

## کارایی مداخلات درمانی در طبیعی شدن رشد کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید تشخیص داده شده به روش غربالگری نوزادی

دکتر آوات فیضی<sup>۱</sup>، دکتر مهین هاشمی‌پور<sup>۲</sup>، دکتر سیلوا هوسپیان<sup>۳</sup>، دکتر زینب امیرخانی<sup>۴</sup>، دکتر رویا کلیشادی<sup>۲</sup>، مهسا رفیعی‌الحسینی<sup>۱</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>۵</sup>

۱) گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲) گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم و مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۳) مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۴) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۵) گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم و مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، کدپستی: ۸۱۷۴۶۷۲۸۳۷، دکتر مهین هاشمی‌پور؛ e-mail: hashemipour@med.mui.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** هدف پژوهش حاضر، بررسی کارایی مداخلات درمانی انجام شده روی کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید از راه بررسی روند رشد، در قالب تعیین صدک‌های قد، وزن، دور سر و مقایسه‌ی آن‌ها با کودکان طبیعی (براساس گزارش WHO) بود. **مواد و روش‌ها:** در این پژوهش هم‌گروهی آینده‌نگر، ۷۶۰ کودک مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید تشخیص داده شده، به روش برنامه‌ی غربالگری نوزادی در اصفهان وارد پژوهش شدند. صدک سوم (متناظر با  $Z\text{-score} = -2$ ) متغیرهای قد، وزن و دور سر این کودکان محاسبه، و با مقادیر متناظر در کودکان طبیعی مقایسه گردید. آزمون تک نمونه‌ای نسبت و آزمون مجذور خی با استفاده از نرم‌افزار SPSS برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید. **یافته‌ها:** صدک‌های قد، وزن و دور سر کودکان مبتلا، با کودکان طبیعی متفاوت بود ( $P < 0.01$ ). درصد فراوانی نسبی  $Z\text{-score} = -2$  و کمتر (رشد مختل) برای متغیر قد به ترتیب به ۳٪ و ۹٪ برای کودکان دختر و پسر در انتهای ۵ سال پی‌گیری رسید. فراوانی نسبی  $Z\text{-score} = -2$  و کمتر برای متغیر دور سر برای هر دو جنس در انتهای سه سالگی به کمتر از ۳٪ رسید. با این‌که درصد بیماران دارای اختلال رشد در متغیر وزن در طول دوره‌ی درمان دارای روند نزولی بود، اما تفاوت آن با ۳٪ به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** پژوهش حاضر نشان داد مداخلات درمانی منجر به طبیعی شدن روند رشد متغیرهای قد، وزن و دور سر در کودکان مبتلا می‌گردد؛ هر چند در مورد وزن دیرتر و در مورد دورسر زودتر چنین اتفاقی روی می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** کم‌کاری مادرزادی تیروئید، دورسر، قد، وزن، غربالگری نوزادی، رشد

دریافت مقاله: ۹۰/۴/۲۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۷/۱۱ - پذیرش مقاله: ۹۰/۷/۱۳

### مقدمه

می‌باشد.<sup>۱-۴</sup> این بیماری به طور تقریبی در ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۴۰۰۰ متولدین زنده اتفاق می‌افتد،<sup>۵</sup> که در ایران به این شیوع CH در طی سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۱ در تهران به طور متوسط ۱/۹۱۴،<sup>۶</sup> در سال ۲۰۰۲ در اصفهان ۱/۳۷،<sup>۷</sup> و در سال ۲۰۰۹ ۱/۷۴۸<sup>۱</sup> در اصفهان گزارش شده است.<sup>۸</sup> برنامه‌ی غربالگری

کم‌کاری مادرزادی تیروئید (CH<sup>۱</sup>) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، و یکی از شایع‌ترین علل قابل درمان اختلالات رشد جسمی و ناتوانی‌های ذهنی

حاضر، با هدف بررسی تحلیلی روند رشد کودکان مبتلا به منظور ارزیابی تاثیر شروع به موقع درمان بر روند رشد این کودکان طراحی و اجرا گردید.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر بود که در آن پس از کسب مجوزهای لازم از مدیریت محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، و هماهنگی با بخش آمار و اطلاعات این مرکز، داده‌های آزمودنی‌ها (کودکان متولد سال‌های ۸۱ تا ۸۹ مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید مراجعه‌کننده به مرکز صدیقه طاهره‌ی اصفهان، که از راه برنامه‌ی غربالگری نوزادی شناسایی شده بودند)، جمع‌آوری گردید. بیمارانی که از راه برنامه‌ی غربالگری تشخیص داده شده بودند، بلافاصله (بیشینه در یک بازه‌ی زمانی یک ماهه پس از تشخیص) مورد مداخلات درمانی استاندارد قرار گرفتند. بیماران در سه سالگی از نظر گذرا و دایمی بودن بیماری مورد بررسی قرار گرفتند، و کودکانی که بیماری دایمی در آنها تشخیص داده شدند مداخلات درمانی در مورد آنها ادامه پیدا کرد. هر دو گروه در مقاطع مشخص زمانی به‌طور مرتب مورد پایش رشد قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری، نمونه‌گیری در دسترس (ساده) بود. معیار ورود به مطالعه مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید بود که توسط برنامه‌ی غربالگری نوزادی شناسایی شده باشند، و معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: بیمارانی مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که بیماری هم‌زمان یا عوارض بیماری را دارند، به عنوان نمونه نارس، IUGR یا مشکلات ژنتیکی مانند سندرم داون یا داشتن آنومالی شدید، فقدان داده‌های لازم مربوط به متغیرهای اصلی پژوهش: مانند نامشخص بودن جنس و سن و وزن و... و خطای واضح در اندازه‌گیری. در کل، داده‌های مربوط به ۹۲۴ کودک مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی جمع‌آوری گردید. از میان این نوزادان، با در نظر گرفتن معیارهای خروج، در نهایت داده‌های مربوط به ۷۶۰ کودک، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت؛ این داده‌ها شامل قد، وزن و دور سر (در کودکان کمتر و مساوی ۳ سال) بود که در مورد کودکان کوچکتر از یک‌سال هر ۳-۴ ماه یک بار، و در کودکان بزرگتر از یک‌سال هر ۶-۴ ماه یک‌بار اندازه‌گیری شده بود. از بین این کودکان ۶۵ نفر متولد ۱۳۸۱، ۹۶ نفر متولد ۱۳۸۲، ۸۴ نفر متولد ۱۳۸۳، ۷۸ نفر متولد ۱۳۸۴، ۱۱۳

