الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

قيم TSH في دم الحبل السريّ ودلالتها في تقصّي قصور الدّرق الخلقيّ

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا:
محمود بركات أحمد العيّاش

إشراف
الأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقلة

2024-2023 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلّا أن أتقدّم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي الكرام وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلميّة الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال مدّة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضيّ قُدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنّا كلّ الخير...

الأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر

صاحبة العلم الوفير والمشرفة على هذا البحث، والتي كان لفيض تجربتها الأثر الكبير في إتمام هذا البحث، الأستاذة المتميزة التي أعطتني من علمها الكثير لك مني كل الشكر والتقدير.

الأستاذ الدكتور أسد إبراهيم

الذي تفضل مشكورا بالمشاركة في تحكيم هذا البحث، وقدم ملاحظاته القيمة بكامل المحبة والدعم، الأستاذ المتألق علماً وعملاً لك مني كل الاحترام والتقدير

الأستاذة الدكتورة رويدا أبو سمرا

التي شرفتني بالمشاركة في لجنة الحكم، الدكتورة المتميّزة علماً وعملاً لك مني كل الاحترام والتقدير.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	1
الجزء التمهيدي	2
الجزء النظري	7
قصور الدرق الخلقي Congenital Hypothyroidism	8
1-1- تمهيد	8
1-2- تشريح الغدة الدرقية	8
1-3- المنشأ الجنيني للغدة الدرقية	8
1-3- الآلية الإمراضية	9
1-4- وظيفة الغدة الدرقية أثناء الحمل	9
1-5- وظيفة الغدة الدرقية	10
1-5-1- تمام الحمل	10
1-5-2- الخدج	11
1-6- التظاهرات السريرية	12
1-6-1- العلاقة بين قصور الدرق والمقدرات العصبية والمعرفية	12
1-7- برامج مسح حديثي الولادة	12
1-7-1- النتائج السلبية الكاذبة في برامج مسح حديثي الولادة	13
1-7-2- النتائج الإيجابية الكاذبة في برامج مسح حديثي الولادة	13
1-8- التشخيص	14
1-9- طريقة وشروط المعايرة المصلية لـTSH باستخدام الجهاز Snibe MAGLUMI 600 والكيت المخبري MAGLUMI-TSH (CLIA)	16
1-10- العلاج	16
1-11- المراقبة	17
1-12- دراسة مركز الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث السعودي (2018)	17
1-13- دراسة مركز البحوث العلمية الهندي (2014)	19
1-14- دراسة مشفى كالكوتا الهندي (2005)	19
الجزء العملي	22
الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق	23
1-1- سؤال البحث	23
1-2- هدف البحث	23
1-3- منهج البحث وأدواته	23
1-3-1- تصميم الدراسة	23
1-3-2- عينة الدراسة	23
1-3-3- متغيرات الدراسة	24
1-4- الطرائق والمواد	24

1-5- التحليل الإحصائي	25
الفصل الثاني: النتائج	26
2-1- الخصائص العامة للمشاركين	26
2-2- القيم المصلية لـ TSH الحبل السري	28
2-3- قيم TSH المصل بعمر الأسبوع	29
2-4- قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع	32
2-5- دراسة القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـ TSH الحبل السري	33
2-5-1 تأثير القيم المصلية لـ TSH الحبل السري على تشخيص قصور الدرق الخلقي	33
2-5-2 الحساسية والنوعية للقيم المصلية لـ TSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي	33
الفصل الثالث: المناقشة	35
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	37
4-1- الاستنتاج	37
4-2- صعوبات البحث	37
4-3- التوصيات والمقترحات	37
4-4- موجز	38
الاختصارات	39
المراجع	40

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
الجزء النظري	
الجدول (1–1): يوضح المراحل الجنينية لتطور الوظيفة الدرقية	9
الجدول (1–2): يوضح قيم T4وFT4 وT3 وTSH وفقًا للعمر الحملي	10
الجدول (1–3): يوضح تغير قيم T4وFT4 وT3 وTSH بعد الولادة.	10
الجدول (1–4): يوضح قيم T4 وفقًا للوزن حديث الولادة	11
الجدول (1–5): يوضح قيم T4 وFT4 وT3 وTSH وفقًا للعمر الحملي	11
الجدول (1–6): التشوهات المرافقة لقصور الدرق الخلقي والطفرات المسببة لها.	12
الجدول (1–7): قيم FT4 وT4 وTSH والأسباب المختلفة لقصور الدرق الخلقي.	14
الجدول (1–8): القيم الهدف لكل من T4 وFT4 وTSH.	17
الجدول (1–9): الخصائص العامة للأطفال المصابين بقصور الدرق الخلقي في الدراسة السعودية.	18
الجدول (1–10): مقارنة القدرة التشخيصية لـ TSHالحبل السري و TSHالدم المأخوذ من العقب في الدراسة السعودية.	18
الجدول (1–11): الخصائص العامة لدراسة مركز البحوث العلمية الهندي.	19
الجدول (1–12): الخصائص العامة لدراسة مشفى كالكوتا الهندي.	20
الجدول (1–13): قيم TSH الحبل السري في دراسة مشفى كالكوتا الهندي.	20
المخطط (1–1): يوضح خوارزمية تقويم وتشخيص قصور الدرق الخلقي اعتمادًا على نتائج الاختبارات الماسحة	15
الجزء العملي	
الجدول (2–1): الخصائص العامة للمشاركين في الدراسة	26
الجدول (2–2): مقارنة الخصائص العامة للمشاركين في الدراسة وفقًا لقصور الدرق الخلقي.	27
الجدول (2–3): القيم المصلية لـTSH الحبل السري	28
الجدول (2–4): مجموعات القيم المصلية لـTSH الحبل السري.	28
الجدول (2–5): مقارنة متوسط قيم المصلية لـTSH الحبل السري وفقًا لقصور الدرق الخلقي.	29
الجدول (2–6): قيم TSH المصل بعمر الأسبوع	29
الجدول (2–7): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع حدّية .	30
الجدول (2–8): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إيجابية كاذبة حسب Up-to-Date2024	31
الجدول (1–9): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إيجابية.	31
الجدول (2–10): مقارنة متوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع وفقًا لقصور الدرق الخلقي.	32
الجدول (2–11): قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع.	32
الجدول (2–12): مقارنة متوسط قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع وفقًا لقصور الدرق الخلقي	33
الجدول (2–13): تأثير القيم المصلية لـ TSHالحبل السري على تشخيص قصور الدرق الخلقي	33
الجدول (2–14): القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري.	33
المخطط (2–1): يمثل مخطط ROC للقيم المصلية لـTSH الحبل السري	34

الملخص

خلفية البحث: يعتبر قصور الدرق الخلقي السبب الأشيع لتأخر التطور الروحي الحركي والتخلف العقلي لدى الأطفال الذي يمكن الوقاية منه من خلال البدء الباكر بالعلاج مما يتطلب الكشف الباكر باستخدام برامج المسح لدى حديثي الولادة التي تعتمد على القيم المصلية لـTSH الحبل السري.

هدف البحث: دراسة القيم المصلية لـTSH الحبل السري ودلالتها في تقصي قصور الدرق الخلقي.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية مستقبلية شارك فيها سبعمائة وعشرة طفل من شعبة حديثي الولادة في عدد من المستشفيات بدمشق في الفترة الممتدة من 2023/1/1 وإلى 2023/12/31. شملت متغيرات الدراسة القيم المصلية لـ TSH الحبل السري وقيم TSH وFT4 المصل بعمر الأسبوع.

النتائج: بلغ معدل حدوث قصور الدرق الخلقي ثلاث حالات ما يعادل 1:236 ولادة حية ونسبة انتشار 0.4% مع أرجحية أعلى لإصابة الذكور مقارنة مع الإناث بنسبة 1/1.2. تبين من خلال المقارنة بين الأطفال المصابين وغير المصابين بقصور الدرق الخلقي وجود علاقة بين تشخيص قصور الدرق الخلقي ومتوسط TSH الحبل السري الذي بلغ 52±25 ميكرو وحدة دولية/مل. أجريت معايرة قيم TSH المصل بعمر الأسبوع لـ75 طفلًا بنسبة 10% من مجمل العيّنة بينما بلغ عدد الأطفال المتسربين 64 طفلًا بنسبة 9% من مجمل العيّنة. وجد فارق إحصائي في متوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع وفقًا لتشخيص قصور الدرق الخلقي بقيمة أعلى لدى الأطفال المصابين 18.8±2.1 ميكرو وحدة دولية/مل. أجريت معايرة قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع لـ54 طفلًا بنسبة 8% من مجمل العيّنة بينما بلغ عدد الأطفال المتسربين 85 طفلًا بنسبة 12% من مجمل العيّنة. وجد فارق إحصائي في متوسط قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع وفقًا لتشخيص قصور الدرق الخلقي بقيمة أقل لدى الأطفال المصابين 0.4±0.1 نانوغرام/دل. تأثر تشخيص قصور الدرق الخلقي بالقيم المصلية لـ TSH الحبل السري إذ تزيد قيم TSH الحبل السري الأكبر من 30 ميكرو وحدة دولية/مل من أرجحية تشخيص قصور الدرق الخلقي بنسبة 10% حيث وجدت القيمة الحدية المثلى في تشخيص قصور الدرق الخلقي 30 ميكرو وحدة دولية/مل ، بلغت الحساسية عند هذه القيمة 100% والنوعية 81%.

الخلاصة: أثبتت الدراسة أهمية القيم المصلية لـTSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي وبالتالي يمكن الاعتماد عليها كاختبار مسحي للكشف الباكر عن قصور الدرق الخلقي.

الكلمات المفتاحية: قصور الدرق الخلقي، TSH الحبل السري، برامج المسح لدى حديثي الولادة.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة

تأتي أهمية هرمون الدرق في ضرورته لتحقيق نمو جسدي وعقلي ومعرفي جيد لدى الأطفال إذ يعتبر قصور الدرق الخلقي من أهم أسباب تأخر التطور الروحي الحركي والتخلف العقلي لدى الأطفال التي يمكن الوقاية منها من خلال البدء الباكر بالعلاج المناسب بالتيروكسين خلال الأشهر الستة الأولى بعد الولادة مما دفع البلدان المتقدمة إلى وضع برامج ماسحة للكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي من خلال إجراء المعايرة المصلية لـTSH الدم المحيطي أو الدم المأخوذ من العقب في اليوم الثالث من الحياة أو من خلال معايرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري. تعتبر القيم المصلية لـTSH الحبل السري الأكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل تطرح احتمال للإصابة بقصور الدرق الخلقي.[1]

2- المشكلة البحثية

يُجرى الاختبار المسحي لقيم TSH المصل بشكل روتيني في البلدان المتقدمة في حين أنه لا يُجرى بشكل روتيني في البلدان النامية مما يؤدي إلى عدم اكتشاف الأطفال المصابين بقصور الدرق بشكل باكر وحدوث تأخر عقلي غير قابل للتراجع، لذلك تم طرح التساؤل حول إمكانية اعتماد القيم المصلية لـTSH الحبل السري أثناء الولادة في الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي مما يضمن متابعة الأطفال والبدء الباكر بالعلاج المناسب.

3- التساؤلات البحثية

- ما هي نتائج قيم TSH المصل المأخوذ من الحبل السري لدى حديثي الولادة؟
- هل يوجد علاقة بين قيم TSH المصل المأخوذ من الحبل السري وقصور الدرق الخلقي؟
- ما هو دور قيم TSH المصل المأخوذ من دم الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي؟

4- هدف البحث

- تحديد العلاقة بين قيم TSH مصل الحبل السري وتشخيص قصور الدرق الخلقي.
- تحديد الحساسية والنوعية لقيم TSH مصل الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي.
- تقويم إمكانية اعتماد قيم TSH مصل الحبل السري كمشعر مسحي في تشخيص قصور الدرق الخلقي.

5- أهمية البحث

تكمن أهمية البحث في اعتباره دراسة ماسحة أولى من نوعها (Pilot Study) لمعرفة القيم المصلية لـTSH الحبل السري ودراسة دلالتها في تقصي قصور الدرق الخلقي كونه إجراء غير راض و سهل ويضمن عدم وجود عدد كبير من المتسربين من حديثي الولادة وبالتالي إمكانية اعتمادها في برنامج وطني لمسح قصور الدرق الخلقي في سوريا.

6- حدود البحث

تنوعت الصعوبات التي واجهت الدراسة منها طرح فكرة جديدة غير متطرق لها سابقًا في سوريا والوطن العربي عمومًا ومشفى الأطفال الجامعي خصوصًا مما أوجد صعوبة في جمع عينات من الأرشيف قبل تاريخ الدراسة والحاجة لإجراء معايرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري خلال فترة الدراسة إضافة لقلّة وجود دراسات مقارنة عالمية حول مرجعيّة قيم TSH الحبل السري وعدم وجود دراسات مرجعية محلية.

