

**TİROİD FONKSİYONUNUN İNCELENMESİNDE İNVİTRO T₃
(TİROİD HORMONU BAĞLAMA KAPASİTESİ İNDEKSİ)
VE T₄ (TOTAL SERUM THYROXİNE ORANI)
TESTLERİ**

Dr. Fevzi RENDA (*)

Dr. Münir TELATAR ()**

Dr. Ali T. İŞİTMAN (*)**

Dr. Ergun ERGUN (**)**

Dr. Behçet İZBİRAK (***)**

Tiroid bezi fonksiyonlarının incelenmesinde radyoaktif iyot uptake'i ve diğer invivo testler halen geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu testler, radyoaktif iyodun tiroid bezi tarafından tutulması ve ütilizasyonu esasına dayanmaktadır (1, 2, 3). Fakat bazı hallerde, örneğin; çocuklara, gebe kadınlara radyoaktif iyod verilemeyeceği gibi evvelce organik veya inorganik iyod bileşikleri kullanmış olanlarda testler tatbik edilememektedir. Ayrıca bu testlerin uygulanması 4 - 5 gün gibi uzun bir zamana ihtiyaç göstermektedir. Bu nedenlerle invivo testlerin yanında yeni tetkikler yapılmış ve invitro olarak kandaki tiroid hormonunun artış veya ekşilişini çok kısa zamanda tesbit etmek mümkün olmuştur. Böylece hastalar radyasyonların etkisine maruz kalmadan tiroid hormonlarının tetkiki yapılabilmektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6).

1960 yılında Elkins ve 1964 yılında Murphy tiroid hormonlarının incelenmesi için izotopla yer değiştirme prensibini ileri sürdüler. Bu prensibe uyarak geliştirilen metod, hasta plazmasındaki radyoaktif olmayan thyroxine yerine tiroid hormonu bağlayan globulin ile muamele görmüş radyoaktif I - 131'e bağlı thyroxine (T₄) verilmesi esasına dayanmaktadır.

(*) A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Profesörü ve Nükleer Tıp Merkezi Müdürü.

(**) A. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi İç Hastalıkları Doçenti.

(***) A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Profesörü.

(****) A. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi Uzmanı.

(*****) A. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi Uzmanı.

Sterling ve Tabochnick 1961 yılında I - 131 ve I - 125 ile işaretli triiodothyronin'i (T3) hastadan alınan plazmaya ilâve ederek tiroid fonksiyonlarının incelenmesi için yeni bir test ileri sürdüler. Belli zaman zarfında plazma proteinlerine bağlanan radyoaktif hormon miktarı serbest bağlanabilme kapasitesi ile orantılıdır. Dolayısı ile bu bağlanma miktarı, tiroidin fonksiyon kabiliyetini ve plazmada tabii olarak bulunan tiroid hormonu konsantrasyonunu aksettirir (6, 7, 8, 9, 10).

Tiroid bezinin fonksiyonunu aksettiren thyroxine ve triiodothyronine'in kandaki miktarını gösteren tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi ve total serum tiroxine oranı tayini merkezi-mizde yapılmış ve diğer tiroid fonksiyon testleri ile mukayese edilmiştir. Bulunan neticeleri her iki testin özelliklerini ve bu konudaki tartışmaları yayınlamayı uygun bulduk.

MATERYEL VE METOD :

A. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezinde bu tetkikler 315 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların büyük bir kısmına T3 ve T4 testlerinden başka radyoaktif I - 131 uptake'i, plazma I - 131, PBI - 131, kimyasal PBI tetkikleri de uygulanmış ve bu testlerin ışığı altında fizik muayene ile bulunan neticeler değerlendirilerek teşhise gidilmiştir.

Vak'aların 232'si kadın, 83'ü erkek olup yaş ortalaması 32'dir. Çalışmalar sonunda 206 normal tiroid, 81 hipertiroid ve 28 hipotiroid vak'ası tesbit ettik.

Tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi ve total serum thyroxine oranının tayini için Mallinkrodt Nuclear firmasının Res - O - Mat T3 - I - 125 ve Res - O - Mat T4 - I - 125 diyagnostik kitleri kullanıldı ve testler için aşağıdaki yol takip edildi :

T3 ve T4 testleri için hastadan kan alınması :

1) Hastadan kuru ve steril özel plastik bir enjektör ile heparinsiz 10 cc. kan alındı ve bir tübe konarak pıhtılaşmaya bırakıldı. Pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için alınan kanlar, etüvde 37 C° lik sıcaklık altında 1 - 2 saat bırakıldı.

2) Etüvden alınan kan tüpleri 30 dakika müddetle 2500 - 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

3) Ayrılan serumdan 2 cc. serum çekilerek bir tübe kondu. Testler şayet o gün yapılmıyacaksa serumlar buzdolabının buzluğunda dondurularak bekletildi. Test yapılacağı zaman serumlar dolaptan çıkarılarak oda hararetinde 60 dakika kadar bekletildi ve çözülmeğe bırakıldı.

Tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi tayini (T3 testi) :

Hazırlanan hasta serumundan dikkatli bir şekilde 0.5 cc' pipetle alındı ve rezomat solusyonu inkübasyon şişesine ilâve edildi. Res - O - Mat kitinde mevcut olan kontrol serumundan 0.5 cc. alınıp başka bir inkübasyon şişesine konuldu. Bu şişe standart olarak işaretlendi. Her iki Res - O - Mat solusyonu inkübasyon şişelerinin içinde Res - O - Mat rezin çubuklarından birer tane kondu. Şişelerin ağızları kapatılarak 2 saat müddetle bir karıştırıcıda çalkalanmaları temin edildi. Daha sonra şişelerin ağızları açıldı ve Res - O - Mat rezin çubukları cımbızla çıkarıldı. Hem hasta serumu ilâve edilen ve hem de kontrol serumu ile standart olarak işaretlenen şişeler bir kuyu tipi sintilasyon sayıcısında bir dakika müddetle sayılarak radyoaktivite miktarları tesbit edildi. T3 bağlama kapasitesi indeksi şu formüle göre hesaplandı :

$$\frac{\text{Net hasta serumu sayımı}}{\text{Net kontrol serumu sayımı}} \times \text{sabite (*)}$$

Total serum thyroxine oranı tayini (T4 testi) :

Bir santrifüj tüpüne 2 cc. ekstraksiyon alkolü konup üzerine 1 cc. hasta serumu ilâve edildi. Bu karışım 30 saniye müddetle süratle karıştırıldı ve 2500 devirde santrifüje edildi. Üstte kalan sıvı kısımdan 0.3 cc. alınarak bir Res - O - Mat T4 solusyonu şişesine konuldu. Aynı zamanda kitte mevcut olan her iki standart solüsyondan 0.3 cc. alınarak diğer iki T4 solüsyonu şişelerine konuldu. Bu suretle hazırlanan standartlara ve hasta serumu şişelerine birer adet Res - O - Mat rezin çubuğu ilâve edildi. Şişelerin

(*) Sabite, her kitin üzerinde kayıtlıdır.

ağızları sıkıca kapatılıp bir saat müddetle karıştırılmağa bırakıldı. Müteakiben rezin çubukları çıkarılıp şişeler bir dakika kuyu tipi sintilasyon sayasında sayıldı. Ayrıca kitte mevcut kullanılmamış T4 solusyonu şişesindeki aktivite tesbit edildi, bu test öncesi sayım olarak kabul edildi. Standart ve hasta serumu kullanılan numunelerdeki sayımlar test öncesi sayım/test sonrası sayım oranları bulundu. Bundan sonra Res - O - Mat T4 grafik kâğıdı âzerinde ait oldukları yere göre her iki standardın oranları işaretlendi (Şekil : 1) ve elde edilen her iki nokta bir çizgi ile birleştirildi. Daha sonra hasta serumuna ait test öncesi sayımı/test sonrası sayım oranı grafik kâğıdı üzerinde işaretlenerek daha evvel her iki standarda ait değerleri birleştiren çizgiyi kestiği noktaya ile grafik kâğıdının apsisi birleştirildi ve böylece % nanogram olarak T4 değeri bulundu.

