

## غربالگری برای شناسایی کمکاری مادرزادی تیروئید در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان

دکتر فریدون عزیزی\*، دکتر بلقیس اولادی\*\*، ماه‌طلعت نفرآبادی\*،  
دکتر رامبد حاجی‌پور\*

هزینه‌های غربالگری برآورد شده‌اند. در ژاپن و کشورهای آمریکای شمالی که ید به حد کافی مصرف می‌شود، به ترتیب از هر ۷۰۰۰ و ۴۲۵۰ نوزاد (۷ و ۸) یک نفر مبتلا به کمکاری تیروئید می‌باشد، حال آنکه در کشورهای اروپائی که کمبود ید خفیف دارند از هر ۳۶۰۰ نفر یک نوزاد با کمکاری تیروئید متولد می‌شود (۹).

در نوزادانی که در مناطق دچار کمبود ید متولد می‌شوند، در سالهای اخیر افزایش زودگذر TSH گزارش شده است (۱۰ و ۱۱). درصد بازخوانی (Recall percent) برای انجام مجدد آزمونهای تیروئید دو تا چهار هفته پس از تولد در نوزادانی که دارای TSH بالا و یا  $T_4$  پائین هستند در مناطقی که دچار کمبود ید هستند افزایش نشان می‌دهد و درصد بازخوانی با متوسط میزان ید ادرار افراد آن منطقه نسبت معکوس دارد (۱۲). در سالهای ۱۳۶۶ تا ۱۳۶۸، هنگامی که برای جلوگیری از کمبود ید در ایران اقدامهای پیشگیری کننده شروع نشده بود، جهت انجام برنامه سرند کردن برای شناسایی نوزادان مبتلا به کمکاری تیروئید، در شهر تهران یک مطالعه اولیه انجام گرفت. نتایج این مطالعه که افزایش TSH و کاهش  $T_4$  و  $T_3$  را در تعداد زیادی از نوزادان

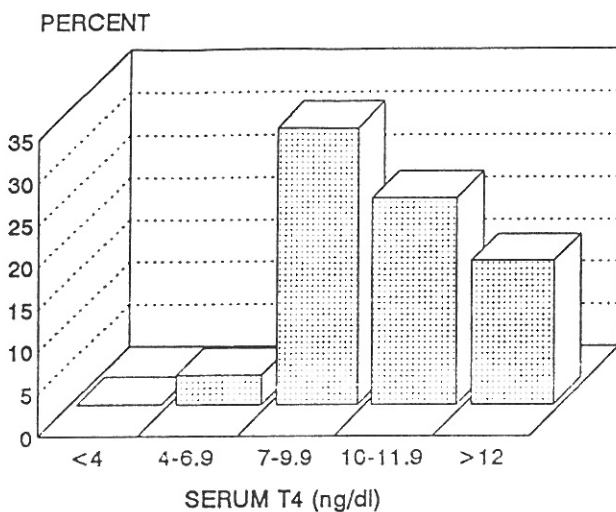
در دو دهه اخیر در رابطه با فعالیت غده تیروئید در هنگام تولد پژوهشهای عمده‌ای انجام شده است (۱-۳) و غربالگری جهت شناسایی کمکاری مادرزادی تیروئید (Neonatal screening for congenital hypothyroidism) در بسیاری از کشورهای جهان روزانه انجام می‌شود (۴-۶). با اندازه‌گیری  $T_4$  و TSH در خون بندناف و یا خون نوزاد، می‌توان موارد مشکوک به کمکاری تیروئید را شناسایی کرد. پس از اطمینان از تشخیص، درمان با تیروکسین را بایستی از هفته‌های اول زندگی شروع کرد تا از بروز عوارض عصبی-روانی و عقب‌افتادگی ذهنی این کودکان پیشگیری به عمل آید. برنامه‌های غربالگری برای کمکاری مادرزادی تیروئید نه تنها از نظر انسانی و ارزشهای اجتماعی بلکه از نظر اقتصادی نیز حائز اهمیت می‌باشد. زیرا هزینه نگهداری و درمان بیماران و عوارض همراه با کم‌کاری تیروئید و عقب‌افتادگی ذهنی در یک جامعه، بمراتب بیش از

\* مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، بیمارستان آیت‌الله طالقانی  
(دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

\*\* بیمارستان مهدیه (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سانتیمتر بود. متوسط  $T_4$  در سرم بندناف  $10/4 \pm 2/4$  میکروگرم درصد بود. غلظت  $T_4$  در ۷۴ درصد موارد بین ۷ تا ۱۲ و در ۴ درصد موارد کمتر از ۷ میکروگرم درصد بود (شکل ۱).

شکل ۱) غلظت  $T_4$  سرم بندناف در ۱۷۲۴ نوزاد تهرانی



متوسط جذب  $T_3$  توسط رزین  $28/7 \pm 3/3$  درصد و شاخص  $T_4$  آزاد (FT<sub>4</sub>I)  $2/9 \pm 0/6$  بود. در بیشتر قریب به اتفاق نوزادان غلظت  $T_3$  در سرم بندناف پایین بود، به نحوی که متوسط آن  $71 \pm 20$  نانوگرم در دسیلیتر و در ۹۸ درصد موارد کمتر از ۸۰ نانوگرم در دسیلیتر بود (غلظت طبیعی  $T_3$  سرم در کودکان و افراد بالغ ۸۰ تا ۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر است). متوسط غلظت TSH  $7/7 \pm 7/5$  میکرویونیت در میلیلیتر بود. غلظت TSH سرم بندناف فقط در ۴۲ درصد موارد کمتر از ۵ بود. از ۵۸ درصد مواردی که دارای TSH بالاتر از ۵ میکرویونیت در میلیلیتر بودند، غلظت TSH در ۳۹ درصد بین ۵ تا ۱۰؛ ۱۴ درصد بین ۱۰ تا ۲۰ و ۵ درصد موارد بین ۲۰ تا ۴۰۰ میکرویونیت در میلیلیتر بود (شکل ۲).

نشان می داد، آنقدر غافلگیر کننده بود که این برنامه متوقف شد و مصرف نمک یددار در کشور به گونه همگانی درآمد. گزارش کنونی، روش و نتایج بررسی اولیه را مورد بحث قرار می دهد.

### روش بررسی

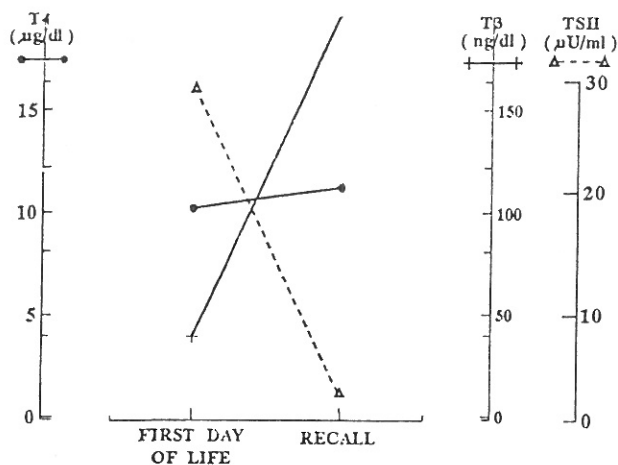
این پژوهش بین سالهای ۶۶ تا ۶۸ در بیمارستانهای مهدیه و آیت . . . طالقانی انجام شد. بیمارستان مهدیه در جنوبی ترین منطقه ها و بیمارستان آیت . . . طالقانی در شمالی ترین مناطق تهران - اوین - قرار دارند. از کلیه نوزادانی که در این دو بیمارستان متولد شدند ۱۷۲۴ خون بندناف - بدون نمونه برداری و به طور مستمر گرفته شد. به هنگام تولد قد، وزن و دور سر نوزادان اندازه گیری شد. در جریان هر زایمان ده میلیلیتر خون بندناف اخذ، سانتیفریژ و سرم جدا گردید و برای اندازه گیری هورمونی فریز شد. کسانی که افزایش TSH آنان بالاتر از ۲۰ میکرو واحد در میلیلیتر را نشان می داد، مجدداً بازخوانی شدند. ۳۱ طفل در ماههای اول تا هفتم پس از تولد مراجعه کرده، تحت معاینه بالینی قرار گرفتند و برای انجام آزمونهای تیروئید نمونه خونی گرفته شد. اندازه گیری  $T_4$ ،  $T_3$  و TSH به روش رادیوایمونواسی و جذب  $T_3$  توسط رزین و کیت های تجارتي انجام شد. برای انجام آزمونهای آماری از برنامه SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL) استفاده شد.