عدم وجود معرفة مسبقة لدى الأهل عن الاختبارات الماسحة لحديثي الولادة مما جعلنا نواجه صعوبة في إقناع الأهل بضرورة المتابعة وإعادة التقييم بعمر الأسبوع إضافة إلى جمع العينات من عدد من مستشفيات دمشق مما أوجد صعوبة في التواصل المباشر مع الأهل وبالتالي عدم التزام الأهل بالمتابعة.

التكاليف المادية الباهظة نظرًا لعدم وجود مراكز تهتم بالاختبارات الماسحة وعدم وجود برامج ماسحة لحديثي الولادة والاكتفاء بمحاولات فردية لبعض المراكز البحثية.

7- مناهج البحث وأدواته

7-1- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية مستقبلية.

7-2- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها 710 حديث ولادة من شعبة حديثي الولادة في عدد من المستشفيات بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين 2023/1/1 و2023/12/31 وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

- **معايير القبول**

1. حديثو الولادة الأحياء.
2. حديثو الولادة الذين العمر الحملي لهم أكبر أو يساوي 34 أسبوع حملي.
3. حديثو الولادة الذين وزنهم أكبر من 1500 غ.

- **معايير الاستبعاد**

1. حديثو الولادة الذين حدثت لديهم الوفاة أثناء الحمل أو أثناء الولادة.
2. حديثو الولادة الذين تم قبولهم بالحاضنة باستطباب العسرة التنفسيّة أو إنتان دم

3. حديثو الولادة الذين العمر الحملي لهم أقل من 34 أسبوع حملي.
4. حديثو الولادة الذين وزنهم أقل من 1500 غ.
5. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية لاضطراب وظيفة الغدة الدرقية لدى الأم أثناء الحمل سواء قصور أو فرط نشاط الدرق.
6. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية لاستخدام الأم الأدوية المعدلة لنشاط الدرق أثناء الحمل أو أدوية من الممكن أن تؤثّر على نتيجة الTSH.
7. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية عائلية لاضطرابات وظيفة الغدة الدرقية.

8- الطرائق والمواد

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت 710 حديث الولادة في عدد من مستشفيات دمشق. خضعت جمهرة الدراسة إلى معايرة القيم المصلية لـ TSH الحبل السري مباشرة بعد الولادة وذلك بعد تثفيل العينات وتجميعها وحفظها في براد خاص بدرجة حرارة 2 إلى 8 درجة مئوية ثم إرسال المصل إلى مخبرين موثوقين تم اعتمادهما لصالح الدراسة خلال فترة زمنية لا تتجاوز 12 ساعة. أجريت جميع الاختبارات المصلية لـTSH باستخدام الجهاز Snibe MAGLUMI 600 والكيت المخبري MAGLUMI-TSH (CLIA) الذي يحتوي على 2.5 مل من الحبيبات الدقيقة الممغنطة و3 مل من المقياس المنخفض و3 مل من المقياس المرتفع و6.5 مل من مادة بروتينية عازلة و6.5 مل من ABEI.

اعتبرت القيم المصلية **لـTSH الحبل السري** في القيم الأكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل إيجابية[21] حيث أنّ احتمال وجود قصور درق خلقي في هذه الحالة أمراً مرجّحاً بينما القيم بين 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل شُك بها بتشخيص قصور الدرق الخلقي أما القيم بين 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل حدّية استدعي على إثرها حديثي الولادة بعمر الأسبوع من أجل إعادة القيم المصلية لـTSH وFT4 بينما استبعد تشخيص قصور الدرق الخلقي في القيم الأصغر من 15 ميكرو وحدة دولية/مل.

خضع حديثو الولادة الذين لديهم القيم المصلية لـTSH الحبل السري أكبر من 15 ميكرو وحدة دولية/مل إلى إعادة قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إضافة لمعايرة FT4 المصل.

اعتبرت قيم **TSH المصل بعمر الأسبوع** مشخصة لقصور الدرق الخلقي في القيم الأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل بينما القيم بين 6 إلى 10 ميكرو وحدة دولية/مل حدّية أما القيم الأصغر من 6 ميكرو وحدة دولية/مل استبعدت تشخيص قصور الدرق الخلقي.

اعتبرت قيم **FT4 المصل بعمر الأسبوع** طبيعية في القيم بين 0.8 إلى 3 نانوغرام/دل ومنخفضة في القيم الأصغر من 0.8 نانوغرام/دل.

وضع تشخيص قصور الدرق الخلقي اعتمادًا على **إيجابية قيم TSH المصل وانخفاض قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع**، ثم أجريت مقارنة قيم المخبرية بين حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي

وحديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي، ثم دُرست الحساسية والنوعية لمعايرة القيم المصلية لـ TSH الحبل السري. كما سُجل مكان الولادة وثقافة الأم وجنس المولود والعمر الحملي وطريقة الولادة ووزن الولادة إذ اعتبر حديثو الولادة طبيعيّ وزن الولادة بين 2500غ و3500غ وناقصي وزن الولادة بين 2500غ و1500غ.

9- الدراسات المرجعية

9-1- دراسة مركز الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث السعودي (2018)

مقارنة قياس TSH الحبل السري والورق النشاف المأخوذ من العقب في تشخيص قصور الدرق الخلقي؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[21].

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الطريقة المثلى في تقصي قصور الدرق الخلقي من خلال المقارنة بين الحساسية والنوعية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري وTSH الدم المأخوذ من العقب على ورق النشاف. اختير 17729 حديث الولادة في الفترة الزمنية الممتدة من 2011 إلى 2013.

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن 7 حديث الولادة أصيب بقصور الدرق الخلقي تمكن كل من TSH الحبل السري وTSH الدم المأخوذ من العقب من الكشف عنهم إذ بلغ عدد الحالات الإيجابية باستخدام الدم المأخوذ من العقب 305 حالة (الحساسية 100% والنوعية 98.2% ومعدل إعادة التقييم 1.7%) بينما بلغ عدد الحالات الإيجابية باستخدام TSH الحبل السري 88 حالة (الحساسية 100% والنوعية 99.5% ومعدل إعادة التقييم 0.04%). أثبتت الدراسة وجود أفضلية لـTSH الحبل السري مقارنة مع TSH الدم المأخوذ من العقب من حيث الحساسية والنوعية ومعدل إعادة التقييم مما يجعل TSH الحبل السري الاستقصاء المفضل لتقصي قصور الدرق الخلقي خاصة في البلاد التي يكون فيها جمع العينات من العقب واستخدام الورق النشاف صعبًا.

9-2- دراسة مركز البحوث العلمية الهندي (2014)

الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي لدى حديثي الولادة باستخدام TSH الحبل السري؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[22].

للباحثين ف. العمران، ر. راتيشارميلا، ب. يوفاراج، ن. سراسواتي.

قسم الأطفال في مركز البحوث العلمي، الهند.

كان الهدف من هذه الدراسة تحديد فعالية قيم لـTSH الحبل السري في الكشف المكبر عن قصور الدرق الخلقي في مشفى يقع في إحدى قرى الهند. اختير 785 حديث الولادة في الفترة الزمنية الممتدة من 2010 إلى 2012.

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة ارتفاع قيم TSH الحبل السري لقيم أكبر من 20 ميكرو وحدة دولية/مل لدى 22 حديث الولادة بنسبة 2.8% إذ تم إعادة التقييم لهؤلاء حديثي الولادة وتأكيد تشخيص

قصور الدرق الخلقي لدى 6 حديث الولادة بنسبة 0.7%. أظهرت المتابعة لهؤلاء حديثي الولادة قصور درق عابر لدى 5 حديث الولادة والإصابة بقصور درق خلقي دائم لدى حديث الولادة واحد فقط. أثبتت الدراسة قدرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري في الكشف المبكر لقصور الدرق الخلقي وبالتالي إمكانية اعتمادها كاختبار ماسح.

9-3- دراسة مشفى كالكوتا الهندي (2005)

استخدام TSH الحبل السري الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي لدى حديثي الولادة؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[23].

للباحثين اورن ماغليك، نديتا ناشاترجي ، غوتان غوش.

قسم حديثي الولادة في مشفى سانجيفان، كاكوتا، الهند.

كان الهدف من هذه الدراسة تحديد القيم الطبيعية لـTSH الحبل السري. اختير 1200 حديث الولادة لأمهات غير مصابات باضطرابات وظيفة الغدة الدرقية أثناء الحمل ودون وجود قصة عائلية ودوائية إيجابية في الفترة الزمنية الممتدة من 2000 إلى 2004.

تراوحت قيم TSH الحبل السري من 0.8-101.2 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 6.13±5.3 ميكرو وحدة دولية/مل، بلغ عدد حديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH الحبل السري أكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل 90 حديث الولادة بنسبة 7.5%. أُجري إعادة التقييم لدى 22 حديث الولادة بنسبة 1.83% وتم تأكيد إصابة حديث الولادة إثنان فقط بقصور الدرق الخلقي. بلغت قيم TSH الحبل السري لحديثي الولادة المصابين 54 ميكرو وحدة دولية/مل و101.2 ميكرو وحدة دولية/مل. أثبتت الدراسة إمكانية اعتماد قيم TSH الحبل السري في تقصي قصور الدرق الخلقي في القيم الأكبر من 20 وحدة دولية/مل.

10- مكونات البحث

10-1- يتكون البحث من جزأين أولهما القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة.

10-2- وثانيهما القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاء بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:

1. الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث، والهدف، وتصميم الدراسة، والطرائق والمواد المتبعة.
2. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول ومخططات.
3. الفصل الثالث: يناقش النتائج ويقارنها مع الدراسات العالمية.
4. الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهتنا خلال إنجاز البحث.

الـجزء الـنـظـري

قصور الدرق الخلقي
Congenital Hypothyroidism

1-1- تمهيد

يتراوح معدل حدوث قصور الدرق الخلقي من 1 لكل 2000 ولادة حية إلى 1 لكل 4000 ولادة حية حول العالم مع خصوصية اختلاف الحدوث وفقًا للمنطقة والعرق. يعتبر قصور الدرق الخلقي من أهم أسباب تأخر التطور الروحي الحركي والتخلف العقلي لدى الأطفال الذي يمكن الوقاية منه من خلال البدء الباكر بالعلاج المناسب، لكن على الرغم من التشخيص والعلاج الباكر إلا أن بعض الأطفال المصابين بقصور الدرق الخلقي الشديد معرضين لنقص في معدل الذكاء ونقص في القدرات العقلية والمعرفية[1].

لا يتظاهر عوز هرمون الدرق سريريًا لدى معظم الأطفال المصابين بقصور الدرق الخلقي خاصة في الأعمار الصغيرة مما يتطلب الكشف المبكر من خلال برامج المسح لحديثي الولادة خلال الأسبوع الأول من الحياة التي تهتم بإجراء معايرة FT4 وTSH باستخدام الدم المأخوذ من العقب على ورق النشاف. ويوجد توجهات حديثة حول إجراء معايرة TSH الحبل السري بهدف التشخيص المبكّر .

1-2- تشريح الغدة الدرقية

تأخذ الغدة الدرقية شكل الفراشة وتتوضّع في منتصف العنق أمام وأسفل الحنجرة، تتألف من فصّين أيمن أيسر وبينما برزخ بالإضافة إلى وجود الفصّ الهرمي عند 50% من الأشخاص. يمتد فصي الغدة الدرقية من الخط المائل للغضروف الدرقي في الأعلى حتى الحلقة الرغامّية الرابعة أو الخامسة في الأسفل. تحاط بغمد مُشتق من اللفافة أمام الرغامى والتي ترتبط بالخط المائل للغضروف الدرقي والقوس الأماميّة للغضروف الحلقي[2].

تتم تروية الغدة الدرقية عبر الشريان الدرقي العلوي من الشريان السباتي الظاهر والشريان الدرقي السفلي من الجذع الرقبي الدرقي من الشريان تحت الترقوة.

يتم تعصيب الغدة الدرقية من العصب الحنجري الراجع الأيمن والأيسر وتتلقى الألياف العصبية الودّية من العقد الودية الرقبية العلوية والمتوسطة كما تتلقى الألياف العصبية نظيرة الودية: من العصب المبهم عبر ألياف من الأعصاب الحنجرية

1-3- المنشأ الجنيني للغدة الدرقية

يبدأ تشكل الغدة الدرقية في الأسبوع الثالث من الحياة الجنينية بدءًا من الثقبة العوراء المتوضعة على الوجه الظهري لقاعدة اللسان حيث تتسمّك خلايا الأديم الباطن لتشكل الرتج الدرقي الذي يهاجر في العنق للأسفل مارًا أمام البنى التي ستشكل لاحقاً كالعظم اللامي والحنجرة.

