

Üçüncü Kuşak TSH Ölçümlerinde İmmün Analiz Sistemlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Immunoassay Systems in Third Generation TSH Measurements

Ayfer Aydoğdu Çolak

Tuba Hancı

Yusuf Temel

Ümit Bozkurt

İsmail Karademirci

Işıl Çoker

S.B. Tepecik Eğitim Hastanesi, Biyokimya, İzmir

ÖZET

Amaç: Laboratuvarlarda serum TSH ölçümü için kullanılan immün yöntemler standardize edilmiştir. TSH testlerinin fonksiyonel sensitivitesinin 0.02 mIU/L ve altında olması beklenir. Çalışmamızda üçüncü kuşak TSH ölçümünü 3 farklı immün analiz cihazda çalışarak performanslarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü kuşak TSH ölçümleri, kemiluminesans yöntemi kullanan Architect i2000 (Abbot Diagnostic), Immulite 2000 (Siemens) ve Dxl 800 (Beckman Coulter) immün analiz cihazları ile yapıldı. Kontrol serumu olarak Microgenics marka MAS Liquimmune kontrol kullanıldı. Düşük, orta ve yüksek seviye kontrol örnekleri her üç cihazda gün içi ve günler arası 20 kez çalışarak değerlendirildi. Düşük TSH seviyelerinden seçilen 20 numune her üç cihazda aynı zamanda çalışıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11 versiyonu kullanılarak, Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

Bulgular: Tekrarlanabilirlik çalışmasında düşük, orta ve yüksek seviye kontrol serumlarında gün içi varyasyon katsayıları sırası ile; Architect i2000 cihazı için %3.8-2.5-2.4, Dxl 800 cihazı için %4.0-3.3-3.3 ve Immulite 2000 cihazı için %5.1-4.1-5.7, günler arası varyasyon katsayıları sırası ile, Architect i2000 cihazı için %3.8-2.6-3.3, Dxl 800 cihazı için %4.0-6.0-2.3 ve Immulite 2000 cihazı için %6.9-6.2-7.3 bulundu. TSH ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, Architect i2000 cihazının Dxl 800 ve Immulite 2000 cihazları arasında yapılan korelasyon analizlerinde pozitif ve güçlü bir ilişki saptandı ($r=0.883$, $p<0.001$ ve $r=0.979$, $p<0.001$).

Sonuç: Klinik laboratuvarlarda üçüncü kuşak TSH ölçümünde kullanılan her üç immün analiz cihazlarının doğru ve güvenilir sonuç verdiği saptandı. Cihaz seçiminde kullanıcıların kendi çalışma şartlarını göz önünde bulundurarak hızlı sonuç alma, maliyet ve diğer faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: TSH, Immulite 2000, Architect i2000, Dxl 800

ABSTRACT

Objective: Immune methods those were used in the laboratories for serum TSH measurements, were standardized. Functional sensitivity of TSH tests is expected to be ≤ 0.02 mIU/L. We aimed to compare the performances of three different immunassay devices for third generation TSH measurement.

Materials and Methods: Third generation TSH measurements were performed with Immulite 2000 (Siemens), Dxl 800 (Beckman Coulter), and Architect i2000 (Abbot Diagnostics) immunassay devices

which used chemiluminescence method. MAS Liquimmune (Microgenics) was used as control serum. Low, mediate and high level control samples were measured with three devices concurrently for 20 times both in a day and interdays. 20 samples with low TSH level were evaluated with three devices concurrently. SPSS version 11 and Pearson correlation analysis were used for statistical evaluation.

Results: Variation coefficient for 3 level control serums during the reproducibility study were as follows: 3.8-2.5-2.4% for Architect i2000, 4.0-3.3-3.3% for Dxl 800 and 5.1-4.1-5.7% for Immulite 2000 devices and interday variation coefficients were 3.8-2.6-3.3%, 4.0-6.0-2.3% and 6.9-6.2-7.3% respectively. Evaluation of TSH results showed a positive and strong relationship between the correlation analysis of Architect i2000, Dxl 800 and Immulite 2000 devices ($r=0.883$, $p<0.001$ and $r=0.979$, $p<0.001$).

