

بررسی رابطه‌ی مقدار هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید در تست فیلتر با سرم نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید

دکتر علی حسن عیاد^۱، دکتر محمود قاسمی^۲، دکتر مهین هاشمی‌پور^۳، علی مهرابی کوشکی^۴،
دکتر سیلوا هوسپیان^۵، دکتر محمود افشاری^۶

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف بررسی رابطه‌ی سطح هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید (Thyroid-stimulating hormone یا TSH) در تست فیلتر با سرم نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید (Congenital hypothyroidism یا CH) انجام شد. چه بسا بدین ترتیب بتوان با تعیین رابطه‌ی فوق حد نصاب مناسبی برای فراخوان نوزادان تعیین نمود تا بدین ترتیب علاوه بر شناسایی و درمان زودرس نوزادان از اتلاف هزینه‌ها جلوگیری نماییم.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، اطلاعات غربالگری فراخوان شده‌ها در طی غربالگری CH جمع‌آوری شد و مورد مطالعه قرار گرفت. در طی این طرح رابطه‌ی بین TSH تست فیلتر و TSH سرم نوزادان و نیز حد نصاب مناسب جهت فراخوان نوزادان تعیین و حساسیت و ویژگی تست فیلتر در تشخیص CH تعیین شد.

یافته‌ها: طی این مطالعه اطلاعات مربوط به ۲۲۸۳ نوزاد مورد مطالعه قرار گرفت. از کل نوزادانی که با TSH فیلتر بالای ۵ فراخوان شده بودند، ۱۰۳ نفر (۴/۵ درصد از افراد فراخوان شده) با تشخیص CH تحت درمان و پیگیری قرار گرفتند. بر اساس منحنی ROC نقطه‌ی برش تست فیلتر TSH برای تشخیص CH، ۷/۵ میلی‌واحد در لیتر بود. نقطه‌ی برش ۷/۵، دارای حساسیت ۷۴/۸ درصد و ویژگی ۷۱/۳ درصد بود. مثبت کاذب و منفی کاذب این تست به ترتیب ۲۸/۷ و ۲۵/۲ درصد بود. بین تست فیلتر TSH و TSH سرم رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه حد نصاب TSH برای فراخوان در طرح غربالگری را به ۷/۵ افزایش داد. با توجه به هزینه‌ی پایین تست فیلتر انجام این کار به عنوان یک برنامه‌ی غربالگری منطقی و پذیرفتنی می‌باشد. برای تعیین حد نصاب مناسب TSH برای فراخوان بهتر است مطالعات مشابهی در سایر نقاط کشور و با در نظر گرفتن عوامل مؤثر بر مقدار TSH در زمان اندازه‌گیری آن انجام شود.

واژگان کلیدی: کم کاری مادرزادی تیروئید، هورمون محرک تیروئید، تست فیلتر

مقدمه

قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی می‌باشد (۱-۲). میزان بروز این بیماری در جوامع مختلف متفاوت است ولی به طور متوسط ۱ مورد در هر ۳۰۰۰-۴۰۰۰ تولد گزارش می‌شود. عقب ماندگی ذهنی حاصل از

کم کاری مادرزادی تیروئید (CH یا Congenital hypothyroidism) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکرین و متابولیک کودکان و از علل

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دستیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دستیار فوق تخصصی، گروه غدد و متابولیسم کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ استاد، گروه غدد و متابولیسم کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ پزشک عمومی، پژوهشگر، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۶ استادیار، گروه ریاضی و آمار، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

با استفاده از اندازه‌گیری TSH و T_4 (Thyroxine) سرمی اجرا گردید. نتایج این طرح شیوعی برابر با ۱ مورد در هر ۳۷۰ تولد زنده را نشان داد (۴). پس از آن همگام با طرح غربالگری کشوری از سال ۱۳۸۴ با استفاده از اندازه‌گیری TSH به وسیله‌ی کاغذ فیلتر ادامه یافت و در حال حاضر در حال اجرا می‌باشد.

