

(مقاله پژوهشی)

بررسی تأثیر عوامل مداخله گر احتمالی در میزان تیروتروپین سرم در برنامه بیماریابی کم کاری مادرزادی تیروئید در اهواز

مجید امین زاده^{۱*}، بشیر چمیلی^{**}، محمد رضا آرامش^{***}، راضیه قنبری^{****}

چکیده

زمینه و هدف: دقت و بهره وری در برنامه بیماریابی کم کاری مادرزادی تیروئید در هر منطقه جغرافیائی نیازمند مطالعات موضعی و بازنگری روش برخورد است. این مطالعه جهت بررسی تأثیر عوامل مداخله گر احتمالی در میزان تیروتروپین در بیماریابی در شهر اهواز انجام شده است.

روش بررسی: طی ۱۹ ماه (از آبان ۸۵ تا اردیبهشت ۸۷) تمامی نوزادان متولد شده در شهر اهواز با نمونه گیری پاشنه پا برای تیروتروپین (TSH) با روش الایزا بررسی شدند. $TSH \geq 5mIU/L$ به عنوان مشکوک قلمداد و برای بررسی TSH از خون وریدی با الایزا فراخوان شدند. در صورت $TSH \geq 10mIU/L$ فرد، بیمار تلقی می شد. اطلاعات: سن و سابقه هیپوتیروئیدی مادر، وزن تولد، رتبه تولد، نوع تغذیه، ازدواج فامیلی، سطح TSH و زمان طبیعی شدن آن جمع آوری شد.
یافته ها: طی بیماریابی از ۳۵۶۵۵ نوزاد، ۱۱۶۲ نوزاد (۵۵/۸ درصد پسر و ۴۴/۲ درصد دختر) ($P < 0/001$) فراخوان شدند. (میزان فراخوان ۳/۲۵ درصد). تفاوت جنس در کل ۸۲ بیمار ثابت شده (۵۲/۴ درصد پسر، ۴۷/۶ درصد دختر) معنادار نبود ($p=0/6$). از ۸۷۱ نوزاد مشکوک مراجعه کننده، ۷۸۹ نوزاد (۹۰ درصد) سالم و نیاز به درمان نداشتند. سطح TSH نیز در دو گروه مشکوک و ثابت شده اعم از پسر و دختر تفاوت معنادار نداشت (به ترتیب $p=0/55$ و $p=0/49$). تفاوت وزن تولد دو گروه (مشکوک و بیمار) نیز تفاوت معنادار نداشت ($p=0/362$)، وزن کل بیمار نیز ارتباطی با سطح TSH نداشت ($p=0/662$). افراد سالم با TSH بالاتر در بیماریابی، زمان بیشتری برای طبیعی شدن آن لازم داشتند ($P < 0/05$).
نتیجه گیری: غلبه در هر دو گروه مشکوک و بیمار با پسر ها و بدون ارتباط با TSH بود. نوزادان سالم مشکوک با TSH بالا می توانند به مدت طولانی تر تا طبیعی شدن نتایج آزمایشگاهی بدون درمان پیگیری شوند.
م ع پ ۱۳۸۹؛۹(۶):۵۶۱-۵۵۳

کلید واژگان: کم کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری، تیروتروپین، اهواز.

*استادیار گروه کودکان (غدد و متابولیسم کودکان)، مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**زنده یاد، دانشیار گروه کودکان (گوارش کودکان)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

***استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

****متخصص کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱-نویسنده مسؤل: Email: aminzadeh_m@ajums.ac.ir

مقدمه

نگهداری در یخچال مرکز با ۶-۲ درجه سانتی گراد) پس از مراحل آماده سازی، TSH به روش ELISA با استفاده از کیت آزمایشگاهی "پادتن علم" و دستگاه "Elisa Reader – Start Fax 21.0- Awareness" USA اندازه گیری شد. در مواردی که TSH بالاتر از ۱۰ mIU/L بود با خانواده آنها تماس گرفته شده و به عنوان موارد مشکوک تلقی می شدند. در مواردی که TSH بین ۵-۱۰ mIU/L بود طی هماهنگی با خانواده یکبار دیگر در اولین فرصت آزمایش انجام و در صورت باقیماندن TSH در حد بالاتر از ۵، مشکوک تلقی می شدند.

تمامی موارد با رضایت خانواده و عدم ذکر نام و اطلاعات شخصی وارد مطالعه شده و هیچ گونه هزینه و یا نمونه گیری اضافی به خانواده ها و نوزادان تحمیل نگردید. این طرح در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز بررسی و تأیید شده بود.

