

## مقایسه سطح سرمی TSH IRMA با TRH test در افراد سالم

### مشکوک به ساب کلینیکال هیپرتیروئیدی

بیمارستان شریعتی و امام، ۸۲-۱۳۸۱

دکتر امین کشاورز زیرک (پزشک عمومی)\*، دکتر سید سهی فروغی آل داوود (پزشک عمومی)\*\*، دکتر اکبر سلطانی

(استادیار)\*\*\*، دکتر باقر اردشیر لاریجانی (استاد)\*\*\*

\* دانشگاه علوم پزشکی گیلان

\*\* دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* فوق تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** ساب کلینیکال هیپرتیروئیدی، وضعیتی است که با TSH پایین‌تر از حد نرمال و سایر اندکس‌های تیروئیدی نرمال تعریف می‌شود و اگرچه معمولاً علائم بالینی ندارد ولی عوارض زیادی را خصوصاً در افراد مسن موجب می‌گردد. روش اندازه‌گیری TSH در ایران عمدتاً روش IRMA است. هدف از انجام این طرح، تعیین ارزش TSH پایین در این افراد و کمک به نحوه تصمیم‌گیری در برخورد با این بیماران می‌باشد.

**مواد و روشها:** جمعیت مورد مطالعه در این طرح را افراد با TSH سرمی کمتر از  $0.5 \mu\text{u/l}$  (به روش IRMA) و  $T_4$  و  $T_3$  نرمال بدون بیماری واضح تیروئیدی و غیرتیروئیدی که به درمانگاه‌های غدد شریعتی و امام خمینی مراجعه کرده بودند، تشکیل می‌دادند. یک نمونه TSH پایه و نمونه دیگر، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق وریدی TRH گرفته شد و ارتباط TSH پایه با ساب کلینیکال هیپرتیروئیدی در این افراد مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** افراد تحت مطالعه براساس TSH پایه به ۵ گروه تفکیک شدند. شیوع ساب کلینیکال هیپرتیروئیدیسم در این گروهها بدین قرار بود: در افراد با TSH پایه  $0.1 \mu\text{u/l}$  و کمتر،  $1.0$ ،  $0.1-0.2 \mu\text{u/l}$ ،  $0.75$ ،  $0.2-0.3 \mu\text{u/l}$ ،  $0.38/5$ ،  $0.3-0.4 \mu\text{u/l}$ ،  $0.14/3$  و در موارد بیشتر از  $0.4 \mu\text{u/l}$ ، هیچ‌کدام ساب کلینیکال هیپرتیروئیدیسم نبودند. با آنالیز این داده‌ها و تعیین حساسیت و ویژگی روش IRMA، مشخص شد که این روش برای تشخیص ساب کلینیکال هیپرتیروئیدی به تنهایی مناسب نیست، همچنین بین مقادیر TSH پایه و d.TSH رابطه خطی ( $r=0.68$ ;  $P<0.001$ ) و کوئیک (Cubic)، ( $r=0.79$ ;  $P<0.001$ ) وجود داشت.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** از آنجا که آزمون TRH پر هزینه است و انجام آن برای تمامی موارد مقرون به صرفه نیست، می‌توان مقادیر TSH کمتر از  $0.25 \mu\text{u/l}$  را بیمار و مقادیر بیشتر از  $0.4 \mu\text{u/l}$  را نرمال قلمداد نمود و برای موارد بین  $0.25-0.4 \mu\text{u/l}$ ، با در نظر گرفتن خطر بیماری برای هر فرد، در صورت لزوم آزمون TRH را انجام داد.

## مقدمه

همزمان با پیشرفت در روش‌های اندازه‌گیری TSH سرم که با بکارگیری روش‌های اندازه‌گیری رادیوایمونومتریکی در سال ۱۹۵۹ ابداع گردید، خصوصاً پس از بکارگیری روش‌های حساس و فوق حساس، واژه‌ای تحت عنوان ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی بدین صورت تعریف شد: ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدیسم عبارت است از سطوح TSH سرمی کمتر از حد نرمال همراه با غلظت‌های نرمال هورمون‌های تیروئیدی ( $T_4$  و  $T_3$ ). تمامی علائم پرکاری تیروئید در این بیماری می‌تواند با شدت کمتر دیده شود ولی عمده این بیماری علائم بالینی واضحی ندارند (۱).

