بررسی تست‌هائی که در تشخیص بیماریهای تیروئید بکار میروند

مجله نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۴ ، صفحه ۳۲۱ ، ۱۳۵۲

دکتر امان‌الله شفیعی- دکتر مرتضی فرخ‌سیر*

درسالهای اخیر تغییراتی درروش‌های تشخیص ودرمان بیماریهای تیروئید حاصل‌شده، بخصوص تعداد تست‌های عمل تیروئیدافزایش یافته است . استفاده وسیع از ایزوتوپ‌های رادیوآکتیو تحول وانقلابی درتشخیص ودرمان اختلالات تیروئید ایجادکرده‌است. تست‌های جدید نقش‌عمده‌ای درتشخیص بیماریهای تیروئیددارند ومهم است که اصول و زیربنای این‌تست‌ها را درك کنیم تا بتوانیم نتایج‌حاصل را بطور صحیح تفسیر کنیم . بنابراین مطالعه دقیق مباحث زیر توصیه میشود :

یادآوری فیزیولوژی غده تیروئید.

بررسی مختصر فعالیت‌طبیعی‌غده تیروئید وهورمن‌های تیروئیدی برای درك تست‌هائی که در ارزیابی عمل تیروئید بکار میروند لازم وضرور است :

تولید هورمن درغده تیروئید، توسط ترکیب یدغیرآلی باآسید آمینه تیروزین و تشکیل تری یدوتیرونین (T_3) و تیروکسین (T_4) انجام میشود .

یدور توسط غده تیروئید بدام انداخته میشود و در آنجا تغلیظ میگردد. قسمت‌اعظم آنچه‌بدام نمی‌افتد توسط کلیه‌ها دفع‌میشود.

T_3 و T_4 در غده تیروئید بصورت چسبیده به تیروگلوبولین ذخیره میشوند، تااینکه‌توسط یك‌عمل‌آنزیمی‌بداخل گردش‌خون آزادگردند. درخون این‌دوهورمن به‌پروتئین‌های پلاسماوبطور عمده به‌گلوبولین تیروئیدگیر Thyroid_binding_globulin (TBG) وبطورکمتری به‌پرآلبومین تیروئیدگیر ـ Thyroid binding-prealbumin (TBPA) می‌چسبند. بیش از ۹۰ درصد هورمن‌کل موجود درخون محیطی T_4 است‌که بطورمحکم‌تراز T_3 به TBG می‌چسبد . مقدار T_3 و T_4 آزاد کمتر از $\frac{۱}{۲۰۰۰}$ هورمن‌های‌کل موجود درخون است، امـا این قسمت‌هـای‌آزاد هستندکه‌مسئول‌اثرات فیزیولژیك‌هورمن‌ها می‌باشند. T_3فعال‌تر از T_4 است واگر چه بمقدار کمتری وجود دارد ازنظر مجموعه اثرات فیزیولژیك تقریباً بااثرات T_4 برابراست .

هورمن محرك تیروئید TSH که در غده هیپوفیز ساخته میشود تمـام مراحل تشکیل هورمن تیروئید از جمله بدام انداختن یدور وسنتزهورمن وذخیره وآزادکردن آنرا تحت تأثیر قرار می‌دهد. وجودمقادیرزیادهورمن‌تیروئیددرخون محیطی‌باعث‌وقفه ترشح TSH از غده هیپوفیز میشود وبرعکس مقادیرکم هورمن باعث تحریك ترشح TSH می‌گردد .

بررسی عمل غده تیروئید

بیواسطه‌ترین تست سنتز هورمن تیروئید تـوسط اندازه‌گیری میزان جذب $I_{۱۳۱}$ بعداز تجویزخوراکی دوتا ۱۵ میکروکوری آن‌بدست می‌آید . مقدار ید رادیوآکتیویکه توسط غده‌تیروئید گرفته میشود وتوسط شمارش‌رادیوآکتیویته درروی غده تیروئید ۶ و ۲۴ ساعت بعداز تجویز $I_{۱۳۱}$ تعیین میگردد . نتـایج این آزمایش‌معمولا بصورت‌نسبت درصد مقدارتجویزشده بیان میشود. اشخاص‌طبیعی یاالوتیروئید Euthyroid، ۲۴ ساعت‌پس‌ازتجویز $I_{۱۳۱}$ بین ۱۰ تا ۴۵ درصدآنرا جذب می‌کنند . اشخاص‌هیپر- تیروئیددارای میزان‌جذب بیش‌ازچهل درصد می‌باشند، درحالیکه در بیماران هیپوتیروئید میزان جذب پس از ۲۴ ساعت‌کمتر از ۱۵ درصد است .

* دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

در بعضی بیماران هیپرتیروئیدی میزان خروج ید بصورت هورمن امکان دارد بقدری سریع باشد که مقادیر جذب پس از ۲۴ ساعت بحد طبیعی بر گردد . بطور عموم میزان جذب پس از ۶ ساعت مطمئن‌تر است، زیرا دیگر این دوعمل دراین فاصله زمانی رویهم قرار نمی گیرند.

خطاهـای تفسیر جذب ید رادیوآکتیو را میتوان با در نظر گرفتن این مطلب قابل احتراز ساخت که جذب ید رادیوآکتیو بستگی به میزان کل یدور بدن دارد که مقدار نـاچیز I_{131} بآن اضافه میشود. بیمارانی که دارای مقدار یدور کل (Iodide pool) پائینی هستند مانند گواتر ناشی از کمبود ید، ممکن است مقادیر جذب یدرادیوآکتیوشان بالا باشد . بعکس میزان جذب کم ید رادیوآکتیو ممکن است ناشی از یك مقدار کل یدور زیاد موجود در بدن بعلت استعمال داروهای یددار آلی یا غیرآلی باشد. بنابراین لازم است که طبیب تاریخچه کاملی از بیمار بدست آورد تا بتواند احتمال تجویز یدور خارجی را در گذشته نزدیك حذف کند .

وجود ندولهای تیروئیدی را غالباً میتوان توسط طرح جذب I_{131} درروی غده تعیین کرد. حالت فیزیولژیك تمام غده و ندولهای پـراکنده آن را میتوان باتجویز T_3 و مشاهده اثر آن برروی جذب یدرادیوآکتیو که همان تست تضعیفی T_3 است - «T_3Suppression Test» تعیین کرد . اگر نسج تیروئید تحت کنترل طبیعی هیپوفیز باشد تجویز T_3 منجر به وقفه ترشح TSH وکاهش جذب یدرادیوآکتیو بمقداری کمتر از ۲۵ درصد مقادیر کنترل می گردد. بیشتر بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی که جذب افزایش یافته ید رادیوآکتیو آنهـا نمی‌تواند با تجویز T_3 کاهش یابد ، دچار عودهای تظاهرات بالینی بیماری خواهند شد . تشخیص هیپر- تیروئیدیسم پنهانی را میتوان بواسطهٔ عدم اثر تضعیفی در بیمارانیکه هیچگونه علائم بالینی یا یافته‌های آزمایشگاهی بجز افتالموپاتی مشخص بیماری Graves' را ندارند تأیید کرد .

تحریك جذب یـد رادیوآکتیو بـا TSH را میتوان بـرای تشخیص افتراقی بین هیپوتیروئیدیسم ناشی از نارسائی هیپوفیز (هیپوتیروئیدیسم ثانویه) و نارسائی غده تیروئید (نارسائی اولیه تیروئید) بکار برد . در نـارسائی اولیه تیروئید میزان جذب ید رادیو آکتیو با تجویز قبلی TSH افزایش نخواهد یافت ، در بسیاری از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم ثانویه پس ازدادن TSH مقدار جذب ید رادیوآکتیو افزایش می‌یابد.

یك تست جدیدتر با استفاده از تجویز تیروکسین محتوی I_{131} شرح داده شده است که در آن فعالیت اختصاصی T_4 تعیین می گردد. این تست هم اکنون تحت ارزیابی قرار دارد وممکن است ازمسائل چسبندگی غیر طبیعی T_4 که ناشی از عوامل اکسترا تیروئیدی است جلوگیری کند .

