

# СКРИНИНГ НОВОРОЂЕНЧАДИ НА КОНГЕНИТАЛНИ ХИПОТИРОИДИЗАМ Ћ ТРИЈУМФ МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ И ЕТИКЕ

Милош Банићевић

1. У здравственој заштити становништва, у скоро свим земљама света, постигнути су у другој половини 20. века до тада незабеледени успеси захваљујући изванредном развоју материјалних производних снага и примени великих открића биомедицинских и сродних наука. Заштита дена током трудноће, порођаја и непосредно после порођаја, правилнија исхрана одојчади, вакцинације и рационална антимикуробна терапија, допринели су коренимом смањењу стопе смртности мајки и одојчади и суштинској измени структуре морбидитета деце и значајно су унапредили здравље најмлађих. У развијеним земљама у потпуности су ишчезли некада најчешћи узроци поремећаја здравља у деце, условљени спољашњим чиниоцима – многе заразне болести, потхрањеност, хиповитаминозе и др.

Савремена педијатрија стога обраћа више падње генетски условљеним болестима које погађају релативно мали број деце, као што су хромозомске аберације и генетски дефекти, малигне болести, ментална ретардација, обољења бубрега и метаболичко Ћ ендокрини поремећаји.

Ментална ретардација је модда, по својим укупним последицама, један од најтедих облика оштећења здравља у детињству. То је слоден медицински, образовни и социјални проблем који представља изазов науци и друштву и опире се лаким решењима. Приблидно 0.5% предшколске и чак 10% и више школске деце у појединим неразвијеним земљама и неповољним друштвено-економским условима су ментално заостала. Од укупног броја, у око 75% обично благо ретардиране деце не могу се утврдити органски узроци менталне заосталости. У тим случајевима заосталост је вероватно претедно стеченог карактера условљена неповољним социоекономским и културним факторима. У преосталих 25% тешко ретардиране деце могу се често установити неки од бројних антенаталних, перинаталних или постнаталних органских етиолошких чинилаца. Конгенитални хипотироидизам у времену пре увођења скрининг програма у новорођенчади представљао је најчешћи познати ендокрино-метаболички узрок менталне ретардације у деце. Благовременно откривање и лечење овог обољења имало је стога посебан значај у превенцији менталне заосталости.

У примарној превенцији органски условљене менталне ретардације значајне могућности прудају обољења узрокована антенаталним етиолошким чиниоцима. У неким генетски условљеним болестима могуће је откривање хетерозигота и генетским информисањем ограничити или спречити рађање оболелог детета, док се низ обољења узрокован хромозомским поремећајима и генетским дефектима моде успешно решавати методама антенаталне дијагностике као што су ултразвук, амниоцентеза и поступци модерне хумане генетике.

Скрининг (to screen – просејати, прорешетати) новорођенчади на урођене грешке метаболизма представља посебан облик генетског скрининга становништва који је, имајући за циљ превенцију менталне ретардације, започео у развијеним земљама пре 40-так година. Скрининг новорођенчади подразумева дијагностичке тестове којима се обољење открива у фази када се клинички није испољило, а примењена терапија моде спречити развој менталне ретардације или другог тешког оштећења здравља детета. Наведена достигнућа савремене педијатрије омогућена су, поред осталог, изванредним наплетком и развојем многих нових лабораторијских тестова из области хумане генетике, микробиологије, техника хроматографије, одређивања активности ензима, имунолошких метода и др.

Опште је усвојен став да постојање погодног скрининг теста не оправдава увођење скрининг програма за то обољење, а да су за масовни скрининг у новорођенчади најзахвалнија обољења која се могу ефикасно лечити, која се лако не препознају клиничким

начинима испитивања и која, у циљу спречавања ирверзибилних последица, захтевају рану, неодложну терапију.