با وجود آن که سودمندی طرح مذکور در شناسایی و درمان زودرس بیماری در مطالعات مختلف نشان داده شده است با این حال به نظر می‌رسد به منظور ارتقای طرح غربالگری با هدف شناسایی دقیق بیماران و نیز جلوگیری از اتلاف هزینه و سرمایه‌ی ملی لازم است حد نصاب مناسبی از TSH برای فراخوان نوزادان مشخص شود. چه بسا درصد فراخوان بالا علاوه بر صرف دقت و هزینه‌ی پرسنل بهداشت و درمان و بار اقتصادی بر جامعه، باعث افزایش بروز استرس و نگرانی در خانواده‌های نوزادان گردد (۵). در حال حاضر با توجه به راهنمای کشوری غربالگری، نوزادان با TSH فیلتر بیش از ۵ فراخوان می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی رابطه‌ی سطح TSH در تست فیلتر با سرم نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید انجام شده است. با تعیین رابطه‌ی فوق می‌توان حد نصاب مناسبی برای فراخوان نوزادان تعیین نمود تا بدین ترتیب علاوه بر شناسایی و درمان زودرس نوزادان از اتلاف هزینه‌ها جلوگیری شود.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، اطلاعات غربالگری نوزادانی که از فروردین ۱۳۸۵ تا شهریور ۱۳۸۹ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان فراخوان شده بودند، جمع‌آوری گردید و مورد مطالعه قرار گرفت.

این بیماری به دلیل نقش محوری هورمون تیروئید در رشد و نمو مغز می‌باشد و فقط زمانی قابل پیشگیری است که تشخیص بیماری در همان روزهای اول زندگی داده شود و نوزاد تحت درمان جایگزین با هورمون تیروئید قرار گیرد (۱). علایم بالینی CH در روزهای اول زندگی کم و غیر اختصاصی است. در نتیجه، در بسیاری از نوزادان دیر و اغلب زمانی که عوارض مغزی بیماری شروع شده است، تشخیص داده می‌شود. همچنین عدم تشخیص بیماری با صدمات عصب شنوایی و تأثیر بر رشد طولی نوزاد همراه خواهد بود. بنابراین تنها راه تشخیص و درمان مؤثر، انجام غربالگری با روش‌های آزمایشگاهی می‌باشد. غربالگری CH، باعث افزایش بیماریابی نسبت به قبل از انجام برنامه‌های غربالگری شده است و به همین دلیل با توجه به ابعاد بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی موضوع، از اولویت خاصی برخوردار می‌باشد (۲). روش‌های غربالگری CH در کشورها و مناطق مختلف جهان با یکدیگر متفاوت می‌باشد، ولی به طور کلی این فعالیت در چهارچوب خاصی انجام می‌شود. در هر یک از روش‌های اولیه‌ی اندازه‌گیری هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید (TSH یا Thyroid-stimulating hormone) و T_4 یا هر دو روش، ممکن است موارد اندکی از نوزادان مبتلا به CH را شناسایی نکند یا مواردی از مثبت کاذب داشته باشد. هر کدام از روش‌های مذکور به تنهایی نسبت به یکدیگر ارجحیت قابل توجهی ندارند (۲)؛ با این حال اکثر مطالعات برنامه‌های غربالگری با اندازه‌گیری اولیه‌ی TSH را به عنوان روش ارجح در نظر می‌گیرند (۳). طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان در سال ۱۳۸۱، پس از رفع کمبود ید در کشور،

تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط سطح TSH تست فیلتر و TSH سرم نوزادان از آزمون همبستگی Pearson و آنالیز Regression و برای تعیین Cut off point و حساسیت تست فیلتر از منحنی ROC استفاده شد.