پس از معاینه بالینی نوزادان، اطلاعات کاملی در خصوص جنس، طول مدت زمان حاملگی به هفته، رتبه تولد (چندمین فرزند خانواده)، نوع تغذیه، سن مادر، سابقه بیماری تیروئید در مادر، ازدواج فامیلی والدین، سطح TSH اولیه (نمونه پاشنه پا) و زمان طبیعی شدن TSH جمع آوری و ثبت شد. از تمامی نوزادان مشکوک نمونه گیری در سن ۳-۲ هفتگی (بر اساس نتیجه آزمون غربالگری) در آزمایشگاه بیمارستان ابوذر بین ساعات ۹-۸ صبح، پس از حدود دو ساعت شیر نخوردن با خونگیری وریدی انجام و TSH با روش ELISA و با استفاده از کیت Monobind (USA) و دستگاه ELISA Reader- Biotek (ELx800) اندازه گیری شد. نمونه ها قبل از انجام آزمایش در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در نهایت افرادی که $TSH \geq 10 \text{ mIU/L}$ داشتند به عنوان بیمار تلقی و تحت درمان قرار گرفتند. اطلاعات کامل در خصوص متغیرهای

از حدود ۴۰ سال قبل برنامه بیماریابی کم کاری مادرزادی تیروئید شروع شده (۱) و کم کاری خود را به عنوان با صرفه ترین راه تشخیص این بیماری مادرزادی که در زمان تولد و دوره نوزادی تقریباً بدون علامت (۲) است، ثابت کرده است. فیزیولوژی محور تیروئید همانند دیگر سیستم های بدن در ارتباط با بقیه سیستم ها و تغییرات طبیعی و غیر طبیعی آنها است. افزایش ناگهانی TSH به بیش از ده برابر طبیعی بلافاصله پس از تولد در پاسخ به استرس تغییر محیط اطراف- رحم به هوای آزاد- و زمان بازگشت آن به محدوده طبیعی بزرگسالی مهمترین مشکل در تشخیص است که باعث شده زمان آزمایش بیماریابی به روز ۵-۳ بعد از تولد موکول شود. زمان و میزان افزایش و زمان بازگشت آن در افراد مختلف به خاطر زمینه ژنتیکی و احتمالاً عوامل مداخله گر دیگر متفاوت است. طبعاً قضاوت در مورد نتیجه آزمایش بیماریابی باید با در نظر گرفتن تمامی عوامل مداخله گر صورت گیرد تا از درمان بی مورد و یا تأخیر درمان پیشگیری شود. این مطالعه با توجه به مطالعات قبلی (۱۰-۳) در مورد این عوامل در مناطق دیگر ایران و خارج از کشور (۱۶-۱۱) و مشاهده نتایج متفاوت آنها به منظور بررسی تأثیر این عوامل در نوزادان متولد شهر اهواز انجام شده است.

روش بررسی

طی برنامه بیماریابی کم کاری مادرزادی تیروئید در شهر اهواز، کلیه نوزادان متولد بیمارستان های شهر اهواز که از آبان ۱۳۸۵ تا اردیبهشت ۱۳۸۷ متولد شده بودند برای انجام آزمایش به آزمایشگاه مرجع این برنامه واقع در مرکز بهداشت شرق اهواز ارجاع شده اند. طی روزهای ۵-۳ پس از تولد، و در مواردی بخاطر تأخیر والدین در سنین بالاتر، تمامی نوزادان پذیرش شدند. نمونه گیری از پاشنه پا روی کاغذ فیلتر انجام، خشک و نگهداری، و در پایان همان روز و یا ابتدای روز بعد

با سطح TSH بررسی شد که ارتباط معناداری یافت نشد ($p=0/662$). زمان تولد نوزادان این مطالعه حداقل در سن حاملگی ۳۳ هفته و حداکثر ۴۲ هفته بود. میانگین سن حاملگی برای کل نوزادان تقریباً ۳۹ هفته و در نوزادان تحت درمان ۳۷ هفته بدست آمد. ارتباط سن حاملگی نوزادان با میانگین TSH آنها با تست آماری Pearson بررسی شد. برای کل نوزادان $p=0/512$ و برای نوزادان تحت درمان $p=0/387$ بدست آمد. به این ترتیب بین سن حاملگی نوزادان و میانگین TSH ارتباط معنادار بدست نیامد.

۷۶ درصد کل نوزادان مشکوک و ۷۸ درصد نوزادانی که پس از مدت طولانی TSH بدون درمان طبیعی شده بود با شیر مادر تغذیه می شدند. به کمک تست آماری ANOVA، میانگین TSH دو گروه بر اساس نوع تغذیه با هم مقایسه شدند. رابطه معناداری بین میزان TSH و نوع تغذیه بدست نیامد (در کل نوزادان $p=0/173$ و نوزادانی که TSH با تأخیر طبیعی شده بود $p=0/287$).

