

به نام خالق هستی



## برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

### دستورالعمل پزشک

نویسنده:

دکتر شهین یاراحمدی

هیئت علمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

وبراستاران علمی:

دکتر فریدون عزیززی

دکتر مهین هاشمی پور

دکتر مریم رزاقی آذر

تابستان 1393



## پیش‌گفتار (چاپ دوم)

به نام یگانه پروردگار هستی

کودکان امروز آینده سازان فردای جامعه هستند و سرمایه های اصلی و ارزشمند هر کشوری به شمار می روند. به همین دلیل سلامت کودکان و پیشگیری از شیوع بیماریها و عوارض آن ها از مهم ترین اولویت های هر کشوری محسوب می شوند. انجام برنامه غربالگری نوزادان از جمله فعالیت هایی است که در کشورهای پیشرفته دنیا با پیشگیری از شیوع عقب ماندگی ذهنی در کودکان موجب به هدر نرفتن منابع انسانی و مالی هنگفتی می شود.

در کشور عزیزمان ایران، از سال 1383، برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، پس از طی مراحل علمی - اجرایی (طراحی، اجرای آزمایشی و بازنگری) در سیستم سلامت کشور ادغام شده است.

از ویژگی های مهم این برنامه در کشور دستیابی سریع به پوشش بالا در کم ترین زمان نسبت به دیگر کشورها و انجام غربالگری در همه نوزادان روستایی، شهری، حاشیه شهرها و همچنین نوزادان غیرایرانی می باشد.

ارزشیابی دوره ای برنامه نشان می دهد که برنامه کاملاً موفق بوده و به کلیه اهداف از پیش تعیین شده دست یافته است.

در این گزارش علاوه بر مروری مختصر بر دستاوردهای سال های پیش، شاخص های اجرایی برنامه به دو صورت ملی و دانشگاهی ارائه می شوند. همچنین شیوع استانی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به صورت نقشه Geographical Information system (GIS) گزارش شده است.

بدیهی است که استقرار و استمرار موفقیت آمیز چنین برنامه بزرگی با گروه هدف بیش از 1/4 میلیون نوزاد در سال، مدیون زحمات صادقانه انسان های فرهیخته ای است که در کلیه سطوح بهداشتی - درمانی کشور خدمت می نمایند. خداوند متعال یار و یاورشان باد.

دکتر شهین یاراحمدی

مدیر برنامه کشوری ملی سلامت تیروئید

## پیش‌گفتار (چاپ اول)

بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان، وضعیتی از کمبود هورمون تیروئید قابل درمان است که در صورت عدم تشخیص به هنگام و یا درمان نامناسب، می‌تواند موجب شیوع عقب‌ماندگی شدید و اختلال در رشد کودک شود. عدم تشخیص و درمان مناسب و به‌هنگام بیماری در مبتلایان، بار بیماری سنگینی را بر خانواده و جامعه وارد می‌کند. در حالی که در صورت تشخیص به هنگام، درمان ساده، آسان، ارزان و موثر است. با غربالگری نوزادان و شناسایی بیماران و درمان مناسب آنان، عوارض جدی بیماری اتفاق نیفتاده و با حفظ ضریب هوشی طبیعی در بیمار، فردی مولد و سالم به جامعه تحویل داده می‌شود.

ادغام برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم‌کاری تیروئید، در مهر ماه سال 1384، اجرای هم‌زمان آن در روستاها و شهرها، دستیابی به پوشش بیش از 90% در کمترین زمان ممکن، شروع درمان در کلیه بیماران شناسایی شده، حفظ ضریب هوشی طبیعی در همه بیماران تحت درمان، دارا بودن هزینه به سود 1 به 22 و بسترسازی مناسب برای غربالگری دیگر بیماری‌های مهم و قابل غربالگری در نوزادان، از ویژگی‌های مهمی است که این برنامه را در دنیا بی‌نظیر کرده است.

تاکنون بیش از 5 میلیون نوزاد غربالگری شده و تعداد زیادی بیمار شناسایی و درمان شده‌اند. بدون اجرای این برنامه عقب‌ماندگی ذهنی در درجات مختلف در این بیماران غیر قابل اجتناب بود.

موفقیت این برنامه، پس از الطاف الهی، مدیون تلاش‌ها و مرارت‌های شبانه‌روزی کلیه کارشناسان دلسوز در تمام دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور و همچنین کلیه مسئولینی است که این کارشناسان را یاری داده‌اند. والدین عزیز نیز، که با درایت و تعهد به سلامت فرزندانشان به دعوت مجریان برنامه پاسخ داده و نوزادانشان را به مراکز نمونه‌گیری آورده و مورد غربالگری قرار دادند و در صورت بیمار بودن نوزادشان، با همکاری صمیمانه با تیم بهداشت و درمان، سلامتی را به جگر گوشه‌شان ارمغان دادند، نقش بسزایی در دستیابی به این موفقیت داشته‌اند.

میهن خویش را کنیم آباد

دست در دست هم دهیم به مهر

## فهرست مطالب

4	پیش‌گفتار (چاپ اول)
14	مقدمه
15	معیارهای اصلی غربالگری
16	غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر
16	محل‌های نمونه‌گیری در برنامه‌های غربالگری نوزادان
17	آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان
17	آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری
17	آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری
17	انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون‌های اولیه
19	تاریخچه
20	هزینه به فایده اجرای برنامه غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشور
24	هدف اصلی برنامه
24	اهداف ویژه
24	اهداف فرعی
24	بازده نهایی برنامه
27	اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور
28	روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان در ایران
29	دستورالعمل غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان
30	دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر
31	حد تمایز آزمون غربالگری (TSH بر کاغذ فیلتر) در برنامه غربالگری نوزادان در ایران
34	فرم شماره 4: مراقبت بیماران
35	جنین‌شناسی غده تیروئید
36	فیزیولوژی غده تیروئید
38	غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

39	اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد
39	غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن
40	بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
40	انواع بیماری کم کاری تیروئید
41	انواع گذرا و دائمی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
41	کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)
42	مقاومت به هورمون تیروئید
43	بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
43	کم کاری تیروئید محیطی
44	سندرم‌ها
44	بیماری
44	کم کاری تیروئید گذرا (Transient Hypothyroidism)
45	اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
46	اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان
51	عوامل خطر و مستعد کننده شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
51	عوامل مادری موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
51	عوامل نوزادی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
51	عوامل محیطی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
51	عوامل ژنتیکی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
52	عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
52	تشخیص‌های افتراقی
53	تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
54	مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید
55	یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- 56..... تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص
- 56 ..... غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH
- 56 ..... غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH
- 57 ..... وجود غلظت سرمی TSH 10-6mU/L بعد از سن یک ماهگی
- 58 ..... غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH
- 58 ..... کمبود گذرای T4 (Transient Hypothyroxinemia)
- 59 ..... کمبود ایزوله TRH (TSH Releasing Hormone)
- 59 ..... غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH
- 60 ..... افزایش گذرای TSH
- 62 ..... مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 63 ..... بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 63 ..... اسکن
- 64 ..... اولتراسونوگرافی تیروئید
- 64 ..... اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید
- 65 ..... اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد
- 65 ..... انجام شنوایی‌سنجی
- 65 ..... انجام مشاوره‌های لازم
- 66 ..... اهداف اصلی درمان
- 67 ..... دوز لووتیروکسین
- 67 ..... تعدیل دوز لووتیروکسین
- 68 ..... روش مصرف قرص لووتیروکسین
- 69 ..... علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)
- 69 ..... غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار
- 69 ..... آموزش والدین
- 70 ..... مراقبت و پیگیری بیماران
- 70 ..... ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک
- 70 ..... بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان
- 70 ..... اندازه‌گیری قد و وزن

71	..... رادیوگرافی از زانو
71	..... بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان
72	..... اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً " تحت درمان بوده‌اند
72	..... پیش‌آگهی
72	..... ارزیابی ضریب هوشی بیماران
73	..... وظایف پزشک معالج
74	..... مسایل قانونی
75	..... منابع
86	..... خودآزمایی
89	..... پاسخنامه



## فهرست جدول ها

- 22 جدول شماره 1: میزان شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشورهای مختلف
- 25 جدول شماره 2: استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان
- 31 جدول شماره 3: مقادیر مثبت آزمون اولیه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- 33 جدول شماره 4: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
- 46 جدول شماره 5: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی
- 47 جدول شماره 6: اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا
- 48 جدول شماره 7: علائم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی
- 53 جدول شماره 8: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید
- 55 جدول شماره 9: یافته‌های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 67 جدول شماره 10: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف



تصویر 1: نوزاد سالم

## سپاسگزاری

با سپاس فراوان از

- آقای دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی (وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی)
- آقای دکتر علی اکبر سیاری (معاون بهداشت - وزرات بهداشت، درمان و آموزش پزشکی)
- آقای دکتر بهزاد دمازی (مشاور معاون بهداشت و رئیس واحد مدیریت بیماری‌های غیرواگیر)
- آقای دکتر سید حسن امامی رضوی (معاون درمان - وزرات بهداشت، درمان و آموزش پزشکی)
- آقای دکتر محمد مهدی گویا (رئیس مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر)
- آقای دکتر عزیزالله عاطفی (مشاور و معاون اجرایی معاونت بهداشت)
- آقای دکتر فریدون عزیزی (استاد پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- خانم دکتر مهین هاشمی پور (استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
- خانم دکتر مریم رزاقی آذر (استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- آقای دکتر کورش اعتماد (رئیس سابق واحد مدیریت بیماری‌های غیرواگیر)

و همچنین

- خانم دکتر نسرین آژنگ (اداره غدد و متابولیک)
- خانم دکتر عطیه آموزگار (پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- آقای عباس پریانی (امور عمومی واحد بیماری‌های غیرواگیر)
- آقای دکتر حسین دلشاد (پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- خانم مریم روحانی (اداره غدد و متابولیک)
- آقای عباس نوروزی نژاد (امور عمومی واحد بیماری‌های غیرواگیر)
- خانم دکتر شراره نیک سیر (دانشگاه علوم پزشکی همدان)
- آقای دکتر علیرضا مهدوی هزاوه (اداره غدد و متابولیک)
- آقای فرزاد کاوه (واحد بیماری‌های غیرواگیر)
- کلیه مسئولین و کارکنان آزمایشگاه‌های غربالگری نوزادان در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
- کلیه کارشناسان و مسئولین اجرایی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
- کلیه پزشکان معالج و فوکل پوینت‌های علمی برنامه
- و کلیه بهورزان، کارداناان و کسانی که در اجرای برنامه نقش دارند.

### اسامی فوکل پوینت‌های علمی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در سال 1391

ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه	ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه
1	دکتر محمد رضا تابع بردبار	اراک	25	دکتر محمود ایمانی	سیستان و بلوچستان
2	دکتر مهرداد میرزا رحیمی	اردبیل	26	دکتر سوسن جعفریان	شاهرود
3	دکتر سیامک شیوا	آذربایجان شرقی	27	دکتر مریم رزاقی آذر	تهران (ایران سابق)
4	دکتر زهرا فکور	آذربایجان غربی	28	دکتر محمدرضا علایی	شهید بهشتی
5	دکتر مهین هاشمی پور	اصفهان	29	دکتر زهرا کرمی‌زاده	فارس
6	دکتر محمد جعفر مروارید	ایلام	30	دکتر بهنام هدایت	فسا
7	دکتر مرتضی علی جان پور	بابل	31	دکتر فاطمه صفاری	قزوین
8	دکتر معصومه قاسمی	بم	32	دکتر جواد شاپوری	قم
9	خانم دکتر گیسو حاتمی	بوشهر	33	دکتر کبری شیاوسی	کاشان
10	دکتر مهدی عباسیان	تربت حیدریه	34	دکتر کیومرث پور رستمی	کرج
11	دکتر علی ربانی - دکتر ناصر افضلیان	تهران	35	دکتر ناهید قطبی	کردستان
12	دکتر محمد رضا ساردو	چیرفت	36	دکتر بابک باوفا	کرمان
13	دکتر وحید مقرب	چهرم	37	دکتر کیقباد قدیری	کرمانشاه
14	دکتر نوشین رستم پور	چهارمحال و بختیاری	38	دکتر رضا حیدر پور	کهگیلویه و بویراحمد
15	دکتر نصرت قائمی	خراسان رضوی	39	دکتر حسین زائری	گلستان
16	خانم دکتر حبیبه السادات شاکری	خراسان شمالی	40	دکتر محمد نبی پور	گناباد
17	خانم دکتر سمانه نوروزی	خراسان جنوبی	41	خانم دکتر ستیلا دلیلی کاجان	گیلان
18	دکتر مجید امین زاده	خوزستان	42	دکتر نادره طایی	لرستان
19	دکتر سکینه کدخدازاده	دزفول	43	دکتر دنیل زمان فر	مازندران
20	دکتر ناهید مسعود پور	رفسنجان	44	دکتر عبدالمجید ناظمی	هرمزگان
21	دکتر محمد رضا میر کریمی	زابل	45	دکتر زهره طالبی	نیشابور
22	دکتر مجید ولی زاده	زنجان	46	دکتر زهرا رضوی	همدان
23	دکتر مامک دولت آبادی	سبزوار	47	دکتر مهتاب اردویی - دکتر مهرداد اولیایی	یزد
24	دکتر محمد صادق یزدی‌ها	سمنان			

### اسامی کارشناسان مجری برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در سال 1391

ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه	ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه
1	خانم زهرا امیری	اراک	24	آقای محمدتقی سلطانی	سمنان
2	آقای عارف عظیم زاده	اردبیل	25	خانم زهرا رضایی	سیستان و بلوچستان
3	دکتر نازلی سلطانیه	آذربایجان شرقی	26	آقای عیسی معصومی	شاهرود
4	دکتر سید عادل خوشبو	آذربایجان غربی	27	دکتر یوسف برنا	شهید بهشتی
5	خانم رضوانه هادیان	اصفهان	28	خانم نازیلا رحیمی	فارس
6	دکتر اسد احسان زاده	ایلام	29	خانم فهیمه راستباف	فسا
7	آقای علی جعفرنیا	بابل	30	خانم فهیمه مصطفایی	قزوین
8	آقای رضا صادقی	بم	31	آقای مهدی میرحیدری	قم
9	خانم آزاده سالمی	بوشهر	32	آقای حسن مستوری	کاشان
10	آقای علی اصغر صفایی	تربت حیدریه	33	آقای مرئضی پور کریمان	کرج
11	دکتر آریتا کریمی	تهران	34	خانم سیران نیلی	کردستان
12	خانم آسیه میرزایی	جیرفت	35	دکتر احمد نقیب زاده	کرمان
13	خانم فاطمه صحراگرد	چهرم	36	آقای کیوان خاصی	کرمانشاه
14	آقای رحمت الله بیگی	چهارمحال و بختیاری	37	آقای نورالله نجاتی	کهگیلویه و بویراحمد
15	آقای ولی الله قربانی	خراسان رضوی	38	آقای ابراهیم تازیک	گلستان
16	آقای فیض الله برزگر	خراسان شمالی	39	خانم فرخ شریفی	گناباد
17	آقای بهمن قلی نژاد	خراسان جنوبی	40	خانم هاجر غلامی نژاد	گیلان
18	خانم فریبا عالی پور	خوزستان	41	دکتر معصومه آزادی	لرستان
19	خانم پروین جولا	دزفول	42	آقای عین اله اسد پور	مازندران
20	خانم آلا سعیدی	رفسنجان	43	آقای مهدی قاسمی	هرمزگان
21	دکتر غلامحسین محمدزاده	زابل	44	خانم زهرا شرفی	نیشابور
22	دکتر ابوالفضل عبادی	زنجان	45	دکتر شراره نیک‌سیر	همدان
23	آقای رضا کوشک‌باغی	سبزوار	46	آقای علی زارع	یزد

## اهداف آموزشی این کتاب

با مطالعه دقیق و کامل این کتاب، خواننده قادر خواهد بود که:

- (1) اصول غربالگری نوزادان را بداند.
- (2) اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را مورد بحث قرار دهد.
- (3) برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بشناسد.
- (4) جنین شناسی و فیزیولوژی غده تیروئید را به اختصار توضیح دهد.
- (5) عوامل موثر در عملکرد غده تیروئید را بیان نماید.
- (6) بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
- (7) عوامل خطر موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بشناسد.
- (8) تفسیرتست‌های تشخیصی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
- (9) اصول مراقبت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را آموزش دهد.

