

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

پردیس دانشگاهی

گروه زیست شناسی

(گرایش ژنتیک)

بررسی تنوعات ژنتیکی ژن های *FOXE1* و *PDE8B* در کودکان مبتلا به هیپوتیروئیدی

از:

سجاد رفیعی

استاد راهنما:

دکتر زیور صالحی

استاد مشاور:

دکتر شاهین کوه منائی

دکتر فرزاد عجمیان

شهریور ۱۳۹۳

در بیکران زندگی دو چیز افسونہ کرد، آبی آسمان کے می بینم و
می دانم کہ نیست و خدایی کے نمی بینم و می دانم کہ هست...

تقدیم بہ

پدر و مادر عزیزم

باتشكر از استاد عزيز و گران قدر،

مهربان و دلسوز، سرکار خانم

پروفسور زیور صالحی

بررسی تنوعات ژنتیکی ژن های *FOXE1* و *PDE8B* در کودکان مبتلا به هیپوتیروئیدی

سجاد رفیعی

کم کاری مادرزادی تیروئید بطور تقریبی از هر ۱:۲۰۰۰ تا ۱:۴۰۰۰ تولد رخ می دهد. این بیماری در ابتدای تولد فاقد علائم بالینی می باشد. این امر به دلیل عبور هورمون تیروئید از مادر به جفت می باشد. تاخیر تشخیص و درمان زود هنگام بیماری می تواند نتیجه این بیماری را تحت تاثیر قرار دهد. *FOXE1* یک فاکتور رونویسی اختصاصی تیروئید می باشد که برای رشد و تکامل غده تیروئید ضروری است، همچنین در ترمیم و نگهداری تمایز تیروئید در بزرگسالان نیز اهمیت دارد. *FOXE1* توالی کوتاه DNA دو ژن تیروگلوبین و تیروپروکسیداز را شناسایی و سپس به آن متصل می شود. فسفودی استراز ها یکسری آنزیم های تنظیمی در مسیر سیگنالینگ نوکلئوتید های حلقوی می باشند. *PDE8B* انسان بر روی کروموزوم 5q14 قرار داشته و به عنوان فسفودی استراز با تمایل بالا به cAMP شناخته می شود. در این مطالعه، تاثیر *FOXE1* 283 G>A و *PDE8B* rs4704397 را با خطر کم کاری مادرزادی تیروئید در یک گروه مورد - شاهدهی بررسی کردیم. تعیین ژنوتیپ ۵۰ فرد بیمار با کم کاری تیروئید و ۵۰ فرد سالم برای *FOXE1* 283 G>A و *PDE8B* rs4704397 به ترتیب با PCR-RFLP و AS-PCR مشخص شد. فراوانی ژنوتیپی AA، AG، GG در پلی مورفیسم *FOXE1* در گروه کنترل به ترتیب برابر ۳۰ درصد، ۳۰ درصد، ۴۰ درصد بود در حالی که این مقدار برای گروه بیمار به ترتیب برابر ۲۸ درصد، ۴۰ درصد و ۳۲ درصد می باشد. هیچ کدام از ژنوتیپ ها ارتباط معنی داری با کم کاری مادرزادی تیروئید نداشت. هیچ تفاوت معنی داری در توزیع ژنوتیپی ($P=0.6961$) و آلی ($P=0.8864$) در *PDE8B* rs4704397 وجود نداشت. در نتیجه *FOXE1* 283 G>A و *PDE8B* rs4704397 نقشی در بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید ندارد. جهت بررسی نقش پلی مورفیسم *FOXE1* و *PDE8B* مرتبط با کم کاری مادر زادی تیروئید نیاز به مطالعه در جمعیت های بزرگ تر می باشد.

کلید واژه : کم کاری تیروئید مادرزادی، پلی مورفیسم ژنی، *PDE8B*، *FOXE1*

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۲	۱-۱ تعریف
۲	۲-۱ غده تیروئید و هورمون ها
۷	۳-۱ اپیدمولوژی
۷	۴-۱ طبقه بندی بیماری
۸	۵-۱ علایم بیماری
۹	۶-۱ سبب شناسی
۹	۷-۱ کم کاری تیروئید دائمی
۹	۸-۱ علل کم کاری تیروئید مادرزادی
۱۱	۹-۱ مقاومت TSH
۱۲	۱۰-۱ اختلال در هورمون زایی تیروئید
۱۳	۱۱-۱ کم کاری تیروئید ثانویه یا مرکزی
۱۳	۱۲-۱ نقص محیطی در متابولیسم هورمون تیروئید
۱۳	۱۳-۱ کم کاری تیروئید زود گذر
۱۴	۱۴-۱ <i>FOXE1</i>
۱۷	۱۵-۱ پلی مورفیسم های ژن <i>FOXE1</i>
۱۸	۱۶-۱ پلی مورفیسم rs1867277
۱۹	۱۷-۱ <i>PDE8B</i>
۲۱	۱-۱۷-۱ انواع مختلف آنزیم های فسفودی استراز
۲۶	۱۸-۱ پلی مورفیسم های ژن <i>PDE8B</i>
۲۷	۱۹-۱ پلی مورفیسم rs4704593
۲۸	۲۰-۱ هدف از انجام پژوهش