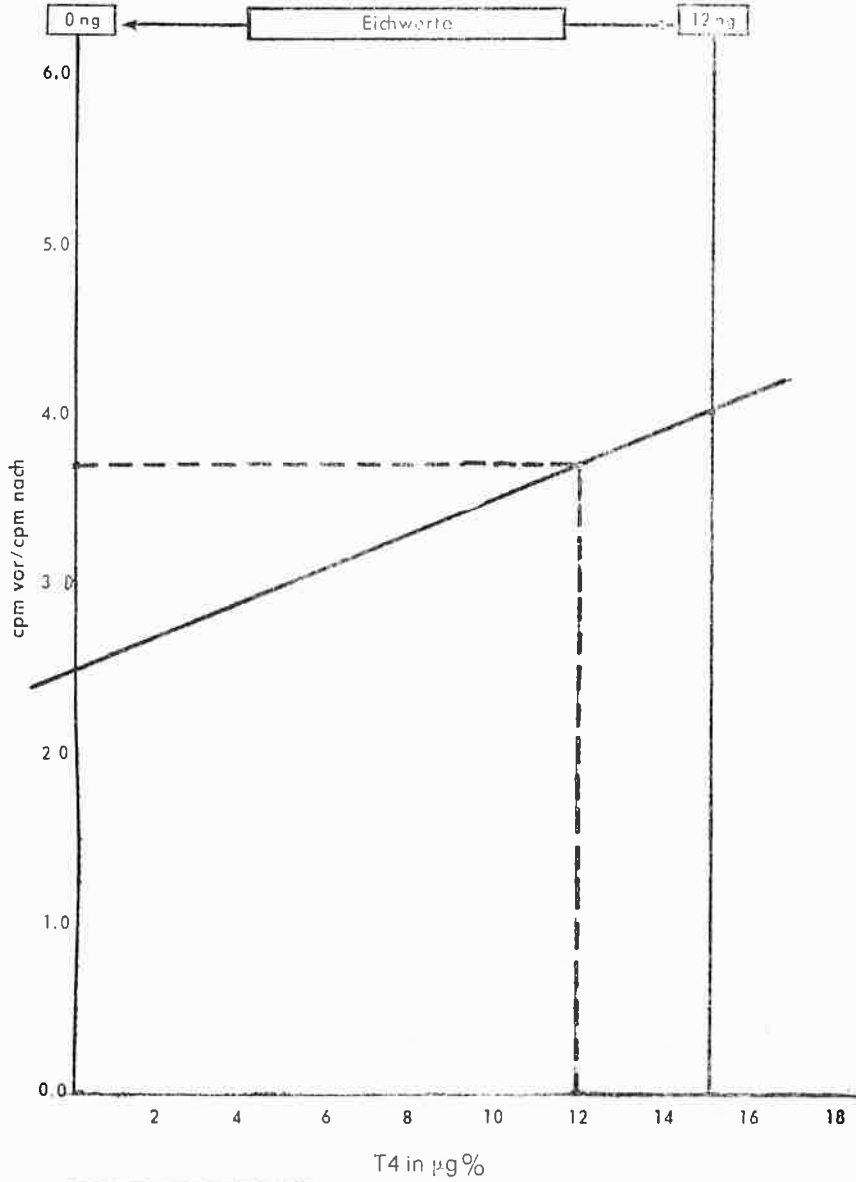
NETİCELER :

Çalışmamızda elde ettiğimiz tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi, total serum thyroxine oranı değerleri Şekil : 2 ve 3 de grafiklerle gösterilmiştir. 186 vak'adan müteşekkil normal grupta T3 değeri 0.85 ile 1.20 arasında bulundu. Bu grubun büyük kısmında (% 80'inde) değerler 0.90 - 1.10 arasında tesbit edildi ve 0.90 değerinin altı ile 1.10 değerinin üstü hudut vak'alar olarak alındı. 136 normal tiroid fonksiyonu gösteren vak'ada T4 değerleri 5 - 14 nanogram arasında bulundu ve bu seri vak'aların % 79'unda T4 8 - 12 nanogram arasında bir değer gösterdi. Vak'aların % 13'ünde T4 değeri 13 - 14 nanogram arasında tesbit edildi.

