مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۲، صفحات ۷۹-۸۷ (تابستان ۱۳۷۸)

# آزمون‌های عملکرد تیروئید در بیماری غیرتیروئیدی: تصحیح با روش ریاضی

دکتر رضا کسائیان، دکتر منوچهر نخجوانی، دکتر مرجان اقتصاد و دکتر لادن گوهری
بخش غدد درون‌ریز، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

زمینه: ابهام تشخیصی در زمانی که میزان $T_4$ آزاد در بیماری غیرتیروئیدی (nonthyroidal illness, NIT) زیر سطح طبیعی گزارش می‌شود به وجود می‌آید؛ به ویژه هنگامی که برای برآورد سطح تیروکسین آزاد از روش‌های گوناگونی مانند اندکس تیروکسین آزاد یا تکنیک‌های آنالوگ استفاده شود. تلاش ما بر این بوده است که تغییرات اندازه‌گیری‌های تیروکسین آزاد در NTI را با روش ریاضی تصحیح کنیم.

بیماران و روش‌ها: افراد مورد مطالعه شامل ۵۶ نفر با بیماری‌های سیستمیک مزمن یا حاد و گروه شاهد بودند. توتال $T_4$ ($TT_4$)، توتال $T_3$ ($TT_3$)، $T_4$ آزاد و $T_3$ آزاد با تکنیک آنالوگ ($FT_4A$ و $FT_3A$)، $T_4$ آزاد با بک تیتراسیون ($FT_4B$)، TSH-IRMA، $T_3$ معکوس و $T_3RU$، TBG، آلبومین و توتال پروتئین‌های سرم (TSP) اندازه‌گیری شدند. اندکس $T_4$ آزاد ($FT_4I$) و کسر $T_4/TBG$ ($T_4TBGR$) نیز محاسبه گردیدند. تصحیح ریاضی هر کدام از هورمون‌ها براساس معادله‌ای که میزان هورمون اندازه‌گیری شده بیمار و غلظت آلبومین را محاسبه می‌کرد انجام گردید؛ بعنوان مثال، معادله تصحیح $FT_4A$ بصورت زیر بود:

$FT_4A$ مورد انتظار = ($FT_4A$ بیمار) -X(آلبومین بیمار) +Y

X=۱/۱۱ ((میانگین آلبومین در افراد طبیعی) / (میانگین $FT_4A$ در افراد طبیعی))

Y=۱/۱۱ (میانگین $FT_4A$ در افراد طبیعی)

نتایج: کاهش در آلبومین و TSP موجب کاهش در سطح $TT_4$، $TT_3$، $FT_4A$ و $FT_3A$ در NTI شده اما بر روی $FT_4B$ اثر قابل ملاحظه‌ای نداشتند. تصحیح ریاضی موجب

افزایش حساسیت $FT_4A$ از ۵۵/۴ به ۹۶/۴ درصد، $FT_4B$ از ۹۴/۶ به ۱۰۰ درصد، $T_4TBGR$ از ۸۰/۴ به ۹۸/۲ درصد و $FT_4I$ از ۶۹/۶ به ۱۰۰ درصد، در افتراق NTI از هیپوتیروئیدیسم شد. ویژگی این آزمایش‌ها با تصحیح ریاضی تغییر نکرد. تصحیح‌های انجام شده بر روی اندازه‌گیری‌های افراد طبیعی، هیپوتیروئید، هیپرتیروئید بعنوان شاهد، تاثیری نداشتند.

نتیجه‌گیری: $T_4$ آزاد با یک تیتراسیون، حساس‌ترین آزمایش در تشخیص بیماری غیرتیروئیدی می‌باشد. تصحیح‌های ریاضی موجب افزایش حساسیت تست‌هایی که $T_4$ آزاد را بصورت مستقیم یا غیرمستقیم اندازه‌گیری می‌کنند شده و از این طریق در افتراق NTI از هیپوتیروئیدیسم کمک کننده هستند.

