

MEDICINSKI CENTAR U ZAJEČARU, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU

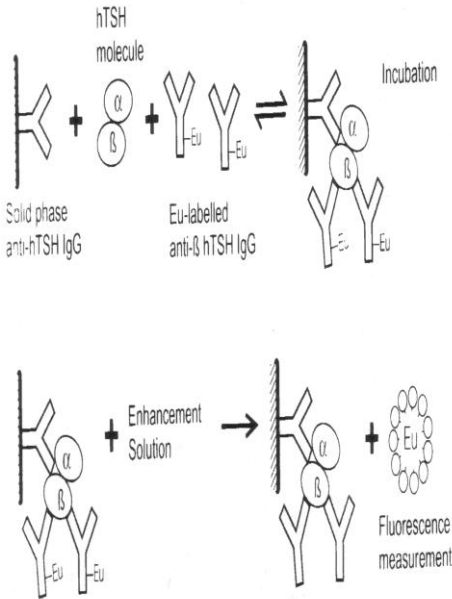
ODREDJIVANJE KONCENTRACIJE TSH SENZITIVNIM I ULTRASENZITIVNIM METODAMA

Džejn Paunković i Nebojša Paunković

Tireostimulantni hormon (TSH) adenohipofize predstavlja fiziološki stimulator rada štitaste žlezde. On je intermedijarni efektorni deo mehanizma hipotalamo-hipofizo-tireoidne osovine a sam je stimulisan hipotalamusnim »thyrotropin-releasing hormonom« (TRH). Integritet ovog kibernetskog mehanizma je najpouzdaniji pokazatelj tireoidne funkcije. U skladu sa tehničkim mogućnostima u tireološkoj praksi vrši se testiranje pojedinih komponenti ovog sistema određivanjem hormona u krvnoj cirkulaciji: »ukupnih« tireoidnih hormona, poslednjih godina i »slobodnih« T_4 i T_3 ; određivanje koncentracije TSH. Nažalost, pokazalo se za sada nemogućnim određivanje i koncentracije TRH (Paunković, 1988). U primeni su bili i testovi stimulacije (TSH, TRH) i supresije (T3 test) koji se polako napuštaju. Osnovni praktični nedostatak svih pobrojanih parametara je nedovoljna senzitivnost i nedostatak univerzalnosti: naime za dokazivanje hipertireoze najverovatnije bi najbolje bilo određivati koncentraciju T_3 (još bolje FT_3), dok se primarna hipotireoza najranije detektuje povišenom vrednošću TSH. Na osnovu fizioloških znanja, TSH kao centralni deo mehanizma povratne sprege trebalo bi da u svim situacijama bude iskoristljiv: da bude povišen (nedovoljno suprimiran) kada štitnjača nedovoljno radi, da bude normalan u eutireoidnom stanju, a vrlo nizak (prejako suprimiran) u stanju hipertireoze. Prvobitne metode za određivanje TSH, a koje smo i mi koristili, bile su radioimunološke (RIA). Mada je nadjena gotovo idealna metoda za dokazivanje primarne hipotireoze, njihova senzitivnost (donja granica merljivosti) bila je oko 4 mU/l. Na taj način nije mogla da se napravi razlika između eutireoze i hipertireoze. Novija generacija radioizotopskih »in vitro« metoda, imunoradiometrijske (IRMA), bila je znatno senzitivnija – sa dovoljnom pouzdanošću se određuju i koncentracije oko 0,5 mU/l ali je i to nedovoljno za pouzdanu detekciju hipertireoidizma (Solomon, 1987, Klee 1987). Kod sumnje da su ove niske vrednosti manje ili više čvrsto suprimirane, koristi se TRH test (Ormston, 1971). Najzad, novijim tehnikama (imunofluorometrijska, imunoluminometrijska i sl) granica senzitivnosti se smanjuje na 0,01 mU/l ili čak i niže (Spencer 1990). Ovo je dovoljno da se određivanjem TSH ovakvim »ultrasenzitivnim« metodama pokriju sva tri funkciona stanja kod tireoidnih bolesnika. Cilj ovog našeg rada je da se na uzorku naših bolesnika proveri dijagnozna pouzdanost detekcije TSH metodom koja ima parametre »ultrasenzitivne«.

METOD RADA

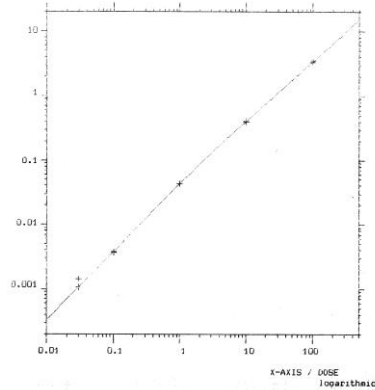
Koristili smo imunofluorometrijsku metodu (IFMA) primenom dijagnostičkog kompleta TSH Ultra, firme Farmacia – Wallac. Metoda koristi specifična antitela vezana na »čvrstu fazu« (zid i dno plastičnih mikroposuda) »obeležena« potencijalno fluorescirajućim lantanidom (europium). Fluorescencija se pobudjuje dodavanjem za to pripremljenog rastvora a fluorescentni impulsi (vrlo učestali za razliku od relativno malobrojnih u RIA tehnikama) se registruju odgovarajućim brojačem. Princip metode šematski je prikazan na slici 1 a jedan primer standardne krive na slici 2.



Slika 1.