یافته‌ها

طی این مطالعه اطلاعات مربوط به ۲۲۸۳ نوزاد بررسی شد. ۱۲۵۸ نفر (۵۵/۱ درصد) از افراد مورد مطالعه پسر و ۱۰۲۵ نفر (۴۴/۹ درصد) دختر بودند. درصد فراخوان برابر ۲/۵ درصد بود.

میانگین TSH تست فیلتر در کل نوزادان تحت مطالعه $9/2 \pm 8/6$ (۵ تا ۱۰۰) میلی‌واحد در لیتر بود. میانگین TSH سرم در نوزادان مورد مطالعه $16 \pm 8/4$ (۰/۲ تا ۲۲۴) میلی‌واحد در لیتر و میانگین T₄ سرم $13/9 \pm 22/9$ (۰/۲ تا ۱۹۹) میکروگرم در دسی‌لیتر بود. از کل نوزادانی که با TSH تست فیلتر بالای ۵ فراخوان شده بودند، ۱۰۳ نفر (۴/۵ درصد) با تشخیص CH تحت درمان و پیگیری قرار گرفتند. فراوانی کودکان مبتلا نسبت به کودکان فراخوان شده بر اساس سطح TSH تست فیلتر در جدول ۱ ارائه گردیده است. در شکل ۱ سطح زیر منحنی ROC برای تست فیلتر بر مبنای استاندارد طلایی TSH سرم نشان داده شده است. مقدار سطح زیر منحنی ۰/۸۰ با دامنه‌ی اطمینان

طی طرح غربالگری CH، غربالگری نوزادان با استفاده از کاغذ فیلتر انجام می‌شود و نوزادان دارای TSH بیش از ۵ میلی‌واحد در لیتر طی روزهای ۳ تا ۷ تولد، فراخوان می‌شوند. در صورتی که در آزمایش دوم که در روزهای ۷ تا ۱۴ تولد انجام می‌شود، TSH آن‌ها بیشتر از ۱۰ میلی‌واحد در لیتر و T₄ آن‌ها کمتر از ۶/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد، برای آن‌ها تشخیص CH مطرح می‌شود و درمان آغاز می‌گردد. کلیه‌ی نوزادان با تشخیص CH تحت درمان و پیگیری قرار می‌گیرند.

در مطالعه‌ی حاضر اطلاعات دموگرافیک و نیز اطلاعات مربوط به یافته‌های غربالگری جمع‌آوری و ثبت شد. نوزادان مورد مطالعه بر اساس سطح TSH تست فیلتر به سه گروه $5 \leq TSH \leq 10$ ، $10 < TSH \leq 20$ و $TSH > 20$ تقسیم‌بندی شدند و فراوانی نوزادان در هر یک از گروه‌ها تعیین گردید. سطح سرمی TSH و T₄ به ترتیب با روش‌های IRMA و RIA و به وسیله‌ی کیت‌های ساخت شرکت کاوشیار و با کمک دستگاه گاماکانتر در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان اندازه‌گیری شد.

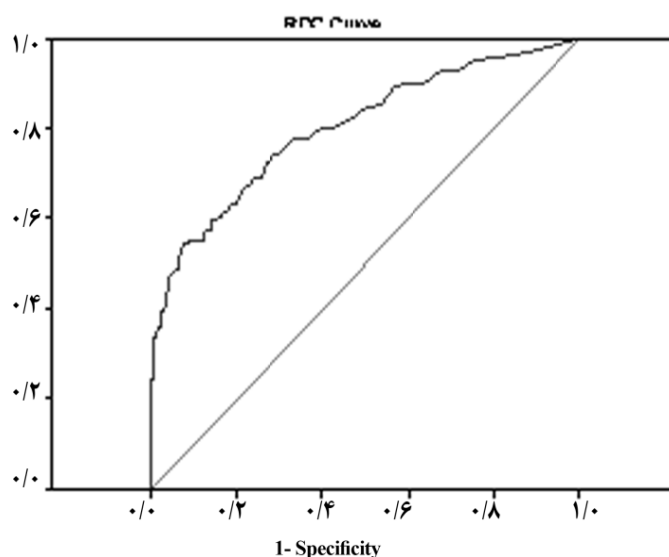
این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و تصویب گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد

جدول ۱. درصد کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید نسبت به کودکان فراخوان شده بر اساس سطح TSH تست فیلتر

سطح TSH فیلتر	کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید	کودکان فراخوان شده	جمع
$5 \leq TSH \leq 10$	۷	۱۹۸۰	۱۹۸۷
$10 < TSH \leq 20$	۳۲	۱۸۸	۲۲۰
$TSH > 20$	۶۴	۱۲	۷۶

TSH: Thyroid-stimulating hormone

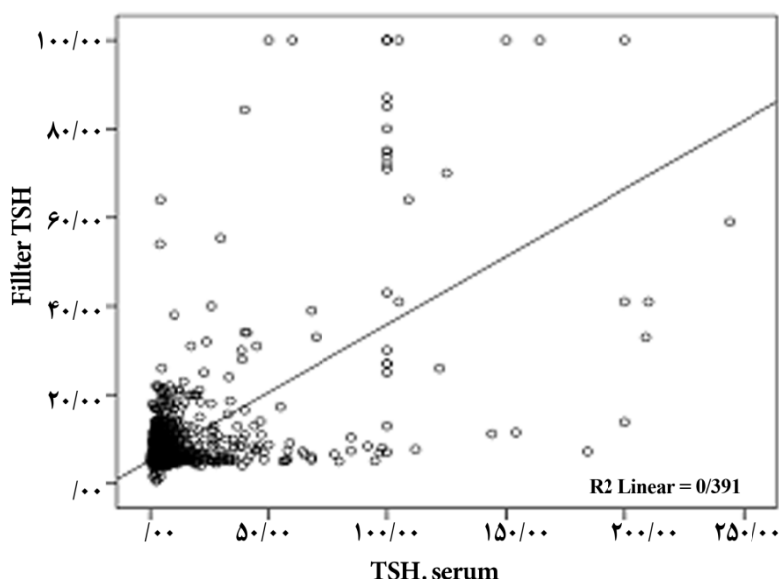


شکل ۱. سطح زیر منحنی ROC برای TSH (Thyroid-stimulating hormone) تست فیلتر بالاتر از ۵ جهت تعیین حد نصاب مناسب برای فراخوان نوزادان

جدول ۲. حساسیت و ویژگی تست TSH فیلتر در نقطه برش ۷/۵

جمع تعداد (درصد)	مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید تعداد (درصد)	غیر مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید تعداد (درصد)	TSH تست فیلتر در نقطه‌ی برش ۷/۵
۱۵۸۰ (۶۹/۲)	۲۶ (۲۵/۲)	۱۵۵۴ (۷۱/۳)	منفی
۷۰۳ (۳۰/۸)	۷۷ (۷۴/۸)	۶۲۶ (۲۸/۷)	مثبت
۲۲۸۳	۱۰۳	۲۱۸۰	جمع

TSH: Thyroid-stimulating hormone



شکل ۲. همبستگی بین TSH (Thyroid-stimulating hormone) تست فیلتر و TSH سرم در نوزادان فراخوان شده در طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید

اقدامات تشخیصی و درمانی، لازم است مطالعاتی با هدف بهینه نمودن این سیستم غربالگری در هر منطقه، به خصوص در کشورهایی که شیوع بالای بیماری را گزارش نموده‌اند، در راستای دستیابی به این هدف طراحی و اجرا گردد. چه بسا عدم تشخیص زودرس و مناسب از یک طرف و نیز افزایش میزان فراخوان از طرف دیگر باعث افزایش هزینه‌ها می‌گردد (۶-۷).

غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید برای اولین بار در دهه‌ی ۱۹۷۰ در کانادا انجام شد. تاکنون با هدف بهبود سیستم غربالگری جهت تشخیص و درمان مناسب اکثر موارد بیماری مطالعات مختلفی انجام شده و روش‌های غربالگری دستخوش تغییرات متعددی شده است؛ به این ترتیب که در ابتدا سطح بالای ۳۰ به عنوان حد نصاب مناسب برای فراخوان استفاده می‌شد. پس از آن این حد نصاب به ۲۰ و در سال‌های اخیر با توجه به موارد بالای منفی کاذب حتی این حد نصاب به ۱۰ نیز تغییر یافته است (۸-۱۱). هم‌راستا با این تغییرات میزان بروز بیماری نیز در نقاط مختلف جهان افزایش یافته است. LaFranchi دلیل این افزایش را پایین آوردن نقطه‌ی برش تست فیلتر TSH برای تشخیص CH دانسته است (۱۲).

در ایران با رفع کمبود ید در کشور (۱۳) غربالگری CH در سال ۱۳۷۶ در بیمارستان مهدیه‌ی تهران با استفاده از روش اندازه‌گیری TSH بند ناف آغاز شد. بر اساس گزارش‌های حاصل از این مطالعه شیوع CH ۱ مورد در هر ۹۱۴ تولد زنده بود (۱۴). پس از آن در سال ۱۳۸۱ در اصفهان طرح غربالگری CH با استفاده از اندازه‌گیری TSH و T₄ سرمی اجرا گردید که شیوعی برابر با ۱ مورد در هر ۳۷۰ تولد زنده به دست آمد (۴). با توجه به شیوع بالای بیماری در منطقه،

همچنین بر اساس نتایج به دست آمده از منحنی ROC نقطه‌ی برش تست فیلتر TSH برای تشخیص CH ۷/۵ بود که در این نقطه بالاترین حساسیت و ویژگی برای تست مذکور به دست می‌آید. بر این اساس، تست فیلتر TSH در نقطه‌ی برش ۷/۵ میلی‌واحد در لیتر، دارای حساسیت ۷۴/۸ درصد و ویژگی ۷۱/۳ درصد بود. در این نقطه‌ی برش درصد مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب ۲۸/۷ و ۲۵/۲ درصد بود. ارزش اخباری مثبت و منفی تست فیلتر نیز به ترتیب ۱۱ و ۹۸/۴ درصد بود (جدول ۲).

بین تست فیلتر TSH و TSH سرم یک همبستگی به میزان ۰/۶۳ وجود داشت و طبق آزمون همبستگی Pearson، این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). در شکل ۲، همبستگی بین این دو نشان داده شده است.

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین رابطه بین سطح TSH در تست فیلتر با TSH سرم نوزادان مبتلا به CH و تعیین حد نصاب مناسب برای فراخوان نوزادان در طی طرح غربالگری این بیماری در اصفهان بود. بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه بین سطح TSH در تست فیلتر با TSH سرم نوزادان مبتلا به CH رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت و نقطه‌ی برش تست فیلتر TSH برای تشخیص کم کاری مادرزادی تیروئید ۷/۵ بود.

غربالگری CH با هدف تشخیص و درمان زودرس این بیماری و به منظور جلوگیری از عقب ماندگی ذهنی مبتلایان در اکثر کشورهای جهان از جمله ایران در حال اجرا می‌باشد. به نظر می‌رسد همگام با

غربالگری کشوری بیماری از سال ۱۳۸۴ آغاز شد و هم اکنون در سراسر کشور در حال اجرا می‌باشد. طی این طرح نوزادان دارای TSH بیشتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر در تست فیلتر فراخوان می‌شوند.