فصل دوم: مواد و روش

۳۰	۱-۲ مواد و لوازم مورد نیاز
----	----------------------------------

۳۰	۱-۱-۲ لوازم مورد نیاز برای تهیه نمونه خون
۳۰	۲-۱-۲ مواد و وسایل مورد نیاز جهت استخراج DNA از لوکوسیت های خون محیطی
۳۱	۳-۱-۲ مواد و لوازم مورد نیاز برای الکتروفورز ژل آگارز
۳۲	۴-۱-۲ مواد و لوازم مورد نیاز جهت انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز
۳۲	۵-۱-۲ مواد و لوازم مورد نیاز برای الکتروفورز محصولات PCR
۳۳	۶-۱-۲ آماده سازی محلول ها
۳۳	۲-۲ لیست تجهیزات مورد استفاده در آزمایشگاه
۳۴	۳-۲ روش کار
۳۴	۱-۳-۲ تهیه نمونه
۳۴	۲-۳-۲ استخراج DNA ژنومی از خون محیطی
۳۶	۳-۳-۲ ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده توسط ژل آگارز ۱٪
۳۷	۴-۳-۲ واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۳۸	۱-۴-۳-۲ آغازگرها (Primers)
۴۰	۲-۴-۳-۲ چرخه حرارتی PCR پلی مورفیسم rs4704397 ژن <i>PDE8B</i>
۴۱	۳-۴-۳-۲ پروفایل حرارتی واکنش PCR پلی مورفیسم rs4704397 ژن <i>PDE8B</i>
۴۲	۴-۲ مواد و لوازم مورد استفاده در تکنیک RFLP
۴۲	۵-۲ مواد و لوازم مورد نیاز در الکتروفورز محصولات RFLP به کمک ژل آگارز
۴۳	۶-۲ انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۴۳	۷-۲ آغازگرهای مورد استفاده
۴۶	۸-۲ پروفایل حرارتی واکنش PCR ژن <i>FOXE1</i>
۴۷	۹-۲ پروفایل حرارتی واکنش PCR ژن <i>FOXE1</i>
۴۷	۱۰-۲ انجام تکنیک RFLP
۴۹	۱۱-۲ آنالیز آماری

فصل سوم: نتایج

۵۱	۱-۳ بررسی خصوصیات نمونه ها
----	----------------------------

- ۵۱ ۲-۳- نتایج بررسی مولکولی
- ۵۱ ۱-۲-۳- نتایج بررسی کیفیت DNA استخراج شده توسط ژل آگارز ۱٪ (الکتروفورز افقی)
- ۵۲ ۲-۳-۳- نتایج حاصل از واکنش زنجیره ای پلی مرز (PCR)
- ۵۳ ۳-۲-۲- ۱- تکثیر ژن *PDE8B* با استفاده از PCR
- ۵۳ ۳-۳- نتایج آنالیز آماری
- ۵۳ ۳-۱-۳- بررسی آللهای rs4704397 در ژن *PDE8B* در افراد مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی
- ۵۵ ۲-۳-۳- بررسی ژنوتیپهای rs4704397 در ژن *PDE8B*
- ۵۶ ۳-۳-۳- نتایج بدست آمده از فراوانی ژنوتیپی ژن *PDE8B*
- ۵۶ ۲-۲-۲-۳- نتایج حاصل از ژنوتایپینگ *FOXE1*
- ۵۸ ۱-۲-۲-۲-۳- نتایج آنالیزهای آماری *FOXE1*
- ۵۸ ۱-۲-۲-۲-۳- نتایج آنالیزهای آماری *FOXE1*
- ۶۰ ۲-۱-۲-۲-۲-۳- بررسی فراوانی ژنوتیپی *FOXE1*

