

## بررسی تست‌هایی که در تشخیص بیماریهای تیروئید بکار می‌روند

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۲۱، ۱۳۵۲

دکتر امان‌الله شفیع - دکتر مرتضی فرخ‌سیر \*

T<sub>۴</sub> به TBG می‌چسبد. مقدار T<sub>۳</sub> و T<sub>۴</sub> آزاد کمتر از  $\frac{۱}{۳۰۰۰}$  هورمون‌های کل موجود در خون است، اما این قسمت‌های آزاد هستند که مسئول اثرات فیزیولوژیک هورمون‌ها می‌باشند. T<sub>۳</sub> فعال‌تر از T<sub>۴</sub> است و اگر چه بمقدار کمتری وجود دارد از نظر مجموعه اثرات فیزیولوژیک تقریباً با اثرات T<sub>۴</sub> برابر است.

هورمون محرک تیروئید TSH که در غده هیپوفیز ساخته میشود تمام مراحل تشکیل هورمون تیروئید از جمله بدام انداختن یدور و سنتز هورمون و ذخیره و آزاد کردن آنرا تحت تأثیر قرار می‌دهد. وجود مقادیر زیاد هورمون تیروئید در خون محیطی باعث وقفه ترشح TSH از غده هیپوفیز میشود و برعکس مقادیر کم هورمون باعث تحریک ترشح TSH می‌گردد.

### بررسی عمل غده تیروئید

به واسطه‌ترین تست سنتز هورمون تیروئید توسط اندازه‌گیری میزان جذب I<sub>۱۳۱</sub> بعد از تجویز خوراکی دوتا ۱۵ میکروکوری آن بدست می‌آید. مقدار ید رادیوآکتیوی که توسط غده تیروئید گرفته میشود توسط شمارش رادیوآکتیویته در روی غده تیروئید ۶ و ۲۴ ساعت بعد از تجویز I<sub>۱۳۱</sub> تعیین میگردد. نتایج این آزمایش معمولاً بصورت نسبت درصد مقدار تجویز شده بیان میشود. اشخاص طبیعی یا او تیروئید Euthyroid، ۲۴ ساعت پس از تجویز I<sub>۱۳۱</sub> بین ۱۰ تا ۴۵ درصد آنرا جذب می‌کنند. اشخاص هیپرتیروئید دارای میزان جذب بیش از چهل درصد می‌باشند، در حالیکه در بیماران هیپوتیروئید میزان جذب پس از ۲۴ ساعت کمتر از ۱۵ درصد است.

در سالهای اخیر تغییراتی در روش‌های تشخیص و درمان بیماریهای تیروئید حاصل شده، بخصوص تعداد تست‌های عمل تیروئید افزایش یافته است. استفاده وسیع از ایزوتوپ‌های رادیوآکتیو تحول و انقلابی در تشخیص و درمان اختلالات تیروئید ایجاد کرده است. تست‌های جدید نقش عمده‌ای در تشخیص بیماریهای تیروئید دارند و مهم است که اصول و زیربنای این تست‌ها را درک کنیم تا بتوانیم نتایج حاصل را بطور صحیح تفسیر کنیم. بنابراین مطالعه دقیق مباحث زیر توصیه میشود:

### یادآوری فیزیولوژی غده تیروئید.

بررسی مختصر فعالیت طبیعی غده تیروئید و هورمون‌های تیروئیدی برای درک تست‌هایی که در ارزیابی عمل تیروئید بکار می‌روند لازم و ضرور است:

تولید هورمون در غده تیروئید، توسط ترکیب ید غیر آلی با اسید آمینه تیروزین و تشکیل تری یدو تیروئین (T<sub>۳</sub>) و تیروکسین (T<sub>۴</sub>) انجام میشود.

یدور توسط غده تیروئید بدام انداخته میشود و در آنجا تغلیظ میگردد. قسمت اعظم آنچه بدام نمی‌افتد توسط کلیه‌ها دفع میشود.

