

## شیوع بالای هیپوتیروئیدی شدید نوزادان: نیاز برای استراتژی تشخیصی و درمانی موثر در برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید

دکتر آرش اردوخانی، پروین میرمیران، دکتر مهدی هدایتی، دکتر علی رمضانخانی، دکتر فریدون عزیزی\*

\* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**ساققه و هدف:** شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند قبل از گزارش شده است ولی شدت هیپوتیروئیدی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. گزارش حاضر به این موضوع می پردازد.

**مواد و روش ها:** از اسفند ۱۳۷۶ تا پایان خرداد ۱۳۸۲، ۳۱ نوزاد هیپوتیروئید ترم ( $\geq 37$  هفت) در برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان شناسایی و در دو گروه دائمی ( $n=25$ ) و گذرا ( $n=6$ ) دسته بندی شدند. گروه دائمی به دیس ژنری ( $n=18$ ) و دیس هورمونوژنری ( $n=7$ ) و گروه دیس ژنری به دو زیر گروه اکتوپی - هیپوپلازی ( $n=13$ ) و آتیروئیدی ( $n=5$ ) تقسیم شدند. گروه های مذکور از لحاظ مقادیر تیروکسین سرم و وجود هیپوتیروئیدی شدید ( $T4 < 42/8 \text{ nmol/l}$ ) با یکدیگر مقایسه شدند.

**نتایج:** میانگین و انحراف معیار تیروکسین سرم در گروه دائمی ( $38.0 \pm 42.2 \text{ nmol/l}$ ) کمتر از گذرا ( $47.0 \pm 47.0 \text{ nmol/l}$ ) بود. غلط است تیروکسین سرم در دیس ژنری ( $11.9 \pm 47.0 \text{ nmol/l}$ ) و دیس هورمونوژنری مشابه ( $27.8 \pm 23.7 \text{ nmol/l}$ ) و در آتیروئیدی ( $11.1 \pm 5.9 \text{ nmol/l}$ ) پانین تر از هیپوتیروئیدی گذرا بود ( $p < 0.05$ ). ۱۸ (۷۲٪) هیپوتیروئیدی دائمی، ۱ (۶٪) هیپوتیروئیدی گذرا، ۸ (۶۱٪) اکتوپی - دیس پلازی، ۵ (۱۰٪) آتیروئیدی و ۵ (۱۶٪) دیس هورمونوژنری از هیپوتیروئیدی شدید رنج می بیند. نسبت شناسن وقوع هیپوتیروئیدی شدید در انواع دائمی ۱۲/۹ برابر گذرا بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۷-۱۳۰/۵۴).

**نتیجه گیری و توصیه ها:** شیوع بالای هیپوتیروئیدی شدید نیاز برای طراحی یک برنامه ملی غربالگری موثر در شروع زود هنگام و با دوز دارویی مناسب را مطرح می نماید.

**وازگان کلیدی:** غربالگری نوزادان، تیروکسین، هیپوتیروئیدی

### مقدمه

اشکال مذکور با مقادیر غیر طبیعی تیروتropین و یا تیروکسین در دوران نوزادی همراه می باشدند (۱). تشخیص بیماری در تقریباً تمامی برنامه های غربالگری با انجام آزمون های TSH و T4 سرم قطعی می گردد (۲). هیپوتیروئیدی مادرزادی طیف وسیعی از مقادیر هورمون های تیروئید را در زمان نوزادی نشان می دهد و مطالعات متعددی در زمینه فاکتور های مختلف همراه با بیماری و میزان تاثیر آنها بر روی ضریب هوشی کودکان انجام شده است. یکی از مهمترین فاکتور ها مقادیر تیروکسین سرم در زمان تشخیص بیماری