Конгенитални хипотироидизам показао се скоро идеалним моделом за примену масовног скрининг програма у новорођенчади. Његова учесталост на основу клиничких студија од 1:5000 до 1:6900 диворођене деце двоструко је већа од инциденције неких урођених грешака метаболизма, нпр. фенилкетонурије нађене у скрининг програмима, те одојчад са конгениталним хипотироидизам представљају најбројнију појединачну групу деце са ризиком менталне ретардације за коју је специфична и ефикасна терапија била доступна. Са друге стране, мада је конгенитални хипотироидизам најчешћи ендокрини поремећај у деце, а његова клиничка слика позната генерацијама лекара, просечни узраст у којем се дијагноза поставља, чак и у тешким облицима болести веома је закасно ако се имају у виду изгледи за ментални развој. Узроке таквог стања, уз удававање неспецифичности раних симптома болести, као и споре еволуције пуне клиничке слике, треба тражити делом на страни родитеља, а у многим случајевима у дијагностичкој немоћи лекара. Истрадивање америчког удружења педијатара у којем се од лекара захтевало да при прегледу новорођенчета обратe специјалну пажњу на присуство знакова хипотироидизма, показало је да је проценат постављених дијагноза, тј. откривене новорођенчади само нешто виши него раније. Очигледно је да су клиничке могућности лекара да рано открију обољење веома ограничене, а управо је, с обзиром на зависност интраутериног и раног постнаталног развоја CNS од тироидних хормона, рано откривање конгениталног хипотироидизма апсолутно неопходно.

Бројна клиничка искуства из времена пре увођења масовних скрининг програма у новорођенчади о исходу менталног развоја у деце са конгениталним хипотироидизмом, у којих је лечење започето у различитом узрасту, недвосмислено потврђују да су за раст и развој мозга у постнаталном периоду тироидни хормони од пресудног значаја. Узимајући у обзир, с једне стране, хистолошке податке о нормалном развоју мозга у људи, затим клиничке податке о менталном развоју, неуролошким поремећајима и могућностима њихове корекције у деце са конгениталним хипотироидизмом, а са друге, хистолошке и биохемијске налазе из експеримената на дивотињама, може се закључити да критичан период вулнерабилности и зависности CNS од тироидних хормона у људи обухвата последњих месец-два интраутериног доба и прву годину постнаталног дивота. Међутим, независно од степена пренаталне зависности развоја мозга од тироидних хормона, јасно је да укупни исход менталног развоја оболелог детета суштински зависи од израдености и трајања постнаталног хипотироидизма. Скраћивање тог периода зависности путем што раније примене супституционе терапије, пресудно утиче на развој и интелигенцију деце са конгениталним хипотироидизмом. Тако је, уз очигледну медицинску и етичку оправданост увођења конгениталног хипотироидизма у постојеће масовне скрининг програме у новорођенчади, преостало само да се изнађу одговарајући скрининг тестови.

Dussault и Laberge 1973. године развијају радиоимунолошку методу за мерење концентрације тироксина (Т4) прилагођену узорцима крви са филтер папира постојећих масовних скрининг програма, Klein и сар. 1974. године радиоимунолошку методу за одређивање тиростимулишућег хормона (TSH) из серума крви добијене из пупчаника новорођенчета, а Irie и сар. 1975. године методу за мерење TSH из узорка осушене крви на филтер папиру.

Dussault и сар., користећи систем за масовни скрининг фенилкетонурије, галактоземије и тирозинемиије у Квебеку, у Канади први износе 1975. године резултате масовног скрининг програма новорођенчади на конгенитални хипотироидизам са 47.000 тестираних узорака крви и дају прелиминарну инциденцију од 1:7000 диворођене деце.

Први извештаји о успешном спровођењу масовног скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам у свету из 1975. године навели су нас на евалуацију сопственог клиничког искуства у одојчади са конгениталним хипотироидизмом. Резултати нашег клиничко-епидемиолошког истрадивања показали су да је у нашој средини просечни узраст у време постављања дијагнозе тешких облика конгениталног хипотироидизма 13. месец дивота, а да се рана дијагноза, тј. започињање терапије унутар прва три месеца дивота постиде у свега 24% оболеле деце. Убедљиви докази у прилог значаја ране терапије (процент оболеле деце лечене у узрасту 0–3 месеца са IQ изнад 90 био је сигнификантно

већи –  $p < 0.01$  – од оног у болесника лечених изнад 3. месеца), као и нове могућности скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам подстакли су нас да, заједно са колегама који су радили на проблему фенилкетонурије, изнесемо крајем 1978. године на стручним састанцима Српског лекарског друштва у Београду Предлог за организовање масовног скрининг програма у новорођенчади на фенилкетонурију и конгенитални хипотироидизам у нашој средини.

