

## ارزیابی تاثیر عوامل تشخیصی و درمانی بر رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید: یک مطالعه طولی آینده‌نگر

دکتر مهین هاشمی‌پور<sup>۱</sup>، زهرا حیدری<sup>۲</sup>، دکتر آوات فیضی<sup>۳</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>۴</sup>

۱) مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ۲) گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ۳) گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ۴) گروه داخلی، فوق تخصص غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دکتر آوات فیضی؛  
e-mail: awat\_feiz@hlth.mui.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** تاکنون در ایران، مطالعه‌ای جهت بررسی عوامل موثر بر رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید انجام نگرفته است. با توجه به شیوع بالای این بیماری در ایران، به خصوص شهر اصفهان، انجام مطالعه‌ای با هدف بررسی تاثیر عوامل تشخیصی و درمانی مرتبط با رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید الزامی است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر، ۷۶۰ کودک (متولدین سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۸) که توسط برنامه‌ی غربالگری نوزادی در شهر اصفهان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید تشخیص داده شدند و به مدت حداقل یک و حداکثر ۵ سال پی‌گیری شده بودند، وارد مطالعه شدند. متغیرهای قد، وزن و دور سر این کودکان در طول مدت پی‌گیری و در مقاطع زمانی متوالی اندازه‌گیری شدند. عوامل تشخیصی و درمانی شامل هورمون محرکه تیروئید (TSH) و تیروکسین (T4) در زمان تشخیص و پس از آغاز درمان، سن آغاز درمان، دوز اولیه لووتیروکسین (LT4) و سن نرمال شدن TSH و T4 بود. از رگرسیون چندکی برای داده‌های طولی به منظور بررسی اثر عوامل اصلی مرتبط با رشد استفاده شد. **یافته‌ها:** روند طولی رشد در قد و وزن به طور معنی‌داری با سن آغاز درمان و دوز اولیه‌ی درمان ارتباط داشت ( $P < 0/01$ )، در حالی‌که محیط دور سر فقط با دوز آغازین درمان به طور معنی‌داری در رابطه بود ( $P < 0/05$ ). رشد وزن و محیط دور سر تحت تاثیر غلظت TSH سرم در هنگام تشخیص قرار داشتند. سن نرمال شدن T4 نیز اثر معنی‌داری در برخی از صدک‌های توزیع وزن ( $P < 0/05$ )، قد ( $P < 0/01$ ) و محیط دور سر ( $P < 0/01$ ) داشت. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که دوز اولیه‌ی درمان و سن آغاز درمان عوامل مهم‌تری برای پیش‌بینی وضعیت رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید باشند. این نتایج پیشنهاد می‌دهند تجویز LT4 در زمان و دوز مناسب ممکن است در بهبود رشد این کودکان تاثیر بسزایی داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** کم کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری نوزادی، رشد، قد، وزن، دور سر، رگرسیون چندکی برای داده‌های طولی

دریافت مقاله: ۹۴/۵/۲۵ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۷/۱۱ - پذیرش مقاله: ۹۴/۷/۱۲

### مقدمه

عوامل متعددی مانند روش غربالگری، جنسیت، وزن هنگام تولد، قومیت، سن، ازدواج فامیلی، نوع زایمان و رتبه‌ی تولد کودک در خانواده تغییر می‌کند.<sup>۴</sup> از هر ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد زنده در کشورهای با مصرف ید کافی، یک مورد از این بیماری اتفاق می‌افتد.<sup>۵،۶</sup> شیوع این بیماری در ایران به میزان ۱/۷ در گیلان، ۱ تا ۳/۴ در کرمان، ۱/۵ در آذربایجان شرقی، ۲/۴۲ در کردستان، ۲/۲۴ در قزوین، ۳/۴۶ در یزد، ۱/۲ در

کم کاری مادرزادی تیروئید (CH<sup>I</sup>)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز و یکی از علل اصلی و قابل پیشگیری ناتوانی‌های ذهنی و اختلالات رشد جسمی در نوزادان تازه متولد شده می‌باشد<sup>۱-۳</sup> و شیوع آن بسته به

لووتیروکسین (LT4) در درمان این اختلال می‌تواند موجب تسریع رشد کودکان مبتلا به آن گردد.<sup>۲۷،۲۸</sup>

پژوهش‌های اندکی در زمینه رشد کودکان مبتلا به CH و عوامل مرتبط با آن در ایران طراحی و اجرا شده‌اند و بیشتر به ارزیابی اختلالات ذهنی این بیماران پرداخته‌اند.<sup>۴،۲۹</sup> با توجه به این که مشکلات جسمی ناشی از این بیماری به اندازه‌ی ناتوانی‌های ذهنی حاصل از آن حایز اهمیت می‌باشند و زندگی این کودکان را در آینده تحت تاثیر قرار می‌دهند و همچنین در نظر گرفتن شیوع بالای این بیماری در ایران و به ویژه در اصفهان، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تاثیر عوامل تشخیصی و درمانی بر وضعیت رشد بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید طراحی و اجرا گردید. این مطالعه برای اولین بار در ایران با استفاده از مدل رگرسیون چندکی برای داده‌های طولی انجام گرفته است، که می‌تواند تصویر جامع‌تری از تاثیر پیش‌بین‌های مختلف بر قد، وزن و محیط دور سر بیماران مبتلا به CH را ارائه کند.

## مواد و روش‌ها

### نوع مطالعه و شرکت‌کنندگان

مطالعه‌ی حاضر از نوع 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، اطلاعات کودکان متولد سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۸ مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید مراجعه کننده به مرکز صدیقیه‌ی طاهره‌ی اصفهان، که از راه برنامه‌ی غربالگری نوزادی شناسایی شده و تحت درمان قرار گرفته بودند، جمع‌آوری گردید. روش نمونه‌گیری، به صورت در دسترس (ساده) بود. معیار ورود به مطالعه، ابتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید بود که از طریق برنامه‌ی غربالگری نوزادی شناسایی شده بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا هم‌زمان به CH و بیماری یا عوارض دیگری نظیر نارسایی، تاخیر رشد داخل رحمی<sup>v</sup>، مشکلات ژنتیکی مانند سندرم داون یا آنومالی شدید، همچنین فقدان اطلاعات لازم در مورد متغیرهای اصلی پژوهش مانند نامشخص بودن جنسیت، سن و شاخص‌های تن‌سنجی و یا خطای فاحش در اندازه‌گیری. در مجموع، اطلاعات مربوط به ۹۲۴ کودک مبتلا به CH جمع‌آوری شد که با لحاظ معیارهای

تربت حیدریه، ۱/۸ در خراسان جنوبی، ۱/۶ در مازندران، ۲/۷ (سال ۲۰۰۲) و ۱/۳۴ (سال ۲۰۰۹) در اصفهان در هر هزار تولد زنده گزارش شده است.<sup>۷-۱۸</sup>

بیشتر نوزادان مبتلا به CH در هنگام تولد دارای وضعیت طبیعی هستند و هیچ علامتی از بیماری را در خود نشان نمی‌دهند؛ این در حالی است که مطالعاتی که در زمینه پیگیری این بیماران انجام گرفته است نشان می‌دهند که تاخیر در تشخیص و درمان این بیماری ممکن است علاوه بر عوارض عصبی شناخته شده‌ای مانند عقب‌ماندگی ذهنی، هماهنگی حرکتی ضعیف، عدم تعادل، انحراف چشم و مشکلات یادگیری، عواقبی مانند الگوی رشد ناقص و کوتاه قدی دائمی را نیز در پی داشته باشد.<sup>۳۰</sup> از این رو سال‌هاست که برنامه غربالگری CH در بسیاری از کشورها، از جمله ایران، با هدف تشخیص و درمان هرچه سریع‌تر این بیماری انجام می‌گیرد.<sup>۱۹</sup> از سال ۲۰۰۲ نیز در شهر اصفهان، برنامه‌ی غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید به عنوان یک مطالعه مقدماتی آغاز شد. به دلیل شیوع بالای این اختلال در این منطقه، این برنامه به عنوان یک برنامه‌ی غربالگری در سراسر ایران اقتباس شده و تا به حال نیز ادامه یافته است.<sup>۴،۹</sup>

