

تعیین عوامل پیش‌بینی‌کننده کم‌کاری تیروئید دایم نوزادان

دکتر لادن مهران^۱، دکتر داوود خلیلی^۲، دکتر عطیه آموزگار^۱، لیلا چراغی^۱، دکتر شهین یاراحمدی^۲،
دکتر فریدون عزیزی^۱

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (۲) مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (۳) دفتر کنترل بیماری‌های غیرواگیر، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فریدون عزیزی، e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: کم‌کاری تیروئید نوزادان از علل قابل پیشگیری ابتلا به عقب‌افتادگی ذهنی می‌باشد که در ایران از شیوع بالایی برخوردار می‌باشد. با توجه به بالا بودن موارد گذرا در ایران و این که اکثر این موارد پس از حداکثر ۶-۴ ماه بهبود می‌یابند، تعیین عوامل موثر در افتراق زودتر موارد دایم از گذرا حایز اهمیت است. مواد و روش‌ها: در قالب مطالعه کوهورت گذشته‌نگر، داده‌های کلیه نوزادان زنده متولد شده از ۱۵ استان منتخب در سال ۱۳۹۰ که در لیست ملی مراکز غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان ثبت شده‌اند، وارد مطالعه شدند. داده‌های این مطالعه، داده‌های تجمعی هستند که بصورت معمول در قالب برنامه کشوری غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان جمع‌آوری شده‌اند. یافته‌ها: کم‌کاری مادرزادی دایم در ۵۹۸ نوزاد (۵۷/۱ درصد) و کم‌کاری مادرزادی گذرا در ۴۴۹ نوزاد (۴۲/۹ درصد) تشخیص داده شد. بر اساس نتایج آنالیز منحنی راک، مقادیر TSH سرمی بیش از ۲۰ میکرویونیت در لیتر، با حساسیت ۷۵/۲ درصد و ویژگی ۸۲ درصد پیشگویی‌کننده موارد دائم بود. مقادیر تیروکسین سرم کمتر از ۸/۲ میکروگرم بر دسی‌لیتر نیز با حساسیت ۷۲/۱ درصد و ویژگی ۶۴ درصد، پیشگویی‌کننده موارد دائم بود. به ترتیب اهمیت، TSH آزمون تایید ویریدی ≤ 20 میکرویونیت در لیتر، T4 آزمون تایید ویریدی $\geq 8/2$ میکروگرم بر دسی‌لیتر، خویشاوندی والدین و تاریخچه خانوادگی ریسک کم‌کاری دایم تیروئید را می‌افزودند. نتیجه‌گیری: TSH و TT4 آزمون تایید تشخیص ویریدی و خویشاوندی والدین مهم‌ترین عوامل پیشگویی‌کننده موارد دایم هستند، اگر چه امکان تشخیص زودرس قطعی موارد دایم و گذرا میسر نمی‌باشد ولی شاید با انجام مطالعات بزرگ‌تر و مدل‌سازی‌های پیشرفته بتوان با حساسیت و اختصاصیت بیشتری امکان تشخیص زودتر موارد گذرا و قطع درمان طولانی‌مدت آن‌ها را میسر نمود و از استرس و نگرانی خانواده‌ها و بار مالی تحمیل شده بر فرد و جامعه کاست.

واژگان کلیدی: کم‌کاری تیروئید نوزادان، غربالگری، تشخیص، تیروتروپین، تیروکسین

دریافت مقاله: ۹۹/۲/۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۹/۵/۱۳ - پذیرش مقاله: ۹۹/۵/۱۵

مقدمه

کم‌کاری تیروئید نوزادان شایع‌ترین اختلال مادرزادی غدد درون‌ریز می‌باشد که در صورت عدم شناسایی و درمان به موقع؛ صدمات شدید و جبران‌ناپذیر به تکامل عصبی نوزاد وارد می‌کند. این اختلال در کشورهای غربی یک مورد در هر ۳ الی ۴ هزار تولد را در بر می‌گیرد^{۱-۴} ولی در برخی کشورهای خاور میانه و از جمله ایران، از هر هزار

نوزاد یکی به آن مبتلا می‌شود.^{۵،۶} این تفاوت ناشی از تفاوت نژاد، روش انجام غربالگری، فاکتورهای محیطی (مانند وضعیت ید منطقه و مشخصات تولد و بارداری) می‌باشد.^{۶-۸} غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان امکان تشخیص و درمان به موقع موارد ابتلا را میسر ساخته و مانع از ایجاد عقب‌افتادگی ذهنی در اثر کمبود هورمون تیروئید می‌شود.^۷ پی‌گیری نوزادان تشخیص داده شده تا سن سه سالگی با قطع آزمایشی لووتیروکسین باعث تمایز دادن بین کم‌کاری