در بررسی برنامه‌های غربالگری در دنیا، در اکثر مناطق مقدار TSH بیشتر از ۱۰ تا ۲۰ میلی‌واحد در لیتر به عنوان حد نصاب مناسب جهت فراخوان استفاده می‌شود. فراخوان بر اساس TSH بیشتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر در تست فیلتر در نقاط معدودی از دنیا از جمله در Wales انگلستان انجام می‌شود و دلیل انتخاب این نقطه‌ی برش هم شناسایی کلیه بیماران می‌باشد (۱۵). در مطالعه‌ای در ایتالیا، نقش استفاده از سطح پایین تر TSH جهت غربالگری CH بررسی شد و مشخص گردید که پایین آوردن سطح حد نصاب TSH از ۲۰ به ۱۰-۱۲ در طی غربالگری می‌تواند باعث شناسایی برخی موارد بیماری گردد (۱۶). در حالی که Pryce و همکاران در انگلستان موافق پایین آوردن سطح حد نصاب TSH در غربالگری CH بودند (۱۷)، به نظر می‌رسد پایین آوردن حد نصاب جهت فراخوان در حد ۵ می‌تواند باعث افزایش هزینه‌ها و موارد فراخوان و تأثیرات سوء مرتبط با آن گردد.

همان گونه که ذکر شد با وجود آن که دستورالعمل غربالگری در طی سال‌ها با هدف تشخیص و درمان زودرس بیماری و جلوگیری از عقب ماندگی ذهنی کودکان دستخوش تغییرات متعددی شده است ولی به نظر می‌رسد تاکنون برنامه‌ای که بتواند با میزان اتلاف هزینه‌ی کمتری به هدف فوق دست یابد معرفی نشده است (۱۸). اگر چه پایین آوردن حد نصاب فراخوان باعث شناسایی تمامی بیماران می‌گردد، ولی باعث

افزایش فراخوان نیز می‌گردد. میزان فراخوان یکی از شاخص‌هایی است که در بررسی سود- هزینه و ارزیابی قابلیت اجرای یک طرح مورد استفاده قرار می‌گیرد. افزایش میزان فراخوان ممکن است باعث توقف طرح گردد (۳).

در این مطالعه درصد فراخوان ۲/۵ درصد بود که در مقایسه با مقادیر جهانی درصد بالایی می‌باشد. درصد فراخوان در سایر نقاط کشور نیز که غربالگری را با دستورالعمل مشابه انجام داده‌اند، بالا گزارش شده است در زنجان و شیراز درصد فراخوان به ترتیب ۴/۴ و ۲ درصد گزارش شده است (۲۰-۱۹).

کرمی‌زاده و همکاران در شیراز به این نتیجه رسیدند که حد نصاب کنونی برای فراخوان بسیار پایین می‌باشد و باید در انتخاب حد نصاب مناسب برای فراخوان در طرح غربالگری تجدید نظر کرد (۲۰). در مطالعه‌ی ما ۸۷ درصد فراخوان شده‌ها در گروه TSH بین ۵ تا ۱۰ قرار داشتند، و تنها ۰/۳ درصد از این افراد مبتلا به CH بودند. در مقادیر بالاتر ($TSH < 10$) ۳۲/۳ درصد از افراد فراخوان شده بیمار بودند. در زنجان نیز درصد بسیار بالایی از موارد فراخوان ($5 < TSH \leq 10$) در محدوده‌ی ۸۶/۴ درصد) بودند (۱۹).

بر این اساس، تست فیلتر TSH در نقطه‌ی برش ۷/۵ میلی‌واحد در لیتر، دارای حساسیت ۷۴/۸ درصد و ویژگی ۷۱/۳ درصد بود. در این نقطه‌ی برش درصد مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب ۲۸/۷ و ۲۵/۲ درصد بود و ارزش اخباری مثبت و منفی تست فیلتر نیز به ترتیب ۱۱ و ۹۸/۴۰ درصد بود. بدین ترتیب با توجه به موارد ذکر شده از طرفی به نظر می‌رسد حد نصاب TSH را برای فراخوان در طرح غربالگری باید

روی کاغذ فیلتر بر سطح فیلتر تأثیر می‌گذارند (۲۲-۲۳). بنابراین با در نظر گرفتن عوامل فوق، به نظر می‌رسد باید مطالعات وسیع‌تری انجام شود.