## بخش اول: اصول غربالگری نوزادان

### مقدمه

غربالگری نوزادان فعالیتی پیشگیرانه است که منجر به تشخیص بیماری‌های قابل درمان اندوکراین، متابولیک، ژنتیک، هماتولوژیک و عفونی می‌شود. با شروع غربالگری نوزادان برای بیماری‌های متابولیک از دهه 60 میلادی، افق جدیدی در ارتقاء سلامت نوزادان و کودکان باز شد و از حدود دو دهه قبل، این فعالیت به عنوان یک فعالیت بهداشتی بسیار مهم در اغلب کشورهای پیشرفته دنیا درآمد. امروزه در کلیه مناطق اروپایی و آمریکای جنوبی و بسیاری از کشورهای دیگر برنامه غربالگری نوزادان انجام می‌شود، اما لیست بیماری‌هایی که مورد غربالگری قرار می‌گیرند، از 1 تا 50 متغیر است. انجام غربالگری نوزادان نه تنها مزایای غیر قابل انکاری برای بیماران و خانواده هایشان دارد بلکه از هدر رفتن منابع عظیم انسانی و مالی پیشگیری می‌کند و با حفظ ضریب هوشی مبتلایان، به توسعه کشورها کمک شایانی می‌نماید.

دکتر روبرت گاتری (1916-1995) "پدر غربالگری نوزادان" محسوب می‌شود. او برای اولین بار با استفاده از کاغذ فیلتر، نمونه‌گیری از پاشنه پا و ابداع روشی ارزان به غربالگری بیماری PKU در نوزادان پرداخت. بیماری کم کاری تیروئید نوزادان (Congenital Hypothyroidism = CH) دومین بیماری بود که با استفاده از کاغذ فیلتر مورد غربالگری قرار گرفت.



تصویر 2: پروفسور روبرت گاتری - پدر غربالگری نوزادان (1916-1995)

## اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها

با انجام غربالگری نوزادان در کشورهای پیشرفته در چند دهه گذشته، نشان داده شده است که انجام این برنامه در کشورها، نه تنها با تشخیص زودرس بیماران، درمان به موقع و مناسب آنها و پیشگیری از شیوع عقب ماندگی ذهنی و دیگر عوارض مهم بیماری‌های مورد غربالگری، و همچنین پیشگیری از هدر رفتن سرمایه های انسانی و مالی به بیماران و خانواده هایشان و جامعه خدمات بسیار مهمی می‌کند، بلکه حجم وسیع و ارزشمندی از اطلاعات اپیدمیولوژیک فراهم می‌آورد. به علاوه، اجرای این گونه برنامه‌ها، زمینه تحقیقات کاربردی مناسبی را پیش روی دانشمندان آن کشورها موجب شده است.

از طرف دیگر، انجام برنامه غربالگری نوزادان معایبی نیز می‌تواند داشته باشد. عدم پوشش هزینه‌های غربالگری توسط سازمان‌های بیمه‌گر، یکی از معایب محسوب می‌شود. اضطراب والدین (در موارد مثبت کاذب) از معایب دیگر است که می‌تواند با آموزش والدین به حداقل برسد.

با در نظر گرفتن کلیه معایب انجام غربالگری نوزادان و مقایسه آنها با کلیه محاسن آن، نتیجه گرفته می‌شود که انجام غربالگری نوزادان، کاملاً "هزینه اثربخش است."

به دلیل اهمیت موضوع، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO)، در سال 1967، با تشکیل "گروه علمی" توصیه‌ها و دستورالعمل‌های مورد نیاز برای غربالگری نوزادان در ارتباط با بیماری‌های متابولیک و مشکلات مادرزادی را فراهم آورد. از مهم‌ترین اجزای این دستورالعمل‌ها، معیارهای غربالگری بیماری‌هاست که به عنوان اولین ضرورت در طراحی برنامه‌ها بشمار می‌رود.

متأسفانه در حال حاضر فقط یک سوم از نوزادان جهان مورد غربالگری قرار می‌گیرند و دو سوم آنان از این خدمت بی‌بهره‌اند.

### معیارهای اصلی غربالگری

نظر به تعداد بسیار زیاد بیماری‌ها و محدود بودن منابع، تمام بیماری‌ها و مشکلات سلامتی قابلیت غربالگری ندارند. لذا برای غربالگری بیماری‌ها معیارهایی تعیین شده‌است که در صورت وجود کلیه معیارها در ارتباط با یک مشکل بهداشتی و یا بیماری‌ها، انجام غربالگری آن معقول، به صرفه و اثربخش می‌شود. آن معیارها به شرح زیر و مورد تایید همه مجامع علمی هستند:

■ مهم و جدی بودن بیماری مورد غربالگری

■ عدم وجود علائم اولیه اختصاصی در مراحل اولیه بیماری

■ شناخته شده بودن سیر طبیعی بیماری

وجود آزمون غربالگری دقیق، آسان و مورد قبول

وجود امکانات و معیارهای تشخیصی مورد نیاز

وجود امکانات درمانی مورد نیاز

هزینه به سود و هزینه اثربخشی مناسب انجام غربالگری

### غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر

انجام نمونه گیری از پاشنه پا و استفاده از نمونه های خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر برای انجام آزمون غربالگری، عملی ترین روش در اجرای وسیع برنامه های غربالگری نوزادان است. استفاده از نمونه خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر (Dried Blood Spot= DBS) نسبت به نمونه های سرمی آسان تر، عملی تر و ارزان تر است. همچنین، نیمه عمر آنالیت بویژه در دمای اتاق (Room Temperature) بر روی کاغذ فیلتر طولانی تر از نمونه سرمی می باشد. به علاوه، امکان نگهداری نمونه برای چند سال و استفاده از نمونه در شناسایی بیماری های دیگر و تحقیقات علمی فراهم است.



تصویر 3: محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان (پاشنه پا و بندناف)

### محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان

امکان نمونه گیری از پاشنه پا و بند ناف برای غربالگری بیماری کم کاری تیروئید وجود دارد (تصویر شماره 1)، اما به دلایل زیر نمونه گیری از بند ناف، انجام نمی شود:

1) میزان بالای موارد مثبت و منفی کاذب، افزایش هزینه های مالی و مشکلات روحی روانی برای والدین و موارد غربالگری مجدد از نوزادان

2) عدم امکان انجام آزمون های غربالگری برای دیگر بیماری ها مثل Congenital Galactosemia, PKU و Adrenal Hypoplasia ... (به دلیل عدم تغذیه نوزاد)



زمان‌های نمونه‌گیری در برنامه‌های غربالگری کشورها می‌تواند در روزهای مختلفی از "هفته اول زندگی نوزاد" انجام شود. در برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران، بهترین زمان روزهای 3-5 تولد تعیین شده است.

#### آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان

به طور کلی، دو آزمون TSH و T4 بر روی کاغذ فیلتر برای غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید استفاده می‌شود. حساسیت هر دو آزمون در شناسایی بیماری برابر است، ولی بعضی از صاحب‌نظران معتقدند که حساسیت آزمون اولیه TSH بالاتر است. به علاوه، غلظت TSH مدت زمان طولانی‌تری نسبت به T4 بر روی کاغذ فیلتر ثابت می‌ماند. به همین دلایل اندازه‌گیری TSH، به عنوان آزمون اولیه غربالگری در این برنامه انتخاب گردید.

در حال حاضر، از روش‌های زیر برای انجام غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان در دنیا استفاده می‌شود:

#### آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری

ابتدا اندازه‌گیری T4 به عنوان آزمون اولیه بر کاغذ فیلتر انجام شده و در نمونه‌هایی که غلظت T4 کم است اندازه‌گیری TSH بر همان کاغذ فیلتر انجام می‌گیرد. در این روش، علاوه بر نوزادان مبتلا به کم‌کاری اولیه تیروئید (غلظت T4 کم یا طبیعی و غلظت TSH افزایش یافته)، نوزادان مبتلا به کمبود TBG (Thyroxine Binding Globulin) و کم‌کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز (غلظت کم یا در محدوده پایین طبیعی T4 و غلظت طبیعی TSH) تشخیص داده می‌شوند.

عیب عمده این روش این است بیمارانی را که کم‌کاری تیروئید جبران شده دارند (غلظت طبیعی T4 و غلظت TSH افزایش یافته) به عنوان موارد مشکوک یافت نمی‌شوند.

#### آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری

این روش در اکثریت کشورهای دنیا استفاده می‌شود. در این روش، ابتدا غلظت TSH بر کاغذ فیلتر انجام شده و در صورت مثبت بودن آزمایش (موارد مشکوک)، غلظت سرمی T4 اندازه‌گیری می‌شود. در این روش نوزادان مبتلا به کم‌کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز تشخیص داده نمی‌شوند.

#### انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون های اولیه

با این روش می‌توان موارد مشکوک انواع بیماری کم‌کاری تیروئید (اولیه و مرکزی) را شناسایی نمود که می‌تواند یک روش ایده‌آل غربالگری باشد. اما انتخاب این روش غربالگری بسیار گران بوده و به همین دلیل، کشورهای استفاده‌کننده از این روش بسیار کم هستند.



تصویر 4: نوزاد سالم

## بخش دوم: برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران (تاریخچه، طراحی و روند اجرایی)

### تاریخچه

با توجه به گذار اپیدمیولوژیک از شیوع و شیوع بالای بیماری‌های واگیر به غیرواگیر در سال‌های اخیر، مداخله در هر سه سطح پیشگیری (اولیه، ثانویه و ثالثیه) در مدیریت بیماری‌های غیرواگیر جزو اولویت‌های بهداشتی کشور قرار گرفته است.

در دهه 60 و قبل از اجرای برنامه غنی سازی نمک با ید، دکتر عزیزی و همکاران‌شان اقدام به غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید کردند. اما به علت کمبود ید میزان فراخوان بسیار بالا بود، لذا این اقدام پس از مدتی متوقف گردید.

مطالعاتی در ارتباط با میزان شیوع بیماری کم کاری تیروئید در دانشگاه‌های علوم پزشکی مختلف (دکتر عزیزی و همکاران - دانشگاه شهید بهشتی، دکتر کرمی‌زاده و همکاران - دانشگاه فارس و دکتر هاشمی‌پور و همکاران - دانشگاه اصفهان) انجام شد. نتایج حاصل از کلیه این مطالعات نشان داد که شیوع بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان کشور بسیار بالاست. با توجه به پژوهش‌های انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، شیوع کم کاری تیروئید در کشور 1 در هر 1000 نوزاد زنده متولد شده تخمین زده شد.

شیوع بالای بیماری CH، عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که جز با غربالگری بیماری قابل پیشگیری نمی‌باشد و مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی برنامه‌ریزی نمایند.

در سال 1382، طراحی برنامه کشوری غربالگری بیماری‌های متابولیک در نوزادان به اداره بیماری‌های غدد و متابولیک مرکز مدیریت بیماریها محول شد و کارشناسان این اداره با همکاری کمیته کشوری، متشکل از متخصصین بالینی و آزمایشگاهی و مسئولین اجرایی، موفق به طراحی برنامه در چندین فاز گردیدند. در فاز اول برنامه، غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در اولویت قرار گرفت. بدیهی است که انجام موفق این برنامه در کشور، زیرساخت مناسبی جهت غربالگری، تشخیص و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH و دنبال آن برای سایر بیماری‌های متابولیک نوزادان ایجاد خواهد نمود.

در سال 1383، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به‌طور آزمایشی در استان‌های اصفهان و بوشهر و شهر شیراز اجرا شد. تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. سپس "ضوابط و الزامات ادغام برنامه در سیستم بهداشتی کشور" تعیین گردید و هماهنگی‌های درون و برون‌بخشی لازم انجام شد. سمینارهای توجیهی و کارگاه‌های آموزشی کشوری برای معاونین بهداشتی و درمان، مدیران امور آزمایشگاه‌ها، مدیران گروه بهداشت خانواده، مدیران گروه بیماری‌ها و کارشناسان غیر واگیر دانشگاه‌ها برگزار گردید و بالاخره، در مهر سال 1384، برنامه با امضای

3 تن از مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (رئیس مرکز توسعه شبکه و ارتقا سلامت، مدیر کل دفتر سلامت خانواده و جمعیت و رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها) در سیستم سلامت کشور ادغام شد.

مجربان برنامه، علاوه بر سود جستن از علم دانشمندان و نخبگان ایرانی تحت عناوین کمیته علمی کشوری و کمیته علمی-مشورتی استانی، از تجربیات اساتید انجمن بین‌المللی غربالگری نوزادان (International Society of Newborn Screening=ISNS) و آژانس بین‌المللی انرژی اتمی بخش "غربالگری نوزادان" به عنوان "مشاورین خارجی برنامه" به منظور ارتقا علمی اجرایی برنامه استفاده کرده‌اند.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان یکی از موفق‌ترین برنامه‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده و در مدت زمان کوتاهی به پوشش 95% در کل کشور رسیده است.

از شروع برنامه تاکنون (حدود 6 سال) بالغ بر 5/7 میلیون نوزاد (در روستاها و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و تعداد زیادی بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (موارد گذرا و دائمی) کشف و درمان شده‌اند. مطالعات نشان می‌دهد که در 100 درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است که بیانگر موفقیت چشمگیر اجرای برنامه است.

#### هزینه به فایده اجرای برنامه غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشور

مطالعات اقتصاد پزشکی متعددی در ارتباط با اجرای برنامه غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان انجام شده که نشان می‌دهند که برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف توجیه اقتصادی داشته و به اهداف از پیش تعیین شده دست یافته‌اند. نسبت هزینه به فایده در کشورهای انجام دهنده برنامه غربالگری نوزادان به عوامل زیادی وابسته است از جمله شیوع بیماری، جمعیت مورد غربالگری، ارزش واحد پولی کشورها، نرخ تورم، نحوه مشارکت مالی دولت، بخش خصوصی و خانواده‌ها، مشارکت بیمه‌ها و قیمت تمام شده خدمات و ...