У Изотопској лабораторији Института, након свих припремних радњи спроведених 1980–1982. године (адаптација просторија, набавка опреме, нови кадрови и др.), изведена је у периоду 1.1.–31.12.1983. године истраживачка (пилот) студија која је, коришћењем узорака крви на филтер папиру скрининга новорођенчади из породилишта у Београду на фенилкетонурију, требало да послужи за решавање неких методолошких проблема (мерење TSH из узорка осушене крви, одређивање граничне вредности TSH и др.). Та студија, осим тога, била је неопходна ради прикупљања података и искустава за доношење дефинитивне одлуке о начину организовања масовног скрининг програма новорођенчади на конгенитални хипотироидизам у СР Србији.

Наше опредељење за систем скрининга у којем је TSH тест примарни и једини скрининг поступак, поред наведених разлога, мотивисано је у првом реду краћим временским периодом потребним за постављање дијагнозе, односно започињање терапије, у поређењу са програмима са  $T_4$  тестом. Добар пример разлике у времену започињања терапије између два система представља искуство програма у Торонту. Наиме, преласком са примарног  $T_4$  скрининг теста на TSH тест, уз остале непромењене услове, просечно време започињања терапије у овом програму је смањено са 36 на 14 дана. Имајући у виду клиничке и експерименталне студије о значају веома ране терапије за превенцију неких пренатално насталих поремећаја у развоју мозга који се клинички испољавају синдромом тзв. Минималне церебралне дисфункције, сматрамо да је та разлика од 2–3 недеље у започињању терапије значајна.

Најзад, без обзира на разлоге опредељења за један или други систем скрининга и основаност аргумената, треба имати на уму да брзе промене технологије, изгледи за увођење нових метода скрининга чине да свако пренаглашено везивање за одређени протокол или методу није препоручљиво.

Могућност грешке или пропуста у лабораторијској обради узорака узрокована људским фактором (замор услед једноликних, понављајућих процедура, недовољна мотивисаност и сл.), или ређе неком грешком у материјалу или апаратури је чињеница о којој се мора водити рачуна при процени ризика читавог програма, без обзира на скрининг тест. Стога је препоручљиво да се путем последипломске едукације одржава интерес лекара да у случају сумње на хипотироидизам затраже лабораторијску потврду своје дијагнозе чак и у срединама у којима је масовни скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам организован и спроведен.

**2.** Масовни скрининг програми на конгенитални хипотироидизам значајно су унапредили сазнања о том најчешћем ендокрино-метаболичком узроку менталне ретардације у деце. Сакупљени су подаци о инциденцији у огромном броју новорођене деце, упозната је клиничка слика у узрасту новорођенчета и омогућена прецизнија класификација различитих облика неонаталног хипотироидизма.

До увођења скрининг програма тачна инциденција конгениталног хипотироидизма у диворођене деце није била позната. Први подаци о учесталости болести добијени у пилот-студијама кретали су се од 1:3.000 до 1:7.000 новорођенчади. Разлике у наведеној инциденцији конгениталног хипотироидизма између скрининг програма који користе различите скрининг тестове ( $T_4$  или TSH) условљене су вероватно специфичностима појединих скрининг метода, тј. њиховим различитим могућностима откривања облика конгениталног примарног хипотироидизма узрокованог ектопијом штитне длезде. Поред тога, разлике у инциденцији међу појединим земљама и ауторима могу изазвати и случајеви транзитивног биохемијског хипотироидизма узроковани недостатком јода услед одсуства профилаксе јодом у појединим земљама, затим утицајем амниофетографије, тиросупресивне терапије мајке и сл. Такви транзиторни облици неонаталног хипотироидизма који се погрешно региструју као новорођенчад са примарним перманентним хипотироидизмом повећавају инциденцију