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از شایع ترین بیماری های غدد درون ریز اطفال می باشد و شیوع آن یک در هر ۴۰۰۰ تا ۳۰۰۰ تولد می باشد (۳). برنامه های غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان از حدود سه دهه گذشته در کشورهای پیشرفتی جهان بطور سیستماتیک اجرا می گردد و باعث شناسایی زود هنگام و جلوگیری از عقب ماندگی ذهنی ناشی از بیماری شده است (۴). هیپوتیروئیدی نوزادان مجموعه ای از اختلالات در انتوئنی تیروئید تا اختلالات دائمی یا گذرا در ستز هورمون های تیروئید را شامل می گردد که در تمامی

تکنیسیوم پرتکتات (99mTc) و یا اولتراسونوگرافی تیروئید استفاده شد (۱۷،۱۶). در نوزادان با تیروئید بجا، دیس هورمونوژنی تیروئید پس از ۴ هفته قطع درمان در سن ۲-۳ سالگی و مقادیر غیرطبیعی TSH و T4 سرمی شناسایی شد و مقادیر طبیعی نشان دهنده هیپوتیروئیدی گذرا بودند (۱۸). جزئیات مربوط به میزان فراخوان، میزان بروز هیپوتیروئیدی و محدوده مقادیر TSH بدندهاف و سرمی نوزادان در زمان تشخیص هیپوتیروئیدی و انواع آن قبلاً گزارش شده است (۱۱). در این مطالعه موارد هیپوتیروئیدی به دو گروه کلی هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا و گروه دائمی خود به دو گروه هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا و گروه دائمی خود به دو گروه دیسژنی و دیس هورمونوژنی تسمیم شدند. در گروه با دیسژنی تیروئید، نوزادان بر اساس نتایج اسکن تیروئید در دو زیرگروه اکتوپی - هیپوبلازی (با جذب ماده رادیواکتیو) و آتیروئیدی (بدون جذب ماده رادیواکتیو) قرار گرفتند. در زیر گروه آتیروئیدی در صورت شناسایی بافت کوچکی از تیروئید در سونوگرافی، مقادیر سرمی آنتی بادی ضدگیرنده تیروتروپین اندازه گیری شد تا مشخص گردد که عدم جذب ماده رادیواکتیو بدلیل نقص در بافت تیروئید یا بدلیل آنتی بادی های مذکور بوده است (۱۹،۳). تنها نوزادان هیپوتیروئید رسیده (۳۷-۳۷ هفته) جهت مقایسه مقادیر تیروکسین سرم در دوران نوزادی تعیین شد و موارد با تیروکسین سرم کمتر از ۱/۴۲۸ nmol/L بعنوان هیپوتیروئیدی شدید در نظر گرفته شدند (۸). بر این پایه، کلیه نوزادان هیپوتیروئید در دو گروه با و بدون هیپوتیروئیدی شدید دسته بندی شدند. فاصله زمانی بین تولد تا شروع درمان در تمامی نوزادان هیپوتیروئید نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت آنجام آزمایشات سرمی، اسکن و اولتراسونوگرافی تیروئید از والدین کودکان هیپوتیروئید رضایت نامه کتبی گرفته شد. مقادیر TSH بر روی کاغذ فیلتر با روش two-site IRMA و با استفاده از کیت تهیه شده توسط سازمان انرژی اتمی ایران (پروژه RAW/6/003 آژانس بین المللی انرژی اتمی) اندازه گیری شد و ضریب تغییرات، حساسیت و اختصاصیت مربوط به کیت مذکور در گزارشات قابلی آمده است (۲۰). اندازه گیری غلظت (IRMA)TSH و (RIA)T4 سرم با استفاده از کیت های Spectria (RIA)T4 سرم با انجام شد. مقادیر نرمال برای TSH و T4 سرم بین ۱-۴ هفتگی در نوزادان به ترتیب برابر با  $17/1 \text{ mU/l}$  و  $17/1 \mu\text{g/dl}$  بود (۱۵). غلظت  $>15\text{U/L}$  سرم نوزادان به عنوان مقادیر غیرطبیعی برای آنتی بادی های ضد گیرنده تیروتروپین محاسبه شد (۲۱). غلظت ید ادراری در نوزادان هیپوتیروئید با روش هضم کالتوف اندازه گیری شد (۲۲).