نوزادی از اواسط دهه‌ی ۱۹۷۰ در آمریکا اجرا گردیده که در این برنامه نمونه‌ی خون پاشنه‌ی پای نوزاد به طور معمول ۲ تا ۵ روز پس از تولد روی کاغذهای فیلتر ویژه‌ای جمع‌آوری و به آزمایشگاه مرکزی فرستاده می‌شود.<sup>۱</sup> در بعضی مراکز، دومین نمونه بین هفته‌ی ۲ تا ۶ پس از تولد دوباره گرفته می‌شود، تا با تشخیص و درمان هر چه سریع‌تر نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید از رشد طبیعی و عملکرد هوش و شناخت طبیعی بهره‌مند گردند.<sup>۱۰</sup> پژوهش‌ها و بررسی‌های طولانی‌مدت انجام شده و پی‌گیری کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که توسط برنامه‌ی غربالگری نوزادی شناسایی و درمان شده‌اند، الگوی رشد طبیعی را گزارش نموده‌اند.<sup>۱۱-۱۱</sup> در پژوهشی طی سال ۲۰۰۷ در آمریکا یکی از پیامدهای کم‌کاری مادرزادی تیروئید، عقب ماندگی در رشد این کودکان معرفی گردید.<sup>۹</sup> در پژوهش گرنت و همکاران با بررسی روی ۴۷۲ کودک مبتلا به هیپوتیروئیدی طی ۲ سال، الگوی رشد در صورت شروع به موقع درمان، طبیعی گزارش شد.<sup>۱۱</sup> همچنین، در پژوهشی در سوئد برای ۱۰۳ کودک مبتلا به CH که آغاز به درمان زود هنگام داشته‌اند، الگوی رشد خطی طبیعی طی ۳ سال پی‌گیری گزارش شد.<sup>۲۰</sup> بررسی مشابهی در ژاپن طی سال ۲۰۰۲ توسط جمعی از پژوهش‌گران انجام گرفت که با پژوهش روی قد، وزن و دور سر ۲۳۴۱ کودک مبتلا، رشدی مشابه رشد کودکان طبیعی را گزارش نمودند.<sup>۲۱</sup> در یک برنامه‌ی غربالگری نوزادی در بارسلونا، قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) کودکان مبتلا به CH، در مقایسه با جمعیت عمومی بارسلونا متفاوت نبود.<sup>۲۲</sup> در پژوهشی در یونان این طور نتیجه‌گیری شد که در کودکان مبتلا، مقادیر بالای نمایه‌ی توده‌ی بدن در ابتدای کودکی، با شروع نوجوانی طبیعی می‌شود، و نیز نوسانات طبیعی مورد انتظار BMI در طول سال اول زندگی این کودکان محسوس نیست.<sup>۲۳</sup> اگرچه در بسیاری از کشورها پژوهش‌های فراوان به منظور بررسی رشد کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که مورد درمان قرار گرفته‌اند، طراحی و اجرا شده است،<sup>۲۰-۲۳</sup> اما تاکنون چنین پژوهشی در ایران انجام نشده، بنابراین با توجه به شیوع بالای این بیماری در اصفهان، اجرای چند ساله‌ی برنامه‌ی غربالگری نوزادی و شروع به درمان این بیماران پس از تشخیص بیماری برای اولین بار در این شهر، پژوهش

از آزمون‌های آماری، با ۳٪ مورد مقایسه قرار گرفتند. شایان ذکر است که با توجه به متفاوت بودن سال تولد کودکان مورد بررسی، دوره‌ی پی‌گیری برای افراد مختلف متفاوت بود، از سوی دیگر می‌توان وجود گم‌شدگی داده‌های مربوط به متغیرهای مورد بررسی را به عنوان عامل دیگری برای متفاوت شدن تعداد آزمودنی‌ها در مقاطع یاد شده مطرح نمود (تعداد بیماران در مقاطع زمانی مورد بررسی در جدول‌های ۱ تا ۳ آورده شده است).