فصل چهارم. بحث

- ۶۲ ۱-۴- بحث
- ۶۵ ۴-۲- پیشنهادات

فصل پنجم: منابع

- ۶۷ منابع

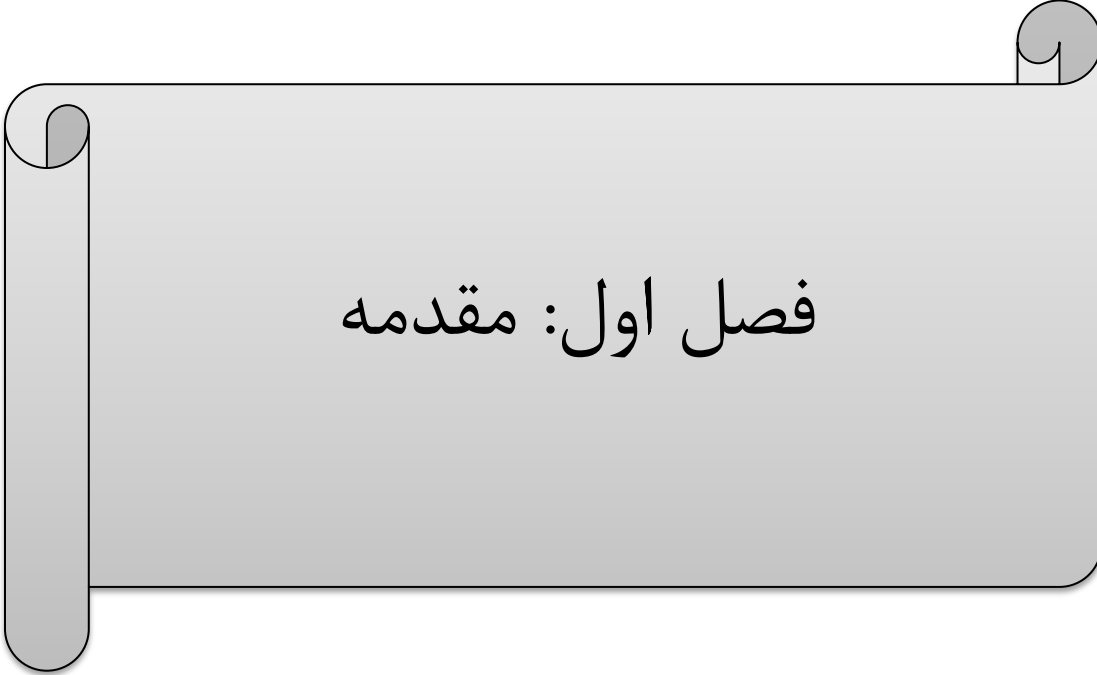
فهرست جداول

- جدول (۱-۱) علل کم‌کاری مادرزادی تیروئید ۱۰
- جدول (۲-۱) برخی از جهش‌های ژنی و اختلالات تیروئیدی حاصل از آن ۱۱
- جدول (۱-۲) مواد مصرف شده در PCR ۳۷
- جدول (۲-۲) آغازگرهای مورد استفاده در پلی مورفیسم rs4704397 ۳۸
- جدول (۳-۲) چرخه حرارتی PCR پلی مورفیسم rs4704397 ژن *PDE8B* ۴۰
- جدول (۴-۲) مواد مصرفی در واکنش PCR ژن‌های مورد بررسی ۴۴
- جدول (۵-۲) فهرست آغازگرهای مورد استفاده جهت بررسی ژن *FOXE1* ۴۴
- جدول (۶-۲) چرخه حرارتی PCR ژن *FOXE1* ۴۶
- جدول (۷-۲) مواد مصرفی در واکنش RFLP ۴۸
- جدول (۱-۳) مقایسه آلل‌ها در دو گروه افراد سالم و بیمار ۵۴
- جدول (۲-۳) جدول مقایسه ژنوتیپ‌های *PDE8B* بین دو گروه افراد سالم و بیمار ۵۶
- جدول (۳-۳) فراوانی آلل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن *FOXE1* ۵۹
- جدول (۴-۳) نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده شده در ژن *FOXE1* ۶۰

فهرست اشکال

- شکل (۱-۱) غده تیروئید ۲
- شکل (۲-۱): ساختار هورمون های تیروئیدی ۴
- شکل (۳-۱) تبدیل T_4 به T_3 و RT_3 ۵
- شکل (۴-۱) عملکرد هورمون های تیروئید ۶
- شکل (۵-۱) کودکی با کم کاری تیروئید مادرزادی ۸
- شکل (۶-۱) موقعیت کروموزومی *FOXE1* ۱۵
- شکل (۷-۱) عملکرد ژن *TTF2* ۱۷
- شکل (۸-۱) پلی مورفیسم های ژن *FOXE1* ۱۸
- شکل (۹-۱) پلی مورفیسم rs1867277 ۱۸
- شکل (۱۰-۱) عملکرد فسفو دی استرازها ۲۰
- شکل (۱۱-۱) ساختار انواع مختلف آنزیم های فسفو دی استراز ۲۱
- شکل (۱۲-۱) پلی مورفیسم های ژن *PDE8B* ۲۶
- شکل (۱۳-۱) پلی مورفیسم rs4704397 ۲۷
- شکل (۱-۲) انطباق آغازگرهای رو به جلو و رو به عقب آلل طبیعی پلی مورفیسم rs4704397 ۳۹
- شکل (۲-۲) انطباق آغازگرهای رو به جلو و رو به عقب آلل موتانت پلی مورفیسم rs4704397 ۳۹
- شکل (۳-۲) پروفایل حرارتی واکنش PCR پلی مورفیسم rs4704397 ژن *PDE8B* ۴۱
- شکل (۴-۲) انطباق (Alignment) آغازگرهای *FOXE1* با نرم افزار Oligo 7 ۴۵
- شکل (۵-۲) انطباق آغازگرهای مورد استفاده با توالی ژن *FOXE1* انسان ۴۶
- شکل (۶-۲) پروفایل حرارتی واکنش PCR ژن *FOXE1* ۴۷
- شکل (۷-۲) جایگاه شناسایی و برش آنزیم *NruI* ۴۸
- شکل (۱-۳) تصویر DNA استخراج شده از لکوسیت های خون بر روی ژل آگارز ۱٪ ۵۲
- شکل (۲-۳) ژل آگارز مربوط به الکتروفورز محصولات PCR ۵۳
- شکل (۳-۳) مقایسه درصد فراوانی های آلی در افراد کنترل و بیمار ۵۴
- شکل (۴-۳) ژل آگارز مربوط به الکتروفورز محصولات PCR ۵۷
- شکل (۵-۳) تصویر ژل آگارز ۲٪ مربوط به هضم آنزیمی ۵۸

شکل ۳-۶) مقایسه درصد فراوانی آلی در افراد کنترل و بیمار ۵۹



فصل اول: مقدمه

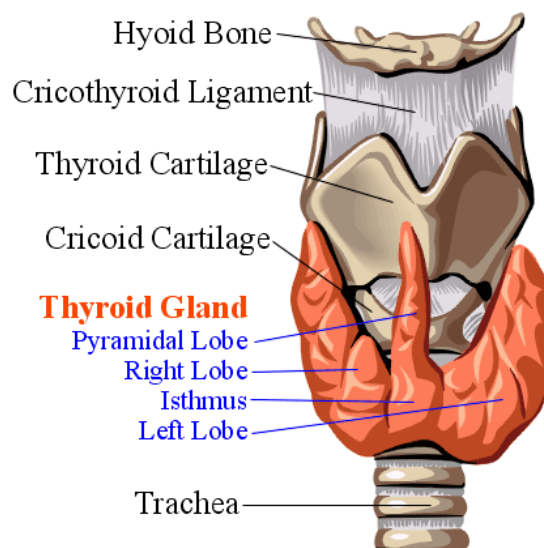
۱-۱- تعریف

کم کاری تیروئید مادرزادی^۱، یکی از رایج ترین بیماری های غدد درون ریز است که در نتیجه عدم فعالیت غده تیروئید ایجاد شده و در صورت عدم درمان، میتواند منجر به اختلال در رشد ذهنی و جسمی گردد (Gu XF and Wang, 2004). هورمون تیروئید برای رشد طبیعی سیستم عصبی ضروری است (Zoeller *et al.*, 2005). با توجه به اینکه بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید عمدتاً تیروئید را درگیر میکند، نیاز است تا پیش از پرداختن به بیماری نخست در مورد غده تیروئید و هورمون های آن به اختصار توضیح داده شود.