Conclusion: It was determined that all three immunassay devices give correct and reliable results for Third generation TSH measurements in clinical laboratories. It is concluded that in the selection of devices it is necessary to consider the working conditions and to evaluate quick results, cost and the other factors.

Key Words: TSH, Immulite 2000, Architect i2000, Dxl 800

GİRİŞ

Tiroid bezi, hipotalamus ve hipofiz arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamustan salgılanmakta ve hipofize etki ederek tiroidi uyarıcı hormon (TSH) salgılanmasını sağlamaktadır. Kanda tiroid hormonlarının seviyesinin artması, negatif geri besleme ile hipofizin hipotalamusa olan cevabını baskılamakta, bunun aksine, tiroid hormonlarının azalması, TRH ve TSH'nın salgılanmasını uyarmaktadır (1).

Ön hipofiz bezinde sentez edilen ve tirotropin olarak da bilinen TSH; tiroid bezinin büyümesini, devamlılığını ve hormon salgılamasını sağlar. TSH salgılanması gün içinde değişiklik gösterir ve erişkinlerde en yüksek değerlere gece 2 ile 4 saatlerinde ulaşır. Erişkinlerde TSH referans aralıkları 0.4-4.2 mIU/L arasında değişmektedir (2).

TSH düzey ölçümü tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle, tiroid fonksiyonlarının incelenmesi için ilk basamak; serum TSH konsantrasyonunun belirlenmesidir. Günümüzde TSH miktarı belirtimi için çok duyarlı immün ölçüm yöntemler geliştirilmiştir.

Üçüncü kuşak immün ölçüm yöntemler, hafif düşük TSH değerlerini çok düşük değerlerden ayırmaya yardımcı olur. Ayrıca üçüncü kuşak TSH yöntemleri TSH baskılanma dere-

celerine göre hipertiroidi olgularının sınıflandırılmasında kullanılır. TSH düzeyinin tam olarak baskılanması için tiroid ilaçları alan tiroid kanserli hastalar ile hipotiroidi hastalarında uygun tiroid hormonu replasmanının izlenmesinde bu yöntem yarar sağlar (2). American Thyroid Association, erişkinlerin, 35 yaşında başlamak ve ardından her 5 yılda bir tekrarlamak üzere, sensitivitesi <0.02 mIU/L olan bir TSH ölçüm yöntemi ile, tiroid disfonksiyonu açısından taranmasını önermektedir (3).

Düşük düzeylerde TSH ölçümünün doğru, kesin ve güvenilir olmasının önemi tartışılmazdır. Bu nedenle üçüncü kuşak TSH ölçümü yapan hormon analizörleri arasında, çok düşük TSH düzey ölçümlerinde, cihazlar arasında farklılık olup olmadığını araştırmak için, üçüncü kuşak TSH ölçümünü 3 farklı cihazda çalışarak performanslarını kıyasladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

TSH ölçümleri için, Haziran-Ağustos 2009 tarihleri arasında SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü Hormon laboratuvarına başvuran hastalardan vakumlu jelli tüplere kan alındı. Kan örnekleri otuz dakika bekletildikten sonra 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi.

Çalışmamızda Architect i2000 (Abbott Diagnostics), Immulite 2000 (Siemens) ve Dxl 800 (Beckman Coulter) cihazları kullanıldı.

Bu otoanalizörlerin ölçüm yöntemleri, sırasıyla Kemilüminesans Mikropartikül Enzim İmmünoassay (CMIA), Kemilüminesans Solid-phase İmmünoassay ve Paramanyetik Partikül Kemilüminesans İmmünoassay yöntemleridir.

TSH ölçümü için analitik hassasiyet, Architect i2000 cihazında; 0.0025 mIU/L, Immulite cihazında; 0.004 mIU/L ve Dxl cihazında ise 0.003 mIU/L'dir.

