

A.Ü.
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji
ve
Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı Birimi

174855

**TÜKRÜK SIVISINDA TİROİD HORMON ÖLÇÜMLERİNİN
TİROİD HASTALIKLARININ TANISINDAKİ YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ali Uçar

Ankara - 1982

Yetiřmemde emeği geçen bütün sayın hocalarıma
ve çalışmalarım sırasında büyük yardımlarını gördüğüm,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
Birimi laboratuvar řefi Sayın Kimya Y,Müh. L. Bilkay
Koloęlu'na ve laboratuvar personeline teřekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali Uçar

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL ve METOD14
BULGULAR16
TARTIŞMA24
ÖZET28
KAYNAKLAR29

G İ R İ Ő

Bugün birçok hastalıkların tanısında, kan örnekleri en sık olarak kullanılan bir materyaldir. Kan örnekleri dışında idrar, mide sekresyonu, serebrospinal, plevra ve periton boşlukları sıvıları, süt ve tükürük gibi salgılarda yapılan araştırmalar, bazı hastalıkların tanısında, takibinde ve bazı ilaçların etkinliği ile metabolizmalarının incelenmesinde kullanılmaktadır 4, 5, 9, 12, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 28, 29, 30, 32, 33, 39, 40, 41, 42 .

Bilindiği üzere bazı hormonlar, serumda proteine bağlı ve serbest halde bulunmaktadır. Halihazırda, bu hormonların serum seviyesi hakkında bilgi, genellikle, gerek proteine bağlı, gerekse serbest fraksiyonu içeren total hormon düzeyini ölçen yöntemler vasıtasıyla sağlanmaktadır. Ancak, total hormon düzeyinin tayini, daima serbest hormon düzeyi hakkında doğru bilgi vermemektedir. Oysa, serbest hormon fraksiyonunun metabolik olarak aktif olduğu göz önüne alındığında, serbest hormon düzeyi hakkında fikir sahibi olmak büyük önem taşımaktadır. Ne var ki, serbest hormon fraksiyonlarının ölçümü her yerde mümkün olmamaktadır. Diğer taraftan, birçok endokrinolo-

jik hastalığın tanısı ve tedavisinin takibinde seri kan örnekleri alınması hasta yönünden güçlük arz etmektedir. Bu bilgilerin ışığında, hastayı hem daha az rahatsız eden, hem de hormonların serbest fraksiyonlarını yansıtan, diğer vücut sıvılarındaki tayin metodları önem kazanmaktadır. Hormon bağlayan proteinlerin, tükürük ve idrar gibi vücut sıvılarına geçmediği ve bu sıvılarda yapılan hormon tayinlerinin serumdaki serbest hormon fraksiyonunu yansıttığı birçok yazarlar tarafından rapor edilmiştir ^{4,6,12,17,19,22,23, 28,30,32, 33,34, 40,41,in42}. Tükürük ve parotis bezi sıvısında ölçülen kortikosteroidler ^{4,12,19,32,33,39,40,42}, östrojenler ^{6,23,30}, progesteron ^{28,41} ve testosteron ^{22,34,42,in42} konsantrasyonları ile serumdaki serbest hormon fraksiyonları arasında, gerek fizyolojik, gerekse patolojik koşullarda paralelizm olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer bazı yazarlar, testosteron ²², progesteron ve östrojenlerin ⁱⁿ⁴² serum serbest hormon fraksiyonları ile tükürük sıvısında ölçülen hormon seviyeleri arasında belirli bir ilişki bulamadıklarını açıklamışlardır.

Tiroid hastalıklarının tanısında da serum serbest hormon düzeylerinin tayini büyük önem taşımaktadır. Çünkü, tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin serum düzeylerinde değişikliğin söz konusu olduğu koşullarda, hatalı olarak hipotiroidizm ve hipertiroidizm tanısı konabilmektedir. Bu koşullar Tablo I'de arzedilmiştir ¹⁷. Diğer hormonlarda olduğu gibi, tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları, özellikle serbest triiyodotironin (ST₃) düzeyleri belirli merkezlerin dışında

tain edilememektedir. Bu nedenle, tiroid hormonlarını bağlayan proteinler de, diğer hormon bağlayan proteinler gibi, tükürük ve idrara geçmediği takdirde, bu sıvılarda yapılan tiroid hormon ölçümleri, serumdaki serbest tiroid hormon fonksiyonları hakkında bilgi verebilir.

Tablo I : Tiroksin (tetraiyodotironin) bağlayan globulin (TBG)'in etkilendiği durumlar.

1. TBG konsantrasyonunun arttığı durumlar:

- . Gebelik
- . Yeni doğmuş çocuklar
- . Östrojenlerin kullanımı sırasında veya hiperöstrojenemik durumlarda
- . Oral kontraseptivlerin kullanımında
- . Akut intermittan porfiriya
- . İnfeksiyöz veya kronik aktif hepatit
- . Biliyer siroz
- . Genetik nedenler
- . Perphenazine gibi ilaçların alınması ile

2. TBG konsantrasyonunun azaldığı durumlar:

- . Androjenik ve anabolik steroidlerin alınması
 - . Yüksek doz glikokortikoidlerin alınması
 - . Aktif akromegali
 - . Nefrotik sendrom
 - . Büyük sistemik hastalıklar
 - . Genetik nedenler
-

İşte bu bilgilerin ışığında, tükürük sıvısında tiroid hormon düzeyleri tayininin, normal ve patolojik koşulların ayırımında değerli olup olmadığını saptamak için aşağıdaki araştırma planlandı:

Normal şahıslarda, sağlıklı gebelerde ve tirotoksik hastalarda 12 saatlik ağlığı takiben,

a) Serumda total triiyodotironin (TT_3), total tetraiyo-
dotironin (TT_4), serbest tetraiyo-
dotironin (ST_4) ve tirotok-
sin bađlayan globulin (TBC) dűzeyleri,

b) Tűkrűk sıvısında TT_3 , TT_4 , ST_4 ve TBC dűzeyleri ۆl-
çűlerek, bulunan deđerler birbirleri ile karđılađtırıldı.

