

تعیین محدوده طبیعی هورمون‌های TSH, FT4, T4 مورد استفاده در غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در یک مرکز ارجاعی شهر تهران

چکیده

علیرضا عبدالمهی^{*۱}

زهرا سادات روضاتی^۲

۱- گروه پاتولوژی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- دانشجوی پزشکی، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۷ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۹/۲۰

زمینه و هدف: تا پیش از شروع برنامه‌های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری کم‌کاری مادرزادی تیروئید به دلیل کم و غیراختصاصی بودن علائم و نشانه‌ها در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت انجام می‌شد. با توجه به تفاوت موجود در محدوده مرجع در نژاد و جمعیت‌های مختلف هدف این مطالعه تعیین محدوده طبیعی هورمون‌های تیروئیدی مورد استفاده در غربالگری نوزادان در ایران بود.

روش بررسی: طی یک مطالعه توصیفی-مقطعی (فروردین ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ در مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی (ره) شهر تهران) سطح هورمون‌های TSH, FT4, T4 تمام نوزادان متولد شده در زمان انجام طرح در بیمارستان ولیعصر (عج) که طی یک بارداری طبیعی و بدون عارضه و با آپگار دقیقه اول بالای هفت به دنیا آمده بودند، مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: تعداد ۲۴۹ نوزاد دختر و پسر، ۳۵ نوزاد در محدوده سنی ۰-۴ روزه (۱/۴۱٪)، ۱۰۲ نوزاد در محدوده سنی ۵-۷ روز (۴/۱٪) و ۱۱۲ نوزاد در محدوده سنی ۷-۳۰ روز [۴۵٪] مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین مقادیر TSH و T4 و FT4 در نوزادان ۰-۳۰ روز به ترتیب ۵/۳۵ μU/ml و ۱۰/۷۷ μg/dl و ۱/۳۳ ng/dl بود و محدوده ۹۵٪ مرکزی مقادیر به دست آمده برای TSH، ۴/۷۶-۶/۰۱ μU/ml، برای T4، ۱۱/۱۷-۱۰/۳۶ μg/dl و برای FT4، ۱/۲۹-۱/۳۷ ng/dl به دست آمد.

نتیجه‌گیری: با توجه به تفاوت موجود محدوده مرجع در نژاد، جمعیت و مناطق جغرافیایی مختلف لازم است در کشور ایران هم این محدوده جهت غربالگری تعیین شود. بر اساس نتایج مطالعه حاضر می‌بایست Cut-off های پایین‌تری نسبت به کشورهای غربی برای TSH در برنامه‌های غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی در نظر گرفت که این امر باعث پیشرفت در تشخیص موارد خفیف‌تر بیماری و جلوگیری از ایجاد عوارض آن می‌شود.

کلمات کلیدی: مطالعه مقطعی، تشخیص زودرس، هیپوتیروئیدی، هورمون‌های تیروئیدی، نوزادی.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی (ره)، بخش آزمایشگاه مرکزی
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۹۱۳۱۷
E-mail: dr_p_abdollahi@yahoo.com

مقدمه

اسکلتی ایجاد می‌شود.^{۱-۳} به دلیل این که حدود یک سوم تیروکسین (T4) مادری از طریق بندناف به جنین انتقال می‌یابد، این امر از بروز علائم بالینی بارز بیماری در جنین جلوگیری می‌کند^۳ در نتیجه بیشتر نوزادان در بدو تولد طبیعی به نظر می‌رسند.^{۱-۳} تا پیش از شروع برنامه‌های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری به دلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه‌ها در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت می‌گرفت و این موضوع با از دست دادن ضریب

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم و قابل پیشگیری عقب افتادگی ذهنی در نوزادان است.^۱ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در اواسط دوران زندگی جنینی شروع به فعالیت کرده و تا زمان تولد ترم تکامل می‌یابد.^۱ در صورت وجود کم کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگان‌های مهم از جمله سیستم عصبی مرکزی و

پژوهش تمامی اصول اخلاقی و مبانی تعیین شده در قانون رعایت و داده‌های شخصی مربوط به هر نوزاد تنها جهت مطالعه استفاده گردید و محرمانه باقی ماند. این مطالعه همچنین توسط کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تایید و پیش از خونگیری به والدین شرح مطالعه داده و رضایت‌نامه کتبی دریافت گردید.