برای مقایسه هورمونها در خون بندناف و چند ماهگی، در اطفالی که مجدداً مراجعه کرده بودند، آزمون t مزدوج به کار برده شد.

### نتایج

متوسط قد نوزادان  $49/7 \pm 2/6$  سانتیمتر، وزن  $3279 \pm 5/5$  گرم و دور سر  $34/5 \pm 1/8$

شکل ۳) غلظت  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH سرم در نوزادان تهرانی



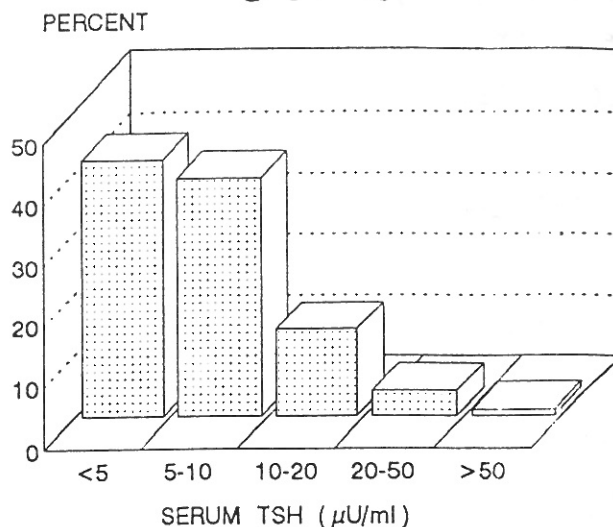
بحث

این بررسی که برای اولین بار در کشور و تعداد قابل توجهی سرم بندناف انجام شده، با بازخوانی تعدادی از نوزادان همراه بود، نشان داده که افزایش زودگذر TSH در تعداد قابل توجهی از نوزادان تهرانی - قبل از توزیع نمک یددار در جامعه- وجود داشت.

در سالهای اخیر گزارشهای متعددی دال بر افزایش شیوع کمکاری مادرزادی تیروئید در مناطقی که ساکنان آن دچار کمبود ید شدید هستند گزارش شده و این افزایش را تا ۱۲ درصد هم گزارش کرده‌اند (۱۳ و ۱۴). در افرادی که کمبود ید دریافتی آنان خفیف یا متوسط است، افزایش TSH در بندناف و یاروزه‌های اول زندگی دیده شده که پس از چند هفته به حدود طبیعی کاهش پیدا می‌کند (۱۲ و ۱۵).

در یک بررسی که در ۱۴ شهر در ده کشور مختلف اروپایی و شهر تورنتوی کانادا انجام شد، غلظت ید ادرار کودکان بسیاری از شهرها به میزان مطلوب نبود و بین ۶ تا ۱۰۰ درصد اطفال ۳ تا ۶ روزه Full-term دارای ید ادرار کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بودند. در چهار شهر اروپائی میزان متوسط ید ادرار نوزادان با نتیجه غربالگری برای شناسایی کمکاری مادرزادی تیروئید