نسبت هزینه به فایده غربالگری این بیماری در جهان از 1 به 3/4 تا 1 به 13/8 گزارش شده است. که تمام این گزارشات دلالت بر مقرون به صرفه بودن انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف است.

در ایران، نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه، با نگاهی 20 ساله به اجرای برنامه ملی غربالگری در کشور، نسبت هزینه به فایده این برنامه را حدود 1 به 14 محاسبه شد. اما پس از اجرای برنامه، این نسبت 1 به 22 به دست آمد که نشان می‌دهد به دلیل شیوع بالای این بیماری در نوزادان انجام این برنامه در کشور بسیار سودمند است.

## اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان

شیوع CH در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. شیوع این بیماری با کمبود ید در منطقه ارتباط مستقیم دارد.

جدول شماره 1، شیوع این بیماری را در نقاط مختلف جهان نشان می‌دهد.

پیش از انجام برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری CH شیوع این بیماری حدود 1 به 7000-10000 گزارش شده بود و بسیاری از مبتلایان تشخیص داده نشده و لذا آمار بسیار کمتر از واقعیت بود.

شیوع بیماری CH حدود 1 بیمار در 3500-5000 در آمریکا، 1 در 3000 در اروپا، 1 در 6600-7300 در سوئد و 1 در 5700 در ژاپن گزارش شده است. گزارشات علمی نشان می‌دهد که شیوع این بیماری در حال افزایش است. به طور مثال در آمریکا، در سال 1987 شیوع CH، 1 در 4000 بوده و در سال 2002، شیوع به 1 به 2372 رسیده است.

علت‌های متعددی برای افزایش شیوع گزارش شده است: از جمله بهبود روش‌های آزمایشگاهی و دقت و صحت بیشتر آزمایش‌ها، تغییر آزمون غربالگری اولیه از T4 به TSH، کمتر کردن حد تمایز آزمون غربالگری (آزمایش TSH بر کاغذ فیلتر آغشته به خون پاشنه پای نوزاد) که موجب شناسایی موارد خفیف‌تر بیماری می‌شود، گسترش بیشتر نژاد آسیایی در آمریکا (آسیایی‌ها استعداد بیشتری برای شیوع این بیماری دارند)، شانس بیشتر نوزادان نارس برای زنده ماندن (نوزادان نارس شانس بیشتری برای شیوع CH دارند)، افزایش تعداد بیشتر دو قلبی و... در یونان شیوع CH بسیار بالا گزارش شده است (1 در 1800 نوزاد زنده متولد شده). شیوع بیماری در دختران حدود دو برابر بیشتر از پسران است. همچنین شانس این بیماری در مبتلایان به سندرم داون 35 برابر بیشتر است.



تصویر 4: کودک سالم

## برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشک

جدول شماره ۱: میزان شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشورهای مختلف									
قاره آمریکا		قاره اقیانوسیه		قاره آفریقا		قاره اروپا		قاره آسیا	
شیوع	نام کشور	شیوع	نام کشور	شیوع	نام کشور	شیوع	نام کشور	شیوع	نام کشور
1/4407	آرژانتین	1/3331	استرالیا	1/1000	افریقای جنوبی	1/4116	آلمان	1/1568	امارات متحده عربی
1/3044	آمریکا	1/3475	زلاند نو	1/2020	مصر	1/4724	اتریش	1/3469	اندونزی (بندونگ)
1/4429	برزیل					1/3234	اسپانیا	1/2042	بنگلادش
1/2514	شیلی					1/2300	استونی	1/1000	پاکستان
1/1600	کاستاریکا					1/6874	اسلوانی	1/3314	تایلند
1/3884	کانادا					1/3100	ایتالیا	1/5788	تایوان
1/4400	کلمبیا					1/3398	بریتانیا	1/2943	ترکیه
1/2325	کوبا					1/3750	بلژیک	1/3200	چین
1/2458	مکزیک					1/3139	پرتغال	1/2070	رژیم اشغالگر
1/4868	نروژ					1/5688	چکسلواکی	1/5900	ژاپن
						1/3777	دانمارک	1/3000	سنگاپور
						1/3157	سوئد	1/2097	عربستان
						1/3701	سوئیس	1/2200	عمان
						1/4132	فرانسه	1/3284	فیلیپین
						1/3969	فنلاند	1/2100	قبرس
						1/8000	لهستان	1/3900	کره جنوبی
						1/6450	لیتوانی	1/3476	کویت
						1/5469	مجارستان	1/3029	مالزی
						1/3069	نروژ	1/3057	مغولستان
						1/3279	ویلز (UK)	1/2500	ویتنام
						1/3723	هلند	1/3113	هنگ کنگ
						1/800	یونان		

این بیماری در بعضی از نژادها و قومها بیشتر دیده می‌شود. مثلا "آسیایی‌ها در مقایسه با انگلیسی‌ها.

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان معمولا" به صورت اسپورادیک شیوع می‌کند.

### اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

براساس پژوهش‌های دانشگاهی قبلی شیوع این بیماری در کشور از 1 در 370 تا 1000 متغیر بوده است. گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از سال 1384 تا شهریور 1389 نشان می‌دهد که شیوع بیماری 1 در هر 670 نوزاد زنده است. شیوع بالای بیماری در کشور نیاز به بررسی‌های گسترده دارد که بخشی از آن شروع شده است. شیوع بالای بیماری در کشور مولتی‌فاکتوریال بوده و برای آشکار شدن وزن هر فاکتور خطر در شیوع بیماری و طراحی برنامه مداخله‌ای برای کنترل آن می‌بایست مطالعات کاربردی لازم انجام شود. فاکتورهای مهم در ایران می‌تواند شامل کمبود ید و در همچنین در معرض ید بالا بودن مثل مصرف بتادین با غلظت‌های بالا برای ضدعفونی کردن، استفاده بی‌رویه از مواد دارویی حاوی ید در دوران بارداری باشند. ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، احتمال کمبود سلنیوم، احتمال بالا بودن پرکلرات در آب آشامیدنی، موتاسیون‌های ژنی نیز می‌توانند از عوامل موثر در کشور به شمار آیند.

## اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

### هدف اصلی برنامه

شناسایی و کنترل نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان، درمان و پیشگیری از عوارض بیماری

### اهداف ویژه

- غربالگری نوزادان در بدو تولد جهت تشخیص بیماری CH
- شناسایی نوزادان مبتلا به بیماری CH در اوایل تولد
- کنترل و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH
- شناسایی نوزادان مبتلا به افزایش گذرای TSH در اوایل تولد
- کنترل و درمان نوزادان مبتلا به افزایش گذرای TSH در صورت نیاز به درمان
- پیشگیری از عقب افتادگی ذهنی و دیگر عوارض CH با درمان و کنترل دارویی
- ایجاد بستری مناسب برای غربالگری دیگر بیماری های متابولیک نوزادی

### اهداف فرعی

- شناسایی بیماری های همراه با بیماری CH (مشکلات قلبی، کلیوی، شنوایی و ...)
- بررسی علل بیماری کم کاری تیروئید گذرا

### بازده نهایی برنامه

- کاهش هزینه های اقتصادی ناشی از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن
- کاهش ناتوانی های حاصل از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن
- ارتقا کیفیت زندگی بیماران و خانواده آنها
- ارتقا میانگین ضریب هوشی افراد جامعه از طریق جلوگیری از کاهش ضریب هوشی افراد مبتلا



## استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

جدول زیر استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان را نشان می‌دهد.

### جدول شماره 2: استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

- آموزش و اطلاع رسانی عمومی
- غربالگری کلیه متولدین زنده
- درمان سریع و مناسب بیماران شناسایی شده به منظور کنترل بیماری و پیشگیری از شیوع عوارض
- پیگیری و مراقبت مستمر از بیماران طبق دستورالعمل کشوری برنامه
- افزایش آگاهی و درک از بیماری و عوارض آن و نحوه کنترل بیماری، درمان و پیشگیری از عوارض در خانواده نوزادان بیمار و کارکنان بهداشتی و درمانی
- بهبود نظام اطلاعات و گزارش‌دهی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- تشکیل بانک اطلاعاتی بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تامین حداقل استاندارد بهداشتی - درمانی مراقبت از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن
- کمک به توسعه آزمایشگاه‌های رفرانس برای کنترل کیفی آزمایش‌های مربوط به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تهیه و بهبود استاندارد و تجهیزات در مراکز نمونه‌گیری
- پشتیبانی از تحقیقات کاربردی در زمینه بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- جلب حمایت سیاست‌گذاران و منابع مالی
- جلب حمایت بیمه‌ها جهت پوشش آزمایش غربالگری
- جلب مشارکت جامعه و همکاری با سازمان‌های مردم نهاد
- تقویت هماهنگی‌های بین‌بخشی (سازمان پست جمهوری اسلامی ایران، سازمان بهزیستی کشور، سازمان ثبت احوال، صدا و سیما، جمعیت هلال احمر، کمیته امداد امام خمینی (ره)، رسانه‌های مکتوب، فرودگاه‌ها، راه‌آهن، ترمینال‌های مسافری، هواپیمایی، و ...)

### محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- وجود برنامه‌ای با سطح‌بندی مشخص و امکان ارایه خدمات مرتبط با بیماری حتی در پایین‌ترین سطوح شبکه
- امکان اجرای برنامه غربالگری بیماری CH هم زمان با دیگر برنامه‌های سلامتی نوزادان همچون برنامه‌های کشوری کودک سالم و تغذیه با شیر مادر
- بسترسازی برای انجام غربالگری‌های دیگر بیماری‌های متابولیک در نوزادان
- امکان جمع‌آوری و گزارش اطلاعات از سطوح پایین‌تر به سطوح بالاتر
- نسبت بسیار خوب هزینه به سود در مورد این بیماری (1 به 22)
- امکان انجام تحقیقات کاربردی جهت کنترل کیفیت و بهبود ارایه خدمات



تصویر شماره 6: شیرخوار سالم

## ساختار اجرایی برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران

برنامه غربالگری بیماری‌های متابولیک نوزادان در هر کشور، بر اساس شرایط جغرافیایی، اقتصادی، سیاسی و فرهنگی، ویژگی‌های خاص خود را دارد و به صورت یک "سیستم" طراحی می‌شود. اجرای بهینه و پایای برنامه مستلزم ساختارسازی دقیق است. متولی اصلی اجرای برنامه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده است که این مهم را با همکاری و مساعدت سازمان‌های دیگر، از جمله شرکت پست جمهوری اسلامی ایران، به انجام می‌رساند.

### اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور

برنامه غربالگری نوزادان فقط انجام یک آزمایش غربالگری نیست. تجربه 50 ساله دنیا در رابطه با غربالگری نوزادان، منجر به تدوین یک سیستم متشکل از ادغام بسیار ظریف حداقل شش جز مختلف شده است. آن شش جز شامل: آموزش، آزمون غربالگری، پیگیری اولیه، تشخیص، مراقبت و ارزشیابی هستند.

#### 1. آموزش

- ✚ پرسنل بهداشتی درمانی و اجرائی
- ✚ والدین
- ✚ عموم جامعه
- ✚ سیاستگذاران

#### 2. آزمون غربالگری

- ✚ اصول نمونه‌گیری
- § زمان، محل و روش دقیق نمونه‌گیری
- § تجهیزات لازم
- § دستورالعمل‌های علمی و اجرایی
- ✚ انتقال نمونه‌ها از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان در مرکز استان
- ✚ انجام آزمون غربالگری و گزارش (فراخوان) فوری موارد مشکوک و گزارش‌دهی موارد سالم توسط آزمایشگاه غربالگری نوزادان و کلیه امور آزمایشگاهی

#### 3. پیگیری اولیه

- ✚ فراخوان فوری و راهنمایی والدین نوزادان با آزمایش مشکوک برای بردن نوزادان به آزمایشگاه‌های منتخب
- ✚ اخذ نمونه سرمی از ورید نوزادان مشکوک برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص
- ✚ انجام آزمایش‌های تایید تشخیص از نمونه سرمی در آزمایشگاه‌های منتخب

#### 4. تشخیص

- ✚ تشخیص بیماری از طریق استفاده از نتایج آزمایش‌های تایید تشخیص سرمی برنامه بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
- ✚ انجام آزمون‌های پاراکلینیکال و تصویربرداری مربوطه در صورت امکان

#### 5. مراقبت

- ✚ ویزیت‌های منظم و مستمر بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
- ✚ پیگیری‌های لازم بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

مشاوره های تخصصی لازم

## 6. ارزشیابی

پایش مستمر برنامه

ارزشیابی داخلی برنامه (Internal Evaluation)

ارزشیابی خارجی برنامه (External Evaluation)

### روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

برنامه غربالگری در ایران نیز با توجه به شرایط و ویژگی‌های خاص این کشور طراحی شده و به شرح زیر اجرا می‌شود:

- آموزش مادران باردار در دوران بارداری و بخصوص در سه ماهه سوم
- تشویق و راهنمایی مادران برای انجام غربالگری نوزادانشان در زمان بستری در بخش زایمان و یا در زمان مرخص شدن از بیمارستان و یا زایشگاه
- نمونه‌گیری در روز های 3-5 تولد نوزاد در مراکز نمونه‌گیری معرفی شده به مادران و قید شده در پمفلت ارائه شده به مادران
- نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بر کاغذ فیلتر (S&S 903)
- خشک کردن کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی بر اساس دستورالعمل کشوری
- ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیش‌تاز (در اکثر نقاط کشور) از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان مستقر در مرکز استان
- سنجش غلظت TSH در نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (به عنوان آزمون اولیه غربالگری) در آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- فراخوان فوری موارد مشکوک
- راهنمایی والدین نوزادان مشکوک به آزمایشگاه‌های منتخب برای انجام آزمایش سرمی و تایید و یا رد ابتلا به بیماری
- شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکل پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- معرفی به پزشک فوکل پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)
- انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیولوژیک در صورت امکان (مشروط بر این که موجب فوت وقت و تاخیر در شروع درمان بیماران نشود)
- مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- انجام مشاوره‌های تخصصی مورد نیاز مبتلایان

### دستورالعمل غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان

دقت زیادی باید در ارتباط با نوزادان بستری در بیمارستان اعمال شود زیرا احتمال فراموش شدن غربالگری و همچنین "مثبت کاذب" بودن و یا "منفی کاذب" بودن این نوزادان بسیار است. این نوزادان شانس مصرف داروهای مختلف، ترانسفیوژن خون و انتقال از بیمارستانی به بیمارستان دیگر را دارند که می‌توانند مسئله‌ساز باشند. در بعضی از موارد انجام نمونه‌گیری مجدد (از پاشنه پا) ضرورت دارد که در بخش خود توضیح داده خواهد شد.