جهت تجزیه و تحلیل، داده‌های به‌دست آمده را به‌صورت Code sheet و Master sheet وارد SPSS software, version 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) نمود و در نهایت با استفاده از نرم‌افزار PASW Statistics 18.0، بر اساس کاردستورهای Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) جهت تعیین مقادیر نرمال و مرجع مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از Kolmogorov-Smirnov test برای بررسی توزیع نرمال هورمون‌های تیروئیدی استفاده گردید. در خصوص متغیرهای کیفی میزان فراوانی (Frequency) و در خصوص متغیرهای کمی میانگین، محدوده و انحراف معیار محاسبه شد. حدود ۹۵٪ اطمینان برآورد شده است. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۲۴۹ نوزاد دختر و پسر به دنیا آمد هدر بیمارستان ولیعصر (عج) تهران (مجتمع بیمارستانی امام (ره)) مورد بررسی قرار گرفتند. نوزادان در زمان آزمایش بین صفر تا ۳۰ روز سن داشتند و میانگین سنی آنها ۹/۳۰ روز بود.

نوزادان به سه گروه صفر تا چهار روز، پنج تا هفت روز و هفت تا ۳۰ روز تقسیم شدند.

در گروه صفر تا چهار روز ۳۵، در گروه پنج تا هفت روز ۱۰۲ و در گروه هفت تا ۳۰ روز ۱۱۲ نوزاد مورد آزمایش قرار گرفتند که میانگین و محدوده ۹۵٪ مرکزی (Confidence Interval, CI) آنان در جدول ۱ نشان داده شده است.

اختلاف گروه‌های مختلف سنی با میانگین غلظت‌های TSH معنادار نبود ($P=0/7$) و میانگین غلظت T4 در گروه‌های سنی مختلف اختلاف معنادار ($P=0/05$) داشتند و میانگین غلظت تیروکسین آزاد (Free T4, FT4) در گروه‌های سنی مختلف دارای اختلاف معنادار ($P=0/007$) بود.

هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه بوده است.^۴ در حال حاضر تقریباً تمامی کشورهای صنعتی جهان برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را به‌طور سیستمیک انجام می‌دهند.^۴

انجام غربالگری نوزادان در هر جامعه‌ای، افزون بر شناسایی زودرس نوزادان مبتلا کم کاری و درمان سریع و جلوگیری از بروز عوارض و کاهش آلام خانواده‌ها، موجب به‌دست آوردن داده‌ها مهمی در زمینه‌های اپیدمیولوژی و فیزیوپاتولوژی این بیماری در آن جامعه می‌شود.^{۴-۸}

با توجه به تفاوت موجود در محدوده مرجع در نژاد و جمعیت و مناطق جغرافیایی مختلف و با عنایت به این که در کشور ایران تاکنون محدوده طبیعی مرجع برای هورمون‌های تیروئیدی مورد آزمایش غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی تعیین نشده است بنابراین مطالعه کنونی با هدف بررسی تعیین محدوده طبیعی هورمون‌های TSH, FT4, T4 مورد استفاده در غربالگری نوزادان انجام گردید.

روش بررسی

این بررسی یک مطالعه توصیفی- مقطعی بود که طی فروردین ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ در مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی (ره)، بیمارستان ولی‌عصر (عج) شهر تهران انجام گرفت.

تمام نوزادان متولد شده در زمان انجام طرح در بیمارستان ولیعصر (عج) که طی یک بارداری طبیعی و بدون عارضه و آپگار دقیقه اول بالای هفت به دنیا آمده بودند وارد مطالعه و نوزادان با تاخیر رشد داخل رحمی، سابقه بیماری و یا مصرف داروهای تیروئیدی توسط مادر، سابقه مصرف کورتیکواستروئید یا دوپامین و ایندرال توسط مادر و بیماری‌های هیپوفیزی از مطالعه خارج‌گر دیدند.