مطالعات مختلفی در زمینه‌ی بررسی وضعیت رشد کودکان مبتلا به CH و عوامل مرتبط با آن انجام شده است، اما نتایج حاصل از آن‌ها بسیار متفاوت و بحث برانگیز بوده است. برخی نشان داده‌اند که این کودکان دارای تاخیر رشد هستند، اما درمان به موقع و زودهنگام این بیماران منجر به رشد طبیعی آنان خواهد شد. این در حالی است که برخی دیگر از مطالعات، هیچ‌گونه تفاوتی را از لحاظ رشد این کودکان با سایر کودکان طبیعی گزارش نکرده‌اند.<sup>۲۰-۲۴</sup> اعتقاد برخی از محققان این است که عوامل بسیاری از جمله سن آغاز درمان، میزان دوز درمانی استفاده شده، سن نرمال شدن هورمون محرکه تیروئید<sup>i</sup> (TSH) و شدت این اختلال ممکن است بر وضعیت رشد کودکان مبتلا به CH تاثیر بگذارند.<sup>۲۵،۲۶</sup> برای نمونه می‌توان به پژوهش انجام گرفته توسط گرت<sup>ii</sup> اشاره نمود که مویید همین مطلب است.<sup>۲۶</sup> همچنین نتایج حاصل از مطالعه‌ی هیردال<sup>iii</sup> و همکارانش و پژوهش بروک<sup>iv</sup> نشان می‌دهند که استفاده از دوز اولیه و

i - Thyroid Stimulating Hormone

ii- Grant

iii - Heyerdahl

iv-Brook

v - Intrauterine Growth Retardation (IUGR)

لیتر بود. اساس فراخوان در نوزادان رسیده و با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم، سطح T4 کمتر از ۶/۵ میکروگرم در صد میلی‌لیتر و یا TSH بالاتر یا مساوی ۲۰ میلی واحد بین‌المللی در لیتر بود. در نوزادان نارس، فراخوان بر اساس TSH بالا نسبت به سن نوزاد و یا T4 پائین نسبت به وزن نوزاد انجام گردید. سپس فراخوان مجدد برای نوزادانی با سطح TSH بالاتر از ۱۰ میلی واحد بین‌المللی در لیتر انجام شد. در پایان کودکانی که سطوح T4 و TSH غیر طبیعی داشتند، یعنی در اندازه‌گیری دوم آن‌ها بین روزهای ۷ تا ۲۸ سطح TSH بالاتر از ۱۰ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر یا سطح T4 کمتر از ۶/۵ میکروگرم در صد میلی‌لیتر بود، به عنوان بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید تشخیص داده شدند. در نوزادان نارس و رسیده، علاوه بر توجه به TSH، در صورتی که T4 متناسب با وزن نوزاد پائین بود، آزمایش‌های تکمیلی T3RU<sup>iv</sup> و FTI<sup>v</sup> انجام می‌شد و نتایج غیر طبیعی مشخص می‌شدند. به محض اینکه بیماری نوزادان تشخیص داده می‌شد، در بازه ۱۵ تا ۳۰ روز با LT4 با یک دوز واحد ۱۰-۱۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز تحت درمان قرار می‌گرفتند و به طور منظم پی‌گیری می‌شدند. موارد دایمی و گذرای کم کاری مادرزادی تیروئید در سن سه سالگی با اندازه‌گیری غلظت‌های TSH و T4 چهار هفته پس از اتمام درمان LT4 تعیین شدند. کودکانی با سطح TSH نرمال (کمتر از ۱۰ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر) به عنوان موارد گذرا و بیمارانی با سطوح TSH افزایش‌یافته (بیش از ۱۰ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر) و سطوح T4 کاهش‌یافته (کمتر از ۶/۵ میکروگرم در صد میلی‌لیتر) به عنوان موارد دایمی در نظر گرفته شدند. مداخلات درمانی برای کودکانی که بیماری دایمی در آن‌ها تشخیص داده می‌شد، ادامه پیدا می‌کرد. جزئیات بیشتر در مورد معیارهای تشخیصی این برنامه غربالگری را می‌توان در مطالعات دیگر مشاهده نمود.<sup>۴،۹</sup>

#### اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی و سایر متغیرها

در هر یک از مقاطع زمانی پی‌گیری، علاوه بر ارزیابی تست‌های عملکرد تیروئید، رشد فیزیکی کودک مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید از طریق اندازه‌گیری قد، وزن و محیط دور سر انجام می‌شد. طول درازکش تا سن دو سالگی (قبل از راه رفتن)، سپس قد ایستاده، بدون کفش با استفاده از یک متر نواری در مقابل یک دیوار با دقت ۱۰ میلی‌متر

خروج، ۷۶۰ کودک مورد مطالعه قرار گرفتند. کودکان مبتلا به CH (با ترکیب سنی-جنسی مختلف) از زمان تشخیص بیماری پی‌گیری شدند، به طوری که نقطه‌ی ورود هر یک از بیماران به مطالعه با دیگری متفاوت بود. هورمون‌های تیروئید در کودکان کوچک‌تر از یک سال، هر ۳-۴ ماه یک بار و در کودکان بزرگ‌تر از یک سال، هر ۴-۶ ماه یک بار اندازه‌گیری شده بودند، به نحوی که در سال اول تولد، چهار اندازه از هر متغیر و از سال دوم تا سال پنجم، دو اندازه از مقادیر متغیرهای تحت بررسی برای هر کودک در پرونده پزشکی آن‌ها ثبت شده بود. از بین این کودکان ۶۵ نفر متولد ۱۳۸۱، ۹۶ نفر متولد ۱۳۸۲، ۸۴ نفر متولد ۱۳۸۳، ۷۸ نفر متولد ۱۳۸۴، ۱۱۳ نفر متولد ۱۳۸۵، ۱۲۳ نفر متولد ۱۳۸۶، ۱۱۱ نفر متولد ۱۳۸۷ و ۹۰ نفر متولد سال ۱۳۸۸ بودند. در پژوهش حاضر، مدت زمان پی‌گیری برای افراد تحت بررسی، بسته به سال تولد آن‌ها، حداقل یک و حداکثر ۵ سال در نظر گرفته شد. پروتکل این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد طرح ۲۹۰۲۱۷ به تصویب رسید.

#### اندازه‌گیری‌ها

##### برنامه‌ی غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید اصفهان

در این برنامه، که در خرداد ۱۳۸۱ آغاز شد، کلیه نوزادان ارجاع شده از ۱۷ بیمارستان و زایشگاه مختلف شهر اصفهان (خصوصی-دولتی) به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های خون وریدی نوزادان در روزهای ۳ تا ۷ پس از تولد، توسط پرستاران کارآموده گرفته می‌شد و نتایج آزمایش‌ها به همراه فرم اطلاعاتی مربوط به خصوصیات نوزاد، سن حاملگی، جنس، شاخص‌های تن‌سنجی و تاریخ تولد توسط پزشک فوق تخصص غدد و پزشک عمومی همکار طرح بررسی و موارد نیازمند فراخوان تعیین می‌گردیدند. غلظت‌های سرمی تیروکسین<sup>i</sup> (T4) و TSH به ترتیب توسط روش‌های RIA<sup>ii</sup> و IRMA<sup>iii</sup> با استفاده از کیت‌های شرکت کاوشیار اندازه‌گیری شدند و آزمایش‌ها توسط گاما کانتر مرکز تحقیقات غدد (دستگاه Berthold-IB 2111-12) انجام گرفت. حساسیت آزمایشات T4 و TSH به ترتیب ۰/۲۸ میکروگرم در صد میلی‌لیتر و ۰/۰۵ میلی واحد بین‌المللی در

i -Thyroxine

ii-Radioimmunoassay (RIA)

iii-Immunoradiometric Assay (IRMA)

iv-T3 Resin Uptake (T3RU)

v- Free T4 Index (FTI)

متغیرهای مذکور با رشد کودکان ارائه خواهد شد. علاوه بر آن، این روش به فرضیات توزیعی کمتری نیاز دارد و ساختار طولی داده‌ها را نیز لحاظ می‌کند.<sup>۲۱،۲۲</sup> در پژوهش حاضر، مدل رگرسیون چندکی به منظور برآورد اثر عوامل مختلف بر توزیع "قد، وزن و محیط دور سر" کودکان مبتلا به CH مورد استفاده قرار گرفت. از صدک‌های ۳، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۹۷ برای هر متغیر پاسخ استفاده شد. به منظور برآورد پارامترها، از نرم‌افزار آماری R ورژن ۳/۲ استفاده شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه‌ی طولی، ۷۶۰ بیمار، شامل ۳۴۵ دختر و ۴۱۵ پسر مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات بیشتری در مورد ابعاد مختلف رشد کودکان بررسی شده در پژوهش حاضر، در مقالات دیگری منتشر شده است.<sup>۲۳،۲۴</sup> جدول‌های ۱ تا ۳ به ترتیب برآوردهای حاصل از مدل رگرسیون چندکی برای ارزیابی تاثیر پیش‌بین‌های مختلف برای صدک‌های ۳، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۹۷ قد، وزن و محیط دور سر کودکان مبتلا به CH را نشان می‌دهند.