می باشد (۶). مقدار تیروکسین سرم نوزادان بیش از تیروتروپین شدت بیماری را منعکس می نماید (۷) و دارای یک حد نصاب برای تاثیر بر ضریب هوشی کودکان می باشد و مقادیر کمتر از این حد نصاب بعنوان "هیپوتیروئیدی شدید" در نظر گرفته شده است (۸). مدت زمان تولد تا شروع درمان نیز از فاکتورهای موثر بر ضریب هوشی بیماران است (۶) و یکی از مهمترین اهداف درمان در هیپوتیروئیدی نوزادان رساندن هر چه سریع تر سطح تیروکسین سرم به مقادیر طبیعی و بویژه بالای طبیعی (upper limit of normal) می باشد (۹). بدین ترتیب می توان انتظار داشت که نوزادان با هیپوتیروئیدی شدید بیش از موارد خفیفتر نیازمند درمان زودهنگام و درمان با دوز بالاتر باشند (۱۰). نتایج بدست آمده پس از پنج سال پیگیری نوزادان هیپوتیروئید در تهران و دماوند، شیوع بالای هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان را نشان داد (۱۱). همچنین، بین ازدواج های فامیلی و بروز هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی ارتباط معنی داری بدست آمد که احتمالاً نشان دهنده اختلالات ژنتیک بیشتر در کودکان مورد بررسی نسبت به مطالعه غربی می باشد (۱۲). احتمال وجود اختلالات ژنتیکی بیشتر در جامعه، این فرضیه را مطرح می نماید که ممکن است علاوه بر شیوع بالای بیماری، هیپوتیروئیدی با شدت بیشتری نیز همراه باشد. مطالعه حاضر به بررسی مقادیر تیروکسین سرم و توزیع فراوانی هیپوتیروئیدی شدید و همچنین فاصله زمانی بین تولد تا شروع درمان در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید می پردازد.

## مواد و روش ها

برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ۷ بیمارستان تهران و تمامی بیمارستانهای شهر دماوند اجرا شده است (۱۴،۱۳). نمونه های خون بدنده نوزادان زنده بدینیا آمده بر روی کاغذ فیلتر از نوع Whatman BFC 180 گردآوری و به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم ارسال و در عرض ۷ روز از زمان گردآوری غلظت TSH آن با روش two-site IRMA اندازه گیری شد. نمونه های با غلظت  $TSH > 20 \text{ mU/l}$  بدندهاف فراخوان شدند و تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس مقادیر غیرطبیعی TSH، T4 سرم در مقایسه با مقادیر جداول مرجع گذاشته شد (۱۵). بین ۷-۱۴ روزگی یا پس از آن، نوزادان با مقادیر  $TSH > 10 \text{ mU/l}$  و  $T4 < 84 \text{ nmol/l}$  سرم یا  $TSH > 30 \text{ mU/l}$  به تنها یی هیپوتیروئید محسوب شدند و تحت درمان با لوتوتیروکسین قرار گرفتند (۹). برای تشخیص انواع دیس ژنری یا بجا (eutopic) بودن تیروئید از اسکن

دیس ژنژی تیروئید در ۱۸ نوزاد شناسایی شد و با توجه به نتایج اسکن تیروئید تعداد ۱۳ نوزاد در زیر گروه اکتوپی - هیپوپلازی و تعداد ۵ نوزاد در زیر گروه آتیروئیدی قرار گرفتند. از این تعداد سه نوزاد دارای بافت کوچک تیروئید و دو نفر بدون بافت قابل رویت در سونوگرافی تیروئید بودند. مقادیر TRAB در نوزادان با آتیروئیدی که در سونوگرافی بقایای کوچکی از بافت تیروئید را نشان دادند  $11.1 \pm 10.1$  بود. دیس هورمونوژنژی تیروئید در ۷ کودک تشخیص داده شد و تعداد ۶ نفر دارای هیپوتیروئیدی گذرا بودند. مقادیر تیروکسین سرم نوزادان هیپوتیروئید در جدول ۱ نشان داده شده است.