والدین ۳۲۲ نوزاد (۳۷ درصد) منسوب و بقیه غیر منسوب بودند. میانگین TSH نوزادان دو گروه پس از محاسبه با هم مقایسه شد که معنادار نبود ($p=0/267$).

بیشترین فراوانی رتبه تولد در کل نوزادان (۴۱/۶ درصد) و نوزادان هیپوتیروئید (۵۴/۸ درصد) مربوط به فرزند اول خانواده بود و در بقیه رتبه ها تقریباً با افزایش رتبه، فراوانی کاهش پیدا می کرد. ۴/۴ درصد کل مراجعین و ۲/۴ درصد افراد بیمار بچه های پنجم تا هشتم و یا بالاتر بودند. تست ANOVA بین میانگین TSH و رتبه های متفاوت رابطه معناداری نشان نداد ($p=0/154$).

کم سن ترین مادر ۱۶ ساله و مسن ترین آنها ۴۶ ساله بودند. میانگین سن مادران در کل نوزادان مطالعه ۲۷ سال و در نوزادان تحت درمان ۲۹ سال بدست آمد. ارتباط TSH نوزادان با میانگین سن مادران به کمک تست آماری Pearson بررسی شد که معنادار نبود (کل نوزادان $p=0/514$ و در نوزادان بیمار $p=0/273$).

فوق و نتایج آزمایشگاهی از هر دو گروه مشکوک و بیمار و بدون اطلاع از نتیجه آزمایش دوم، جمع آوری و سپس در دو گروه جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفتند. عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS-16 و آزمون های آماری ANOVA، آنالیز واریانس و ضریب همبستگی پیرسون یا معادل های غیر پارامتری آنها انجام و ارتباط بین TSH و سایر متغیرهای مطالعه بررسی شد. سطح معناداری برای کلیه آزمون های فوق $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

طی غربالگری ۳۵۶۵۵ نوزاد در ۱۹ ماه، ۱۱۶۲ نوزاد (۵۵/۸ درصد پسر و ۴۴/۲ درصد دختر) فراخوان شدند (درصد فراخوان ۳/۲۵ درصد). تفاوت جنسی (نسبت ۱/۲ پسر به ۱ دختر) در کل بیماران فراخوان شده (مشکوک) معنادار بود ($p < 0/001$). در آزمایش دوم ۸۲ نوزاد (۵۲/۴ درصد پسر، ۴۷/۶ درصد دختر) به عنوان بیمار تشخیص داده شدند. تفاوت جنس در بیماران ثابت شده (۱/۱ پسر به ۱ دختر) معنادار نبود ($p = 0/6$).

از کل نوزادان فراخوان شده ۷۵ درصد جهت پیگیری مراجعه داشتند (۸۷۱ از ۱۱۶۲). باقیمانده این افراد علیرغم تماس و پیگیری یا به پزشکان دیگر مراجعه کرده اند و یا اصلاً مراجعه نداشته اند. میزان TSH در آزمایش غربالگری در ۸۴/۵ درصد کمتر از 10 mIU/L ، در ۱۱/۲ درصد بین $10-19/9 \text{ mIU/L}$ ، و در ۴/۳ درصد موارد $20 \text{ mIU/L} \geq$ بوده است. میانگین TSH در گروه مشکوک: پسر $10/2 \pm 8/8 \text{ mIU/L}$ ، دختر $22/2 \pm 10/4 \text{ mIU/L}$ و در گروه بیمار: پسر $48 \pm 58/7 \text{ mIU/L}$ ، دختر $39/1 \pm 49/1 \text{ mIU/L}$ ($p = 0/498$) بود که نشاندهنده عدم تفاوت معنادار آماری علیرغم اختلاف ظاهری است.

وزن نوزادان بین ۶-۱ کیلوگرم بود. میانگین در گروه مشکوک $3/3 \pm 0/55$ کیلوگرم و گروه بیمار $3/7 \pm 1/8$ کیلوگرم بدست آمد ($p = 0/362$). رابطه وزن کل نوزادان