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

نوزادان زنده متولد شده در سال ۱۳۹۰ در استان‌های منتخب که در طرح کشوری غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان شرکت کرده و به مراکز غربالگری نوزادان مراجعه کرده‌اند و در لیست ملی مراکز غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان ثبت شده‌اند، جمعیت مورد مطالعه را تشکیل دادند. نوزادان با مشکلات مادرزادی یا بیماری‌های جدی دیگرار مطالعه خارج شدند. در این بررسی، کشور به ۵ منطقه شمال، جنوب، شرق، غرب و مرکز تقسیم شد. از بین استان‌های هر منطقه با استفاده از جدول اعداد تصادفی ۲ استان انتخاب گردید. از بین ۳۰ استان در کل کشور با استفاده از جدول اعداد تصادفی ۱۵ استان از ۵ منطقه جغرافیایی انتخاب شدند. از ۱۵ استان انتخابی، ۱۷ ناحیه تحت پوشش دانشگاه‌های علوم پزشکی انتخاب و وارد مطالعه شدند، شامل جیرفت، زابل، زنجان، سبزوار، سمنان، کرمان، شهید بهشتی، گناباد، لرستان، هرمزگان، مرکزی، البرز، بیرجند، کردستان، گلستان، اردبیل و بجنورد. نمونه‌گیری در دانشگاه‌های انتخاب شده به روش سرشماری از لیست کشوری مراکز غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان انجام گرفت. از ۵۰۱۷۲۶ تولد زنده در سال ۱۳۹۰، ۱۰۸۵ نوزاد تازه متولد شده به عنوان کم‌کاری تیروئید نوزادان تایید شده و برای مدت ۳ سال پی‌گیری شدند. ۳۰ نوزاد به دلیل از دست رفتن در طول پی‌گیری و ۸ نوزاد را به دلیل مرگ غیر منتظره از مطالعه خارج گردیدند و در مجموع ۱۰۴۷ نوزاد وارد مطالعه شدند.

برنامه غربالگری نوزادان ایران در سال ۱۳۸۵ در سراسر کشور آغاز شد و توسط وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی در سیستم بهداشتی کشور با هدف شناسایی زود هنگام نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی و مداخله به موقع به منظور کاهش ناتوانی‌های عصبی و بهبود کیفیت زندگی آن‌ها، ادغام شد.^{۲۰} در این برنامه اطلاعات مربوط به تاریخ تولد، نوع زایمان، جنسیت، نسبت خویشاوندی والدین، سابقه خانوادگی بیماری‌های تیروئید، تاریخ نمونه‌گیری و نتایج آزمایشگاهی توسط کارشناسان مسئول بطور روتین از زمان تولد تا آخرین ویزیت در سه سالگی جمع‌آوری و در فرم‌هایی که قبلاً توسط وزارت بهداشت تهیه شده، ثبت شده‌اند. داده‌ها از هر منطقه دانشگاهی جمع‌آوری و به

تیروئید دائم و گذرا می‌شود. کم‌کاری گذرا (TCH) به بالا بودن هورمون محرک تیروئید (TSH)ⁱⁱ در زمان غربالگری و TSH سرم در زمان فراخوان در هفته دوم و سوم تولد اطلاق می‌شود. در این موارد، بعد از قطع لووتیروکسین در سن ۳ سالگی سطح TSH سرم نرمال می‌شود و نیاز به ادامه درمان نمی‌باشد. در کم‌کاری تیروئید دائم (PCH)ⁱⁱⁱ مقادیر TSH در زمان غربالگری، فراخوان و قطع لووتیروکسین در سه سالگی، بالا می‌باشد و نیاز به درمان مادام‌العمر با لووتیروکسین دارد.^{۸،۹}

در سال‌های اخیر، افزایش قابل توجهی در میزان بروز CH گزارش شده^{۱۲-۱۱} که عمدتاً با تغییرات حاصل در استراتژی‌های غربالگری و معرفی تست بسیار حساس TSH، که منجر به اتخاذ نقاط برش پایین‌تر در برنامه‌های غربالگری شده است، توجیه شده‌اند.^{۱۳} این استراتژی‌ها همراه با تغییرات در الگوهای جمعیت‌شناختی به علت روند مهاجرت^{۱۴} و افزایش میزان زایمان زودرس^{۱۵،۱۶} و بارداری‌های متعدد،^{۱۷} منجر به تشخیص بیشتر موارد گذرا شده است به طوری که شیوع موارد گذرا در سال‌های اخیر از ۱۷ درصد تا ۶۲ درصد گزارش شده است.^{۱۸،۱۹} موارد گذرای هیپوتیروئیدی معمولاً ۶-۹ ماه پس از تولد بهبود پیدا می‌کنند و نیاز به درمان طولانی‌مدت ندارند. پاتوژنز CH گذرا به علت شرایط ژنتیکی و محیطی از جمله محور هیپوفیز-تیروئید نابالغ در نوزاد نارس، مواجهه مادر با مواد گواتروژن و یا داروهای ضد تیروئید، آنتی‌بادی‌های مسدودکننده گیرنده TSH، کمبود ید یا قرار گرفتن در معرض مقادیر بالای ید در دوران پری‌ناتال می‌باشد.^۹