شیوع TSH پایین در جوامع مختلف بین ۰/۶ تا ۱۶ درصد متفاوت است که می‌تواند به علت اختلاف در تعریف محدوده نرمال TSH (با توجه به روش بکارگرفته شده) و نیز اختلاف در میانگین سنی جوامع باشد (۲).

علل ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی را به دو گروه با منشأ داخلی و خارجی تقسیم می‌کنند. (۳) علل خارجی (مصرف لووتیروکسین)، عامل ۵۸ درصد موارد TSH زیر حد نرمال است (۴). شایعترین علل داخلی شامل گریوز، آدنوماتونوم، گواتر مولتی‌ندولر و تیروئیدیت هستند. در سیر این بیماری ۲ تا ۱۶ درصد افراد مبتلا به پرکاری تیروئید آشکار می‌شوند (۵). اما اهمیت این بیماری بدلیل عوارض جانبی آن به‌خصوص در سیستم قلبی عروقی و اسکلتی است، بطوریکه موجب افزایش تخریب استخوان، کاهش تراکم استخوان و افزایش خطر شکستگی (۶) و از طرف دیگر فیبریلاسیون دهلیزی و اختلالات دیاستولی بطن (۷) می‌شود. این عوارض بطور عمده در سنین بالای ۶۰ سال دیده می‌شود.

روش معمول اندازه‌گیری TSH سرم در ایران روش IRMA است که محدوده نرمال در این روش بین  $0.5-5 \mu\text{u/l}$  در نظر گرفته می‌شود (۸) دقت این روش در منابع مختلف بین  $0.1-0.3 \mu\text{u/l}$  ذکر شده است ولی در عمل دقت آن به‌خصوص در مقادیر کمتر از  $0.5 \mu\text{u/l}$  چندان قابل اعتماد نیست. (۹، ۱۰، ۱۱). این امر با توجه به لزوم

تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی موجب سرگردانی پزشکان در تفسیر بیمارانی شده است که TSH زیر حد نرمال و  $T_4$  و  $T_3$  نرمال دارند. این مطالعه سعی دارد تا تصویر نسبتاً روشنی را درباره این موضوع بدست دهد. جهت ارزیابی نقش تشخیصی IRMA و دقت آن، از مقایسه این تست با آزمون TRH که روش استاندارد طلایی جهت تشخیص بیماری‌های تیروئیدی می‌باشد، استفاده شده است (۱۲).

## مواد و روش‌ها

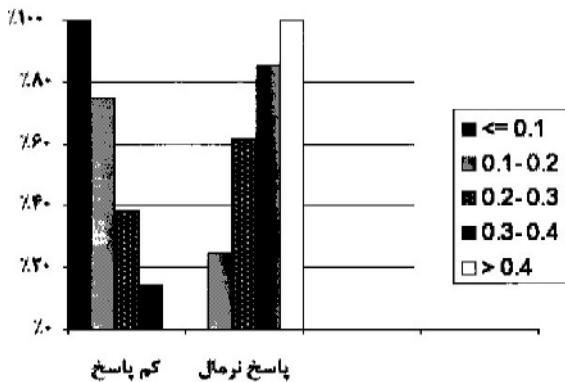
این پژوهش به صورت Cross-sectional، توصیفی و آینده‌نگر انجام گردیده است. جمعیت مورد مطالعه، ۶۰ نفر از افرادی بودند که به علت TSH زیر حد طبیعی و هورمون‌های تیروئیدی طبیعی به درمانگاه‌های غدد بیمارستان‌های شریعتی و امام‌خمینی تهران ارجاع داده شده بودند. این افراد هیچ بیماری شناخته شده تیروئیدی یا غیرتیروئیدی نداشتند. معیارهای خروج از مطالعه بدین قرار بود:

- ۱- سابقه هیپرتیروئیدی
- ۲- سابقه مصرف لووتیروکسین، متی‌مازول، دوپامین
- ۳- افراد مذکر مسن‌تر از ۵۵ سال
- ۴- حاملگی
- ۵- گواتر Stage II و بالاتر
- ۶- بیماری عروق کرونر قلب و هر بیماری که مانع انجام آزمون TRH شود.