زمینه، این عوامل در رابطه با افراد ثابت شده بیمار بررسی نشده اند بلکه بیشتر اثر این عوامل در نتیجه اولین اندازه گیری TSH که به وسیله خون گیری از پاشنه پا انجام می شود ارزیابی شده است. در واقع با این بررسی مؤلفین به دنبال تعیین ریسک احتمالی نوزادان با شرایط مختلف و اهمیت مثبت شدن آزمایش اولیه در این شرایط بوده اند. این مطالعه از این نظر منحصر به فرد است که علاوه بر بررسی متغیرها در نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید به ارزیابی تأثیر آنها در افراد ارجاعی با آزمایش بیماریابی اولیه مثبت می پردازد. با توجه به مراجعه ۷۵ درصد از افراد مشکوک ارجاع شده به درمانگاه احتمال خطا و تغییر نتایج اگر چه ناچیز است ولی در کل وجود دارد. یکنواخت بودن جمعیت (فقط متولدین شهر اهواز)، تعداد زیاد افراد ارجاع شده، توزیع زمانی کافی (در همه فصول) برای مطالعه، پیگیری کامل تا تعیین وضعیت نهایی تمامی موارد، انجام آزمایش ها به صورت یکسان و در یک مرکز توسط افراد ثابت، سن یکسان در انجام آزمایش اولیه TSH از پاشنه پا (روز ۳-۵ پس از تولد)، و خون گیری دوم برای اندازه گیری TSH و T4 از نمونه سرمی (در سن ۲۰ روزگی) همگی از نقاط قوت این مطالعه هستند.

میانگین TSH کل نوزادان فراخوان شده $۹/۵ \pm ۱۸/۱$ mIU/L و گروه تحت درمان $۴۳/۸ \pm ۵۶/۲$ mIU/L بدست آمد و اکثر نوزادان $TSH < ۲۰$ mIU/L داشتند. میانگین TSH در مطالعه ما ($۹/۵$ mIU/L) تقریباً مشابه مطالعه فلک و همکاران در سال ۲۰۰۰ ($۹/۴$) در دختران و ۹/۸ (در پسرها) بدست آمد (۱۷) که نشان دهنده یکنواختی بیماریابی اهواز با کشورهای دیگر است.

در مطالعه ما بر خلاف دیگر مطالعات برتری جنسی پسران در دو گروه مشکوک و بیمار دیده شد که این برتری در نوزادان مشکوک به هیپوتیروئیدی معنادار ($p < ۰/۰۰۱$) می باشد ولی در نوزادان هیپوتیروئید علیرغم برتری در شمارش از نظر آماری معنادار نیست ($p = ۰/۶۹۵$). در کل نوزادان، میانگین TSH دختران ($p = ۰/۵۵$) و در نوزادان هیپوتیروئید میانگین TSH پسران

در نوزادان فراخوان شده $۳/۲$ درصد و در گروه تحت درمان $۴/۸$ درصد مادران سابقه مشکلات تیروئید داشتند. میانگین TSH نوزادان دو گروه با سابقه و بی سابقه با هم مقایسه شد که معنادار نبود (نوزادان فراخوان شده $p = ۰/۸۶۷$ و نوزادان بیمار $p = ۰/۷۳۵$).

۸۷۱ نوزاد جهت پیگیری مراجعه نمودند. در ۷۸۹ مورد سطح TSH بدون درمان طبیعی شده بود و ۸۲ نوزاد نیاز به درمان پیدا کردند (۱۹ بیمار با آزمایش اول و ۶۳ نفر با آزمایش دوم). میانگین TSH اولیه در کل نوزادان فراخوان شده $۹/۵$ mIU/L، نوزادانی که TSH آنها با تاخیر طبیعی شده بود $۷/۵$ mIU/L، نوزادان بیمار $۴۳/۸$ mIU/L، تحت درمان با آزمایش اول $۱۱۸/۳$ mIU/L و در بقیه بیماران ۱۰ mIU/L بدست آمد.

در ۹۱ درصد موارد مشکوک $۱۸۰-۲۰$ روز طول کشید تا T4 و TSH به سطح طبیعی بازگردند (متوسط حدود $۵۶/۳$ روز). در ۷۸ درصد موارد در ۲۰ روزگی TSH به سطح طبیعی رسیده بود. ارتباط مدت زمان لازم برای طبیعی شدن TSH با میزان TSH با تست Pearson انجام شد که رابطه معنادار بود، به عبارتی افراد سالم با TSH بالاتر در بیماریابی زمان بیشتری برای طبیعی شدن آن لازم داشتند ($p = ۰/۰۳۲$).

بحث

اکثر مطالعات مرتبط با موضوع غربالگری هیپوتیروئیدی در داخل و خارج کشور مطالعات گذشته نگری هستند که با بررسی اطلاعات طرح های غربالگری نوزادان در سال های گذشته عوامل موثر بر سطح TSH را در بین نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی دائم مورد بررسی قرار داده بودند. مطالعه مشابهی که این عوامل را در بین نوزادان مشکوک به هیپوتیروئیدی یا نوزادان فراخوان شده علیرغم تعداد بسیار زیادشان، مورد بررسی قرار دهند پیدا نکردیم. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر عوامل احتمالی مداخله گر در نتیجه آزمایش بیماریابی کم کاری مادرزادی تیروئید بوده است. لذا متفاوت از بسیاری مطالعات در این

(۱۷)، هنری و همکاران (۱۹) و اسدی کرم و همکاران (۵) نیز ارتباطی بین وزن تولد و فراوانی هیپوتیروئیدی بدست نیاروده اند. در مطالعه مدا و همکاران (۱۴)، تاخیر رشد داخل رحمی و وزن کم نسبت به سن بارداری به عنوان عوامل خطر مستقل برای هیپوتیروئیدی مطرح شده اند.