علاوه بر این، با توجه به بالا بودن موارد گذرا در ایران نسبت به سایر نقاط جهان و اینکه اکثر این موارد پس از مدت حداکثر ۶ ماه بهبود می‌یابند، تعیین عوامل موثر در افتراق زود هنگام موارد دایم از گذرا حایز اهمیت است، چرا که منجر به حذف درمان بی‌مورد شده و بار روانی و هزینه‌های فردی و اجتماعی را می‌کاهد. لذا در این مطالعه قصد داریم نقطه برش مناسب هورمون‌های تیروئیدی برای پیشگویی موارد دایم و گذرا را محاسبه نماییم و نقش دیگر عوامل احتمالی موثر بر احتمال دایم بودن کم‌کاری را نیز بررسی نماییم.

i - Transient Congenital Hypothyroidism

ii - Thyroid Stimulating Hormone

iii - Permanent Congenital Hypothyroidism

موسسه تحقیقات علوم غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی ارسال شده است.

در مرحله اول کارشناسان طرح شروع به جمع آوری اطلاعات نمونه‌ها با توجه به فرم‌های موجود در مراکز اختصاصی غربالگری وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی استان‌های منتخب نموده‌اند. در صورت عدم وجود داده‌های ثبت شده پس از مراحل تشخیص اولیه، با توجه به دسترسی به آدرس و تلفن افراد، سعی در پیدا کردن موارد تشخیص داده شده گردید. با موارد یافت شده تماس تلفنی برقرار شد و در مورد نحوه پی‌گیری درمان و بقیه متغیرها از افراد سوال گردید. در صورتی که در سه سالگی لووتیروکسین قطع شده بود، بسته به اینکه آیا هنوز تحت درمان هستند و یا خیر، نتیجه تشخیص کم کاری دائم و گذرا داده شد.

داده‌های این مطالعه، داده‌های تجمعی هستند که بصورت متداول در قالب برنامه کشوری غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان جمع آوری شده‌اند. نتایج آزمایشات از بالغ بر ۱۰۰ مرکز غربالگری در کل کشور استخراج شده است. اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در برنامه کشوری کم کاری تیروئید نوزادی از قرار زیر می‌باشد:

اندازه‌گیری TSH در آزمون غربالگری با روش الیزا با کیت‌های شرکت ایران پاتن علم انجام گرفته است. نمونه‌های سرمی TSH و هورمون تیروئید (T4)، با استفاده از روش‌های ایرما و رادیوایمونواسی با کیت‌های تشخیصی شرکت کاوشیار اندازه‌گیری شده است. داده‌های مربوط به نوزادان مبتلا که در سال ۱۳۹۰ متولد شده‌اند، با استفاده از فرم‌های اطلاعاتی که در برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان وجود دارد، توسط مسئول مربوطه استخراج گردید. از داده‌های جدول مراقبت بیماران استفاده و مقادیر هورمون‌ها و تشخیص نهایی نوزادان در صورتی که درمان لووتیروکسین قطع شده باشد و ارزیابی مجدد TSH و TT4 انجام گرفته باشد و تشخیص موارد دائم و گذرا تایید شده باشد ثبت گردید. کد کمیته اخلاق طرح IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1396.440 می‌باشد.

تعاریف

کم کاری مادرزادی تیروئید یا کم کاری تیروئید نوزادان بیماری است که در آن به دلایل مختلف بدن از اثر هورمون‌های تیروئید محروم مانده است.^{۱،۲} هیپوتیروئیدی

گذرا نوزادانی را شامل می‌شود که تشخیص کم کاری تیروئید نوزادی بر اساس آزمایشات هورمون‌های تیروئیدی برای آنان قطعی می‌گردد و پس از قطع درمان در ۳ سالگی آزمایشات مذکور طبیعی می‌باشد. هیپوتیروئیدی دائمی نوزادانی را شامل می‌شود که تشخیص کم کاری تیروئید نوزادی بر اساس آزمایشات سرمی هورمون‌های تیروئیدی برای آنان قطعی می‌گردد و پس از قطع درمان در ۳ سالگی، مقادیر هورمون TSH بالا می‌باشد و نیاز به درمان مادام‌العمر با لووتیروکسین دارد.^{۲۱،۲۲}

آنالیز آماری

با استفاده از آنالیز منحنی راک، مناسب‌ترین حساسیت و ویژگی برای نقاط برش TSH آزمون غربالگری و مقادیر TSH و T4 آزمون تایید و ریدی در تشخیص موارد دائم کم کاری تیروئید به دست آمد. مدل رگرسیون لجستیک جهت شناسایی پیش‌بینی‌کننده‌های نوع دایم کم کاری تیروئید استفاده شد. متغیرهایی شامل $TSH \leq 20$ میکرویونیت در لیتر از نمونه پاشنه پا، TSH و ریدی ≤ 20 میکرویونیت در لیتر، $TT4 \leq 8/2$ میکروگرم بر دسی‌لیتر، جنس، وزن کم زمان تولد، نسبت خویشاوندی والدین و سابقه خانوادگی بیماری‌های تیروئیدی وارد آنالیز رگرسیون تک متغیره شدند. برای مدل نهایی از بین همه متغیرهای کاندید، زیر مجموعه‌ای از متغیرها به روش مرحله‌ای رو به جلو با معیار ورود و خروج $p < 0.05$ انتخاب شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری استاتا نسخه ۱۳ انجام گرفت.