نفر متولد ۱۳۸۵، ۱۲۳ نفر متولد ۱۳۸۶، ۱۱۱ نفر متولد ۱۳۸۷، و ۹۰ نفر متولد سال ۱۳۸۸ بودند. در پژوهش حاضر، بیشینه‌ی دوره‌ی پی‌گیری برای ارزیابی عملکرد مداخلات درمانی، ۵ سال در نظر گرفته شد. ارزیابی‌های آماری در هر یک از مقاطع یک، دو، سه، چهار و پنج سالگی انجام شد، و در هر مرحله برای تمام آزمودنی‌ها Z-score مربوط به هر یک از متغیرهای مورد بررسی محاسبه گردید، و نسبت بیمارانی که دارای Z-score برابر ۲- و کمتر از آن (به عنوان شاخصی برای اختلال رشد) بودند، اندازه‌گیری و با استفاده

جدول ۱- یافته‌های آزمون نسبت تک نمونه‌ای برای متغیر قد کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی با توجه به Z-score

سن (ماه)	دختران			پسران			مقدار P
	تعداد کل	Z-score <-۲ تعداد (درصد)	Z-score ≥-۲ تعداد (درصد)	تعداد کل	Z-score <-۲ تعداد (درصد)	Z-score ≥-۲ تعداد (درصد)	
۱۲	۲۲۴	۵۸ (۲۶)	۱۶۶ (۷۴)	۲۷۶	۷۳ (۲۶/۴)	۲۰۳ (۷۳/۶)	...
۲۴	۲۰۵	۶۹ (۳۴)	۱۳۶ (۶۶)	۲۶۰	۸۷ (۲۵/۳۳)	۱۷۳ (۶۶/۵)	...
۳۶	۱۵۵	۲۶ (۱۷)	۱۲۹ (۸۳)	۱۹۲	۴۳ (۲۲)	۱۴۹ (۷۸)	...
۴۸	۸۰	۱۰ (۱۳)	۷۰ (۸۷)	۱۱۴	۱۰ (۹)	۱۰۴ (۹۱)	...
۶۰	۳۴	۱ (۳)	۳۳ (۹۷)	۴۶	۴ (۹)	۴۲ (۹۱)	...

\* مقدار  $P < 0.001$  از نظر آماری معنی‌دار است، † نتیجه‌ی آزمون در هیچ یک از سطوح آماری، معنی‌دار نیست.

جدول ۲- یافته‌های آزمون نسبت تک نمونه‌ای برای متغیر وزن کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی با توجه به Z-score

سن (ماه)	دختران			پسران			مقدار P*
	تعداد کل	Z-score <-۲ تعداد (درصد)	Z-score ≥-۲ تعداد (درصد)	تعداد کل	Z-score <-۲ تعداد (درصد)	Z-score ≥-۲ تعداد (درصد)	
۱۲	۲۳۲	۲۷ (۱۲)	۲۰۵ (۸۸)	۲۸۰	۳۵ (۱۳)	۲۴۵ (۸۷)	...
۲۴	۲۱۳	۳۴ (۱۶)	۱۷۹ (۸۴)	۲۶۲	۳۸ (۱۵)	۲۲۸ (۸۵)	...
۳۶	۱۵۸	۳۳ (۲۱)	۱۲۵ (۷۹)	۱۹۲	۲۵ (۱۳)	۱۶۷ (۸۷)	...
۴۸	۸۰	۱۰ (۱۳)	۷۰ (۸۷)	۱۱۷	۸ (۷)	۱۰۹ (۹۳)	...
۶۰	۳۴	۳ (۹)	۳۱ (۹۱)	۴۸	۳ (۶)	۴۵ (۹۴)	...

\* مقدار  $P < 0.001$  از نظر آماری معنی‌دار است.

جدول ۳- یافته‌های آزمون نسبت تک نمونه‌ای برای متغیر دورسر کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید مادرزادی با توجه به Z-score

سن (ماه)	دختران				پسران			
	تعداد کل	Z-score <-۲ (درصد)	Z-score ≥-۲ (درصد)	P	تعداد کل	Z-score <-۲ (درصد)	Z-score ≥-۲ (درصد)	P
۱۲	۲۳۰	۱۴ (۶/۱)	۲۱۶ (۹۳/۹)	۰/۰۰	۲۸۰	۵۰ (۱۸)	۲۳۰ (۸۲)	۰/۰۰
۲۴	۲۰۳	۹ (۴)	۱۹۴ (۹۶)	۰/۰۴*	۲۶۱	۱۱ (۴/۲)	۲۵۰ (۹۵/۸)	۰/۰۴*
۳۶	۱۵۲	۴ (۲/۶)	۱۴۸ (۹۷/۴)	۰/۰۱†	۱۷۷	۵ (۲/۸)	۱۷۲ (۹۷/۲)	۰/۰۱†

\* نتیجه‌ی آزمون در سطح ۵ درصد معنی‌دار است، † نتیجه‌ی آزمون در هیچ‌یک از سطوح به لحاظ آماری، معنی‌دار نیست.