**واژگان کلیدی: بیماری غیرتیروئیدی، آزمایش‌های فعالیت تیروئید، تصحیح ریاضی، آلبومین، $T_4$ آزاد.**

## مقدمه

هر چند که بیماری غیرتیروئیدی (nonthyroidal illness :NTI) اغلب با تغییرات در غلظت هورمون‌های تیروئید همراه است، اما از لحاظ بالینی بیماران یوتیروئید می‌مانند (۱). از این رو ارزیابی معمول تست‌های فعالیت تیروئید در بیماران حاد بستری در بیمارستان بدلیل ویژگی پایین و ارزش پیشگویی مثبت ضعیف این تست‌ها در این شرایط، قابل تردید است (۲). در این مطالعه، ما اثر تغییرات پروتئین توتال سرم و غلظت آلبومین بر روی آزمایش‌های فعالیت تیروئید در بیماری غیرتیروئیدی را بررسی کرده‌ایم؛ همچنین برای افزایش دقت این آزمایش‌ها، اثر کاهش آلبومین سرم بر روی مقادیر $T_4$ آزاد، به روش ریاضی، تصحیح گردید.

## بیماران و روش‌ها

در این مطالعه ۵۶ مریض بستری در یک بیمارستان دانشگاهی که دچار بیماری‌های سیستمیک مزمن یا حاد بودند مورد بررسی قرار گرفتند. سی فرد بالغ سالم، ۹ بیمار هیپرتیروئید و ۱۰ بیمار هیپوتیروئید نیز بعنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. شاخص‌های ورود به گروه با بیماری غیرتیروئیدی (NTI) شامل عدم وجود علائم بالینی بیماری‌های تیروئید و سابقه منفی از لحاظ مصرف داروهای موثر بر محور تیروئید بوده است. تشخیص بیماران بستری در بیمارستان؛ شامل بیماری‌های غیرتیروئید مانند بیماری‌های دستگاه گوارش، کبد، قلب و عروق، ریوی، مغزی، نارسائی کلیوی، دیابت و سرطان بود که بیماری‌های بدخیم مانند لنفوم و آدنوکارسینوم، شایعترین بیماری‌های این گروه بودند. محدوده سنی این بیماران از ۱۲ تا ۸۲ سال بود.

اندازه‌گیری هورمونی شامل موارد ذیل بودند:

1) Coat-A- Count DPC RIA total T4 (TT4)

2) Coat-A-Count DPC RIA total T3 (TT3)

3) Coat-A-Count DPC RIA T3 resin uptake (T3RU)

4) GammaCoat Clinical Assays RIA free T4 by analogue method ($FT_4A$)

5) GammaCoat Clinical Assays RIA free T4 by back titration ($FT_4B$)

6) GammaCoat Clinical Assays RIA free T3 by analogue method ($FT_3A$)

7) Coat-A-Count DPG IRMA TSH

8) Serono Diagnostica RIA reverse $T_3$

اندازه‌گیری پروتئین‌های سرم شامل پروتئین‌های توتال سرم (TPS)، با روش رفرکتوریمتری و آلبومین با آگاروز ژل الکتروفورز کمی (REP، رنگ‌آمیزی شده با Panceau REP) بود. گلوبولین حامل تیروکسین (TBG) با Gammadab (RIA و Clinical Assay) اندازه‌گیری شد. محاسبات استاندارد شامل: اندکس $T_4$ آزاد ($FT_4I$) و کسر $T_4/TBG$ ($T_4TBGR$) بود. ما تلاش کردیم که اثر تغییرات غلظت آلبومین سرم بر روی اندازه‌گیری‌های تیروکسین آزاد و توتال را با محاسبات جدید ریاضی تصحیح کنیم.