2	0.100	0.099	3708		
2	0.100	0.101	3800		
MEAN		0.100	3754	1.73	1.63
3	1.000	0.990	42655		
3	1.000	1.017	43852		
MEAN		1.004	43254	1.96	1.92
4	10.00	10.11	40374		
4	10.00	9.672	39640		
MEAN		9.989	399107	1.58	1.71
5	100.0	104.1	349450		
5	100.0	96.68	329180		
MEAN		99.89	3393190	4.22	4.55

Y-AXIS / RESPONSE
LOG(1+Y) / 1000000
SCALE: 1000000



Slika 2.

Ispitane osobe

Ispitano je 64 eutireoidne osobe bez strume, 35 bolesnika od nelečene hipertireoze (autoimune i autonomne) i 12 bolesnika sa nesupstituisanom primarnom hipotireozom. Dijagnoza je postavljena na uobičajeni način: klinička slika, radiojodni funkcioni testovi, scintigrafija štitaste žlezde.

Dizajn studije

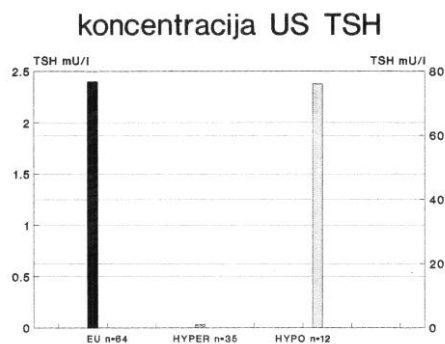
Svim ispitanim osobama određen je TSH opisanom metodom, kao i koncentracija ukupnih tireoidnih hormona, radioimunološkim kompletima IBK – Vinča, sa kojima imamo višegodišnje iskustvo. Analizirana je dijagnostička pouzdanost ova tri hormona (procenat tačnih nalaza).

REZULTATI

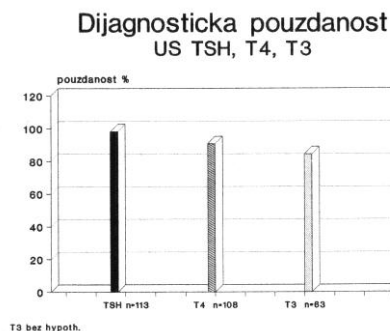
Srednje vrednosti TSH za ispitane osobe prikazane su na grafikonu 1. Posebno naglašavam da su nalazi ovog hormona kod svih nelečenih hipertireoidnih bolesnika, sem jednog) bili ispod 0,03.

Ukupna dijagnostička pouzdanost (u sva tri funkciona stanja) »ultrasenzitivnog TSH« određena je kod svih ispitanih i upoređena sa procentom tačnih nalaza ukupnog T_4 kod 108 osoba, i kod 63 osobe (35 sa hipertireozom i 30 zdravih) sa procentom tačnih nalaza ukupnog T_3 . U ocenu tačnih nalaza T_3 nisu uključeni hipotireoidni bolesnici, jer je već poznato da ovaj parametar kod značajnog dela hipotireoza može da bude u normalnom opsegu. Rezultati su prikazani na grafikonu 2.

Sva ova tri parametra analizirani su na dijagnostičku pouzdanost u odnosu da li su vrednosti normalne, povišene ili snižene (grafikon 3).

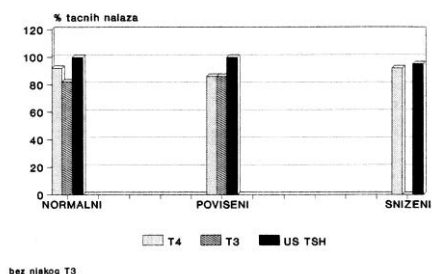


Grafikon 1. Koncentracija US TSH



Grafikon 2. Dijagnostička pouzdanost US TSH, T4 i T3

DIJAGNOSTIČKA POUZDANOST T4, T3, US TSH



Grafikon 3. Dijagnostička pouzdanost, T4, T3, US TSH

DISKUSIJA

Kao što su već mnogi pokazali, a i mi prikazali u ovom radu, TSH određen ultrasenzitivnom metodom pokazao je izuzetnu dijagnostičku pouzdanost. On je u ovom našem radu bio normalan u svih eutireoidnih osoba, naravno povišen u svih hipotireoidnih, i praktično nemerljiv u 34 od 35 nelečenih hipertireoidnih bolesnika. Pošto je ključna odlika ovog testa kvalitetno određivanje niskih vrednosti TSH to bi se kao glavna indikaciona područja njegovog korišćenja mogla da navedu:

- potvrda kliničke dijagnoze hipertireoze
- detekcija subkliničke hipertireoze
- procena kvaliteta supstitucione terapije (u hipotireozu)
- procena intenziteta supresije endogenog TSH (kod tireoidnog karcinoma)

uz ostale indikacije (potvrda dijagnoze primarne hipotireoze) kao i kod konvencionalne (nesenzitivne) metode za TSH.

Naravno da će dalje korišćenje ovih parametara dati odgovore i na neka druga pitanja: posle kog vremena će se suprimirani TSH vratiti u normalni opseg kod lečenja hipertireoze (da li se normalizuje kada i slobodni tireoidni hormoni ili kasnije?); koliko je ustvari učestala subklinička hipertireoza; koja je gornja granica između eutireoidnih osoba i onih sa blagom (subkliničkom?) hipotireozom; da li postoje stanja sa povišenim vrednostima slobodnih tireoidnih hormona a normalnim ili povišenim US TSH (hipofizna rezistencija na tireoidne hormone); i mnoga druga. Najzad, da li smo TRH test iz prakse prebacili u istoriju?

Sastanak podružnice SLD, Pirot, 1996. Predavanje po pozivu