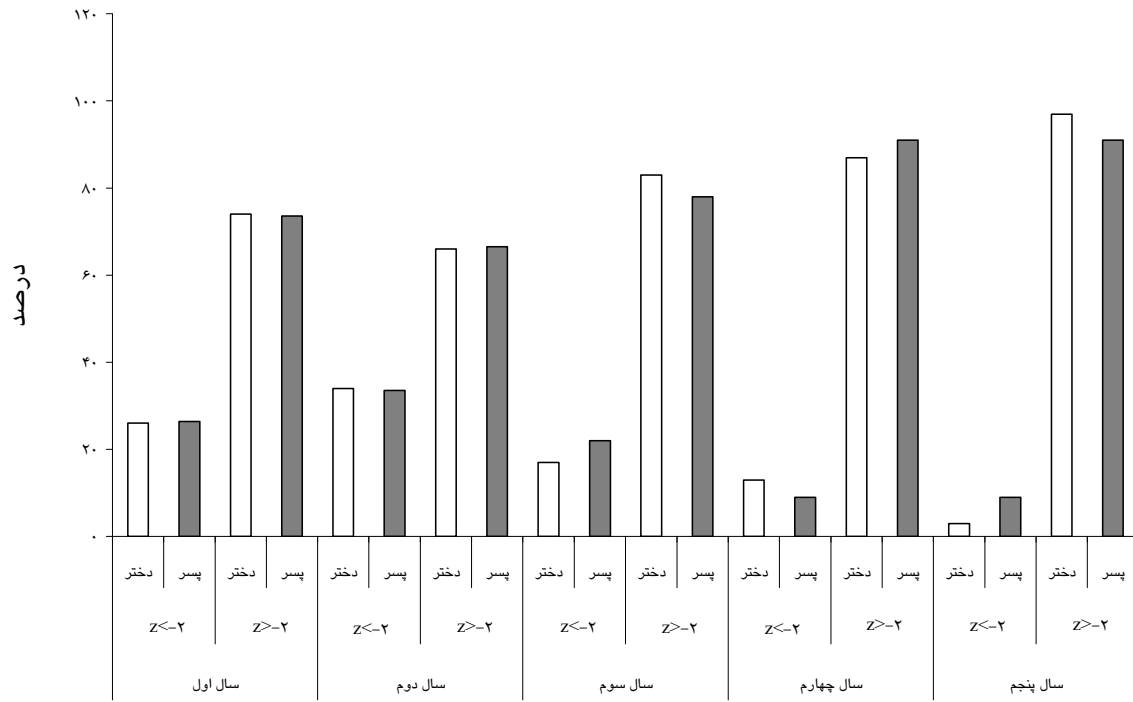
به منظور تحلیل داده‌های صدک‌های مربوط به متغیرهای قد، وزن و دور سر آزمودنی‌ها با کودکان طبیعی از راه آزمون مجذور خی مورد مقایسه قرار گرفت؛ از طرفی Z-Score هر یک از متغیرهای مورد بررسی بر مبنای میانه‌ی مناسب گزارش شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO<sup>۱</sup>) برای متغیرهای یاد شده محاسبه و نسبت کودکانی که مقدار استاندارد شده‌ی هر یک از این متغیرها در آن‌ها کمتر یا برابر -۲ بود [مربوط به صدک ۳ (مقادیر استاندارد شده کمتر یا مساوی -۲ به عنوان رشد غیرطبیعی در نظر گرفته شد،<sup>۲</sup> در کل نمونه‌ی مورد بررسی محاسبه گردید. سپس این نسبت توسط آزمون تک نمونه‌ای نسبت با ۳٪ مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، نمودارهای نسبت کودکان دارای مقادیر استاندارد شده‌ی کمتر یا مساوی -۲ در هر یک از مقاطع سنی، و نیز به صورت مقایسه‌ای برای هر دو جنس رسم گردید. برای تجزیه و تحلیل داده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ استفاده شد.

## یافته‌ها

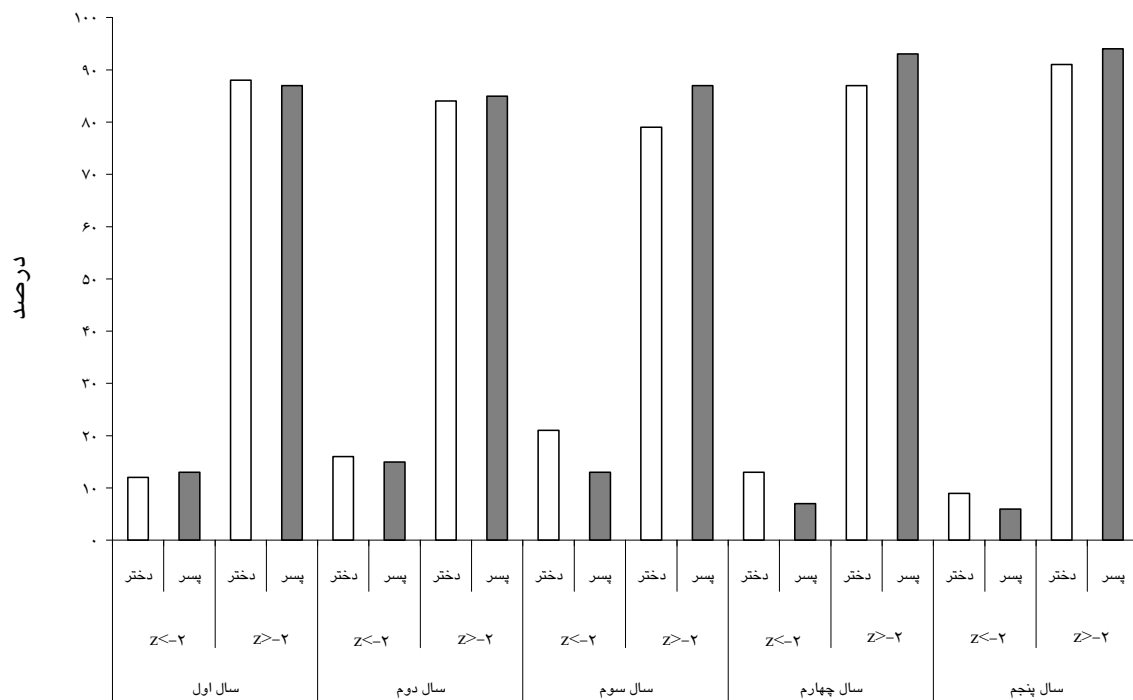
تحلیل‌های استنباطی یافته‌های آزمون مجذور خی نشان داد که صدک‌های مختلف (۳، ۱۵، ۵۰، ۸۵ و ۹۷- صدک‌های مرجع WHO) متغیرهای مورد بررسی در کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید با کودکان طبیعی متفاوت بود ( $P < 0/01$ )، به گونه‌ای که در مورد هر یک از متغیرهای یاد شده و در تمام صدک‌ها رشد کودکان بیمار کمتر از کودکان طبیعی بود. از طرفی، در مورد هر یک از متغیرها (برای دستیابی به درصد رشد غیر طبیعی) نسبت کودکان مبتلا به