در مجموع به نظر می رسد فراوانی بیماری، اختلافی در وزن های متفاوت نداشته باشد بلکه این سیر تغییرات فیزیولوژیک TSH است که به واسطه کم وزنی یا نارسایی با تأخیر اتفاق می افتد. با توجه به شیوع متفاوت هیپوتیروئیدی در نژادهای مختلف و ارتباط وزن با نژاد می توان به عنوان یکی از علل نتایج متفاوت در خصوص وزن نوزادان هیپوتیروئید، نژاد را مطرح نمود. بر خلاف اکثر مطالعات قبلی در مطالعه ما ارتباطی بین سطح TSH و وزن نوزادان غربالگری شده یافت نشد. این مسأله می تواند به علت عدم مراجعه نوزادان نارس و کم وزن باشد که معمولاً تا مدت ها در واحد مراقبت های ویژه نوزادان تحت مراقبت بوده و به همین دلیل در هفته اول، امکان مراجعه برای آزمایش غربالگری را نداشته اند و در پیگیری های بعدی توسط متخصصین نوزادان این امر صورت می گیرد.

در مطالعه ما بین سن بارداری و میزان TSH رابطه معناداری بدست نیامد ($p=0/387$). هرچند میانگین سن حاملگی در نوزادان بیمار کمتر از کل نوزادان بدست آمد ولی از نظر آماری معنادار نبود. مطالعات اسدی کرم و همکاران (۵)، هنری و همکاران (۱۹)، والر و همکاران (۱۵) و فلک و همکاران (۱۷) نیز به نتیجه ای مشابه نتیجه ما رسیدند. در مطالعه اسدی کرم و همکاران (۵) روی نوزادان نارس هرچه نوزاد نارس تر بوده احتمال هیپوتیروکسینمی بیشتر، و رابطه از نظر آماری هم معنادار شده است. مائو و همکاران (۱۱) شیوع بیشتر هیپوتیروئیدی را در نوزادان قبل و بعد از موعد متولد شده نشان دادند. بویژه در نوزادان پس از موعد به نحو معناداری با افزایش شیوع همراه بوده است. مدا و همکاران (۱۴) و کورینچوک و

بیشتر بود ($p=0/498$). معنادار نشدن رابطه جنس و میانگین TSH علیرغم برتری پسران هیپوتیروئید، ممکن است به علت زمان کوتاه مطالعه یا حجم کم نمونه باشد. در مطالعه فلک (۱۷) هم میانگین TSH دختران هیپوتیروئید کمتر از پسران بوده است. تقریباً در تمام مطالعات مرور شده از جمله: مطالعات گو و همکاران (۱۸)، هنری و همکاران (۱۹)، کورینچوک و همکاران (۲۰)، کاپیسترانو استرادا و همکاران (۲۱)، والر و همکاران (۱۵)، اسکوردیس و همکاران (۲۲)، هال و همکاران (۱۶)، هلفریک و همکاران (۲۳)، ولا و همکاران (۲۴)، مایکل سار و همکاران (۲۵) و لاو و همکاران (۲۶) با وجود برتری جنسی دختران، رابطه جنس و شیوع هیپوتیروئیدی از نظر آماری معنادار نشده است. ولی مدا و همکاران (۱۴) در مطالعه خود بین جنس مونث و افزایش شیوع هیپوتیروئیدی ارتباط معنادار بدست آورده اند. در مجموع به نظر می رسد تفاوت در فراوانی جنسی (با وجود گزارش بیشتر بودن فراوانی دختران) عمومیت و ارزش تعیین ریسک نداشته باشد.