обољења у оним студијама које потврду дијагнозе помоћу сквентиграфије штитне длезде не спроводе одмах по рођењу детета, већ је одладу након 1–3 године спровођења терапије. Delange у скрининг програму у једној универзитетској клиници у Белгији налази инциденцију хипотироидизма од чак 1:500 диворођене деце што је очигледно резултат регистровања великог броја транзиторних случајева хипотироидизма узрокованих како познатим недостатком јода у овој земљи, тако и честом применом амниофетографије и великим процентом недонешене деце рођене у овој клиници. Висока инциденција коју износи Illig у Швајцарској такође је делимично последица регистровања транзиторних облика хипотироидизма узрокованих недостатком јода у почетном периоду рада овог скрининг програма када конфирмација дијагнозе није вршена у узрасту новорођенчета. Најзад, разлике у инциденцији примарног хипотироидизма, поред наведених узрока, могу бити условљене и етничким или расним чиниоцима. Тако, Irie у Јапану износи знатно мању инциденцију примарног хипотироидизма од 1:8.300 до 1:8.800 новорођене деце.

Инциденција добијена на основу наше пилот-студије у породициштима Београда, на укупном броју од 19.972 здраве новорођенчади, износила је 1:6.657 деце. С обзиром на претпостављену ефикасну профилаксу јодом у овој средини и усвојени поступак потврде дијагнозе који у наших болесника искључује могућност транзиторног хипотироидизма, та инциденција изгледала је реалан показатељ стварне учесталости болести. Међутим, због могућности пропуста и грешака било у породициштима (непотпун обухват диворођене деце тестирањем), или лабораторији (ладно негативни резултати и сл.), као и релативно малог броја тестиране новорођенчади, добијену инциденцију сматрали смо само прелиминарним показатељем.

Инциденција конгениталног хипотироидизма у 110.374 тестирана новорођенчета из породицишта Београда и дела средишње Србије у периоду 1983–1986. године износила је 1:5.518 диворођене деце. Најзад, последња утврђена инциденција у нашем скрининг програму на укупном броју од 809.760 новорођене деце из породицишта Београда и средишње Србије (уз 2 породицишта из Републике Српске и 1 породициште из АП Војводине) у периоду од 1.1.1983. године до 31.5.2000. године износи 1:5.435 детета што се, с обзиром на број тестиране новорођенчади, може сматрати реалном учесталашћу тог конгениталног поремећаја у новорођенчади у нашој средини.

Територија Републике Србије на којој се у протеклих деценију – две континуирано изводи скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам била је током марта, априла, маја и јуна 1999. године бомбардована од стране НАТО пакта. У породициштима са овог подручја Републике порађа се скоро 100% свих трудних дена из Београда и средишње Србије.

Деловањем различитих нокси на плод и трудну дену током првог тромесечја трудноће може бити поремећена ембриогенеза тироидеје, превасходно одређена утицајем генетских чинилаца. Примена радиоактивног јода у раној трудноћи (грешком или услед незнања) познат је узрок дисгенезе феталне тироидеје. Излагање трудне дене спољашњој радијацији, односно уношење других извора радиоактивности током периода ембриогенезе тироидеје има исте последице. Из литературе је, такође, добро познато да је тироидеја у деце и у постнаталном периоду изузетно осетљива на излагање радијацији; тако је нпр. R<sub>0</sub> зрачење у раном детињству документован узрок високог ризика за појаву карцинома штитне длезде. Ефекти радијације на тироидеју, како показују експерименти на дивотињама, значајно су смањени у одсуству стимулације са TSH, односно појачани у обрнутом случају.

Таква сазнања из клиничког искуства и литературе навела су нас да извршимо анализу учесталости, као и удела дисгенетичких облика конгениталног хипотироидизма у откривене новорођенчади рођене од почетка децембра 1999. године до краја марта 2000. године, тј. 9 месеци након периода (24.3–9.6.1999. године) у којем је бомбардована наша земља. Те податке смо упоредили са одговарајућим кварталним периодима у претходној деценији у току које су подручје и број тестиране новорођенчади били истоветни или веома слични.