ارزیابی اثر هورمن تیروئید بر نسوج

تست‌هائی که اثر عمل هورمن تیروئید را برروی نسوج اندازه می گیرند شامل میزان متابلیسم بازال (BMR) وتعیین کلسترول سرم و کراتین فسفوکیناز (C.P.K) می‌باشد . این تست‌ها ارزش زیادی در تشخیص اختلالات تیروئید ندارند، بخصوص بعلت عدم قدرت درحذف کردن (Éliminer) عوامل اکسترا تیروئیدی که این تست‌هـا را تحت تأثیر قرار می‌دهند . مثلا BMR میزان تولید حرارت بدن را برحسب مصرف اکسیژن بازال شخص تعیین می کند اما بسیارمشکل است که بتوان بطور کامل مصرف اکسیژن ناشی از فعالیت‌هـای عضلانی و گوارشی وعصبی را حذف کرد . ایرادات مشابهی را میتوان در مورد استفاده از کلسترول سرم و CPK وسایر پارامترهای بیوشیمیك که برای ارزیابی اثرات عضوی هورمن تیروئید بکار رفته‌اند پیدا کرد .

BMR مفیدترین این تست‌ها می‌باشد ودر تشخیص هیپرتیروئیدیسم وهیپوتیروئیدیسم وهمچنین بررسی مسیر عمل تیروئیددر بیماران مبتلا به اختلالات تیروئیدی بکار برده شده است . دریك آزمایش منحصر بفرد تطابق آن بافعالیت حقیقی تیروئید نزدیك به ۵۰ درصد است، اما باتکرار آزمایش در روزهای مختلف تطابقی در حدود ۸۰ درصد میتوان بدست آورد .

اندازه‌گیری هورمن‌های تیروئید درخون

این تست‌ها که میزان هورمن‌های تیروئیدرا در بخش خارج تیروئید اندازه می گیرند شامل (PBI) و (BEI) وتست جذب T_3 و T_4 رادیوآکتیو و تعیین واندازه‌گیری T_4 آزاد می‌باشد. تست‌های عمل تیروئید که فراوان بکار برده می‌شوند میزان هورمن‌های تیروئید و پروتئین‌های بدگیر را در خون اندازه می گیرند . تستی که بیش از همه برای ارزیـابی عمل تیروئید بکار بـرده میشود، آزمایش PBI است که محتوی یـد T_3 و T_4 را کـه به پروتئین‌های پلاسمای رسوب داده‌شده، می‌چسبند تعیین می‌کند. پروتئین یددارخورده شده بطور غلط مقادیر PBI را بالا می‌برد بعلاوه تغییرات ارثی یا اکتسابی مقدار TBG میتواند PBI را افزایش یا کاهش دهد، زیرا مقدار T_3 یا T_4 که به TBG می‌چسبد نسبت مستقیم بامقدار TBG دارد. آلودگی‌های غذا به یدآلی یا غیر آلی وداروهای حاوی هورمن تیروئید ومواد حـاجب اشعه ایکس یددار علل افزایش کاذب PBI می‌باشد، زیرا آنها نیز به عنوان ید چسبیده به پروتئین اندازه گیری میشوند . آبستنی ، تجویز استروژن وقرص‌های ضدحاملگی خوراکی وهپاتیت ویروسی مقدار TBG ودر 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 می‌چسبد.

بیماریهای مزمن کبدی ، دراثر درمان بااندروژن ، در نفروز ، وطی درمان بادی‌فنیل هیدانتوئین (دیلانتین) وپنی‌سیلین همراه بامقادیر PBI کمتر ازطبیعی‌می‌باشد. دیلانتین وپنی‌سیلین مقدار PBI را از طریق اشغال نقاط گیرنده TBG که معمولا توسط T_3 و T_4 اشغال می‌شود، کاهش‌می‌دهد.

تست BEI دارای این مزیت نسبت به تست PBI است‌که در آن فقط یدآلی (T_3 و T_4) اندازه گرفته میشود، نه ید غیر آلی وپروتئین‌های یددار سرم . اما تست BEI درسالهای اخیرجای خودرا به‌تعیین بی‌واسطه‌تر ید T_4 که درمحیط‌خارج(In vitro) ومعمولا بروش کروماتوگرافی ستونی انجام میشود داده است . در روش کروماتوگرافی ستونی تعیین T_4 ، سرم بیمار روی‌یك رزین تعویض‌کننده یونی ریخته میشود ودر روی قسمت‌هائی که از ستون خارج میشود تست تعیین ید بعمل می‌آید . قسمت‌های حاوی یدور غیرآلی‌یایدورآلی‌را میتوان معمولا از T_4جداکرد. یك‌تست‌مفید دیگر درتشخیص عمل تیروئید تست جذب T_3است.