يبقى الرتج الدرقي أثناء هجرته متصلاً بالثقبة العوراء عبر أنبوب مُبطّن بالظهارة يعرف بالقناة الدرقية اللسانية. ينقسم الرتج الدرقي عندما يصل إلى موضعه النهائي ليشكل فصي الغدة الدرقية الأيمن والأيسر ويربط بينهما البرزخ في المنتصف[2].

يشكّل الجيب البلعومي الغلصمي الرابع ما يعرف بالجسم جانب الغلصمي الذي يهاجر للأسفل أيضا ليعطي الخلايا جانب الجريبّية الخلايا C.

تصنف العيوب الجنينية في تطور الغدة الدرقية أثناء الحمل إلى عدم تصنع الغدة الدرقية وعسر تصنع الغدة الدرقية واضطرابات ناتجة عن بقاء القناة اللسانية الدرقية.

1-3- الآلية الإمراضية

يتنج قصور الدرق الخلقي عن عيب جنيني في تطور الغدة الدرقية أثناء الحمل أو عن اضطراب في تصنيع هرمونات الغدة الدرقية بينما يعتبر اضطراب مستقبلات هرمونات الدرق من الأسباب النادرة لقصور الدرق الخلقي. يصاب الأطفال بالعيوب الجينينة في تطور الغدة الدرقية بشكل فردي بينما تتبع الإصابة باضطراب تصنيع هرمونات الغدة الدرقية نمط وراثي جسدي متنحي.

يعتبر نقص الوارد اليومي من اليود أشيع أسباب قصور الدرق الخلقي العابر إضافة لاستخدام الأم للأدوية المضادة للدرق وأضداد مستقبلات TRH الوالدية والتعرض الزائد لليود والأورام الوعائية الكبدية كبيرة الحجم وطفرات DUOX2، بينما يتنج قصور الدرق الخلقي المركزي عن اضطراب في التطور الجنيني للغدة النخامية أو عن طفرات في الجينات المسؤولة عن تصنيع هرمونات النخامى[2].

1-4- وظيفة الغدة الدرقية أثناء الحمل

تتوالى المراحل الجنينية لتطور الوظيفة الدرقية أثناء الحمل كما يوضح الجدول (1-1)

الجدول (1-1): يوضح المراحل الجنينية لتطور الوظيفة الدرقية

المرحلة	العمر الحملي (مقدرًا بالأسابيع)
اصطناع الغلوبين الدرقي	4
تحتوي الخلايا العصبية في الوطاء على TRH	8-6
مشاهدة الغدة الدرقية باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية	7
الدوران الوريدي النخامي	10-8
تثبيت اليود	10-8
جريبات الغدة الدرقية وما تحتويه من مواد غروانية باستخدام المجهر	10
تصنيع وإفراز كل من T4 وT3	12
إفراز TSH	12

لا تستطيع الغدة الدرقية للجنين إنتاج كميات كافية من T4 حتى الثلث الثاني من الحمل بينما يكون مصدر T4 في الثلث الأول من الحمل من الأم فقط، إذ يعتمد الجنين على اليود الوالدي الذي ينتقل عبر المشيمة مما يرفع الحاجة اليومية من اليود لدى الأم إلى 250 إلى 300 مكروغرام خلال اليوم.

يفسر ارتفاع القيم المصلية T4 بزيادة تصنيع TBG من الكبد وبشكل أقل تصنيع T4 بتحريض من TSH. ترتفع قيم T3 وFT3 بشكل أقل بكثير من T4 وFT4 بسبب نقص نزع اليود من T4 لتحويله إلى T3 من قبل المشيمة. ترتفع قيم TSH بشكل تدريجي من 4 ميكرو وحدة دولية/مل في الأسبوع الثاني عشر إلى 8 ميكرو وحدة دولية/مل في تمام الحمل[3].

الجدول (1-2): يوضح قيم T4 وFT4 وT3 وTSH وفقًا للعمر الحملي

		12 أسبوع حملي	تمام الحمل
T4	T4 (ميكروغرام/دل)	2	10
	T4 (نانومول/ل)	26	128
FT4	FT4 (نانوغرام/دل)	0.1	2
	FT4 (ملمول/ل)	1.3	25.7
T3	T3 (نانوغرام/دل)	6	45
	T3 (نانومول/ل)	0.09	0.68
TSH (ميكرو وحدة دولية/مل)		4	8

1-5- وظيفة الغدة الدرقية

1-5-1- تمام الحمل

ترتفع قيم TSH بعد 30 إلى 60 دقيقة من الولادة بشكل مفاجئ إلى 60-80 ميكرو وحدة دولية/مل بسبب زيادة الإفراز العابر لـTRH من الوطاء الذي يُحرّض بدوره إفراز TSH من النخامى الأمامية حيث تتأثر قيم TSH بانخفاض درجة حرارة غرفة الولادة والاستخدام المطول لملقط الحبل السري[4].

تتراجع قيم TSH بشكل سريع بمعدل 20 ميكرو وحدة دولية/مل خلال 24 ساعة ثم تتراجع بشكل تدريجي إلى أن تصل إلى القيم الطبيعية لدى البالغين بعمر السنتين. ينتج عن ذلك ارتفاع في كل من قيم T4 وقيم T3 خلال الأسبوع الأول ثم تتراجع بشكل بطيء إلى أن تصل إلى القيم الطبيعية لدى البالغين[5].

الجدول (1-3): يوضح تغير قيم T4 وFT4 وT3 وTSH بعد الولادة.

		عمر الأسبوع	الشهر الأول
TSH (ميكرو وحدة دولية/مل)		10-6	6-0.5
T4	T4 (ميكروغرام/دل)	22-10	16-7
	T4 (نانومول/ل)	283-129	206-90
FT4	FT4 (نانوغرام/دل)	5-2	2-0.8
	FT4 (ملمول/ل)	64-25	26-10
T3	T3 (نانوغرام/دل)	250	
	T3 (نانومول/ل)	3.8	

1-5-2- الخدج

تتأثر القيم المصلية لـT4 وFT4 دم الحبل السري والدم المأخوذ من العقب على ورق النشاف بوزن الولادة كما يوضح الجدول (1-4) [6].

الجدول (1-4): يوضح قيم T4 وفقًا للوزن حديث الولادة

الوزن مقدرًا بـ غ	T4 مقدرًا بـ مكروغرام/دل	T4 مقدرًا بـ نانومول/ل
أقل من 1000	3±5.6	38±72
1500-1000	2.7±7.7	35±100
2000-1500	2.7±9.6	32±124
2500-200	2.4±11.2	31±144
أكثر من 2500	2±12	26±154

From Frank, JE, Faix, JE, Hermos, RJ, et al, J Pediatr 1996; 128:548

تحدث لدى الخدج ذات التغيرات المصلية في قيم T4 وFT4 وT3 وTSH التي تحدث لدى تمام الحمل إلّا أن هذه التغيرات تكون ذات قيم أقل مقارنة مع تمام الحمل بسبب عدم نضج المحور الوطائي النخامي الدرقي لدى الخدج كما يوضح الجدول (1-5) [7].

الجدول (1-5): يوضح قيم T4 وFT4 وT3 وTSH وفقًا للعمر الحملي

العمر الحملي	العمر لدى جمع العينة	FT4 مقدرًا بـ نانوغرام/دل	T4 مقدرًا بـ مكروغرام/دل	T3 مقدرًا بـ نانوغرام/دل	TSH مقدرًا بـ وحدة دولية/مل
27-23 أسبوع	الحبل السري	0.4±1.28	2±5.4	15±20	2.9±6.8
	7 أيام	0.6±1.47	1.8±4	20±33	2.6±3.5
	14 يوم	0.5±1.45	2.6±4.7	25±41	2.7±3.9
	28 يوم	0.4±1.5	2.3±6.1	27±63	2.7±3.8
30-28 أسبوع	الحبل السري	0.4±1.45	2±6.3	21±29	3.7±7
	7 أيام	0.7±1.82	2±6.3	24±56	2.5±3.6
	14 يوم	0.4±1.65	2.3±6.6	28±72	11.2±4.9
	28 يوم	0.4±1.71	2.3±7.5	31±87	2.5±3.6
34-31 أسبوع	الحبل السري	0.3±1.49	2.3±7.6	23±35	5.2±7.9
	7 أيام	0.6±2.14	3.4±9.4	36±92	4.8±3.6
	14 يوم	0.4±1.98	3.6±9.1	41±110	9.3±3.8
	28 يوم	0.5±1.88	3±8.9	40±120	3.4±3.5
أكثر من 37 أسبوع	الحبل السري	0.3±1.41	1.9±9.2	35±60	4.8±6.7
	7 أيام	0.6±2.7	2.9±12.7	50±148	1.8±2.6
	14 يوم	0.3±2.03	1.4±10.7	31±167	2±2.5
	28 يوم	0.3±1.65	2.2±9.7	32±176	0.9±1.8

From: Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5314.

1-6- التظاهرات السريرية

يكون حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي غير عرضيين عند الولادة بسبب عبور T4 الأم عبر المشيمة مما يسمح بنمو جيد للجنين أثناء الحمل. يتراوح وزن وطول الولادة ضمن المجال الطبيعي وفقًا للعمر الحمل[8].

يتظاهر حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي بالخمول والبكاء الخشن وصعوبات الإرضاع والإمساك والوذمة المخاطية وملامح الوجه الخشنة وكبر حجم اللسان والفتق السري واليافوخ الأمامي المفتوح الواسع بشدة ورخاوة معممة والجلد الجاف ونقص درجة حرارة الجسم والإصابة باليرقان المديد على حساب البيليروبين غير المقترن[9].

تترافق التظاهرات السريرية لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي المركزي مع أعراض وعلامات لقصور غدد صم أخرى ومنها نقص سكر الدم الناتج عن نفص هرمون النمو وهرمونات قشر الكظر، وصغر حجم القضيب الناتج عن نقص هرمون النمو ونقص الهرمونات الجنسية، والخصى الهاجرة الناتجة عن نقص الهرمونات الجنسية، وبشكل أقل شيوعًا بيلة تفهة ناتجة عن نقص الهرمون المضاد للإدرار. قد تترافق الإصابة بقصور الدرق الخلقي مع تشوهات أخرى في القلب والكليتين والجهاز البولي والجهاز الهضمي. يوضح الجدول (1-6) التشوهات المرافقة لقصور الدرق الخلقي والطفرات المسببة لها[10]

الجدول (1-6): التشوهات المرافقة لقصور الدرق الخلقي والطفرات المسببة لها.

التشوهات المرافقة لقصور الدرق	الطفرات
نقص السمع الحسي العصبي	TBL1X
انشقاق شراع الحنك	TTF2
أمراض صدرية واضطرابات عصبية	NKX2-1
الداء السكري الولادي والزرق الولادي وتليف الكبد والكلية متعددة الكيسات	GLIS3
متلازمة ألاجيل النمط الأول	JAG1

1-6-1- العلاقة بين قصور الدرق والمقدرات العصبية والمعرفية

أشارت العديد من الدراسات إلى وجود علاقة بين قيم T4 المنخفضة وتأخر التطور الروحي الحركي والتخلف العقلي لدى الخدج بينما أشارت دراسات أخرى لعدم القدرة على إيجاد مثل هذه علاقة إذ فسرت هذه الدراسات أن الأذية الدماغية والتأخر المعرفي مرتبط بعدة عوامل متعلق بالخداج وليس بالتحديد قيم T4[11].

1-7- برامج مسح حديثي الولادة

يخضع حوالي 4 ملايين حديث ولادة في الولايات المتحدة الأمريكية لاختبارات برامج مسح حديثي الولادة إذ يُكتشف عن طريقها حوالي 2000 حديث ولادة مصاب بقصور الدرق الخلقي في العام الواحد لذلك توصي الجمعية الأمريكية للأطفال بإجراء الاختبارات الماسحة لدى جميع حديثي الولادة باستخدام الدم

المأخوذ من العقب على ورق نشاف خاص خلال أول 24 إلى 48 ساعة بعد الولادة مع إعادة التقييم من مصل الدم المحيطي بعمر الأسبوع إلى الأسبوعين لتأكيد التشخيص بالإضافة إلى إعادة التقييم بعمر 6 أسابيع لدى حديثي الولادة الخدج الأقل من 32 أسبوع حملي نظرًا لارتفاع معدل الإيجابية والسلبية الكاذبة كما سيمر معنا لاحقًا[12].

تعتمد برامج مسح حديثي الولادة على إحدى الاستراتيجيات الثلاثة التالية:

1. معايرة قيم T4 ولاحقًا معايرة TSH. تساعد هذه الاستراتيجية في تمييز حديثي الولادة الذين لديهم ارتفاع متأخر في TSH وحديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلفي المركزي دون القدرة على تمييز حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي تحت السريري
2. معايرة TSH. تساعد هذه الاستراتيجية في تمييز حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي تحت السريري دون القدرة على تمييز حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي المركزي
3. معايرة T4 وTSH معًا. تساعد هذه الاستراتيجية في تمييز جميع اضطرابات الغدة الدرقية.