ارتباط بین سن و قد، وزن و محیط دور سر پایه با هر سه متغیر پاسخ به میزان زیادی مثبت و معنی‌دار بود ( $p < 0/01$ ). همچنین، در تمامی صدک‌ها، قد، وزن و دور سر پسران به طور معنی‌داری از دختران بالاتر بود ( $p < 0/01$ ). برآوردهای حاصل از رگرسیون چندکی نشان دادند که "دوز آغازین درمان" اثرات به شدت مثبت و معنی‌داری بر توزیع قد، وزن و محیط دور سر بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید داشت ( $p < 0/01$ ). به عبارت دیگر، نتایج حاصل نشان دادند که قد، وزن و محیط دور سر بیمارانی که دوز اولیه درمان آن‌ها بزرگتر یا مساوی با ۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز بود، به طور معنی‌داری بزرگتر از بیمارانی بود که دوز اولیه‌ی درمان آن‌ها کمتر از ۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز بود ( $p < 0/01$ ). بزرگی این اثر، زمانی که از صدک‌های پایین‌تر به سمت صدک‌های بالایی توزیع محیط دور سر حرکت می‌کردیم، افزایش می‌یافت.

اندازه‌گیری شد. وزن بیماران با تقریب ۱۰ گرم با استفاده از یک ترازوی الکترونیکی که بر روی یک زمین مسطح قرار داده شده بود، اندازه‌گیری شد. وزن کودکان، بدون حرکت و در حالی که لباس‌های سبک بر تن داشتند، اندازه‌گیری شد. محیط دور سر با استفاده از یک متر نواری بدون قابلیت ارتجاعی و با دقت ۱۰ میلی‌متر اندازه‌گیری شد. در هر زمان پی‌گیری، تمام این شاخص‌ها با استفاده از مقیاس یکسانی اندازه‌گیری شدند. اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی، توسط یک فوق تخصص غدد و یک پرستار کارآموده در هر ویزیت به دست می‌آمدند.

سایر عوامل بررسی شده عبارت بودند از: غلظت سرمی TSH و T4 در زمان تشخیص و پس از آغاز درمان، سن آغاز درمان (با دو رده‌ی ۳۰ روز یا کمتر و بیش از ۳۰ روز)، دوز اولیه‌ی LT4 (با دو رده‌ی کمتر از ۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز و بیشتر یا مساوی ۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز)، اولین سن نرمال شدن TSH و T4 (بر حسب ماه) و شاخص‌های تن‌سنجی در بدو تولد (متغیرهای پایه).

### تجزیه و تحلیل آماری

در مطالعات طولی، هر آزمودنی در طی زمان به طور مکرر مورد سنجش و اندازه‌گیری قرار می‌گیرد. هدف اصلی اکثر این مطالعات، مشخص نمودن تغییرات متغیر پاسخ در طی زمان و ارزیابی عواملی است که بر این تغییرات تاثیر می‌گذارند. هنگام ارزیابی این تاثیرات، باید تغییرپذیری درون فردی ناشی از اندازه‌گیری‌های مکرر یک آزمودنی به منظور جلوگیری از سوگیری برآورد پارامترها، لحاظ شود.<sup>۲۰</sup> در مطالعه‌ی حاضر، از روش آماری پیشرفته رگرسیون چندکی برای داده‌های طولی، به منظور بررسی اثر عوامل اصلی بر الگوی رشد کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید، استفاده شده در رگرسیون چندکی، بر خلاف رگرسیون خطی که اثر متغیرهای مستقل را روی میانگین متغیر پاسخ ارزیابی می‌کند، این امکان را برای پژوهش‌گر فراهم می‌کند که در طیفی از مقادیر (چندک‌های مختلف)، اثر متغیرهای پیش‌بین روی متغیر پاسخ به طور جداگانه ارزیابی شود. بنابراین این روش آماری، در پژوهش حاضر مشخص می‌کند که چگونه ویژگی‌های (عوامل تشخیصی و درمانی) مختلف کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید، رشد (شاخص‌های تن‌سنجی) آن‌ها را در چندک‌های مختلف تحت تاثیر قرار می‌دهد. بدین ترتیب، تصویر کامل‌تری از ارتباط

جدول ۱- برآوردهای رگرسیون چندکی برای قد (سانتی متر) بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید

		صدک												متغیرهای پیش بین	
		۹۷		۹۰		۷۵		۵۰		۲۵		۱۰			۳
t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد
*۵۳/۵۷	۰/۹۸	*۶۵/۶۳	۰/۹۶	*۷۵/۸۲	۰/۹۳	*۸۹/۹۲	۰/۹۰	*۱۰۰/۲۴	۰/۸۹	*۹۳/۸۴	۰/۸۹	*۷۱/۶۱	۰/۹۰	سن	
*۵/۱۵	۰/۳۰	*۹/۰۱	۰/۳۷	*۹/۷۰	۰/۳۴	*۱۰/۹۸	۰/۳۴	*۱۲/۰۷	۰/۳۶	*۱۰/۰۶	۰/۳۷	*۵/۹۰	۰/۳۵	قد پایه	
*۱/۸۲	۱/۰۱	*۲/۴۳	۰/۸۲	*۴/۳۶	۱/۲۷	*۶/۱۶	۱/۳۰	*۴/۴۷	۱/۱۷	*۴/۳۱	۱/۳۲	*۲/۸۰	۱/۳۰	جنسیت (دختر:۰)	
۰/۳۴۱	۰/۰۰۸	۰/۲۱۷	۰/۰۰۳	۰/۷۶	۰/۰۱	*۱/۷۴	۰/۰۲	۰/۸۳	۰/۰۰۹	*۲/۱۴	۰/۰۳	۱/۳۳	۰/۰۴	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی لیتر) در زمان تشخیص بیماری	
-۰/۰۴۵	۰/۰۰۰	۰/۲۴۷	۰/۰۰۱	۰/۶۷	۰/۰۰۱	۰/۴۵	۰/۰۰۱	-۰/۳۵	-۰/۰۰۱	-۱/۰۹	-۰/۰۰۳	-۱/۴۲	-۰/۰۰۴	غلظت TSH (میلی واحد بین المللی در لیتر) در زمان تشخیص بیماری	
*-۱/۸۵۶	-۰/۰۱۸	*-۱/۶۸۴	-۰/۰۰۸	-۰/۶۲	-۰/۰۰۴	-۰/۲۰	-۰/۰۰۱	-۰/۱۰	-۰/۰۰۱	-۰/۹۵	-۰/۰۰۱	-۰/۲۸	-۰/۰۰۶	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی لیتر) پس از آغاز درمان	
۱/۱۵۹	۰/۱۷۰	۱/۲۱۱	۰/۱۶۲	۱/۰۰۱	۰/۰۹	-۰/۱۵	-۰/۰۰۱	۰/۲۳	۰/۰۰۲	*۱/۶۹	۰/۱۹	۰/۹۴	۰/۱۵	غلظت TSH (میلی واحد بین المللی در لیتر) پس از آغاز درمان	
*-۳/۱۱۶	-۱/۹۸۱	*-۱/۷۶۱	-۰/۸۰۳	*-۳/۱۹	-۱/۲۰	*-۳/۸۵	-۱/۲۶	*-۲/۵۳	-۱/۵۲	*-۳/۲۲	-۱/۴۰	*-۱/۸۳	-۱/۱۰	سن شروع درمان (۳۰ ≤ روز در برابر >۳۰ روز)	
*۲/۴۵۷	۱/۷۱۳	*۱/۶۵۸	۰/۸۶۶	*۲/۹۵	۰/۱۰	*۴/۱۹	۱/۲۰	*۳/۵۰	۱/۱۵	*۲/۲۳	۰/۸۵	*۱/۹۱	۱/۳۴	دوز آغازین درمان (۳۳/۳۳ < در برابر >۳۳/۳۳ میکروگرم به ازاء کیلوگرم در روز)	
-۰/۹۳۹	-۰/۰۰۶	*-۱/۷۸۴	-۰/۰۰۷	*-۲/۰۵	-۰/۰۰۷	*-۲/۱۳	-۰/۰۰۵	*-۱/۶۹	-۰/۰۰۵	-۰/۸۳	-۰/۰۰۳	-۰/۱۴	-۰/۰۰۱	سن نرمال شدن T4	
-۰/۲۷۷	-۰/۰۰۱	-۰/۷۸۲	-۰/۰۰۳	-۰/۶۶	-۰/۰۰۲	-۰/۳۲	-۰/۰۰۱	۰/۵۶	۰/۰۰۲	۰/۰۳	۰/۰۰	-۰/۹۴	-۰/۰۰۴	سن نرمال شدن TSH	
-۰/۴۲۲	-۰/۲۰۱	-۰/۸۲۵	-۰/۲۶۹	*-۱/۷۹	-۰/۴۹	*-۲/۴۸	-۰/۵۸	-۱/۳۷	-۰/۳۸	*-۲/۲۰	-۰/۷۷	-۰/۰۰۱	-۰/۰۰۴	نوع اختلال تیروئید (گنتر!)	