G E N E L B İ L G İ L E R

Hormonlar glikoprotein, peptid, steroid ve amin yapısında olup, steroid ve amin yapısında olanlar kanda proteine bağlı ve serbest halde bulunurlar. Bu hormonların metabolik olarak aktif kısımları, kanda serbest halde dolaşan fraksiyonlarıdır. Bu nedenle, bu tür hormonların serbest fraksiyonlarının ölçümü, o bezin fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde daha yararlı olmaktadır ^{3,7,37}.

Tiroid hormonları da amin yapısında olup, kanda büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak, küçük miktarları da serbest halde bulunmaktadır. TT_4 'in % 99.94'ü TBG, albümin ve prealbümine; TT_3 'in ise % 99.50'si TBG ve albümine bağlı olarak kanda dolaşmaktadır. TBG, bu tiroid hormon bağlayan proteinleri içinde en etkin rolü oynamaktadır ^{17,37}.

Hormonların hem total, hem de serbest fraksiyonlarının tayininde, bugün serum ve plazma en çok kullanılan meteryaldir. Serbest hormon fraksiyonlarının ölçümü daha değerli olduğu halde, her merkezde bunun yapılamaması, bazen tanısal hatalara neden olmaktadır. Bazı vücut sıvılarına sadece serbest hormon fraksiyonlarının geçtiği bilindiğinden, bu sıvı-

larda total hormon ölçümlerinin yalnız serbest fraksiyonu yansıtacağı doğaldır. Bu amaçla idrar sık olarak kullanılan bir materyaldir. Özellikle, bir hormonun 24 saatlik salgılanması hakkında fikir verebilmesi nedeniyle, idrarda hormon tayinleri yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ^{4,7}. Buna rağmen bazı hallerde, kan ve idrar örneklerini sağlamak mümkün olamamaktadır. Bir hormonun dinamiğinin incelenmesi ancak seri kan örnekleri almakla mümkün olabilir. Bu ise hastaları rahatsız edebilmektedir. Keza çocuklarda, idrar toplama güçlüklerinin de söz konusu olduğu hallerde, diğer vücut sıvılarında da hormon tayinlerinin yapılması önerilmektedir. Bunlardan tükrük sıvısı, son zamanlarda yaygın olarak incelenen materyal olmuştur ^{5,19,22,30,39,40,41,42,43}.

Yapılan birçok çalışmada, hastaya verilen bazı ilaçların ve kanda bulunan bazı maddelerin tükrük sıvısında da bulunduğu gösterilmiştir ^{in12,14,15,18,20,24,27,45}. Bazı ilaçların tükrük düzeylerine bakarak hastalıkların tedavisinin takip edilebileceği ^{15,20}, ayrıca kanda bulunan bazı maddelerin tükrükte de saptandığı ve bu nedenlerle, hastalıkların tanısında tükrük sıvısı incelemelerinin yararlı olabileceği bildirilmiştir ^{1,6,8,13,19,34,35,40,41}. Özellikle seri kan örneklerinin gerektiği durumlarda, tükrük sıvısının tercih edilen bir materyal olduğu birçok araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür ^{12,19,30,40,41}.

Tükrük, ağız çevresine yerleşmiş parotis, submandibular ve submaksiller bezlerden ibaret olan büyük tükrük bezleri ile ağız mukozası altında dağınık durumda bulunan küçük tükrük

bezleri tarafından salgılanan farklı salgıların karışımıdır. Renksiz, opak bir sıvı olan tükürüğün yoğunluğu 1003-1009, viskozitesi 19-35 arasında ve hipotonik özelliktedir. Kanın viskozitesinin 4.7 civarında olduğu kabul edildiğine göre, tükürük kana oranla daha kıvamlıdır. pH'sı 6.6-7.1 arasında değişir. İçindeki karbondioksidin kaybolduğu hallerde pH daha yüksek olabilmektedir ^{18,24}. Total tükürük miktarı günde 1000-1500 ml kadardır. Bunun yaklaşık % 90'ı parotis ve submandibular bezlerden, % 5'i submaksillar bezler ve geri kalan % 5' di küçük bezler tarafından salgılanır ⁴⁵.

Tükürük sıvısının % 99.5'ini su ve % 0.5'ini suda erimiş maddeler oluşturmaktadır. Tükürükte bulunan organik ve inorganik maddeler Tablo II'de sunulmuştur ^{5,6,9,10,12,14,18,19,22,23,24,27,30,34,39,41,42,45}.

Tablo II : Tükürük Sıvısında bulunan maddeler.

Inorganik Maddeler	Organik Maddeler	
Potasyum (K^+)	Üre	Amilaz
Sodyum (Na^+)	Ürik asit	Maltoz
Klor (Cl^-)	Amonyak	Ptyalin
Bikarbonat (HCO_3^-)	Glukoz	Lizozim
Kalsiyum (Ca^{++})	Total lipit	Laktat
Magnezyum (Mg^{++})	Kolesterol	Sitrat
Fosfat (HPO_4^{--})	Yağ asitleri	Kallikrein
Fluor (Fl^-)	Aminoasitler	Bazı vitaminler
İyod (I^-)	Proteinler	Kan grup maddeleri
	Mukoidler	Bazı hormonlar

Bu kadar değişik maddeler içeren bir sıvının bileşiminin hastalıklardan etkileneceği tabiidir. Bu nedenle tükürük,

bazen çeşitli amaçlarla incelenmiştir.

İnsan parotis salgısında, bazı ilaçların yalnız serbest fraksiyonlarının saptanması üzerine ⁱⁿ¹², tükürük sıvısının incelenmesi önem kazanmıştır. Burgen yaptığı bir çalışmada ⁱⁿ¹², parotis bezi salgısında elektrolit dışındaki maddelerin atılımını inceledi. Bu çalışmada, plazmada bulunan birçok maddelerle birlikte, kortizol ve kortizonun da tükürük sıvısına geçtiğini ve bu maddelerin tükürükteki ölçümlerinin, plazma seviyelerini yansıttığını bildirdi. Daha sonra, tükürükte steroid bağlayıcı proteinlerin mevcut olmadığı ve bu nedenle tükürükte saptanan kortikosteroidlerin, proteinlere bağlı olmayan fraksiyonlardan ibaret olduğu bildirildi ^{5,12,19,32,34,39,40,41}. Yapılan bu çalışmalar, tükürükte saptanan kortizolün, serumdaki serbest kortizolü yansıttığı ve tükürük kortizolü ile serum serbest kortizol seviyeleri arasında belirgin bir ilişki bulunduğunu göstermiştir.