تدعو قيم TSH الحبل السري الأكبر من 30 ميكرو وحدة دولية/مل إلى الشك بوجود قصور درق خلقي مما يستدعي المتابعة وإعادة التقييم. تعتبر قيم TSH المصل بعمر الأسبوع الأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية /مل مشخصة لقصور الدرق الخلقي. تبلغ نسبة المتابعة وإعادة التقييم لدى اعتماد هذه القيم الحدية لـTSH 0.1% بينما تبلغ نسبة المتابعة وإعادة التقييم لدى اعتماد قيم T4 0.3%[13]

1-7-1- النتائج السلبية الكاذبة في برامج مسح حديثي الولادة

تعتمد السلبية الكاذبة على نمط قصور الدرق الخلقي والتقنية المتبعة في إجراء التقييم

- تملك الاختبارات الماسحة حساسية منخفضة في تقصي قصور الدرق الخلقي المركزي إذ لا يمكن الاعتماد على قيم TSH وT4 وحدها المستخدمة في اختبارات برامج مسح حديثي الولادة، لذلك يجب متابعة حديثي الولادة الذين تظهر لديهم أعراض وعلامات لقصور النخامى لتأكيد التشخيص.
- تملك الاختبارات الماسحة حساسية منخفضة في تقصي قصور الدرق الخلقي تحت السريري خاصة تالك التي تعتمد على تقنية المسح باستخدام معايرة قيم T4
- تملك الاختبارات الماسحة حساسية منخفضة في تقصي قصور الدرق الخلقي الخفيف في حال التأخر في إجراء الاختبارات بعد اليوم الرابع من الولادة مما يعطى قيم سلبية كاذبة إلا إذا تم تعديل القيم المرجعية وفقًا للعمر حيث أن العديد من برامج مسح حديثي الولادة لا تعتمد قيم حدية لقيم TSH وفقًا للعمر [14]

1-7-2- النتائج الإيجابية الكاذبة في برامج مسح حديثي الولادة

تعتمد الإيجابية الكاذبة على زمن إجراء التقييم والقيم الحدية المستخدمة في برامج مسح حديثي الولادة

- تحدث الإيجابية الكاذبة عند استخدام التقنية التي تعتمد على قيم T4 ولاحقًا معايرة TSH والتي تعتمد على قيم حدية عالية من T4 أعلى من 10% من القيمة البدئية إضافة لجمع العينات باكرًا خلال أول 24 ساعة من الحياة إذ ترتفع قيم TSH حتى 60 إلى 80 ميكرو وحدة دولية/مل في أول نصف ساعة بعد الولادة. يحتاج هؤلاء حديثي الولادة إلى إعادة التقييم باستخدام الدم المأخوذ من العقب أو عن طريق مصل الدم.
- يتعرض حديثي الولادة الخدج بنسبة أكبر من تمام الحمل إلى الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة بسبب تأخر نضج محور الوطاء النخامى الدرق لذلك توصي الجمعية الأمريكية لأمراض غدد الصم لدى الأطفال بضرورة تقصي قصور الدرق الخلقي لدى الخدج الذين العمر الحملي لديهم أقل من 32 أسبوع حملي والذين وزن ولداتهم أقل من 1500غ من خلال معايرة قيم T4 وTSH خلال أول 24 إلى 48 ساعة بعد الولادة ثم يُعاد التقييم بعمر الأسبوعين وعمر الشهر.
- تتأثر وظيفة الغدة الدرقية بالمضاعفات المترافقة مع الولادة الباكرة كمتلازمة الشدة التنفسية ونقص النمو داخل الرحم حيث تنخفض قيم T4 بسنبة أكبر من FT4 بسبب نقص في البروتين الرابط لـT4 بينما تنخفض كل من قيم T3 وFT3 بسبب انخفاض التحول المحيطي من T4 إلى T3 بالإضافة إلى نقص قيم TSH لدى الأطفال شديدي المراضة وبالتالي انخفاض قيم T4 وT3[15].

1-8- التشخيص

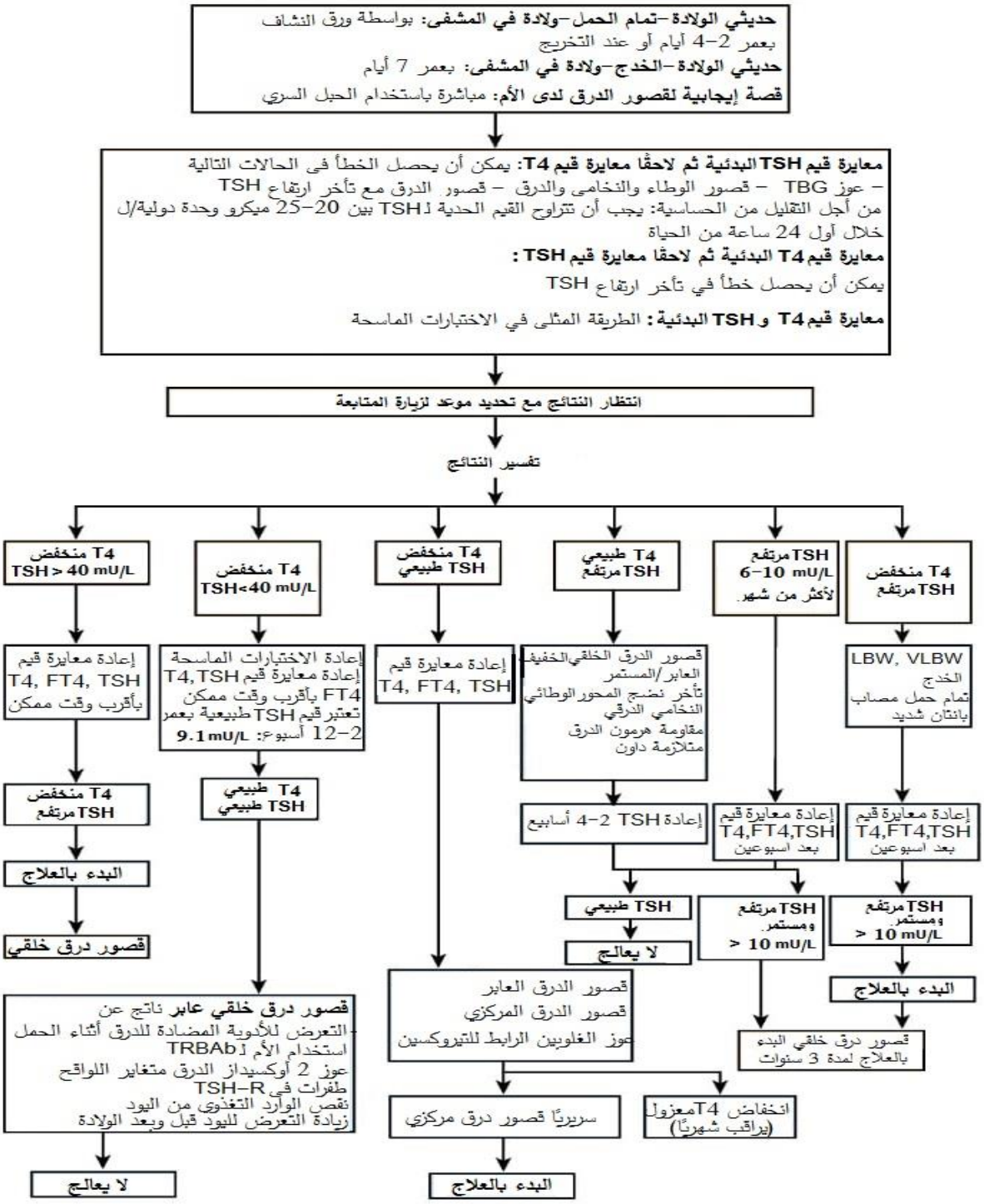
يعتمد تشخيص قصور الدرق الخلقي على إيجابية الاختبارات الماسحة المتمثلة بانخفاض قيم T4 وارتفاع قيم TSH في كل الاختبارات الماسحة عند الولادة وإعادة التقييم بعد أسبوع إلى أسبوعين. تعتبر قيم TSH بعمر الأسبوعين الأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل لدى حديثي الولادة الخدج و6 ميكرو وحدة دولية/مل لدى حديثي الولادة بتمام الحمل وانخفاض قيم T4 لأقل من 0.8 نانوغرام/دل مشخصة لقصور الدرق الخلقي، كما يمكن اعتماد المخطط (1-1) في مقاربة تشخيص قصور الدرق الخلقي. [16]

يُجرى تقييم الدرق الشامل بعد تأكيد تشخيص قصور الدرق حيث يوضح الجدول (1-7) قيم FT4 وT4 وTSH والأسباب المختلفة لقصور الدرق الخلقي.

الجدول (1-7): قيم FT4 وT4 وTSH والأسباب المختلفة لقصور الدرق الخلقي.

		FT4	T4	TSH
قصور الدرق البدئي	نقص تصنع الغدة الدرقية	منخفض	منخفض	مرتفع
	المقاومة على TSH	منخفض أو طبيعي	منخفض أو طبيعي	مرتفع
	العيوب الخلقية في اصطناع T4	منخفض	منخفض	مرتفع
اضطراب في نقل هرمون الدرق		منخفض	منخفض	مرتفع قليلًا أو طبيعي
المقاومة لـT4		مرتفع	مرتفع	مرتفع قليلًا أو طبيعي
قصور الدرق المركزي		منخفض	منخفض	منخفض أو طبيعي

قصور الدرق العابر	عوز اليود	منخفض ثم طبيعي	منخفض ثم طبيعي	مرتفع ثم طبيعي
	زيادة اليود	منخفض ثم طبيعي	منخفض ثم طبيعي	مرتفع ثم طبيعي
	الأدوية المضادة للدرق	منخفض	منخفض	مرتفع
عوز الغلوبين الرابط لـT4		طبيعي	منخفض	طبيعي



From: Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. up to date of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290-2303.

المخطط (1–1): يوضح خوارزمية تقويم وتشخيص قصور الدرق الخلقي اعتمادًا على نتائج الاختبارات الماسحة

1-9- طريقة وشروط المعايرة المصلية لـTSH باستخدام الجهاز Snibe MAGLUMI 600 والكيت المخبري MAGLUMI-TSH (CLIA)

يقيس الكيت المخبري MAGLUMI-TSH (CLIA) القيم المصلية لـTSH إذ تتراوح القيم التي يستطيع قياسها من 0 إلى 100 ميكرو وحدة دولية/مل. يُصنف هذا الاختبار ضمن الاختبارات الأنزيمية المناعية ويعتمد على إضافة أضداد TSH وحيد النسيلة إلى ABEI وإضافة أضداد أخرى وحيدة النسيلة إلى FITC ثم يضاف إليهما عينة المصل وجزيئات مغناطيسية مغطاة بطبقة من أضداد FITC المأخوذة من الخاروف وتوضع في الحاضنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية ثم يعرّض المزيج لمجال مغناطيسي ثم يعرّض المزيج لدورة واحدة من الغسيل ثم يعرّض المزيج إلى جهاز الكاشف الضوئي وتُقاس الإشارة الضوئية بواسطة جهاز خاص خلال 3 ثواني ثم تقارنة نسبة القياس بين العينات الحاوية على المصل وعينات الشاهد[17].

تتضمن شروط المعايرة المصلية لـTSH كل مما يلي:

- يستخدم المصل بعد التثفيل ويجب أن لا يحتوي على الكريات الحمراء وأن يتراوح حجمه من 0.3 مل إلى 1 مل.
- يفضل استخدام الأنابيب الزجاجية أو البلاستيكية محكمة إغلاق الغطاء.
- يجب مزج العينات بحركات دائرية بطيئة مع الانتباه لعدم وجود فقاعات هوائية في المزيج كما يجب أن لا يكون المزيج ضبابي أو عكر.
- يجب أن يُجرى الاختبار خلال أول 8 ساعات مع أخذ عينات المصل كما يجب أن تحفظ العينات بعد مزجها الجيد في براد خاص بدرجة حرارة بين 2 إلى 8 درجة مئوية لمدة 24 ساعة بينما يجب تجميد العينات بدرجة -20 درجة مئوية لمدة شهر مع تجنب إعادة التجميد المتكرر.
- يجب أن يجرى الاختبار خلال 3 ساعات من وضع العينات في الجهاز.

1-10- العلاج

يعتبر ليفوتيروكسين العلاج الدوائي المختار لقصور الدرق الخلقي. توصي الجمعية الأمريكية لأمراض الأطفال بالبدء بجرعة 10 إلى 15 ميكروغرام/كغ/يوم والجرعة القصوى 37.5 إلى 50 ميكروغرام/يوم لدى حديثي الولادة الخدج وتمام الحمل المصابين بقصور الدرق الخلقي إذ تضمن هذه الجرعات من الليفوتيروكسين تطور روحي حركي ومعدل ذكاء طبيعي، كما توصي بالبدء بالجرعات العالية 12.5 إلى 15 ميكروغرام/كغ/يوم لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي الشديد الذي يتميز بانخفاض قيم T4 لأقل من 0.5 نانوغرام/دل وانخفاض FT4 لأقل من 0.4 نانوغرام/دل، بينما هناك دراسات توصي بالبدء بالجرعات المخفضة بجرعة 8 إلى 10 ميكروغرام/كغ/يوم[18].