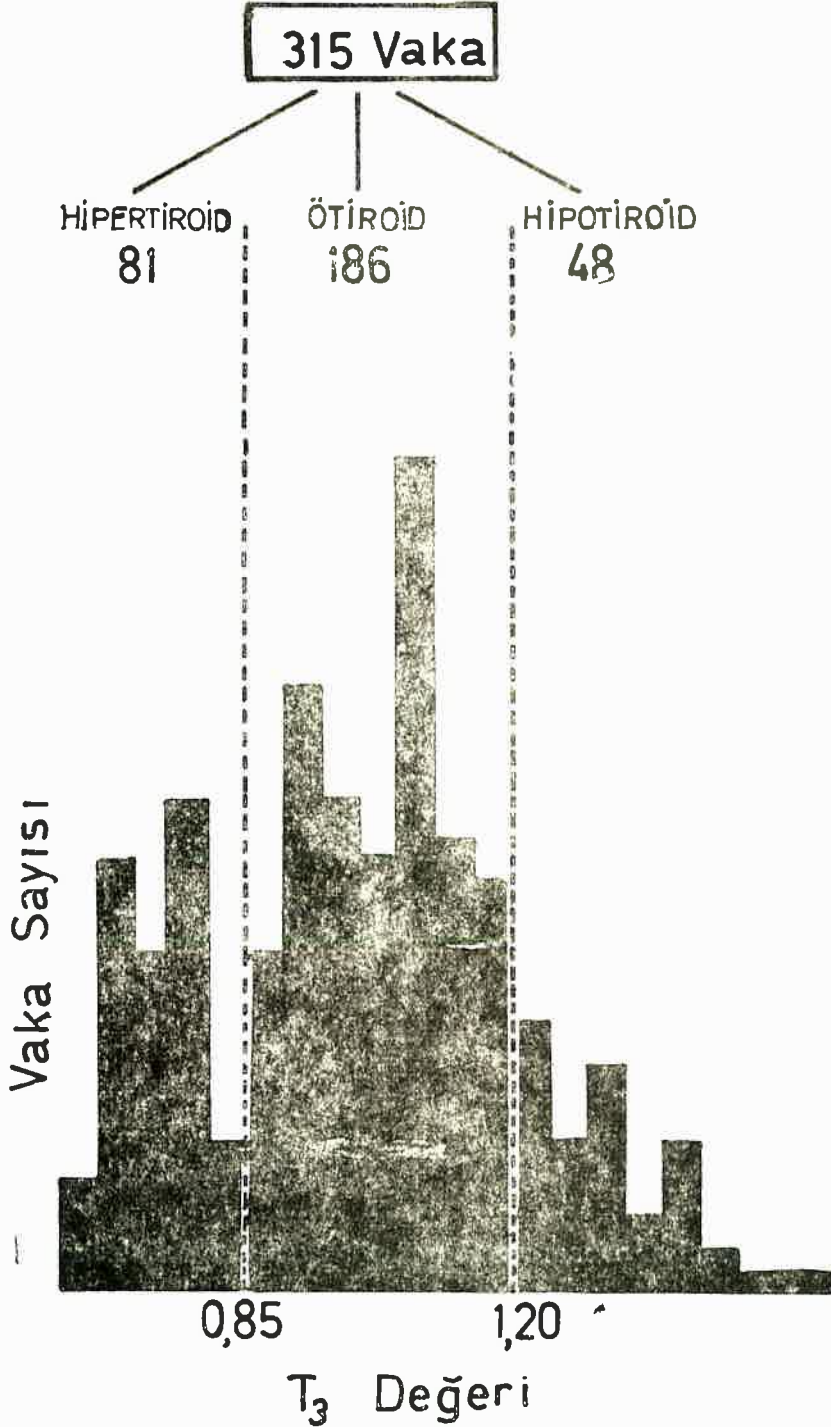
81 hipertiroidili hastada T3 değeri 0.85'in altında bir seviyede bulundu. Bu seriyi teşkil eden vak'aların % 84'ünde T3 0.80 - 0.65 arasında idi. 74 hipertiroid vak'asında T4 değerleri 14 nanogramın üzerinde tesbit edildi.

48 hipotiroidi teşhisi konan hastada T3 değerleri 1.20'nin üzerinde bulundu. Yine bu vak'alarda yapılan T4 testi sonuçları 5 nanogram'ın altında bir değer verdi. Bu vak'aların % 79'unda T4 değeri 1 - 4 nanogram arasında bulundu.