تعداد ۱۸ (۷۷٪) نفر با هیپوتیروئیدی دائمی و ۱ (۱۶٪) نفر با هیپوتیروئیدی گذرا دارای هیپوتیروئیدی شدید بودند. هیپوتیروئیدی شدید به ترتیب در ۸ (۶۱/۵٪)، ۵ (۱۰۰٪) و ۵ (۷۱/۴٪) نفر از نوزادان با اکتوپی - هیپوپلازی، آتیروئیدی و دیس هورمونوژنژی شناسایی شد. نسبت شانس وقوع هیپوتیروئیدی شدید در انواع دائمی در مقایسه با نوع گذرا دارای بیماری ۱۲/۹ (فاصله اطمینان  $13.0/5.4 - 1.7/2$ ) بود. این نسبت در آتیروئیدی در مقایسه با اکتوپی - هیپوپلازی برابر با ۱/۶ فاصله اطمینان  $2.0/6 - 2.5/0$  بود. بدست آمد و نسبت مذکور در آتیروئیدی در مقایسه به دیس هورمونوژنژی تفاوت معنی داری نشان نداد. میانگین و انحراف معیار فاصله زمانی بین تولد تا فرآخوان - نمونه گیری خون و ریلی، تولد تا تشخیص هیپوتیروئیدی و تولد تا شروع درمان به ترتیب  $12.7 \pm 7$ ،  $13.7 \pm 9$  و  $14.9 \pm 7$  روز بود.

مقایسه مقادیر تیروکسین سرم، وزن و قد در انواع هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا با استفاده از آزمون های one-way ANOVA و t-test هیپوتیروئیدی شدید در دو گروه هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا با استفاده از آزمون chi-square مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام تحلیل های آماری از نرم افزار SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL) استفاده گردید.

## یافته ها

تا پایان مرداد ماه ۱۳۹۱، از تعداد ۳۵۰۶۷ نوزاد غربالگری شده تعداد ۳۵ نفر با هیپوتیروئیدی نوزادان شناسایی شدند. از این تعداد، ۲۵ نفر دارای هیپوتیروئیدی دائمی و ۶ نفر دارای هیپوتیروئیدی گذرا بودند. تشخیص دائمی و گذرا بودن هیپوتیروئیدی در ۴ نفر نامعلوم ماند و از مطالعه خارج شدند. میانگین و انحراف معیار وزن و قد نوزادان با هیپوتیروئیدی دائمی به ترتیب  $31.6 \pm 3.22$  گرم و  $49.6 \pm 4.91$  سانتی متر بود و تفاوت معنی داری با نوزادان با هیپوتیروئیدی گذرا (به ترتیب  $31.02 \pm 4.80$  گرم و  $49.0 \pm 2.2$  سانتی متر) نداشت. میانه (محدوده) یک ادراری در نوزادان هیپوتیروئیدی دائمی (n=21) برابر با  $1 \mu\text{g/L} (330 - 425)$  و در نوزادان با هیپوتیروئیدی گذرا (n=5) برابر با  $400 (120 - 500)$  بود. تعداد ۲۵ نفر (۸۰٪) از نوزادان هیپوتیروئید و ۲۳ (۹۲٪) نفر از نوزادان با هیپوتیروئیدی دائمی و ۲ (۳٪) نفر با هیپوتیروئیدی گذرا دارای تیروکسین سرم پائین تر از  $1 \text{ nmol/L}$  بودند.

جدول ۱- مقادیر تیروکسین سرم در نوزادان با هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا، طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، ۱۳۹۶-۸۲، ۱۳۷۶-۸۲