نمونه خون نوزاد توسط مسئول خونگیری نوزادان گرفته و پس از سانتریفیوژ به مدت ده دقیقه با دور ۳۰۰۰ g سرم آن جدا گردیده و سپس به‌وسیله کیت‌های ساخت ایالات متحده AccuBindTM ELISA Microwells (Monobind Inc, Lake Forest, USA) به روش Enzyme Immunoassay میزان سرمی FT4, T4, TSH بر اساس روش اجرای کیت‌ها اندازه‌گیری شد. داده‌ها برای هر نوزاد به‌طور جداگانه در فرم پرسش‌نامه مربوطه جمع‌آوری گردید. در انجام این

جدول ۱: بررسی ارتباط سطح TSH، T4 و FT4 در نوزادان در محدوده سنی مختلف

بررسی محدوده نوسانات هورمون				پارامتر	فواصل سنی	
فاصله اطمینان ۹۵٪		خطای میانگین	حد پایه (Bias)			
حد بالا	حد پایین					
۶/۴۵	۳/۶۸	۰/۷۲	۰/۰۲	۵/۰۴	TSH	صفر تا چهار روزه
۱۱/۴۷	۹/۴۷	۰/۵۶	۰/۰۱	۱۰/۶۱	T4	
۱/۴۸	۱/۲۶	۰/۰۶	۰/۰۰	۱/۳۷	FT4	
۴/۹۱	۳/۲۵	۰/۴۳	-۰/۰۸	۴/۲۱	TSH	میانگین
۴/۰۳	۲/۰۹	۰/۵۰	-۰/۱۰	۳/۲۴	T4	
۰/۴۳	۰/۲۲	۰/۰۶	-۰/۰۱	۰/۳۴	FT4	
۷/۰۶	۴/۸۷	۰/۵۵	۰/۰۲	۵/۸۸	TSH	پنج تا هفت روزه
۱۲/۰۲	۱۰/۶۵	۰/۳۵	-۰/۰۲	۱۱/۳۷	T4	
۱/۴۸	۱/۳۴	۰/۰۳	۰/۰۰	۱/۴۱	FT4	
۶/۲۱	۴/۴۵	۰/۴۵	-۰/۰۲	۵/۳۳	TSH	میانگین
۴/۰۸	۳/۰۶	۰/۲۶	-۰/۰۳	۳/۵۹	T4	
۰/۴۲	۰/۳۰	۰/۰۳	۰/۰۰	۰/۳۶	FT4	
۵/۸۸	۴/۲۰	۰/۴۰	۰/۰۰	۴/۹۸	TSH	هفت تا ۳۰ روزه
۱۰/۸۴	۹/۷۱	۰/۲۸	۰/۰۰	۱۰/۲۸	T4	
۱/۳۲	۱/۲۱	۰/۰۳	۰/۰۰	۱/۲۷	FT4	
۵/۰۱	۳/۱۰	۰/۴۷	-۰/۰۴	۴/۱۳	TSH	میانگین
۳/۴۱	۲/۵۸	۰/۲۱	-۰/۰۱	۳/۰۰	T4	
۰/۳۱	۰/۲۵	۰/۰۲	۰/۰۰	۰/۲۸	FT4	
۶/۰۲	۴/۷۶	۰/۳۲	-۰/۰۱	۵/۳۶	TSH	صفر تا ۳۰ روزه
۱۱/۱۸	۱۰/۳۶	۰/۲۰	۰/۰۰	۱۰/۷۸	T4	
۱/۳۸	۱/۳۰	۰/۰۲	۰/۰۰	۱/۳۴	FT4	

بحث

مقادیر هورمون‌های تیروئیدی به دست آمده در گروه‌های مختلف سنی جنس زن و مرد تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشتند. (P برای T4 و TSH، FT4 به ترتیب ۰/۵، ۰/۶ و ۰/۴ بود).