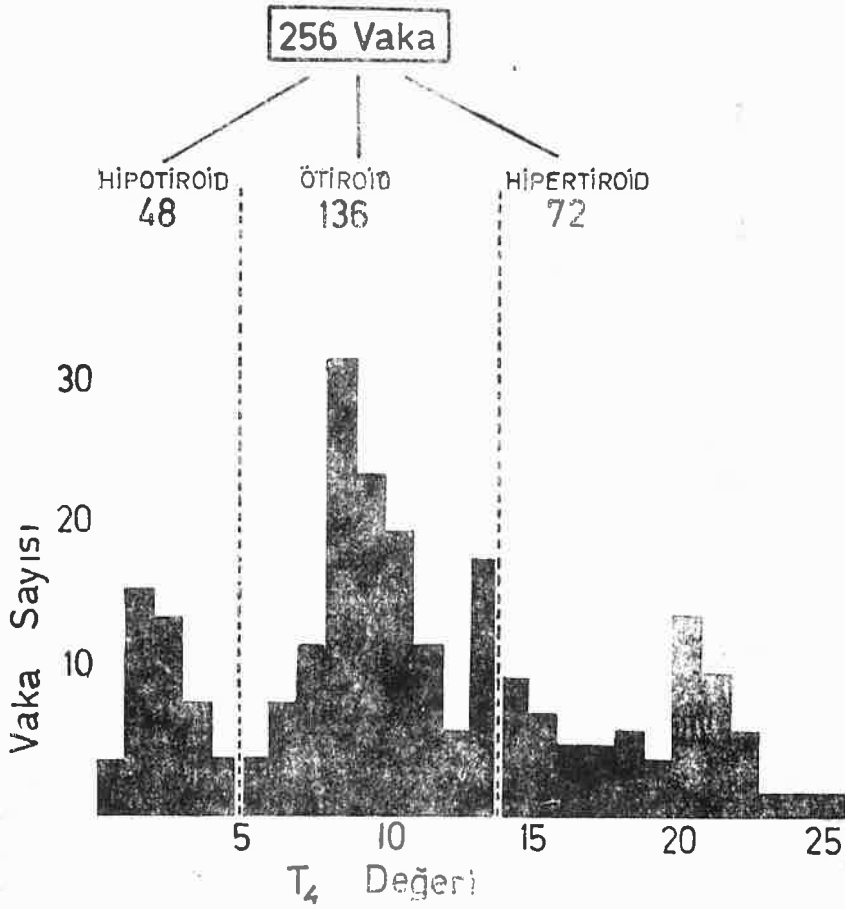
Res-O-Mat⁺T4



Şekil : 1 — Res - O - Mat T4 grafik kâğıdında total serum Thyroxine'inin hesaplanması. Düz çizgi her iki standart neticeleri, horizontal kesik çizgi hasta plazması neticelerini gösteriyor.



Şekil : 2 — 315 vak'ada tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi (T_3) değerlerinin hastalara göre gruplanması.



Şekil : 3 — 256 vak'ada elde ettiğimiz total serum thyroxine oranı değerleri-
nin hastalara göre gruplanması.

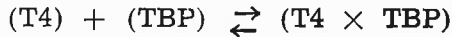
Tiroid bezinin değişik fonksiyon durumlarında gerek tiroid hormonu bağlama kapasitesi (T3 testi) ve gerekse total serum thyroxine oranı (T4 testi) değerleri Tablo : I de gösterilmiştir.

TABLO : I
Tiroid Bezinin Değişik Fonksiyon Durumlarında
T3 ve T4 Değerleri

Test	Tiroidin Fonksiyonel Durumu		
	Hipotiroidi	Normal Tiroid	Hipertiroidi
T3	1.20'den fazla	0.85 — 1.20	0.85'den aşağı
T4	% 5 nanogram	% 5 - 14 nanogram	% 14 nanogram üstü

MÜNAKAŞA :

Dolaşımdaki thyroxine'in % 99.95'i, triiodothyronine'in büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlıdır. Plazmada proteinlere bağlı olmayan yani serbest tiroid hormonları hücre metabolizmasının regülasyonu temin eder. Proteinlere bağlı tiroid hormonu ve serbest tiroid hormonu arasında aşağıdaki reversibl bağlanma dengesi bulunur;



T4 serbest veya bağlı olmayan thyroxine konsantrasyonunu gösterir. TBP bağlayan protein konsantrasyonunu ve $T4 \times TBP$ bağlayıcı proteinde hormonla işgal edilen kısımların konsantrasyonunu veya serumda total hormon konsantrasyonunun eş değeri olarak kabul edilen bağlı hormon konsantrasyonunu ifade eder.