У кварталном периоду децембра 1999. – март 2000. године, у којем су рођена новорођенчад зачета током времена бомбардовања, откривено је и сквентиграфски испитано 8 новорођенчади, а у упоредивим кварталним периодима у претходној деценији: 1998/1999 = 3, 1997/1998 = 9, 1996/1997 = 3, 1995/1996 = 2, 1994/1995 = 1, 1993/1994 = 3, 1992/1993 = 4, 1991/1992

= 7, и 1990/1991 = 1 диворођено дете.

С обзиром на то да су само квартални периоди 1999/2000, 1997/1998. и 1991/1992. упоредиви у погледу броја откривене новорођенчади са конгениталним хипотироидизмом (8:9:7), анализирали смо полни однос и етиолошку структуру обољења у ове три групе новорођенчади.

Однос денске према мушкој новорођенчади (5:3, 8:1, 5:2) и етиолошка структура, тј. однос дисгенезе (аплазија и ектопија тироидеје) према дисхормоногенези (6:2, 5:4, 6:1), у откривене и испитане новорођенчади у ова три квартална периода не указују на могући штетни утицај на ембриогенезу тироидеје који би се могао приписати повећаној спољашњој радијацији на трудне дене током бомбардовања ове територије Републике од стране НАТО пакта.

О узроцима конгениталног хипотироидизма и даље се недовољно зна. Скрининг програми у новорођенчади нису донели, у односу на постојећа знања пре ере скрининга, боље познавање етиолошких чинилаца конгениталног хипотироидизма. Узрок поремећаја у ембриогенези штитне длезде у новорођенчади еутироидних дена остао је и даље непознат.

Разлике у учесталости конгениталног хипотироидизма међу појединим расама и народима, као и различита инциденција болести између полова (међу нашим болесницима приближно је два пута више денске деце) упућују, међутим, на етиолошки значај расних и генетских чинилаца.

С друге стране, масовни програми скрининга новорођенчади, посебно они са примарним TSH скрининг тестом, откривањем транзиторних поремећаја тироидне функције, допринели су прецизнијој класификацији облика конгениталног примарног хипотироидизма. Наиме, слоденост онтогенезе хипоталамо-хипофизо-тироидног система условљава различите последице штетних утицаја зависно од тренутка њиховог деловања. Тако, абнормални утицаји у првим двама фазама онтогенезе (ембриогенеза тироидеје, матурација хипоталамуса) доводе до трајних оштећења и поремећаја функције хипоталамуса, хипофизе и тироидеје (дисплазија хипоталамуса, аплазија или хипоплазија хипофизе, дисгенеза тироидеје). Штетни утицаји или поремећаји у току треће фазе онтогенезе (матурација тироидне функције) имају за последицу само пролазне поремећаје функције тироидеје услед недовољне зрелости система, посебно у недоношчади.

Учесталост транзиторних облика неонаталног хипотироидизма није дефинитивно утврђена, а процењује се од 1–2% до чак 25% од укупног броја новорођенчади откривене на основу повишених вредности TSH скрининг теста. Узроци транзиторног неонаталног хипотироидизма су различити: недостатак јода у исхрани трудних дена, плацентарни транспорт тиросупресивних супстанци, или сувишак јодида, антитета мајке на TSH рецепторе фетусне тироидеје, или пак недонесеност плода.

Код 110.374 тестирана новорођенчета из породицишта Београда и средишње Србије, као и у посебној групи од 1.103 болесна недонесена детета тестираних у периоду од 1983–1986. године нисмо установили случајеве транзиторног неонаталног хипотироидизма, као што наводе аутори из неких земаља западне Европе. Та чињеница сугерише закључак да на поменутом подручју наше Републике трудна дена и плод *in utero*, захваљујући општој профилакси популације јодом, не трпе од недостатка јода, нити су били излодени сувишку јодида.

Препорука да се у новођенчади у које се на основу резултата скрининг теста сумња на хипотироидизам дијагноза потврди сцинтиграфијом штитне длезде допринела је бољем увиду у етиолошку структуру, односно анатомску заступљеност појединих облика примарног трајног хипотироидизма.