Kontrol serumu olarak, Microgenics marka MAS Liquimmune kontrolün üç seviyesi kullanıldı. Kontrol serumu değerleri seviye 1 için ortalama, alt ve üst limitler 0.27 (0.21-0.32), seviye 2 için 13.5 (11.4-15.7), seviye 3 için ise 24.5 (20.0-29.0) mIU/L olarak alındı. Düşük, orta ve yüksek seviye kontrol örnekleri her üç cihazda gün içi ve günler arası 20 şer kez çalışılarak değerlendirildi.

Çalışma öncesi üç cihazın da kalibrasyonu ve internal kalite kontrolleri yapıldı. 5 gün süresince değerleri 0.001-0.08 mIU/L arasında değişen 20 düşük konsantrasyonlu örnek aynı anda her üç cihazda çalışıldı.

Çalışmamızda istatistiksel hesaplamalar için SPSS 11 programı kullanıldı. Aritmetik ortalama ve standart sapmalar ($\bar{x} \pm SD$) hesaplandı. Farklı cihazlarda çalışılan TSH ölçümlerinin % varyasyon katsayıları (%VK) hesaplanarak birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışılan parametrenin cihazlar arasındaki korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Seçilen tüm örneklerin her üç cihaza göre elde edilen değerlerinin ortalama, medyan ve SD sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Her bir cihaz için kontrol serumlarından elde edilen gün içi ve günler arası sonuçlar ile % VK Tablo 2-4'de gösterildi. Düşük değerli 20 farklı serumdan 3 değişik cihazda ölçülen TSH analizine ait korelasyon katsayıları Tablo 5 de gösterildi.

Tekrarlanabilirlik çalışmasında düşük, orta ve yüksek kontrol serumlarında gün içi varyasyon

katsayıları; Architect i2000 cihazı için sırasıyla %3.8-2.5-2.4, Dxl 800 cihazı için %4.0-3.3-3.3 ve Immulite 2000 cihazı için %5.1-4.1-5.7, günler arası varyasyon katsayıları ise; sırası ile, Architect i2000 cihazı için %3.8-2.6-3.3, Dxl 800 cihazı için %4.0-6.0-2.3 ve Immulite 2000 cihazı için %6.9-6.2-7.3 bulundu.

Düşük değerli TSH ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, her üç cihazın korelasyon

Tablo 1. Düşük değerli örneklerin (<0.08 mIU/L) ortalama, medyan ve SD değerleri; n=20.

	Architect i2000	Dxl 800	Immulate2000
Minimum	0.0010	0.0038	0.0040
Maksimum	0.0733	0.0916	0.0810
Medyan	0.0050	0.0150	0.0040
Ortalama	0.0152	0.0291	0.0159
SD	0.023	0.027	0.024

Tablo 2. Architect i2000 kontrol sonuç değerleri.

	Gün içi TSH mIU/L		Günler arası TSH mIU/L	
	Ortalama	VK %	Ortalama	VK %
Seviye 1	0.6±0.01	3.8	0.26±0.01	3.8
Seviye 2	12.55±0.33	2.6	12.58±0.31	2.5
Seviye 3	23.80±0.79	3.3	24.10±0.57	2.4

Tablo 3. Dxl 800 kontrol sonuç değerleri.

	Gün içi TSH mIU/L		Günler arası TSH mIU/L	
	Ortalama	VK %	Ortalama	VK %
Seviye 1	0.24±0.01	4.0	0.25±0.01	4.0
Seviye 2	13.32±0.44	3.3	13.17±0.80	6.0
Seviye 3	21.67±0.72	3.3	21.00±0.49	2.3

Tablo 4. Immulite2000 kontrol sonuç değerleri.