T<sub>۳</sub> و T<sub>۴</sub> در غده تیروئید بصورت چسبیده به تیروگلوبولین ذخیره میشوند، تا اینکه توسط یک عمل آنزیمی بداخل گردش خون آزاد گردند. در خون این دو هورمون به پروتئین‌های پلاسما و بطور عمده به گلوبولین تیروئید گیر Thyroid binding globulin (TBG) و بطور کمتری به پروآلبومین تیروئید گیر - Thyroid binding prealbumin (TBPA) می‌چسبند. بیش از ۹۰ درصد هورمون کل موجود در خون محیطی T<sub>۴</sub> است که بطور محکم تر از

\* دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

### ارزیابی اثر هورمن تیروئید بر نسوج

تست‌هایی که اثر عمل هورمن تیروئید را بر روی نسوج اندازه می‌گیرند شامل میزان متابولیسیم بازال (BMR) و تعیین کلسترول سرم و کراتین فسفو کیناز (C.P.K) می‌باشد. این تست‌ها ارزش زیادی در تشخیص اختلالات تیروئید ندارند، بخصوص بعلمت عدم قدرت در حذف کردن (Éliminer) عوامل اکسترا تیروئیدی که این تست‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مثلاً BMR میزان تولید حرارت بدن را بر حسب مصرف اکسیژن بازال شخص تعیین می‌کند اما بسیار مشکل است که بتوان بطور کامل مصرف اکسیژن ناشی از فعالیت‌های عضلانی و گوارشی و عصبی را حذف کرد. ایرادات مشابهی را میتوان در مورد استفاده از کلسترول سرم و CPK و سایر پارامترهای بیوشیمی که برای ارزیابی اثرات عضوی هورمن تیروئید بکار رفته‌اند پیدا کرد.

BMR مفیدترین این تست‌ها می‌باشد و در تشخیص هیپر تیروئیدیسم و هیپو تیروئیدیسم و همچنین بررسی مسیر عمل تیروئید در بیماران مبتلا به اختلالات تیروئیدی بکار برده شده است. در یک آزمایش منحصر بفرد تطابق آن با فعالیت حقیقی تیروئید نزدیک به ۵۰ درصد است، اما با تکرار آزمایش در روزهای مختلف تطابقی در حدود ۸۰ درصد میتوان بدست آورد.

### اندازه‌گیری هورمن‌های تیروئید در خون

این تست‌ها که میزان هورمن‌های تیروئید را در بخش خارج تیروئید اندازه می‌گیرند شامل (PBI) و (BEI) و تست جذب  $T_4$  و  $T_3$  رادیو آکتیو و تعیین اندازه گیری  $T_4$  آزاد می‌باشد. تست‌های عمل تیروئید که فراوان بکار برده می‌شوند میزان هورمن‌های تیروئید و پروتئین‌های ید گیر را در خون اندازه می‌گیرند. تستی که بیش از همه برای ارزیابی عمل تیروئید بکار برده میشود، آزمایش PBI است که محتوی ید  $T_3$  و  $T_4$  را که به پروتئین‌های پلاسمای رسوب داده شده، می‌چسبند تعیین می‌کند. پروتئین یددار خورده شده بطور غلط مقادیر PBI را بالا می‌برد بعلاوه تغییرات ارثی یا اکتسابی مقدار TBG میتواند PBI را افزایش با کاهش دهد، زیرا مقدار  $T_3$  یا  $T_4$  که به TBG می‌چسبند نسبت مستقیم با مقدار TBG دارد. آلودگی‌های غذا به ید آلی یا غیر آلی و داروهای حاوی هورمن تیروئید و مواد حجاجب اشعه ایکس بدار علل افزایش کاذب PBI می‌باشد، زیرا آنها نیز به عنوان ید چسبیده به پروتئین اندازه گیری میشوند. آبستنی، تجویز استروژن و قرص‌های ضد حاملگی خوراکی و هپاتیت و یروسی مقدار TBG و در نتیجه مقدار PBI را افزایش می‌دهند، زیرا در این شرایط حتی در اشخاص با تیروئید طبیعی (Euthyroid) مقادیر بیشتری  $T_3$  و  $T_4$  به TBG می‌چسبند.

در بعضی بیماران هیپر تیروئیدی میزان خروج ید بصورت هورمن امکان دارد بقدری سریع باشد که مقادیر جذب پس از ۲۴ ساعت بعد طبیعی برگردد. بطور عموم میزان جذب پس از ۶ ساعت مطمئن‌تر است، زیرا دیگر این دو عمل در این فاصله زمانی رویهم قرار نمی‌گیرند.

خطاهای تفسیر جذب ید رادیو آکتیو را میتوان با در نظر گرفتن این مطلب قابل احتراز ساخت که جذب ید رادیو آکتیو بستگی به میزان کل یدور بدن دارد که مقدار ناسچیز  $I_{131}$  با آن اضافه میشود. بیمارانی که دارای مقدار یدور کل (Iodide pool) پائینی هستند مانند گواتر ناشی از کمبود ید، ممکن است مقادیر جذب ید رادیو آکتیو شان بالا باشد. بعکس میزان جذب کم ید رادیو آکتیو ممکن است ناشی از یک مقدار کل یدور زیاده وجود در بدن بعلمت استعمال داروهای یددار آلی یا غیر آلی باشد. بنابراین لازم است که طبیب تاریخچه کاملی از بیمار بدست آورد تا بتواند احتمال تجویز یدور خارجی را در گذشته نزدیک حذف کند.