کم‌کاری تیروئید مادرزادی که Z-score آن‌ها کمتر یا مساوی -۲ بود، محاسبه گردید و نسبت محاسبه شده، توسط آزمون آماری تک نمونه‌ای نسبت با ۳٪ مقایسه شد. چنانچه این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار باشد نشان می‌دهد که به طور کلی بیش از ۳٪ این کودکان در هر یک از متغیرهای مورد بررسی دارای رشد مختل بوده‌اند (جدول‌های ۱ تا ۳). همچنین نمودارهای مقایسه‌ای مربوط به نسبت کودکان دارای رشد مختل (بر مبنای ملاک یاد شده) در هر یک از مقاطع زمانی مورد بررسی و برای هر دو جنس ترسیم گردید (نمودارهای ۱ تا ۳).

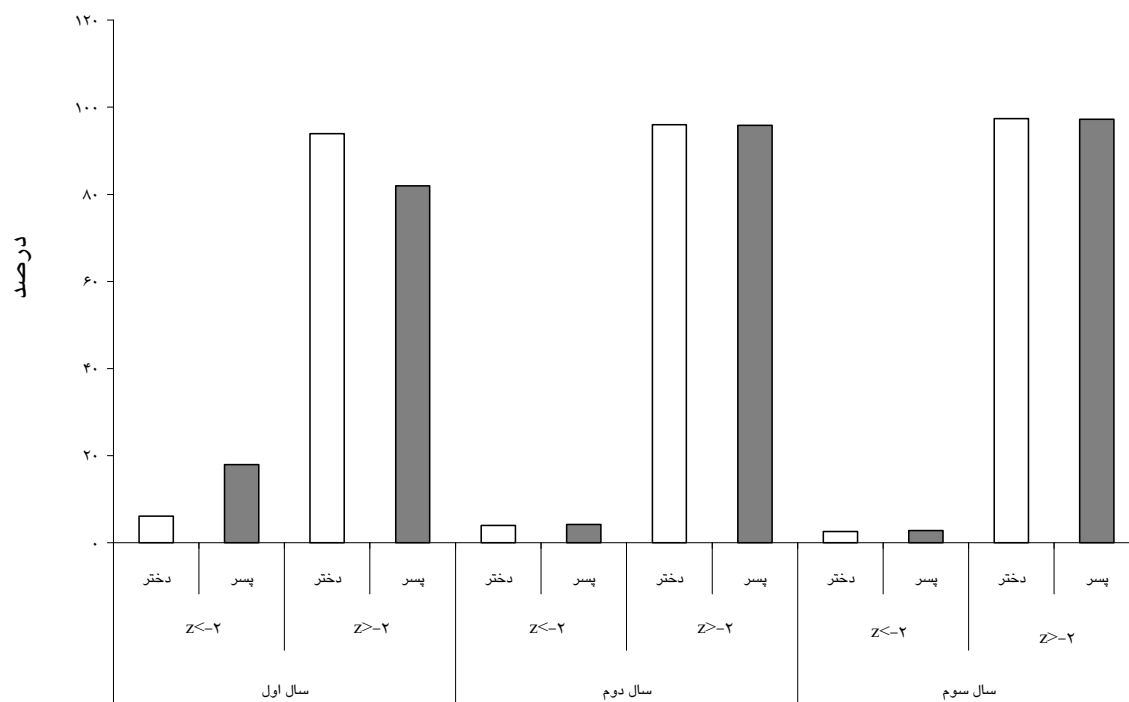
با مشاهده‌ی جدول‌ها و مقایسه‌ی صدک‌ها، مشخص گردید که در مورد قد و وزن دختران و پسران در پایان هر سال از تولد، با افزایش سن، نسبت کودکان با Z-score کمتر از -۲ در کل کاهش داشته، و همواره نسبت به کودکان طبیعی بیش از ۳٪ رشد مختل مشاهده می‌شود ( $P < 0/01$ )، اما در مورد قد دختران در سال پنجم،  $P = 1$  گردید، و به عبارت دیگر در سال پنجم تولد، نسبت کودکان مبتلا با قد‌های کمتر از صدک سوم WHO، بیشتر از ۳٪ نبود ( $P > 0/1$ ). در بررسی دور سر هر دو گروه دختران و پسران در انتهای هر سال مشاهده شد که دور سر کودکان مبتلا در انتهای سال اول و دوم تولد با دور سر کودکان طبیعی اختلاف معنی‌دار داشت و بیش از ۳٪ رشد مختل در کودکان مشاهده گردید ( $P < 0/05$ )، اما در پایان سال سوم با توجه به  $P > 0/1$  چنین استنباط می‌گردد که نتیجه‌ی آزمون در هیچ‌یک از سطوح، معنی‌دار نبود و اندازه‌ی دورسر کودکان مبتلا با توجه به شروع درمان، به دورسر کودکان طبیعی نزدیک می‌شود.