	Gün içi TSH mIU/L		Günler arası TSH mIU/L	
	Ortalama	VK %	Ortalama	VK %
Seviye 1	0.29±0.01	5.1	0.29±0.02	6.9
Seviye 2	14.8±0.31	4.1	12.9±0.81	6.2
Seviye 3	27.4	5.7	25.0±1.84	7.3

Tablo 5. Düşük düzeyli 20 farklı serumda 3 farklı cihazla ölçülen TSH analizine ait korelasyon katsayıları.

	r	p
Dxl 800-Architect i2000	0.883	<0.001
Immulate 2000-Architect i2000	0.979	<0.001
Dxl 800-Immulate 2000	0.876	<0.001

analizinde pozitif yönde güçlü bir ilişki saptandı. Architect i2000 cihazının, Dxl 800 ve Immulite 2000 cihazları ile arasındaki korelasyon sırasıyla $r=0.883$, $p<0.001$ ve $r=0.979$, $p<0.001$ bulunmuş olup, Dxl 800 ve Immulite 2000 cihazları arasındaki korelasyon ise $r=0.876$, $p<0.001$ olarak bulundu.

TARTIŐMA

Rutin klinik laboratuvarlarda kullanılan ölçümlerin hızlı, doğru, kolay uygulanabilir ve fiyat olarak uygun olması hedeflenir. Doğru ve kesin sonuçlar sağlamak, kullanılan reaktif hacmini azaltarak maliyeti düŐürmek amacıyla yeni analitik yöntemler geliŐtirilmektedir. Analitik lçm aralığının genel popülasyonun %0.5-99.5'ini kapsayacak Şekilde geniŐ olması gerekir (4).

Rutin kalite kontrol çalıŐmaları ile metod ve analizör karŐılaŐtırma çalıŐmaları birbirinden farklı Őeylerdir. Yeni bir yöntem geliŐtirilip, ticari amaçla pazarlanmak istendiğinde öncelikle yöntemin analitik performansının kanıtlanması gerekir. Ayrıca yeni metod veya analizörü kullanacak uygulayıcı da yeni yöntem veya cihazı halen kullanmakta olduğu yöntem veya cihazla karŐılaŐtırarak, metod veya cihazın analitik performansı hakkında bilgi sahibi olmalıdır (5). Yöntemler değerlendirilirken, cihazın performans karakteristikleri o analitik ölçümü için ne kadar yeterli olduğunu gösterir. Analitik performansının yeterliliği, kesinlik (tekrarlanabilirlik), doğruluk, geri elde, interferans (giriŐim), doğrusallık, saptama sınırı, analitik aralık, reaktif dayanıklılığını kapsar.

TSH lçmlerinin hassas, düşük seviyedeki düzeyleri ölçebilen hale gelmesi, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısında ilk tarama testi olarak TSH'ın seçilmesine neden olmuŐtur. nc kuşak immün ölçüm yöntemler günümüzde standart yöntemler olarak yerini almıŐtır. Ülkemizde resmi kurumlarda, her yıl yenilenen Őartnameler ve satın alma süreçleri nedeniyle çok sık olarak cihazlar deđerŐebilmektedir. TSH lçmnn tiroid hastalarındaki önemi nedeniyle bu parametrenin

immün ölçüm yapan cihazlar arasında hızlı, doğru, kesin lçlebilirliği önemlidir.

Çalışmamızda, TSH lçmnde, her üç immün analiz cihazlarının performanslarından birini gösteren tekrarlanabilirlik çalışmasında gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları % 10'un altında bulundu. En düşük VK değerleri Architect i2000 cihazında bulunmuş olup %2.4-Ő.8 arasındadır. Dxl 800 cihazında VK değerleri %2.3-6.0 arasında, Immulite 2000 cihazında ise %4.1-7.3 arasında bulundu.

Kontrol serumlarının seviyelerine göre cihazların tekrarlanabilirliğine baktığımızda ise; Architect i2000 cihazı için seviye 1 ve 2 seviyeleri için varyasyon katsayısı açısından gün içi ve günler arası sonuçları benzer, seviye 3 de günler arası VK sonuçları daha düŐüktür. Dxl 800 cihazında seviye 1'de gün içi ve günler arası VK sonuçları benzer, seviye 2 de günler arası VK sonuçları yüksek, seviye 3'te de gün içi VK sonuçları yüksek bulundu. Immulite 2000 cihazında ise her üç seviye kontrol serumunda da gün içi sonuçları günler arası sonuçlara göre düşük bulundu.