دستورالعمل غربالگری در نوزادانی که در بخش NICU و یا دیگر بخش‌های بیمارستان بستری هستند به شرح زیر است:

#### 1) نمونه‌گیری نوبت اول

○ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای 3-5 تولد

#### 2) نمونه‌گیری نوبت دوم

○ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای 8-14 تولد

#### در نوزادانی که به هر علتی در بیمارستان بستری شده‌اند باید:

ü در کلیه نوزادان بستری شده، حتی اگر به صورت وریدی آزمایش‌های تیروئید چک شده باشند، باید نمونه‌گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (بر اساس دستورالعمل کشوری) انجام شده و اطلاعات مربوط به نوزاد در فایل اطلاعاتی برنامه ثبت گردد [این امر به منظور مراقبت پیگیری‌های بعدی (در صورت بیمار بودن نوزاد) توسط کارشناس برنامه و ثبت نوزاد بیمار در فایل مراقبت بیماران انجام می‌شود].

**تبصره:** مگر این‌که والدین برگه اخذ نمونه از پاشنه پای نوزاد در مراکز نمونه‌گیری را ارایه دهند و یا با کسب اطلاع از آزمایشگاه غربالگری از انجام غربالگری اطمینان حاصل شود.

ü قبل از ترخیص نوزاد از بیمارستان، نمونه‌گیری از پاشنه پا انجام شده و نمونه اخذ شده در اسرع وقت به آزمایشگاه غربالگری ارسال گردد.

**تبصره:** مگر این‌که سن نوزاد از 72 ساعت کمتر باشد، که در این صورت باید والدین کاملاً "مجاب شوند که در روز 3-5 تولد به مراکز نمونه‌گیری مراجعه نموده و نوزادشان را غربالگری کنند.

ü لیست نوزادان غربالگری شده به کارشناس برنامه داده شود.

ü در صورتی که نوزاد تا هفته دوم تولد، هنوز در بیمارستان بستری باشد باید نمونه‌گیری نوبت دوم نیز، از پاشنه پا انجام شده و نمونه اخذ شده در اسرع وقت به آزمایشگاه غربالگری ارسال گردد.

ü در صورتی که نوزاد قبل از روز 8 تولد از بیمارستان مرخص شود باید به والدین در ارتباط با انجام نمونه‌گیری نوبت دوم در سن 14-8 روز تولد نوزاد آموزش‌های کافی داده شود.

**تذکر مهم:** در صورتی که نوزاد در سن بیش از 5 روز (تا دو ماه و 29 روز از تولد)، در بیمارستان بستری شده و غربالگری نوزادان انجام نشده باشد، باید از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر نمونه‌گیری به عمل آید (حتی اگر آزمایش‌های تیروئیدی از طریق ورید انجام شوند) و براساس دستورالعمل به آزمایشگاه ارسال گردد.



تصویر 7: نوزاد بستری در بیمارستان

### دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر

● در صورتی که سن نوزاد کمتر از 3 روز (72 ساعت) بوده و نوزاد نیاز به انتقال به بیمارستان دیگر دارد:

ü باید عدم انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود  
(نمونه‌گیری از پاشنه پا انجام نشده است).

ü اهمیت انجام غربالگری نوزادان به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در بیمارستان مقصد انجام غربالگری از پاشنه پا (در روز 5-3 تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

● در صورتی که نوزاد در سن 7-3 تولد باشد:

ü باید نمونه‌گیری نوبت اول از پاشنه پا انجام شده و نمونه به آزمایشگاه غربالگری ارسال شود.

ü انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود (نمونه‌گیری نوبت اول از پاشنه پا انجام شد).

ü اهمیت انجام غربالگری نوبت دوم به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در بیمارستان مقصد

انجام غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا (در روز 14-8 تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

● در صورتی که نوزاد در سن بیش از 7 روز بوده (تا دو ماه و 29 روز از تولد) و به هر علتی غربالگری نشده باشد:

ü باید قبل از انتقال از بیمارستان، نمونه‌گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر انجام گیرد (حتی اگر آزمایش‌های

تیروئیدی از طریق ورید انجام شوند) و بر اساس دستورالعمل به آزمایشگاه ارسال گردد.

ü انجام غربالگری نوزادان به‌طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود (نمونه‌گیری از

پاشنه پا انجام شد).

### حد تمایز آزمون غربالگری (TSH بر کاغذ فیلتر) در برنامه غربالگری نوزادان در ایران

بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات کاربردی انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگی‌های کیت‌های موجود، حد تمایز آزمون

غربالگری در هفته اول تولد مساوی با 5 mu/L برای نمونه‌های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر، مساوی با 4 mu/L برای

نمونه‌های تهیه شده از روز هشتم تولد و بیشتر، برای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان انتخاب شد (جدول شماره 3).

جدول شماره 3: مقادیر مثبت آزمون اولیه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران	
سن در هنگام نمونه‌گیری	حد تمایز آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر
3-7 روز تولد	5 mu/L
8 روز و بیشتر	4 mu/L



تصویر 8: پاهای نوزاد، محل استاندارد نمونه‌گیری در برنامه کشوری غربالگری نوزادان ایران

### ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)

پس از انجام آزمون غربالگری (TSH بر کاغذ فیلتر) در آزمایشگاه غربالگری استان، نتایج "موارد مشکوک" به صورت فوری و "موارد طبیعی" به صورت غیرفوری به اطلاع کارشناس برنامه و مرکز نمونه گیری می‌رسند (جدول شماره 4).

**توجه:** هدف از انجام نمونه گیری مجدد در نوزادانی که نتیجه آزمون غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) آنان بین 5-9/9 بوده است، پیشگیری از انجام نمونه گیری ویریدی غیر ضروری و همچنین کاهش هزینه ها می باشد.

### موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم با نمونه گیری از پاشنه پا) در نوزادان

در بهترین شرایط علمی و اجرایی برنامه غربالگری نوزادان و بدون توجه به آزمون غربالگری اولیه (T4, TSH, T4+TSH) حدود 10%-5% از نوزادان LBW مبتلا به کم کاری تیروئید، ممکن است شناسایی نشوند. در بعضی دیگر از موارد، نیز، شانس گم شدن بیماران وجود دارد. به همین دلیل انجام "غربالگری مجدد" در موارد زیر ضرورت دارد.

- نوزادان نارس (تکرار غربالگری از پاشنه پا در هفته‌های 2 و 6 و 10 تولد)
- نوزادان با وزن کمتر از 2500 گرم
- نوزادان با وزن بیش از 4000 گرم
- دو و چندقلوها
- نوزادان بستری و یا با سابقه بستری در بیمارستان (هر بخش از بیمارستان از جمله NICU)
- نوزادان با سابقه دریافت و یا تعویض خون
- نوزادانی که داروهای خاص مصرف کرده‌اند: مثل دوپامین، ترکیبات کورتنی و ...
- نوزادانی که نتیجه آزمون غربالگری آنان (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) بین 5-9/9 بوده است.
- نوزادانی که نمونه غربالگری آنان (کاغذ فیلتر حاوی لکه خون از پاشنه پا)، توسط آزمایشگاه غربالگری نوزادان، "نمونه نامناسب" ارزیابی شده است.

نوزاد نارس = نوزادی که قبل از سن 37 بارداری به دنیا آمده است.



جدول شماره 4: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری نوبت اول (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)		
سن نوزاد	غلظت آزمون اولیه TSH	روش برخورد
3-7 روز تولد	کمتر از 5 (mu/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>طبیعی تلقی شود.</li> </ul>
	5-9/9 (mu/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد</li> <li>اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد</li> <li>غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (تا 48 ساعت پس از دریافت جواب)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH کمتر از 5: طبیعی تلقی شود.</li> <li>- TSH مساوی و یا بیش از 5: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4, T3RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود.</li> <li>- ویزیت توسط پزشک و در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul> </li> </ul>
	10-19/9 (mu/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد</li> <li>انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4, T3RU و TSH) در سن 2-3 هفته‌گی نوزاد</li> <li>ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص</li> <li>در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul>
	مساوی و یا بیشتر از 20 (mu/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد مشکوک</li> <li>اخذ نمونه وریدی برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص</li> <li>شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری</li> <li>پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل</li> <li>- در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان</li> </ul> </li> </ul>
	مساوی و بیشتر از 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد مشکوک</li> <li>انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4, T3RU و TSH) در اسرع وقت</li> <li>ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص</li> <li>در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul>
8 روزگی و بیشتر	مساوی و بیشتر از 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد مشکوک</li> <li>انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4, T3RU و TSH) در اسرع وقت</li> <li>ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص</li> <li>در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul>



تصویر شماره 9: نوزادهای دوقلوی سالم

### روند گزارش دهی و فرم‌ها

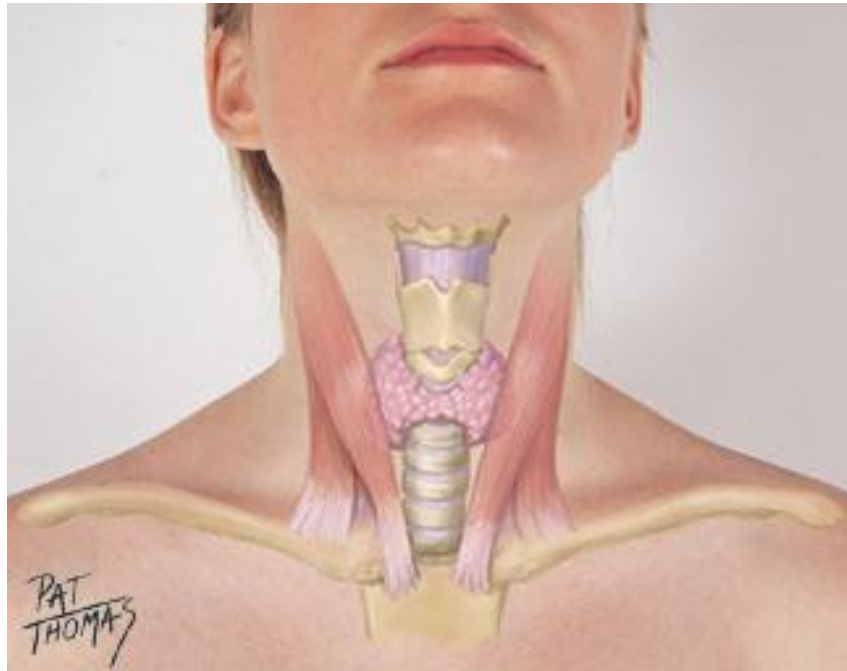
گزارش دهی برنامه در قالب 3 فرم گزارش دهی از مراکز نمونه گیری تا ستاد (اداره غدد و متابولیک - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام می گیرد (به پیوست رجوع شود).

### فرم شماره 4: مراقبت بیماران

داده‌های مربوط به مراقبت بیماران شناسایی شده و تحت درمان در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به صورت کارت مراقبت بیماران (نزد والدین بیمار) و همچنین فرم شماره 4- فرم مراقبت بیماران (در محل نمونه گیری و یا مرکز بهداشت شهرستان) جمع آوری شده و مورد استفاده قرار می گیرد. این فرم باید برای کلیه بیماران شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تکمیل شود (به پیوست رجوع گردد). کارت مراقبت بیمار باید در هر ویزیت توسط پزشک، به دقت، تکمیل و امضا شود.

**نکته مهم:** در بعضی از موارد که نیاز به ویزیت‌های بیشتری است و کارت زودتر از 3 سال پر می‌شود، در این صورت، باید یک کارت جدید با مشخصات نوزاد (مشخصات روی کارت قبلی) تکمیل شده و به کارت قبلی منگنه شود و از والدین درخواست گردد که در حفظ آن کوشا باشند.

## بخش سوم: غده تیروئید و بیماری کم کاری تیروئید نوزادان



تصویر شماره 10: آناتومی غده تیروئید

### جنین‌شناسی غده تیروئید

در هفته 4-10 جنینی غده تیروئید از حفره Buccopharangeal تکامل می‌یابد و پس از طی مسیری در جلوی گردن مستقر می‌شود (تصویر شماره 10). اختلالات در تشکیل و یا در مسیر حرکت بافت تیروئید می‌تواند موجب آپلازی، دیسپلازی و یا نابجا قرار گرفتن غده تیروئید (اکتوپیک) شود.

تیروئید جنین تا هفته 12 بارداری قادر به تولید هورمون T4 و مقدار کمتری T3 می‌شود. کنترل تولید هورمون تیروئید در جنین، در نتیجه تعادل بین افزایش ترشح TRH از هیپوتالاموس، افزایش حساسیت سلول‌های فولیکولار تیروئید به ترشح TSH، و پاسخ مهاری هیپوفیز به افزایش ترشح TRH است. تکامل سیستم هیپوتالاموس و ترشح TRH از هفته 6-8 دوران جنینی شروع شده و تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تا حدود نیمه دوم دوران بارداری ادامه داشته، اما برقراری ارتباط فیدبک این محور بین هیپوتالاموس، هیپوفیز و تیروئید تا حدود سه ماه بعد از تولد هنوز کامل نیست.

## فیزیولوژی غده تیروئید

مهم‌ترین فعالیت غده تیروئید سنتز تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) است. تیروئید در دوران جنینی، همچون دیگر دوران، به مقدار کافی ید برای سنتز هورمون نیاز دارد و در زمان بارداری با غده تیروئید مادر در جذب ید رقابت می‌کند. در مناطق با کمبود ید، وجود این رقابت منجر به بزرگ شدن سایز غده تیروئید در مادر می‌شود.