نکته‌ی دیگر این است که اگر چه در مطالعه‌ی ما بین سطح TSH تست فیلتر با TSH سرم نوزادان مبتلا به CH رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت، اما در مطالعه‌ی Capistrano-Estrada و همکاران رابطه‌ی بین TSH اولیه در طی غربالگری و TSH سرم مشاهده نگردید (۲۴). علت یافته‌های فوق روش‌های غربالگری، تعداد جمعیت مورد مطالعه و سایر عواملی است که باید در مطالعه‌ی با حجم نمونه‌ی بیشتر تعیین گردند.

مطالعه‌ی مشخصی که همانند این طرح موارد فوق را بررسی کرده باشد، وجود نداشت تا بتوان یافته‌های حاصل از این مطالعه را با آن مقایسه نمود. با این حال نتایج حاصل در برنامه‌ریزی‌های آینده‌ی طرح غربالگری در اصفهان و کشور جهت انتخاب حد نصاب مناسب TSH برای افزایش حساسیت غربالگری و نیز کاهش موارد فراخوان بسیار سودمند خواهد بود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کارکنان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان و تمامی کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید و والدین آن‌ها که در اجرای این طرح همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌نماییم.

به ۷/۵ افزایش داد، چرا که در حال حاضر با توجه به معیارهای تعیین شده ($TSH > 5$) نتیجه‌ی تست در تعداد زیادی از نوزادان، به صورت کاذب مثبت می‌شود. از طرفی می‌توان این گونه نتیجه‌گیری نمود که با توجه به هزینه‌ی پایین تست فیلتر و از طرف دیگر اهمیت بالای CH، انجام این کار به عنوان یک برنامه‌ی غربالگری منطقی و پذیرفتنی می‌باشد. قابل ذکر است در بسیاری از تست‌های غربالگری در سایر بیماری‌ها نیز موارد زیادی، مثبت کاذب هستند. چه بسا غربالگری نوزادان برای تشخیص این بیماری هزینه‌ی بهره‌وری داشته و در ۴۰ سال گذشته توانسته است از بروز معلولیت‌های ذهنی در بسیاری از مبتلایان جلوگیری کند و بار اجتماعی-اقتصادی بیماری را کاهش دهد. این برنامه که به طور گسترده در کشورهای توسعه یافته اجرا شده است، فرصتی را فراهم نموده است تا اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری تحت مطالعه قرار گیرد (۲۱).

با این حال به نظر می‌رسد برای تعیین حد نصاب مناسب TSH برای فراخوان بهتر باید از مطالعات مشابهی در سایر نقاط کشور استفاده کرد. این حد نصاب باید با در نظر گرفتن فاکتورهای مؤثر بر مقدار TSH در زمان اندازه‌گیری، تعیین شود.

شواهد حاصل از مطالعات گذشته گویای آن است که شرایط مختلف نظیر فصول مختلف سال، روش‌های آزمایشگاهی و اندازه‌ی نقطه خون اندازه‌گیری شده بر

References

1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
2. LaFranchi S, Garcia-Prats, Geffner M, Hoppin. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism [Online]. 2009. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism>.
3. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48(2): 51-61.
4. Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghghi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20,000 neonates. *Horm Res* 2004; 62(2): 79-83.
5. Harris P, Dreyfus NG. Newborn thyroid