یافته‌ها

در مجموع، ۵۰۱۷۲۶ تولد زنده در سال ۱۳۹۰ ثبت گردید که از میان آن‌ها ۴۵۲۹۱۸ نوزاد (۹۰/۳ درصد) تحت غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید قرار گرفتند. تعداد ۱۰۸۵ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید تشخیص داده شد. در تشخیص سه سالگی، در انتهای مطالعه ۵۹۸ نوزاد (۵۷/۱ درصد) دچار کم کاری مادرزادی دایم و ۴۴۹ نوزاد (۴۲/۹ درصد) دچار کم کاری مادرزادی گذرا تشخیص داده شدند. تعداد موارد دائم و گذرای بیماری بر اساس توزیع TSH آزمون غربالگری در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- درصد موارد کم‌کاری تیروئید دائم و گذرا در سال ۱۳۹۰

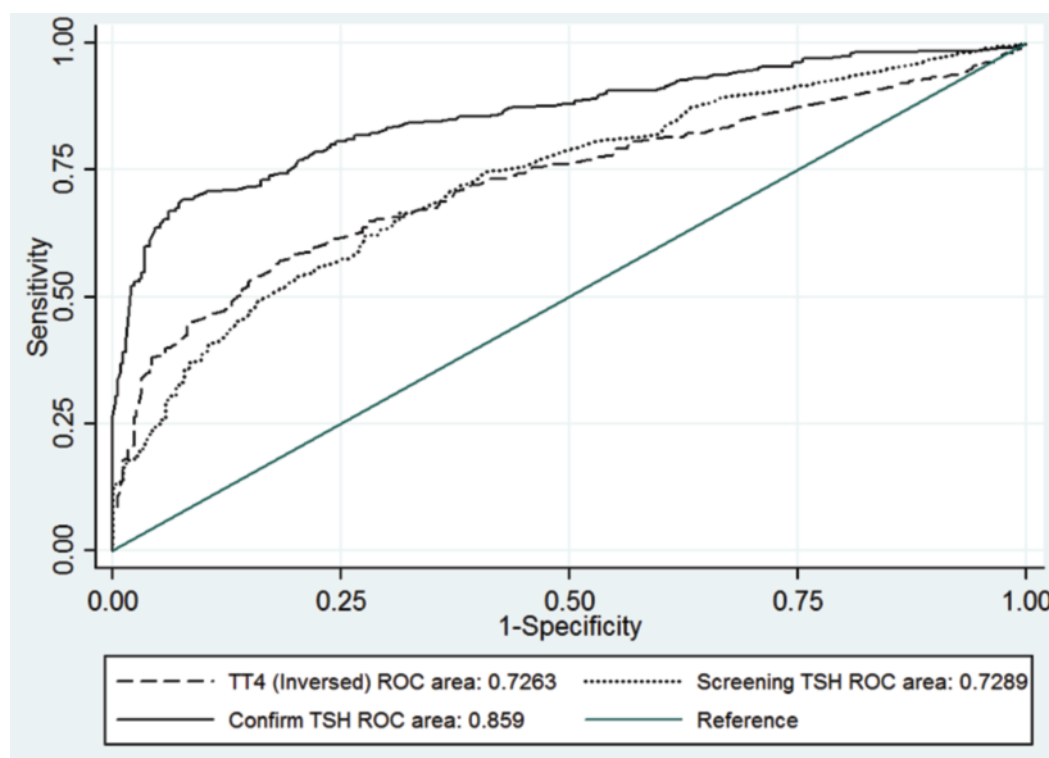
مقادیر TSH اولین آزمون غربالگری (میکرویونیت در لیتر)			نوع بیماری
≥۲۰	۱۰-۱۹/۹	۵-۹/۹	
n (%)	n (%)	n (%)	
۲۵ (۱۲/۱)	۷۶ (۳۲/۳)	۲۵۹ (۵۴/۸)	گذرا
۱۸۲ (۸۷/۹)	۱۵۹ (۶۷/۷)	۲۱۴ (۴۵/۲)	دائم

با استفاده از آنالیز منحنی راک، مناسب‌ترین حساسیت و ویژگی برای نقاط برش TSH آزمون غربالگری و مقادیر TSH و T4 آزمون تایید ویریدی در تشخیص موارد دائم کم‌کاری تیروئید به دست آمد (جدول ۲ و نمودار ۱).