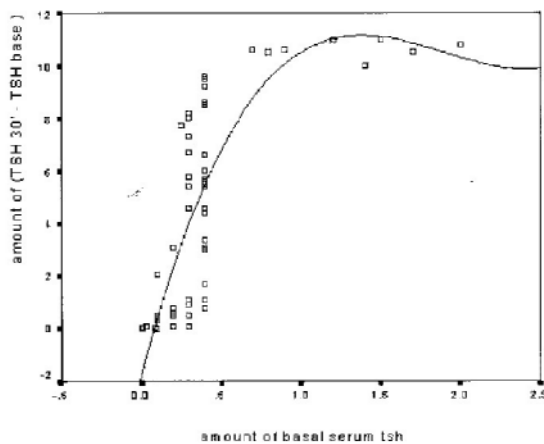
نحوه جمع‌آوری اطلاعات، مصاحبه و ابزار جمع‌آوری پرسشنامه بوده است.

از این افراد یک نمونه خون جهت TSH پایه (b. TSH) گرفته شد. بلافاصله  $250 \mu\text{B}$  آمپول TRH بصورت وریدی تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد نمونه خون مجدد گرفته شد. تفاوت b.TSH و TSH بعد از تزریق TRH تحت عنوان d.TSH، محاسبه شد. مقادیر کمتر یا مساوی  $2/5 \mu\text{u/l}$  به عنوان ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی و مقادیر بیش از آن به عنوان پاسخ طبیعی در نظر گرفته شد. (۱۳) همچنین جهت

TSH مابین  $0.1-0.2 \mu\text{m/l}$ ، ۵ نفر (۳۸/۵٪) از افراد با TSH بین  $0.2-0.3 \mu\text{m/l}$ ، ۳ نفر (۱۴/۳٪) از افراد با TSH بین  $0.3-0.4 \mu\text{m/l}$ ، نیز کم پاسخ با TRH بودند. در مقابل تمامی افراد (۱۰۰٪) دارای TSH پایه بالاتر از  $0.4 \mu\text{m/l}$  پاسخ نرمال به TRH داشتند. (نمودار ۲)



نمودار ۲- توزیع فراوانی درصد پاسخ به تست TRH برحسب TSH پایه در افراد تحت مطالعه مراجعه کننده به درمانگاههای غدد شریعتی و امام خمینی در سالهای ۸۲-۱۳۸۱.



نمودار ۳- نمودار cubic وابستگی d.TSH با TSH پایه در افراد تحت مطالعه مراجعه کننده به درمانگاههای غدد شریعتی و امام خمینی در سالهای ۸۲-۱۳۸۱.

مشخص شد که بین مقادیر TSH پایه و d.TSH رابطه خطی ( $P < 0.001$ ;  $r = 0.68$ ) و Cubic ( $P < 0.001$ )؛  $r^2 = 0.626$ ، وجود دارد (نمودار ۳)، به عبارت دیگر،

محاسبات آماری، سطح معنی داری (P.Value) کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

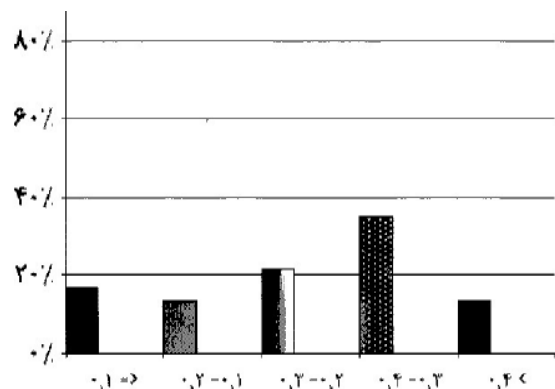
## یافته‌ها

از میان ۶۰ بیمار مراجعه کننده با TSH های سرمی زیر  $0.5 \mu\text{m/l}$ ،  $T_p$ ،  $T_r$  نرمال، ۱۳ نفر (۲۱/۷٪)، مرد و ۴۷ نفر (۷۸/۳٪)، زن بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه  $39/77$  سال (۶۷-۲۰ سال) بود.