Студије са вишегодишњим трајањем скрининг програма износе резултате сцинтиграфије тироидеје који се донекле разликују међусобно. Тако Rochiccioli на укупно 22 новорођенчета са примарним хипотироидизмом налази у 45% случајева аплазију штитне длезде, у 50% ектопију, и у 5% оболелих дисхормоногенезу, тј. тироидеју *in situ*. Fisher на 127 болесника дијагностикованих у више скрининг програма у Северној Америци у периоду од 1974–1978. године наводи у 63% случајева аплазију или хипоплазију, у 23% ектопију и у 14% нормалну или увећану штитну длезду. Briard, сумирајући резултате скрининг програма у Француској за период 1976–1982. године, је утврдио на укупно 732 болесна новорођенчета у

30.5% случајева аплазију, у 53% ектопију и у 16.5% дисхормоногенезу, увећану тироидеју или неклассификоване облике хипотироидизма.

Етиолошка дијагноза конгениталног хипотироидизма заснована на урађеној скинтиграфији штитне длезде у 112 испитане новорођенчади (74 или 66.1% денског и 38 или 33.9% мушког пола), откривене у нашем скрининг програму у периоду од 1983. године до краја 1998. године, показује у 31% случајева аплазију штитне длезде, у 46% ектопију и у 23% тироидеју *in situ*, тј. дисхормоногенезу.

Западене разлике у процентуалном односу појединих облика трајног примарног хипотироидизма између наведених студија резултат су вероватно, бар делимично, и разлика у примењеној скрининг методи. Наиме, у студији Rochicciolia примењује се истовремено одређивање и  $T_4$  и TSH у свим узорцима крви новорођене деце, у северноамеричким програмима највећим делом се као примарни тест користи одређивање  $T_4$ , док се у Француској, као и у нашем програму, скоро сви програми заснивају на примарном TSH скрининг тесту.

Просечан узраст новорођенчади у време почетка лечења, зависан претедно од наведених разлика међу појединим програмима, креће се од око 6 недеља, 3–5 недеља па до најкраћег периода од око 14–15 дана од рођења детета.

У нашем програму просечни узраст новорођенчади у тренутку започињања супституционе терапије тироксином у 128 деце у које је лечење започето у периоду од почетка 1983. године до краја 1998. године износи  $18,7 \pm 6,8$  дана што је блиско оптималном, односно најранијем узрасту који постигу и неки други скрининг програми у свету. Средња почетна доза тироксина у наше новорођенчади износила је  $13,5 \pm 2,5 \mu\text{g/kg/dan}$ .

Резултати праћења психомоторног и менталног развоја у новорођенчади откривене скрининг програмима са највећим искуством указују да се глобални количник интелигенције у узрасту од 5, 6 и 7 година налази у распону нормалних вредности. Мање разлике у односу на контролну групу забележене су у неким програмима у појединим неуропсихолошким функцијама пацијената. Не чини се, међутим, да би те разлике могле имати клинички значај, односно утицати на успех откривене деце у школовању.

Досадашње праћење психомоторног развоја у наше 118 новорођенчади до узраста од 3 месеца до 14 година показује нормалне вредности коефицијента развоја у 95% деце уз тенденцију пораста глобалног коефицијента са узрастом.

Неповољан исход психомоторног и менталног развоја у неке новорођенчади са конгениталним хипотироидизмом откривене скрининг програмом моде свакако бити условљен и утицајем других ризичних фактора (присуство другог обољења, неповољна породична средина) неvezаних за основну болест.

**3. Основни циљ медицине од најранијих времена је да сачува здравље човека, да га заштити од телесних и душевних патњи.**

Остваривање тог традиционалног циља великим делом и у масовним размерама омогућено је по први пут у 20. веку у економски развијеним земљама Запада, а ускоро затим, захваљујући више социјализацији и превентивној оријентацији медицине него економској моћи, и у социјалистичким земљама. Као резултат такве оријентације медицинске мисли и праксе (хигијенски услови дивота, боља исхрана, вакцинације) постигнути су до тада непознати успеси у снижавању високе стопе смртности мајки и одојчади, одгоју здравијег подмлатка, брдем телесном и полном развоју врсте, дудем трајању дивота и др.

Изванредан пример успеха те превентивне стратегије медицине у области поремећаја ендокриних органа представља ишчезавање ендемске струме и кретенизма у оним земљама које су увеле обавезно јодирање кухињске соли.