دراین‌تست که‌خارج‌ازبدنIn vitro انجام‌میشود، T_3رادیوآکتیو به‌نمونه‌ای‌ازسرم‌بیماراضافه میشودوآنقدربه‌آن‌فرصت‌داده میشود تاباT_4 و T_4موجود درسرم(اندوژن)متعادل گرددوبه TBG آزاد موجود در سرم بچسبد . هرگاه غلظت TBG موجود در سرم طبیعی باشد چسبیدن T_3 رادیوآکتیو نسبت‌معکوس بامقدار T_3 و T_4 اندوژن چسبیده به TBG سرم بیمارخواهد داشت. مقدار T_3 رادیوآکتیو اضافی‌که به TBG نچسبیده است، توسط قدرت آن برای چسبیدن به‌یك رزین اندازه گیری میشود . تست‌جذب T_3 توسط رزین‌جایگزین‌تست جذب T_3 توسط گلبول قرمزشده است . در این تست گلبول‌های قرمز برای خارج کردن مقدار اضافی T_3 رادیوآکتیوکه‌به پروتئین نچسبیده بود بکارمی‌رفت.

دربیماران مبتلا به‌هیپرتیروئیدی بامقادیر طبیعی TBG ، مقدار بیشترازحدطبیعی T_3 و T_4 درسرم بیمار وجود دارد ومحل‌های کمتری ازحد طبیعی برای جذب T_3 رادیوآکتیو در آزمایش جذب T_3 موجود می‌باشد ، بنابراین T_3 بیشتر از حد طبیعی به TBG سرم‌نمی‌چسبد وبرای‌چسبیدن به‌رزین موجودمی‌باشد. یعنی جذب T_3 رزین‌افزایش می‌یابد، بعکس درهیپوتیروئیدیسم توام بامقدار طبیعی TBG، محل‌های بیشتری‌برای چسبیدن T_3 رادیوآکتیو موجود است وعلت این امرنقصان T_3 و T_4داخلی است . لذا مقدارکمتری T_3 رادیوآکتیوکه به‌پروتئین نچسبیده باقی‌می‌ماندودرنتیجه‌میزان‌جذب T_3 توسط رزین‌کاهش‌می‌یابد.

یك تست‌جدید بنام (I^{125} Column T_3 Test) اخیراً ارزیابی ومعلوم شده است‌که بهترین تست افتراقی‌برای هیپرتیروئیدیسم می‌باشد وبعدازآن تست میزان جذب ید رادیوآکتیو وتستPBI قرار دارد .

نتایج حاصل از تست جذب رزینی T_3 بطور قابل ملاحظه توسط تغییرات مقادیر TBG در سرم تغییر می‌کند . هنگامیکه TBG در یك شخص سالم افزایش می‌یابد مثلا در حاملگی ، یا مصرف‌استروژن، تجویز قرص‌های ضد حاملگی خوراکی ، در اینحال محل‌های TBG بیشتری برای گرفتن T_3 رادیوآکتیو وجوددارد درنتیجه میزان‌جذب‌رزینیT_3کمترازحدطبیعی‌میشود. برعکس‌هنگامیکه مقدار TBG کمترازطبیعی‌است تعدادمحل‌های آزاد برای چسبیدن T_3 رادیوآکتیوکمتر از طبیعی و در نتیجه جذب رزینی T_3 افزایش می‌یابد .

یك مورد استعمال اصلی تست جذب T_3 در مورد اندازه گیری مقدار TBG می‌باشد . درکلینیك مقدار PBI یامقدار T_4توسط روش کروماتوگرافی ستونی سنجشی از مقدارکل هورمن‌تیروئید موجود در خون را که به TBG چسبیده بدست می‌دهد . تست جذب رزینی T_3 دراینحال به‌طبیب اجازه میدهدکه تشخیص‌دهد آیا مقدار هورمن تیروئید در خون به‌علت تغییر TBG تغییر کرده ویابه‌علت وجود بیماری تیروئید ؟ مثلا مقادیر افزایش یافته T_4 و PBI میتواند ناشی از هیپرتیروئیدیسم ویا افزایش مقدار TBG باشد . اگر هیپرتیروئیدیسم درکار باشد دراینحال باید همچنین‌یك افزایش جذب T_3 نیز موجود باشد . امااگر مقادیر افزایش یافته T_4 و PBI ناشی از افزایش مقدار TBG مثلابطور ثانویه نسبت به‌حاملگی یاخوردن قرص‌های‌ضدحاملگی باشد دراینحال تست جذب T_3کمتراز حدطبیعی‌خواهد بود.