با وجودی که میانگین وزن در گروه بیماران بیشتر از کل نوزادان مشکوک بود ولی از نظر آماری معنادار نشد ($p=0/362$). این تفاوت را می توان با ادم در نوزادان بیمار توجیه کرد. در مطالعات اسدی کرم و همکاران (۵)، هنری و همکاران (۱۹) و هلفریک و همکاران (۲۳) هم بین وزن و شیوع هیپوتیروئیدی رابطه ای یافت نشده است. در مطالعه غفارپور سخا و همکاران (۶) با افزایش وزن نوزادان نارس FT4 بالا و TSH پایین و با کاهش وزن، احتمال هیپوتیروکسینمی بیشتر بوده است. در مطالعه مائو و همکاران (۱۱)، تایلک لمانسکا و همکاران (۱۳)، والر و همکاران (۱۵) در نوزادان کم وزن، و در مطالعه مدا و همکاران (۱۴)، لاو و همکاران (۲۶)، والر و همکاران (۱۵)، کورینچوک و همکاران (۲۰) افزایش وزن با افزایش شیوع هیپوتیروئیدی همراه شده است. در مطالعه هلفریک و همکاران (۲۳) مانند مطالعه ما اکثر بیماران وزن متوسط داشته اند. مطالعه فلک و همکاران

گزارش کرده اند که از نظر آماری هم معنادار شده است. حتی هاشمی پور و همکاران افزایش بیشتر را با نزدیک تر شدن درجه فامیلی والدین نشان داده اند. در خصوص این متغیر مطالعه خارجی مشابهی یافت نشد. به نظر می رسد به علت کم بودن ازدواج فامیلی در فرهنگ غربی، به این متغیر توجه چندانی نشده است. در هر حال به نظر می رسد کاهش ازدواج فامیلی می تواند همانند بسیاری بیماری های ژنتیکی و ارثی از میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید نیز بکاهد.

در بسیاری از بیماری ها خصوصاً بیماری هایی که عامل ژنتیک در بروز آنها نقش مهمی دارد سن مادر اهمیت پیدا می کند. اگرچه میانگین سن مادران نوزادان بیمار مطالعه ما بیش از میانگین سن کل مادران بدست آمد ولی مانند سایر مطالعات بدون ارزش آماری بود ($p=0/514$). شاید بالا رفتن سن ازدواج، شاغل بودن مادران، تمایل والدین به داشتن فرزند کمتر نسبت به سابق، باعث افزایش سن مادران باردار شده است و درباره تاثیر آن در بروز بیماری نمی توان با اطمینان قضاوت کرد. مطالعه اسدی کرم و همکاران (۵)، فلک و همکاران (۱۷)، هنری و همکاران (۱۹) و والر و همکاران (۱۵) هم به نتیجه ای مشابه مطالعه ما رسیدند.

در مطالعه ما میانگین TSH در نوزادان بیماری که مادر سابقه هیپوتیروئیدی داشت بیشتر از بقیه نوزادان هیپوتیروئید بود ولی رابطه معنادار نبود ($p=0/735$). به علت محدودیت زمانی مطالعه تشخیص نهایی علت هیپوتیروئیدی نوزادان بیمار نامشخص می باشد. در فرم گذرا، که احتمالاً درصد بالایی از بیماران ما را تشکیل داده ، بیشتر کمبود ید که جزو عوامل محیطی می باشد نقش دارد و ارتباط فامیلی یا سابقه هیپوتیروئیدی مادر تاثیری چندانی روی آن ندارد، ولی در فرم پایدار که بیشتر به علت دیس ژنزی و یا دیس هورمونوزنر است، نقش عواملی چون سابقه بیماری در خانواده، منسوب بودن والدین یا درجه خویشاوندی در بروز آن منطقی بنظر می

همکاران (۲۰) هم افزایش شیوع را با سن حاملگی بیش از ۴۰ هفته با رابطه معنادار مطرح نمودند. وجود هیپوتیروکسینمی در نوزادان نارس (۵) می تواند توجیه کننده این یافته در مطالعه ما باشد.

علیرغم اینکه بعضی خانواده های روستایی کماکان عقیده ای به تنظیم خانواده نداشته و گاه تا بیش از ۱۰ فرزند را هدف تشکیل خانواده قرار داده اند، اکثر جمعیت خوزستان تمایل به داشتن فرزند کمتر (عموماً ۳-۲) دارند و همین امر باعث شده که ۹۰ درصد کل افراد مشکوک و ۹۳ درصد افراد بیمار، فرزند اول تا سوم خانواده باشند. بیشترین فراوانی رتبه در کل نوزادان و در بیماران تحت درمان به فرزند اول خانواده تعلق داشت، ولی رابطه بین میانگین TSH و رتبه تولد معنادار نشد ($p=0/154$). در مطالعات گذشته فقط در مطالعه فلک و همکاران (۱۷) به تعداد بارداری مادر اشاره شده که رابطه هم معنادار نبوده است. با توجه به برنامه های تنظیم خانواده و کنترل جمعیت و عدم تمایل والدین به داشتن فرزند بیشتر و کاهش روزافزون تعداد فرزندان خانواده، ارزش این عامل مداخله گر رو به کاهش است.