سطوح معنی داری ۱ درصد، ۵ درصد و ۱۰ درصد به ترتیب با نمادهای \*، † و ‡ مشخص شده‌اند. t-value ها نشان دهنده مقدار آماره آزمون برای ارزیابی معنی داری ضرایب هستند که مبنای محاسبه P-Value می‌باشند. § چنانچه پس از درمان، سطح TSH نرمال شود و به کمتر از ۱۰ میلی واحد بین المللی در لیتر برسد، به عنوان گذرا قلمداد خواهد شد.

جدول ۲- برآوردهای رگرسیون چندکی برای وزن (کیلوگرم) بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید

صنک														
۹۷		۹۰		۷۵		۵۰		۲۵		۱۰		۳		متغیرهای پیش بین
t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	
*۴۵/۳۸	۲۳۷/۷۲	*۵۰/۹۷	۲۱۷/۶۲	*۵۴/۱۱	۲۰۰/۰۴	*۵۲/۱۵	۱۸۵/۷۹	*۶۷/۴۰	۱۷۹/۰۳	*۵۹/۴۳	۱۷۷/۷۴	*۳۶/۹۹	۱۸۱/۰۴	سن
*۲/۵۶	-/۲۷	*۳/۰۱	-/۲۳	*۳/۴۱	-/۲۱	*۴/۳۵	-/۲۲	*۴/۳۰	-/۲۲	*۳/۷۷	-/۲۱	*۳/۲۲	-/۲۹	وزن پایه
*۵/۳۰	۷۹۷/۸۹	*۶/۲۸	۶۵۵/۶۸	*۸/۰۲	۷۲۶/۱۰	*۱۰/۸۶	۷۶۵/۳۱	*۱۱/۱۶	۸۶۲/۳۳	*۸/۷۱	۷۹۳/۸۹	*۵/۸۴	۹۰۵/۸۷	جنسیت (دختر:۰)
-۲/۴۲	-۷/۵۶	-۱/۰۱	-۳/۷۹	-۰/۲۵	-۱/۰۲	-۱/۱۷	-۲/۷۳	-۰/۷۴	-۲/۲۸	-۰/۴۳	-۱/۸۷	-/۲۳	۱/۶۱	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی‌لیتر) در زمان تشخیص بیماری
۱/۰۴	-/۹۸	*۲/۴۹	۱/۵۷	*۳/۸۷	۲/۲۶	*۴/۳۴	۲/۱۸	*۲/۹۰	۱/۸۰	*۲/۱۲	۲/۱۲	-/۷۱	-/۹۸	غلظت TSH (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) در زمان تشخیص بیماری
*-۱/۷۰	-۲/۱۱	-۰/۹۳	-۱/۳۹	-۰/۰۵	-۰/۰۹	-/۲۲	-/۲۸	۱/۲۴	۱/۷۶	-/۱۲	-/۵۲	-۰/۲۴	-۱/۷۶	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی‌لیتر) پس از آغاز درمان
۱/۰۵	۶۳/۲۴	-/۰۵	۱/۶۰	-/۰۳	۱/۰۷	-/۶۳	۱۹/۹۳	-/۴۴	۱۴/۷۹	-/۴۱	۱۶/۷۸	-۰/۰۸	-۵/۵۷	غلظت TSH (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) پس از آغاز درمان
*-۲/۸۷	-۶۹۳/۶۸	*-۴/۷۷	-۶۰۸/۶۰	*-۴/۲۹	-۴۷۲/۸۱	*-۳/۴۴	-۳۲۲/۶۵	*-۳/۳۲	-۴۳۲/۷۳	*-۳/۱۶	-۴۹۴/۶۶	*-۲/۹۷	-۶۱۰/۳۶	سن شروع درمان (۳۰ روز در برابر >۳۰ روز)
*۳/۵۷	۷۴۵/۹۸	*۴/۳۶	۶۷۶/۷۴	*۵/۴۰	۷۲۴/۴۲	*۵/۴۰	۵۸۳/۰۵	*۵/۰۵	۶۱۹/۹۲	*۴/۴۹	۶۱۰/۳۶	*۳/۴۱	۷۱۹/۲۱	دوز آغازین درمان (۳۳/۳۳ < در برابر >۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز)
-۱/۵۴	-۱/۹۷	*-۲/۹۸	-۲/۵۰	*-۵/۴۵	-۳/۱۲	*-۷/۰۳	-۳/۱۶	*-۴/۰۱	-۲/۶۲	-۱/۵۹	-۱/۵۳	-۰/۷۸	-۱/۰۷	سن نرمال شدن T4
-/۱۵	-/۲۰	۱/۰۸	-/۹۷	۱/۲۳	۱/۰۶	۱/۶۱	۱/۱۰	۱/۶۸	۱/۵۰	۱/۲۰	۱/۳۴	۱/۴۳	۲/۴۰	سن نرمال شدن TSH
-۱/۲۸	-۱۷۵/۹۱	*-۲/۵۰	-۲۱۵/۹۶	*-۳/۰۹	-۲۴۳/۶۴	*-۲/۷۷	-۱۹۰/۹۳	-۱/۵۷	-۱۲۶/۷۱	-۱/۳۶	-۱۴۲/۳۷	-۰/۹۸	-۱۶۱/۹۵	نوع اختلال تیروئید (گندرا:۰)

سطوح معنی‌داری ۱ درصد، ۵ درصد و ۱۰ درصد به ترتیب با نمادهای \*، † و ‡ مشخص شده‌اند. t-value ها نشان‌دهنده مقدار آماره آزمون برای ارزیابی معنی‌داری ضرایب هستند که مبنای محاسبه P-Value می‌باشند. § چنان‌چه پس از درمان، سطح TSH نرمال شود (و به کمتر از ۱۰ میلی واحد بین‌المللی در لیتر) برسد، به عنوان گذرا قلمداد خواهد شد.

جدول ۳- برآوردهای رگرسیون چندکی برای محیط دور سر (سانتی متر) بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید

صدک														متغیرهای پیش بین
۹۷		۹۰		۷۵		۵۰		۲۵		۱۰		۳		
t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	t-value	برآورد	
*۳۰/۱۵	۰/۲۱	*۳۳/۴۵	۰/۲۰	*۴۷/۴۰	۰/۲۱	*۵۵/۵۸	۰/۲۳	*۵۶/۲۴	۰/۲۴	*۶۰/۷۶	۰/۲۵	*۳۸/۷۴	۰/۲۷	سن
†۲/۱۵	۰/۰۹	*۲/۸۸	۰/۱۰	*۳/۶۰	۰/۱۰	*۵/۰۶	۰/۱۴	*۵/۷۶	۰/۱۶	*۵/۵۲	۰/۱۹	*۳/۰۴	۰/۱۴	محیط دور سر پایه جنسیت (دختر:۰)
*۹/۶۱	۱/۴۰	*۱۰/۱۱	۱/۴۳	*۱۳/۹۳	۱/۶۰	*۱۲/۷۸	۱/۴۷	*۱۲/۶۴	۱/۴۱	*۱۰/۹۱	۱/۳۶	*۷/۳۵	۱/۳۵	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی لیتر)
-۰/۷۹	-۰/۰۰۴	-۰/۴۲	-۰/۰۰۲	-۰/۲۳	-۰/۰۰۱	-۰/۱۵	-۰/۰۰۱	-۰/۱۱	-۰/۰۰۱	-۰/۲۶	-۰/۰۰۱	-۰/۳۸	-۰/۰۰۴	در زمان تشخیص بیماری
*۳/۶۳	۰/۰۰۳	*۳/۶۷	۰/۰۰۳	*۴/۰۲	۰/۰۰۳	*۵/۵۴	۰/۰۰۴	‡۵/۱۹	۰/۰۰۴	*۴/۶۳	۰/۰۰۴	۱/۱۹	۰/۰۰۳	غلظت TSH (میلی واحد بین المللی در لیتر)
-۱/۰۸	-۰/۰۰۲	-۰/۴۳	-۰/۰۰۱	-۰/۲۸	-۰/۰۰۱	-۰/۵۹	-۰/۰۰۳	-۰/۰۱	-۰/۰۰۰	-۰/۱۴	-۰/۰۰۱	-۰/۶۹	-۰/۰۰۶	در زمان تشخیص بیماری
-۰/۳۹	-۰/۰۲۰	-۰/۱۴	-۰/۰۱	-۰/۷۷	-۰/۰۳	-۰/۷۴	-۰/۰۲	-۰/۷۸	-۰/۰۲	۱/۲۳	-۰/۰۵	۱/۴۳	۰/۰۹	غلظت T4 (میکروگرم در صد میلی لیتر) پس از آغاز درمان
‡-۱/۷۴	-۰/۳۶	-۰/۹۷	-۰/۱۹	†-۲/۴۷	-۰/۳۷	*-۲/۶۳	-۰/۳۵	‡-۱/۸۳	-۰/۲۶	‡-۱/۹۵	-۰/۴۱	-۱/۳۸	-۰/۴۱	غلظت TSH (میلی واحد بین المللی در لیتر) پس از آغاز درمان
*۶/۳۲	۱/۰۴	*۵/۴۲	۰/۹۹	*۵/۴۳	۰/۸۲	*۵/۴۱	۰/۸۵	*۴/۴۲	۰/۷۳	*۴/۲۸	۰/۶۹	*۲/۸۵	۰/۸۰	سن شروع درمان (۳۰ ≤ روز در برابر >۳۰ روز)
														دوز آغازین درمان (۳۳/۳۳ < در برابر >۳۳/۳۳ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز)
*-۴/۹۹	-۰/۰۰۸	*-۴/۸۴	-۰/۰۰۷	*-۴/۴۲	-۰/۰۰۶	*-۴/۱۸	-۰/۰۰۵	*-۴/۱۴	-۰/۰۰۶	*-۲/۹۱	-۰/۰۰۵	-۱/۵۰	-۰/۰۰۵	سن نرمال شدن T4
-۰/۸۳	-۰/۰۰۱	۱/۰۵	۰/۰۰۱	-۰/۶۴	-۰/۰۰۱	-۰/۶۸	-۰/۰۰۱	۱/۴۱	۰/۰۰۲	-۰/۸۶	-۰/۰۰۲	۰/۹۴	۰/۰۰۲	سن نرمال شدن TSH
-۰/۴۳	-۰/۰۰۶	-۰/۰۵	-۰/۰۱	-۰/۴۸	-۰/۰۰۵	-۰/۴۴	-۰/۰۰۵	-۰/۰۲	-۰/۰۰۲	-۰/۳۸	-۰/۰۰۵	-۰/۴۷	-۰/۱۰	نوع اختلال تیروئید (گذرا:۰)

سطوح معنی داری ۱ درصد، ۵ درصد و ۱۰ درصد به ترتیب با نمادهای \*، † و ‡ مشخص شده اند. t-value ها نشان دهنده مقدار آماره آزمون برای ارزیابی معنی داری ضرایب هستند که مبنای محاسبه P-Value می باشد. § چنانچه پس از درمان، سطح TSH نرمال شود و به کمتر از ۱۰ میلی واحد بین المللی در لیتر برسد، به عنوان گذرا قلمداد خواهد شد.

از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. به عبارت دیگر، انتظار می‌رود که کاهش "سن نرمال شدن TSH" با افزایش قد بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید در ارتباط باشد. در مقابل، ضریب "سن نرمال شدن TSH" در تمامی صدک‌های توزیع وزن و محیط دور سر بیماران مثبت بود، اما آن‌ها نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند.

همان‌طور که از جدول ۲ مشاهده می‌شود، به نظر می‌رسد که "سن نرمال شدن T4" و "نوع اختلال تیروئید" اثرات منفی نسبتاً بزرگی در میانه و صدک‌های بالایی توزیع وزن بیماران داشته باشند. چنین اثرات منفی در صدک‌های ۳، ۱۰ و ۹۷ ام یافت نشدند. "نوع اختلال عملکرد تیروئید" ارتباط به شدت منفی با وزن بیماران در صدک‌های ۵۰، ۷۵ و ۹۰ ام داشت ( $p < 0.05$ ). یعنی انتظار می‌رود که حصول وزن برای بیماران مبتلا به اختلال گذرای تیروئید بالاتر از بیماران مبتلا به اختلالات دایمی تیروئید باشد.

بر خلاف توزیع قد، اثر "غلظت سرمی T4" پس از آغاز درمان روی توزیع وزن و محیط دور سر در سراسر چندک‌ها ناهمگون بود. به خصوص، به نظر می‌رسد که در صدک ۹۷ ام توزیع وزن، بیماران بیشتر تحت تاثیر این متغیر قرار گرفته باشند ( $-2/11$  - مقدار ضریب برآورد شده) ( $p < 0.01$ )، در حالی که این اثر در سایر چندک‌ها، از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

ضرایب "غلظت سرمی TSH" در زمان تشخیص در اکثر صدک‌های توزیع وزن بیماران، به شدت قوی و معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). به عبارت دیگر، بر اساس یافته‌های ما، انتظار می‌رود که افزایش "غلظت سرمی TSH" در زمان تشخیص با افزایش معنی‌دار وزن بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید در ارتباط باشد.

با توجه به جدول ۳، اثر "سن نرمال شدن T4" بر توزیع محیط دور سر بیماران، منفی و در سطح ۱ درصد، معنی‌دار بود. مقادیر ضرایب این متغیر در صدک‌های بالایی توزیع محیط دور سر، از لحاظ قدر مطلق، بزرگ‌تر بود. به عبارت دیگر، بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، انتظار می‌رود که کاهش "سن نرمال شدن T4" با افزایش معنی‌دار محیط دور سر کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید مادرزادی همراه باشد ( $p < 0.01$ ). برآورد اثر نوع اختلال عملکرد تیروئید، در صدک ۱۰ ام توزیع محیط دور سر، منفی و غیرمعنی‌دار و در صدک‌های ۲۵ ام و بالاتر از آن مثبت و غیرمعنی‌دار بود. در پایان، "غلظت TSH" سرم در زمان

ضرایب متغیر "سن آغاز درمان" برای تمامی صدک‌های توزیع وزن و قد بیماران به شدت منفی و معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). به عبارت دیگر، وزن و قد بیمارانی که سن آن‌ها در زمان شروع درمان کمتر یا مساوی ۳۰ روز بود، به طور معنی‌داری بالاتر از بیمارانی بود که سن آغاز درمان آنها بیشتر از ۳۰ روز بود ( $p < 0.05$ ). همچنین ضرایب این متغیر برای تمام صدک‌های توزیع محیط دور سر بیماران، منفی و اکثراً معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ).

سایر متغیرهای کمکی معنی‌دار برای توزیع قد بیماران، نوع اختلال تیروئید و سن نرمال شدن T4 بودند (جدول ۱). نوع اختلال تیروئید، فقط در صدک‌های ۱۰، ۵۰ و ۷۵ ام اثرات منفی و معنی‌دار بر قد بیماران داشت ( $p < 0.05$ ). به عبارت دیگر، قد بیمارانی که دارای اختلال گذرای کم‌کاری مادرزادی تیروئید بودند، به طور معنی‌داری (در صدک‌های مذکور) بالاتر از کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید دایمی بود. ضرایب "سن نرمال شدن T4" برای تمامی صدک‌های توزیع قد بیماران، منفی بود، بنابراین ارتباط معکوسی بین این دو متغیر وجود داشت. به عبارت دیگر، بر اساس یافته‌های حاصل، انتظار می‌رود که هرچه سن نرمال شدن T4 افزایش یابد، قد نهایی این بیماران کوتاه‌تر می‌شود. در این مورد، به نظر می‌آید که این متغیر فقط در دنباله میانی توزیع، اثرات معنی‌داری روی قد بیماران داشته است ( $p < 0.05$ ).