هنگامیکه PBI یا T_4 کاهش می‌یابد کاهش جذب T_3 تشخیص هیپوتیروئیدیسم‌را تائیدخواهدکرد؛ بعکس یك T_3 افزایش‌یافته همراه بایك T_4 پائین نشان می‌دهد که مقدار TBG کم است وبه‌اقرب احتمال‌بیمار اوتیروئید است(تیروئید بیمارسالم‌است). به‌این‌ترتیب تست جذب رزینی T_3 طبیب را قادر می‌سازدکه‌بین وجود بیماریهای‌تیروئید وعوامل‌مصنوعی‌که بطور شیمیائی‌ایجاد شده‌اند تشخیص افتراقی دهد.

تست جذب رزینی T_3 دارای این مزیت اضافی نیز می‌باشد که انجام آن نسبتاً ساده است واحتیاج به‌آماده‌کردن بیمارندارد. بسته‌های‌کوچکی‌که بطور تجارتی درست شده‌اند ودر آنها از اسفنج رزینی و ستون‌های رزینی استفاده می‌کنندهم اکنون در دسترس می‌باشد . بعلاوه خطر در معرض تشعشع رادیوآکتیو قرارگرفتن‌برای بیمار وجود ندارد ونتایج بطورکلی‌تحت‌تأثیر وجود ترکیبات یددار آلی وغیرآلی قرار نمی‌گیرد .

اخیراً T_4 رادیوآکتیو برای همان تست‌های جذب رزینی نظیر تست T_3 بکار برده شده است (اسفنج رزینی وستون رزینی) این تست‌هم اکنون درمعرض ارزیابی قرار دارد وممکن است عاقبت جایگزین PBI وتست تعیین T_4 بروش ستون گردد .

معلوم شده است که مقدار T_4 آزاد سرم قابل اطمینان‌ترین نشان دهنده حالت حقیقی هورمونی فیزیولژیك تیروئید در بیمار می‌باشد. مقدار T_4 آزاد با اضافه کردن T_4 رادیوآکتیو به‌نمونه‌ای از سرم سپس دیالیز کردن این نمونه از سرم تعیین می گردد.

بمنظور تصحیح اندازه‌گیری مقدار کل هورمن تیروئید موجود در گردش خون قسمت T_4 آزاد را معمولا درمقدار PBI ضرب می کنند . همان اصول مربوط به‌مقادیر TBG که درمورد تست جذب T_3 ذکرشد درمورد تعیین‌مقدار T_4 آزادنیز اعمال‌میشود. بنظر بعضی این تست از نظر اجرا مشکل‌بوده و وقت گیر است، اما ممکن‌است درآینده بیشترمورد توجه قرار گرفته وراحت‌تر شود .

خلاصه:

وجودتعداد زیادتست‌های عمل تیروئید تشخیص اختلالات تیروئید را تسهیل می کند بشرطی که کلینیسین محدودیت‌ها ومزایای هر تست را بخوبی درك کند . هیچ‌تست واحدی معمولا برای تعیین تشخیص بیماری تیروئید کافی نیست . تغییرات مقدار کل یدور بدن ومقدار پروتئین‌های تیروئیدگیر میتوانند نتایج گمراه کننده و گیج کننده درتست‌های عمل تیروئید بدست بدهند .

شرح حال کامل پزشکی ، تاریخچه بیماری و امتحانات بالینی معمولا وجود اختلال بارز تیروئید را مشخص می کند . دراینحال تست‌هائی که مقدار کل هورمن تیروئید را درخون تعیین می کنند (PBI و T_4) ارزش پیدا می کنند . نتایج تست‌های PBI و T_4 ممکن‌است لزوم انجام تست جذب یدرادیوآکتیو را نشان‌دهند. تست‌جذب T_3 ممکن‌است دراینحال برای رد کردن این‌موضوع که مقدار کل هورمن تیروئید ناشی از تغییرات مقدار پروتئین‌های تیروئیدگیر است یانه‌مورد استفاده قرار گیرد.

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.