انواع هیپوتیروئیدی	تعداد	تیروکسین سرم در $7-30$ روز (nmol/L)	میانگین	انحراف معیار	میانگین	فاصله اطمینان ۹۵٪	محدوده	میانه
گذار	۶	۱۰۱/۹	۴۷/۰	۱۰۰/۱	۳۶/۱-۱۶۷/۷	۵۳/۱-۱۵۰/۷		
دائمی	۲۵	*۳۸/۰	۴۲/۲	۲۱/۹	۱۷/۳-۱۹۸/۷	۲۰/۶-۵۵/۴		
دیس ژنژی	۱۸	۴۴/۹	۴۷/۵	۲۷/۸	۱۷/۳-۱۹۸/۷	۱۸/۳-۶۵/۶		
اکتوپی - هیپوپلازی	۱۳	۵۳/۸	۵۱/۴	۳۸/۷	۹/۰-۱۹۸/۷	۲۲/۷-۸۴/۸		
آتیروئیدی	۵	‡۱۱/۱	۵/۹	۱۲/۹	۱/۳-۱۵/۵	۳/۸-۱۸/۴		
دیس هورمونوژنژی	۷	‡۲۷/۸	۲۳/۷	۱۹/۴	۹/۰-۷۴/۸	۵/۹-۴۹/۸		

\* مقادیر تیروکسین در دو گروه هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا تفاوت معنی دار داشت ( $P < 0.01$ )

† مقادیر تیروکسین در دو گروه دیس ژنژی و دیس هورمونوژنژی مشابه بود و با هیپوتیروئیدی گذرا تفاوت معنی دار نشان داد ( $P > 0.05$ )

‡ مقادیر تیروکسین در زیر گروه آتیروئیدی در مقایسه با هیپوتیروئیدی گذرا تفاوت معنی دار نشان داد ( $P < 0.05$ ) مقادیر تیروکسین در آتیروئیدی، اکتوپی - دیس پلازی و دیس هورمونوژنژی مشابه بود

## بحث

هر مطالعه، میانگین و میانه تیروکسین سرم در انواع دیس هورمونوژنتیک، اکتوپیک و هیپوپلاستیک تیروئید بالاتر از حد نصاب لازم برای تشخیص هیپوتیروئیدی شدید بوده است و تنها انواع آزنیک تیروئید هیپوتیروئیدی شدید را نشان داده‌اند (۲۶،۲۵).

زیر گروه اکتوپی - هیپوتیروئیدی نیز همانند مطالعات ذکر شده در بالا مقادیر تیروکسین بالاتری نسبت به گروه آتنیروئید داشتند. یافته مذکور نشان دهنده وجود فعالیت، ولی به میزان ناکافی، در بافت تیروئید نابجا یا هیپوپلاستیک برای تولید هورمون‌های تیروئید است. نکته قابل توجه این است که در مطالعه حاضر این میزان در محدوده مرزی و کمی بالاتر از حد نصاب برای تشخیص هیپوتیروئیدی شدید قرار داشت و میانگین و میانه تیروکسین مجموع دو زیر گروه اکتوپی - هیپوپلازی و آتنیروئیدی، یعنی دیس ژنی تیروئید، در محدوده هیپوتیروئیدی شدید بود. این یافته با توجه به مقادیر پائین تر تیروکسین در گروه اکتوپی - هیپوپلازی مطالعه حاضر در مقایسه با دو مطالعه دیگر تا حدودی قابل توجیه می‌باشد (۲۶،۲۵). بعارت دیگر، بنظر می‌رسد گروه اکتوپی - هیپوپلازی در این مطالعه به دلیل مقادیر تیروکسین سرمی نزدیک به حد نصاب تشخیص هیپوتیروئیدی شدید نیازمند درمان زود هنگام و با دوز نسبتاً بالای تیروکسین در دوران نوزادی می‌باشد.

از طرف دیگر، نوزادان آتنیروئید (که هیچ‌کدام از موارد اسکن منفی در آن‌ها به دلیل آتنی‌بادی ضد تیروتروپین نبوده است) مقادیر تیروکسین سرم بسیار پائین داشتند که مشابه مطالعات دیگر می‌باشد. تمامی نوزادان آتنیروئید دارای هیپوتیروئیدی شدید بودند و این نکته از این جهت حائز اهمیت است که نوزادان آتنیروئید نیازمند درمان سریعتر و بادوز بالای لوووتروکسین و حتی پیگیریهای درمانی بیشتری نسبت به انواع دیگر دیس ژنی می‌باشند (۲۶،۲۵).