Bir grup araştırmacı, normal insan parotis bezi salgısında 17-hidroksikortikosteroid (17-OH-CS) ölçümleri yapmışlar ve daha sonra aynı kişilere kortizol ve kortikotrofin zerkinden sonra, parotis bezi sekresyonunda 17-OH-CS'lerin arttığını, deksametazon ile supresyondan sonra ise azaldığını gözlemişlerdir ¹⁹. Elde edilen bu bilgilerin ışığında, tükürük sıvısında kortikosteroid ölçümleri ile böbrek üstü bezinin fonksiyonel durumu hakkında bilgi sahibi olunabileceği ileri sürüldü ^{12,17,19,39,40}. Keza diğer bazı araştırmacılar da, konjenital adrenal hiperplazisinin tanısında ve tedavisinin takibinde, 17-hidroksi progesteron ölçümlerinin serumdaki öl-

çümler kadar değerli olduğunu ¹⁶, özellikle çocuklarda seri kan örneklerinin alınmasının güçlükleri nedeniyle, tükrük ölçümlerinin tercih edilebileceğini rapor ettiler.

Tükrük sıvısında kortikosteroid ölçümlerinin değerli olduğuna dair yayınlar üzerine, bu sınıfta androjen hormonlarının da tayinleri yapılmaya başlandı. Kemiriciler ve domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada, submandibular bezin fonksiyonunun ve yapısının androjenler tarafından etkilendiği ve tükrük bezlerinin androjenler için hedef organlardan birisi olduğu bildirildi ²². Yine bazı araştırmacılar, sıçan, fare ve köpekler üzerinde yaptıkları deneylerde, testosteronun oksidasyonunun tükrük bezleri içinde de oluştuğunu iddia ettiler ^{2, in 22, 31, 43}. Tükrük bezlerinin, androjen metabolizması ile ilgili hayvan çalışmalarına rağmen, insan tükrük sıvısında testosteronun varlığı ve ölçümleri ancak son senelerde mümkün olmuştur ^{22, 34, 42, 43}.

Landman ve arkadaşları ²², yaptıkları çalışmalarında, erişkin erkekler ve erişkin kadınlar arasında tükrük testosteron düzeylerinde anlamlı farklılık bulduklarını bildirdiler. Bununla birlikte, serum testosteronundaki seks ve yaş arasındaki farklılık, tükrükteki testosteroon oranla daha belirgindi. Erişkin erkeklerde tükrük testosteronunun da, serum testosteronu gibi gündüz ve gece farklılıkları (diürnal ritm) gösterdiği bildirildi. Tükrük testosteronu sabah erken saatlerde en yüksek seviyede olmakta ve gece en düşük değere inmektedir. Aynı yazarlar, kadın tükrüğündeki testosteron düzeyinin plazmadakinin yarısı olduğunu, erkek tükrüğündeki

testosteron seviyesinin ise plazmadakinin ancak onda biri kadar olduğunu gösterdiler ²². Bunun da, muhtemelen testosteronun kandan tükürğe geçişinde, tükürkte belirli bir düzeyde sınırlanmasını sağlayan ve bilinmeyen bazı faktörlerde ileri gelebileceği bildirildi. Yine bu çalışmada, çocuklardan bir kısmında, metodun hassasiyet sınırının altında olması nedeniyle tükürkteki testosteronun ölçülemediği iddia edildi.

Tükürkte testosteron ölçümleri ile ilgili diğer bazı çalışmalarda birbirleriyle çelişkili neticeler elde edildiği bildirildi. Bir kısım yazarlar, tükürük testosteron düzeylerinin plazma serbest testosteron düzeylerini aştığını saptadıklarını rapor ettiler ⁱⁿ²². Son yapılan çalışmalarla ise tükürük testosteronu ile plazma testosteronu arasında pozitif bir ilişki bulunduğu açıklandı ^{34,42,in42}. Wang ve arkadaşları ⁴², yaptıkları çalışmalarında, dışarıdan verilen testosteron ile tükürük testosteronunun serum testosteron konsantrasyonuna paralel olarak arttığını, tükürkte seks steroid bağlayan globulinlerin bulunmadığını açıkladılar. Bu neticeler sonucunda, tükürük testosteronunun serum serbest testosteron konsantrasyonunu yansıttığı bildirildi.

Ovaryumun fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde de tükürkte hormon ölçümleri yapılmıştır. Normal menstrüel kadınlarda yapılan bir araştırmada, tüm menstrüel siklus boyunca progesteron düzeyleri RIA ile ölçülmüş ve luteal faz süresince, kandaki yükselmeye paralel olarak tükürkte de progesteronun arttığı, folliküler faz boyunca kanda olduğu gibi tükürkte de progesteronun düştüğü saptanmıştır ⁷. Aynı araştırmada,

over fonksiyonu anormal olan infertil kadınlarda, luteal fazda beklenen progesteron artışının ne kanda, ne de tükürükte tespit edilmediği bildirildi. Araştırmacılar bu çalışma ile korpus luteumun fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde, sık sık alınacak kan örnekleri yerine, tükürük sıvısında hormon ölçümlerinin tercih edilebileceği görüşünü ileri sürdüler. Daha sonraları bu görüşü destekleyen raporlar yayınlandı ²⁸. Aynı şekilde östrojenlerin de tükürük ölçümlerinin yapılması ile serumdaki serbest fraksiyonları hakkında bilgi sahibi olunabileceğine dair yayınlar da mevcuttur ^{6,20,23}.

Tiroid bezi ile tükürük bezlerinin filogenetik ve embriyolojik benzerliklerinin olduğu, bu nedenle bunlar arasında fonksiyonel bir ilişkinin de söz konusu olduğu iddia edildi ¹⁰. Bu görüş doğrultusunda tükürük uzun zamandan beri incelenmektedir. 1929'larda Lipschitz, tükürükte inorganik iyod seviyesinin kandaki inorganik iyoda oranının 1.5/7.0 olduğunu bildirmiştir ⁱⁿ¹⁶. Büyük dozlarda iyod verilmesini takiben, tükürük iyod seviyesinin de arttığı aynı yazarca iddia edildi.