فرمول‌های مورد استفاده برای محاسبه $T_4$ آزاد مورد انتظار در آزمایشات ($eFT_4B$ و $eFT_4A$) و $T_4$ آزاد مورد انتظار در آزمایشات غیرمستقیم، مستقل از تغییرات غلظت آلبومین به ترتیب ذیل بودند:

$$eFT_4A = FT_4A - 0.36\ Albumin + 1.48$$

$$eFT_4B = FT_4B - 0.16\ Albumin + 0.66$$

$$eT_4TBGR = (T_4/TBG) - 0.61\ Albumin + 2.5$$

$$eFT_4I = T_4(T_3RU) - 0.66\ Albumin + 2.71$$

## اصول ریاضی محاسبات

اصل ریاضی محاسبات مقادیر مورد انتظار براساس فرمول زیر بوده است:

C+(آلبومین)B+(سطح هورمون)A=سطح هورمونی موردانتظار:فرمول اول

مجهولات این فرمول A، B و C هستند که برای محاسبه آنان ما نیاز به سه معادله داریم. ما از فرمول اول در سه مورد فرضی برای ایجاد معالادت استفاده کردیم.

**معادله اول:** یک فرد طبیعی که سطح هورمونی وی با «میانگین سطح سرمی هورمون در گروه شاهد طبیعی» و آلبومین‌اش با «میانگین آلبومین در گروه شاهد» همخوانی دارد می‌بایست سطح هورمونی مورد انتظار او، با «میانگین سطح هورمون در گروه شاهد طبیعی»یکسان باشد.

**معادله دوم:** مورد فرضی دیگر آن است که اگر فرد، دارای سطح هورمونی صفر باشد و آلبومین وی با میانگین آلبومین در گروه شاهد طبیعی برابر باشد، باید سطح هورمونی قابل انتظار در حد صفر داشته باشد.

**معادله سوم:** مورد فرضی‌ای که سطح هورمونی وی با «میانگین سطح هورمونی با گروه با آلبومین پایین» همخوانی دارد و آلبومین او نیز با «میانگین سرم آلبومین در گروه با آلبومین پایین» برابر است، باید سطح هورمونی مورد انتظارش نیز در سطح هورمونی قابل انتظار در گروه با آلبومین پایین باشد.

توصیف ریاضی معادلات فوق به شرح ذیل است:

هورمون طبیعی (NH): میانگین سطح هورمون در گروه شاهد طبیعی

آلبومین طبیعی (NA): میانگین آلبومین در گروه شاهد طبیعی

هورمون پایین (LH): میانگین سطح هورمون در گروه با آلبومین پایین (در گروه با بیماری غیرتیروئیدی)

آلبومین پایین (LA): میانگین آلبومین در گروه با آلبومین پایین (در گروه با بیماری غیرتیروئیدی)

هورمون مورد انتظار (EA): سطح هورمون مورد انتظار

در گروه با آلبومین پایین (در گروه با بیماری غیرتیروئیدی)

معادله اول NH= A(NH)+B(NA)+C

معادله دوم 0= A(0)+B(NA)+C

EA= A(LH)+B(LA)+C

در معادله سوم، ما میانگین سطح هورمونی در گروه شاهد طبیعی را بجای سطح هورمونی مورد انتظار در گروه با آلبومین پایین (EH)، در هنگام اندازه‌گیری‌های $T_4$ آزاد قرار می‌دهیم. فرض بر این است که سطح $T_4$ آزاد باید در NTI طبیعی باشد. با محاسبه معادلات خطی فوق‌الذکر، موارد ذیل حاصل می‌آید:

A=1

B= -(NH-LH)/(NA-LA)

C= NA ((NH-LH)/(NA-LA))

با محاسبه A، B و C از فرمول‌های مذکور در بالا و قراردادن آنها در فرمول اول، مقادیر قابل انتظار برای $T_4$ آزاد ($eT_4TBGR$، $eFT_4B$، $eFT_4A$ و $eFT_4I$) حاصل می‌آیند.