Tello ve ark. (6), Immulite 2000 cihazında tiroid hormonlarını da kapsayan iki ayrı serum havuzunda yaptığı performans çalışmasında gün içi VK değerlerini %2.7-8.4 arasında bulmuşlardır.

nc kuşak TSH analizinde 6 cihaz arasında karŐılaŐtırma yapılan kapsamlı bir çalışmada, kontrol serumu tekrarlanabilirliğinde, AdviaCentaur dıŐında bizim sonuçlara benzer %2.9-7.89 arasında deđerŐen VK sonuçları bulunmuŐtur. Aynı çalıŐmanın düşük düzeylerden oluŐturulan serum havuzu çalışmasında ise Architect i2000 dıŐında diğer cihazlarda TSH serum konsantrasyonu dŐke % VK sonuçları 10'un Őtne çıkmıŐ ve fonksiyonel duyarlılığın <0.02 olduğu gösterilmiŐ. en kesin metod Architect i2000 olarak bulunmuŐtur (7). Bizim alıŐmamızda da benzer Şekilde gün içi ve günler arası VK sonuçları en düşük Architect i2000 cihazında bulundu.

Yiğitbaşı ve ark. (8), Tosoh AIA 21 ve Immulite 2000 analizörlerde aralarında TSH'ın da bulunduğu birçok testin korelasyon analizinde, bizim laboratuvarımızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde, gün içi VK değerlerini %5'in altında bulmuşlardır.

Çalışmamızda cihazlar arasında düşük konsantrasyonlu örnek sonuçlarının pearson korelasyonunda, tüm cihazların birbiriyle ilişkisi bulunmuş olup, Immulite 2000 ve Architect i2000 cihazları arasındaki ilişki daha güçlü bulundu. Tablo 1'de de bu iki cihazın değerlerinin birbirine daha yakın olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak TSH için cihaz seçiminde, üçüncü kuşak TSH ölçümünü yapan cihazların birbirine benzer olduğu, düşük değerlerin belirlenmesinde her üç cihazın da kullanılabilirliği ve kullanıcıların kendi çalışma şartlarını göz önünde bulundurarak cihaz seçimine karar vermeleri gerektiği kanısına varıldı.

Bu çalışmada, karşılıksız kit sağlayan BIO-DPC ve Beckman Coulter Türkiye firmalarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. Williams text book of endocrinology, Saunders, USA. 2003: 331-365.

2. Tietz Klinik kimyada temel ilkeler, Editörler: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. Beşinci Baskıdan Çeviri. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Diler Aslan. Palme Yayıncılık. Ankara- 2005: 839-846.
3. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al, American Thyroid Association guidelines for detecting thyroid dysfunction, Arch Intern Med 2000; 160: 1575.
4. Özdem S, Akbaş H, Gültekin M. Klinik Laboratuvarlarda Homosistein Ölçümünde Kullanılan İki Farklı Yöntemin Performans Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2005; 3(2): 45-50.
5. Arı Z, Aytekin M, Total CK ve CK-MB Ölçümlerinde Kullanılan Farklı Yöntemlerin Analitik Performansının Karşılaştırılması, İbni Sina Tıp Dergisi 2002; 7: 175.
6. Tello FL, Hernandez DM. Performance evaluation of nine hormone assay on the Immulite 2000 immunoassay system. Clin Chem Lab Med 2000; 38(10): 1039-42.
7. Mindy LR, William LR. Performance characteristics of six third -generation assays for thyroid-stimulating hormone. Clinical Chemistry 2004; 50: 12: 2338-44.
8. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Atagün S, Afacan G, Köseoğlu M, Tosoh AIA21 ve Immulite 2000 analizörlerinde sıklıkla ölçülen test parametrelerinin korelasyon analizi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2009; 47(2): 60-4.

Yazışma adresi:

Dr. Ayfer Aydoğdu Çolak
S.B. Tepecik Eğitim Hastanesi, Biyokimya, İzmir
E-posta: ayfercolak@gmail.com