وجود ندول‌های تیروئیدی را غالباً میتوان توسط طرح جذب  $I_{131}$  در روی غده تعیین کرد. حالت فیز بولژیک تمام غده و ندول‌های پراکنده آن را میتوان با تجویز  $T_3$  و مشاهده اثر آن بر روی جذب ید رادیو آکتیو که همان تست تضییقی  $T_3$  است « $T_3$ Supp-  
»  
« $T_3$  Test» تعیین کرد. اگر نسج تیروئید تحت کنترل طبیعی هیپوفیز باشد تجویز  $T_3$  منجر به وقفه ترشح TSH و کاهش جذب ید رادیو آکتیو بمقداری کمتر از ۲۵ درصد مقادیر کنترل می‌گردد. بیشتر بیماران مبتلا به هیپر تیروئیدی که جذب افزایش یافته ید رادیو آکتیو آنها نمی‌تواند با تجویز  $T_3$  کاهش یابد، دچار عودهای تظاهرات بالینی بیماری خواهند شد. تشخیص هیپر تیروئیدیسم پنهانی را میتوان بواسطه عدم اثر تضعیفی در بیمارانی که هیچگونه علامت بالینی یا یافته‌های آزمایشگاهی بجز افتالموپاتی مشخص بیماری Graves را ندارند تأیید کرد.

تجربیک جذب ید رادیو آکتیو با TSH را میتوان برای تشخیص افتراقی بین هیپو تیروئیدیسم ناشی از نارسایی هیپوفیز (هیپو تیروئیدیسم ثانویه) و نارسایی غده تیروئید (نارسایی اولیه تیروئید) بکار برد. در نارسایی اولیه تیروئید میزان جذب ید رادیو آکتیو با تجویز قبلی TSH افزایش نخواهد یافت، در بسیاری از بیماران مبتلا به هیپو تیروئیدیسم ثانویه پس ازدادن TSH مقدار جذب ید رادیو آکتیو افزایش می‌یابد.

یک تست جدیدتر با استفاده از تجویز تیروکسین محتوی  $I_{131}$  شرح داده شده است که در آن فعالیت اختصاصی  $T_4$  تعیین می‌گردد. این تست هم‌اکنون تحت ارزیابی قرار دارد و ممکن است از مسائل چسبندگی غیر طبیعی  $T_4$  که ناشی از عوامل اکسترا تیروئیدی است جلوگیری کند.

می‌باشد و بعد از آن تست میزان جذب ید رادیو آکتیو و تست PBI قرار دارد.

نتایج حاصل از تست جذب رزینی  $T_3$  بطور قابل ملاحظه توسط تغییرات مقادیر TBG در سرم تغییر می‌کند. هنگامیکه TBG در یک شخص سالم افزایش می‌یابد مثلاً در حاملگی، یا مصرف استروژن، تجویز قرص‌های ضد حاملگی خوراکی، در اینحال محل‌های TBG بیشتری برای گرفتن  $T_3$  رادیو آکتیو وجود دارد در نتیجه میزان جذب رزینی  $T_3$  کمتر از حد طبیعی می‌شود. برعکس هنگامیکه مقدار TBG کمتر از طبیعی است تمداد محل‌های آزاد برای چسبیدن  $T_3$  رادیو آکتیو کمتر از طبیعی و در نتیجه جذب رزینی  $T_3$  افزایش می‌یابد.

یک مورد استعمال اصلی تست جذب  $T_3$  در مورد اندازه‌گیری مقدار TBG می‌باشد. در کلینیک مقدار PBI یا مقدار  $T_4$  توسط روش کروماتوگرافی ستونی سنجشی از مقدار کل هورمون تیروئید موجود در خون را که به TBG چسبیده بدست می‌دهد. تست جذب رزینی  $T_3$  در اینحال به‌طبیع اجازه می‌دهد که تشخیص دهد آیا مقدار هورمون تیروئید در خون به‌علت تغییر TBG تغییر کرده و یا به‌علت وجود بیماری تیروئید؛ مثلاً مقادیر افزایش یافته  $T_4$  و PBI می‌تواند ناشی از هیپر تیروئیدسم یا افزایش مقدار TBG باشد. اگر هیپر تیروئیدسم در کار باشد در اینحال باید همچنین یک افزایش جذب  $T_3$  نیز موجود باشد. اما اگر مقادیر افزایش یافته  $T_4$  و PBI ناشی از افزایش مقدار TBG مثلاً بطور ثانویه نسبت به حاملگی یا خوردن قرص‌های ضد حاملگی باشد در اینحال تست جذب  $T_3$  کمتر از حد طبیعی خواهد بود.