۱-۲- غده تیروئید و هورمون ها

غده تیروئید پروانه ای شکل بوده و در قسمت عرضی حنجره در جلوی گلو قرار دارد (شکل ۱-۱). این غده جز بزرگترین غدد اندوکراین بوده که خود از دو لوب تشکیل شده است. البته در قسمت مرکزی دارای بخشی به نام لوب هرمی می باشد که سبب اتصال دو لوب تیروئید به یکدیگر می گردد. واحدهای تشکیل دهنده غده ی تیروئید آسینوس یا فولیکول می باشد که در قسمت مرکزی آن پروتئین های کلوئیدی قرار دارد که خود به منظور ذخیره ی هورمون تیروئید می باشد و دارای چهار عملکرد اصلی است:

جذب و انتقال ید، ساخت و ترشح تیروگلوبین، اتصال یدید تیروگلوبین به منظور ساخت هورمون های تیروئیدی و ترشح هورمون تیروئید به دستگاه گردش خون (Kot *et al.*, 2013).



شکل (۱-۱) غده تیروئید: غده تیروئید در جلو و طرفین گردن و مقابل مهره های تحتانی و اولین مهره پشتی قرار دارد. غده تیروئید، دو لوب راست و چپ در هر سمت گردن دارد که توسط تنگه تیروئید به یکدیگر متصل هستند (Castanet *et al.*, 2002).

¹ Congenital hypothyroidism

هورمون‌های تیروئید چربی دوست هستند و به آسانی از غشای سلول‌ها می‌گذرند. گیرنده‌های این هورمون‌ها درون سلول و در هسته جای دارند. اتصال آن‌ها به گیرنده‌هایشان بر رونویسی از ژن‌ها و در نتیجه ساختن پروتئین اثر می‌گذارد (Gereben *et al.*, 2008). البته، شواهدی در دست است که از اثر مستقیم هورمون‌های تیروئید بر میتوکندری‌ها و پروتئین‌های ناقل غشاء حکایت می‌کنند (Cheng *et al.*, 2010). هورمون‌های تیروئید از تیروگلوبولین که یک گلیکوپروتئین بزرگ ید دار است مشتق می‌شوند. جذب ید اولین مرحله اساسی در سنتز هورمون تیروئید است. یدی که از راه غذا وارد بدن می‌شود به پروتئین‌های سرم و به ویژه آلبومین متصل می‌گردد. یدی که به پروتئین‌ها متصل نشده باشد از طریق ادرار دفع می‌شود. تنظیم مکانیسم انتقال ید بسیار دقیق است و این امر امکان تطابق با مقادیر متفاوت ید رژیم غذایی را فراهم می‌کند. کاهش ید رژیم غذایی سبب افزایش جذب آن می‌شود (Williams, 2008). هورمون‌های تیروئیدی شامل تیروکسین¹ (T₄)، تری یدوتیرونین² (T₃) و تری یدوتیرونین معکوس³ (RT₃) می‌باشد (شکل ۱-۲). لازم به ذکر است که هورمون کلسی تونین نیز توسط غده تیروئید سنتز می‌شود (Harrison *et al.*, 1962). هورمون‌های تیروئید T₃ و T₄ از آمینواسید تیروزین مشتق می‌شوند. حدود ۹۵ درصد هورمونی که از غده تیروئید ترشح می‌شود، به صورت تیروکسین (T₄) است. با وجودی که میزان ترشح T₃ از غده تیروئید بسیار ناچیز است، این هورمون نقش اصلی را ایفا می‌کند. بخش اصلی T₃ موجود در خون از تبدیل T₄ به T₃ در بافت‌های محیطی مانند کبد، کلیه‌ها و جفت پدید می‌آید. البته بافت‌هایی مانند مغز و هیپوفیز نیز می‌توانند T₄ را به T₃ تبدیل کنند، اما T₃ حاصل وارد خون نمی‌شود و اثر خود را در همان بافت‌ها بر جای می‌گذارد. به طور کلی، ۸۰ درصد T₃ موجود در خون در کبد و ۲۰ درصد آن در تیروئید ساخته می‌شود. افزایش میزان سوخت و ساز پایه اثر اصلی هورمون‌های تیروئید است. این هورمون‌ها سوخت و ساز قندها و چربی‌ها را افزایش می‌دهند. آنها باعث افزایش ساختن پروتئین نیز می‌شوند. بنابراین هورمون‌های تیروئید برای رشد طبیعی ضروری هستند. از نقش‌های دیگر آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (Brent, 2012):

- افزایش تعداد و اندازه‌ی میتوکندری‌ها و افزایش فعالیت آنزیم‌هایی که در سوخت و ساز درگیرند.