Yukardaki eşitlik şu şekilde de değiştirilebilir;

$$\frac{(T4 \times TBP)}{(T4) (TBP)} = K$$

K karşılıklı tesir için bir sabitedir.

Bağıntıdan, plazmadaki hormon miktarı artışı veya protein miktarındaki artışın, proteine bağlı hormonda mutlak bir yükselme yapacağı anlaşılmaktadır (1, 19). Normalde thyroxine, tiroid hormonu bağlayan globülin ve tiroid hormonu bağlayan para-albümine bağlanmaktadır.

Triiodothyronine, yalnız TGB ve albümine bağlanır. T3 bağlama testi plazmaya T3 ilâve edilerek yapılmaktadır. Plazmada endojen tiroid hormonu miktarının artması, proteine bağlı tiroid hormonunun miktarının yükselmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle hipertiroidili hastalarda plazmanın tiroid hormonunu bağlayabileceği protein miktarı ötiroidlerdekinden daha az olmaktadır. Hipotiroidili vak'alarda kandaki tiroid hormonu seviyesi düşük olduğundan, proteine bağlı hormon miktarı da az olmakta ve tiroid hormonu bağlama kapasitesi de ötiroid vak'alarındakinden fazla olmaktadır (11, 12, 13, 14, 15).

Belli miktarda I - 131 veya I - 125 ile işaretli triiodothyronine muayyen bir plazma veya serum ilâve edildiğinde, plazmada hormon konsantrasyonu artmakta ve radyoaktif hormonun bir kısmı plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Plazma proteinine bağlanan bu radyoaktif hormon miktarı serbest bulunan bağlama kapasitesine bağlı olmaktadır. Başka bir deyimle; plazmada endojen tiroid hormonu konsantrasyonu tiroidin fonksiyonel durumuna göre değişmektedir. Hipertiroidili hastalarda hormonun bağlanma mevkileri plazmada mevcut endojen hormon ile doldurulmuş olduğundan ilâve edilen radyoaktif hormonun bağlanabileceği protein miktarı ötiroid vak'alarındakinden daha az olmaktadır. Nitekim bu çalışmada, normal vak'alarda 0.85 - 1.20 olan T3 tiroid hormonu bağlama kapasitesi, hipertiroidili şahıslarda 0.85'in altında bir değer göstermiştir. Hipotiroidi hallerinde ise hasta serumunda tiroid hormonu az olacağından ilâve edilen ekzojen T3'ün bağlanması normale nazaran daha fazla olmaktadır (5, 9, 10, 12, 13, 17). Hipotiroidide tiroid hormonu bağlama kapasitesi normalin üst haddü olan 1.20'nin üzerinde bulunmuştur.

T3 testi hipo ve hipertiroidinin tesbitinde uygun bir test olmaktadır. Ancak plazma proteini konsantrasyonuna tesir eden çeşitli hastalıklar plazmada tiroid hormonunu bağlayan globülin

miktarını artıran oral kontraseptivler, plazma protein konsantrasyonunda azalmaya sebep olan nefrotik sendrom gibi bazı durumlarda bu test hatalı neticeler verebilmektedir. T3 testini etkileyen sebepler Tablo : II de görülmektedir.

T3 Testini Etkileyen Hususlar

Artıranlar	Azaltanlar
Anabolik steroidler	Öströjenler
Butazolidin	Yüksek TGB
Konjestif kalp yetmezliği	Hiperalbuminemi
Dicumarol	Hipotiroidi
Heparin	Oral kontraseptivler
Hipertiroidi	Menstrüasyon
Hipoalbuminemi	Gebelik
Karaciğer hastalıkları	Propylthiuracil
Düşük TGB	
Nefrotik sendrom	
Polistemia vera	
Salisilatlar	
Üremi	

TABLO : II

T3 testi T4 testi ile birlikte yapıldığında protein konsantrasyonundaki bu değişikliklerin test üzerindeki etkisi kolayca ortaya çıkmaktadır (1, 2, 3, 7, 8, 17).