جدول ۲- حساسیت و ویژگی نقاط برش برای مقادیر TSH آزمون غربالگری و TSH و T4 آزمون تایید ویریدی در تشخیص موارد دائم کم‌کاری تیروئید

متغیر	سطح زیر منحنی (%۹۵ CI)	P-Value	نقطه برش	حساسیت	ویژگی
TSH غربالگری	۰/۷۴ (۰/۷۱-۰/۷۷)	<۰/۰۰۱	۸	۶۸/۴	۶۶
TSH ویریدی	۰/۷۸ (۰/۸۴-۰/۸۹)	<۰/۰۰۱	۲۰	۷۵/۲	۸۲
T4 ویریدی	۰/۷۲ (۰/۶۹-۰/۷۶)	۰/۰۱۷	۸/۲	۷۲/۱	۶۴

مقادیر TSH بالای ۸ در آزمون غربالگری از پاشنه پا پیشگویی‌کننده نوع دائم کم‌کاری مادرزادی تیروئید با حساسیت ۶۸/۴ درصد و ویژگی ۶۶ درصد با سطح زیر منحنی ۰/۷۴ و $P<۰/۰۰۱$ بود (نمودار ۱).



نمودار ۱ - حساسیت و ویژگی مقادیر TSH آزمون غربالگری و TSH و TT4 آزمون تشخیص ویریدی در تفکیک موارد کم‌کاری مادرزادی تیروئید دائم و گذرا

اگر برای مقادیر TSH فیلتر حداقل حساسیت ۹۰ باشد با ویژگی ۳۲٪، نقطه برش ۵/۵ به دست می‌آید. اگر برای مقادیر TSH فیلتر حداقل حساسیت ۸۰ باشد با ویژگی ۴۹ درصد، نقطه برش ۶/۵ را داریم. از نظر متخصصین بالینی حد درمان TSH عدد ۱۰ می‌باشد و مقادیر TSH بالای ۱۰ میکرویونیت در لیتر در آزمون غربالگری از پاشنه پا پیشگویی‌کننده نوع دائم کم کاری مادرزادی تیروئید با حساسیت ۵۹ درصد و ویژگی ۷۶ درصد بود.

در آزمون تاییدی سرمی مقادیر TSH بالای ۲۰ پیشگویی‌کننده موارد دائم غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با حساسیت ۷۵/۲ درصد و ویژگی ۸۲ درصد با سطح زیر منحنی ۰/۸۶ و $P\text{-value} < ۰/۰۰۱$ بود. (نمودار ۱). اگر حداقل حساسیت برای TSH تاییدی ۹۰ درصد باشد با ویژگی ۴۶ درصد نقطه برش ۶/۰۹ به دست می‌آید. اگر حداقل حساسیت برای TSH تاییدی ۸۰ درصد باشد با ویژگی ۵۷ درصد نقطه برش ۷/۴ را داریم. از نظر

متخصصین بالینی حد درمان TSH عدد ۱۰ می‌باشد و در آزمون تاییدی سرمی مقادیر TSH بالای ۱۰ میکرویونیت در لیتر پیشگویی‌کننده موارد دائم غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با حساسیت ۹۴ درصد و ویژگی ۳۲ درصد بود. همچنین در آزمون تاییدی سرمی مقادیر تیروکسین (TT4) کمتر از ۸/۲ پیشگویی‌کننده موارد دائم غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با حساسیت ۷۲/۱ درصد و ویژگی ۶۴ درصد با سطح زیر منحنی ۰/۷۲ و $P < ۰/۰۰۱$ بود بود.

برای تعیین ارتباط متغیرهای مورد نظر مانند: مقادیر TSH غربالگری و مقادیر تیروکسین تام TT4 و TSH آزمون تایید ویدی، سابقه خانوادگی بیماری‌های تیروئید، نسبت خویشاوندی والدین، جنسیت و وزن تولد، با شانس کم کاری دائم تیروئید نوزادان از آنالیز Multivariate Logistic Regression استفاده شد (جدول ۳).

جدول ۳ - نسبت شانس یا احتمال کم کاری دایم تیروئید (Odds ratio) برای هر متغیر

متغیر	OR	P-Value
TSH آزمون غربالگری ≤ ۸ میکرویونیت در لیتر	۴/۳۴	$< ۰/۰۰۱$
TSH آزمون تایید ویدی ≤ ۲۰ میکرویونیت در لیتر	۱۴/۱۱	$< ۰/۰۰۱$
T4 آزمون تایید ویدی $\geq ۸/۲$ میکروگرم بر دسی لیتر	۴/۵۳	$< ۰/۰۰۱$
خویشاوندی والدین	۱/۴۹	$۰/۰۰۳$
تاریخچه خانوادگی بیماری‌های تیروئید	۱/۸۶	$۰/۰۱$
جنس	۱/۰۹	$۰/۴$
وزن تولد > ۲۵۰۰ گرم	۰/۸۷	$۰/۵$

شانس (Odds ratio) کم کاری دایم تیروئید در مدل چند متغیره در جدول ۴ و ۵ نشان داده شده است.