## نتایج

فراوانی $T_3$ طبیعی و $T_4$ طبیعی در بیماران ۱۶ درصد، $T_3$ پایین و $T_4$ نرمال (حالت $T_3$ پایین = low $T_3$ state) ۳۷/۵ درصد و $T_3$ پایین و $T_4$ پایین (حالت $T_3$-$T_4$ پایین) ۴۶/۵ درصد بودند. نتایج اندازه‌گیری هورمون‌های آزاد و اندکس‌های تصحیح شده با روش جدید ریاضی، در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

$FT_4A$ در ۴۴/۶ درصد، $FT_4B$ در ۵/۴ درصد، $TT_4$ در ۴۶/۴ درصد، $FT_4I$ در ۳۰/۴ درصد و $T_4TBGR$ در ۱۹/۶ درصد از افراد با NTI، پایین‌تر از محدوده نرمال بودند. $TT_3$ در ۸۴ درصد و $FT_3A$ در ۵۸/۹ درصد از بیماران غیرتیروئیدی پایین‌تر از میزان طبیعی بود. حساسیت و ویژگی اندازه‌گیری $T_4$ آزاد در افتراق NTI از هیپوتیروئیدی، از قبل و بعد از تصحیح ریاضی، در جدول ۱ نشان داده شده است، با در نظر گرفتن TSP به جای آلبومین به نتایج مشابهی می‌رسیم. تصحیح ریاضی اثر قابل توجه‌ای بر روی مقادیر مربوط به افراد طبیعی، هیپرتیروئید و هیپوتیروئید نداشت. میانگین و انحراف معیار آلبومین سرم افراد طبیعی برابر ۴/۱۱±۰/۴۷ گرم در لیتر و در افراد با NTI برابر ۲/۵۸ ±۰/۷۵ گرم در لیتر بود.

آلبومین در ۷۸/۶ درصد، TSP در ۸۰/۴ درصد و TBG در ۱۴/۳ درصد از افراد NTI زیر محدوده طبیعی بود. آلبومین و TSP به طور قابل ملاحظه‌ای به نسبت گروه شاهد کاهش از خود نشان می‌دادند ($P<$ ۰/۰۰۱). تفاوتی در TBG سرم بین NTI و گروه شاهد مشاهده نگردید. نتایج همبستگی بین پروتئین سرم و تست‌های تیروئیدی در جداول ۲ و ۳ ثبت گردیده است. $T_3$ معکوس، افزایش چشمگیری را در NTI به نسبت گروه شاهد از خود نشان داد ($P<$ ۰۰۱)؛ در ۳۲/۱ درصد از بیماران NTI در محدوده طبیعی بوده، در حالی که در بدخیمی‌ها، دیابت، حوادث عروقی مغزی افزایش یافته و در نارسایی مزمن کلیوی و بیماران قلب- ریوی در محدوده بالایی طبیعی بود. TSH در ۹۱/۱ درصد از افراد NTI در حد طبیعی بوده و مقدار آن از ۴ تا ۱۲ میلی‌واحد در لیتر در ۵ بیمار تغییر می‌کرد. پائین‌ترین میزان TSH در بیماران NTI برابر ۰/۳۹ میلی‌واحد در لیتر بود. TSH در مطالعه حاضر در افراد NTI تغییر خاصی را از خود نشان نداد ولی انحراف از میانگین بیشتری را به نسبت افراد شاهد داشت (۱/۹۵ ±۲/۰۸ در افراد NTI در مقابل ۱/۱۵ ±۰/۵۹ در افراد طبیعی).

جدول ۱) نتایج اندازه‌گیری‌های مربوط به $T_4$ آزاد در قبل و بعد از تصحیح ریاضی توسط آلبومین سرم و میزان حساسیت و ویژگی این اندازه‌گیری‌ها در افتراق بیماری غیرتیروئیدی (NTI) از هیپوتیروئیدی