1-11- المراقبة

يهدف العلاج إلى ضمان التطور الروحي الحركي الطبيعي ونمو معرفي وإدراكي طبيعي من خلال ضمان عودة قيم T4 وFT4 إلى القيم الطبيعية بأقرب وقت ممكن، تتبع بتعديل الجرعات الدوائية لضمان السواء الدرقي. يوضح الجدول (1-8) القيم الهدف لكل من T4 وFT4 وTSH[19].

الجدول (1-8): القيم الهدف لكل من T4 وFT4 وTSH.

	FT4 مقدرًا بـ نانوغرام/دل	T4 مقدرًا بـ مكروغرام/دل	TSH مقدرًا بـ ميكرو وحدة دولية/مل
القيم الهدف	2.3-1.4	16-10	2-0.5

توصي الجمعية الأمريكية لأمراض الأطفال بتقييم T4 وFT4 وTSH كل أسبوعين حتى الوصول إلى القيم الطبيعية والسواء الدرقي ثم مرة كل شهرين أول 12 شهر بعد بدء العلاج خاصة لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق المتوسط والشديد ثم مرة كل 3 أشهر بين عمر السنة و3 سنوات ثم مرة سنويًا حتى اكتمال النمو[20] .

1-12- دراسة مركز الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث السعودي (2018)

مقارنة قياس TSH الحبل السري والورق النشاف المأخوذ من العقب في تشخيص قصور الدرق الخلقي؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[21].

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم الطريقة المثلى في تقصي قصور الدرق الخلقي من خلال المقارنة بين الحساسية والنوعية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري وTSH الدم المأخوذ من العقب على ورق النشاف. اختير 17729 طفلًا في الفترة الزمنية الممتدة من 2011 إلى 2013.

شملت متغيرات الدراسة TSH الحبل السري إذ اعتبرت القيم سلبية في القيم الأصغر من 30 ميكرو وحدة دولية/مل وحدية في القيم بين 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل وإيجابية في القيم الأكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل بينما اعتبر قيم TSH الدم المأخوذ من العقب على ورق النشاف بين اليوم الثاني والرابع بعد الولادة إيجابية في القيم الأكبر من 20 ميكرو وحدة دولية/مل، إضافة إلى FT4 الحبل السري إذ اعتبر القيم إيجابية في القيم الأصغر من 9 مل مول/ل.

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن 7 طفلًا أصيب بقصور الدرق الخلقي تمكن كل من TSH الحبل السري وTSH الدم المأخوذ من العقب من الكشف عنهم عُرضت خصائص الأطفال المصابين بقصور الدرق الخلقي في الجدول (1-9).

الجدول (1–9): الخصائص العامة للأطفال المصابين بقصور الدرق الخلقي في الدراسة السعودية.

رقم المريض	الجنس	TSH الحبل السري	FT4 الحبل السري	TSH العقب	TSH بعد أسبوع	FT4 بعد أسبوع	تصوير الغدة الدرقية بالأمواج فوق الصوتية	التصوير الومضاني للدرق	الآللية المرضية
1	أنثى	106.2	–	83	141	12	الغدة الدرقية في مكانها الطبيعي	طبيعي	درق هاجر
2	أنثى	742.8	–	434	705	14	صغر في حجم الغدة الدرقية	طبيعي	درق هاجر
3	ذكر	52.8	8.7	36.3	97	12	عدم مشاهدة الغدة الدرقية في مكانها	تعزيز موضع في الربع العلوي للعنق	درق هاجر
4	أنثى	50.5	8.5	51.9	–	–	–	–	–
5	أنثى	105.6	–	141	239	17.2	الغدة الدرقية في مكانها الطبيعي	تعزيز في قاعدة اللسان	درق هاجر
6	أنثى	89	–	104	321	15.1	تتوضع الغدة الدرقية في مستوى العظم الهيالييني	طبيعي	عسر تصنع
7	ذكر	473	–	349	566	5.9	–	تعزيز أعلى من الموقع الطبيعي للدرق	درق هاجر

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن عدد الحالات الإيجابية باستخدام الدم المأخوذ من العقب 305 حالة (الحساسية 100% والنوعية 98.2% ومعدل إعادة التقييم 1.7%) بينما بلغ عدد الحالات الإيجابية باستخدام TSH الحبل السري 88 حالة (الحساسية 100% والنوعية 99.5% ومعدل إعادة التقييم 0.04% كما يوضح الجدول (1–10).

الجدول (1–10): مقارنة القدرة التشخيصية لـTSH الحبل السري وTSH الدم المأخوذ من العقب في الدراسة السعودية.

	TSHالحبل السري	TSH الدم المأخوذ من العقب
الحساسية	%100	%100
النوعية	%99.55	%98.32
معدل إعادة التقييم	%0.04	%1.7
القدرة التنبؤية الإيجابية	%7.95	%2.3
القدرة التشخيصية	%99.55	%98.32

أثبتت الدراسة وجود أفضلية لـTSH الحبل السري مقارنة مع TSH الدم المأخوذ من العقب من حيث الحساسية والنوعية ومعدل إعادة التقييم مما يجعل TSH الحبل السري الاستقصاء المفضل لتقصي قصور الدرق الخلقي خاصة في البلاد التي يكون فيها جمع العينات من العقب واستخدام الورق النشاف صعبًا.

1-13- دراسة مركز البحوث العلمية الهندي (2014)

الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي لدى حديثي الولادة باستخدام TSH الحبل السري؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[22].

للباحثين ف. العمران، ر. راتيشارميلا، ب. يوفاراج، ن. سراسواتي.

قسم الأطفال في مركز البحوث العلمي، الهند.

كان الهدف من هذه الدراسة تحديد فعالية قيم لـTSH الحبل السري في الكشف المكبر عن قصور الدرق الخلقي في مشفى يقع في إحدى قرى الهند. اختير 785 طفلًا في الفترة الزمنية الممتدة من 2010 إلى 2012.

شملت متغيرات الدراسة TSH الحبل السري بعد 5 دقائق من الولادة. اعتبرت قيمة TSH 20 ميكرو وحدة دولية/مل القيمة الحدية لتقصي قصور الدرق الخلقي إضافة لمعايرة القيم المصلية FT4 وإعادة TSH الدم المحيطي بعد 72 ساعة من الولادة. عُرضت الخصائص العامة في الجدول (1-11).

الجدول (1-11): الخصائص العامة لدراسة مركز البحوث العلمية الهندي.

		العدد	النسبة المئوية
الجنس	ذكور	376	48
	إناث	409	52
TSH الحبل السري (وحدة دولية/مل)	أصغر من 10	656	83.6
	20-10	107	13.6
	أكبر من 20	22	2.8

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة ارتفاع قيم TSH الحبل السري لقيم أكبر من 20 ميكرو وحدة دولية/مل لدى 22 طفلًا بنسبة 2.8% إذ تم إعادة التقييم لهؤلاء الأطفال وتأكيد تشخيص قصور الدرق الخلقي لدى 6 طفلًا بنسبة 0.7%. أظهرت المتابعة لهؤلاء الأطفال قصور درق عابر لدى 5 طفلًا والإصابة بقصور درق خلقي دائم لدى طفل واحد فقط.

أثبتت الدراسة قدرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري في الكشف المبكر لقصور الدرق الخلقي وبالتالي إمكانية اعتمادها كاختبار ماسح.

1-14- دراسة مشفى كالكوتا الهندي (2005)

استخدام TSH الحبل السري الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي لدى حديثي الولادة؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية[23].

للباحثين اورن ماغليك، نديتا ناشاترجي ، غوتان غوش.

قسم حديثي الولادة في مشفى سانجيفان، كاكوتا، الهند.

كان الهدف من هذه الدراسة تحديد القيم الطبيعية لـTSH الحبل السري. اختير 1200 طفلًا لأمهات غير مصابات باضطرابات وظيفة الغدة الدرقية أثناء الحمل ودون وجود قصة عائلية ودوائية إيجابية في الفترة الزمنية الممتدة من 2000 إلى 2004.

شملت متغيرات الدراسة عمر الأم وثقافتها وجنس المولود والعمر الحملي والوزن وTSH الحبل السري خلال أول 24 ساعة من الحياة. تم إعادة TSH المصل بعمر الأسبوع لدى الأطفال الذين لديهم قيم TSH الحبل السري 20 ميكرو وحدة دولية/مل إضافة لمعايرة قيم المصلية FT4. عُرضت الخصائص العامة في الجدول (1–12).

الجدول (1–12): الخصائص العامة لدراسة مشفى كالكوتا الهندي.

		العدد	النسبة المئوية
الجنس	**ذكور**	**622**	52
	إناث	578	**48**
الوزن	**2.5–2.98 كغ**	**645**	53.75
	3–3.49 كغ	**324**	27
	3.5–3.99 كغ	**178**	14.83
	4 كغ وما فوق	**53**	4.42

تراوحت قيم TSH الحبل السري من 0.8–101.2 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 6.13±5.3 ميكرو وحدة دولية/مل ، بلغ عدد الأطفال الذين لديهم قيم TSH الحبل السري أكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل 90 طفلًا بنسبة 7.5%. كما يوضح في الجدول (1–13).

الجدول (1–13): قيم TSH الحبل السري في دراسة مشفى كالكوتا الهندي.

TSH الحبل السري (وحدة دولية/مل)	**العدد**	النسبة
أقل من 4	367	30.58
4–7.99	630	52.5
8–11.99	153	12.75
12–15.99	21	1.75
16–19.99	7	0.58
20–24.99	9	0.75
25–29.99	2	0.17
30–34.99	2	0.17
25–39.99	3	0.25
40–44.99	1	0.08
45–49.99	3	0.25
50–99.99	1	0.08
أكبر من 100	1	0.08

أُجري إعادة التقييم لدى 22 طفلًا بنسبة 1.83% وتم تأكيد إصابة طفلين فقط بقصور الدرق الخلقي. بلغت قيم TSH الحبل السري للطفلين المصابين 54 ميكرو وحدة دولية/مل و101.2 ميكرو وحدة دولية/مل. أثبتت الدراسة إمكانية اعتماد قيم TSH الحبل السري في تقصي قصور الدرق الخلقي في القيم الأكبر من 20 ميكرو وحدة دولية/مل.

الجزء العملي

الفصل الأول

أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

1-1- سؤال البحث

• ما هي نتائج قيم TSH المصل المأخوذ من الحبل السري لدى حديثي الولادة؟
• هل يوجد علاقة بين قيم TSH المصل المأخوذ من الحبل السري وقصور الدرق الخلقي؟
• ما هو دور قيم TSH المصل المأخوذ من دم الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي؟

1-2- هدف البحث

• تحديد العلاقة بين قيم TSH مصل الحبل السري وتشخيص قصور الدرق الخلقي.
• تحديد الحساسية والنوعية لقيم TSH مصل الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي.
• تقويم إمكانية اعتماد قيم TSH مصل الحبل السري كمشعر مسحي في تشخيص قصور الدرق الخلقي.

1-3- منهج البحث وأدواته

1-3-1- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية مستقبلية.

1-3-2- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها 710 حديث ولادة من شعبة حديثي الولادة في عدد من المستشفيات بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين 2023/1/1 و2023/12/31 وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

معايير القبول

1. حديثو الولادة الأحياء.
2. حديثو الولادة الذين العمر الحملي لهم أكبر أو يساوي 34 أسبوع حملي.
3. حديثو الولادة الذين وزنهم أكبر من 1500 غ.

معايير الاستبعاد

1. حديثو الولادة الذين حدثت لديهم الوفاة أثناء الحمل أو أثناء الولادة.
2. حديثو الولادة الذين تم قبولهم بالحاضنة باستطباب العسرة التنفسيّة أو إنتان دم
3. حديثو الولادة الذين العمر الحملي لهم أقل من 34 أسبوع حملي.
4. حديثو الولادة الذين وزنهم أقل من 1500 غ.

5. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية لاضطراب وظيفة الغدة الدرقية لدى الأم أثناء الحمل سواء قصور أو فرط نشاط الدرق.
6. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية لاستخدام الأم الأدوية المعدلة لنشاط الدرق أثناء الحمل أو أدوية من الممكن أن تؤثّر على نتيجة الTSH.
7. حديثو الولادة الذين لديهم قصة إيجابية عائلية لاضطرابات وظيفة الغدة الدرقية.