پس از انجام آزمون TRH، مشخص شد که تنها ۲۴ نفر (۴۰٪) کم پاسخ به TRH (ساب کلینیکال هیپرتیروئید) بودند و ۳۶ نفر (۶۰٪) بقیه، پاسخ طبیعی داشتند. شیوع ساب کلینیکال هیپرتیروئیدی در دو جنس مذکر و مؤنث به ترتیب ۳۸/۵ و ۴۰ درصد بود.

افراد تحت مطالعه براساس TSH پایه به ۵ گروه تقسیم بندی شدند: (نمودار ۱)

۱۰ نفر (۱۶/۷٪) دارای TSH کوچکتر یا مساوی  $0.1 \mu\text{m/l}$ ، ۸ نفر (۱۳/۳٪) TSH بین  $0.1-0.2 \mu\text{m/l}$ ، ۱۳ نفر (۲۱/۷٪) بین  $0.2-0.3 \mu\text{m/l}$ ، ۲۱ نفر (۳۵٪) بین  $0.3-0.4 \mu\text{m/l}$  و ۸ نفر (۱۳/۳٪) بیشتر از  $0.4 \mu\text{m/l}$  بودند.



نمودار ۱- توزیع فراوانی درصد گروههای TSH پایه (TSH قبل از تزریق TRH) در افراد تحت مطالعه مراجعه کننده به درمانگاههای غدد شریعتی و امام خمینی در سالهای ۸۲-۱۳۸۱.

پس از انجام آزمون TRH، ۱۰۰٪ افراد با TSH کوچکتر یا مساوی  $0.1 \mu\text{m/l}$ ، کم پاسخ بودند. ۶ نفر (۷/۵٪) از افراد با

## بحث

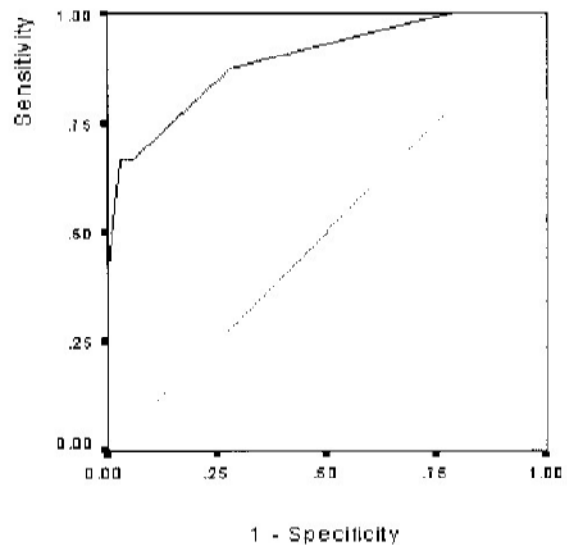
در این مطالعه مشخص شد که رابطه معنی‌دار بین سن و جنس با ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی وجود ندارد، به عبارت دیگر سن و جنس پیشگویی مناسبی جهت تشخیص این وضعیت نمی‌باشند. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که غلظت TSH پایین در افراد مسن‌تر از ۶۰ سال شایع‌تر است ولی مطالعه‌ای مبنی بر ارتباط سن و نیز جنس در افراد جوان و میانسال (جمعیت تحت بررسی این مطالعه) با ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی وجود ندارد، به عبارت دیگر عدم وجود رابطه بین سن و ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی در این مطالعه می‌تواند به دلیل میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ما (۳۹/۷۷ سال) باشد.