| | گروه شاهد | | NTI | هیپوتیروئیدی | هیپرتیروئیدی | حساسیت | ویژگی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | دامنه | انحراف معیار± میانگین | انحراف معیار± میانگین | انحراف معیار± میانگین | انحراف معیار± میانگین | (درصد) | (درصد) |
| $FT_4$(ng/dl)A | | | | | | | |
| قبل | ۰/۷۲-۱/۹۴ | ۱/۳۳±۰/۳۱ | ۰/۷۸ ±۰/۳۸ | ۰/۳۶ ±۰/۳۱ | ۴/۵۳ ±۲/۶۲ | ۵۵/۴ | ۹۰ |
| بعد | ۰/۶۲-۲/۰۴ | ۱/۳۳±۰/۳۶ | ۱/۳۳ ±۰/۳۷ | ۰/۳ ±۰/۳۳ | ۴/۶ ±۲/۶۲ | ۹۶/۴ | ۹۰ |
| $FT_4$(ng/dl)B | | | | | | | |
| قبل | ۰/۸۷-۲/۳۳ | ۱/۶±۰/۳۷ | ۱/۳۵ ±۰/۳ | ۰/۳۴ ±۰/۲۱ | ۳/۱ ±۰/۵ | ۹۴/۶ | ۱۰۰ |
| بعد | ۰/۸۴-۲/۳۸ | ۱/۶±۰/۳۹ | ۱/۶ ±۰/۳ | ۰/۳۱ ±۰/۲۱ | ۳/۱ ±۰/۵ | ۱۰۰ | ۱۰۰ |
| $T_4$TBGR | | | | | | | |
| قبل | ۱/۸۴-۵/۳۸ | ۳/۶۱±۰/۹ | ۲/۶۸ ±۱/۲ | ۰/۸۶ ±۰/۵۷ | ۸/۸۸ ±۱/۷۵ | ۸۰/۴ | ۱۰۰ |
| بعد | ۱/۷۱-۵/۵۲ | ۳/۶۱±۰/۹۷ | ۳/۶۱ ±۱/۲۷ | ۰/۷۵ ±۰/۵۸ | ۹ ±۱/۷۱ | ۹۸/۲ | ۱۰۰ |
| $FT_4$I | | | | | | | |
| قبل | ۱/۳۷-۳/۷۳ | ۲/۵۵±۰/۶ | ۱/۵۴ ±۰/۴۳ | ۰/۵۴ ±۰/۴۱ | ۶/۵۳ ±۱/۱۲ | ۶۹/۶ | ۱۰۰ |
| بعد | ۱/۱۶-۳/۹۴ | ۲/۵۵±۰/۷۱ | ۲/۵۵ ±۰/۵۱ | ۰/۴۳ ±۰/۴۴ | ۶/۶۷ ±۱/۱۲ | ۱۰۰ | ۱۰۰ |

جدول ۲) همبستگی میان میزان پروتئین‌های سرم و مقادیر هورمون‌های تیروئید در گروه شاهد

| پروتئین سرم | $TT_4$ | $FT_4A$ | $FT_4B$ | $TT_3$ | $FT_3A$ |
|---|---|---|---|---|---|
| آلبومین | r= -۰/۱۵<br>NS* | r= ۰/۰۲<br>NS | r= -۰/۲<br>NS | r= -۰/۳۸<br>P< ۰/۰۵ | r= -۰/۱۷<br>NS |
| پروتئین توتال سرم (TSP) | r= ۰/۲۸<br>NS | r= ۰/۴۷<br>P< ۰/۰۱ | r= -۰/۱۲<br>NS | r= ۰/۱۱<br>NS | r= ۰/۱۳<br>NS |
| گلوبولین اتصال دهنده تیروکسین (TBG) | r= ۰/۲۸<br>NS | r= -۰/۴۷<br>NS | r= -۰/۲۸<br>NS | r= ۰/۱۱<br>NS | r= -۰/۱۲<br>NS |

* NS: غیر چشمگیر (P> ۰/۰۵)

جدول ۳) همبستگی میان میزان پروتئین‌های سرم و مقادیر هورمون‌های تیروئید در گروه با بیماری غیرتیروئیدی (NTI)

| پروتئین سرم | $TT_4$ | $FT_4A$ | $FT_4B$ | $TT_3$ | $FT_3A$ |
|---|---|---|---|---|---|
| آلبومین | r= ۰/۴۹<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰/۳۹<br>P< ۰/۰۱ | r= ۰/۲۳<br>NS | r= ۰/۷۱<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰/۷۱<br>P< ۰/۰۰۱ |
| پروتئین توتال سرم (TSP) | r= ۰/۴۶<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰/۴۸<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰<br>NS | r= ۰/۵<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰/۴۵<br>P< ۰/۰۰۱ |
| گلوبولین اتصال دهنده تیروکسین (TBG) | r= ۰/۴۶<br>P< ۰/۰۰۱ | r= ۰/۲۱<br>NS* | r= -۰/۰۴<br>NS | r= ۰/۴<br>P< ۰/۰۰۵ | r= ۰/۳<br>P< ۰/۰۳ |