1-3-3- متغيرات الدراسة

• مكان الولادة (مشفى التوليد الحكومي، أمية، الزهراوي، تشرين العسكري، الشهيد يوسف العظمة، الأماني، الفيحاء، الشام).
• ثقافة الأم (ربة منزل، موظفة، مدرّسة، طبيبة، مهندسة، تعويضات سنية).
• طريقة الولادة (مهبلية، قيصرية).
• العمر الحملي.
• الجنس (ذكر، أنثى).
• الوزن (غرام، طبيعي، ناقص الوزن).
• TSH الحبل السري (ميكرو وحدة دولية/مل، إيجابي، مشكوك به ، حدّي ، مستبعد).
• TSH بعمر الأسبوع (ميكرو وحدة دولية/مل، إيجابي، حدّي، مستبعد).
• FT4 بعمر الأسبوع (نانوغرام/دل ، طبيعي، منخفض).

1-4- الطرائق والمواد

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت 710 حديث الولادة في عدد من مستشفيات دمشق. خضعت جمهرة الدراسة إلى معايرة القيم المصلية لـ TSH الحبل السري مباشرة بعد الولادة وذلك بعد تثفيل العينات وتجميعها وحفظها في براد خاص بدرجة حرارة 2 إلى 8 درجة مئوية ثم إرسال المصل إلى مخبرين موثوقين خلال فترة زمنية لا تتجاوز 12 ساعة. أجريت جميع الاختبارات المصلية لـTSH باستخدام الجهاز Snibe MAGLUMI 600 والكيت المخبري MAGLUMI-TSH (CLIA) الذي يحتوي على 2.5 مل من الحبيبات الدقيقة الممغنطة و3 مل من المقياس المنخفض و3 مل من المقياس المرتفع و6.5 مل من مادة بروتينية عازلة و6.5 مل من ABEI.

اعتبرت القيم المصلية **لـTSH الحبل السري** في القيم الأكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل إيجابية بينما القيم بين 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل شُك بها بتشخيص قصور الدرق الخلقي أما القيم بين 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل استدعي على إثرها حديثي الولادة بعمر الأسبوع من أجل إعادة القيم

المصلية لـTSH و FT4 بينما استبعد تشخيص قصور الدرق الخلقي في القيم الأصغر من 15 ميكرو وحدة دولية/مل.

خضع حديثو الولادة الذين لديهم القيم المصلية لـTSH الحبل السري حدية بين 15 و30 ميكرو وحدة دولية/مل ومشكوك بها بين 30 و 60 ميكرو وحدة دولية/مل والإيجابية أكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل إلى إعادة قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إضافة لمعايرة FT4 المصل.

اعتبرت قيم **TSH المصل بعمر الأسبوع** مشخصة لقصور الدرق الخلقي في القيم الأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل بينما القيم بين 6 إلى 10 ميكرو وحدة دولية/مل حدّية أما القيم الأصغر من 6 ميكرو وحدة دولية/مل استبعدت تشخيص قصور الدرق الخلقي.

اعتبرت قيم **FT4 المصل بعمر الأسبوع** طبيعية في القيم بين 0.8 إلى 3 نانوغرام/دل ومنخفضة في القيم الأصغر من 0.8 نانوغرام/دل.

وضع تشخيص قصور الدرق الخلقي اعتمادًا على **إيجابية قيم TSH المصل وانخفاض قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع،** ثم أجريت مقارنة قيم المخبرية بين حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي وحديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي، ثم دُرست الحساسية والنوعية لمعايرة القيم المصلية لـ TSH الحبل السري. كما سُجل مكان الولادة وثقافة الأم وجنس المولود والعمر الحملي وطريقة الولادة ووزن الولادة إذ اعتبر حديثو الولادة طبيعيّ وزن الولادة بين 2500غ و3500غ وناقصي وزن الولادة بين 2500غ و1500غ.

1-5- التحليل الإحصائي

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

• **أولاهما جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى ثم تعبئة المتغيرات ثم إدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني spreadsheet exel.

• **وثانيتهما مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقًا لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة منها اختبار Shapiro–Wilk لتقويم طبيعية التوزع واختبار Chi–Square لتقويم الاختلاف في المتغيرات الاسمية كمجموعات القيم المصلية لـTSH الحبل السري وقيم TSH و FT4 المصل بعمر الأسبوع واختبار Mann–Whitney لتقويم وجود اختلاف احصائي في متوسط القيم المصلية لـTSH الحبل السري ومتوسط قيم TSH و FT4 المصل بعمر الأسبوع واختبار Binary Logistic Regression Analysis لتقويم العوامل المؤثرة على حدوث قصور

الدرق الخلقي وحساب نسبة الأرجحية واختبار Receiver Operating Characteristic Curve للوصول إلى القيم الحدية المثلى من القيم المصلية لـTSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي.

الفصل الثاني
النتائج
Results

2-1- الخصائص العامة للمشاركين

بلغ عدد المشاركين في البحث 710 حديث ولادة خلال فترة متابعة سنة. عُرضت الخصائص العامة لحديثي الولادة المصابين بقصور الدرق في الجدول (2-1).

جُمعت 613 عينة بنسبة 86% من مستشفى التوليد الجامعي بلغ عدد الأمهات اللواتي عملن كربة منزل 666 أم بنسبة 94%. تمت الولادة بالعملية القيصرية لـ538 طفلًا بنسبة 76%.

بلغ عدد حديثي الولادة الذكور 392 طفلًا بنسبة 55% والإناث 318 طفلًة بنسبة 45% مع أرجحية أعلى للذكور بنسبة 1/1.2. تراوح العمر الحملي من 34 إلى 40 أسبوع حملي بمتوسط 37.1±1.2 أسبوع. تراوح الوزن من 1700غ إلى 3500غ بمتوسط 2741±375غ إذ أن معظم حديثي الولادة لديهم وزن ولادة طبيعي حيث بلغ عدد حديثي الولادة طبيعيّ وزن الولادة 558 بنسبة 79%.

وضع تشخيص قصور الدرق الخلقي اعتمادًا على ارتفاع قيم TSH المصل بعمر الأسبوع لأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل وانخفاض قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع لأصغر من 0.8 نانوغرام/دل عند الولدان مع قيم TSH الحبل السري أكبر من 30 ميكرو وحدة دولية /مل.

بلغ عدد حديثي الولادة الذين شُخص لهم قصور الدرق الخلقي 3 حديث الولادة بنسبة 0.4% بمعدل 1:236 كما بلغ عدد حديثي الولادة الذين لم يُشخص لهم قصور درق خلقي 707 حديثي الولادة بنسبة 99.6%.

الجدول (2-1): الخصائص العامة للمشاركين في الدراسة

		العدد	النسبة المئوية
المشافي	مستشفى التوليد الجامعي	613	86
	مستشفى الزهراوي	53	7
	مستشفى تشرين العسكري	17	3
	مستشفى أمية	13	2
	مستشفى الشهيد يوسف العظمة	4	0.5
	مستشفى الشام	4	0.5
	مستشفى الأماني	3	0.5
	مستشفى الفيحاء	3	0.5
ثقافة الأم	ربة منزل	666	93.7
	موظفة	34	5
	مدرّسة	7	1

	طبيبة	1	0.1
	مهندسة	1	0.1
	تعويضات سنية	1	0.1
طريقة الولادة	مهبلي	172	24
	قيصرية	538	76
الجنس	الذكور	392	55
	الإناث	318	45
الوزن	طبيعي	558	79
	ناقص الوزن	152	21
قصور الدرق الخلقي	لا	707	99.6
	نعم	3	0.4

وجد اختلاف احصائي في ثقافة الأم بين حديثي الولادة المصابين وغير المصابين بقصور الدرق الخلقي بدلالة $P-Value \leq 0.05$، بينما لم يوجد اختلاف احصائي في مكان جمع العينات وطريقة الولادة والوزن بين حديثي الولادة المصابين وغير المصابين بقصور الدرق الخلقي بدلالة $P-Value > 0.05$ كما يوضح الجدول (2-2).

الجدول (2-2): مقارنة الخصائص العامة للمشاركين في الدراسة وفقًا لقصور الدرق الخلقي.

		حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=3		حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=707		P-Value
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
المشافي	مستشفى التوليد الجامعي	3	0.4	610	85.6	*0.9
	مستشفى الزهراوي	0	0	53	7	
	مستشفى تشرين العسكري	0	0	17	3	
	مستشفى أمية	0	0	13	2	
	مستشفى الشهيد يوسف العظمة	0	0	4	0.5	
	مستشفى الشام	0	0	4	0.5	
	مستشفى الأماني	0	0	3	0.5	
	مستشفى الفيحاء	0	0	3	0.5	
ثقافة الأم	ربة منزل	2	0.2	664	93.5	***0.001**
	موظفة	0	0	34	5	
	مدرّسة	0	0	7	1	
	طبيبة	0	0	1	0.1	
	مهندسة	0	0	1	0.1	
	تعويضات سنية	1	0.1	0	0	

طريقة الولادة	مهبلي	2	0.2	170	24	*0.08
	قيصرية	1	0.1	537	75.7	
الجنس	الذكور	3	0.4	389	54.6	*0.1
	الإناث	0	0	318	45	
الوزن	طبيعي	3	0.4	555	78.6	*0.3
	ناقص الوزن	0	0	152	21	

***Chi-Square Test**

2-2- القيم المصلية لـ TSH الحبل السري

وجدت القيم المصلية لـ TSH الحبل السري أقل من 15 ميكرو وحدة دولية/مل وهي القيم المستبعِدة لتشخيص قصور الدرق الخلقي لدى 571 حديث الولادة بنسبة 80.4%، ومن 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل وهي القيم الحدية التي بناءً عليها تم إعادة استدعاء حديثي الولادة بعمر الأسبوع لدى 136 حديث الولادة بنسبة 19.2%، ومن 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل وهي القيم التي شُك بها تشخيص قصور الدرق الخلقي لدى 2 حديث الولادة بنسبة 0.28%، وأكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل إيجابية لدى حديث ولادة واحد فقط بنسبة 0.14% كما يوضح الجدول (2-3) والجدول (2-4).

الجدول (2-3): القيم المصلية لـTSH الحبل السري

TSH الحبل السري (ميكرو وحدة دولية/مل)	دلالة قيم TSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي	العدد	النسبة المئوية
15 >	**مستبعِدة**	571	80.4
30-15	**(حدّية) أعلى من حد الاستدعاء**	136	19.18
60-30	***مشكوك بها***	***2***	***0.28***
60 <	***إيجابية***	***1***	***0.14***

الجدول (2-4): مجموعات القيم المصلية لـTSH الحبل السري.

TSH الحبل السري (وحدة دولية/مل)	دلالة قيم TSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي	العدد	النسبة المئوية
أقل من 5	**مستبعِدة**	106	14.92
10-5		250	35,21
15-10		215	30,28
20-15	**أعلى من حد الاستدعاء**	113	15.94
25-20		18	2,53
30-25		5	0.7
40-30	**مشكوك بها**	1	0.14
50-40		1	0,14
60-50		0	0
60<	**إيجابية**	1	0.14

تراوحت القيم المصلية لـTSH الحبل السري من 2 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 80 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 10±5.8 ميكرو وحدة دولية/مل، تراوحت القيم المصلية لـ TSH الحبل السري لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي من 30 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 80 ميكرو وحدة دولية/مل وحديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي من 2 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 26 ميكرو وحدة دولية/مل.

وجد اختلاف إحصائي بمتوسط القيم المصلية لـTSH الحبل السري وفقًا للإصابة بقصور الدرق الخلقي إذ بلغ متوسط TSH الحبل السري لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي 52±25 ميكرو وحدة دولية/مل بقيمة أعلى من متوسط حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي 10±5 ميكرو وحدة دولية/مل بدلالة P–Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2–5)

الجدول (2–5): مقارنة متوسط قيم المصلية لـTSH الحبل السري وفقًا لقصور الدرق الخلقي.

	حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=3		حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=707		P–Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
TSH الحبل السري	**52**	25	**10**	5	***+ 0.001***

+Mann–Whitney Test.

2–3– قيم TSH المصل بعمر الأسبوع

بلغ عدد حديثي الولادة المتسربين عن إعادة معايرة TSH المصل بعمر الأسبوع 64 حديث الولادة بنسبة 9% من مجمل عينة الدراسة. أجريت معايرة قيم TSH المصل بعمر الأسبوع لـ75 حديث الولادة بنسبة 10% من مجمل عينة الدراسة، منهم 72 حديث الولادة لديهم القيم المصلية لـTSH الحبل السري أعلى من القيم الحدية التي تراوحت بين 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل، وحديثا ولادة لديهما القيم المصلية لـ TSH الحبل السري شُك بها في تشخيص قصور الدرق الخلقي والتي تراوحت بين 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل، وحديث ولادة واحد لديه القيمة المصلية لـTSH الحبل السري إيجابية أكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل.