- افزایش جذب گلوکز از دستگاه گوارش

- تحریک روند نوسازی گلوکز

- تقویت اثر کاتکول آمین‌ها و انسولین

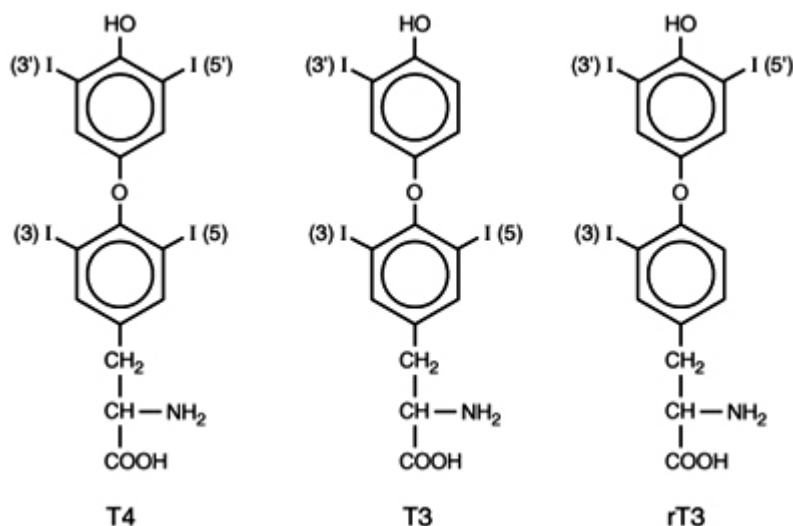
¹ Thyroxine

² Triiodothyronine

³ Reverse triiodothyronine

• افزایش برون‌ده قلب و گاهی افزایش نیروی انقباض ماهیچه قلب

• نمو طبیعی دستگاه عصبی مرکزی به ویژه میلین‌دار شدن رشته‌های عصبی و افزایش توانایی‌های ذهنی



شکل (۱-۲) ساختار هورمون‌های تیروئیدی: هورمون‌های تیروئیدی شامل تیروکسین (T₄), تری یدو تیروئین (T₃) و تری یدو تیروئین معکوس می‌باشد (Brent, 2012).

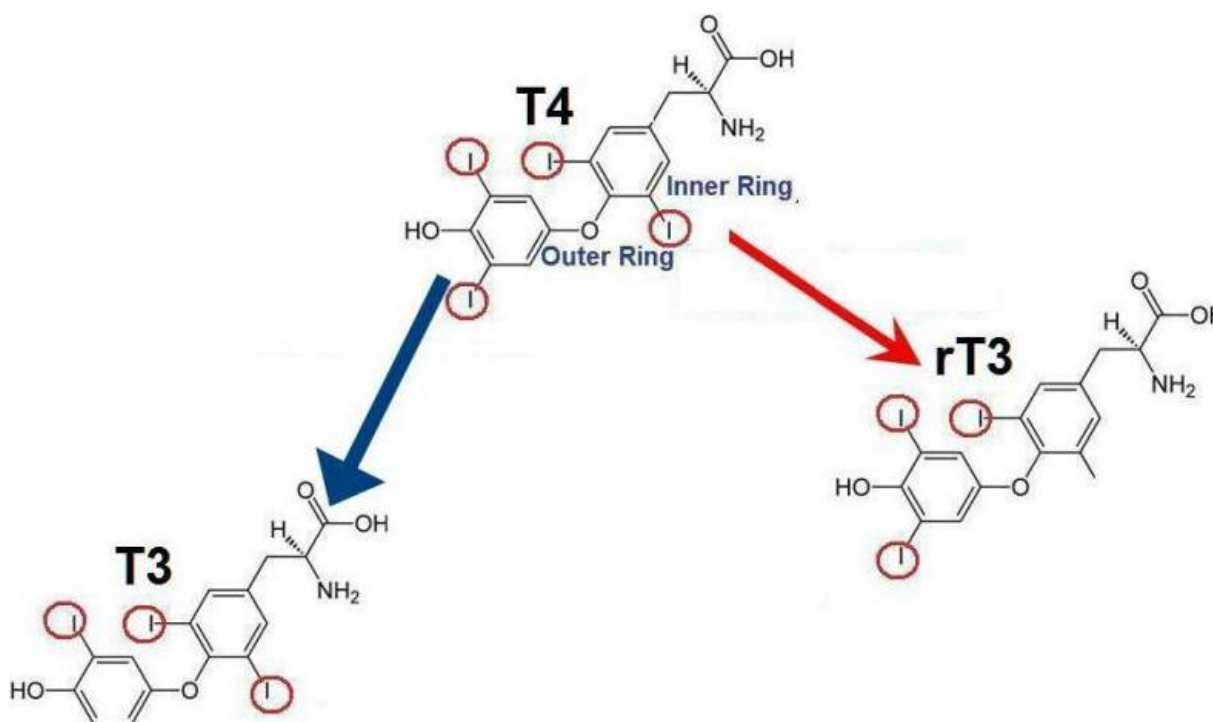
با وجود تبدیل شدن T₄ به T₃ در بافت‌های محیطی، باز هم مقدار T₄ در خون از T₃ بسیار بیش‌تر است. بنابراین، اندازه‌گیری T₃ به‌طور معمول ضروری نیست. به‌عنوان مثال، در آغاز کم‌کاری تیروئید با کاهش فعالیت تیروئید، T₄ کاهش می‌یابد ولی چون در بافت‌های محیطی T₄ به T₃ تبدیل می‌شود، مقدار T₃ کاهش نمی‌یابد. زیرا T₄ بیش‌تری به T₃ تبدیل می‌شود. از اینرو، با وجودی که در این شرایط رابطه‌ی معکوسی میان T₄ و TSH^۱ وجود دارد، اما تغییر چندانی در میزان T₃ مشاهده نمی‌شود. بنابراین، اندازه‌گیری آن به تشخیص کمکی نمی‌کند. اما، در دو مورد اندازه‌گیری T₃ ضروری است:

۱- اشکال در عملکرد بافت محیطی که T₄ را به T₃ تبدیل می‌کند: در این مورد، با اینکه سطح TSH و T₄ عادی است، اما سطح T₃ پایین است. در این مواقع بجای تولید T₃ از T₄، هورمون غیر فعالی بنام تری یدو تیروئین معکوس (RT₃) ساخته

^۱ Thyroid stimulation hormone

می‌شود (شکل ۱-۳). با توجه به اینکه اندازه گیری RT_3 انجام نمی‌شود، به اندازه گیری T_3 بسنده می‌شود. کاهش T_3 بیانگر اختلال در بافت محیطی است.