Daha sonra, tükürük bezlerinin de aynen tiroid dokusu gibi iyodu konsantre etme yeteneğine sahip olduğu açıklandı. Yapılan birçok çalışmada, tiroidektomize edilmiş veya tiyourasil verilmiş farelerde, submaksiller tükürük bezinin atrofiye uğradığı, farelere tiroksinin etkin dozda verilmesi ile tükürük bezinin atrofisinin önlenemediği gösterildi ^{8,10,13,17,21,36,in36}.

Thode ve arkadaşları, araştırma dozunda I^{131} verilmesini takiben toplanmış 24 saatlik tükürük ve plazma örneklerinde-

ki I^{131} ölçümlerine dayanarak, tükrük ve plazma I^{131} oranının tiroid fonksiyon testlerinde değerli bir endeks olduğunu bildirdiler ^{8,36}. Araştırmacılarca, tükrük bezlerinin de tiroid dokusu gibi iyodu konsantre etme yeteneğine sahip oldukları ve hem tiroide, hem de tükrük bezlerinde iyod konsantrasyonunun tiyosyanat ve perkloratlarla önlediği bildirildi ²⁶.

Yine bir grup araştırmacı, tirozinin iyodinasyonunun tükrük bezleri içinde de olduğunu, tirozinin monoiyodotirozine dönüşümünden sorumlu olan tirozin iyodinaz enziminin tükrük bezinde de bulunduğunu bildirdiler ³⁶. Bazı araştırmacılar daha da önemlisini, tükrük bezlerinin tiroksinin yıkımından da sorumlu olduğunu ve deiyodinasyon ile açığa çıkan iyodun tekrar tiroid bezi içindeki siklusa girdiğini iddia ettiler ^{8,36}.

Harden ve arkadaşları ¹³, ötiroidik, hipotiroidik ve hipertiroidik şahıslarda yaptıkları çalışmalarında, tiroid bezindeki absolü iyod uptake'inde, bu gruplar arasında belirgin farklar görmelerine rağmen, tükrük ile atılan iyod miktarlarında anlamlı farklılıklar bulmadıklarını bildirdiler. Bu nedenle de, tükrük bezlerinin iyod konsantrasyon yeteneğinin tiroid fonksiyonuna bağımlı olmadığını ileri sürdüler. Bu görüşün destek gördüğü başka yayınlar da mevcuttur ^{in10,11, in36}.

Bir kısım yazarlar yaptıkları çalışmalarında, tükrük sıvısında sadece inorganik formda iyodun mevcut olduğunu saptadıklarını açıklamalarına rağmen ^{1,10,29,35,38}, daha sonra yapılan çalışmalarda, tükrükte inorganik iyodun yanında organik iyodun da bulunduğu gösterildi ^{in25,44}. Organik iyodun

genellikle tükürkte iyodotirozin formunda bulunduğu, bunun büyük kısmının monoiyodotirozin, küçük bir kısmının ise di-iyodotirozinden ibaret olduğu, fakat iyodotironin formunun tükürkte bulunmadığı ileri sürüldü ^{25,44}.

Tükürkte iyod metabolizması bu denli yoğun olarak incelenmiş olmasına rağmen, bugüne kadar tükürkte tiroid hormonlarının ölçümü yapılmamış ve bunun tiroid hastalıklarının tanısında yararlı olup olmadığı araştırılmamıştır.

M A T E R Y A L ve M E T O D

İnceleme üç ayrı grupta yapıldı. Birincisini, herhangi bir hastalığı olmayan ve yaşları 19-40 arasında değişen 17 sağlıklı kişiden (8'i kadın, 9'u erkek) kontrol grubu oluşturdu. İkinci grupta, yaşları 21-31 arasında olan ve herhangi bir hastalığı olmayan 14 sağlıklı gebe; üçüncü grupta ise yaşları 22-42 arasında olan 17 tirotoksik (12'si kadın, 5'i erkek) hasta çalışmaya alındı.

Üç grupta da, 12 saat açlığı takiben sabah saat 8.00'de venöz kan nümunesi alındı ve santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra, incelemeye alınan her bir bireyde, şekersiz bir sakızın 15 dakika süreyle çiğnenmesini takiben, yine 15 dakikalık bir zaman içinde tükürük örnekleri toplandı. Serum ve tükürük örneklerinde total triiyodotironin (TT_3), total tetrayodotironin (TT_4) serbest tetrayodotironin (ST_4) ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) ölçümleri yapıldı.

Serum ve tükürükteki TT_3 , TT_4 , ST_4 ve TBG ölçümleri radyoimmünoassay (RIA) metodu ile A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Birimi laboratuvarında yapıldı.

Her üç grubun serum ve tükürük TT_3 , TT_4 , ST_4 ve TBG düzeyleri ortalamaları birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar, Fakültemiz İstatistik Bilim Dalı Biriminde, varyans analizi tekniğinden yararlanılarak yapıldı. Varyansların homojen olmadığı durumlarda gerekli dönüşümler kullanıldı.

B U L G U L A R

Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde, serum ve tükürük sıvısındaki hormon ve TBG düzeyleri Tablo III, IV ve V'de arzedilmiştir.

I. GRUPLARIN SERUM HORMON ve TBG DÜZEYLERİNİN

KARŞILAŞTIRILMASI:

Serum TT₃ (Tablo VI) :

Tablo VI : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan serum TT₃ ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Serum TT ₃ (ng/ml)			
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)	
$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$	
1.303 \pm 0.195	1.868 \pm 0.303	4.209 \pm 1.158	
p < .01			
	p < .01		
		p < .01	

Tirotoksik bireylerdeki serum TT₃ değerleri, kontrol ve gebelerde bulunan düzeylere nazaran anlamlı olarak farklı bulundu ($P_{\bar{X}_{III}-\bar{X}_I} < .01$, $P_{\bar{X}_{III}-\bar{X}_{II}} < .01$). Gebe ve kontrol

grubunun serum TT_3 düzeyleri arasındaki fark da anlamlıydı ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I}^- < .01$).

Serum TT_4 (Tablo VII) :

Tablo VII : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan serum TT_4 ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Serum TT_4 ($\mu g\%$)		
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)
$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$
8.171 \pm 1.944	12.321 \pm 2.098	18.676 \pm 4.583
p < .01		
p < .01		
p < .01		

Serum TT_3 düzeylerinde olduğu gibi, serum TT_4 ortalama-ları da tirotoksik hastalarda diğer iki gruba nazaran anlamlı olarak farklıydı ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I}^- < .01$, $P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_{II}}^- < .01$). Kontrol ve gebe bireylerin TT_4 ortalamaları arasında da anlamlı fark-lılık vardı ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I}^- < .01$).