* NS: غیر چشمگیر (P> ۰/۰۵)

## بحث

احتمالاً بیماری‌های غیرتیروئید، در ایجاد اختلال در غلظت هورمون‌های تیروئیدی در خون، شایعتر از خود بیماری‌های درونی تیروئید هستند. شیوع یک یا چند نوع از این اختلالات در تست‌های فونکسیون تیروئیدی، در بیماری‌های داخلی حاد از ۴۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۳ و ۴). به دلیل محدودیت‌های تکنیکی، اندازه‌گیری تیروکسین آزاد یا اندکس تیروکسین آزاد با تکنیک‌های آنالوگ، موجب گزارش سطح $T_4$ آزاد در حد پایین طبیعی می‌شوند (۵). پروتئین‌های اتصال دهنده هورمون تیروئید، به ویژه آلبومین، بر روی اندازه‌گیری $T_4$ آزاد در روش‌های آنالوگ تاثیرگذار هستند (۱۶-۶). در این روش‌ها، اتصال $T_4$ آنالوگ به آلبومین موجب ارائه نتایج اشتباه می‌شود (کاذب پائین هنگامی که غلظت آلبومین، به طور قابل ملاحظه‌ای، کاهش یافته است). بنابراین در شرایط بالینی پیچیده مانند NTI شدید، کاهش در غلظت آلبومین سرم موجب کاهش در اتصال نشانگر توسط لبومین گردیده و در نتیجه، نتایج $T_4$ آزاد به طور اشتباه آمیزی پائین‌تر گزارش می‌گردد. این مسائل با وجود پیشرفت در سیستم RIA که با افزودن منع کننده‌هایی که به طور شیمیایی از اتصال آلبومین- آنالوگ جلوگیری می‌کنند هنوز لاینحل مانده‌اند (۱۷ و ۱۸). در مطالعه حاضر، اثرات سوء کاهش در غلظت آلبومین سرم در اندازه‌گیری $T_4$ آزاد با روش ریاضی، تصحیح گردید.

از میان چهار روش اندازه‌گیری $T_4$ آزاد، $FT_4A$، کمترین دقت را داشت. پس از تصحیح، حساسیت آن در افتراق NTI از هیپوتیروئیدی از ۵۵/۴ درصد به ۹۶/۴ درصد رسید. مقادیری که با $FT_3B$ بدست آمد قابل مقایسه با روش‌های مستقیم بود. $FT_4B$ کمترین همبستگی با پروتئین‌های سرم را در این مطالعه داشت. حساسیت آن ۹۴/۶ درصد بود که بعد از تصحیح به ۱۰۰ درصد رسید که از این نظر، دقیق‌ترین آزمایش واحد در تشخیص NTI در این مطالعه بود. $T_4$ توتال، همبستگی واضحی با آلبومین در بیماران NTI داشت. حساسیت کسر $T_4$/TBG و اندکس تیروکسین آزاد، به ترتیب از ۸۰/۴ درصد و ۶۹/۶ درصد به ترتیب به ۹۸/۲ درصد و ۱۰۰ درصد پس از تصحیح ریاضی رسیدند. اما، در مورد ویژگی هر چهار تست، تغییری ایجاد نشد. $T_3$ آزاد در بیماران NTI، حتی در گروه شدیداً بیمار با $T_4$ و $T_3$ پایین، با روش اولترافیلتراسیون در محدوده طبیعی می‌ماند که با افزایش شدت بیماری زمینه‌ای در NTI کاهش می‌یابد (۲۱ و ۲۲). نتایج $FT_3A$ و $TT_3$ به ترتیب در ۵۸/۹ درصد و ۸۳/۹ درصد از بیماران NTI در زیر محدوده طبیعی بودند. سیتوکین‌ها بعنوان عوامل موثر بر پاتوژنز سندرم $T_3$ پایین در هنگام بیماری معرفی شده‌اند. رابطه منفی قوی‌ای میان $T_3$ سرم و اینترلوکین ۶ (IL-6) در NTI وجود دارد (۲۲).