و میزان مرجع برای بالغین مناسب و کاربردی جهت نوزادان و کودکان نمی‌باشد. با مقایسه مقادیر رفرانس در مطالعات گذشته می‌بینیم که به دلیل تفاوت در روش‌های آنالیز و جمعیت‌های مورد مطالعه و مناطق جغرافیایی (حتی میزان ید و سلنیم) میزان محدوده مرجع در نقاط مختلف جهان متفاوت می‌باشد.^{۹۸}

هورمون تیروئید برای رشد مغزی در ماه‌های اولیه تولد لازم است. تشخیص‌های آزمایشگاهی که بلافاصله پس از تولد انجام و

میزان هورمون‌های تیروئیدی در طول دوران زندگی تغییر می‌کند

توجه تاثیر وزن تولد، سن زندگی حاملگی (Gestational age) و جنس بر روی غلظت FT4 سنجیده شد.

میانگین غلظت FT4 در پسرها، (SD=7.4) $27/2 \text{ pmol/L}$ و در دخترها (SD=7.2) $27/1 \text{ pmol/L}$ بود که تفاوت قابل توجهی نداشت. در مطالعه ما نیز تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین مقادیر هورمون‌های تیروئیدی نوزادان دختر و پسر مشاهده نشد.

مقادیر هورمون‌های تیروئیدی به دست آمده در گروه‌های مختلف سنی جنس زن و مرد تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشتند. (P برای T4 و TSH، FT4 به ترتیب $0/5$ ، $0/6$ و $0/4$ بود). در مطالعه Yaniskowski و همکاران، TSH معادل $4/17 \pm 4/17 \mu\text{u/ml}$ را برای نوزادان تا ۱۴ روز را طبیعی دانست.^{۲۵} این مطالعه با حجم نمونه معادل ۶۷۷۲ نوزاد و متوسط سن ۵/۸۵ روز صورت گرفت از این رو می‌تواند با توجه به حجم نمونه بالا ایش ارزش بیشتری داشته باشد. در مطالعه دیگری که توسط Chaler و همکاران صورت گرفت TSH معادل $4/88 \pm 4/38 \mu\text{u/ml}$ را در نوزادان طبیعی دانست.^{۲۶} دلیل تفاوت‌های نتایج با مطالعات حاضر را می‌توان در میزان حجم نمونه، روش‌های مختلف اندازه‌گیری (ELISA, Chemiluminescence, etc)، کیت‌های مختلف با حساسیت‌ها و دقت‌ها و محدوده‌های تشخیصی متفاوت و تفاوت‌های نژادی و شاید هم رژیم غذایی مادر دانست.

در مطالعه Chaler و همکاران میزان T4 و FT4 در نوزادان را بیشتر از گروه‌های سنی بالاتر بیان کرد که در مطالعه حاضر همچنین بود.^{۲۶}

در ایران نیز با توجه به مطالعات محدودی که انجام شده شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی متفاوت اما در مقایسه با متوسط جهانی بالا گزارش شده است. در مطالعه‌ای که در شهر تهران طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۶ توسط Ordookhan و همکاران انجام شد شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی یک در ۹۱۴ گزارش شد^۵ در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۶۹ توسط Karamifar در شیراز به انجام رسید شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی یک در ۱۴۳۳ گزارش گردید.^۶ مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۱ توسط Noori Shadkam و همکاران بر روی ۲۰۰۰۰ نوزاد شهر اصفهان انجام شد که شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی، یک در ۳۷۰ به دست آمد.^۷

دلایل مختلفی بر این تفاوت آمارهای شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در مناطق مختلف جهان بیان شده است، مانند استفاده از

درمان‌های موثر که بی‌درنگ شروع می‌شوند از این آسیب مغزی پیشگیری می‌کنند. به واسطه برنامه‌های غربالگری و تشخیص و درمان زودهنگام پیش‌آگهی این بیماران از لحاظ تکامل مغزی به صورت چشمگیری بهبود یافته است^۶ غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان یکی از برنامه‌های طب پیشگیری است که نسبت سود به هزینه در آن مثبت می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که با انجام غربالگری از هدر رفتن مقادیر زیادی از ارز جلوگیری به عمل خواهد آمد. برآورد هزینه در برنامه‌های غربالگری تقریباً بین ۰/۷۰ تا ۱/۶۰ دلار به ازای غربالگری هر نوزاد می‌باشد.^{۱۰،۳۰}