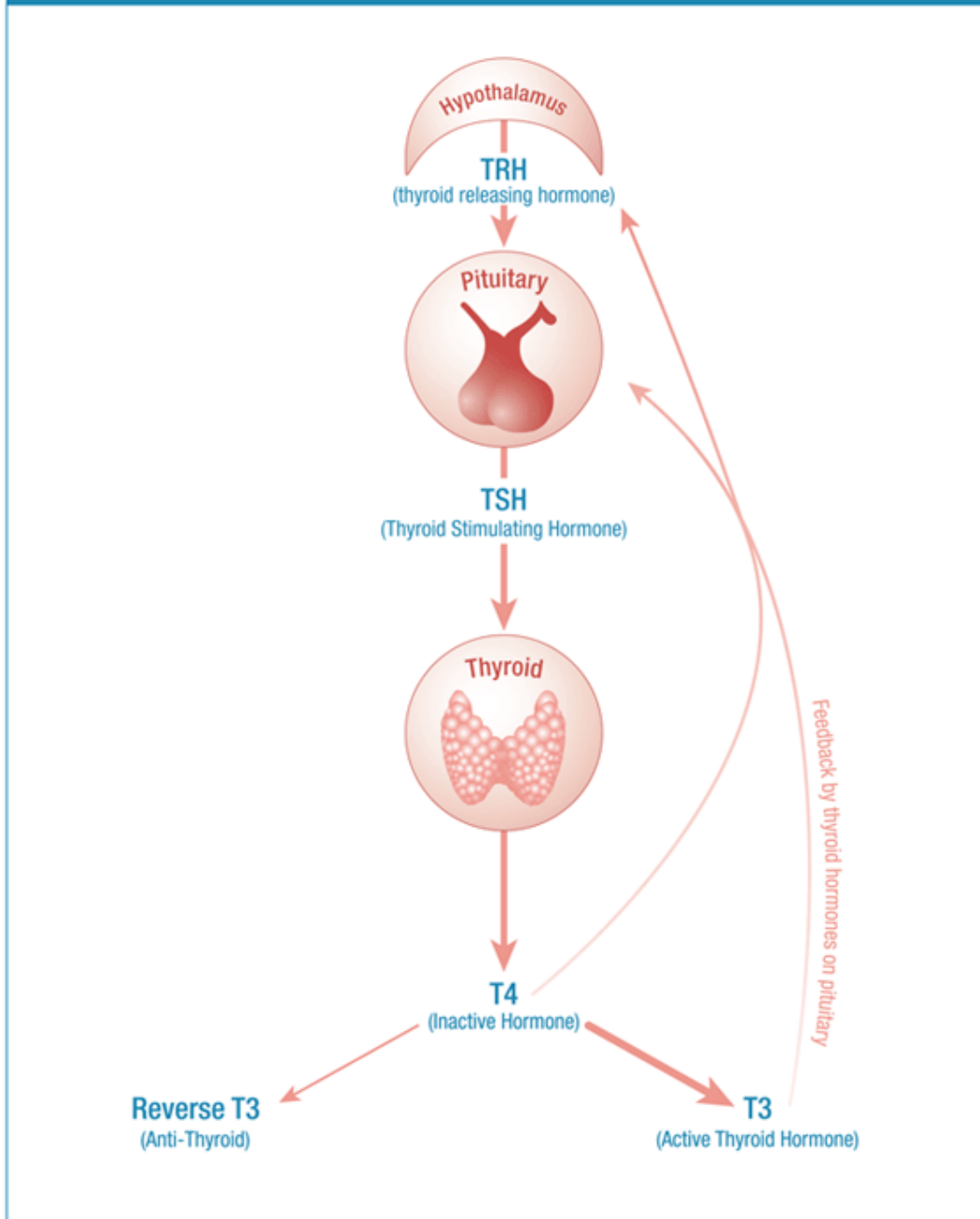
TSH گلیکوپروتئینی است که توسط بخش قدامی هیپوفیز ترشح شده و نقش بسیار مهمی در تنظیم فعالیت غده تیروئید دارد. TSH دو زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  دارد. ترشح TSH تحت تاثیر فعالیت TRH (از هیپوتالاموس) است. TSH با فعال کردن آدنيلات سیکلاز در غده تیروئید موجب رهاسازی هورمون‌های تیروئید می‌شود (تصویر شماره 12)

در شرایط کاهش تولید هورمون توسط تیروئید، غلظت‌های TSH و TRH افزایش می‌یابد (تصویر شماره 12). از طرف دیگر، تولید هورمون‌های تیروئید در بدن و یا مصرف هورمون‌های تیروئیدی توسط بیمار، باعث افزایش غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی شده و متعاقب آن مهار سنتز TSH و TRH می‌شود (فیدبک منفی)، به استثنای نوزادان که غلظت سرمی TRH در آنها بسیار پایین است. علاوه بر نقش تنظیمی TSH و TRH، غلظت هورمون‌های تیروئید در بدن تحت تاثیر عوامل دیگری نیز تنظیم می‌گردند. در بسیاری از بیماری‌های غیرتیروئیدی، مثل ناشتا بودن طولانی، سوء تغذیه مزمن، بیماری‌های حاد و شدید، مصرف بعضی از داروها، علیرغم نرمال بودن غلظت T4 آزاد و TSH، غلظت T3 کاهش یافته که این امر موجب کاهش کاتابولیسم می‌شود).



تصویر شماره 11: شیرخوار سالم

## Thyroid Physiology without Physiological Stress



©2009 Kent Holtorf, MD All Rights Reserved

تصویر شماره 12: فیزیولوژی غده تیروئید

غلظت سرمی TSH حساس ترین شاخص در ارزیابی بیماری کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism) است. Thyroxine Binding Globulin (TBG) گلیکوپروتئینی است که توسط کبد ساخته شده و حمل هورمون های تیروئید در جریان خون را به عهده دارد. غلظت TBG در دوران بارداری و جنینی افزایش می یابد و برعکس مصرف داروهایی

مثل فنی توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین باعث کاهش غلظت آن می‌گردد. به علاوه TBG در سندرم نفروتیک مادرزادی بدلیل کاهش تولید کبدی یا دفع آن از ادرار، کاهش نشان می‌دهد.

تیروئید تنها منبع تولید T4 است و قسمت اعظم T3 از تبدیل T4 در بافت محیطی حاصل می‌گردد (از طریق Monodeiodination). حدود 70% تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کمتری به پروتئین‌های دیگر مثل آلبومین متصل است. فقط 0/3 درصد از غلظت T4 سرمی به پروتئین‌ها باند نیست و T4 آزاد (free T4) نامیده می‌شود. همچنین حدود نیمی از غلظت T3 نیز به TBG و کمی کمتر از 50% به آلبومین باند است و فقط 0/03 درصد از غلظت Total T3 به صورت آزاد است (free T3).

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی و مغز، بخصوص در سه سال اول تولد دارد. T4 و T3 از جفت عبور کرده و وارد بدن جنین می‌شوند اما TSH از جفت رد نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می‌توانند باعث شیوع کم‌کاری و یا پرکاری تیروئید در نوزاد شوند.

#### غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

غلظت سرمی T4 در جنین از نیمه دوم دوران بارداری بتدریج افزایش یافته و در زمان تولد (ترم) حدود 11/5 میکروگرم در دسی‌لیتر است. غلظت سرمی T3 نیز از هفته 20 بارداری شروع به افزایش نموده و در زمان تولد به 45 نانوگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. غلظت TSH در جنین ترم بالغ بر 10 میلی‌یونیت در لیتر می‌باشد. افزایش سرمی T4 بعد از تولد وابسته به غلظت TSH است.

در حدود یک سوم T4 مادری از جفت عبور کرده و به جریان خون جنین وارد می‌شود و T4 مادری نقش بسزایی در تکامل جنینی، بخصوص در مغز وی و در زمانی که هنوز تیروئید جنینی قادر به تولید T4 نیست، دارد. به‌همین دلیل در صورت عدم درمان مناسب و عدم دستیابی به کنترل متابولیک دقیق مادر مبتلا به کم‌کاری تیروئید، جنین وی ممکن است دچار صدمات نورولوژیک شود. ولی جنینی که بصورت خفیف دچار کم‌کاری تیروئید است، با استفاده از T4 مادر، از این صدمات مصون می‌ماند.

بلافاصله پس از تولد در نوزاد طبیعی و ترم، TSH به‌طور ناگهانی افزایش یافته (TSH surge) و حتی می‌تواند به غلظت 70 میلی‌یونیت در لیتر (تا 30 دقیقه پس از تولد) برسد. این افزایش معمولاً در طی 3-5 روز بعد از تولد فروکش می‌کند.

افزایش سریع غلظت TSH، باعث افزایش 2 تا 6 برابری غلظت سرمی T4 و T3 در طی ساعات اولیه تولد شده که تا هفته 4-5 تولد ادامه خواهد داشت.

### اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد

غده تیروئید نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم مغزی عصبی جنین و نوزاد ایفا می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئید با فعال کردن تعدادی از ژن‌های بافت عصبی موجب تکامل آن بافت می‌شوند اما چگونگی این فعالیت‌ها هنوز روشن نشده‌است دانش موجود بشر نشان می‌دهد که مقادیر غیر طبیعی (زیاد و یا کم) هورمون‌های تیروئید در تکامل سیستم مغزی عصبی اثرات منفی دارد.

مدارک متعددی در دست است که نشان می‌دهد که تکامل مغز دوران جنینی، وابسته به تیروئید بوده و بسیار اهمیت دارد و تاثیر مستقیم بر ضریب هوشی دارد. حساس‌ترین زمان در این دوره، ابتدای "سه ماهه" سوم بارداری گزارش شده‌است.

دومین زمان حساس در تکامل سیستم مغزی عصبی در طول عمر، ماه اول تولد نوزاد است. اما این سیستم تا سن 3-4 سالگی، وابستگی به غلظت هورمون‌های تیروئید دارد.

دو زمان بسیار حساس در تعیین ضریب هوشی کودک: (1) ابتدای سه ماهه سوم دوران جنینی (2) اولین ماه تولد

### غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن

نوزادان نارس براساس دو فاکتور سن بارداری و وزن هنگام تولد تعریف می‌شوند.

بر اساس وزن نوزاد:

- کم‌وزن (LBW) = وزن 1500-2500 گرم
- بسیار کم‌وزن (VLBW) = وزن 1000-1500 گرم
- به‌شدت کم‌وزن (ELBW) = وزن کمتر از 1000 گرم

در نوزادان نارس (به‌خصوص کوچکتر از 30 هفته) سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تکامل کافی نیافته و شیوع مشکلات سلامتی در این نوزادان بسیار بالاست از جمله: دیسترس تنفسی، هیپوکسی، تغذیه ناکافی، نارسایی عملکرد سیستم‌های قلبی و گوارشی، Sepsis و مشکلات مغزی. به‌علاوه، نوزادان نارس شانس بالایی برای شیوع مشکلات غده تیروئید دارند. بیماری کم‌کاری تیروئید گذرا و سندرم هیپوتیروکسینمی گذرا (که به علل عدم تکامل کافی در سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و/یا Non-thyroidal illness شیوع می‌کند) بسیار شایع هستند.

در نوزادان نارس (نوزادان با سن کمتر از 32 هفته)، به علت اختلال در Intinsic Autoregulatory System غده تیروئید غلظت TRH کم، غلظت سرمی T4 و Free T4 کم، غلظت TSH نرمال و یا کم و پاسخ TSH به TRH نرمال و یا کند است.

همچنین، نوزادان نارس به علت شانس بیشتر تغذیه ناکافی، مشکلات همراه (دیسترس تنفسی و یا خونریزی مغزی)، نارسایی کبدی و احتمال بیشتر مواجه شدن با بتادین برای ضدعفونی کردن پوست مستعد شیوع بیماری کم کاری تیروئید گذرا هستند.



تصویر شماره 13: نوزاد نارس

### بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به وضعیتی گفته می‌شود که غلظت هورمون‌های تیروئید در جریان خون نوزاد کم است و این می‌تواند به علت نقص در ساختمان غده تیروئید (Dysgenesis) و یا اشکال در بیوسنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) باشد. این بیماری یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی محسوب می‌شود.

شیوع CH در فصول پاییز و زمستان بیشتر گزارش شده است. اما در مطالعه‌ای در اصفهان شیوع این بیماری در تابستان (مرداد ماه) بیشتر بوده است.

### انواع بیماری کم کاری تیروئید

بیماری کم کاری تیروئید انواع مختلف دارد:

- 1) کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism): شایع‌ترین نوع بیماری بوده و غده تیروئید توان ساختن تولید هورمون طبیعی به مقدار کافی را ندارد.



2) کم کاری تیروئید مرکزی یا ثانویه (Secondary or Central Hypothyroidism): اختلال در سنتز هورمون تیروئید به علت اختلال در ترشح TSH از غده هیپوفیز است. به طور نادر به صورت کمبود ایزوله TSH بوده و معمولاً همراه با کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیز و به عنوان قسمتی از کم کاری هیپوفیز نوزادان (Congenital Hypopituitarism) است.

کمبود TRH نیز می‌تواند منجر به شیوع کم کاری تیروئید مرکزی شود.

3) کم کاری تیروئید محیطی (Peripheral Hypothyroidism): اختلال در فعالیت، متابولیسم و انتقال هورمون تیروئید وجود دارد.

### انواع گذرا و دائمی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید براساس طول مدت نیاز به درمان جایگزینی به انواع دائمی و گذرا دسته‌بندی می‌شود.

نوع دائمی (Permanent Hypothyroidism): نیاز بیمار به درمان جایگزینی با داروی لووتیروکسین دائمی است و تا پایان عمر باید قرص لووتیروکسین مصرف کند (Life-long Treatment).

نوع گذرا (Transient Hypothyroidism): نیاز بیمار به درمان جایگزینی با داروی لووتیروکسین گذرا است و می‌تواند بین چند روز تا چند سال متغیر باشد.

بیماری کم کاری تیروئید تحت حاد (Sub-clinical): در این وضعیت غلظت هورمون T4 و/یا Free T4 طبیعی و سطح TSH مختصری افزایش دارد و بیمار می‌تواند فاقد علائم و یا علائم مختصری داشته باشد. اما نیاز به درمان وجود دارد.

### کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)

در مناطق با ید کافی (Iodine Sufficient) علت شیوع CH در حدود 85 درصد موارد، دیسژنزی تیروئید (اختلالات در تکامل جنینی غده تیروئید) و بقیه مربوط به اختلالات سنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) و یا اختلال در انتقال، متابولیسم و فعالیت آن است.

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات سنتز هورمون تیروئید سهم بیشتری در شیوع کم کاری تیروئید دائمی نوزادان در ایران دارد.

### Thyroid Dysgenesis

دیسژنزی تیروئید به سه شکل شیوع می‌کند: Ectopy، Agenesis و Hypoplasia. دیسژنزی تیروئید معمولاً بطور اسپورادیک شیوع می‌کند و فقط در 2% موارد فامیلی گزارش شده است.

**Ectopy** به معنی استقرار بافت تیروئید در محلی غیر از مکان طبیعی (معمولاً) بافت تیروئید در مسیر پایه زبان تا جلوی گردن) است و شایع‌ترین شکل دیسژنزی تیروئید در مبتلایان به CH می‌باشد. Ectopy در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود.

**Agensis** به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. آژنزی تیروئید علل مختلف ژنتیکی دارد از جمله موتاسیون در *Thyroid Transcription factor 2 (TTF-2)*. در مبتلایان به Bamforth-Lazarus Syndrome علاوه بر آژنزی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی (Choanal Atresia)، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است.

**Hypoplasia** به وضعیتی اطلاق می‌شود که بافت تیروئید در محل طبیعی قرار دارد اما از حد طبیعی کوچک‌تر است.

#### مقاومت به هورمون تیروئید

مقاومت به هورمون تیروئید (Pituitary resistance to thyroid hormone) می‌تواند در سطح غده هیپوفیز و یا در بافت‌های محیطی وجود داشته باشد. مکانیسم بوجود آورنده این اختلال در سطح مولکولی کاملاً شناخته شده نیست. اما بسته به محل اختلال، تابلوی بالینی مختلفی نشان داده می‌شود. بدین ترتیب که اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز موجب شیوع پدیده تیروتوکسیک شده و اختلال در بافت‌های محیطی (سیستمیک) تابلوی کم‌کاری تیروئید را شیوع می‌دهد.

#### Thyroid Dyshormonogenesis

Dyshormonogenesis مسئول 10-15 درصد موارد ابتلا به CH دایمی است. اغلب به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد و در موارد نادری، بیمار علاوه بر کم‌کاری تیروئید، گواتر نیز دارد. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید، در جریان غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید با شناسایی تیروئید در محل طبیعی (به‌جا) با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس‌هورمون‌ژنتیک تمیز داده می‌شوند شایع‌ترین علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد Thyroid Peroxidase است. اختلال در این آنزیم منجر به اختلال Iodide Organification می‌شود.

جهش‌های هوموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب (Compound Heterozygous) متعددی در ژن‌های مربوط به سمپورتر سدیم-ید (Sodium-Iodide Symporter)، پراکسیداز تیروئید و تیروگلوبولین شناسایی شده که با اختلال در بدام انداختن ید، ارگانیفیکاسیون ید و سنتز و ذخیره نمودن تیروگلوبولین همراه بوده است. نوزادان مبتلا به نقص مادرزادی متابولیسم تیروئید حدود 10% نوزادان با کم‌کاری تیروئید غیرآندمیک را شامل می‌شوند. اشکالات متعددی در ارتباط با Dyshormonogenesis در بیماران دیده شده است (جدول شماره 5).