بر اساس توزیع قد بیماران مشخص شد که ضریب متغیر "غلظت سرمی TSH" در زمان تشخیص منفی بود، اما در صدک‌های پایینی توزیع از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. این بدان معنی است که برای بیمارانی که قد آنان زیر میانه‌ی توزیع قرار دارد، افزایش غلظت سرمی TSH در زمان تشخیص، با کاهش قد در ارتباط است. از سوی دیگر، "غلظت سرمی T4" در زمان تشخیص اثرات معنی‌داری در صدک‌های ۱۰ و ۵۰ ام توزیع قد داشت ( $p < 0.05$ ). همچنین در صدک ۱۰ ام، "غلظت سرمی TSH" پس از آغاز درمان و در صدک ۹۰ و ۹۷ ام، "غلظت سرمی T4" پس از آغاز درمان به طور جزئی با قد بیماران ارتباط معنی‌داری داشت ( $p < 0.01$ ). با توجه به تاثیر مختلف غلظت سرمی TSH در صدک‌های مختلف قد (علامت‌های مثبت و منفی ضرایب) نمی‌توان در مورد ارتباط واضح و یک‌نواهی این متغیر با شاخص قد اظهار نظر نمود.

اثر متغیر "سن نرمال شدن TSH"، تقریباً در تمامی صدک‌های (به جزء ۱۰ و ۲۵) توزیع قد بیماران، منفی بود، اما

تشخیص" با محیط دور سر بیماران، به جزء در صدک ۳ ام، ارتباط معنی داری داشت ( $p < 0.01$ ).

### بحث

در این مطالعه، اثر فاکتورهای فردی و درمانی بر رشد بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید، که در طی غربالگری شناسایی و تحت درمان قرار گرفته بودند، با استفاده از مدل رگرسیون چندکی برای داده‌های طولی مورد بررسی قرار گرفت. استفاده از این روش آماری پیشرفته برای داده‌های طولی، ما را قادر به دستیابی به تصویر جامع‌تری از اثر پیش‌بین‌های مختلف قد، وزن و دور سر بیماران مبتلا به CH در صدک‌های مختلف توزیع آن‌ها نمود. بر اساس یافته‌های این مطالعه، رشد طولی در قد و وزن به طور معنی داری با "سن آغاز درمان" و "دوز اولیه درمان" در تمامی صدک‌های توزیع آن‌ها در ارتباط بود، در حالی که دور سر فقط با دوز اولیه درمان ارتباط معنی داری داشت. رشد وزن و دور سر بیماران مبتلا به CH، تحت تاثیر "غلظت سرمی TSH در زمان تشخیص بیماری" قرار داشتند، اما این دو متغیر متاثر از "غلظت سرمی T4 در زمان تشخیص بیماری" نبودند. همچنین "سن نرمال شدن T4"، اثر ناهمگنی بر وزن، قد و دور سر در سرتاسر چندک‌های پیشنهاد شده داشتند، اما "سن نرمال شدن TSH" اثر معنی داری بر وضعیت رشد بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید نداشت. بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، نوع اختلال عملکرد تیروئید ارتباط قوی با وزن در برخی از صدک‌های توزیع آن داشت، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی داری با توزیع قد و محیط دور سر بیماران نداشت (جدول‌های ۱ تا ۳).

با بررسی پژوهش‌های انجام شده قبلی، یافته‌های مشابه و متناقضی با مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد. مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که اکثر بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید که توسط برنامه‌ی غربالگری نوزادان تشخیص داده شده‌اند، رشد طبیعی دارند و به خوبی مشخص شده است که تاخیر در رشد این کودکان با تشخیص زود هنگام و درمان به موقع قابل پیشگیری است،<sup>۲۴،۲۵</sup> اما در برخی از موارد که کم کاری تیروئید شدیدی وجود داشته است، تاخیر معنی داری در روند رشد این بیماران در یک سالگی گزارش شده است.<sup>۲۶،۲۶</sup> نتایج مطالعه فیضی و همکارانش نشان داد که هر چند بیماران مبتلا به

CH در مقایسه با کودکان سالم، رشد ناقص داشته‌اند، اما به واسطه‌ی درمان به موقع آن‌ها، این اختلال رشد در طی دوران پی‌گیری و با افزایش سن کاهش یافته است.<sup>۴، گرنٲ</sup> نیز در لندن گزارش داد که وضعیت رشد کودکان مبتلا CH بستگی به عوامل بسیاری از جمله سن آغاز درمان، دوز درمان و شدت این اختلال دارد.<sup>۴،۲۶</sup> نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که رشد در قد و وزن به طور معنی داری با "سن شروع درمان و دوز اولیه‌ی درمان" در تمام صدک‌ها در ارتباط است، در حالی که توزیع محیط دور سر فقط با دوز اولیه‌ی درمان رابطه معنی داری داشت. داده‌های حاصل از پژوهش‌های مختلف به طور واضح نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید که توسط برنامه‌ی غربالگری نوزادان تشخیص داده شده‌اند و بی‌درنگ با یک دوز روزانه و به اندازه‌ی کافی بزرگ از LT4 درمان شده‌اند، دارای رشد طبیعی بوده و به قد نرمال در زمان بلوغ دست یافته‌اند.<sup>۳۷-۳۹</sup> در مطالعه بروک<sup>ii</sup> خاطر نشان شده است که دوز اولیه و به اندازه کافی بالا از LT4 در درمان این اختلال می‌تواند باعث افزایش مصرف کالری و در نتیجه تسریع رشد این کودکان شود.<sup>۳۷</sup> مطالعات گرنٲ<sup>iii</sup> و همکارانش و سیراگوسا<sup>iv</sup> و همکارانش همچنین نشان دادند که در سن ۳ تا ۶ سالگی، قد و قامت کودکان مبتلا به CH با انجام درمان زودهنگام و به موقع، به حد طبیعی رسیده است.<sup>۲۶،۴۰</sup> نتایج حاصل از مطالعه‌ی جیس<sup>v</sup> و همکارانش نشان داد که با درمان زودرس کودکان مبتلا به CH از زمان تشخیص، رشد قدی کودکان در سن ۲۴ ماهگی و سن رشد استخوانی آن‌ها در سن ۵ سالگی به حد طبیعی می‌رسند.<sup>۴۱،۴۲</sup> با این حال، برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که تاخیر در بهبود رشد قد در طی درمان، وابسته به دوز LT4 و سن شروع درمان نیز است.<sup>۴۳،۴۴</sup> برای مثال، در مطالعه‌ی مورین<sup>vi</sup> و همکارانش، کودکانی که دوز اولیه‌ی بالایی از LT4 را دریافت کرده بودند، اما دارای قد کوتاه‌تری در سال اول تولد بودند، به قد نرمال در سن سه سالگی رسیدند.<sup>۴۴</sup> بر اساس نتایج حاصل از پژوهش حاضر، وزن و قد بیمارانی که سن شروع درمان آن‌ها کمتر یا مساوی ۳۰ روز بود، به طور