هنگامیکه PBI یا  $T_4$  کاهش می‌یابد کاهش جذب  $T_3$  تشخیص هیپو تیروئیدسم را تأیید خواهد کرد؛ بعکس یک  $T_3$  افزایش یافته همراه بایک  $T_4$  پائین نشان می‌دهد که مقدار TBG کم است و به‌اقرب احتمال بیمار اوتیروئید است (تیروئید بیمار سالم است). به این ترتیب تست جذب رزینی  $T_3$  طبیب را قادر می‌سازد که بین وجود بیماری‌های تیروئید و عوامل مصنوعی که بطور شیمیائی ایجاد شده‌اند تشخیص افتراقی دهد.

تست جذب رزینی  $T_3$  دارای این مزیت اضافی نیز می‌باشد که انجام آن نسبتاً ساده است و احتیاج به آماده کردن بیمار ندارد. بسته‌های کوچکی که بطور تجارتمی درست شده‌اند و در آنها از اسفنج رزینی و ستون‌های رزینی استفاده می‌کنند هم‌اکنون در دسترس می‌باشد. بعلاوه خطر در معرض تشعشع رادیو آکتیو قرار گرفتن برای بیمار وجود ندارد و نتایج بطور کلی تحت تأثیر وجود ترکیبات یددار آلی و غیر آلی قرار نمی‌گیرد.

بیماری‌های مزمن کبدی، در اثر درمان با اندروژن، در نفروز، و طی درمان بادی فنیل هیدانتوئین (دیلانن) و پنی سیلین همراه با مقادیر PBI کمتر از طبیعی می‌باشد. دیلانن و پنی سیلین مقدار PBI را از طریق اشغال نقاط گیرنده TBG که معمولاً توسط  $T_4$  و  $T_3$  اشغال می‌شود، کاهش می‌دهد.

تست BEI دارای این مزیت نسبت به تست PBI است که در آن فقط ید آلی ( $T_4$  و  $T_3$ ) اندازه گرفته می‌شود، نه ید غیر آلی و پروتئین‌های یددار سرم. اما تست BEI در سال‌های اخیر جای خود را به تعیین بی‌واسطه‌تر ید  $T_4$  که در محیط خارج (In vitro) و معمولاً بر روش کروماتوگرافی ستونی انجام می‌شود داده است. در روش کروماتوگرافی ستونی تعیین  $T_4$ ، سرم بیمار روی یک رزین تعویض کننده یونی ریخته می‌شود و در روی قسمت‌هایی که از ستون خارج می‌شود تست تعیین ید بعمل می‌آید. قسمت‌های حاوی یدور غیر آلی باید دور آلی را می‌توان معمولاً از  $T_4$  جدا کرد. یک تست مفید دیگر در تشخیص عمل تیروئید تست جذب  $T_3$  است.

در این تست که خارج از بدن In vitro انجام می‌شود،  $T_3$  رادیو آکتیو به نمونه‌ای از سرم بیمار اضافه می‌شود و آنقدر به آن فرصت داده می‌شود تا با  $T_4$  و  $T_3$  موجود در سرم (اندروژن) متعادل گردد و به TBG آزاد موجود در سرم بچسبد. هر گاه غلظت TBG موجود در سرم طبیعی باشد چسبیدن  $T_3$  رادیو آکتیو نسبت معکوس با مقدار  $T_4$  و  $T_3$  اندروژن چسبیده به TBG سرم بیمار خواهد داشت. مقدار  $T_3$  رادیو آکتیو اضافی که به TBG نچسبیده است، توسط قدرت آن برای چسبیدن به یک رزین اندازه‌گیری می‌شود. تست جذب  $T_3$  توسط رزین جایگزین تست جذب  $T_3$  توسط گلوبول قرمز شده است. در این تست گلوبول‌های قرمز برای خارج کردن مقدار اضافی  $T_3$  رادیو آکتیو که به پروتئین نچسبیده بود بکار می‌رفت. در بیماران مثلاً به هیپر تیروئیدی با مقادیر طبیعی TBG، مقدار بیشتر از حد طبیعی  $T_4$  و  $T_3$  در سرم بیمار وجود دارد و محل‌های کمتری از حد طبیعی برای جذب  $T_3$  رادیو آکتیو در آزمایش جذب  $T_3$  موجود می‌باشد، بنابراین  $T_3$  بیشتر از حد طبیعی به TBG سرم نمی‌چسبد و برای چسبیدن به رزین موجود می‌باشد. یعنی جذب  $T_3$  رزین افزایش می‌یابد، بعکس در هیپو تیروئیدسم توأم با مقدار طبیعی TBG، محل‌های بیشتری برای چسبیدن  $T_3$  رادیو آکتیو موجود است و علت این امر نقصان  $T_4$  و  $T_3$  داخلی است. لذا مقدار کمتری  $T_3$  رادیو آکتیو که به پروتئین نچسبیده باقی می‌ماند و در نتیجه میزان جذب  $T_3$  توسط رزین کاهش می‌یابد. یک تست جدید بنام (I<sub>125</sub> Column  $T_3$  Test) اخیراً ارزیابی و معلوم شده است که بهترین تست افتراقی برای هیپر تیروئیدسم