۲- تیروتوکسیکوز: T_3 در این حالت، با وجود عادی بودن سطح T_4 و TSH ، به دلیل افزایش تولید T_3 در تیروئید، مقدار آن در خون بالا می‌رود و چون هورمون فعال T_3 است، عوارض پرکاری تیروئید در غیاب افزایش T_4 و TSH مشاهده می‌شود (Warner and Beckett, 2010).



شکل (۱-۳) تبدیل T_4 به T_3 و RT_3 : در حالت طبیعی تشکیل T_3 از T_4 صورت خواهد گرفت اما در صورت وجود اشکال در عملکرد بافت محیطی، تبدیل T_4 به RT_3 صورت می‌گیرد (Warner and Beckett, 2010).

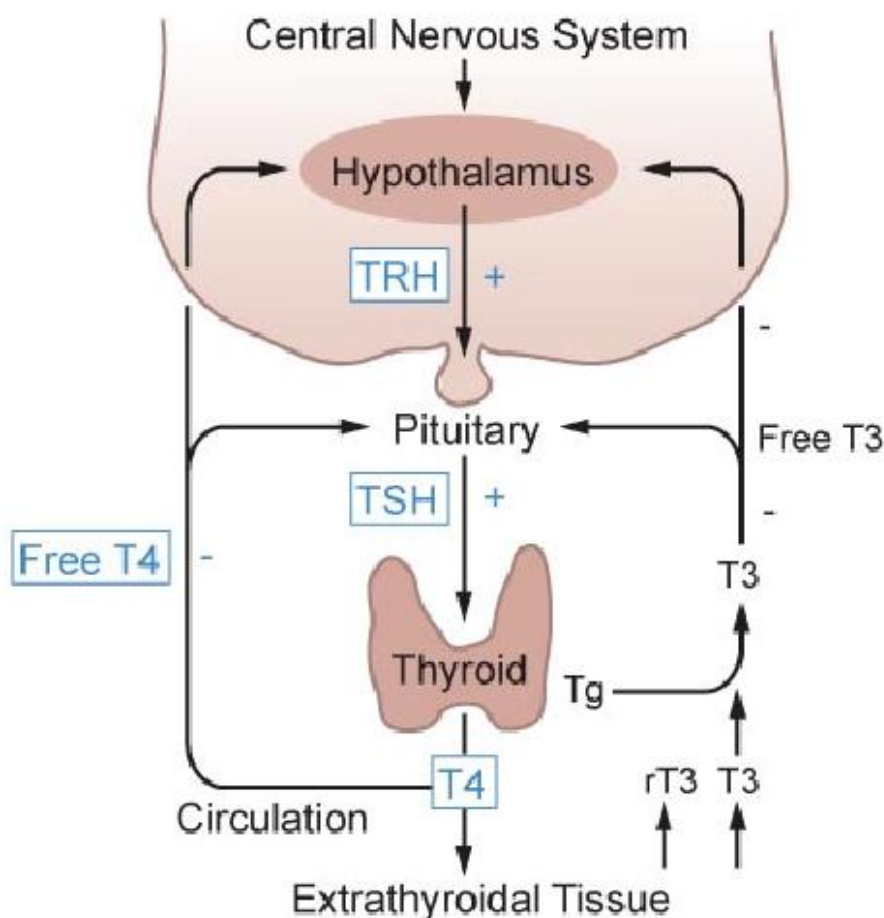
تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی را هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) تنظیم می‌کند (شکل ۱-۴). این هورمون از غده هیپوفیز^۱ ترشح می‌شود و ترشح آن با هورمون آزادکننده تیروتروپین^۲ (TRH) افزایش می‌یابد که در هیپوتالاموس^۳ ساخته می‌شود (Yu *et al.*, 2010). سوماتوستاتین و بازخورد هورمون‌های تیروئیدی، اثرات TSH را کاهش می‌دهند. هورمون‌های تیروئید نیز با اثر گذاشتن بر هیپوتالاموس می‌توانند ترشح TRH را کاهش دهند. هورمون TSH که به وسیله

¹ Pituitary gland

² Thyrotropin releasing hormone

³ Hypothalamus

سلول‌های غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود در کنترل عملکرد تیروئید نقش محوری داشته و مفید ترین نشانگر فیزیولوژیک فعالیت هورمون تیروئید است. عامل اصلی تعیین نقطه تنظیم در محور تیروئید هورمون TSH است. ترشح این هورمون به وسیله هورمون هیپوتالاموسی TRH تنظیم می‌شود. TRH عمده‌ترین محرک سنتز و ترشح TSH است. کاهش سطح هورمون‌های تیروئید سبب افزایش تولید پایه TSH و تشدید اثر تحریکی TRH بر TSH می‌شود. افزایش سطح هورمون‌های تیروئید نیز به سرعت و به صورت مستقیم TSH را مهار کرده و همچنین اثر تحریکی TRH بر TSH را مهار می‌کنند. این نشان می‌دهد که هورمون‌های تیروئید عامل اصلی تنظیم کننده تولید TSH هستند (Warner and Beckett, 2010). نظیر سایر هورمون‌های هیپوفیزی، TSH به صورت ضربانی ترشح می‌شود و میزان ترشح آن در ساعات مختلف شبانه‌روز متفاوت است. حداکثر میزان ترشح این هورمون در هنگام شب رخ می‌دهد و چون نوسان هورمون TSH خفیف است یک بار اندازه‌گیری آن برای ارزیابی میزان هورمون در گردش خون کافی است (Wu et al., 2009).