هیپوتیروئیدی مادرزادی یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی با شیوع ۴۰۰۰/۱ تولد زنده می‌باشد.^{۱۱،۱۲} برنامه غربالگری جهانی در روز ۴-۳ تولد برای شناسایی هیپوتیروئیدیسم مادرزادی لازم است انجام شود مقادیر غیرطبیعی در غربالگری باید با نمونه وریدی با استفاده از Cut-off مناسب تایید شود.^{۱۳،۱۴} نوزادان با T4 پایین و TSH بالا درمان شوند و به محض تایید تشخیص پایش منظم برای ننگ داشتن T4 در نیمه بالاتر محدوده طبیعی باید انجام شود.^{۱۵-۱۷} نتیجه درمان هیپوتیروئیدی بستگی به زمان شروع درمان و دوز لووتیروکسین تجویزی دارد، بهترین نتایج در نوزادانی که زیر دو هفته تشخیص داده شده و با دوز بیش از $9/5 \mu\text{g/kg/d}$ درمان شده‌اند دیده شده است.^{۱۸-۲۰}

غربالگری عمومی نوزادان برای هیپوتیروئیدی مادرزادی در سال ۱۹۷۴ معرفی شد و اکنون یک اصل مهم طب پیشگیری جهت تشخیص زودرس هیپوتیروئیدی نوزادی در اغلب نقاط جهان می‌باشد.^{۲۱-۲۳} مطالعات فراوانی در کشورهای مختلف برای تعیین محدوده نرمال هورمون‌های تیروئیدی جهت غربالگری نوزادان صورت گرفته است.^{۲۴-۲۶} نتایج یک مطالعه نشان‌دهنده این است که اندازه‌گیری غلظت‌های TSH در دو جنس دختر و پسر تا چهار روزگی ($9/08$ - $4/6(1/8)$ بود.^۸ در مطالعه دیگری در آلمان TSH Reference Range برای جنس پسر و دختر در روز پنج پس از تولد $0/51-7/9 \text{ mU/L}$ و Reference Range T4 (تیروکسین) برای جنس پسر و دختر در روز پنج پس از تولد $181/3-233 \text{ nmol}$ و Reference range free T4 در روز پنج پس از تولد $13-32/9 \text{ pmol/l}$ تعریف گردید.^۹ در مطالعه‌ای که توسط Lemonnier انجام شده است مقادیر تیروکسین آزاد (FT4) در ۹۹۷ نوزاد به روش رادیوایمونواسی با

سیاه‌پوستان دارند. توزیع TSH در امریکای - مکزیک‌ها در Bronx نیویورک مشابه قفقازی‌ها و متفاوت با Hispanic ها بوده است، علت این مسئله این است که Hispanic هایی که در مطالعه وارد شده بودند اصالتاً اهل Puerto Rico و جمهوری Dominican بودند که دلیل تفاوت توزیع TSH در آنها، تغییرات ژنتیکی بین آنها و آمریکایی-مکزیک‌ها که هر دو اصالت Hispanic دارند، می‌باشد.^{۲۰-۲۴} نتایج این مطالعه مهر تاییدی بر اثر ژنتیک و نژاد و جغرافیا بر سطوح هورمون‌های تیروئیدی است.

همچنین نتیجه این مطالعه این بوده است که: جمله سنتی "One size fits all" برای تعیین محدوده مرجع TSH، توزیع گروه‌های نژادی و افراد با سنین مختلف عقیده مناسبی نمی‌باشد.

در مطالعه ما اختلاف گروه‌های مختلف سنی با میانگین سطوح TSH در گروه‌های مختلف سنی معنادار نبود اما اختلاف معناداری در سطوح T4 و FT4 در سه گروه سنی دیده شد.