وجدت قيم TSH المصل بعمر الأسبوع أقل من 6 ميكرو وحدة دولية/مل لدى 53 حديث الولادة بنسبة 7.6% وبين 6 إلى 10 ميكرو وحدة دولية/مل لدى 19 حديث الولادة بنسبة 2% وأكبر من 10 ميكرو وحدة دولية/مل لدى 3 حديث الولادة بنسبة 0.4% كما يوضح الجدول (2–6).

الجدول (2–6): قيم TSH المصل بعمر الأسبوع.

TSH المصل بعمر الأسبوع (ميكرو وحدة دولية/مل)	دلالة قيم TSH المصل بعمر الأسبوع في تشخيص قصور الدرق الخلقي	العدد	النسبة المئوية من مجمل العيّنة
6 >	**مستبعِدة**	53	7.6
10–6	**حدّية**	***19***	***2***
10 ≤	**مشخصة**	***3***	***0.4***

عُرضت الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع حديّة والتي تراوحت بين 6–10 ميكرو وحدة دولية/مل في الجدول (2–7) والجدول (2–8).

بلغ عدد حديثي الولادة الذكور 10 حديث الولادة بنسبة 52% والإناث 9 حديثة الولادة بنسبة 47%. تراوح العمر الحملي من 34 أسبوع حملي إلى 38 أسبوع حملي بمتوسط 36±1.3 أسبوع حملي. تراوح الوزن من 1900غ إلى 3500غ بمتوسط 2753±396غ.

تراوحت القيم المصلية لـTSH الحبل السري من 15.1 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 26.6 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 19.6±3 ميكرو وحدة دولية/مل. تراوحت القيم TSH المصلية بعمر الأسبوع من 6 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 7.4 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 6.6±0.5 ميكرو وحدة دولية/مل. تراوحت القيم FT4 المصل بعمر الأسبوع من 1.09 نانوغرام/دل إلى 3.7 نانوغرام/دل بمتوسط 2.6±0.6 نانوغرام/دل.

الجدول (2–7): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع حدّية .

رقم المريض	الجنس	العمر الحملي	الوزن	TSH الحبل السري	TSH بعمر أسبوع	FT4 بعد أسبوع
1	ذكر	35	2800	19.20	6.01	2.30
2	ذكر	36	3100	19.01	7.20	3.10
3	أنثى	36	2400	20.20	7.10	2.10
4	ذكر	35	2300	17.20	6.60	–
5	أنثى	37	3010	19.02	6.50	2.10
6	أنثى	38	2500	20.10	6.10	3.40
7	ذكر	37	2900	17.50	6.50	–
8	أنثى	34	2000	15.10	6.09	3.70
9	أنثى	37	2900	17.02	6.08	3.60
10	ذكر	37	2800	20.03	7.10	2.50
11	ذكر	38	2800	19.70	6.20	2.90
12	ذكر	36	1900	19.20	6.20	2.90
13	ذكر	38	3000	17.70	6.09	2.40
14	أنثى	34	2600	23.70	6.23	2.31
15	ذكر	37	2800	26.60	7.40	2.60
16	أنثى	34	3200	24.10	7.40	2.90
17	ذكر	37	2800	16.90	7.40	–
18	أنثى	38	3500	25.20	7.20	1.09
19	أنثى	36	3000	15.90	6.10	–

الجدول (2-8): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إيجابية كاذبة (TSH بين 6-15 ميكرو وحدة دولية/مل ووزن الولادة أقل من 2500غ وعمر حملي أقل من 37 أسبوع) حسب up-to-date2024

رقم المريض	الجنس	العمر الحملي	الوزن	TSH الحبل السري	TSH بعمر أسبوع	FT4 بعمر أسبوع
3	أنثى	36	2400	20.20	7.10	2.10
4	ذكر	35	2300	17.20	6.60	-
8	أنثى	34	2000	15.10	6.09	3.70
12	ذكر	36	1900	19.20	6.20	2.90

عُرضت الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع مشخصة لقصور الدرق الخلقي في الجدول (2-9).

تراوح العمر الحملي من 37 أسبوع حملي إلى 38 أسبوع حملي بمتوسط 37.6±0.5 أسبوع حملي. تراوح الوزن من 2900غ إلى 3500غ بمتوسط 3233±305غ.

تراوحت القيم المصلية لـTSH الحبل السري من 30.71 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 80.1 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 52.2±25 ميكرو وحدة دولية/مل. تراوحت القيم TSH المصلية بعمر الأسبوع من 17.3 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 21.3 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 18.8±2 ميكرو وحدة دولية/مل. تراوحت القيم FT4 المصل بعمر الأسبوع من 0.3 نانوغرام/دل إلى 0.6 نانوغرام/دل بمتوسط 0.4±0.1 نانوغرام/دل.

الجدول (2-9): الخصائص العامة لحديثي الولادة الذين لديهم قيم TSH المصل بعمر الأسبوع إيجابية.

رقم المريض	الجنس	العمر الحملي	الوزن	TSH الحبل السري	TSH بعمر أسبوع	FT4 بعد أسبوع
1	ذكر	38	3500	30.71	21.3	0.3
2	ذكر	37	2900	80.1	17.3	0.6
3	ذكر	38	3300	46	18	0.4

تراوحت قيم TSH المصل بعمر الأسبوع من 2 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 21.3 ميكرو وحدة دولية/مل بمتوسط 5.2±3.1 ميكرو وحدة دولية/مل، تراوحت قيم TSH المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي من 17 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 21 ميكرو وحدة دولية/مل وحديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي من 2 ميكرو وحدة دولية/مل إلى 7.4 ميكرو وحدة دولية/مل.

وجد اختلاف احصائي بمتوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع وفقًا للإصابة بقصور الدرق الخلقي إذ بلغ متوسط TSH المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي

18.8±2.1 ميكرو وحدة دولية/مل بقيمة أعلى من متوسط حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي 4.6±1.4 ميكرو وحدة دولية/مل بدلالة P–Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2–10)

الجدول (2–10): مقارنة متوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع وفقًا لقصور الدرق الخلقي.

	حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=3		حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=707		P–Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
TSH الحبل السري	**18.8**	2.1	**4.6**	1.4	*+ 0.003*

+Mann–Whitney Test.

2–4– قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع

بلغ عدد حديثي الولادة المتسربين عن إعادة معايرة FT4 المصل بعمر الأسبوع 85 حديث ولادة بنسبة 12% من مجمل عينة الدراسة. أجريت معايرة قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع لـ54 حديث ولادة بنسبة 8% من مجمل عينة الدراسة، منهم 51 حديث ولادة لديهم القيم المصلية لـ TSH الحبل السري أعلى من القيم الحدية التي تراوحت بين 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل، وحديثا ولادة لديهما القيم المصلية لـ TSH الحبل السري شُك بها في تشخيص قصور الدرق الخلقي والتي تراوحت بين 30 إلى 60 ميكرو وحدة دولية/مل، وحديث ولادة واحد لديه القيمة المصلية لـTSH الحبل السري إيجابية أكبر من 60 ميكرو وحدة دولية/مل.

وجدت قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع طبيعية لدى 51 حديث ولادة بنسبة 7.6% ومنخفضة لدى 3 حديث ولادة بنسبة 0.4% كما يوضح الجدول وبناءً على ذلك تم وضع تشخيص قصور الدرق الخلقي (2–11).

الجدول (2–11): قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع.

	العدد	النسبة المئوية من مجمل العيّنة
طبيعي	51	7.6
منخفض	**3**	**0.4**

تراوحت قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع من 0.3 نانوغرام/دل إلى 4 نانوغرام/دل بمتوسط 2.6±0.7 نانوغرام/دل، تراوحت قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي من 0.3 نانوغرام/دل إلى 0.6 نانوغرام/دل وحديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي من 1 نانوغرام/دل إلى 4 نانوغرام/دل.

وجد اختلاف احصائي متوسط قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع وفقًا للإصابة بقصور الدرق الخلقي إذ بلغ متوسط FT4 المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي 0.4±0.1

نانوغرام/دل بقيمة أصغر من متوسط حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي 2.8±0.6 نانوغرام/دل بدلالة 0.05 ≥ P–Value كما يوضح الجدول (2–12)

الجدول (2–12): مقارنة متوسط قيم FT4 المصل بعمر الأسبوع وفقًا لقصور الدرق الخلقي.

	حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=3		حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي n°=707		P–Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
FT4	**0.4**	0.1	**2.8**	0.6	*+ 0.001*

+**Mann–Whitney Test.**

2–5– دراسة القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري

2–5–1 تأثير القيم المصلية لـTSH الحبل السري على تشخيص قصور الدرق الخلقي

تأثر تشخيص قصور الدرق الخلقي بالقيم المصلية لـTSH الحبل السري حيث تزيد قيم TSH الحبل السري الأكبر من 30 ميكرو وحدة دولية/مل من أرجحية تشخيص قصور الدرق الخلقي بنسبة 10% بدلالة 0.05 ≥ P–Value كما يوضح الجدول (2–13).

الجدول (2–13): تأثير القيم المصلية لـ TSHالحبل السري على تشخيص قصور الدرق الخلقي

	OR	P–Value
TSH الحبل السري	10	*β0.05*

β Binary Logistic Regression.

2–5–2 الحساسية والنوعية للقيم المصلية لـ TSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي

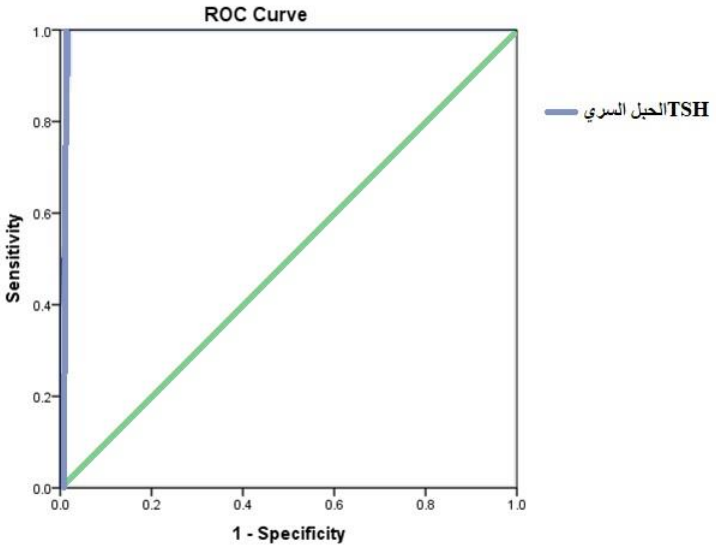
وجدت القيمة الحدية المثلى في تشخيص قصور الدرق الخلقي 30 ميكرو وحدة دولية/مل حيث بلغت الحساسية عند هذه القيمة 100% والنوعية 81% بدلالة 0.05≥P–Value كما يوضح الجدول (2–14).

الجدول (2–14): القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري.

	القيمة	الحساسية	النوعية	AUROC	P–Value
TSH الحبل السري	30	100	81	*1*	*∞0.003*

∞ ROC

بناءً لما سبق اعتبرت القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري عالية كما يوضح المخطط (2–1).



المخطط (2-1): يمثل مخطط ROC للقيم المصلية لـTSH الحبل السري.

الفصل الثالث

المناقشة

ولِد 710 حديث ولادة في الفترة الممتدة من 2023/1/1 إلى 2023/12/31 في عدد من مستشفيات دمشق، جُمعت معظم العينات من مشفى التوليد الجامعي ما يعادل 86%.

بلغ معدل حدوث قصور الدرق الخلقي 3 حالات ما يعادل 1:236 ولادة حية ونسبة انتشار 0.4% من مجمل أطفال الدراسة.

ولِد معظم حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي عن طريق المهبل بعد تمام أسابيع الحمل لأمهات غير مصابات باضطرابات الوظيفة الدرقية ودون وجود قصة دوائية أو عائلية لأمراض الغدة الدرقية ودون وجود استطباب عند الولادة للقبول ضمن الحواضن.

ركزنا في دراستنا على الاهتمام بثقافة الأم إذ أن غالبية الأمهات في دراستنا ربات منزل دون تحصيل علمي متقدم وذلك من أجل إعطاء التوصيات المناسبة لكل أم لضمان الالتزام الجيد بمتابعة التحاليل المخبرية للوصول إلى تأكيد التشخيص والبدء الباكر بالعلاج المناسب والتأكيد على ضرورة المتابعة المستمرة لعيادة الأمراض الغدية لدى الأطفال.

كان جميع حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي من الذكور ولديهم وزن الولادة طبيعي لكن دون وجود أهمية إحصائية للجنس ووزن الولادة بالمقارنة مع حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلق بدلالة P-Value > 0.05. نلاحظ بالمقارنة بين دراستنا والدراسة السعودية أن نسبة إصابة حديثي الولادة الذكور بقصور الدرق الخلقي في دراستنا 100% أعلى من الدراسة السعودية 28% بينما تشابهت دراستنا في عدد الذكور 392 بنسبة 55% من مجمل عينة الدراسة مع دراسة مشفى كالكوتا الهندي 622 بنسبة 52%.