Serum ST_4 (Tablo VIII) :

Tablo VIII : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan serum ST_4 ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Serum ST_4 ($ng\%$)		
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)
$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$
1.101 \pm 0.379	0.994 \pm 0.408	4.125 \pm 2.074
N.S.		
p < .01		
p < .01		

Kontrol ve gebe serum ST_4 düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmadığı halde, tirotoksik şahıslarda saptanan ST_4 ortalaması, diğer iki gruba göre anlamlı şekilde farklıydı ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I} < .01$, $P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_{II}} < .01$).

Serum TBG (Tablo IX):

Tablo IX : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan serum TBG ortalamalarının karşılaştırılması.

Serum TBG ($\mu\text{g/ml}$)		
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)
$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$
22.676 \pm 4.670	53.286 \pm 11.041	19.118 \pm 5.320
p < .01		
N.S.		
p < .01		

Gebelerde saptanan serum TBG düzeyleri ile diğer iki grubun serum TBG değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($P_{\bar{x}_{II}-\bar{x}_{III}} < .01$, $P_{\bar{x}_{II}-\bar{x}_I} < .01$). Buna karşılık, kontrol ve tirotoksik grup arasında önemli bir fark gözlenemedi.

II. GRUPLARIN TÜKRÜK SIVISINDAKİ HORMON ve TBG DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Tükrük sıvısında TT_3 (Tablo X):

Tirotoksik grupta bulunan tükrük TT_3 düzeyleri ortalaması, diğer iki grubun TT_3 ortalamalarına göre anlamlı olarak farklı bulundu ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I} < .01$, $P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_{II}} < .01$). Oysa, kontrol ile gebe grubun tükrük TT_3 düzeyleri arasında önemli bir

fark saptanmadı.

Tablo X : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan tükrük TT_3 ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tükrük TT_3 (ng/ml)		
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)
$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$
0.121 \pm 0.059	0.125 \pm 0.047	0.279 \pm 0.115
N.S.		
p < .01		p < .01

Tükrük sıvısında TT_4 :

Her üç grupta serum TT_4 değerini ölçen metod ile tükrük sıvısında TT_4 hormonunu tayin etmek mümkün olmadı.

Tükrük sıvısında ST_4 (Tablo XI) :

Tablo XI : Kontrol, gebe ve tirotoksik bireylerde bulunan tükrük ST_4 ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tükrük ST_4 (ng%)		
Kontrol Grubu (I)	Gebe Grubu (II)	Tirotoksik Grup (III)
$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$
0.644 \pm 0.252	0.614 \pm 0.099	0.947 \pm 0.255
N.S.		
p < .01		p < .01

Tirotoksik grupta bulunan tükrük ST_4 düzeyleri ortalaması, kontrol ve gebe grup ortalamalarına göre anlamlı olarak farklıydı ($P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_I} < .01$, $P_{\bar{x}_{III}-\bar{x}_{II}} < .01$). Kontrol ve gebe

grubun tükürük ST_4 değerleri arasında ise önemli bir fark bulunmadı.

Tükürük sıvısında TBG:

Her üç grubun tükürük sıvısında TBG saptanamadı ve ölçümler sıfır olarak bulundu.

Tablo III : Kontrol grubunun serum ve tükrük hormon düzeyleri ile TBG değerleri.

Olgu No	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	S E R U M				T Ü K R Ü K			
			TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml	TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml
1	N.B.	28 K	1.05	9.0	1.10	27.0	0.05	0	0.75	0
2	M.K.	29 K	1.10	9.0	1.05	21.0	0.10	0	0.55	0
3	H.K.	27 E	1.30	7.8	1.40	20.0	0.20	0	1.20	0
4	E.G.	23 K	1.25	5.8	1.00	17.0	0.10	0	0.80	0
5	Y.A.	30 E	1.35	7.6	1.10	22.0	0.10	0	0.70	0
6	M.A.D.	40 E	1.25	6.7	0.80	21.0	0.25	0	0.70	0
7	H.B.	27 E	1.45	10.2	1.35	36.0	0.10	0	0.50	0
8	B.Ö.	22 K	1.50	10.7	2.40	22.0	0.15	0	0.80	0
9	R.E.	27 E	1.45	12.9	1.15	21.5	0.05	0	0.35	0
10	Y.D.	27 E	1.70	6.6	0.90	20.5	0.20	0	0.70	0
11	M.K.	25 K	1.05	8.4	0.80	24.0	0.15	0	0.65	0
12	S.Ş.	36 E	1.30	9.4	0.80	30.0	0.10	0	0.20	0
13	M.A.U.	35 E	1.45	6.4	1.15	17.0	0.15	0	0.50	0
14	H.K.	21 K	1.55	8.2	1.00	20.0	0.05	0	0.40	0
15	M.Ö.	40 K	1.05	7.4	0.90	21.5	0.05	0	0.45	0
16	A.K.	19 K	1.25	5.0	0.95	24.0	0.15	0	0.60	0
17	M.A.	35 E	1.10	7.8	0.86	21.0	0.10	0	1.10	0
Ortalama (\bar{x})			1.303	8.171	1.101	22.676	0.121	0	0.644	0
Standart Sapma (S_x)			0.195	1.944	0.379	4.670	0.059	0	0.252	0

Tablo IV : Gebe grubun serum ve tükrük hormon düzeyleri ile TBG değerleri.