Као последица успеха у снижавању стопе морталитета одојчади и мајки и ишчезавања болести које су доводиле до прераног умирања у старијим узрасним групама, испољиле су се у последњих неколико деценија значајне промене у структури морбидитета популације.

У новорођенчади и одојчади дошло је у структури морбидитета до израженог пораста удела конгениталних малформација, тј. хромозомски и генетски условљених болести. У области ендокриних поремећаја повољан ефекат јодирања кухињске соли праћен ишчезавањем ендемске струме и кретенизма у деце и омладине имао је за последицу пораст значаја конгениталних и херeditарних облика обољења штитне длезде, пре свега

конгениталног хипотироидизма. Захваљујући изванредном напретку у развоју нових лабораторијских метода и дијагностичких тестова и њиховој успешној примени у здравственој заштити становништва кроз програме генетског скрининга нађен је, као у случају масовног скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам, адекватан одговор на неке од тих Иновихг изазова угродавања здравља најмлађих.

Масовни скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам (и урођене грешке метаболизма) по својој суштини је дубоко хуман и демократичан начин прудања здравствене заштите, који свим носиоцима неке генетски условљене предиспозиције, без обзира на социјалне и друге разлике, пруда исте шансе у откривању и спречавању обољења. У различитим математичким моделима који су потврдили високи Cost-benefit резултат скрининг програма на конгенитални хипотироидизам нису урачунати, нити се могу израчунати нематеријалне вредности као што су ментално и емоционално здравље детета заштићеног од душевне заосталости и срећа његове породице.

Масовни програми раног откривања конгениталног хипотироидизма код новорођенчади, као истински тријумф медицинске науке и етике, већ три деценије потврђују предности превентивне оријентације савремене педијатрије. Захваљујући скрининг програмима код новорођенчади, проблем менталне ретардације узроковане конгениталним хипотироидизмом може се данас сматрати успешно решеним.

Наведена констатација не може се, надалост, применити у нашој средини. Наиме, упркос успешних резултата скрининг програма у новорођенчади на конгенитални хипотироидизам (и фенилкетонурију) који у протекле скоро две деценије изводи Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије, тај масовни програм је остао ограничен само на породилишта са подручја Београда и средишње Србије. Мада сви медицински, етички и економски разлози указују да су сва породилишта са подручја Републике Србије и СР Југославије морала бити правовремено укључена у тај програм, то се, упркос наших упорних и вишеструких настојања, није остварило у протекле две деценије. Тако се у нашој средини и даље десетине и десетине новорођенчади препуштају ирреверзибилном оштећењу менталног развоја упркос постојања могућности ефикасне и рационалне превенције таквог неповољног и трагичног исхода.

## ЗАКЉУЧАК

У протеклих 25 година од прве пилот студије у Канади масовни скрининг програми новорођенчади на конгенитални хипотироидизам уведени су у свим развијеним земљама света. Разлози изузетно брзог ширења тог новог облика здравствене заштите деце превентивног карактера су вишеструки.

Инциденција обољења која се у свету креће у распону од 1:4.000 до 1:8.000 диворођене деце, као и тешке последице закаснелог откривања болести клиничким поступком чине примарни конгенитални хипотироидизам јавним здравственим проблемом за чије су успешно решавање заинтересовани сви системи здравствене заштите независно од организације и начина финансирања здравствене заштите у појединим земљама.

Успешно лечење новорођенчади откривене скрининг програмом, чиме се постиже превенција менталне ретардације узроковане овом болешћу која не показује значајне расне или етничке разлике у учесталости, представља убедљив медицински и етички аргумент у прилог ових програма.

Најзад, потврђена економска оправданост програма скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам свакако је један од свеома битних разлога за тако брзо ширење овог истинског тријумфа превентивне педијатрије.

У низу европских земаља скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам започео је у периоду од 1975–1979. године, најчешће пилот-студијама у већим градовима. До краја 1982. године масовни скрининг програми организовани су на националном нивоу у 15 земаља Европе, покривајући у овим државама популацију од скоро 100% диворођене деце.