شکل (۴-۱) عملکرد هورمون‌های تیروئید: سلول‌های تیروئید، هورمون‌های مختلفی ترشح می‌کنند. تیروکسین (T₄)، تری‌یدو تیرونین (T₃) که معمولاً هورمون‌های تیروئیدی نامیده می‌شوند (Arisaka et al., 1986).

۱-۳- اپیدمیولوژی

قبل از شروع برنامه غربالگری^۱ نوزادان، بروز کم کاری مادر زادی تیروئید (تشخیص بعد از تظاهرات بالینی) در محدوده ی ۱:۷۰۰۰ تا ۱:۱۰۰۰۰ بود (Alm et al., 1978). با ظهور غربالگری جمعیت در نوزادان، بروز در ابتدا در محدوده ۱:۳۰۰۰ تا ۱:۴۰۰۰ گزارش شده بود (Fisher Delbert A, 1983). بررسی های بیشتر نشان داد که بروز بیماری بسته به مناطق جغرافیایی متفاوت است. یک گزارش از فرانسه بروز کم کاری تیروئید دائمی را ۱:۱۰۰۰۰ اعلام کرد (Gaudino et al., 2005). در حالیکه در یونان این میزان ۱:۸۰۰ اعلام شد (Vogazianos and Argyriou, 2005).

بروز بیماری در ایالات متحده امریکا از ۱:۴۰۹۴ در سال ۱۹۸۷، به ۱:۲۳۷۲ در سال ۲۰۰۲ در حال افزایش بود (Harris and Pass, 2007). دلیل این افزایش مشخص نمی باشد. در چندین گزارش که توسط ایالت متحده ی آمریکا ارائه شد بیان دارد که شیوع این بیماری در آسیا، بومیان آمریکا و جمعیت اسپانیایی تبار در جمعیت سیاه آمریکا بیشتر از سایر مناطق می باشد (Myers et al., 2006).

۱-۴- طبقه بندی بیماری

کم کاری مادرزادی تیروئید نقص هورمون تیروئید در نوزادان است. نقص هورمون تیروئید در نوزادان به طور رایج به واسطه یک مشکل در غده تیروئید^۲ یا اختلال در بیوسنتز هورمون تیروئید^۳ ایجاد می شود. نتیجه ی این اختلالات کم کاری تیروئید اولیه می باشد. هیپو تیروئید اصلی یا ثانویه بدلیل نقص TSH ایجاد می شود (Castanet et al., 2002). اختلال TSH مادر-زادی به ندرت می تواند یک مشکل مجزا باشد اما اکثر مواقع در ارتباط با سایر اختلالات هورمون هیپوفیز می باشد که بخشی از کم کاری تیروئید مادرزادی است.

کم کاری مادرزادی تیروئید به دو گروه دائمی^۴ و زود گذر^۵ طبقه بندی می شود. کم کاری تیروئید مادرزادی دائمی کمبود مداوم هورمون تیروئید می باشد که نیاز به درمان درازمدت دارد. کم کاری تیروئید مادرزادی در فرم گذرا، کمبود موقت هورمون تیروئید، از بدو تولد وجود دارد، اما پس از دوره ی نقاهت، تولید طبیعی هورمون تیروئید صورت می گیرد. کم کاری تیروئید مادرزادی دائمی می تواند به دو گروه اولیه و ثانویه طبقه بندی شود. علاوه بر این برخی از انواع کم کاری تیروئید مادرزادی مرتبط با سایر سیستم های بدن نیز مشاهده شده اند که این بیماری ها به عنوان سندروم هیپوتیروئیدیسم طبقه بندی میشود (Castanet et al., 2002). لازم به ذکر است نوع دیگر بیماری، کم کاری تیروئید محیطی است که یک بیماری مجزا ناشی از نقص های حمل و نقل، متابولیسم و یا عملکرد هورمون تیروئید می باشد. ویژگی های بالینی کم کاری تیروئید مادرزادی