شکل ۲) غلظت TSH سرم بندناف در ۱۷۲۴ نوزاد تهرانی



از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین  $T_3$  و TSH ( $P < 0/001$ ) و نیز بین  $T_4$  و TSH ( $P < 0/001$ ) وجود داشت ولی بین سایر فراسنجها (پارامترها) با TSH ارتباط معنی‌داری موجود نبود. در ۳۱ کودکی که پس از بازخوانی به درمانگاه مراجعه کرده بودند، کلیه معاینات بالینی طبیعی بود و علایمی دال بر پرکاری یا کمکاری تیروئید وجود نداشت. متوسط  $T_4$  سرم در سرم بندناف آنان  $10/2 \pm 2/5$  و در مراجعه مجدد  $11/2 \pm 1/9$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود، مع‌هذا هیچیک از اطفال،  $T_4$  کمتر از  $8/3$  نداشتند. متوسط  $T_3$  در این کودکان از  $37 \pm 17$  در بندناف سرم هنگام مراجعه به  $198 \pm 33$  نانوگرم در دسی‌لیتر افزایش یافته بود ( $P < 0/001$ ). کمترین غلظت  $T_3$  در اطفال ۱۴۲ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. غلظت TSH در سرم بندناف  $17/2 \pm 29/5$  و در مراجعه مجدد  $1/1 \pm 2/2$  میلی‌یونیت در میلی‌لیتر بود و هیچ کودکی دارای TSH بالاتر از  $5/3$  نبود (شکل ۳).

بررسیهای سالهای ۶۲ تا ۱۳۶۸ مشخص شده بود (۱۶-۱۸)، این بررسیها با آنچه که در شهرهای اروپائی گزارش شده مطابقت دارد. احتمالاً کاهش  $T_4$  در این بررسی نیز به دلیل کمی مصرف ید در مادران باردار بوده است. کاهش شدید  $T_3$  در خون بندناف می‌تواند بدلیل سوءتغذیه و احتمالاً کمبود ید باشد. طبیعی شدن  $T_4$  و TSH در تمام ۳۱ نوزادی که در بازخوانی مورد بررسی مجدد قرار گرفتند، دلیل واضحی بر افزایش زودگذر TSH و کاهش موقت  $T_4$  در نوزادان تهرانی بوده است.

این بررسی لزوم اقدام هرچه سریعتر و مستمر برنامه‌های پیشگیری از اختلالات ناشی از کمبود ید را گوشزد می‌کند. گرچه هنوز مشخص نیست که افزایش گذرای TSH در دوران جنینی و روزهای اول تولد ممکن است در رشد ذهنی و پسیکوموتور اطفال اثرات سوئی بگذارد، مع‌هذا نشان داده شده است که کمبودهای متوسط ید می‌تواند بدون ایجاد اختلالات در رشد جسمی، در رشد پسیکوموتور اطفال دبستانی اثرات سوء برجای بگذارد (۱۹). خوشبختانه با تشکیل کمیته کشوری مبارزه با کمبود ید از سال ۱۳۶۸، پس از انجام بررسی گواتر در تمام استانهای کشور، کارخانه‌های متعددی برای یددار کردن نمک احداث شده، در بیشتر خانواده‌ها مصرف نمک ید دار جایگزین نمک بدون ید شده است. لزوم تکرار این بررسی در نوزادان جهت اطمینان یافتن از اینکه در دوران زندگی درون رحمی ید کافی به جنین می‌رسد، از بررسیهای ضروری است که در دست اقدام می‌باشد.

مقایسه شد. درصد بازخوانی اطفال (TSH بالاتر از ۵۰)، به ترتیب که میزان ید ادرار کاهش می‌یافت، افزایش نشان می‌دهد. TSH درصد قابل توجهی از نوزادانی که در مناطق کمبود ید بازخوانی شده بودند طبیعی بوده و افزایش آن جنبه موقت داشت (۱۲). در این شهرها کمکاری مادرزادی تیروئید در یک نفر از هر ۲۲۰۰ تا ۳۳۰۰ نوزاد دیده شد.