نمودار ۱- وضعیت مقایسه‌ای نسبت کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی در پایان هر سال، در هر یک از رده‌های قد  $Z$ -score



نمودار ۲- وضعیت مقایسه‌ای نسبت کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی در پایان هر سال در هر یک از رده‌های وزن  $Z$ -score



نمودار ۳- وضعیت مقایسه‌ای نسبت کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید مادرزادی در پایان هر سال، در هر یک از رده‌های Z-score دور سر

نهایت پس از ۴ سال، رشد کودکان مبتلا و کودکان طبیعی برابر گزارش گردید.<sup>۱۱</sup> در بررسی آرنسون و همکاران تاخیر رشد در سال اول تولد مشاهده شد. همچنین، بررسی‌هایی نیز بر رشد مختل کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید برخلاف شروع به موقع و کافی درمان تاکید نمودند.<sup>۱۷</sup>

در پژوهش حاضر، دور سر کودکان مبتلا کمتر از مقادیر طبیعی بود و در سن ۳ سالگی به مقادیر طبیعی رسید. در حالی که در سایر بررسی‌ها بیشتر از مقادیر طبیعی گزارش شده بود.<sup>۳۴</sup> علت این یافته‌های می‌تواند تفاوت‌های اتیولوژی بیماری در جامعه‌ی پژوهش حاضر ما نسبت به سایرین باشد. در ایران علت بیشتر موارد بیماری بر خلاف سایر جوامع اختلال هورمونی است تا دیسژنزی غده.<sup>۸</sup>

قد کودکان مبتلا در سن ۵ سالگی به مقادیر طبیعی رسید. با وجود آن‌که برخی بررسی‌ها هیچ‌گونه تفاوتی در رشد قدی کودکان مبتلا مشاهده نکردند، برخی رشد قدی طبیعی را در سن ۳ سالگی و برخی دیگر در ۶ سالگی گزارش نمودند.<sup>۱۵،۳۵،۳۶</sup> Moschini و همکاران رشد قدی طبیعی در سن ۶ سالگی را در کودکانی گزارش نمودند که میانگین سن شروع درمان آن‌ها ۳۳ روزگی بود. در این پژوهش با وجود آن‌که کودکان به محض تشخیص مورد درمان قرار گرفتند،

## بحث

در طی پژوهش حاضر روند رشد کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید که در طی طرح غربالگری شناسایی و مورد درمان قرار گرفته بودند، بررسی گردید.

با بررسی مطالعات انجام شده‌ی قبلی در این زمینه یافته‌های مشابه و متناقضی با پژوهش حاضر مشاهده گردید. پژوهش‌های مختلفی نتیجه‌گیری کرده‌اند که با شروع به موقع درمان، به طور طبیعی می‌گردد.<sup>۱۲-۱۷</sup> پژوهشی روی کودکان سوئدی در سال ۲۰۰۸ رشد طبیعی را در ۳ سال اول تولد کودکانی که به موقع تشخیص داده و درمان شده‌اند، نشان داد (که البته در این پژوهش عواملی مانند سن شروع درمان، اولین دوز درمان و شدت بیماری نیز بر رشد بررسی گردیده است).<sup>۲۰</sup> همچنین، در پژوهشی روی ۲۳۴۱ کودک مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید در ژاپن (۲۰۰۷) رشد این کودکان در صورت شروع به موقع درمان بین انحراف معیار ۲- و ۲+ گزارش گردید که بیشتر کودکان با رشد قدی کمتر از ۲- انحراف معیار، عوارض بیماری را نشان داده‌اند.<sup>۲۱</sup> در بررسی مشابهی روی کودکان فرانسوی در سال ۱۹۹۴، پس از اختلال رشدی که در سال‌های اول تولد کودکان در مورد هر یک از متغیرها مشاهده شد، در

ولی تاثیر سن شروع درمان بر رشد بررسی نگردید و فقط یافته‌ها به صورت توصیفی گزارش شدند.

وزن بیماران در این پژوهش با وجود آن‌که تا سن ۵ سالگی به مقادیر مورد نظر نرسیده بود، ولی تمایل به افزایش داشت و به احتمال زیاد با افزایش سن در سال‌های آینده به مقادیر مورد نظر می‌رسید.