یکی از مهمترین یافته‌های این مطالعه، شدید بودن هیپوتیروئیدی در گروه دیس هورمونوژنتیک بود. میانگین و انحراف معیار تیروکسین سرم ۲۵ نوزاد دیس هورمونوژنتیک در آمریکا  $10.2 \pm 4.1 \text{ nmol/l}$  و میانه تیروکسین سرم در ۴۰ نوزاد دیس هورمونوژنتیک در کانادا  $1.55 \pm 0.55 \text{ nmol/l}$  بوده است که بطور قابل توجهی بالاتر از مقادیر مذکور در این مطالعه می‌باشد (۲۶،۲۵). این یافته احتمال وجود اختلال شدیدتر در مراحل سترزتیروکسین در نوزادان را نسبت به مطالعات غربی مطرح می‌نماید. فرضیه‌های توجیه کننده شدت بیماری در مطالعه حاضر بدین ترتیب می‌باشند: ۱) شیوع بیشتر اختلال کامل در یکی از مراحل سترز هورمون تیروکسین یا ۲) شیوع بیشتر اختلال (کامل یا ناقص) در بیش از یک مرحله از مراحل سترز

مطالعه حاضر بر روی تعدادی از نوزادان هیپوتیروئید که در مدت پنج سال در برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند شناسایی شده‌اند صورت گرفت و نشان داده شد که شیوع هیپوتیروئیدی شدید در جامعه مورد بررسی بالا بود. یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر بررسی بر روی موارد هیپوتیروئید شناسایی شده در یک مطالعه population-based است و مقادیر متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه احتمالاً به پارامترهای مذکور در جامعه نزدیک می‌باشد.

از مهمترین اهداف برنامه‌های غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در جهان بسته آوردن ضریب هوشی طبیعی در کودکان هیپوتیروئید است و این مهم جزء شناسایی و درمان زودهنگام و با دوز از کافی هورمون جایگزینی قابل دستیابی نیست (۲۳). فاکتورهای مختلفی در دوران نوزادی بر ضریب هوشی کودکان هیپوتیروئید موثر می‌باشند که از این جمله می‌توان به مقادیر تیروکسین سرم و زمان شروع درمان اشاره نمود (۶). در این مطالعه شدت بیماری بر اساس مقادیر تیروکسین سرم نوزادان در زمان تشخیص بیماری مورد ارزیابی قرار گرفت و تیروکسین سرم در گروه با هیپوتیروئیدی دائمی تفاوت معنی‌داری را با گروه با هیپوتیروئیدی گذرا نشان داد. در هیپوتیروئیدی گذرا اختلال در سترز هورمون‌های تیروئید به دلایل محیطی نظیر کمبود یا ازدیاد ید، گواتروژن‌ها و یا آتنی‌بادی‌های ضدگیرنده تیروتروپین است (۹) و این علل بسدرت هیپوتیروئیدی شدید ایجاد می‌نمایند و تنها در کمبود شدید ید یا در موارد نادری بدليل آتنی‌بادی‌های ضدگیرنده تیروتروپین ممکن است هیپوتیروئیدی شدید مشاهده گردد. هیچ‌کدام از دو علل مذکور بر بروز هیپوتیروئیدی گذرا در غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید تاثیر نداشتند (۳۴). این یافته در مطالعه حاضر نیز تائید شد و با توجه به شیوع کمتر انواع شدید هیپوتیروئیدی و مقادیر بالاتر تیروکسین در هیپوتیروئیدی گذرا بنظر می‌رسد که این گروه از نوزادان کمتر از انواع دائمی در معرض از دست دادن نمره ضریب هوشی قرار دارند.