- screening in a municipal hospital. *Am J Dis Child* 1982; 136(3): 248-50.
6. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2290-303.
 7. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(4): 430-8.
 8. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86(5): 670-4.
 9. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999; 52(1): 49-52.
 10. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4283-90.
 11. Nascimento ML. Current situation of neonatal screening for congenital hypothyroidism: criticisms and perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55(8): 528-33. [In Portuguese].
 12. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2): S225-S233.
 13. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(5): 409-13.
 14. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand: an interim report on descriptive and etiologic findings, 1998-2001. *Iran J Endocrinol Metab* 2003; 4(3): 153-60.
 15. UK Newborn Screening Programme Centre. Introducing newborn blood spot screening for parents [Online]. 2005. Available from: URL: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/public>.
 16. Corbetta C, Weber G, Cortinovis 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). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5): 739-45.
 17. Pryce RA, Gregory JW, Warner JT, John R, Bradley D, Evans C. Is the current threshold level for screening for congenital hypothyroidism too high? An audit of the clinical evaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment of infants with increased blood spot thyroid-stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis Child* 2007; 92(11): 1048.
 18. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(1-2): 13-29.
 19. Valizadeh M, Mazloomzadeh S, Niksirat A, Shajari Z. High Incidence and Recall Rate of Congenital Hypothyroidism in Zanjan Province, a Health Problem or a Study Challenge? *Iran J Endocrinol Metab* 2011; 9(4): 338-42.
 20. Karamizadeh Z, Saneifard H, Amirhakimi G, Karamifar H, Alavi M. Evaluation of Congenital Hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Iran J Pediatr* 2012; 22(1): 107-12.
 21. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(Suppl 4): 19-23.
 22. Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004; 37(9): 791-7.
 23. Chen X, Wu G, Song Z, Zhou H, Zhou C, Yang C, et al. The investigation of factors influencing the measurement of thyroid stimulating hormone in dried blood spots on filter paper. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34(Suppl 3): 147-9.
 24. Capistrano-Estrada S, dela Cruz KI, Padilla C. Initial versus confirmatory thyroid stimulating hormone (TSH) levels: is there a correlation? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34(Suppl 3): 154-7.

The Relation between Serum and Filter Paper thyroid-Stimulating Hormone Levels in Neonates with Congenital Hypothyroidism

Ali Hassan Ayyad MD¹, Mahmoud Ghasemi MD², Mahin Hashemipour MD³,
Ali Mehrabi Kooshki MSc⁴, Silva Hovsepian MD⁵, Mahmoud Afshari PhD⁶

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the relation between serum and filter paper thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in neonates with congenital hypothyroidism (CH). We also tried to determine an appropriate cutoff point of filter TSH for recalling screened neonates.

Methods: In this descriptive-analytic study, records of 2283 neonates who had been recalled during CH screening program in Isfahan (Iran) were studied. The relation between serum and filter paper TSH levels in the studied neonates was assessed and the best cutoff point of filter TSH and its sensitivity and specificity for proper diagnosis of CH were determined.

Findings: Among the studied neonates, 103 (4.5%) were diagnosed with CH. Using receiver operating characteristic (ROC) curve, the best cutoff point for diagnosing CH was 7.5 with a sensitivity of 74.8% and specificity of 71.3%. The rates of false positive and false negative diagnoses at this cutoff point were 28.7% and 25.2%, respectively. There was a significant relationship between serum and filter paper TSH levels.

Conclusion: The cutoff point for recall should be changed to 7.5 for appropriate screening outcome. On the other hand, considering the low cost of filter paper and importance of missing any case of CH, changing the cutoff point is not necessary. However, further studies in different parts of Iran are required to obtain more accurate results and consider all related factors.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone, Filter paper

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine, Child Growth and Development Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Fellow, Department of Pediatric Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Department of Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ General Practitioner, Research Assistant, Child Growth and Development Research Center AND Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Statistics and Mathematics, School of Sciences, Persian Gulf University, Boushehr, Iran

Corresponding Author: Mahin Hashemipour MD, Email: hashemipour@med.mui.ac.ir