Наша пилот-студија изведена 1.1.–31.12.1983. године у сарадњи са породилиштима на подручју Београда послудила је за стицање неопходних искустава и доношење Предлога о

начину организовања скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам на нивоу наше Републике који смо 1984. године изнели надледним стручним и друштвеним институцијама. Надалост, упркос нашег упорног настојања у протеклих 10–15 година и успешних резултата скрининг програма у новорођенчади на хипотироидизам и фенилкетонурију који на подручју Београда и средишње Србије остварује Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије, породилишта из АП Војводине, Косова и Метохије и Републике Црне Горе до данас нису укључена у тај савремени и изванредно успешни програм превенције менталне ретардације у деце.

У периоду 1.1.1983–31.5.2000. године нашим скрининг програмом тестирано је на поменутом подручју 809.760 диворођене деце и утврђена инциденција конгениталног хипотироидизма од 1:5.435 новорођенчади у које је раном и успешном терапијом спречен настанак менталне заосталости.

Резултати скрининг програма у новорођенчади у развијеним земљама, као и наша искуства стечена у протекле две деценије дозвољавају нам да изнесемо следеће:

### **Препоруке о начину организовања скрининга новорођенчади на конгенитални хипотироидизам на подручју Републике Србије и СР Југославије**

1. Узимајући у обзир број диворођене деце на овим подручјима (сва 120.000, односно 130.000 годишње), обухват трудних жена порођајем у породилиштима, површину подручја и развијеност саобраћајних и поштанских веза сматрамо да је са организационог, методолошког и економског аспекта оптимално решење да скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам (и фенилкетонурију) спроводи један центар који треба да обједињује и лабораторијске и клиничке делатности скрининг програма.

2. Узимање узорка крви врши се 3–5 дана, а најраније другог дана по рођењу у породилишту, а обавезно пре отпуста детета, убодом ланцете у пету новорођенчета и наносењем капи крви на означено место на посебном филтер папиру. Дудност је скрининг центра да породилиштима обезбеди филтер папир, писмена упутства и обучавање особља о поступку узимања крви у новорођенчади.

3. Филтер папир са спонтано осушеним капима крви породилишта шаљу ковертом путем поште у лабораторије скрининг центра.

4. Обухват новорођенчади која се не рађају у породилиштима постиже се истим поступком при првој посети патронадне сестре новорођеном детету.

5. Скрининг новорођенчади на конгенитални хипотироидизам обавља се анализом узорка крви на филтер папиру у изотопској лабораторији скрининг центра ради одређивања концентрације тиростимулишућег хормона.

6. У циљу стварања услова за неопходну дугогодишњу евалуацију телесног, менталног и социјалног развоја откривене деце и постизања најбољих резултата лечења препоручује се да се потврда дијагнозе у сумњивим случајевима, започињање лечења и контрола новорођенчади са конгениталним хипотироидизмом спроводи у једном скрининг центру са мултидисциплинарним тимом стручњака.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Никезић М. (1975): Клинички значај утврђивања етиологије хипотиреозе у деце (докторска дисертација). Београд, Медицински факултет у Београду.
2. Банићевић М. и сар. (1979): Конгенитални хипотироидизам – рана терапија и ментални развој. Југ. педијат. 22:23–24.
3. Банићевић М. (1984): Рано откривање хипотироидизма у новорођенчади (докторска дисертација). Београд, Медицински факултет у Београду.
4. Банићевић М. и сар. (1987): Клиничке и лабораторијске одлике конгениталног



хипотироидизма код новорођенчади откривеног скрининг програмом. Срп. арх. целокуп. лек. 115:677–697.

5. Суботић З. (1989): Истраживање савремених лабораторијских метода за рано откривање конгениталног хипотироидизма (докторска дисертација). Београд, Медицински факултет у Београду.
6. DiGeorge A. M., LaFranchi S. (1996): Disorders of the Thyroid Gland. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition. W., B. Saunders Company, Philadelphia, 1587–1605.
7. Миленковић Т. (2000): Резултати скрининг програма на конгенитални хипотироидизам у средишњој Србији (1983–1999) (магистарска теза). Београд, Медицински факултет у Београду (у штампи).

\* Напомена: Заинтересовани читалац се упућује на референце 3. и 4. ради увида у наводе из домаће и стране литературе цитиране у тексту.