i-Grant  
ii-Brook  
iii-Grant  
iv-Siragusa  
v - Chiesa  
vi-Morin

مطالعه‌ی مورین<sup>viii</sup> و همکارانش نشان داد که دختران در تمام سنین بلندتر از پسران هستند، اما این اختلاف فقط در سن شش ماهگی معنی‌دار بود. همچنین، مطالعه‌ی فوق نشان داد که پسران در طول سال اول زندگی تاخیر رشد داشتند.<sup>۴۴</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، رشد وزن و دور سر بیماران مبتلا به CH، تحت تاثیر غلظت TSH سرم در زمان تشخیص بیماری قرار داشتند، اما متأثر از غلظت T4 سرم در زمان تشخیص نبودند. همچنین، اثر سن نرمال شدن T4، در بیشتر صدک‌های توزیع وزن، قد و دور سر معنی‌دار بود، در حالی که سن نرمال شدن TSH اثر معنی‌داری بر وضعیت رشد بیماران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید نداشت (جدول‌های ۱ تا ۳). مطالعات متعددی، یافته‌هایی را در مورد تاثیر الگوهای هورمونی بر پیامدهای ذهنی بیماران مبتلا به CH گزارش نموده‌اند؛<sup>۴۹،۵۰</sup> با این وجود مطالعات محدودی در مورد نفوذ این عوامل بر وضعیت رشد این بیماران انجام شده است. Ng و همکارانش در انگلستان، دور سر و رشد خطی ۱۲۵ بیمار مبتلا به CH را از زمان تشخیص تا سن سه سالگی مورد ارزیابی قرار دادند.<sup>۵۱</sup> نتایج مطالعه‌ی مذکور نشان داد که مقدار T4 در زمان تشخیص، عامل مستقل مؤثری بر رشد دور سر در سه سال اول زندگی است.<sup>۵۱</sup> در پژوهش حاضر، ارتباط معنی‌داری بین قد و سن نرمال شدن TSH یافت نشد، اما بین<sup>ix</sup> و توبلانک<sup>x</sup> گزارش کردند که که سن نرمال شدن TSH به طور معنی‌داری در بیمارانی که نسبت به قد استاندارد دارای قد کوتاه‌تری هستند، به تعویق می‌افتد.<sup>۲۵</sup> آن‌ها همچنین دریافتند که زمان آغاز درمان و تبعیت از درمان، از جمله عوامل پیش‌بین اصلی حصول قد این بیماران در بزرگسالی می‌باشند.<sup>۲۵</sup> در پژوهش حاضر، ارتباطات مثبتی بین غلظت سرمی TSH در زمان تشخیص با توزیع وزن و دور سر بیماران مبتلا به CH وجود داشت. در مطالعه‌ی آداجی<sup>xi</sup> و همکارانش که با هدف ارزیابی قد نهایی و الگوهای رشد دوران بلوغ ۲۷ بیمار مبتلا به CH انجام گرفت، هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین نمره انحراف معیار قد نهایی (FHSDS) و مقدار TSH اولیه یافت نشد.<sup>۴۴</sup> همچنین در مطالعه‌ی امین‌زاده و همکارانش هیچ‌گونه ارتباطی بین سطح TSH و وزن بیماران مشاهده نشد.<sup>۵۲</sup>

معنی‌داری بالاتر از سایرین بود. در مطالعه‌ی موشینی<sup>i</sup> و همکارانش گزارش شده است که بیماران مبتلا به CH به قد نرمال در سن ۶ سالگی می‌رسند، به شرطی که زمان آغاز درمان آنها به طور متوسط در ۲۳ روزگی پس از تولد باشد. البته در مطالعه مذکور، تاثیر عوامل مختلف مانند سن آغاز درمان بر وضعیت رشد بیماران مورد ارزیابی قرار نگرفته بود و یافته‌ها صرفاً به صورت توصیفی گزارش شده بودند.<sup>۲۵</sup> همسو با نتایج حاصل از پژوهش حاضر، هیردال<sup>ii</sup> و همکارانش در مطالعه‌ی خود با هدف ارزیابی رشد خطی کودکان سوئدی مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید که درمان آن‌ها به موقع آغاز شده بود، به این نتیجه رسیدند که تأخیر در رشد این کودکان، به سن شروع درمان و دوز اولیه LT4 بستگی دارد.<sup>۲۸</sup> با این حال، در مطالعه‌ی آداجی<sup>iii</sup> و همکارانش، ارتباط معنی‌داری بین نمره انحراف معیار قد نهایی<sup>iv</sup> (FHSDS) با دوز جاری LT4 و زمان آغاز درمان مشاهده نشد.<sup>۳۳</sup> همچنین سالرنو<sup>v</sup> و همکارانش تایید کردند که که قد در هنگام بلوغ با شدت CH در زمان تشخیص، دوز اولیه LT4 یا علت نقص این بیماران ارتباطی ندارد.<sup>۴۵،۴۶</sup> نتایج حاصل از مطالعه‌ی مذکور نشان داد که دوز آغازین بالای LT4، به سرعت غلظت‌های سرمی TSH را نرمال می‌کند، حتی در بیمارانی که در زمان تشخیص به CH شدید مبتلا بودند، اما وضعیت رشد و سن رشد استخوانی تحت تاثیر این دوز بالا قرار نمی‌گیرند.<sup>۴۵</sup> در مطالعه‌ی دارن دلیر<sup>vi</sup> و همکارانش، هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین قد (در تمام سنین) و دوز آغازین LT4 یافت نشد،<sup>۴۷</sup> فقط در دو سالگی رابطه مثبت و معنی‌داری بین قد و سطوح T4 سرم اندازه‌گیری شده تا آن سن، وجود داشت.<sup>۴۷</sup> البته دوز استفاده شده در مطالعه‌ی مذکور، پایین‌تر از محدوده‌ی دوزی توصیه شده بود.<sup>۴۷</sup> نتایج مطالعه‌ی جونز<sup>vii</sup> و همکارانش نیز موید همین مطلب است.<sup>۴۸</sup>

براساس یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر، قد، وزن و دور سر پسران مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تمام صدک‌ها به طور معنی‌داری بالاتر از دختران است. اما نتایج

i-Moschini  
ii -Heyerdahl  
iii-Adachi  
iv-Final Height Standard Deviation Scores (FHSDS)  
v-Salerno  
vi - Darendeliler  
vii -Jones

viii-Morin  
ix - Bain  
x - Toublanc  
xi-Adachi

محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشند. بهتر بود، اثر شاخص‌های تن‌سنجی پدر و مادر کودکان به عنوان متغیر مخدوش‌گر تعدیل می‌شد، که به علت فقدان اطلاعات در مورد آن‌ها، این مورد میسر نشد.

از یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر نتیجه‌گیری می‌شود که دوز اولیه درمان و زمان آغاز درمان مهم‌ترین عوامل پیشرفت رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید می‌باشند. این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهند که نتایج مطلوب‌تر در زمینه رشد این کودکان ممکن است از طریق درمان زودهنگام و به موقع و همچنین دوز مناسب LT4 به دست آید. درمان سریع و زودهنگام این بیماران، منجر به بهبود پیامدهای رشد آن‌ها و اثبات اثربخشی برنامه‌های غربالگری، به عنوان ابزاری برای دستیابی به رشد صحیح این کودکان، خواهد شد. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آتی ارزیابی تاثیر عوامل بررسی شده در پژوهش حاضر، بر عملکرد ذهنی کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید نیز در افق‌های کوتاه و بلند مدت انجام گیرد.

مطالعه‌ی حاضر مزایا و محدودیت‌هایی داشت. برای اولین بار در ایران در قالب اجرای یک مطالعه‌ی طولی، تاثیر عوامل مختلف تشخیصی و درمانی بر سه شاخص تن‌سنجی مرتبط با رشد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید به طور همزمان با استفاده از یک مدل آماری پیشرفته با کارکرد اختصاصی در مطالعات طولی پیگیرانه ارزیابی گردید. در سایر مطالعات انجام گرفته، تاثیر عوامل محدودی صرفاً بر وضعیت ذهنی این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است. مدل آماری استفاده شده به گونه‌ای است که تصویر جامع‌تری از تاثیر همزمان پیش‌بین‌های مختلف بر صدک‌های توزیع قد، وزن و محیط دور سر بیماران مبتلا به CH را فراهم می‌آورد. با این وجود، مطالعه حاضر محدودیت‌هایی نیز داشت. شاخص‌های هورمونی بررسی شده در سنین خاصی مورد ارزیابی قرار گرفتند که بهتر بود به منظور اطمینان بیشتر، تاثیر آن‌ها و زمان طبیعی شدن آن‌ها در سنین مختلف مورد سنجش قرار می‌گرفت. همچنین با توجه به ماهیت طولی داده‌ها، فقدان اطلاعات در برخی از مقاطع زمانی پی‌گیری و وجود داده‌های گم‌شده از دیگر