ركزنا في دراستنا بشكل خاص على القدرة التشخيصية للقيم المصلية لـTSH الحبل السري إذ أثبتت دراستنا وجود علاقة بين متوسط TSH الحبل السري وتشخيص قصور الدرق الخلقي الذي كان أكبر لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي 52±25 ميكرو وحدة دولية/مل مقارنة مع حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي 10±5 ميكرو وحدة دولية/مل بدلالة P-Value ≤ 0.05. وجدنا بالمقارنة مع الدراسة السعودية ارتفاع متوسط TSH الحبل السري في دراستنا مقارنة مع الدراسة السعودية 23.1 ميكرو وحدة دولية/مل كما نلاحظ بالمقارنة مع دراسة مركز البحوث العلمية الهندي أن القيم المصلية لـTSH الحبل السري أعلى في دراستنا إذ بلغ عدد حديثي الولادة الذين لديهم قيم لـTSH الحبل السري بين 10 إلى 20 ميكرو وحدة دولية/مل في دراستنا 328 حديث ولادة بنسبة 46% أما في دراسة مركز البحوث الهندي 107 حديث ولادة بنسبة 13.6% إضافة إلى عدد حديثي الولادة الذين لديهم قيم لـTSH الحبل السري أكبر من 20 ميكرو وحدة دولية/مل في دراستنا 26 حديث ولادة بنسبة 3.7% أما في دراسة مركز البحوث العلمية الهندي 22 حديث ولادة بنسبة 2.8%.

وجدنا ارتفاع في متوسط القيم المصلية لـTSH الحبل السري 10±5.8 ميكرو وحدة دولية/مل مقارنة مع قيم TSH المصل بعمر الأسبوع 5.2±3.1 ميكرو وحدة دولية/مل، بما يتوافق مع ما ورد في القسم النظري في تفسير الآلية الفيزيولوجية لتغيرات هرمونات الغدة الدرقية بعد الولادة.

على الرغم من التراجع الحاصل في متوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة إلّا أن انخفاض قيم FT4 المصل لأقل من 0.8 نانوغرام/دل اعتبر مشخص لقصور الدرق الخلقي، إذ بلغ متوسط FT4 المصل بعمر الأسبوع لدى حديثي الولادة المصابين بقصور الدرق الخلقي 0.4±0.1 نانوغرام/دل بقيمة أصغر من متوسط حديثي الولادة غير المصابين بقصور الدرق الخلقي 2.8±0.6 نانوغرام/دل. نلاحظ بالمقارنة بين دراستنا والدراسة السعودية أن متوسط FT4 بعمر أسبوع في الدراسة السعودية 1.23 نانوغرام/دل أعلى من دراستنا 0.4 نانوغرام/دل بينما لم نتمكن من مقارنة قيم FT4 بين دراستنا ودراسة مركز البحوث الهندي ودراسة مشفى كالكوتا الهندي نظرًا لعدم وجود معلومات كافية.

كما أثبتت دراستنا وجود علاقة بين متوسط قيم TSH المصل بعمر الأسبوع وتشخيص قصور الدرق الخلقي الذي كان أكبر لدى حديثي الولادة المصابين 18.8±2.1 ميكرو وحدة دولية/مل مقارنة مع حديثي الولادة غير المصابين 4.6±1.4 ميكرو وحدة دولية/مل. نلاحظ بالمقارنة بين دراستنا والدراسة السعودية أن متوسط TSH المصل بعمر الأسبوع في الدراسة السعودية 34.4 ميكرو وحدة دولية/مل أعلى من دراستنا 18.8 ميكرو وحدة دولية/مل.

وجدنا أن القيمة المثلى لتشخيص قصور الدرق الخلقي 30 ميكرو وحدة دولية/مل لـTSH الحبل السري إذ بلغت الحساسية 100% والنوعية 81% في هذه القيمة، تشابهت نتيجة دراستنا مع الدراسة السعودية في حساسية TSH الحبل السري بينما كانت النوعية أعلى في الدراسة السعودية 98.3% بينما لم نتمكن من مقارنة الحساسية والنوعية بين دراستنا ودراسة مركز البحوث الهندي ودراسة مشفى كالكوتا الهندي نظرًا لعدم وجود معلومات كافية.

تعتبر دراستنا أوّل دراسة في سوريا ومن أوائل الدراسات في الوطن العربي التي تطرح إمكانية اعتماد القيم المصلية لـTSH الحبل السري في الكشف الباكر عن قصور الدرق الخلقي مما دفعنا إلى اعتماد قيم منخفضة لـTSH الحبل السري بين 15 إلى 30 ميكرو وحدة دولية/مل من أجل إعادة هذه التقييم بعد أسبوع من الولادة لتجنب الإيجابية الكاذبة وعليه تم التواصل مع 136 عائلة لم يلتزم منها سوى 75 عائلة ما يعادل 10% من مجمل العينة وهي قيمة أعلى من الدراسات العالمية التي تتراوح بين 0.91% و1.83%.

بناءً على ما سبق يمكن اعتبار القيم المصلية لـTSH الحبل السري 30 ميكرو وحدة دولية/مل حد الاستدعاء للتقصّي المبكر عن قصور الدرق الخلقي مما تم اعتبارها ذات قدرة تشخيصيّة عالية بدون وجود إيجابيات كاذبة حسب دراستنا.

الفصل الرابع
الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الاستنتاج

أثبتت الدراسة أهمية القيم المصلية لـ TSH الحبل السري في تشخيص قصور الدرق الخلقي حيث بلغت الحساسية والنوعية 100% و81% على التوالي وبالتالي يمكن الاعتماد على القيم المصلية لـ TSH الحبل السري كاختبار مسحي للكشف الباكر عن قصور الدرق الخلقي.

4-2- صعوبات البحث

تنوعت الصعوبات التي واجهت الدراسة منها طرح فكرة جديدة غير متطرق لها سابقًا في سوريا والوطن العربي عمومًا ومشفى الأطفال الجامعي خصوصًا مما أوجد صعوبة في جمع عينات من الأرشيف قبل تاريخ الدراسة والحاجة لإجراء معايرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري خلال فترة الدراسة إضافة لقلّة وجود دراسات مقارنة عالمية حول مرجعية قيم TSH الحبل السري وعدم وجود دراسات مرجعية محلية.

عدم وجود معرفة مسبقة لدى الأهل عن الاختبارات الماسحة لحديثي الولادة مما جعلنا نواجه صعوبة في إقناع الأهل بضرورة المتابعة وإعادة التقييم بعمر الأسبوع إضافة إلى جمع العينات من عدد من مستشفيات دمشق مما أوجد صعوبة في التواصل المباشر مع الأهل وبالتالي عدم التزام الأهل بالمتابعة. التكاليف المادية الباهظة نظرًا لعدم وجود مراكز تهتم بالاختبارات الماسحة وعدم وجود برامج ماسحة لحديثي الولادة والاكتفاء بمحاولات فردية لبعض المراكز البحثية.

4-3- التوصيات والمقترحات

1. إجراء معايرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري لجميع الأطفال المولودين في المشافي التابعة لجامعة دمشق ومتابعة الأطفال الذين لديهم قيم TSH الحبل السري أكبر من 30 ميكرو وحدة دولية/مل لتأكيد تشخيص قصور الدرق الخلقي والبدء بالعلاج المناسب.
2. التوسع بالدراسة المستقبلية مع إجراء عينات كبيرة وواسعة ومعممة وعشوائية على عدة مراكز للوصول إلى نتائج أدق وتعميم التجربة للتأكد من مستوى الاستدعاء وإعادة التقييم.
3. إقامة دورات توعية عن قصور الدرق الخلقي وعن الاختبارات الماسحة لحديثي الولادة والتأكيد على أهمية الكشف المبكر عن قصور الدرق الخلقي من أجل البدء الباكر بالعلاج المناسب مما يقلل من عدد الحالات غير العرضية التي تتظاهر بتأخر تطور روحي حركي وتأخر في المقدرات العقلية والمعرفية.
4. إجراء دراسات متابعة تشمل متابعة الأطفال الذين شُخص لهم قصور درق خلقي اعتمادًا على القيم المصلية لـTSH الحبل السري.

5. إنشاء مراكز تتبنى برامج مسح حديثي الولادة عن قصور الدرق الخلق خصوصًا وباقي الأمراض التي يمكّن تشخيصها الباكر من تخفيض المراضة والوفيات عمومًا.

4-4- موجز

ألّقت هذه الدراسة الضوء التي تعتبر دراسة أولى من نوعها (Pilot Study) على أهمية معايرة القيم المصلية لـTSH الحبل السري ودورها في تقصّي قصور الدّرق الخلقيّ مما يساهم في الكشف المبكر عن حالات قصور الدرق الخلقي والبدء بالعلاج المبكر وبالتالي تحسين نوعية الحياة.

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
FT3	Free Triiodothyronine	تيرونين ثلاثي اليود الحر
T3	Triiodothyronine	تيرونين ثلاثي اليود
FT4	Free Thyroxine	تيروكسين الحر
LBW	Low BirthWeight	ناقصي وزن الولادة
T4	Thyroxine	تيروكسين
TBG	Thyroxine-Binding Globulin	الغلوبين الرابط للتيروكسين
TRBAb	TSH Recepter-Blocking Antibody	أضداد مستقبلات الهرمون المنبه للدرق
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone	الهرمون المحرر للدرق
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone	الهرمون المنبه للدرق
VLBW	Very Low BirthWeight	ناقصي وزن الولادة بشدة

المراجع

1. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. J Pediatr 1972; 81:912.

2. Worth C, Hird B, Tetlow L, et al. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 2019.

3. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 1991; 324:532.

4. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. J Clin Invest 1969; 48:1670.

5. Fisher DA, Brown RS. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Werner's and Ingbar's The Thyroid, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.959.

6. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 1995; 126:122.

7. Murphy N, Hume R, van Toor H, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2824.

8. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:1171.

9. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. Pediatrics 1979; 63:180.

10. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, et al. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1981.

11. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. Pediatr Res 1996; 39:142.

12. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117:2290.

13. Butler AM, Charoensiriwatana W, Krasao P, et al. Newborn Thyroid Screening: Influence of PreAnalytic Variables on Dried Blood Spot Thyrotropin Measurement. Thyroid 2017; 27:1128.

14. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, et al. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism. J Pediatr 2018; 192:204.

15. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. Pediatrics 2005; 116:168.

16. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:363.

17. Beckman Access Immunoassay System Operator's Guide and Reference Manual TSH kit inserts, Beckman Coulter, Inc. 2005 Beckman Coulter.

18. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, et al. Mean HighDose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:1459.

19. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117:2290.

20. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. J Pediatr 2011; 158:532

21. Cord vs. Heel Stick TSH: which Method is Most Effective in Screening of Primary Congenital Hypothyroidism, Annals of Saudi Medicine. 2018.

22. V. Ilamaran*, R. Rathisharmila, P. Uvaraj, N. Saraswathi. Neonatal screening for congenital hypothyroidism using cord blood thyroid stimulating hormone. Curr Pediatr Res 2014; 18 (2): 76-78.

23. Arun Kumar Manglik, Nandita Chatterjee and Gautam Ghosh. Umbilical Cord Blood TSH Levels in Term Neonates: A Screening Tool for Congenital Hypothyroidism. 2005.

Abstract

Background: Congenital hypothyroidism is a major preventable cause of mental retardation and development delay. Hence it is important to early detect high risk newborns using newborn screening tests and TSH umbilical cord.

Objective: This study aimed to find the effectiveness of cord blood thyroid stimulating hormone (TSH) as a screening tool for congenital hypothyroidism

Materials and Methods: A prospective cohort study was conducted on 710 newborn from different hospital in Damascus in 2023. Risk factors included TSH umbilical cord, FT4 and TSH one week old.

Results: 3 newborns were diagnosed with congenital hypothyroidism 1:236 with prevalence 0.4%.Compared to healthy newborn, patients with congenital hypothyroidism had higher umbilical TSH 52±25 MIU/L. Recall rate was 10%, TSH one week old value 18.8±2.1 MIU/L and FT4 one week old value 0.4±01 ng/dl. Cutoff TSH umbilical cord 30 MIU/L had sensivity 100% and specificity 81%.

Conclusion: Newborn screening program using TSH umbilical cord had high sensitivity and specificity in diagnostig congenital hypothyroidism.

Key words: Congenital Hypothyroidism, TSH Umbilical Cord, Newborn Screening Test.

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

TSH Values in Umbilical Cord Blood and Their Significance in The Investigation of Congenital Hypothyroidism.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

By: dr. Mahmoud Barakat Ahmad AlAyash

Supervisor
PhD. M.D. Diana AlAsmar
Faculty of Medicine
Damascus University

Head Department
PhD. M.D. Samir Bakle
Faculty of Medicine
Damascus University

Damascus 2023-2024