شیر مادر اگر چه حاوی هورمون تیروکسین می باشد ولی به علت میزان کم تأثیری در آزمایش بیماریابی ندارد (۲). در مطالعه ما اکثر نوزادانی که سطح TSH بدون درمان طبیعی شده بود از شیر مادر تغذیه می کردند ولی از نظر آماری رابطه معناداری بین روش تغذیه و سطح TSH به دست نیامد ($p=0/173$). بیشتر بودن تعداد نوزادان شیر مادر خوار، احتمالاً مطابق با میزان درصد غالب تغذیه با شیر مادر در عموم جامعه باشد. مطالعه مشابه در داخل و خارج کشور در خصوص این متغیر یافت نشد.

اکثر والدین نوزادان مطالعه ما غیر منسوب بودند. رابطه بین خویشاوندی والدین و میزان TSH معنادار نشد ($p=0/735$). شاید اگر اطلاعات نسبت والدین را بر اساس درجه فامیلی ثبت می کردیم نتیجه تغییر می کرد. برخلاف مطالعه ما اردوخانی و همکاران (۴) و هاشمی پور همکاران (۹) افزایش شیوع هیپوتیروئیدی را در ازدواج های فامیلی

درصد نوزادان غربالگری شده اشاره کرد که ممکن بود باعث تغییر در یافته های مطالعه شود.

نتیجه گیری

در هر دو گروه افراد مشکوک و بیمار تعداد پسرها بیشتر بود اما بدون ارتباط با TSH. نوزادان سالم مشکوک با T4 طبیعی و TSH بالاتر نیاز به پیگیری طولانی تر برای طبیعی شدن تست های آزمایشگاهی داشتند. سطح TSH با دیگر متغیرها (وزن تولد، ارتباط فامیلی والدین، سن حاملگی، نوع تغذیه، سن مادر، سابقه بیماری تیروئید مادر...) ارتباطی نداشت.

قدردانی

مؤلفان از ریاست محترم مرکز بهداشت شرق اهواز و کارکنان محترم واحد آزمایشگاه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و بخاطر همکاری بی شائبه شان تشکر و قدردانی می نمایند. این مقاله بر اساس اطلاعات به دست آمده از پایان نامه دستیاری خانم دکتر راضیه قنبری با همین عنوان تهیه شده است.

رسد. ممکن است بررسی مجدد پس از جدا کردن موارد دائم نتیجه دیگری نشان دهد.

مدا و همکاران (۱۴) و مایکل سار و همکاران (۲۵) در مطالعاتشان اهمیت ژنتیک در بروز بیماری و افزایش شیوع هیپوتیروئیدی دائم را در نوزادان با سابقه مثبت مشکلات تیروئید در خانواده، مطرح نموده اند. در خصوص فرم گذرا همان طور که منطقی به نظر می رسد در سایر مطالعات ارتباطی با سابقه فامیلی بدست نیامده است (۵، ۱۷، ۱۹، ۲۵).

در ۷۸ درصد موارد مشکوک طی ۲۰ روز اول تولد، سطح TSH به میزان طبیعی خود رسیده بود. در بقیه نوزادان که به درمان نیاز پیدا نکردند (سطح T4 بالاتر از TSH و یا T4 طبیعی و TSH بالا) بطور متوسط در ۵۶/۳ روزگی، TSH طبیعی شده بود. هر چه TSH اولیه بالاتر بوده زمان طبیعی شدن طولانی تر شده است ($p=0/032$).

از کاستی های مطالعه باید به عدم ورود نوزادان نارس و خیلی کم وزن و همچنین عدم مراجعه حدود ۲۵

منابع

- 1-Therrell BL, Adams J. Newborn screening in north america. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4):447-65.
- 2-Stephen LaFranchi. Disorders of the thyroid gland. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders 2008:2316-24.
- 3-Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003; 70(8):625-8.
- 4-Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (9):1201-9.
- 5-Asadi Karam GHR, Aminzadeh F, Sheikh Fathollahi SH, Masoud Pour N, Reyahi B, Yusefnia N, et al. High recall rate in the screening program for congenital hypothyroidism in Rafsanjan. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism (IJEM)* 2004; 6 (1): 21-6.
- 6- Ghafarpour Sakha K, Zarghami NA, Abdinia B. Evaluation of the FT4 and TSH levels in serum of premature infants regarding the growth parameters, method of delivery, and APGAR Score. *The Journal of Urmia University of Medical Sciences* 2007;18 (1): 391-5.
- 7-Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghghi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: result of a survey on 20,000 neonates. *Hormone Research in Pediatrics* 2004; 62 (2): 79-83.
- 8-Amini M, Hashemipour M, Iranpour R, Hovespian S, Haghghi S, Khatibi K, et al. Rate of recalls in congenital hypothyroidism based upon a regional survey in Isfahan Iran, using serum T4 and TSH analyses: comparison of two different recall methods. *Horm Res* 2005; 64 (6): 287-92.
- 9-Hashemipour M, Amini M, Talaie M, Kelishadi R, Hovsepian S, Iranpour R, et al. Parental consanguinity among parents of neonates with congenital hypothyroidism in Isfahan. *East Mediterr Health J* 2007;13 (3): 567-74.