## References

1. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinology* 2013; 5 Suppl 1: S8-12.
2. Rezaeian S, Poorolajal J, Moghimbegi A, Esmailnasab N. Risk factors of congenital hypothyroidism using propensity score: a matched case-control study. *J Res Health Sci* 2013; 13: 151-6.
3. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 170-3.
4. Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Yazdi M, et al. Growth and Specialized Growth Charts of Children with Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening in Isfahan, Iran. *ISRN Endocrinol* 2013.
5. Corbetta C, Weber G, Cortinovic F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology* 2009; 71: 739-45.
6. Maciel LM, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GM, Magalhães PK, Nascimento ML, et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 184-92.
7. Eftekhari N, Asadikaram Gh, Khaksari M, Salari Z, Ebrahimzadeh M. The prevalence rate of congenital hypothyroidism in Kerman, Iran in 2005-2007. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2008; 15: 243-50. [Farsi]
8. 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.
9. 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.
10. Mohtasham AZ, Mousavi SM, Hosein-Zadeh M. Newborn screening for congenital hypothyroidism in Rasht, North of Iran, 2007. *Early Human Development* 2008; 84: S122.
11. Zeinalzadeh AH, Kousha A, Talebi M, Akhtari M. Screening for Congenital Hypothyroidism in East Azerbaijan province, IRAN. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2011; 18: 301-8. [Farsi]
12. Nele S, Ghotbi N. Congenital hypothyroidism screening program in Kurdistan, Iran. *Payesh* 2011; 10: 15-20. [Farsi]
13. Saffari F, Karimzadeh T, Mostafaei F, Mahram M. Screening of congenital hypothyroidism in Qazvin Province (2006-2008). *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 2009; 12: 43-9. [Farsi]
14. Noori Shadkam M, Jafarizadeh M, Mirzaei M, Motlagh M, Eslami Z, Afkhami M, et al. Prevalence of Congenital Hypothyroidism and Transient Increased Levels of TSH in Yazd Province. *JSSU* 2008; 16: 315. [Farsi]
15. Masoomi karimi M, Khalafi A, Jafarisani M, Alizadeh H, Hasanazadeh M, Jafarisani A, et al. Screening of congenital hypothyroidism in the Torbat-E-Heydariyeh in 1390. *Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences* 2014; 1: 40-5. [Farsi]

16. Mohammadi E, Baneshi MR, Nakhaee N. The Incidence of Congenital Hypothyroidism in Areas Covered by Kerman and Jiroft Universities of Medical Sciences, Iran. *Journal of Health and Development* 2012; 1: 47-55. [Farsi]
17. Namakin K, Sedighi E, Sharifzadeh G, Zardast M. Prevalence of congenital hypothyroidism In South Khorasan province (2006-2010). *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2012; 19: 191-9. [Farsi]
18. Akha O, Shabani M, Kowsarian M, Ghafari V, Sajadi Saravi S. Prevalence of Congenital Hypothyroidism in Mazandaran Province, Iran, 2008. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 21: 63-70. [Farsi]
19. Ordoukhani A, Mirsaiid Ghazi A, Hajipour R, Mirmiran P, Hedayati M, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism: before and after iodine supplementation in Iran. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 2: 93-8. [Farsi]
20. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-7.
21. Collaborative, N.E.C.H. Neonatal hypothyroidism screening: status of patients at 6 years of age. *Journal of Pediatrics* 1985; 107: 915-9.
22. Mahjoubi F, Mohammadi MM, Montazeri M, Aminii M, Hashemipour M. Mutations in the gene encoding paired box domain (PAX8) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) in Iranian patients with thyroid dysgenesis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 555-9.
23. Esmailnasab N, Moasses ghaffari B, Afkhamzadeh A. Investigation of the risk factors for congenital hypothyroidism in the newborns in Kurdistan Province. *SJKU* 2012; 17: 103-8. [Farsi]
24. 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.
25. Bain P, Toubanc JE. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res* 2002; 58: 136-42.
26. Grant D. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 70: 464-8.
27. Brook C. The effect of initial dose of thyroxine in congenital hypothyroidism on final height. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 655-6.
28. Heyerdahl S, Ilicki A, Karlberg J, Kase BF, Larsson A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica* 1997; 86: 479-83.
29. Kalantari S, Napharabadi M, Azizi F. The prevalence of hypothyroidism in Tehran mentally retarded patients' institutes. *Research in Medicine* 2001; 25: 175-8. [Farsi]
30. Liu Y, Bottai M. Mixed-effects models for conditional quantiles with longitudinal data. *Int J Biostat* 2009; 5.
31. Koenker R. Quantile regression for longitudinal data. *JMVA* 2004; 91: 74-89.
32. Lipsitz SR, Fitzmaurice GM, Molenberghs G, Zhao LP. Quantile Regression Methods for Longitudinal Data with Drop-outs: Application to CD4 Cell Counts of Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 1997; 46: 463-76.
33. Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Rafee Al Hosseini M, et al. Study of the Efficacy of Therapeutic Interventions in Growth Normalization of Children with Congenital Hypothyroidism Detected By Neonatal Screening. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 13: 681-9. [Farsi]
34. Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Heydari K, et al. The Descriptive Findings of Growth Status among Children with Congenital Hypothyroidism Referred to Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center. *Journal of Isfahan Medical School* 2012; 29. [Farsi]
35. 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* 1986; 41: 415-24.
36. Aronson R, Ehrlich RM, Baily JD, Rovef JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *The Journal of pediatrics* 1990; 116: 33-7.
37. Delvecchio M, Faienza FM, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal Assessment of Levo-Thyroxine Therapy for Congenital Hypothyroidism: Relationship with Aetiology, Bone Maturation and Biochemical Features. *Horm Res* 2007; 68: 105-12.
38. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH—a longitudinal study. *Clinical endocrinology* 1997; 47: 649-54.
39. 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.
40. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, et al. Congenital hypothyroidism: asexual retrospective study during the first six years of age. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 224-9.
41. 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: 211-8.
42. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 185-92.
43. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 698-703.
44. Morin A, Guimarey L, Apezteguía M, Ansaldo 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.
45. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 45-52.
46. Salerno M, Micillo M, Di MS, Capalbo D, Ferri P, Lettieri T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 377-83.
47. Darendeliler F, Yildirim M, Bundak R, Sükür M, Saka N, Günöz H. Growth of children with primary hypothyroidism on treatment with respect to different ages at diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 207-10.

48. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of Lthyroxin for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008; 93: 940-4.
49. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L-Thyroxine Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.
50. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 376-84.
51. 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.
52. Aminzadeh M, Chomeili B, Aramesh MR, Ghanbari R. Evaluation of Possible Interactive Factors with Thyrotropin Level in Screening Program of Congenital Hypothyroidism in Ahvaz. *Sci Med J* 2011; 9: 553-61. [Farsi]

Original Article

# Effect of Diagnostic and Treatment Factors on Growth Development of Children with Congenital Hypothyroidism: a Prospective Longitudinal Study

Hashemipour M<sup>1</sup>, Heidari Z<sup>2</sup>, Feizi A<sup>3</sup>, Amini M<sup>4</sup>

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

e-mail: awat\_feiz@hlth.mui.ac.ir

Received: 16/08/2015 Accepted: 05/10/2015

## Abstract

**Introduction:** No study has yet been conducted evaluate the factors influencing the growth of patients with congenital hypothyroidism (CH), in Iran. The high prevalence of this disease in Iran, particularly in Isfahan, made it necessary to investigate biomedical diagnostic and early treatment factors potentially affecting growth status among patients with CH. **Materials and Methods:** In this prospective cohort study, 760 CH neonates (born 2002-2010), diagnosed and followed up (minimum 1, maximum 5 years) during the CH screening program in Isfahan were enrolled. Height, weight and head circumferences of the patients, during follow up and in subsequent periods, were measured. Diagnostic and therapeutic factors included serum T4 and TSH concentration at diagnosis and after treatment initiation, age at onset of therapy, initial dosage of levothyroxine and age at first normalization of T4 and TSH. Quantile regression for longitudinal data was used for investigating the effects of main factors determining growth development. R free software was used for analyzing data. **Results:** Longitudinal growth in height and weight was significantly correlated with age at onset of therapy and initial dosage of treatment ( $p<0.01$ ), while head circumference was associated only with initial dosage ( $P<0.05$ ). Increase in weight and head circumference were affected by serum TSH concentration at diagnosis ( $p<0.05$ ), and age of T4 normalization also had significant impact, on some of the proposed quantiles, i.e. weight ( $p<0.05$ ), height ( $p<0.01$ ) and head circumference ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** Among the factors studied, initial dosage of treatment and age at onset of therapy seem to be more important factors for growth development, suggesting that more optimal outcomes are possible through earlier treatment and appropriate levothyroxine dosage.

**Keywords:** Congenital Hypothyroidism, Neonatal Screening, Growth, Height, Weight, Head Circumferences, Quantile Regression for Longitudinal Data