Olgu No	Adı, Soyadı	Yaş	S E R U M				T Ü K R Ü K			
			TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml	TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml
1	Ş.N.	23	2.45	12.4	0.60	72.0	0.15	0	0.65	0
2	H.B.	25	1.70	10.4	0.80	45.0	0.20	0	0.75	0
3	R.G.	21	1.45	9.8	0.85	62.0	0.05	0	0.60	0
4	S.Ö.	28	1.70	11.8	0.85	54.0	0.05	0	0.55	0
5	H.B.	30	1.95	17.2	0.80	56.0	0.15	0	0.75	0
6	G.Ş.	32	1.45	10.6	0.45	48.0	0.20	0	0.65	0
7	M.Y.	20	1.85	11.0	0.80	68.0	0.10	0	0.60	0
8	F.G.	22	2.30	13.8	1.80	72.0	0.10	0	0.50	0
9	A.E.	31	2.00	12.0	0.97	50.0	0.10	0	0.45	0
10	R.G.	30	1.65	16.2	1.80	42.0	0.10	0	0.50	0
11	N.Ş.	29	2.15	11.8	0.70	46.0	0.15	0	0.70	0
12	H.Ç.	28	2.10	11.7	1.10	47.0	0.15	0	0.60	0
13	S.S.	20	1.70	11.8	1.00	41.0	0.15	0	0.55	0
14	Z.Ü.	22	1.70	12.0	1.40	43.0	0.10	0	0.75	0
Ortalama (\bar{x})			1.868	12.321	0.944	53.286	0.125	0	0.614	0
Standart Sapma ($S_{\bar{x}}$)			0.303	2.098	0.408	11.041	0.047	0	0.099	0

Tablo V : Tirotoksikozlu grubun serum ve tükürük hormon düzeyleri ile TBG değerleri.

Olgu No	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	S E R U M				T Ü K R Ü K			
			TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml	TT ₃ ng/ml	TT ₄ µg%	ST ₄ ng%	TBG µg/ml
1	R.Ö.	32 E	3.50	16.0	3.10	28.5	0.25	0	1.00	0
2	H.D.	38 E	3.50	25.0	2.85	31.0	0.20	0	1.05	0
3	F.B.	40 K	2.80	19.4	8.00	11.5	0.25	0	1.20	0
4	F.D.	31 K	3.35	>25.0	5.00	19.5	0.30	0	1.30	0
5	F.Y.	39 K	>5.00	>25.00	7.00	20.5	0.30	0	1.00	0
6	N.G.	40 E	2.00	14.8	5.50	11.0	0.10	0	0.60	0
7	E.Y.	22 K	6.50	21.0	3.00	22.0	0.15	0	0.50	0
8	Z.Ö.	24 K	2.80	14.6	2.40	18.0	0.20	0	0.70	0
9	S.S.	28 E	>5.00	>25.00	2.70	20.0	0.15	0	0.60	0
10	İ.D.	42 E	>5.00	14.2	2.85	15.0	0.50	0	1.00	0
11	Z.P.	28 K	>5.00	17.0	8.85	20.0	0.30	0	0.85	0
12	H.E.	30 K	>5.00	>25.0	4.75	22.0	0.25	0	1.15	0
13	S.K.	28 K	4.10	14.6	2.80	21.0	0.50	0	1.30	0
14	H.D.	26 K	>5.00	15.2	3.70	18.0	0.25	0	0.70	0
15	R.B.	28 K	4.00	13.8	2.20	12.0	0.40	0	1.10	0
16	M.C.	24 K	3.60	15.2	2.75	18.0	0.40	0	1.20	0
17	K.U.	29 K	5.40	16.7	2.68	17.0	0.25	0	0.85	0
Ortalama (\bar{x})			4.209	18.676	4.125	19.118	0.279	0	0.947	0
Standart Sapma ($S_{\bar{x}}$)			1.158	4.583	2.074	5.320	0.115	0	0.255	0

T A R T I Ő M A

Hastalıkların tanısında kullanılan inceleme yöntemlerinin, kolay uygulanabilir ve hasta için en az rahatsız edici olması arzu edilen bir husustur. Aynı zamanda, uygulanan yöntemin güvenilir olması da gerekmektedir. Halihazırda, endokrinolojik ve metabolik hastalıkların tanısında kullanılan serum ve plazmadaki hormon tayinleri oldukça yararlı olmaktadır. Ancak, özellikle seri hormon ölçümlerinin yapılması gereken koşullarda, sık olarak kan örneklerinin alınması hastayı oldukça rahatsız edebilmektedir. Ayrıca, kanda proteine bağlı ve serbest olarak dolaşan bazı hormonların total düzeylerinin tayinleri, tanısal güçlülere sebebiyet vermektedir ^{3,5,17,37}. Bu sebepten, hastayı hem daha az rahatsız eden, hem de hormon bağlayan proteinlerin bulunmadığı gösterilen ve serum serbest hormon fraksiyonlarını yansıtan, diğer vücut sıvılarındaki hormon tayin metodları büyük önem kazanmaktadır.

Gerçekten, tükürük ve idrar gibi vücut sıvılarında yapılan hormon tayinlerinin, endokrinolojik hastalıkların tanısında faydalı olabileceği gösterilmiştir ^{3,6,12,19,22,23,28,30,32,33,39,40,42}. Genel bilgiler bölümünde bu konuları ilgilendiren araştırmalar özetlendiği için, burada ayrıntılı ola-

rak tekrar edilmeyecektir.

İncelediğimiz geniş tıbbi literatürde, tükürükte yapılan hormon tayinlerinin, tiroid hastalıklarının tanısında ne derecede yararlı olduğunun araştırıldığını göremedik. Bu sebepten, normal bireylerden oluşan kontrol grubu, sağlıklı gebeler ve tirotoksik bireylerde serum ve tükürükte TT_3 , TT_4 , ST_4 ve TBG düzeylerini ölçerek, her üç gruptaki değerler karşılıklı olarak incelendi. Araştırmamızda elde edilen sonuçlarda dikkati çeken konuları şu şekilde özetliyoruz:

I. Her üç grubun serum hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, tirotoksik bireylerdeki serum hormon seviyelerinin, diğer iki gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo VI, VII ve VIII). Sağlıklı gebelerde yüksek serum TBG düzeylerinden dolayı, serum total hormon seviyelerinin tirotoksik sınırlara erişebileceği bildirilmişse de ^{17,37}, bu bizim olgularımızda tespit edilmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile gebelerin serum serbest hormon düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmadığı halde, total hormon değerleri anlamlı şekilde farklı bulunmuştur (Tablo VIII). Bu bulgumuz ile bazı yazarlarca ileri sürülen, sağlıklı gebeler ve tirotoksik hastaların ayırımında yalnız total hormon düzeylerinin yeterli olmadığı görüşü ^{17,37} uygunluk göstermektedir. Bu nedenle, bu gibi hallerde serum serbest hormon ölçümleri daha güvenlidir olmaktadır. Hatte T_3 tirotoksik olgularında, serbest hormon fraksiyonlarından yalnız ST_4 düzeylerinin tayini bile tanıda yanılgılara sebebiyet verebilmektedir. Oysa, serum ST_3 düzeylerinin tayini her merkezde yapılamamaktadır.