تظاهرات بالینی بیماری در این بیماران مشابه تظاهرات بالینی ناشی از Thyroid Dysgenesis است. در مواردی ممکن است در بدو تولد گواتر وجود داشته باشد ولی در بسیاری از بیماران ظهور آن با تاخیر صورت خواهد گرفت.

#### بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)

شیوع بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) بمراتب کمتر از نوع اولیه آن است (1 در 20000-30000 نوزاد زنده متولد شده).

این نوع کم کاری تیروئید بطور عمده به علت اختلال در تولید TSH بوجود آمده و معمولاً بخشی از Congenital Hypopituitarism است و اغلب Septo-Optic Dysplasia و شکاف کام وجود دارد. اختلال در تولید TSH بندرت ایزوله بوده و معمولاً با کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیز (GH, ACTH, ADH) همراه است. در 73 درصد موارد اختلال جندگانه در هورمونهای هیپوفیزی وجود دارد و در 53 درصد موارد مالفورماسیون در غده هیپوفیز دیده می‌شود.

کم کاری تیروئید مرکزی علل مختلف می‌تواند داشته باشد (جدول شماره 5) از جمله کمبود TSH، کمبود TRH، مقاومت به TRH، موتاسیون‌هایی در گیرنده TRH و همچنین کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1).

در برنامه‌های غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید که از آزمون اولیه TSH استفاده می‌کنند (از جمله برنامه کشوری غربالگری نوزادان ایران) امکان تشخیص کم کاری تیروئید مرکزی وجود ندارد، زیرا غلظت TSH، در بیماران افزایش نداشته و پایین است، لذا موارد مشکوک، در روند غربالگری نوزادان شناسایی نمی‌شوند. بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید مرکزی، معمولاً، با شیوع علائم کم کاری تیروئید دیرتر تشخیص داده می‌شوند.

#### کم کاری تیروئید محیطی

عوامل محیطی موثر در متابولیسم هورمون تیروئید متعدد هستند. عبور هورمون تیروئید به داخل سلول توسط Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters تسهیل می‌شود. هرگونه اختلال در این ترانسپورترها منجر به کم کاری تیروئید می‌شود. مثلاً اختلال نادر در Monocarboxylase Transporter 8 (MCT8) منجر به عدم انتقال T3 به داخل نرون‌ها و تجمع T3 در سرم، کاهش غلظت T4 و غلظت نرمال TSH می‌گردد. به همین دلیل عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می‌افتد (Allan-Herndon-Dudley Syndrome).

مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید نیز بسیار نادر نیست و در 90 درصد موارد به علت موتاسیون در گیرنده هورمون تیروئید (TR  $\beta$ ) می‌باشد. مبتلایان معمولاً Euthyroid هستند. غلظت‌های T3 و T4 مختصری افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلایان کم کاری تیروئید دارند. گواتر کم شنوایی و یا

ناشنوایی، کوتاهی قد و اوتیسم نیز می‌تواند وجود داشته باشند. این موارد در برنامه‌های غربالگری نوزادانی که از آزمون TSH به عنوان آزمون غربالگری اولیه استفاده می‌کنند، تشخیص داده نمی‌شوند.

#### سندرم‌ها

این سندرم‌ها می‌توانند علت و یا معلول کم کاری تیروئید در نوزادان باشند.

سندرم پندرد (Pendred syndrome): سندرمی است نادر با منشا موتاسیون ژنی (اتوزومال مغلوب)، که بواسطه آن اختلال در pendrin (که یک transmembrane chloride-iodide transporter است) بوجود آمده و تظاهرات ناشی از آن در غده تیروئید و گوش میانی دیده می‌شود. کم کاری تیروئید، گواتر و ناشنوایی (Sensorineural Deafness) از شایع‌ترین تظاهرات سندرم هستند. اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد.

Kocher-Debré-Sémélaigne Syndrom: سندرمی نادر است. مبتلایان دچار کم کاری تیروئید بوده و به علاوه عضلات دچار پسودوهیپرتروفی هستند و ضعف عضلات پروگسیمال اندام تحتانی وجود دارد. در این شیرخواران، به علت پسودوهیپرتروفی بخصوص در عضلات ساق پاها، عضلات قوی و قطور هستند. علت این پدیده (پسودوهیپرتروفی) ناشناخته است. این سندرم معلول کم کاری تیروئید بوده و با درمان جایگزینی با تیروکسین، تغییرات عضلات به حالت طبیعی برمی‌گردد. این سندرم در پسران بیشتر از دختران شیوع می‌کند.

#### بیماری کم‌کاری تیروئید گذرا (Transient Hypothyroidism)

تعاریف متفاوتی برای کم کاری تیروئید گذرا (Transient Hypothyroidism) ارائه شده است.

کم کاری تیروئید گذرا عبارت است از علایم تشخیصی کم کاری تیروئید در زمان تولد، که به‌طور خود بخود و کامل در عرض چند هفته یا چند ماه از بین می‌رود. بیماری کم کاری تیروئید گذرا در دوران نوزادی می‌تواند به صورت کم کاری تیروئیدی اولیه گذرا (Transient Primary Hypothyroidism)، هیپرتیروتروپینمی گذرا (Transient Hyperthyrotropinemia)، هیپوتیروکسینمی گذرا (Transient Hypothyroxinemia) و سندرم کمبود T3 باشد. تشخیص گذرا یا دائمی بودن کم کاری تیروئید و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد و در بدو تشخیص، حتی در بهترین مراکز پزشکی دنیا، امکان پی بردن به دائمی و یا گذرا بودن بیماری وجود ندارد.

شایع‌ترین علت کم کاری تیروئید گذرا در جهان کمبود ید گزارش شده است. حتی در مناطق با گواتر غیرآندمیک، این میزان به‌طور قابل ملاحظه‌ای متغیر است و بستگی به تعریف آن، روش غربالگری و سن نوزاد در زمان غربالگری دارد.

کم کاری تیروئید اولیه گذرا (Transient Primary Hypothyroidism) به صورت غلظت سرمی کم T4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می‌یابد. در اروپا (1 در 500) شایع‌تر از آمریکا (1 در 50000) و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد.

چهار اتیولوژی اصلی شیوع این بیماری عبارتند از: **کاهش و یا افزایش ید، وجود آنتی بادی‌های بلوک‌کننده گیرنده تیروتروپین مادری، مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری و در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن.**

در مواردی که مادر باردار مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو و یا بیماری گریوز و...) است و یا به علت کم کاری تیروئید تحت درمان است، باید نوزاد علاوه بر غربالگری برای کم کاری تیروئید، از نظر تیترا آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن بافت تیروئید را نشان نمی‌دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی‌بادی‌ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می‌دهد. کم کاری تیروئید ناشی از اتوآنتی‌بادی‌ها مسئول 1 تا 2% موارد کم کاری تیروئید نوزادان است. کم کاری تیروئید ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت به بدن شیرخوار، می‌تواند حدود 3-6 ماه به طول انجامد.

اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از 2-3 هفته و گاه تا 2 ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می‌ماند.

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم Type 3 Iodothyronine Deiodinase، نیز، به عنوان یکی از علل کم کاری تیروئید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می‌یابد. در این موارد غلظت سرمی T4 کم و غلظت‌های TSH و reverse T3 افزایش یافته است.

### اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

اتیولوژی بیماری بستگی به نوع بیماری کم کاری تیروئید (اولیه، مرکزی، محیطی، گذرا، دایمی) دارد. به‌طور کلی، علل اصلی شیوع این بیماری به شرح زیر بیان شده است:

■ فقدان غده تیروئید و یا اختلال در ساختمان و یا محل استقرار آن

■ کمبود ید

■ اشکال در سنتز هورمون‌های غده تیروئید

■ اختلال در عملکرد غده هیپوفیز

جدول - 5 علل کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می‌دهد.

جدول شماره 5: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی	
<b>کم کاری تیروئید اولیه</b>	
○ اختلال در تکامل غده تیروئید	§ Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis
	§ موتاسیون‌ها ( فقط در 2% موارد عامل دیسژنزی تیروئید هستند)
○ اختلال در سنتز هورمون تیروئید	§ اختلال در انتقال یُد (Sodium/Iodine Symporter Defects)
	§ اختلال در آرگانیکاسیون (اختلال در Thyroid Proxidase)
	§ اختلال در سنتز تیروگلوبولین
	§ کمبود آنزیم Iodotyrosine Deiodinase
	§ کمبود آنزیم Iodothyronine Monodeiodinase
	§ اختلال در گیرنده هورمون تیروئید
○ مقاومت به هورمون تیروئید	§ در سطح هیپوفیز
	§ در سطح محیطی (سیستمیک)
○ کمبود ید	
<b>کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)</b>	
○ کمبود TSH	§ موتاسیون‌های زنجیره β
○ کمبود TRH	§ ایزوله
	§ Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)
	§ ضایعات هیپوتالاموس
○ مقاومت به TRH	§ موتاسیون‌های گیرنده TRH
○ کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)	
<b>علل متفرقه</b>	
■ اختلال در انتقال هورمون تیروئید	
■ مقاومت به هورمون تیروئید (موتاسیون در گیرنده β تیروئید)	
■ انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین	§ آنتی‌بادی‌های مهار کننده گیرنده TSH
	§ آنتی‌بادی‌های تحریک کننده
■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار (ترکیبات یددار، یدرادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...)	

### اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان

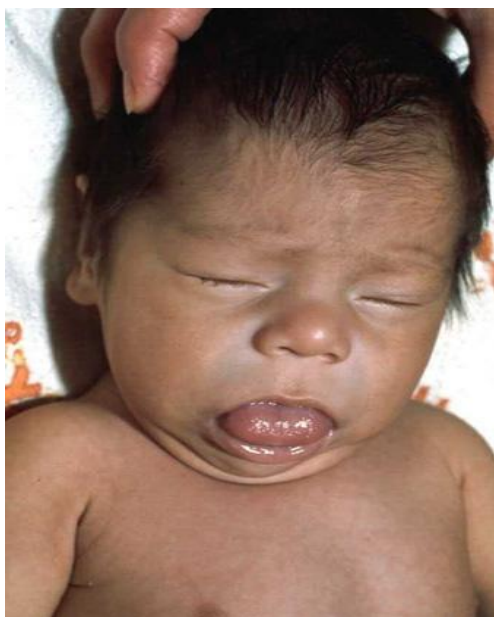
مهم‌ترین اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان در جدول شماره 6 آمده است. اتیولوژی‌های متعددی

می‌توانند وجود داشته باشند که در دو گروه فاکتورهای مادری و جنینی تقسیم بندی شده‌اند

جدول شماره 6: اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ کمبود ید دریافتی روزانه</li> <li>■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (مصرف زیاد غذاهای حاوی مقادیر بالای ید مثل جلبک‌های دریایی خوراکی، ید رادیواکتیو، بتادین، شربت اکسپکتورات و ...)</li> <li>■ انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین</li> <li>■ § آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده TSH</li> <li>■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر (متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، اینترفرون، داروهای ضد صرع، دوپامین، پردنیزولون، لیتیوم و ...)</li> </ul>	<p>فاکتورهای مادری</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ کمبود ید</li> <li>■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (بتادین، کلسیم کرینات، نوراپی نفرین، آدرنالین، ید رادیواکتیو و ...)</li> <li>■ Congenital Liver Hemangiomas</li> <li>■ اختلالات ژنتیکی (the genes encoding for DUOX and DUOX2)</li> </ul>	<p>فاکتورهای جنینی</p>

اختلالات ژنتیکی نیز از علل جنینی شیوع کم‌کاری تیروئید گذرا محسوب می‌شود (جدول شماره 6).



تصویر شماره 14: نوزاد مبتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید

## علائم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در اکثر موارد بیماری معمولاً "علامت اختصاصی وجود ندارد، که علت آن عبور هورمون تیروئید مادری از جفت و ورود آن به جنین است. به دلیل این که علائم بیماری به تدریج و در مدت سه تا شش ماه اول زندگی شیوع می‌کند، تشخیص بیماری دیر داده شده و معمولاً "ضریب هوشی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. در بسیاری از موارد ابتلا نیز، شدت بیماری در حد خفیف تا متوسط بوده و علائم بیماری در اوایل تولد بارز نیستند و فقط با انجام غربالگری نوزادان شانس تشخیص زودرس بیماری فراهم می‌آید. در ماه اول تولد 10%، تا ماه سوم تولد 30% و در پایان سال اول تولد 70% بیماران علامت بالینی خواهند داشت. سرعت شیوع علائم بیماری به شدت آن بستگی دارد. علائم شایع در بیماران در سه ماه اول تولد، در جدول شماره 7 آمده است. طولانی‌شدن زردی فیزیولوژیک ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد. علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن بیلروبین است.

جدول شماره 7: علائم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

تظاهرات بیماری در سه ماه اول زندگی	تظاهرات بیماری در اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در ابتدای نوزادی
فتق نافی یبوست sallow و پوست خشک بزرگی زبان میکزدم ژنرالیزه گریه خشن سوفل قلبی و کاردیومگالی پلورال افیوژن بدون علامت کم خونی ماکروسیتیک رشد جسمی کم	mottling انتهاها و سیانوز محیطی ادم در دستگاه تناسلی خارجی دیسترس تنفسی مک زدن ضعیف و وزن نگرفتن یبوست اتساع شکمی ضربان قلب کند کاهش فعالیت خواب آلودگی اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان	زردی طول کشنده اختلال در شیرخوردن پف آلودگی در صورت و بدن از 42 هفته مدت حاملگی بیش وزن زمان تولد بیش از 4 کیلوگرم بزرگی زبان رنگ پریدگی هیپوترمی (اغلب زیر 35 درجه) کم تحرکی و حرکات آهسته اتساع شکمی یبوست فونتانل خلفی بزرگ اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادار گرفتگی بینی) خواب آلودگی

در مبتلایان معمولاً "وزن و قد در حد نرمال است، اما ممکن است دور سر، به علت میگزودم مغز، مختصری افزایش داشته باشد.



اختلال در شیر خوردن (کم اشتهايي، Choking، ضعف در مکیدن و ...)، اختلالات تنفسي (آپنه و تنفس صدادار و گرفتگی بینی) ناشی از بزرگی زبان، دیسترس تنفسي تیپیک، خواب‌آلودگی، کم گریه کردن، کم تحرکی، یبوست شدید، شکم بزرگ، فتق نافی، هیپوترمی (درجه حرارت بدن اغلب کمتر از 35 درجه است)، سردی، سیانوز محیطی و mottling انتهاها، ادم اندام تناسلی و نبض کند شایع هستند. در بعضی از بیماران سوفل قلبی شنیده می‌شود و همچنین کاردیومگالی، و پلورال افیوژن نیز نادر است. به علاوه، آنمی ماکروسیتیک نیز شایع است.