از طرف دیگر در مطالعه ما، رابطه خطی بین TSH پایه و d.TSH وجود داشت ( $r=0/68$ ;  $P<0/001$ )، و زمانی که رابطه توان سوم بین این دو متغیر مورد بررسی قرار گرفت، شدت رابطه افزایش یافت ( $r^2=0/626$ ;  $P<0/001$ ). این رابطه در مطالعات دیگر نیز ثابت شده ولی شدت آن از ضعیف ( $r=0/3$ ) تا قوی ( $r=0/9$ ) متغیر بوده است. (۱۵، ۱۳) که علت این تغییرات می‌تواند به علت اختلاف در جمعیت مورد مطالعه باشد. به عبارتی دیگر می‌توان گفت که با افزایش مقادیر TSH پایه، افزایش در پاسخ به TRH خواهیم داشت. در مطالعات دیگری که با هدف تعیین دقت روش IRMA در تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی انجام گرفته‌اند، نتایج بیانگر این مطلب هستند که جهت تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی در صورت استفاده از روش IRMA انجام آزمون TRH ضروری است (۹، ۱۱، ۱۳، ۱۴). حتی عده‌ای مانند آقای Roden و همکارانش معتقدند که آزمون TRH برای تشخیص هیپرتیروئیدی آشکار نیز لازم است.

در مطالعه ما در مورد حساسیت و ویژگی تست IRMA در تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی با توجه به جدول (۱) مشخص می‌شود که در صورتیکه غلظت سرمی  $0/4 \mu\text{m/l}$  به عنوان سطح مبنا در نظر گرفته شود، حساسیت IRMA در تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی نزدیک به ۱۰۰٪ خواهد بود، در حالیکه ویژگی معادل این غلظت حدود ۲۲/۲٪ است،

۶۲٪ از تغییرات  $\Delta\text{TSH}$  را می‌توان با آگاهی از مقدار TSH پایه، از فرمول فوق محاسبه کرد.

همچنین پس از انجام آزمون ROC، منحنی زیر (نمودار ۴)، همراه با حساسیت و ویژگی تست IRMA در مقادیر مشخص شده TSH پایه، بدست آمد (جدول ۱).



نمودار ۴- منحنی ROC

جدول ۱- جدول حساسیت و ویژگی IRMA در مقادیر مشخص شده TSH پایه

ویژگی	حساسیت	TSH پایه
۱۰۰	۴۱/۷	۰/۱۵
۹۷/۲	۶۶/۷	۰/۲۲
۹۴/۴	۶۶/۸	۰/۲۵
۹۴/۴	۶۶/۷	۰/۲۷
۷۲/۲	۸۷/۵	۰/۲۵
۲۲/۲	۱۰۰	۰/۴
۲۲/۲	۱۰۰	۰/۵۵

همانطور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود، در مقدار TSH پایه  $0/25 \mu\text{m/l}$ ، ویژگی تست ۹۴/۴٪ و در مقدار TSH پایه  $0/4 \mu\text{m/l}$ ، حساسیت تست ۱۰۰٪ است. همچنین در این مطالعه، مشخص شد که رابطه معنی‌دار بین سن و جنس با ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی وجود ندارد.

از طرف دیگر، از آنجا که آزمون TRH پرهزینه می‌باشد، می‌توان روش‌های جدیدتر مانند روش‌های تشخیصی نسل سوم (Ultra sensitive)، که امروزه در کشورهای پیشرفته مورد استفاده قرار می‌گیرد و قدرت تشخیصی بالایی در انواع بیماری‌های تیروئیدی دارد، را جایگزین روش IRMA نمود.

همچنین این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد، بدین ترتیب که در مطالعه ما، بیماران با گواتر Stage Ib و پایین‌تر مورد بررسی قرار گرفتند. لذا نتایج این تحقیق قابل تعمیم به موارد گواترهای با درجه بالاتر نمی‌باشد، از طرف دیگر حجم نمونه در بعضی از گروه‌های TSH پایه کم بوده است، همچنین از آنجا که جمعیت مورد مطالعه بیماران بود که احتمالاً بعلاوت علائم غیراختصاصی هیپرتیروئیدی تحت آزمایش‌های عملکرد تیروئید، قرار گرفته و سپس ارجاع داده شده بودند، احتمال بروز ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی (عدم پاسخ طبیعی به TRH) در این افراد می‌تواند بیشتر باشد که خود موجب افزایش کاذب حساسیت TSH IRMA می‌شود.