در حالی‌که ساتو و همکاران وزن طبیعی را برای مبتلایان گزارش نمودند، برخی بررسی‌ها افزایش وزن را در این کودکان گزارش نمودند.<sup>۱۸،۲۳</sup> در این پژوهش وزن کودکان مبتلا کمتر از مقادیر مرجع بود، ولی در طی دوره‌ی درمان روند رو به افزایشی به طرف طبیعی شدن را نشان داد. به نظر می‌رسد دلیل عمده‌ی افزایش وزن در بررسی‌های پیشین عدم درمان مطلوب و یا همکاری نامناسب والدین در درمان بوده و مانند آنچه بررسی‌های قبلی بیان نموده‌اند، این مورد ارتباطی به رشد خطی مبتلایان ندارد.<sup>۳۷</sup>

در بررسی حاضر قد، وزن و دور سر کودکان مبتلا در طی دوران درمان با معیارهای سازمان بهداشت جهانی بررسی گردید. اگرچه شاخص‌های رشد به منظور پایش رشد ارایه شده توسط WHO به گونه‌ای است که صرف‌نظر از تفاوت‌های نژادی، اقتصادی، اجتماعی و نوع تغذیه‌ی کودک، قابل استفاده برای تمام جوامع باشد،<sup>۳۸-۴۰</sup> ولی به نظر می‌رسد با مقایسه‌ی یافته‌های به دست آمده از این پژوهش با شاخص‌های رشد کودکان طبیعی منطقه‌ای به یافته‌های بهتر و دقیق‌تری در این زمینه می‌توان دست یافت. اما به دلیل عدم وجود داده‌های یاد شده با شاخص‌های WHO مقایسه گردید که این مورد محدودیت پژوهش کنونی محسوب می‌گردد.

با وجود این که یافته‌های آزمون آماری تک‌نمونه‌ای (نسبت کودکان مبتلا برای یک نمونه با عدد ۰/۰۳ مورد مقایسه قرار گرفت)، برای هر یک از متغیرهای قد، وزن، دور سر نشان داد که در مورد هر یک از متغیرهای یاد شده نسبت معنی‌داری از کودکان مبتلا (بیش از ۳٪) رشد مختل داشتند، اما چنین به نظر می‌رسد که یافته‌های به دست آمده به معنای رشد مختل این کودکان نیست، زیرا بررسی یافته‌ها نشان می‌دهد با افزایش سن، قد، وزن و دور سر کودکان

مبتلا به کودکان طبیعی نزدیک‌تر و اختلاف موجود کمتر می‌شود. علاوه بر این، پیرامون متغیرهایی که نسبت به کودکان طبیعی مختل بوده‌اند عواملی مانند سن شروع درمان، اولین دوز درمان، شدت بیماری و... موثر است، به گونه‌ای که هر چند شاید در سال‌های اول تولد رشد کودکان مبتلا نسبت به کودکان طبیعی مختل باشد ولی در نهایت رشد کودکان مبتلایی که مورد درمان قرار دارند طبیعی می‌شود، به شکلی که در نهایت با درمان کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت مورد بررسی، می‌توان کودکانی با قد، وزن و دور سر نزدیک به طبیعی داشت. اگرچه این متغیرها در چند سال اول تولد غیرطبیعی ظهور می‌کنند، که در مورد دور سر سریع‌تر به حالت طبیعی نزدیک شده و در مورد وزن دیرتر این اتفاق می‌افتد.

براساس یافته‌های پژوهش حاضر اگرچه شاخص‌های رشد در کودکان مبتلا در مقایسه با گروه کنترل متفاوت بود، ولی با افزایش سن، با درمان کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت مورد بررسی می‌توان کودکانی با قد، وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدن و دور سر نزدیک به طبیعی داشت. بنابراین با توجه به دخیل بودن عواملی مانند سن شروع درمان، اولین دوز درمان، شدت بیماری، جنسیت و... پیشنهاد می‌شود در فرآیند درمان، چنین عواملی به دقت مدنظر قرار گیرند. همچنین، این حقیقت نیز باید مدنظر باشد که شاید تعدادی از بیماران پس از تشخیص بیماری و شروع درمان، از مراجعه‌ی مجدد به منظور بررسی و پی‌گیری بیماری فرزندشان امتناع نمایند، و یا به محض طبیعی شدن اعداد آزمایشگاهی فرزند خود، از ادامه‌ی درمان سر باز زده و درمان موجود را قطع نمایند، و با توجه به این‌که عدم درمان این کودکان، از نظر جسمی و روحی تبعات دراز مدتی دارد، پیشنهاد می‌شود پی‌گیری بیماران به طور جدی‌تری صورت گیرد، به این صورت که زمان مراجعه‌های بعدی در هر ویزیت به بیماران گوشزد شده و در صورت عدم مراجعه در تاریخ یاد شده از راه تلفن و... علت را جویا شد. همچنین همراهان بیمار از لزوم پی‌گیری و مراجعه‌ی متوالی به پزشک (از راه اطلاع رسانی پیامدهای نامطلوب بیماری) به منظور کنترل بیماری فرزندشان توجیه شوند.