در سنین بالاتر، رشد کودک کند شده و نسبت به همسالان خود کوتاه‌تر خواهد بود. دور سر نرمال و یا مختصری افزایش نشان می‌دهد. فونتانل خلفی بازتر از نرمال (فقط 3% از نوزادان طبیعی فونتانل خلفی بزرگتر از حد نرمال دارند) می‌تواند از اولین علائم ابتلا به CH باشد.



تصویر شماره 15: بعضی از علائم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

صورت پف‌آلوده، چشم‌ها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و پل بینی فرورفته، شکاف پلک تنگ و متورم است. در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می‌ماند. دندان‌ها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت،

دستها پهن و انگشتان کوتاه هستند. پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زرد رنگ اما اسکلا سفید باقی می ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است (تصویر شماره 15).

به طور کلی، رشد و تکامل در شیرخواران مبتلا به CH کند بوده، صدا خشن و قدرت یادگیری کلمات و سخن گفتن در آنها کم است. درجه عقب افتادگی ذهنی و جسمی با افزایش سن بیشتر می شود. به علاوه، در صورت عدم درمان ممکن است بلوغ دیررس اتفاق بیفتد. عضلات در مبتلایان به CH هیپوتون است.

در بسیاری از موارد، اپی فیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک تر از نرمال هستند (تصویر شماره 16).



تصویر شماره 16: رادیوگرافی زانو در نوزادان سالم (تصویر سمت راست) و مبتلا به کم کاری تیروئید (تصویر سمت چپ)

در حدود 10 درصد بیماران، آنومالی های مادرزادی دیگری نیز دیده می شود. شایع ترین آنها آنومالی های قلبی است، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست.

بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) شیوع بالایی دارد.

## عوامل خطر و مستعد کننده شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

مطالعات متعددی در زمینه شناسایی عوامل خطر و مستعد کننده انجام شده است که نشان می‌دهند عوامل زیادی در شیوع این بیماری نقش دارند.

### عوامل مادری موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

سن مادر (بیش از 40 سال) در زمان زایمان، در بعضی از مطالعات به عنوان عامل خطر گزارش شده است. تعداد زایمان‌های مادر در شیوع این بیماری در نوزاد نقشی مهمی ایفا نمی‌کند. روش زایمان سزارین نیز به‌عنوان یک عامل خطر در شیوع بیماری CH مطرح شده اما در بعضی از گزارشات رد گردیده است.

ابتلا مادر به کم کاری تیروئید و یا گواتر، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، دیابت، پره‌اکلامپسی، بیماری‌های مقاربتی در دوران بارداری و نژاد آسیایی می‌تواند شانس شیوع CH در نوزاد را افزایش دهد.

مصرف بعضی از داروها در مادر و یا جنین می‌تواند موجب شیوع این بیماری شود. این داروها شامل آمیودارون، سیتوکین‌ها، دوپامین و آگونیست‌های آن، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی‌توبین، ریفامپین و استروئیدها هستند.

### عوامل نوزادی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

شانس شیوع بیماری CH در نوزادان با وزن کم (کمتر از 2000 گرم) و وزن بالا (بیشتر و یا مساوی 4500 گرم) در بدو تولد، حداقل 2 برابر، بیشتر از دیگر نوزادان است، به بیان دیگر تاثیر وزن نوزادان در بدو تولد در شیوع بیماری CH به صورت U شکل است. بیماری کم کاری تیروئید در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود.

### عوامل محیطی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در تمام جهان شایع‌ترین علت محیطی بیماری کم کاری تیروئید کمبود ید است. حدود یک سوم مردم دنیا در مناطق با کمبود ید زندگی می‌کنند و وضعیت ید در سلامت تیروئید مادر و نوزادان بسیار مهم است.

ید نقش اساسی در سنتز هورمون‌های تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی مقدار ید دریافتی روزانه را حداقل ( $\mu\text{g}/\text{day}$ ) 90 در کودکان زیر 5 سال، 120 در کودکان 6-12 سال، 150 در افراد بالای 12 سال، و 250 در زنان در دوران بارداری و شیردهی توصیه می‌کند.

عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی و وابسته به دوز بر تیروئید دارند. به‌علاوه، سمومی که در حشره‌کش‌ها مصرف می‌شوند (همچون Organochlorine) نیز از دیگر عوامل موثر بر شیوع بیماری کم کاری تیروئید گزارش شده‌اند.

### عوامل ژنتیکی موثر در شیوع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان معمولاً "به صورت اسپورادیک شیوع کرده و عوامل ژنتیکی نقش کمی در شیوع این بیماری ایفا می کنند (حدود 10%)، ژن های مسئول شیوع CH به دو دسته تقسیم می شوند:

(1) ژن هایی که موجب دیسژنزی غده تیروئید می شوند.

(2) ژن هایی که موجب دیس هورمونوزن می شوند.

### عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید در صورت عدم تشخیص، تشخیص دیر هنگام و یا درمان نامناسب می تواند عوارض جدی، مهم و بسیار هزینه بر ایجاد نماید، از جمله:

عقب ماندگی ذهنی

اختلال در رشد و نمو

مشکلات اقتصادی - اجتماعی

### تشخیص های افتراقی

در مواردی که یک نوزاد مبتلا به CH در برنامه غربالگری نوزادان تشخیص داده شده است (ابتدا غربالگری و سپس با انجام آزمون های تایید تشخیص، بیمار شناسایی شده است)، تشخیص افتراقی بالینی مطرح نیست.

اما در نوزادانی که غربالگری نشده اند و با شیوع تدریجی علائم بالینی، والدین، شیرخوار را نزد پزشک برده اند، بسته به شدت بیماری، علائم و نشانه های بالینی، تشخیص افتراقی های متعددی مطرح می شوند.

● در صورتی که زردی طولانی شده و یا شکم بزرگ باشد، تشخیص افتراقی اختلالات مادرزادی کبدی از جمله Biliary Atresia، مورد توجه قرار می گیرد.

● در صورتی که شدت بیماری زیاد باشد و بیمار با علائم میگزوم (صورت گرد و پف آلود، زبان بزرگ، پل بینی پهن، و هیپوتونی) مراجعه کرده باشد، سندرم داون و Glycogen Storage Disease در لیست تشخیص افتراقی ها قرار می گیرند.

● در صورت کندی رشد و نمو، عدم تطابق سر (سر بزرگ) با بدن و اختلال اپی فیزی در کلیشه های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مطرح می شود.

• از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد، سندرم سوجذب، سوتغذیه، یبوست، اختلالات خلقی (افسردگی) اشاره کرد.

### تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

تشخیص CH و همچنین Hyperthyrotropenemia در کشورهایی که برنامه کشوری غربالگری نوزادان دارند در روند اجرای برنامه (به عنوان بخشی از برنامه) اتفاق می‌افتد.

به دلیل کم‌بودن و اختصاصی نبودن علائم و نشانه‌های بالینی در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید، بر اساس علائم بالینی تنها 10% نوزادان مبتلا در سن یک ماهگی، 35% تا سن 3 ماهگی، 70% تا یک سالگی و 100% آن‌ها بین 3-4 سالگی، شناسایی می‌گردند. بدون انجام غربالگری نوزادان، عدم تشخیص زودرس و درمان مناسب و به هنگام، کاهش ضریب هوشی و شیوع عقب‌ماندگی ذهنی غیرقابل اجتناب است.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، از طریق اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می‌شود. اندازه‌گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.



تصویر شماره 17: بر اساس آزمایش‌های هورمونی سرمی تشخیص بیماری کم کاری تیروئید داده می‌شود.

### مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید

جدول زیر مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید را نشان می‌دهد.

جدول شماره 8: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید		
مقدار	سن	آزمایش
0/7-27	نوزاد نارس (28-36 هفته) هفته اول تولد	<b>TSH mU/L</b>
1 -38/9	نوزاد ترم در هفته اول تولد	
1/7-9/1	هفته 2-20 زندگی	
0/7-6/4	5 ماهگی تا 3 سالگی	
8/2-19/9	1-3 روزگی	<b>T4 (µg/dl)</b>
6-15/9	هفته اول تا ماه اول تولد	
6/1-14/9	از 2 تا 12 ماهگی	
6/8 -12/8	1-3 سالگی	
5/5 -12/8	3-10 سالگی	
200-610	1-3 روزگی	<b>Free T4 (pmol/L)</b>
240-560	تا 2 ماهگی	
230-660	2 ماهگی تا قبل از بلوغ	
2-4/9	1-3 روزگی	<b>Free T4 (ng/dl)</b>
0/8-2/2	4 روزگی تا 2 ماهگی	
0/8-2/3	2 ماهگی تا قبل از بلوغ	
75-260	ماه اول تولد (نوزادی)	<b>T3 (ng/dl)</b>
100-260	1-5 سالگی	
90-240	5-10 سالگی	
26-36	ماه اول تولد (نوزادی)	<b>T3RU (%)</b>
26-35	بعد از ماه اول تولد	
1-9	ماه اول تولد (نوزادی)	<b>TBG (mg/dl)</b>
2-7/6	1-12 ماهگی	
2/9-5/4	1-5 سالگی	

غلظت TBG معمولاً در نوزادان مبتلا به آژنزی تیروئید و یا اختلال در ساخت و ترشح تیروگلوبولین کم است اما در موارد با غده اکتوپیک و اختلالات سنتز هورمون تیروئید بالاست.

**توجه:** به دلیل اشتباهات انسانی، تکنیکال و یا تغییرات فیزیولوژیک امکان شیوع نتایج منفی کاذب وجود دارد. به همین دلیل در مواردی که نتیجه غربالگری نوزادان منفی گزارش شده، اما ارزیابی بالینی نوزاد، احتمال وجود کم کاری تیروئید را مطرح می‌کند، انجام آزمایش‌های تایید تشخیص سرمی، در اسرع وقت، و رد و یا تایید وجود بیماری ضروری است.

### یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

جدول شماره 9 یافته‌های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می‌دهد.

جدول شماره 9: یافته‌های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان				
ضایعه	اسکن	سونوگرافی	Thyroglobulin (Tg) سرمی	اثوانتی بادی های ضد تیروئید مادری
Aplasia	بدون Uptake	عدم وجود غده تیروئید	کم	منفی
Hypoplasia	Uptake کم	غده تیروئید کوچک و در محل اصلی	متوسط	منفی
Ectopia	Uptake کم و Ectopic	غده Ectopic و کوچک	متوسط	منفی
موتاسیون در TSH $\beta$ subunit	بدون Uptake	غده تیروئید کوچک و در محل اصلی	متوسط	منفی
موتاسیون در گیرنده TSH	Uptake کم	غده تیروئید و در محل اصلی - با و یا بدون گواتر	متوسط (به سمت بالا)	منفی
اختلال در Trapping	بدون Uptake و یا Uptake کم	غده تیروئید و در محل اصلی	متوسط (به سمت پایین)	منفی
اختلال بعد از مرحله Trapping	افزایش Uptake	غده تیروئید بزرگ و در محل اصلی	زیاد (بجز در موارد موتاسیونهای ژنی Tg)	منفی
Maternal TRB-Ab	بدون Uptake و یا Uptake کم	غده تیروئید و در محل اصلی	کم تا متوسط	مثبت

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

## تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص

مهم‌ترین آزمایش‌های تایید تشخیص شامل اندازه‌گیری غلظت‌های T4 یا Free T4، T3RU و TSH است و به وضعیت‌های مختلف دیده می‌شود که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود. در تفسیر آزمایشات بیمار باید به ارقام و میزان مناسب سن بیمار در زمان نمونه‌گیری ویریدی توجه شود.

### غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

هر شیرخواری با غلظت کم T4 و غلظت سرمی بالای TSH مبتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید اولیه محسوب می‌شود.

در دوران نوزادی، مقادیر T4 کمتر از  $6/5 \mu\text{g/dl}$  و TSH بیشتر از  $10 \text{ mU/L}$  بیانگر ابتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید است. در این موارد باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین در اسرع وقت شروع و با پیگیری‌های مستمر، دوز دارو تعدیل شده و با دستیابی به کنترل مطلوب متابولیک از شیوع عوارض جدی بیماری پیشگیری گردد.

براساس دستورالعمل کشوری برنامه، از نوزادانی که آزمون غربالگری (آزمون TSH بر کاغذ فیلتر) آنان برابر با  $20 \text{ mU/L}$  و یا بیشتر باشد باید بلافاصله نمونه ویریدی، جهت انجام آزمایش‌های تایید تشخیص گرفته شده و درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین، در اسرع وقت، شروع گردد. سپس، بعد از دریافت جواب آزمایش‌ها تایید تشخیص، در صورت طبیعی بودن آزمایش‌ها، درمان قطع گردد و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌ها و تایید بیماری نوزاد، درمان ادامه یابد. استفاده از لووتیروکسین با دوز مجاز و زمان کوتاه مشکل‌ساز نیست.

### غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH

این شرایط همان وضعیت Hyperthyrotropinemia است که می‌تواند به صورت گذرا و یا دائمی باشد. این وضعیت در مبتلایان به سندرم داون شایع‌تر بوده و نوع گذرای آن ممکن است تا 10 سالگی ادامه داشته باشد.

در مواردی که غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH بالا است ترم Subclinical Primary Hypothyroidism نیز اطلاق می‌گردد. اگر آزمایشات 2-3 بار (به فاصله هر 2-4 هفته) تکرار شده و غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH از حد طبیعی بالاتر بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و حداقل تا سن 3 سالگی ادامه یابد.

مهم‌ترین علل شیوع Hyperthyrotropinemia شامل موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه، تاخیر در تکامل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، در معرض دید زیاد قرارگرفتن (در حدود 50% موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتز هورمون تیروئید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است. همه صاحب‌نظران شروع درمان برای این موارد را لازم



نمی‌دانند. اما به دلیل این که TSH حساس ترین شاخص کمبود T4 می باشد، در صورتی که افزایش TSH ( $\geq 10$  mU/L) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد، شروع درمان جایگزینی با لووتیروکسین توصیه می‌شود.

در صورت عدم شروع درمان، باید در طول 2-4 هفته بعد آزمایش‌های سرمی T4 (یا Free T4) و TSH انجام شده و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان شروع گردد.

در نوزادان نارس به علت پدیده تاخیر در افزایش TSH (Delayed TSH rise) ممکن است افزایش TSH (در موارد ابتلا به بیماری CH) با تاخیر اتفاق بیفتد. به همین دلیل، بر اساس دستورالعمل کشوری، برای کلیه نوزادان نارس انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سنین 2، 6 و 10 هفتگی) توصیه می‌شود.

در صورت غیر طبیعی بودن آزمایش غربالگری، آزمایشات تایید تشخیص وریدی انجام شده و در صورت اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.

برای کلیه نوزادان نارس انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سنین 2، 6 و 10 هفتگی) توصیه می‌شود.

#### وجود غلظت سرمی TSH 10mU/L-6 بعد از سن یک ماهگی

در شروع درمان برای شیرخوارانی که بعد از یک ماهگی، هنوز، TSH بین 6 تا 10 میلی‌یونیت در لیتر دارند، اختلاف نظر بیشتر است.

در این موارد باید آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود درمان شروع شود. در غیر این صورت نیاز به درمان ندارد. در صورت شروع درمان برای این نوزادان، می‌بایست پیگیری‌های مستمر انجام شده و در صورت عدم نیاز به ادامه درمان، قرص لووتیروکسین قطع گردد. در صورت عدم شروع درمان در این موارد، بهتر است تا مدتی (حدود 3 ماه)، بیمار تحت نظر باشد.