آلبومین، TSP و TBG، همبستگی قابل ملاحظه‌ای با تست‌های فونکسیون تیروئید در افراد گروه شاهد؛ به استثناء TSP با $FT_4A$ ($P< ۰/۰۱$ و $r = ۰/۴۷$) و آلبومین با $TT_3$ ($P< ۰/۰۵$ و $r= ۰/۳۸$)، نداشتند. در NTI، همبستگی بین پروتئین‌های سرم و تست‌های فونکسیون تیروئید در بیشتر مواقع از لحاظ آماری معنی‌دار بود؛ هر چند که غلظت TBG در NTI طبیعی بود، اما نشان داده شده است که کاهش $T_4$ توتال تا حدی بستگی به کاهش در اتصال $T_4$ به TBG آزاد دارد (۲۳). در مطالعه حاضر، TBG سرم در NTI و گروه شاهد تفاوتی نداشتند. TSH معمولاً در NTI بدون تغییر می‌ماند (۲۴). علت تغیرات گذرا در میزان TSH سرم در بعضی از افراد NTI به چند دلیل است، که بیشترین علت کاهش

TSH در بیمارانی است که دوزاژهای فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئید یا دوپامین را دریافت داشته‌اند (۲۵). هر آزمایشگاهی می‌بایست میانگین سطح هورمون آزاد و غلظت آلبومین در جمعیت نرمال خود را بعنوان رفرانس جهت تصحیح ریاضی داشته باشد. فرمول‌های ساده شده ذیل برای محاسبه سطح هورمون مورد انتظار می‌باشند:

$eFT_4A$= ($FT_4A$ بیمار) - X (آلبومین بیمار) + Y

X=۱/۱۱ ((میانگین $FT_4A$ در افراد طبیعی)/(میانگین آلبومین در افراد طبیعی))

Y=۱/۱۱ (میانگین $FT_4A$ در افراد طبیعی)

$eFT_4B$=($FT_4B$ بیمار)-X(آلبومین بیمار) +Y

X=۰/۴۱ ((میانگین $FT_4B$ در افراد طبیعی)/ میانگین آلبومین در افراد طبیعی))

Y=۰/۴۱(میانگین $FT_4B$ در افراد طبیعی)

$cT_4TBGR$ =($T_4$ بیمار)/(TBG بیمار) -X(آلبومین بیمار) +Y

X=۰/۶۹((میانگین $T_4TBGR$ در افراد طبیعی)/(میانگین آلبومین در افراد طبیعی))

Y=۰/۶۹(میانگین $T_4TBGR$ در افراد طبیعی)

$eFT_4I$ =($T_4$ بیمار)/(T3RU بیمار) -X(آلبومین بیمار) +Y

X=۱/۰۶((میانگین $FT_4I$ در افراد طبیعی)/(میانگین آلبومین در افراد طبیعی))

Y=۱/۰۶(میانگین $FT_4I$ در افراد طبیعی)

تصحیح ریاضی موجب افزایش حساسیت تست‌هایی می‌شود که با اندازه‌گیری $T_4$ آزاد سعی در افتراق NTI از هیپوتیروئیدی را دارند. $T_4$ آزاد با یک تیتراسیون و اندکس تیروکسین آزاد بعد از تصحیح، کمترین تداخل را با مقادیر مربوط به بیماران هیپوتیروئیدی را دارند. ما پیشنهاد می‌کنیم که از تصحیح ریاضی بعنوان یک روش عملی برای بهبود دقت نتایج تست‌های فعالیت تیروئیدی در NTI استفاده شود. این روش یک مثال از کاربرد ریاضیات در پزشکی است.