II. Kontrol, sağlıklı gebe ve tirotoksik bireylerin tükrük hormon düzeyleri ve TBG değerlerinde ise şu hususlar dikkati çekmiştir:

Üç grupta da tükrük sıvısına TBG'in geçmediği görüldü. Bu bulgu, tiroid hormonları dışındaki hormonları bağlayan proteinlerin tükrükte saptanamadığını bildiren yazarların gözlemleri ile uygunluk göstermektedir ^{5,12,19,22,32,34,39,40,41}. Şu halde, tükrükte serum total hormon düzeylerini ölçen metodlarla yapılan tükrük sıvısındaki hormon tayinleri, bağlı olmayan tiroid hormonlarını göstermekte olup, serum serbest hormon fraksiyonlarını yansıtabilecektir. Nitekim, tirotoksik bireylerde bulunan, serum TT_3 metodu ile ölçülen tükrük sıvısındaki T_3 düzeyleri, kontrol ve sağlıklı gebelerde bulunan tükrük T_3 ortalamalarına göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo X ve XI). Fakat, kontrol grubu ile gebelerin tükrük sıvısındaki T_3 düzeyleri arasında önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > .05$). Oysa gebelerde, TBG artışından dolayı serum total T_3 düzeylerinin, kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı olduğunu daha önce belirtmiştik (Tablo IX). Şu halde, tirotoksikozlu bireylerde tükrük sıvısındaki T_3 düzeylerinin, gerek kontrol grubundaki, gerekse gebelerdeki tükrük seviyelerinden anlamlı şekilde yüksek olması, serum TT_3 düzeylerini ölçen metodlarla tükrükte T_3 hormon tayininin serumdaki serbest fraksiyonu hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir.

Serum TT_4 düzeyini ölçen metod ile tükrükte T_4 seviyesinin sifıra eşdeğer bulunması, beklemediğimiz bir netice oldu.

Bunun muhtemel sebebi, serum TT_4 düzeyini ölçen metodun hassasiyet sınırı içine giremeyecek kadar düşük seviyede T_4 hormonunun tükrüğe geçmiş olabileceğidir. Serumdaki TT_4 düzeyleri ölçüm biriminin mikrogram (μg), ST_4 düzeylerinin ölçüm biriminin ise nanogram (ng) olduğu göz önüne alındığında, tükürük sıvısında az miktarda bulunan ve serbest fraksiyondan ibaret olan T_4 hormonunun, TT_4 düzeyini ölçen metodlarla ölçülemeyeceği kabul edilebilir.

Serum ST_4 düzeyini ölçen metod ile bulunan tükürük sıvısındaki ST_4 seviyeleri incelendiğinde, kontrol ve gebe grupları arasında önemli bir fark saptanmadığı halde ($p > .05$), tirotoksikozu olan bireylerde tükürük ST_4 ortalamalarının, diğer iki grubun ST_4 ortalamalarından anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir (Tablo XI). Bu bulgu bize, tiroid hormonlarının ancak belirli bir miktarının tükrüğe geçebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, yukarıda da belirtildiği gibi, tükürük sıvısındaki ST_4 düzeylerinin tirotoksikozlu bireylerde, kontrol ve sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek olması, difüzyon oranının serumdaki serbest hormon seviyelerine bağımlı olarak değişkenlik gösterebileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, tükürük sıvısında yapılan incelemeler, bize TBG'in tükürük sıvısına geçmediğini, serum TT_4 ve ST_4 düzeylerini ölçen metodlarla yapılan tükürük sıvısındaki T_3 ve T_4 hormon tayinlerinin, serum serbest hormon düzeyleri hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir. Bunun da, tiroid bezinin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde kullanılabilir bir test olabileceği söylenebilir.

Ö Z E T

Bu çalışma, tükürkte tiroid hormon ölçümlerinin, tiroid bezi hastalıklarının tanısında yararlı olup olmadığını araştırmak için yapılmıştır.

Elde edilen bulgular, serumda sadece serbest halde bulunan tiroid hormonlarının tükürük sıvısına geçtiğini ve bu geçişin serumdaki serbest hormon seviyelerine bağımlı olduğunu göstermektedir. Tirotoksikozlu hastalarda saptanan tükürük hormon düzeyleri, hem kontrol, hem de gebe bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu nedenle tiroid bezinin fonksiyonel durumunu yansıtması açısından, tükürkte tiroid hormon ölçümleri, tiroid hastalıklarının tanısında yararlı bilgiler verebilir.

K A Y N A K L A R

1. Alexander WD, Papadopoulos S, Harden R, MacFarlane S, Mason DK, Wayne E: *The plasma inorganic iodine concentration in thyrotoxicosis. J Lab and Clin Med* 67:808, 1966
2. Baldi A, Charreau EA: *17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in rat submaxillary glands. Its relation to sex and age. Endocrinology* 90:1643, 1972
3. Bird EC, Clork AF: *The adrenals. Transport of steroid hormones. In: Systematic Endocrinology. Ezrin C, Godden JO, Volpe R (Eds.), Second edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1976, s.32*
4. Chakraborty J, Hayes M, English J, Baylis M, Marks V: *Prednisolone concentrations in plasma, saliva and urine, European Journal of Clinical Pharmacology* 19:79, 1981
5. Doe RP, Zinnerman HH, Flink EB, Ulstrom RA: *Significance of the concentration of non-protein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy, and during estrogen therapy. J Clin Endocrin* 20:1484, 1960
6. Evans JJ, Stevart CR, Merrick AY: *Oestradiol in saliva during the menstrual cycle. British Journal of Obstetrics and Gynecology* 87:624, 1980
7. Federman DD: *General principles of endocrinology. In: Textbook of Endocrinology. Williams RH (Ed.), Sixth edition, WB Saunder Company, Philadelphia 1981, s.7,10*
8. Fellingner K, Höfer R, Vetter H: *Salivary and thyroidal radioiodide clearances of plasma in various states of thyroid function. J Clin*