Son zamanlarda, serum thyroxine'ini ölçmek suretiyle hipo ve hipertiroidinin tesbiti için kullanılan T4 testi basit, pratik ve kısa zamanda yapılabilen oldukça hassas neticeler veren bir methodur (6, 7, 8). Serum thyroxine konsantrasyonu, standardize edilmiş tiroid hormonu bağlayan globülin kullanılarak tayin edilmektedir. Plazma ihtiva eden test tüpüne ethyl alkol ilâve edildiğinde hasta plazmasındaki radyoaktif olmıyan thyroxine, plazmaya bağlı radyoaktif thyroxine fraksiyonunu proteinden ayırarak onun yerine geçmektedir.

Hasta thyroxine'inin bağlı bulunduğu proteinden ayrılmasına sebep olduğu radyoaktif thyroxine miktarı, hasta plazmasının serbest thyroxine miktarına eşit olduğundan, hasta organizmasındaki

serbest thyroxine miktarı kolayca hesaplanabilmektedir (7, 14, 15, 16). Reaksiyonun dengede olabilmesi için bir müddet bekledikten sonra, numuneye anyon değiştiren reçine gibi katı absorbanlar ilâve edilerek radyoaktif iyod ile işaretli T4, serbest hormondan ayrılmaktadır.

Bu metodla serum total thyroxine miktarı kolaylıkla ölçülebilmekte ve dolayısıyla thyroidin, fonksiyonu hakkında değerli bilgiler elde edilmektedir. Ötiroid vak'alarda serum thyroxine miktarı 5 - 14 nonagram tesbit edilmiştir. 5 nonagramdan düşük değerler hipotiroidiyi 14 nanogramdan yüksek değerler hipertiroidiyi belirtmektedir.

T3 ve T4 testleri müşterek mütalâa edildiği zaman tiroid fonksiyonuna bağlı olmayan değişiklikler emin bir şekilde ekarte edilmektedir. T4 testini etkileyen hususlar Tablo : III de görülmektedir.

T4 Testini Etkileyen Hususlar

Artıranlar	Azaltanlar
Öströjenler	Hipoalbüminemi
Yüksek TGB	Düşük TGB
Hiperalbüminemi	Nefrotik sendrom
Gebelik	Triiodothyronine tedavisi

TABLO : III

Yurdumuzda yaygın olarak bulunan tiroid hastalıklarında, tiroid bezinin fonksiyonel durumunun ortaya çıkarılmasında radyoizotoplarla yapılan testler geniş tatbik sahası bulmuştur. Hastaların radyoizotopların radyasyonuna maruz kalmaması, çocuklarda ve gebelerde kullanılabilen invitro total serum thyroxine oranı ve tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi tayini, tiroid bezinin fonksiyonu hakkında mukayeseli olarak tatminkâr sonuçlar vermektedir.

ÖZET :

Bu makalede 315 vak'a üzerinde yapılan total serum thyroxine oranı ve tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi ile elde edilen neticeler ve metod tartışıldı. Tiroid hastalarını hiç bir radyasyona maruz bırakmadan yapılan bu invitro testler çocuklarda ve gebelerde de emniyetle kullanılabilir. Normal şahıslarda 0.85 - 1.20 arasında bir değer veren tiroid hormonu bağlama kapasitesi indeksi hipotiroidi vak'alarında 1.20'nin üzerinde, hipertiroidilerde ise 0.85'in altında değerler vermektedir. Total serum thyroxine oranı normalde 5 - 14 nanogram hipotiroidide 5 nanogramın altında ve hipertiroidide 14 nanogramın üzerinde bulundu. Her iki testin de hatalı neticeler vermesine sebep olan bazı tiroid bezi dışındaki hadiseler bulunmaktadır. Bu nedenler her iki testi müşterek yaparak mukayeseli değerlendirme daha anlamlı olmaktadır.