## مراجع

1) Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. Clin Endocrinol (oxf) 1996; 44:199-205.

2) Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease nonthyroidal illness. Clin Chem 1996; 42:188-192.

3) Bermudez F, Surks M, Oppenheimer JH. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. J Clin Endocrinol Metab 1975; 41:27-40.

4) Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. Am J Med 1982; 72:9-16.

5) Kaptien EM, Macintyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT. Free thyroixine estimations by in nonthyroidal illness: Comparison of eight methods. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52:1073-1077.

6) Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Underestimates of serum free thyroxine ($T_4$) concentrations by free $T_4$ immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 994; 79:76-79.

7) Ekins R. Measurement of free hormones in blood. Endocr Re. 1990; 11:5-46.

8) Rajatanavin R, Fournier L, DeCasimo D, Abreau C, Braverman LE. Elevated serum free thyroxine by thyroxine analogue radioimmunoassy in euthyroid patients with FDH. Ann Intern Med 1982; 97:865-866.

9) Stockigt JR. Influence of altered plasma binding on free and total thyroid hormone levels. In:

Albertini A, Ekins R, eds. Free hormone in blood Amesterdam: Elsevier Biomed. Press, 1982; 223-230.

10) Stockogt JR, Stevens V, White EL, Barlow JW. "Unbound analogue" radioimmunoassays for free thyroxine measure the albumin-bound hormone fraction. Clin Chem 1983; 29:1408-1410.

11) Ooi DS, Sorisky A. Effect of albumin on results of analogue-type assays for thyroxin. Clin Chem 1986; 32:108-115.

12) Csako G, Zweig MH, Benson C, Ruddel M. On the albumin dependence of measurements of free thyroixine. I. Technical performance of seven methods Clin Chem 1986; 32:108-115.

13) Csako G, Zwieg MH, Benson C, Ruddel M. On the albumin dependence of measurements of free thyroxine. II. Patients with nonthyroidal illnesses. Clin Chem 1987; 33:87-92.

14) Midgley JE, Sheeehan CP, Christofides ND, FryJE, Browning D, Mardell R. Concentrations of free thyroxine and albumin in serum in severe nonthyroidal illness: Assay artefacts and physiological influences. Clin Chem 1990; 36:765-771.

15) Deam D, Goodwin M, Ratnaike S. Comparison of four methods for free thyroixine. Clin Chem. 1991; 37:569-572.

16) Ekins R. Validity of analogue free thyroxine immunoassays. Clin Chem 1987; 33:2137-2144.

17) Witherspoon LR, el Shami AS, Shuler SE, Neely H, Sonnemaker R, Gilbert SS, Alyea K. Chemically blocked analogue assays for free thyronines: I. the effect of binding globulin. Clin Chem 988; 34:9-16.

18) Sakata S, Komaki T, Shiraki S, Kumasaki N, Iwata H. Effect of serum albumin concentration on free thyroxine (Amerlex $FT_4$) values in healthy nonpregnant and pregnant women. Clin Chem Acta 1988; 176:225-226.

19) Nuutila P, Koskinen P, Irjala K, Linko L, Kaihola HL, Eskola R. Seppala P, Vikkari J. Two new two-step immunoassays for free thyroxine evaluated: Solid phase radioimmunoassay and time-resolved fuoroimmunoassay, Clin Chem 1990; 36: 1355-1360.

20) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. Clin Chem 1991; 37:2002-2008.

21) Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, Westh H, Basch Sorensen M. Pituitary-thyroid axis in critical illness. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:315-320.

22) Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Soluble eytokine receptors and the low 3, 5, 3'-triiodothyronine syndrome in patients with nonthryoidal disease. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:971-976.

23) Kaptein EM, Greib DA, Spencer CA, Wheeler WS, Nicologg JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthryoidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:764-771.

24) Wartosky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". Endocr Rev 1982; 3:164-217.

25) Samuels MH, Lither M, Henry P, Ridgway EC. Effects of hydrocorsione on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:211-215.