Endocrinol and Metab 16:449, 1956

9. Ford DH, Rhines R: Excretion of organic iodine in the urine of normal and hyperthyroid rats. *Acta Endocrinologica* 45:211, 1964
10. Freinkel N, Ingbar SH: Concentration gradients for inorganic I¹³¹ and chloride in mixed human saliva. *J Clin Invest* 32:1077, 1953
11. Gabrielsen Z, Kretchmar AL: Studies on the salivary secretion of iodide. *J Clin Endocr* 16:1347, 1956
12. Greaves MS, West HF: Cortisol and cortisone in saliva of pregnancy. *J Endocrin* 26:189, 1963
13. Harden RM, Mason DK, Buchanan WW: Quantitative studies of iodide excretion in saliva in euthyroid, hypothyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocr* 25:957, 1965
14. Hawkins GR, Zipkin I, Marshall LM: Determination of uric acid, tyrosine, tryptophan, and protein in whole human parotid saliva by ultraviolet absorption spectrophotometry. *J Dent Res* 42:1015, 1963
15. Horning MG, Brown L, Nowlin J, Lertratanangkoon K, Kelleway P, Zion TE: Use of saliva in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 23:157, 1977
16. Hughes IA: Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 11:89, 1982
17. Ingbar SH, Woeber KA: The thyroid gland. Iodine metabolism, the synthesis, secretion and metabolism of the thyroid hormones. In: *Textbook of Endocrinology*. Williams RH (Ed.), Sixth edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1981, s.121,128
18. Jankins GN: Composition of saliva. Chapter IX. In: *The Physiology of the Mouth*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1960, s.218
19. Katz FH, Shannon IL: Identification and significance of parotid fluid corticosteroids. *Acta Endocrinologica* 46:393, 1964
20. Krivoy N, Rogin N, Greif Z, Ben-Aryeh H, Gutman D, Alroy G: Relationship between digoxin concentration in serum and saliva in infants. *The Journal of Pediatrics* 99:810, 1981
21. Kumlien A, Wiberg A: A method for radiosialometry: Studies on sali-

- vary secretion, iodide-concentrating ability, and iodide clearance of the parotid and submandibular glands in man. *Archs Oral Biol* 19:851, 1974
22. Landman AD, Sanford LM, Howland BE, Dawes C, Prithard ET: Testosterone in human saliva. *Experientia* 32:940, 1976
 23. Luisi M, Silvestri D, Maltinti G, Catarsi AL, Franchi F: Radioimmunoassay of oestron in male saliva. *The Lancet* 6:542, 1980
 24. MacFarlane TW, Mason DK: The physiological responsiveness of the oral mucosa: The role of saliva. In: *Oral Mucosa in Health and Disease*. Dolby AE (Ed.), Blackwell Scientific Publications, Oxford 1975, s.113
 25. Macfarlane S, Papadopoulos S, Horden RM, Alexander WD: ^{131}I and ^{131}I in human urine, saliva and gastric juice: A comparison between euthyroid and thyrotoxic patients. *Journal of Nuclear Med* 9:181, 1967
 26. Mason DK, Horden RM, Alexander WD: The influence of flow rate on the salivary iodide concentration in man. *Arch Oral Biol* 11:235, 1966
 27. Masson PL, Carbonara AO, Heremans JF: Studies on the proteins of human saliva. *Biochimica et Biophysica Acta* 107:485, 1965
 28. Odland V, Johansson EDB: Free norethisterone as reflected by saliva concentrations of norethisterone during oral contraceptive use. *Acta Endocrinologica* 98:470, 1981
 29. Papadopoulos S, MacFarlane S, Horden RM, Mason DK, Alexander WD: Iodine excretion in urine, saliva, gastric juice and sweat in dehalogenase deficiency. *J Endocrin* 36:341, 1966
 30. Robinson J, Walker S, Read GF, Fahmi DR: Salivary oestriol in normal pregnancy. *The Lancet* 16:1111, 1981
 31. Rosner JM, Macome JC, Cardinali DP: In vitro biosynthesis of steroids and steroids by rat submaxillary glands. *Endocrinology* 85:1000, 1969
 32. Shannon IL, Beerin SC, Jenson RL: Dexamethasone suppression test employing parotid fluid. *J Clin Endocr* 26:967, 1966
 33. Shannon IC, Prigmore JR, Brooks RA, Feller RP: The 17-hydroxycorticosteroids of parotid fluid, serum and urine following intramuscular administration of repository corticotropin. *J Clin Endocrin* 19:1477, 1959

34. Smith RG, Besch PK, Dill B, Bultram VC: Saliva as a matrix for measuring free androgens: Comparison with serum androgens in polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility* 31:513, 1979
35. Stein JA, Feige Y, Hochman A: The salivary excretion of I^{131} in various thyroid states. *J Lab and Clin Med* 49:842, 1957
36. Thode HG, Jaimet CH, Kerkwood S: Studies and diagnostic test of salivary-gland and thyroid-gland function with radioiodine. *New England J Med* 251:129, 1954
37. Volpé R: The thyroid. Thyroid hormon transport in the blood. In: *Systematic Endocrinology*. Secound edition, Ezrin C, Godden JD, Volpé R (Eds.), Harper and Row Publishers, New York 1979, s.88
38. Vought RL, London WT: Effect of dietary iodine on serum inorganic and salivary iodine. *Metabolism* 14:699, 1965
39. Walker RF, Fahmy R, Llewelyn DEH: A direct radioimmunoassay for cortisol in parotid fluid and saliva. *J Endocrinol* 77:26, 1978
40. Walker RF, Fahmi DR, Read GF: Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin Chem* 24:1460, 1978
41. Walker RF, Read GF, Fahmi DR: Radioimmunoassay of progesterone in saliva: Application to the assesment of ovarian function. *Clin Chem* 25:2030, 1979
42. Wang C, Phymate S, Nieschlang E, Paulsen CA: Salivary testosterone in men: Further evidence of a direct correlation with free serum testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 53:1021, 1981
43. Weiner AL, Ofner P, Sweeney EA: Metabolism of testosterone- $4^{14}C$ by the canine submaxillary gland in vivo. *Endocrinology* 87:406, 1970
44. Weiss M, Weiss G, Terroux KG, Burgen ASV: Formation of iodinated protein in saliva. *Nature* 14:186, 1962
45. Wolman S, Mandel ID: The salivary secretion in health and disease. In: *Diseases of the Salivary Glands*. Rankow RM, Polayes IM (Eds.) WB Saunders Company, Philadelphia 1976, s.32