¹ Screening

² Dysgenesis

³ Dyshormonogenesis

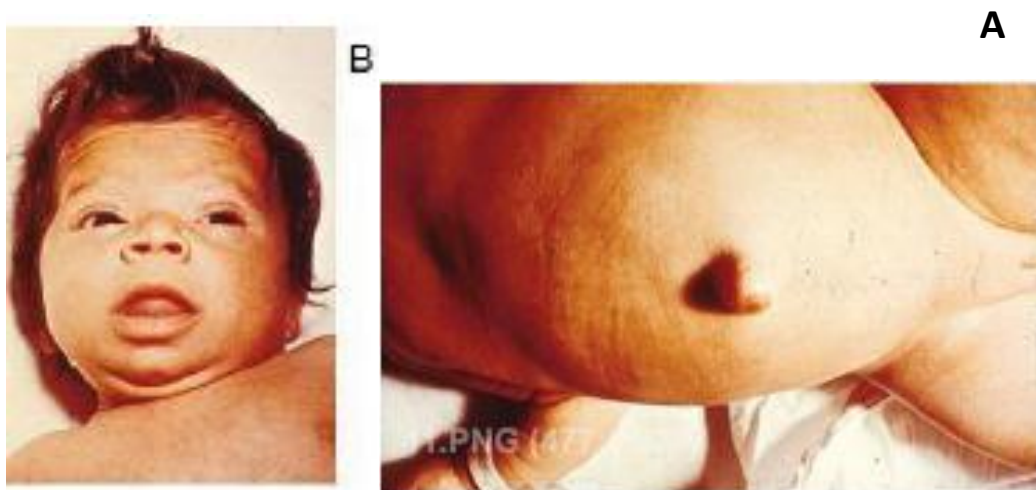
⁴ Permanent

⁵ Transient

اغلب نامحسوس هستند و بسیاری از نوزادان در هنگام تولد تشخیص داده نشده باقی می مانند (Naik *et al.*, 2014). دلیل این امر، عبور هورمون تیروئید مادر در سراسر جفت می باشد (Vulsma *et al.*, 1991; Rallison *et al.*, 1991). لذا زمانیکه سرم بند ناف اندازه گیری می شود ۲۵-۵۰ درصد بصورت نرمال است. در واقع این امر اثر حفاظتی را بخصوص برای مغز جنین فراهم می کند (Galton, 2005). توسعه ی آهسته از علائم بالینی واضح (Delange F, 1997) همراه با اهمیت درمان به موقع منجر به اجرای گسترده ای از غربالگری در نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید مادرزادی انجام می شود.

۱-۵- علائم بالینی

در بررسی اولیه رایج ترین علائم شامل فتق ناف، زبان بزرگ و پوست سرد و یا لکه لکه می باشد (Grant *et al.*, 1992). هورمون تیروئید برای تشکیل و بلوغ استخوان نیز ضروری است (Giusti *et al.*, 2007) بنابراین می تواند منجر به فونتanel^۱ قدامی گسترده بیشتر از ۵ میلی متر شود. این علائم همراه با زردی مداوم و سوء تغذیه از رایج ترین ویژگی های بالینی این بیماری می باشد (Delange F, 1997). تعدادی از نوزادان با کم کاری مادرزادی تیروئید ممکن است که گواتر قابل لمس داشته باشند. ظاهر معمولی یک نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید در شکل (۱-۵) نشان داده شده است.



شکل (۱-۵) کودکی با کم کاری تیروئید مادرزادی: A- اتساع شکم و فتق ناف B- خشکی پوست، زبان بزرگ و پوست لکه لکه (Rastogi and LaFranchi, 2010).

^۱ Fontanel

بررسی بیشتر این بیماری کاهش ضربان قلب و شکم بر آمده^۱ با یک فتق بزرگ ناف^۲ می‌باشد. یافته های نورولوژیکی شامل هیپوتونی^۳ به همراه تاخیر رفلکس است (Rallison et al., 1991).

۱-۶- سبب شناسی

کم کاری تیروئید مادرزادی دائمی میتواند به دو فرم اولیه و ثانویه (مرکزی) باشد. فرم اولیه به دلیل نقص در رشد و تکامل غده تیروئید، نقص یا ناکافی بودن تولید هورمون تیروئید و کم کاری تیروئید ناشی از اتصال TSH و یا انتقال سیگنال رخ دهد. کم کاری تیروئید محیطی در نتیجه نقص در انتقال هورمون تیروئید، متابولیسم یا مقاومت در برابر فعالیت هورمون تیروئید ایجاد می‌شود. نوع ثانویه به دلیل نقص در شکل گیری یا اتصال TRH و تولید TSH می باشد. کم کاری تیروئید گذرا ممکن است توسط فاکتورهای مادر یا نوزاد ایجاد شود. از عوامل مادری می‌توان به داروهای ضد تیروئید، آنتی بادی های مسدود کننده ی گیرنده ی تیروتروپین جنین و قرار گرفتن در معرض میزان بالا یا پایین ید اشاره نمود. مهمترین عوامل نوزاد شامل افزایش یا کاهش ید در نوزادان، همانژیوم مادرزادی کبد و جهش در ژن های کدکننده ی DUOX و DUOX2 می‌باشد (Castanet et al., 2002).

۱-۷- کم کاری تیروئید دائمی

در ۸۵ درصد موارد کم کاری تیروئید به دلیل اختلال تیروئید ایجاد می شود. این فرایند به دلیل ناهنجاری غده ی تیروئید در هنگام رشد و تکوین رویان می باشد. ۱۰-۱۵ درصد باقیمانده به دلیل اختلال مادرزادی سنتز هورمون تیروئید یا نقص در انتقال هورمون و یا عملکرد ناقص هورمون تیروئید ایجاد می شود (Derksen-Lubsen and Verkerk, 1996).

۱-۸- علل کم کاری مادرزادی تیروئید

کم کاری مادرزادی تیروئید به سه فرم عمده ی اکتویی^۴ تیروئید، هیپوپلازی^۵ تیروئید و آتریویزیس^۶ ارائه می‌شود. اکتویی تیروئید اشاره به مکان نابجا از غده ی تیروئید دارد. این حالت در $\frac{2}{3}$ بیماران که مبتلا به کم کاری تیروئید مادرزادی به دلیل اختلال تیروئید هستند مشاهده شده و در زنان دو برابر معمول است (Castanet et al., 2001). آتریویزیس اشاره به عدم وجود بافت تیروئید دارد که $\frac{1}{3}$ باقیمانده از اختلالات تیروئید مربوط به آتریویزیس و هیپوپلازی می باشد. جدول (۱-۱)

¹ Protuberant abdomen

² Large umbilical hernia

³ Hypotonia

⁴ Ectopy

⁵ Hypoplasia

⁶ Athyreosis