## References

- Jameson J, Anthony P, weetman. Disease of the thyroid gland. In: Demise L, editor. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York. MC Grow-Hill medical pub 2008. p 2104-8.
- Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology 1st ed. Philadelphia: Saunders 1996. p 51-70.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 1th edition 2011. p 907-16.
- Sperling MA. Pediatric Endocrinology, 3<sup>th</sup> edition 2008. p 227-54.
- Mäenpää J. Congenital hypothyroidism, Aetiological and clinical aspects. Arch Dis Child 1972; 47: 914-23.
- zrdookhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in T-ezhran and Damavand: An interim report on descriirtive and etiologic findings, 1998-2001. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2002; 4: 153-60. [Farsi]
- Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghighi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20,000 neonates. Horm Res 2004; 62: 79-83.
- Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. J Med Screen 2009; 16: 11-6.
- Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Mol Genet Metab. 2007; 91: 268-77.
- Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, La-Franchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism, Results of screening one million American infants. J Pediatr 1979; 94: 700-5.
- Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1994; 70: 464-8.
- Hulse JA, Grant DB, Jackson D, Clayton BE. Growth, development and reassessment of hypothyroid infants diagnosed by screening. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284: 1435-7.
- New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. J Pediatr 1994; 104: 539-44.
- Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. Helv Paediatr Acta 1985; 40: 305-16.
- Moschini L, Costa P, Marinelli E, Maggioni G, Sorcini Carta M, Fazzini C, et al. Longitudinal assessment of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Helv Paediatr Acta. Helv Paediatr Acta 1986; 41: 415-24.
- Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. Pediatrics 1989; 83: 785-9.
- Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. J Pediatr 1990; 116: 33-7.
- Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Fico F, Manca F, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 693-7.
- Klein A, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. J Pediatr 1972; 81: 912-5
- Heyerdahl S, Ilicki A, Karlberg J, Kase BF, Larsson A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. Acta Paediatr 1997; 86: 479-83.
- Gibert Agulló A, Vicens-Calvet E, Carrascosa Lezcano A, Bargadá Esteve M, Potau Vilalta N. [Growth and maturation in the patients with congenital hypothyroidism detected by the neonatal screening program in Catalonia, Spain (1986-1997)]. Med Clin (Barc) 2010; 134: 287-95.
- Livadas S, Magiakou MA, Mengreli C, Girginoudis P, Galani C, Smyrnaki P, et al. Obesity and attenuated adiposity rebound in children with congenital hypothyroidism. Normalization of BMI values in adolescents. Horm Metab Res 2007; 39: 524-8.
- Sato H, Sasaki N, Aoki K, Kuroda Y, Kato T. Growth of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Japan. Pediatr Int 2007; 49: 443-6
- Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. J Pediatr 2005; 147: 775-80.
- LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 559-78.
- Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. J Pediatr 1990; 117: 211-9.
- American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117: 2290-303.
- Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. Arch Dis Child 2008; 93: 940-4.
- Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. Pediatrics 1989; 83: 785-9.
- Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeur D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr 1984; 105: 462-9.
- Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH.H, Javaheri N, Haghighi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20000 neonates. Horm Res 2004; 62: 79-83.
- Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital pothyroidism before and during thyroid hormone replacement. Helv Paediatr Acta 1985; 40: 305-16.
- Chiesa A, Gruñeiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergada C. Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. J Pediatr Endocrinol 1994; 7: 211-7.
- Ng SM, Wong SC, Didi M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 155-9.
- Morin A, Guimarey L, Apezteguía M, Ansaldi M, Santucci Z. Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 973-7.
- Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, et al. Congenital hypothyroidism: au-



- xological retrospective study during the first six years of age. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 224-9.
37. Salerno M, Militerni R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 105-10.
  38. de Onis M, Woynarowska B. [WHO child growth standards for children 0-5 years and the possibility of their implementation in Poland]. *Med Wieku Rozwoj* 2010; 14: 87-94.
  39. Vazirian Sh, Sedighnezhad A. Update of growth percentiles for children of an iranian population. *Arch Iranian Med* 2003; 6: 163-9.
  40. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. [WHO growth standards for infants and young children]. *Arch Pediatr* 2009; 16: 47-53.

Original Article

## Study of the Efficacy of Therapeutic Interventions in Growth Normalization of Children with Congenital Hypothyroidism Detected By Neonatal Screening

Feizi A<sup>1</sup>, Hashemipour M<sup>2</sup>, Hovsepian S<sup>3</sup>, Amirkhani Z<sup>4</sup>, Kelishadi R<sup>3</sup>, Rafee Al Hosseini M<sup>1</sup>, Amini M<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, <sup>2</sup>Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Endocrine and Metabolism research center and Child Health Promotion Research Center, <sup>3</sup>Child Health Promotion Research Center, <sup>4</sup>School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Internal Medicine and Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran

e-mail: hashemipour@med.mui.ac.ir

Received: 11/07/2011 Accepted: 05/10/2011

### Abstract

**Introduction:** The aim of this research was to determine the efficacy of therapeutic interventions applied to children with congenital hypothyroidism by evaluating of the growth status of the children and comparing the percentiles of their height, weight and head circumference with normal infants reported by WHO. **Materials and Methods:** In this prospective cohort study, 760 congenitally hypothyroid neonates diagnosed and followed up during the CH screening program in Isfahan were enrolled. The 3rd (i.e. Z score of -2), percentile for height, weight and head circumference of both sexes was determined and compared with the corresponding WHO values. Chi-square and one sample proportion statistical test using SPSS statistical software were used for analyzing data. **Results:** The percentiles of weight, height and head circumferences of the patients studied were statistically different from WHO values ( $P < 0.01$ ). The relative frequency  $\leq -2$  Z scores for height in both male and female CH patients reached to between 3% and 9% at 5 years of age respectively. The relative frequency of  $\leq -2$  Z scores for head circumference reached to  $< 3\%$  at 3 years of age in both sexes. While the weight showed a decreasing trend during the treatment period, it was not significant below 3%. **Conclusion:** Therapeutic interventions lead to children having normal physical development in terms of height, weight and head circumference, but the catch up time was earlier for head circumference and later for weight.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism, Head circumferences, Height, Weight, Neonatal Screening, Growth