 201: 15-22. (1977).
30. Vagenakis AG, Burger A, Portnay GI, Rudolph MI, O'Brian JT, Azizi F, Arky RA, Nicod P, Ingbar SH and Braverman LE: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 41: 191-194,(1975).
31. Gavin LA, McMahon FA and Moeller M: Carbohydrate in contrast to protein feeding increases the hepatic content of active thyroxine-5'-deiodinase in the rat. *Endocrinol*, 109: 530-536,(1981).
32. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ and Lightman SL: Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone Messenger ribonucleic acid during food deprivation. *J Clin Invest*, 7: 859-861: (2000).
33. Gavin LA, Cavalieri RR and Moeller M: Glucose and insulin reverse the effects of fasting on 3,5,3'-triiodothyronine neogenesis in primary cultures of rat hepatocytes. *Endocrinol*, 121: 858-864,(1987).
34. Rubello D, Sonino N and Casara D: Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary- thyroid axis in man. *JEndocrinol Invest*, 15: 437-441, (1992).
35. Azizi F, Amini M and Arbab P: Time course of changes in free thyroid indices, rT3, TSH, cortisol and ACTH following exposure to sulfur mustard. *Exp Clin Endocrinol*, 101: 303-306,(1993).
36. Juma AH, Ardavvi MS, Baksh TM and Serafi AA: Alterations in thyroid hormones, cortisol, and catecholamine concentration in patients after orthopedic surgery. *J Surg Res*, 50: 129-134,(1991).
37. Arunabh, Sarda AK and Karmarkar MG: Changes in thyroid hormones in surgical trauma. *J Postgrad Med*, 38: 117-118. (1992).
38. Comtois R, Hebert J and Soucy JP: Increase in T3 levels during hypocorticism in patients with chronic secondary adrenocortical insufficiency. *Açta Endocrinol* (Copenh), 126: 319-324,(1992).
39. Cavalieri RR, Castle JN and McMahon FA: Effects of dexamethasone on kinetics and distribution of triiodothyronine in the rat. *Endocrinology*, 114: 215-221, (1984).
40. Sluzskievich E: Effect of prednisone therapy on serum levels of thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), reverse triiodothyronine (rT3), T3-binding capacity, basal TSH level and TSH response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in children. *Exp Clin Endocrinol*, 85: 191-198, (1985).

*** Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Burhanettin BAYDAŞ
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
65080 Kampüs/VAN

e-mail: bbaydas@hotmail.com, bbaydas@yyu.edu.tr

#: Yüksek Lisans Tezinden özetlenmiştir