## خلاصه:

وجود تعداد زیاد تست‌های عمل تیروئید تشخیص اختلالات تیروئید را تسهیل می‌کند بشرطی که کلیتاً محدودیت‌ها و مزایای هر تست را بخوبی درک کند. هیچ تست واحدی معمولاً برای تعیین تشخیص بیماری تیروئید کافی نیست. تغییرات مقدار کل یدور بدن و مقدار پروتئین‌های تیروئید گیر می‌توانند نتایج گمراه‌کننده و گیج‌کننده در تست‌های عمل تیروئید بدست بدهند.

شرح حال کامل پزشکی، تاریخچه بیماری و امتحانات بالینی معمولاً وجود اختلال بارز تیروئید را مشخص می‌کند. در اینحال تست‌هایی که مقدار کل هورمون تیروئید را در خون تعیین می‌کنند (PBI و  $T_4$ ) ارزش پیدا می‌کنند. نتایج تست‌های PBI و  $T_4$  ممکن است لزوم انجام تست جذب یدرادیوآکتیو را نشان دهند. تست جذب  $T_4$  ممکن است در اینحال برای رد کردن این موضوع که مقدار کل هورمون تیروئید ناشی از تغییرات مقدار پروتئین‌های تیروئید گیر است یا نه مورد استفاده قرار گیرد.

اخیراً  $T_4$  رادیوآکتیو برای همان تست‌های جذب رزینی نظیر تست  $T_4$  بکار برده شده است (اسفنج رزینی و ستون رزینی) این تست هم اکنون در معرض ارزیابی قرار دارد و ممکن است عاقبت جایگزین PBI و تست تعیین  $T_4$  بروش ستون گردد. معلوم شده است که مقدار  $T_4$  آزاد سرم قابل اطمینان‌ترین نشان دهنده حالت حقیقی هورمونی فیزیولوژیک تیروئید در بیمار می‌باشد. مقدار  $T_4$  آزاد با اضافه کردن  $T_4$  رادیوآکتیو به نمونه‌ای از سرم سپس دیالیز کردن این نمونه از سرم تعیین می‌گردد. بمنظور تصحیح اندازه گیری مقدار کل هورمون تیروئید موجود در گردش خون قسمت  $T_4$  آزاد را معمولاً در مقدار PBI ضرب می‌کنند. همان اصول مربوط به مقادیر TBG که در مورد تست جذب  $T_4$  ذکر شد در مورد تعیین مقدار  $T_4$  آزاد نیز اعمال می‌شود. بنظر بعضی این تست از نظر اجرا مشکل بوده و وقت گیر است، اما ممکن است در آینده بیشتر مورد توجه قرار گرفته و راحت‌تر شود.

## REFERENCES:

- 1- McLagan, N.F., and Howorth, P.J.N.: Clin. Sci 37: 45, 1969.
- 2- Victor E. Pollak, M.D.: Diagnostica. 18: 4-9, Nov 1970.
- 3- Katz, F.H.: M. Clin. North America 53:79, 1969.
- 4- Tabern, D.L., and Others: Canad. M.A.J. 101: 93, 1969.
- 5- Moss, T.C., and Farrow, C. C.: J. Tennessee M.A. 62: 1026, 1969.
- 6- Gordon, A., and Others: Israel J.M. Sci. 6: 333, 1970.
- 7- Jones, J.E., and Seal, U.S.: Postgrad. Med. 46: 114, Nov 1969.
- 8- Thoma, G E., and Leightner, W.F.: M. Clin. North America 52: 463, 1969.
- 9- Jubiz, W., and Others: Am. J. Med. 47 7967, 1969.
- 10- Lamberg, B.A.: Acta Endocrinol. Suppl. 124: 153, 1967,
- 11- McConahey, W.M.: Ann. Int. Med. 71: 1022, 1969.