متغیرهایی که $P < ۰/۲$ داشتند وارد مدل رگرسیون لجیستیک چند متغیره گردیدند تا نسبت شانس کم کاری تیروئید دایم با تعدیل متغیرهای مهم به دست آید. نسبت

جدول ۴ - نسبت شانس (Odds ratio) کم کاری دایم تیروئید در مدل چند متغیره با در نظر گرفتن مقادیر TSH آزمون غربالگری

متغیر	OR	۹۵٪ CI	P-Value
TSH غربالگری ≤ ۸ میکرویونیت در لیتر	۳/۹	۲/۸-۵/۳	$< ۰/۰۰۱$
ویدی $\geq ۸/۲$ میکروگرم بر دسی لیتر T4	۴/۵	۳/۲-۶/۲	$< ۰/۰۰۱$
خویشاوندی والدین	۱/۵	۰/۰۲-۱/۵	$۰/۰۲$
تاریخچه خانوادگی بیماری‌های تیروئید	۱/۷	۰/۸-۳/۱	$۰/۱$

جدول ۵ - نسبت شانس (Odds ratio) کم‌کاری دایم تیروئید در مدل چند متغیره با در نظر گرفتن مقادیر TSH سرم

متغیر	OR	%۹۵ CI	P-value
TSH سرمی ≤ 20 میکرویونیت در لیتر	۱۱/۲	۲/۳۶-۱۱/۴	<0.001
T4 وریدی $\geq 8/2$ میکروگرم بر دسی‌لیتر	۲/۸	۱/۹-۳/۸	<0.001
خویشاوندی والدین	۱/۶	۷/۸-۱۵/۹	۰/۰۰۷
تاریخچه خانوادگی بیماری‌های تیروئید	۱/۷	۰/۹-۳/۱	۰/۰۷

از آن جا که مقادیر TSH آزمون غربالگری و آزمون تایید وریدی را به دلیل همبستگی زیاد (collinearity) نمی‌توان با هم در مدل وارد کرد به صورت مجزا وارد مدل شدند.

بحث

در بررسی TSH آزمون غربالگری ≤ 8 میکرویونیت در لیتر، TSH آزمون تایید وریدی ≥ 20 میکرویونیت در لیتر، T4 آزمون تایید وریدی $\geq 8/2$ میکروگرم بر دسی‌لیتر، خویشاوندی والدین و تاریخچه خانوادگی بیماری‌های تیروئید پیشگویی‌کننده موارد دائم غربالگری کم‌کاری مادرزادی بوده و ریسک کم‌کاری دایم تیروئید را می‌افزایند. از بین عوامل تاثیرگذار TSH آزمون تایید تشخیص، TSH آزمون غربالگری، TT4 آزمون تایید تشخیص و خویشاوندی والدین نسبت شانس بیشتری برای تشخیص موارد دایم دارند. اگرچه نقاط برش ۸ و ۲۰ به ترتیب برای مقادیر TSH در آزمون غربالگری و آزمون تایید تشخیص سرمی بهترین حساسیت و ویژگی را در تشخیص موارد دائم بیماری داشته‌اند، حساسیت و ویژگی نقطه برش ۱۰ نیز به علت اهمیت در تشخیص موارد دائم نیز بررسی گردید که به ترتیب ۵۹ درصد و ۷۶ درصد بود و این مقادیر برای آزمون تایید تشخیص سرمی به ترتیب ۹۴ درصد و ۳۲ درصد بود که این نقطه برش لزوماً حساسیت و ویژگی مناسب در تشخیص موارد دائم ندارد.

در مطالعه اصفهان^{۲۳} مقادیر TSH در انواع دائم خیلی بالاتر از گذرا بود که می‌توان نتیجه گرفت که شاید TSH غربالگری نقشی در پیشگویی دائم و گذرا بودن بیماری داشته باشد. لیکن، خلاف مطالعه‌ای در یونان،^{۲۴} میزان T4 اولیه تفاوتی بین موارد دائم و گذرا نداشت. در مطالعه سیلوا

و همکاران در برزیل TSH و T4 پیشگویی‌کننده نوع دائم یا گذرا نبود.^{۲۵}

مطالعات محدودی برای تعیین بهترین روش تمایز بین موارد دائم و گذرای هیپوتیروئیدی نوزادان انجام شده است. مسینا و همکارانش^{۲۶} در ایتالیا شیوع TCH را ۳۶/۸ درصد گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند که بیش از یک سوم نوزادان هیپوتیروئیدی نیاز به درمان طولانی مدت با لووتیروکسین دارند و در این مطالعه سطوح سرمی TSH و FT4 در تشخیص اولیه تفاوت معنی‌داری نداشت. دراوسکی و همکارانش^{۲۷} نیز شیوع TCH را ۴۵ درصد گزارش کرده‌اند و مقادیر TSH کمتر و T4 بالاتر در تشخیص و همچنین نیاز به دوز پایین لووتیروکسین در طول پی‌گیری در TCH در مقایسه با نوزادان PCH را نشان داده‌اند. آنالیز رگرسیون لجستیک نیز نشان داد که سطح اولیه TSH و دوز لووتیروکسین در سه سالگی پیش‌گویی‌کننده‌های مهم TCH می‌باشند.