- 10-Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghighi S, Hosseini M, et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2007; 28 (10): 1582-6.
- 11-Mao HQ, Yang RL, Liu ZH. [Correlation of congenital hypothyroidism with birth weight and gestational age in newborn infants] [Article in Chinese]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36 (4): 378-81.
- 12-Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C, et al. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8): 3141-7.
- 13-Tylek-Lemańska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen* 2005; 12 (4): 166-9.
- 14-Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005; 53 (6): 765-73.
- 15-Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology* 2000; 62 (1): 36-41.
- 16-Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr* 1999; 88 (2): 212-5.
- 17-Feleke Y, Enquoselassie F, Deneke F, Abdulkadir J, Hawariat GW, Tilahun M, et al. Neonatal congenital hypothyroidism screening in Addis Ababa, Ethiopia. *East Afr Med J* 2000; 77 (7): 377-81.
- 18-Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid* 2007; 17 (9): 869-74.
- 19-Henry G, Sobki SH, Othman JM. Screening for congenital hypothyroidism. *Saudi Med J* 2002; 23 (5): 529-35.
- 20-Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health* 2002; 38 (2): 187-91.
- 21-Capistrano-Estrada S, dela Cruz KI, Padilla C. Initial versus confirmatory thyroid stimulatig hormone (TSH) levels: is there a correlation? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34 Suppl 3: 154-7.
- 22-Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the greek cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (5): 453-61.
- 23-Helfrick DL, Grinzaid KA, Brown AL, Fernhoff PM. Monitoring the prevalence of congenital hypothyroidism for 20 years near the savannah river site. *J Med Assoc Ga* 1999; 88 (4): 38-40.
- 24-Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999; 6 (2): 77-9.
- 25-Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjavitseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *J Med Screen* 1998; 5 (1): 20-1.
- 26-Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1998; 48 (2): 201-7.

Evaluation of Possible Interactive Factors with Thyrotropin Level in Screening Program of Congenital Hypothyroidism in Ahvaz

Aminzadeh M^{*1}, Chomeili B², Aramesh MR³, Ghanbari R⁴

¹Diabetes Research Center, ²Department of Pediatrics, Division of Gastroenterology ³Department of Pediatrics, Division of Neonatology, ⁴Department of Pediatrics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Abstract

Background and Objective: Accuracy and efficiency in screening program for congenital hypothyroidism (CH) in each geographical area requires regional studies and updating protocols. This study performed to assess factors possibly interactive with the result of screening test for CH in Ahvaz.

Subjects and Methods: During 19 months (Nov 2006-May 2008) all newborns in Ahvaz enrolled in screening by heel prick sampling for TSH then were referred for confirmation if it was ≥ 5 mIU/L. In next step, second assays considered as hypothyroid if TSH remained ≥ 10 mIU/L. The factors were studied including: age, history of hypothyroidism in mother, sex, birth weight (BW), birth number, feeding, parental consanguinity, TSH levels and duration of normalization of TSH.

Results: In totally of 35655 neonates were screened. 1162 cases (55.8% M, 44.2% F with $p < 0.001$) recalled (3.25%). Our study showed sex difference that was not significant in confirmed CH (82) cases (52.4% M, 47.6% F with $P = 0.6$), and also for TSH levels in both suspicious and confirmed individuals ($P = 0.55$ and $p = 0.49$ respectively). The 90% of registered suspicious neonates were healthy, and consequently discharged without treatment. Our study was shown hypothyroid neonates (3.7 ± 1.8 kg) had no correlation with TSH ($P = 0.6$ and $p = 0.3$). Also there were no correlation between TSH levels and the above-mentioned studied factors. If TSH level was high in screening test a longer time was needed for its normalization ($P = 0.03$).

Conclusion: This study showed that suspicious and hypothyroid dominancy was mainly in boys with no relation to TSH. This suggests that healthy newborns suspicious to CH with elevated TSH need to be followed longer without treatment.

Sci Med J 2011; 9(6):553-561

Keywords: Congenital hypothyroidism, Screening, Thyrotropin, Ahvaz.

Received: Sep 3, 2009

Revised: Aug 30, 2010

Accepted: Sep 28, 2010

*Corresponding author email: aminzadeh_m@ajums.ac.ir