SUMMARY

In - vitro T_3 (the thyroid hormon binding capacity index) and T_4 (total serum thyroxine ranges) tests for evaluation of thyroid funtion

The method and results obtained by total serum thyroxine ranges and thyroid hormone binding capacity index performed upon 315 caces are discussed. These in - vitro tests carried out without exposing the thyroid patients to any radiation, may safely be used in children and pregnant women. Thyroid hormone binding capacity index yielding a value between 0.85 - 1.20 in normal individuals, values over 1.20 in caces of hypothyroidism and above 0.85 in hyperthyroidism. Total serum thyroxine ranges were found 5 - 14 nanogram in normal, bellow 5 nanogram in hypothyroidism and above 14 nanogram in hyperthyroidism. Some extra - thyroidal phenomena are present causing both tests to give wroung results. Therefore, comparative evaluation based upon a combination of the two tests proves more significant.

Teşekkür :

Bu çalışmanın yapılmasında büyük emeği geçen merkezimiz baş teknisyeni Abdullah Tiftikçi'ye teşekkür ederiz.

LİTERATÜR

- 1 — Freeman, L. M., Blatıfox, M. D. : Test of thyroid fonction. Physicians' Desk Reference for Radiology and Nuclear Medicine. 1971.
- 2 — Bıahd, W. H. : Nuclear Medicine. McGrow-Hill B. Com. New York. Second Ed. 208, 1971.
- 3 — Wagner, H. N. : Principles of Nuclear Medicine. Saunders Com. London. 320, 1968.
- 4 — Nava, M., De Groot, L. J. : Resine uptake of I - 131 - labeled Tri - iodothyronine as a test of thyroid function. New Engl. J. Med. 266 : 1307, 1963.
- 5 — Sodee, D. B. : Clinical usefulness of the I - 131 - triiodothyronine erythrocyte uptake test. JAMA, 185 : 100, 1963.
- 6 — Murphy, B. P., Pattee, C. J. : Determination of thyroxine utilizing the property of protein binding. J. Clin. Endoc. And Metob. 24 : 187, 1964.
- 7 — Murphy, B. P., Pattee, C. H., Gold, A. : Clinical evaluation of a new method for the determination of serum thyroxine. J. Clin. Endoc. 26 : 247, 1966.
- 8 — Murphy, B. P. : The determination of thyroxine by competitive protein-binding analysis employing an anion - exchange resin and radiothyronine. J. Lab. Clin. Med. 66 : 161, 1965.
- 9 — Nauman, J. A., Werner, S. C. : Total and free triiodothyronine in human serum. J. Clin. Invest. 46 : 1346, 1967.
- 10 — Sterling, K., Bellabarba, D., Newman, E. S. and Brenner, M. A : Determination of tri - iodothyronine concantration in human serum. J. Clin. Invest. 48 : 1150, 1969.
- 11 — Mitchell, M. L., Harden, A. B., O'Rourke, M. E. : The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronene - I - 131 from serum in thyroid disease and pregnancy. J. Endoc. 20 : 1474, 1960.
- 12 — Goolden, A. G., Gartside, J. M. and Osorio, C. : An evaluation of the I - 131 - triiodothyronine resin sponge test. J. Clin. Endoc. 25 : 127, 1965.
- 13 — Clark, F. : Resine uptake of I - 131 - triiodothyronine, an invitro test of thyroid function. Lancet, 2 : 167, 1963.
- 14 — İnada, M. and Sterling, K. : Thyroxine transport in thyrotoxicosis and hypothyroidism. J. Clin. Invest. 46 : 1442, 1967.

- 15 — Ingbar, S. H., Braverman, L. E., Dumber, N. A., Lee, G. A. : New methode for measuring the free thyroid hormone in human serum and analysis of the factors that influence its concentration. J. Clin. Invest. 44 : 1679, 1965.
- 16 — Sterling, K., Brenner, M. A. : Free thyroxine in human serum. Simplified measurement with the aid of magnesium presipitation. J. Clin. Invest. 45 : 153, 1966.
- 17 — Mc Adams, G. B., Reinfrank, R. F. : Resin sponge modification of I - 131 T3 test. J. Nuc. Med. 5 : 112, 1964.
- 18 — Quinby, E. H., Hiza, E. : Evaluation of the Resin uptake of I - 131 trilodothyronine as a test of thyroid function. J. Nuc. Med. 5 : 489, 1964.