همچنین در مطالعه چو و همکاران^{۲۸} مقدار TSH $< 30/5$ میلی‌یونیت در لیتر در تشخیص با حساسیت ۹۲ درصد و ویژگی ۷۵/۶ درصد و $T4 < 3/7$ میکروگرم بر دسی‌لیتر سرم با حساسیت ۹۲ درصد و ویژگی ۶۳/۴ درصد و دوز لووتیروکسین با TCH مرتبط بوده‌اند. نقاط برش TSH مشابهی توسط کنگ و همکارانش^{۲۹} نیز گزارش شده است. همچنین مقادیر نقاط برش TSH ۳۴ و ۲۸/۴ نیز در سایر مطالعات گزارش شده‌اند. همچنین مطالعه پارک و همکارانش^{۳۰} نشان داده است که حدود دو سوم افراد با کم‌کاری مادرزادی تیروئید با غده تیروئید اتوپیک ممکن است نیاز به درمان طولانی‌تر نداشته باشند و آنالیز رگرسیون لجستیک با مقادیر TSH و FT4، وزن هنگام تولد، سن حاملگی و دوز لووتیروکسین در طول پی‌گیری نشان داده است که نقطه برش ۴۰ برای TSH با حساسیت ۶۱/۹ درصد

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که TSH آزمون تایید تشخیص و ریدی، TT4 آزمون تایید تشخیص و خویشاوندی والدین نسبت شانس بیشتری برای موارد دایم دارند، اگر چه امکان تشخیص زودرس ۱۰۰٪ موارد دایم و گذرا میسر نمی‌باشد چراکه قطع اشتباه در موارد دایم می‌تواند منجر به صدمات جبران‌ناپذیر مغزی شود، ولی شاید بتوان با انجام مطالعات بزرگ‌تر و مدل‌سازی‌های پیشرفته‌تر با حساسیت و اختصاصیت بیشتری امکان تشخیص زودتر موارد دایم و قطع درمان بی‌مورد موارد گذرا که در کشور ما حدود نیمی از موارد درمان را به خود اختصاص می‌دهد را میسر نمود و با کاهش میزان پی‌گیری و درمان از استرس و نگرانی خانواده‌ها و بار هزینه‌ها مالی بر دوش فرد و جامعه کاست. در صورت تحقق و قابل‌اجرایی شدن می‌توان کارایی و اثر بخشی برنامه غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادان را با کمک به پزشکان جهت تصمیم‌گیری بهتر و موثرتر برای درمان بیماران ارتقا داد و از هزینه‌های اقتصادی ناشی از بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن کاست که در نهایت ارتقا کیفیت زندگی بیماران و خانواده آن‌ها را دربرخواهد داشت.

سپاسگزاری: از دفتر پیشگیری از بیماری‌های غیر واگیر وزارت بهداشت که داده‌های طرح کشوری غربالگری تیروئید نوزادان را در اختیار ما قرار دادند صمیمانه تشکر می‌کنیم.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد. منبع حمایت مالی در طرح وجود ندارد.

و ویژگی ۶۴/۷ درصد و $AUC = 0.636$ می‌تواند نوع گذرای بیماری را پیش‌بینی کند. رابیوسی و همکارانش^{۲۱} نیز در سال ۲۰۱۳ مطالعه‌ای را با هدف شناسایی عوامل موثر در پیش‌آگهی برای تشخیص و پی‌گیری بیماران بر روی ۸۴ کودک مبتلا به هیپوتیروئید درمان شده انجام دادند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که نارسایی نوزاد، سابقه خانوادگی گواتر یا ندول، هیپوپلازی تیروئید در تشخیص و نیاز به لووتیروکسین بالا در طول پی‌گیری عوامل اصلی خطر برای هیپوتیروئیدی دائمی هستند. هم‌چنین مطالعه‌ای توسط آگویار و همکارانش^{۲۲} با هدف شناسایی پیش‌بینی‌کننده‌های هیپوتیروئیدی نوزادی گذرا در مقابل دائمی در سال ۲۰۱۵ بر روی ۷۶ نوزاد تازه متولد شده انجام شده است. در این مطالعه گزارش شده است که جنس (مرد)، سن بالای مادر، رتینوپاتی سزارین زودرس و استفاده از ابزار تنفسی و استروئیدها عوامل خطری برای هیپوتیروئید مادرزادی گذرا هستند لازم به ذکر است، به دلیل همبستگی زیاد (collinearity) مقادیر TSH آزمون غربالگری و آزمون تایید و ریدی در این مطالعه و مطالعه دیگر در اصفهان نمی‌توان این دو را با هم در مدل چند متغیره وارد کرد و به صورت مجزا وارد مدل شدند.^{۲۳} از طرفی با توجه به اینکه مقادیر TSH آزمون غربالگری بر روی کاغذ فیلتر اعتبار کمتری از مقادیر سرمی TSH دارد و همان‌طور که از نتایج مشخص است مقادیر سرمی TSH ارزش پیش‌بینی‌کننده بیشتری دارد به نظر می‌رسد به کارگیری مدل چند متغیره با در نظرگیری مقادیر سرمی TSH اعتبار بیشتری دارد.