در مطالعه دیگری که در هندوستان، نپال و بوتان انجام شد (۱۱)، در مناطقی که دچار کمبود ید شدید بودند (شیوع گواتر بیشتر از ۶ و کرتینسم صفر تا ۱۳ درصد)، ۷۵ تا ۱۳۳ نوزاد از هر ۱۰۰۰ نفر دچار کمکاری شیمیائی تیروئید بودند - یعنی  $T_4$  کمتر از ۳ میکروگرم در دسی‌لیتر و TSH بالاتر از ۵۰ میکرویونیت در میلیلیتر. همچنین در یک بررسی چند مرکزی در اروپا برای غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید مقایسه‌ای بین یک منطقه با کمبود ید (اورینو) با شهر رم که دچار کمبود نیست، انجام شد (۱۵). غلظت ید ادرار نوزادان دراورینو بمراتب کمتر از رم و میزان TSH سرم بمراتب بالاتر و درصد بازخوانی اطفال افزونتر از سرم بود. در بازخوانی، بجز یک کودک که تیروئید اکتوپیک داشت، بقیه اطفال TSH و  $T_4$  طبیعی داشتند.

در بررسی کنونی نیز افزایش غیرطبیعی TSH در نوزادان تهرانی مشاهده شد، بنحوی که در بیش از نیمی از آنان TSH خون بندناف بالاتر از ۵ و در ۵ درصد موارد بیشتر از ۲۰ میکرویونیت در میلیلیتر بود. با توجه به کمبود ملایم ید در ساکنان تهران و اطراف آن که در

## مراجع

- 1) Malvaux P. Thyroid function during the neonatal period, infancy and childhood. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric thyroidology*. Basel, München, Paris, London, New York, New Delhi, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger; 33-43, 1985
  - 2) Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*, 3:627-57, 1989
  - 3) Glinoe D, Delange F, Labourer I, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 75:800-805, 1992
  - 4) Burrow GN, Dussault JH. *Neonatal thyroid screening*. Raven Press, New York, 1980
  - 5) Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med* 304:702-712, 1981
  - 6) Beckers C, Cornette C, Francois B, et al. Screening for neonatal hypothyroidism by thyroxine and thyrotropin radioimmunoassays using dried blood samples on filter paper. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 10:567-61, 1979
  - 7) Irie M, Nakijima H, Inomata H, et al. Screening of neonatal hypothyroidism in Japan. In Therrell BL (ed.) *Advances in neonatal screening*. Amsterdam: Elsevier; 41-47, 1987
  - 8) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million American infants. *Journal of Pediatrics* 94:700-705, 1979
  - 9) Delange F, Beckers C, Höfer R, et al. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In Burrow GN & Dussault JH (eds) *Neonatal Thyroid Screening*. New York: Raven Press, 107-131, 1980
  - 10) Sava L, Delange F, Belfiore A, et al. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 59:90-95, 1984
  - 11) Kochupillai N, Pandav CS. Neonatal chemical hypothyroidism in iodine deficient environments. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB (eds). *The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders*. Amsterdam: Elsevier, 65-84, 1987
  - 12) Delange F, Heidemann P, Boudroux P, et al. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol neonate* 49:322-330, 1986
  - 13) Thilly CH, Delanga F, Lagasse R, et al. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 47:357-360, 1978
  - 14) Vanderpas J, Boudroux P, Lagasse R, et al. Endemic infantile hypothyroidism in severer endemic goiter area of Center Africa. *Clin Endocrinol* 20:327-340, 1984
  - 15) Carta Sorcini M, Drodato A, Fazzini C, et al. Influence of environmental iodine deficiency on neonatal thyroid screening results. *J Endocrinol Invest* 11:309-312, 1988
- ۱۶) فریدون عزیزی، مسعود کیمیاگر، جمال الدین باستانی و همکاران: بررسی گواتر در شهریار. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال نهم، صفحه ۷۵، ۱۳۶۴.
- ۱۷) فریدون عزیزی، ماه طلعت نفرآبادی، پروین آذرتاش و همکاران: بررسی گواتر در شرق تهران. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال یازدهم، صفحه ۴۱، ۱۳۶۶.
- 18) Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi M, et al. Current status of iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *EMR. Health Serv J*. 8:23-27, 1990
  - 19) Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development on iodine deficient school children with normal physical growth. *Acta Endocr* 129:501-4, 1993