برای تفسیر صحیح تست‌های عملکرد تیروئید می‌بایستی به مقادیر نرمال اصلاح شده بر اساس سن مراجعه نمود تا بتوان از آنها برای تشخیص کم کاری یا پرکاری تیروئید یا تنظیم درمان استفاده کرد.^۱

لازم به یادآوری است برای حصول به محدوده طبیعی این هورمون‌ها پیشنهاد می‌شود تا مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر جهت تعیین صدک‌های آماری، برای تخمین میزان و حدود مرجع این هورمون‌ها انجام گردد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "تعیین محدوده طبیعی هورمون‌های TSH, FT4, T4 مورد استفاده در غربالگری نوزادان در بیمارستان ولیعصر (عج) در سال ۱۳۸۹" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۹۳ و کد ۲۱۳۱۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

تست‌های TSH یا T4 به تنهایی جهت غربالگری، تفاوت معیارهای قراردادی برای تشخیص نهایی هیپوتیروئیدی نوزادی در کشورهای مختلف، کمبود ید در بعضی از نقاط جهان که از علل کم کاری تیروئید و به‌ویژه نوع‌گذرای آن در نوزادان شناخته می‌شود، تفاوت‌های قومی و نژادی و وراثتی فامیلی، به‌عنوان نمونه در ترکیه شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی، یک در ۲۹۴۳ نوزاد، در عربستان یک در ۲۷۵۹ نوزاد، در ژاپن یک در ۷۰۰۰، مصرف زیاد آنتی‌سپتیک‌های حاوی ید به‌ویژه در نوزادان نارس از علل تفاوت در شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید به‌طور گذراست و در انتها عوامل محیطی که از علل افزایش موارد کم کاری مادرزادی تیروئید در بعضی از جمعیت‌ها است.^{۱۹-۱۶}

در مطالعه حاضر به‌طور کلی میانگین مقادیر TSH، T4 و FT4 در نوزادان ۰-۳۰ روز به ترتیب ۵/۳۵ mg/dl و ۱۰/۷۷ μg/dl و ۱/۳۳ اندازه‌گیری شد و محدوده ۹۵٪ مرکزی مقادیر به‌دست آمده برای TSH، ۶/۰۱-۴/۷۶ mg/dl، برای T4، ۱۱/۱۷-۱۰/۳۶ μg/dl و برای FT4، ۱/۳۷-۱/۲۹ ng/dl به دست آمد.

کمتر بودن میزان حد بالایی فاصله اطمینان ۹۵ درصدی مقادیر مطالعه ما به نسبت مقادیر مرجع موجود و در مقایسه با مقادیر حد بالایی در مطالعات دیگر بر متفاوت بودن محدوده طبیعی هورمون‌های تیروئیدی در نژاد ایرانی و در نتیجه استفاده از محدوده مرجع اختصاصی برای غربالگری نوزادان ایرانی تاکید دارد. با توجه به تفاوت موجود در محدوده مرجع در نژاد و جمعیت‌های مختلف و مناطق جغرافیایی می‌بایست Cut-off‌های پایین‌تر برای TSH در برنامه‌های غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی در نظر گرفته شود که این امر باعث پیشرفت در تشخیص موارد خفیف‌تر بیماری می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که توزیع TSH و محدوده مرجع آن برای سفیدپوستان آمریکایی، مکزیک‌ها غلظت‌های بالاتری به نسبت

References

1. Szinnai G, Léger J, Bauer AJ, Pearce EN, Ramos HE, Canalli MH, et al. Clinical case seminar in pediatric thyroid disease. *Endocr Dev* 2014;26:214-44.
2. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):451-60.
3. John J, Abraham A, Sahu S. Umbilical cord blood TSH: a predictor of congenital hypothyroidism. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013;57(4):452-3.
4. Sheikhbaehai S, Mahdaviyani B, Abdollahi A, Nayeri F. Serum thyroid stimulating hormone, total and free T4 during the neonatal period: Establishing regional reference intervals. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(1):39-43.

5. Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003;70(8):625-8.
6. Karamifar H, Ordoei M, Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of neonatal hyperphenylalaninemia in fars province, South Iran. *Iran J Pediatr* 2010;20(2):216-20.
7. 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(3):315-5.
8. LaFranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *J Pediatr* 2014;164(6):1259-61.
9. Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008;8:15.
10. Lemonnier F, Masson J, Laroche D, Travert J, Travert G. Free thyroxine measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight, and hypothyroid neonates. *Clin Chem* 1991;37(12):2114-7.
11. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1403-8.
12. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):496-502.
13. Delange F, Camus M, Winkler M, Diodon J, Ermans AM. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977;52(2):89-96.
14. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31(5):277-88.
15. Lukacs Z, Mordac C, Kohlschütter A, Kruihof R. Use of microsphere immunoassay for simplified multianalyte screening of thyrotropin and thyroxine in dried blood spots from newborns. *Clin Chem* 2003;49(2):335-6; author reply 336.
16. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2014;164(6):1296-302.
17. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010;95(3):169-73.
18. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(2):120-4.
19. Cartault Grandmottet A, Cristini C, Tricoire J, Rolland M, Tauber MT, Salles JP. TSH, FT4 and T3T evaluation in normal and preterm hospitalized newborns. *Arch Pediatr* 2007;14(2):138-43.
20. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004;37(4):328-30.
21. 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.
22. Lu FL, Yau KI, Tsai KS, Tang JR, Tsao PN, Tsai WY. Longitudinal study of serum free thyroxine and thyrotropin levels by chemiluminescent immunoassay during infancy. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40(4):255-7.
23. Jaruratanasirikul S, Sangsupawanich P, Koranantakul O, Chanvitan P, Ruengrairatanaroj P, Sriplung H, et al. Maternal iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone concentration: a community survey in Songkhla, southern Thailand. *Public Health Nutr* 2009;12(12):2279-84.
24. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989;83(5):785-9.
25. Yaniskowski ML. Reference intervals for serum thyrotropin during the first 14 days of life. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(1):27-34.
26. Chaler EA, Fiorenzano R, Chillelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(5):885-90.

Defining reference range for TSH, FT4, T4 hormones used in screening neonatal hypothyroidism in a referral center in Tehran

Alireza Abdollahi M.D.^{1*}
Zohreh-Sadat Rozati²

1- Department of Pathology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Medical Student, Department of
Pathology, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 28 Apr. 2015 Accepted: 19 Oct. 2015 Available online: 11 Dec. 2015

Background: Congenital hypothyroidism is a major but preventable cause of mental backwardness in infants. In case of hypothyroidism in fetuses, certain complications will occur in vital organs like the central nervous system and the skeleton. Before screening programs were introduced, congenital hypothyroidism was diagnosed with delay due to its few and non-specific symptoms during the first days of life. Given the difference in reference range for various races and populations, this study was aimed to determining a natural range for thyroid hormones used in the screening of infants.

Methods: In a descriptive cross-sectional study at Vali-asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, from March 2013 to 2014. The level of T4, FT4 and TSH hormones was measured in all natural childbirth, without any complications and with one-minute Apgar score above 7 while this study was underway.

Results: A group of 249 infants (male and female), including 35 (14.1%) aged between 0 and 4 days, 102 (41%) aged between 5 and 7 days and 112 (45%) aged between 7 and 30 days, were examined. The average TSH, T4 and FT4 amounts in infants, aged 0 to 30 days, were respectively 5.35 μ U/ml, 10.77 μ g/dl and 1.33 ng/dl. The interval was 4.76-6.01 μ U/ml for TSH, 10.36-11.17 μ g/dl for T4 and 1.29-1.37ng/dl for FT4. The difference between age groups with average TSH concentration is not meaningful ($P=0.7$) and the average T4 amount in different age groups was meaningfully different ($P=0.05$). The average FT4 in different age groups is meaningfully different ($P=0.007$). The thyroid hormone amounts calculated for males and females were not significantly different.

Conclusion: Given the difference in the reference range in race, population and geographical zones, it is necessary to determine a range for screening in Iran. According to the findings of the present study, lower cut-offs, compared with western countries, should be envisaged for TSH in congenital hypothyroidism screening programs that could speed up the diagnosis of minor cases of the disease and prevent complications.

Keywords: cross-sectional studies, early diagnosis, hypothyroidism, Thyroid Hormones, Newborn, hypothyroidism.

* Corresponding author: Imam Khomeini Hospitals Complex, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66591317
E-mail: dr_p_abdollahi@yahoo.com