به منظور مقایسه مقادیر تیروکسین سرم نوزادان در زیرگروههای هیپوتیروئید دائمی مطالعات مختلفی انجام شده است. در یک مطالعه، دیس هورمونوژنی مقادیر تیروکسین سرم بالاتری را نسبت به اکتوپیا و هیپوپلازی تیروئید نشان داده است (۲۵). بر عکس در مطالعه‌ای دیگر، مقادیر تیروکسین سرم در دیس هورمونوژنی پائین تر از مجموع اکتوپیا و هیپوپلازی تیروئید بوده است (۲۶). ولی در

هر چه سریع تر به سطح تیروکسین سرم در حد بالای طبیعی (upper limit of normal level) احساس می‌گردد. بدین ترتیب، در طراحی برنامه ملی غربالگری در کشور که در حال حاضر زیر ساختار مناسبی برای مراجعت نوزادان در روزهای اولیه زندگی به مراکز بهداشتی - درمانی وجود ندارد، توجه ویژه به تشکیل چنین زیر ساختاری از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. با وجودی که هنوز مطالعه مقایسه‌ای در مورد فاصله زمانی بین تولد تا شروع درمان بین در نحوه نمونه‌گیری مورد استفاده در جهان (بند و پاشنه پا) در کشور انجام نشده است، در مطالعه حاضر نشان داده شد که نمونه‌گیری از بند ناف بعنوان آزمون اولیه برای غربالگری کلیه نوزادان و سپس پیگیری و درمان نوزادان هیپوتیروئید میانگین زمانی بسیار مناسبی دارد (۲۷، ۲۸). بدین ترتیب، استفاده از نمونه‌گیری اولیه از بند ناف می‌تواند بعنوان یکی از روش‌های قابل قبول در غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در کشور که با شناسایی و درمان سریع نوزادان هیپوتیروئید همراه است، در نظر گرفته شود.

### تشکر و قدردانی

بخشی از هزینه این مطالعه، از بودجه تحقیقاتی ۱۱۵ شورای پژوهش‌های علمی و بخشی از آن از بودجه تحقیقاتی ۰۸۵ مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است.

تیروکسین، بررسی این فرضیه موكول به انجام آزمون‌های تشخیصی بیشتر مانند آزمون تحملیه پرکلرات و بویژه آزمون‌های ژنتیکی می‌باشد.

حدود ۷۵٪ نوزادان با هیپوتیروئیدی دائمی در زمان تشخیصی دارای تیروکسین سرم پائین‌تر از  $84 \text{ nmol/l}$  می‌باشند (۹) در صورتی که این میزان در مطالعه حاضر ۹۲٪ بود. همچنین، از ۳۱ نوزاد با هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا  $61/3\%$  دارای هیپوتیروئیدی شدید بودند که شیوع بالای آن را در جامعه مورد بررسی نشان می‌دهد. بدین ترتیب، بنظر می‌رسد که هیپوتیروئیدی در جامعه ما از شدت بیشتری نسبت به برخی مطالعات غربی برخوردار باشد. بررسی علل این موضوع نیازمند مطالعات وسیع‌تری است. البته می‌بایست خاطر نشان کرد که استفاده از روش‌های اندازه‌گیری متفاوت در مطالعات مختلف امکان مقایسه کامل نتایج را تا حدودی محدود می‌نماید.

سطح تیروکسین سرم در زمان تشخیص در دوران نوزادی با ضریب هوشی کودکان مبتلا در سنین بالاتر ارتباط دارد و همچنین، فاصله زمانی بین تشخیص تا شروع درمان از شاخص‌های موثر بر ضریب هوشی نهانی کودکان مبتلا شناخته شده است (۶). شروع درمان تا ۱۴ روزگی و تا ۴۵ روزگی به ترتیب فواصل زمانی ایده‌آل و قابل قبول در برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان محسوب می‌گردد (۹ و ۲۷). با توجه به شیوع هیپوتیروئیدی شدید در جامعه مورد بررسی و احتمالاً در کشور، نیاز برای طراحی یک برنامه ملی غربالگری موثر در شناسایی و درمان زود هنگام به منظور دستیابی