(Work up Bias)

در مقابل اگر غلظت  $0.25 \mu\text{m}/\text{l}$  به عنوان سطح مبنا در نظر گرفته شود ویژگی قابل قبول (۹۴/۴٪) در مقابل حساسیت ۶۶/۸٪ خواهیم داشت.

بنابراین می‌توان گفت با توجه به عرضه‌دار بودن ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی به خصوص در افراد مسن، توصیه می‌شود که سطوح زیر  $0.4 \mu\text{m}/\text{l}$  به عنوان مشکوک به ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی در نظر گرفته شود و جهت تشخیص قطعی در کنار آن از آزمون TRH استفاده شود. البته در مواردی که TSH سرمی کمتر از  $0.25 \mu\text{m}/\text{l}$  باشد با توجه به ویژگی بالایی تست می‌توان افراد را بیمار تلقی نمود و نیاز به TRH منتفی می‌شود.

به عبارت دیگر مقادیر بالاتر از  $0.4 \mu\text{m}/\text{l}$  به عنوان نرمال، مقادیر بین  $0.4-0.25 \mu\text{m}/\text{l}$  به عنوان موارد مشکوک و موارد زیر  $0.25 \mu\text{m}/\text{l}$  به عنوان بیمار تلقی شود. در موارد مشکوک با توجه به شک بالینی پزشک و میزان عوارض ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی، آزمون TRH جهت تشخیص قطعی انجام شود. به عبارت دیگر IRMA به تنهایی قادر به تشخیص ساب‌کلینیکال هیپرتیروئیدی نمی‌باشد و در کنار آن نیاز به آزمون دیگری مانند آزمون TRH می‌باشد.

## منابع

1. Anthony D, Toft MD, Sub clinical hyperthyroidism. The New England Journal of Medicine. August 16, 2001; 345(7): 512-516.
2. Sawin CT, Geller P. Low patients TSH in older patients without hyperthyroidism. Arch Intern Med. 1991; 151: 165.
3. Martine I, Surks MD, Enrico O, et al. Sub clinical Thyroid disease. The American Journal of Med. February 1996; 100: 217-222.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med (in press).
5. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Sub clinical thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27(1): 37-49.
6. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. Thyroid J. 1994; 4:319.
7. Faber J, Winberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2001 Oct; 145(4): 391-6.
8. Nicoloff JT, Spencer A. the use and misuse of sensitive thyroypin assays. J Clin Endocrinal Metab. 1990; 71:533.
9. Bernutz C, Horn K, Koing A, et al. Advantages of sensitive assays for thyrotropin in the diagnosis of thyroid disorders. J Clin Chem Biochem. 1985 Dec; 23(12): 851-6.
10. Lellan GH, Riley WJ, Summers MB, et al. Application of an IRMA for TSH in evaluation of thyroidal and non thyroidal states. Pathology J. 1987 Jul; 19(3): 229-32.
11. Roden M, Nowotny P, Vierhapper H, et al. Diagnostic relevance of suppressed basal concentration of TSH compared with the negative TRH test in detection and examination of hyperthyroidism. Acta Endocrinol. 1991; 124: 136-42.
12. Jurney TH, Wartofsky L. TRH test in an out patient. Clinic South Med J.1985 Jul; 78(7): 774-81.
13. De Rosa G, testa A, giacomini D, et al. Comparison between TRH-stimulated TSH and basal TSH measurement by a commercial immunoradiometric assay in the management of thyroid disease. QJ Nucl Med. 1996 Jun; 40(2): 482-7.
14. Christ-Carin M, Meier C, Roth B, Huber P, et al. Basal TSH levels compared with TRH stimulated TSH levels to diagnose different degrees of TSH suppressions: diagnostic and therapeutic impact of assay performance. European Journal of clinical investigation. 2002; 32, 931-937.
15. Keller H. Dose the determination of basal TSH level replace the TRH test? Schweiz Med Wochenschr. 1986 Jul 26; 116(30): 1009-15.