References

- LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
- Grüters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T, et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 974-5.
- Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-5.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-5.
- Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayat M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1201-10.
- Hall S, Hutchesson A, Kirk J. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr* 1999; 88: 212-5.
- Padilla CD, Therrell BL. Newborn screening in the Asia Pacific region. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 490-506.
- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4332-4.
- Miki K, Nose O, Miyai K, Yabuuchi H, Harada T. Transient infantile hyperthyrotrophinaemia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1177-82.
- Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Delshad H, Mehrabi Y, Amouzegar A, et al. Evaluation of the congenital hypothyroidism screening programme in Iran: a 3-year retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2019; 104: F176-F181.
- Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 268-77.
- Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kirby M, et al. Increasing incidence, but lack of seasonality, of elevated TSH levels, on newborn screening,

- in the North of England. *J Thyroid Res* 2010; 2010: 101948.
13. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
14. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics* 2010; 125: S37-S47.
15. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 627-31.
16. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 155-9.
17. 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: 3141-7.
18. Persani L. Congenital hypothyroidism with gland in situ is more frequent than previously thought. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 18.
19. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80-103.
20. Mehran L, Yarahmadi S, Khalili D, Hedayati M, Amouzegar A, Mousapour P, et al. Audit of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in 15 Provinces of Iran. *Arch Iran Med* 2019; 22: 310-7.
21. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84.
22. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80-103.
23. 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.
24. Kempers M, Lanting C, Van Heijst A, Van Trotsenburg A, Wiedijk B, De Vijlder J, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3370-6.
25. Silva LO, Dias V, Silva IN, Chagas AJ. Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49: 521-8.
26. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 159-64.
27. Zdravetska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect* 2018; 7: 278-85.
28. Cho MS, Cho GS, Park SH, Jung MH, Suh BK, Koh DG. Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 141-5.
29. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 442-8.
30. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010; 125: S54-S63.
31. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1395-402.
32. Aguiar L, Garb J, Reiter E, Visintainer P, Singh R, Allen H, et al. Can One Predict Resolution of Neonatal Hyperthyrotropinemia? *J Pediatr* 2016; 174: 71-77.e1.
33. Ayyad AH, Ghasemi M, Hashemipour M, Mehrabi Koshki A, Hovsepian S, Afshari M. The Relation between Serum and Filter Paper thyroid-Stimulating Hormone Levels in Neonates with Congenital Hypothyroidism. *Journal of Isfahan Medical School* 2012; 30: 1-9. [Farsi]

Original Article

Determining the Prognostic Factors of Permanent Congenital Hypothyroidism

Mehran L¹, Khalili D², Amouzegar A¹, Cheraghi L¹, Yarahmadi Sh³, Azizi F¹

¹Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran, ²Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Endocrinology and Metabolic Office, Center for Disease Control, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, I.R. Iran

e-mail:azizi@endocrine.ac.ir

Received: 20/04/2020, Accepted: 05/08/2020

Abstract

Introduction: Neonatal hypothyroidism, a preventable cause of mental retardation, has a high prevalence in Iran. Considering the high prevalence of the transient form of this disease, which recovers within 4-6 months after birth, it is important to determine factors that can differentiate between permanent and transient hypothyroidism in Iran. **Materials and Methods:** In this retrospective cohort study, neonates born in 15 selected provinces of Iran in 2011 were included. The evaluated information in this study included cumulative data, routinely collected in the national screening program for congenital hypothyroidism. **Results:** A total of 598 (57.1%) infants were diagnosed with permanent congenital hypothyroidism, and 449 (42.9%) infants were diagnosed with transient congenital hypothyroidism. Based on the ROC curve analysis, serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels above 20 mU/L predicted permanent cases with 75.2% sensitivity and 82% specificity. Also, serum thyroxine (T4) levels below 8.2 µg/dL predicted permanent cases with sensitivity of 72.1% and specificity of 64%. Overall, a serum TSH level ≥20 mU/L, a serum T4 level ≤8.2 µg/dL, parental consanguinity, and family history of thyroid diseases increased the risk of permanent hypothyroidism, respectively. **Conclusion:** The serum levels of T4 and TSH are the most important prognostic factors for the prediction of permanent congenital hypothyroidism. Although it is not possible to make a definitive early diagnosis, we may be able to differentiate the transient form more quickly, with greater sensitivity and specificity, by conducting larger studies and advanced modeling; this would help medical teams discontinue long-term treatments for transient cases and reduce the financial and emotional burdens on families.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Screening, Management, TSH, Thyroxine