## REFERENCES

- 1- Gruters A, Bieermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. Horm Res 2003; 59 Suppl 1: 24-9.
- 2- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4332-4.
- 3- Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. Clinical pediatric endocrinology. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science: 2001; p: 288-320.
- 4- Lafranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies ,diagnosis and management. Thyroid 1999; 7: 735-40.
- 5- Fisher DA. Clinical Review 19: Management Of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 523-9.
- 6- Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long term outcome. Thyroid 1999; 9: 741-8.
- 7- Grant DB. Congenital hypothyroidism : optimal management in the light of 15 years experience of screening . Arch Dis Child 1995; 72: 85-9.
- 8- Tilloston SL, Fuggle PW , Smith I , Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect . BMJ 1994; 309: 440-5.
- 9- Fisher DA. Disorder of the thyroid in the newborn and infant . In: Sperling MA , ed. Pediatric endocrinology. 1<sup>st</sup> ed . Philadelphia : W . B . Saunders Company ; 1996; p: 51-70.
- 10- Dubuis JM , Richer F , Glorieux J , Deal C , Dussault JH . Should all patients with congenital hypothyroidism (CH) be treated with 10-15 g/kg d levothyroxine (T4). Pediatr Res 1994; 35(4/part 2): 98A.

- ۱۱- اردوخانی آ، میرمیران پ، پور افکاری م، نشاندار اصلح، فتوحی ف، هدایتی م، عزیزی ف. کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی و گذرا در تهران. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران . زیر چاپ.
- ۱۲- اردوخانی آ، میرمیران پ، عزیزی ف. ازدواج های فامیلی عامل احتمالی در شیوع بالای هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. زیر چاپ.
- 13- Ordoonkhani A, Mirmirani P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. An interim of the pilots study screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand using cord blood spot samples. Eur J Pediatr 2003; 162: 202-3.
- 14- Ordoonkhani A, Mirmirani P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism. Indian J Pediatr 2003; 70: 625-8.
- 15- Fisher DA . Physiological variation in thyroid hormones : Physiological and pathophysiological considerations. Clin Chem 1996; 42: 135-9.
- 16- Chanoine JP , Toppet V , Lagasse R, Spehl M , Delange F . Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence . Eur J Pediatr 1991; 150: 395-9.
- 17- Verelst J, Chanoine JP, Delange F. Radionuclide imaging in primary permanents congenital hypothyroidism . Clin Nucl Med 1991; 16: 625-5.
- 18- American Academy of Pediatrics (AAP). Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health : Newborn screening for congenital hypothyroidism : recommended guidelines (RE9316) . Pediatrics 1993; 91: 1203-9.
- 19- Fisher DA. Congenital hypothyroidism. In: Hennemann G, Krenning EP, eds. Thyroid international. Darmstad : Merck KgaA 2002; p: 1-12.
- ۲۰- نجفی اسداللهی ر، محزم زاده م، اولیاع، اردوخانی آ، پورعبدی م، مهدیانی ب و همکاران. ارزیابی اولین کیت تولید شده در جمهوری اسلامی ایران برای اندازه گیری TSH با روش IRMA بر روی کاغذ فیلتر : طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱؛ سال ۴، شماره ۴، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۱.
- 21- Brown RS, Bellissario RL, Betero D, Fournier L, Abram CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor blocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1147-51.
- 22- Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dun AD. Methods for measuring iodine in urine. The Netherlands: ICCIDD /UNICEF / WHO Publication; 1993.
- 23- Klein RZ, Mitchell ML. Neonatal screening. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's. The Thyroid . A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; p: 973-997.
- ۲۴- اردوخانی آ، هدایتی م، میرمیران پ، عینی ا، ثابت سعیدی ه، عزیزی ف. بررسی علل کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در تهران و دماوند. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران . زیر چاپ.
- 25- Fort PF, Brown RS. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F , ed. Pediatric endocrinology. 3<sup>rd</sup> ed . New York: Marcel Dekker 1996; p: 369-81.
- 26- Haunkoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism . J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 186-91.
- 27- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997; 48: 51-61.
- 28- Bongers Schokking JJ , Koot HM , Wiersma D, Verkerk PH , de Muinick K, Schrama SM. Influence of timing and doses of thyroid hormone replacement on development in infants hypothyroidism . J Pediatr 2000; 136: 292-7.