به طور کلی، اگر نوزادی غلظت سرمی T4 طبیعی و TSH برابر با 10 و یا بیشتر داشته باشد، باید آزمایشات وی 2-3 بار (به فاصله 2-4 هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن مجدد، درمان شروع شده و احتمالاً "تا سه سالگی، نیاز به درمان وجود داشته باشد.

غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH

وجود تابلوی آزمایشگاهی غلظت T4 پایین (2 انحراف معیار کمتر از میانگین سنی نوزاد، معمولاً کمتر از  $10 \mu\text{g/dl}$ ) و غلظت TSH طبیعی در نوزادان می‌تواند نشان‌دهنده وجود اختلالات غده تیروئید در نوزاد باشد. این شرایط در موارد زیر دیده می‌شود:

- 3-5% کل نوزادان
- در 12% نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوتالاموس)
- نوزادان بیمار
- نوزادان با کمبود TBG (1 در 5000 نوزاد زنده)
- نوزادان با کم‌کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (1 در 25000-50000 نوزاد زنده)
- نوزادان با کم‌کاری تیروئید اولیه و تاخیر در افزایش TSH (1 در 100000 نوزاد زنده)
- در موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T4 می‌شوند) مثل دوپامین و کورتیکواستروئید با دوز بالا

کمبود گذرای T4 (Transient Hypothyroxinemia)

کمبود گذرای T4 در بسیاری از نوزادان نارس (به خصوص با سن کمتر از 30 هفته) و نوزادان مبتلا به Non Thyroidal Illness دیده می‌شود که به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است و می‌تواند از روزها تا حتی هفته‌ها (تا 8 هفته) ادامه داشته باشد.

در نوزادان نارس، غلظت سرمی T4 و Free T4 کمتر از نوزادان ترم، ولی غلظت TSH معمولاً، مشابه نوزادان ترم دیده می‌شود. غلظت TBG در نوزادان نارس معمولاً در سطح نرمال است اما می‌تواند مختصری کاهش داشته باشد.

در بعضی از نوزادان، غلظت کم T4، سطوح طبیعی Free T4 و TSH و افزایش T3RU نشان‌دهنده کمبود TBG است که اختلالی وابسته به کروموزوم X است که اغلب در پسرها دیده می‌شود و نیاز به درمان جایگزینی ندارد.

در این نوزادان سطح سرمی T4 بتدریج افزایش یافته و به حد مناسب سن (بعد از تولد) می‌رسد. باید توجه داشت که احتمال مرگ و میر و شیوع اختلالات تکاملی عصبی در نوزادان نارس، در مدتی که کمبود T4 دارند، وجود دارد.

وجود هیپوگلیسمی (ناشی از کمبود هورمون رشد و آدرنوکورتیکوتروپین)، پرادراری (ناشی از کمبود هورمون آنتی دیورتیک)، ناهنجاری‌های خط میانی صورت، Microphallus (ناشی از کمبود گونادوتروپین‌ها)، نیستاگموس مادرزادی و اختلالات

بینایی، همراه با Hypothyroxinemia می‌تواند از علائم ابتلا به "بیماری کم کاری تیروئید مرکزی" باشد<sup>99</sup>. علت شیوع این موارد، اغلب، در اثر اختلالات ژنتیکی در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی است.

#### کمبود ایزوله (TSH Releasing Hormone) TRH

این موارد می‌تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال T4 و Free T4 و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود. به‌طور کلی در نوزادانی که غلظت سرمی کم تا نرمال T4 و Free T4 و غلظت سرمی کم TSH دارند باید به "کم کاری تیروئید مرکزی" مشکوک شد.

زایمان سخت و آنوکسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy متوسط تا شدید) باشند.

اکثر نوزادان با غلظت سرمی T4 کم، غلظت سرمی Free T4 طبیعی دارند. آزمایشات بعدی و پیگیری نوزادانی که دارای غلظت سرمی T4 کم و غلظت TSH نرمال هستند توصیه می‌شود. در این موارد باید Free T4 و T3RU چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG مطرح می‌شود.

#### غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH

با شیوع 1 در 100000 نوزاد زنده در نوزادان LBW و VLBW و شدیداً بیمار (نارس و ترم) دیده می‌شود و افزایش غلظت TSH معمولاً در چند هفته اول عمر نوزاد مبتلا اتفاق می‌افتد. تعداد قابل توجهی از این موارد دچار کم کاری تیروئید اولیه و یا مرکزی هستند. این تابلو در موارد اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز - تیروئید، موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه و کم کاری تیروئید گذرا (مثلاً به علت اختلالات ید) و انواع خفیف کم کاری تیروئید دایمی دیده می‌شود. شانس شیوع افزایش تاخیری TSH در نوزادان نارس، VLBW، LBW، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی بالاست. پیگیری این نوزادان با انجام آزمون TSH (در صورت امکان بر کاغذ فیلتر و در آزمایشگاه غربالگری نوزادان) در هفته‌های 2 و 6 تولد ضروری است. دستورالعمل کشوری برنامه نمونه‌گیری هفته 10 تولد را نیز در نوزادان نارس توصیه می‌کند.

**توجه:** این نوزادان ممکن است در برنامه غربالگری نوزادانی که از آزمون TSH، به عنوان آزمون غربالگری، استفاده می‌کنند شناسایی نشوند. به همین دلیل در صورت مواجه شدن با نوزاد و یا شیرخواری که علائمی دال بر ابتلا به کم کاری تیروئید دارد (صرف نظر از نتیجه غربالگری سالم) باید آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص انجام شده و وجود بیماری تایید و یا رد گردد. در صورت تایید بیماری شروع درمان (بدون فوت وقت) ضروری است.

### افزایش گذرای TSH

در تعدادی از نوزادان، که نتیجه غیرطبیعی غربالگری دارند، آزمایشات تایید تشخیص سرمی افزایش TSH و غلظت طبیعی T4 را نشان می دهند که این تابلو به طور گذرا خواهد بود.

شیوع افزایش گذرای TSH و یا Neonatal Hyperthyrotropinaemia در آمریکای شمالی، بطور نسبی، نادر است (1) در 50000 نوزاد زنده) ولی در "مناطق با کمبود ید" شیوع بالایی دارد و در نوزادان نارس شایع تر بوده اما در نوزادان ترم هم دیده می شود. شیوع این پدیده در ایران بالا (1 در 1114 نوزاد زنده) گزارش شده است.

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T4 طبیعی است و معمولا "بی علامت بوده و گذرا می باشد. در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان با آزمون اولیه TSH دارند، این موارد در روند اجرای برنامه کشف می شوند.

علل محیطی شیوع افزایش گذرای TSH به شرح زیر است:

■ کمبود ید

■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن در دوران جنینی و بعد از تولد (مصرف بتادین، مصرف مواد رنگی تصویربرداری و ...)

■ آنتی بادی های ضد تیروئیدی مادری

■ اختلال در ساختمان TSH و یا گیرنده آن

■ اختلال در سیستم فیدبک TSH

■ اختلال خفیف در سنتز هورمون تیروئید

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می کنند. اما در مواردی که غلظت Free T4 در حد بالای طبیعی قرار دارد، می توان بیمار را با دقت تحت نظر گرفته و درمان را شروع نکرد. دستورالعمل کشوری برنامه توصیه می کند که اگر نوزادی TSH بالای 10 داشته باشد باید آزمایشات هورمونی 2-3 بار (به فاصله 2-4 هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن TSH (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T4) تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرد.

بدلیل این که هیچ گونه روش بالینی و یا آزمایشگاهی برای پی بردن به "دایمی" و یا "گذرا" بودن بیماری کم کاری تیروئید، در ابتدای تشخیص، وجود ندارد و فقط با گذشت زمان روشن می شود.

پس عاقلانه است درمان شروع شده و در نهایت بر اساس دستورالعمل اقدام گردد (به قسمت بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان رجوع شود).



تصویر شماره 18: کودک سالم

## مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بدنبال مثبت شدن غربالگری در نوزاد مشکوک و پس از فراخوان فوری وی، آزمایشات تایید تشخیص انجام شده و در صورت مثبت شدن آزمایشات تایید تشخیص، بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان شناسایی می‌شود. همه نوزادان بیمار باید تحت مراقبت قرار گیرند و درمان در اسرع وقت شروع گردد. برای دستیابی به مراقبت مناسب و پیشگیری از شیوع عوارض بیماری، انجام فعالیت‌های زیر مورد نیاز است:

- ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک فوکال پوینت برنامه در شهرستان‌ها و یا اولین پزشک در دسترس در روستاها
- گرفتن شرح حال کامل و دقیق (سن بارداری، قد، وزن و دور سر در بدو تولد، داشتن زردی طولانی مدت (بیش‌تر از 7 روز)، نوع تغذیه، نوع زایمان، مصرف بتادین، ازدواج فامیلی، سابقه مصرف داروها توسط مادر و نوزاد، سابقه بیماری‌های تیروئیدی در مادر و فامیل درجه یک، سابقه دیابت و پره اکلامپسی در مادر، سابقه انجام رادیوگرافی در مادر و نوزاد، سابقه تصویربرداری با مواد حاجب در مادر و نوزاد و ...)
- معاینه فیزیکی (اندازه‌گیری قد، وزن، دور سر، پرسش در ارتباط با وجود گریه خشن، بررسی فونتانل‌ها، بررسی شکم، وجود فتق نافی، هیپوتونی، بررسی زبان، وجود گواتر، سمع قلب، و ...)
- در صورت امکان انجام آزمایشات آنتی‌بادی‌های Blocking
- آموزش والدین با تاکید بر اتیولوژی بیماری، عدم ارتباط بین روش زندگی والدین با علل بیماری، محاسن تشخیص زودرس بیماری در پیشگیری از عقب‌ماندگی ذهنی، اهمیت پیروی از دستورات پزشک معالج، اهمیت انجام آزمایشات هورمونی به‌طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه، روش مصرف قرص لووتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با داروهایی که جذب آن را مختل می‌کنند مثل: سویا، ترکیبات آهن و کلسیم
- مشاوره با فوکال پوینت برنامه شهرستانی و یا استانی
- تصویربرداری
  - رادیوگرافی از زانوها
  - اسکن تیروئید (در صورت امکان)

○ سونوگرافی تیروئید (در صورت امکان)

- اندازه‌گیری منظم غلظت‌های سرمی T4 و یا Free T4 و TSH بر اساس دستورالعمل کشوری
- ویزیت مستمر بیماران توسط پزشک معالج بر اساس دستورالعمل کشوری
- ارزیابی کنترل مناسب متابولیک بیمار در هر جلسه ویزیت بر اساس وضعیت رشد و نمو و آزمایشات هورمونی
- انجام مشاوره‌های مورد نیاز (غدد اطفال، قلب، شنوایی سنجی، سونوی کلیه و ...)
- ارزیابی دایمی بودن بیماری (در صورت لزوم) در سه سالگی

## بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

### اسکن

همه صاحب‌نظران در ارتباط با میزان "خطر به سود" (Risk to Benefit) انجام زودرس اسکن تیروئید برای کلیه بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید هم عقیده نیستند. بعضی از گزارشات انجام اسکن را بر انجام سونوگرافی ارجح می‌دانند، در صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست.

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو ( $I^{123}$ ) و یا تکنیتیوم پرتکنات ( $^{99m}TC$ ) ارجح است. نیمه عمر  $I^{123}$  حدود 13/3 ساعت است. گر چه اسکن با ید رادیو اکتیو ( $I^{123}$ ) تصویر دقیق‌تری ارائه می‌دهد اما در همه بیمارستان‌ها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنیتیوم پرتکنات ( $^{99m}TC$ ) در بیمارستان‌های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان‌تر است.

با ذکر این که انجام تصویربرداری و دیگر فعالیت‌های پاراکلینیک نباید شروع درمان را به تعویق بیندازد، محاسن انجام اسکن در نوزادان مبتلا به CH می‌تواند به شرح زیر باشد:

- در صورت تشخیص غده اکتوپیک، دایمی بودن بیماری کم‌کاری تیروئید محرز می‌شود.
- عدم وجود غده تیروئید در اسکن (عدم جذب ید رادیو اکتیو) می‌تواند نشان دهنده Aplasia تیروئید باشد (مشروط بر این که سونوگرافی نیز آن را تایید کند).
- در صورت عدم جذب ید رادیو اکتیو (در اسکن) و وجود غده تیروئید نرمال در سونوگرافی، احتمال اختلال در گیرنده TSH، اختلال در انتقال ید و یا انتقال آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مادری از جفت به جنین وجود دارد.

وجود تیروئید نرمال و یا گواتر در اسکن بیانگر فعالیت غده تیروئید است و احتمال اختلال ارثی در سنتز هورمون تیروئید را مطرح می‌کند. در این موارد اندازه‌گیری Thyroglobulin (Tg) سرمی به تشخیص کمبود سنتز Tg از دیگر علل کم کاری تیروئید کمک می‌کند. مصرف مواد گواتروژن مثل داروهای ضد تیروئید، تابلوی آزمایشگاهی همچون بالا را نشان می‌دهد.

گاه وجود تیروئید نرمال در اسکن و عدم وجود هیچکدام از وضعیت‌های بالا، نشان دهنده کم کاری تیروئید گذرا است. این کودکان باید پس از 3 سالگی مورد ارزیابی از نظر دائمی بودن کم کاری تیروئید قرار گیرند.

هیچگاه نباید شروع درمان را، برای انجام اسکن تیروئید و یا دیگر فعالیت‌های پاراکلینیک، به تعویق انداخت.

### زمان مناسب انجام اسکن تیروئید

نکته بسیار مهم این است که هیچگاه نباید برای انجام اسکن تیروئید، شروع درمان را به تعویق انداخت. اسکن تیروئید می‌تواند در چند روز اول بعد از شروع درمان انجام شود. البته تا زمانی که TSH بیمار بالای 50 است می‌توان اسکن تیروئید انجام داد. در غیراین صورت، باید اسکن تیروئید را در 3 سالگی و در زمان قطع دارو (برای ارزیابی دائمی بودن بیماری)، بدون خطر صدمه به سیستم عصبی مرکزی انجام داد.

میزان دوز مصرفی ید رادیواکتیو ( $I^{123}$ ) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود  $25 \mu\text{Ci}$  است که مقدار اشعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار اشعه دریافتی بدن از 2 تا 3 کلیشه رادیوگرافی سینه (Chest X Ray) می‌باشد. اسکن باید توسط تکنسین با تجربه، تجهیزات دقیق و با کمترین مقدار ماده رادیواکتیو انجام گردد.

### اولتراسونوگرافی تیروئید

در موارد بسیاری به‌منظور پیشگیری از رادیاسیون از اولتراسونوگرافی برای اثبات وجود و یا عدم وجود تیروئید در محل و چگونگی ساختمان آن، استفاده می‌شود. اما اولتراسونوگرافی Gray Scale دقتی به مراتب کمتر از اسکن دارد (بخصوص در ارتباط با غده اکتوپیک). امروزه استفاده از Color Doppler Ultrasonography (CDU) به‌عنوان اولین قدم تصویربرداری در بررسی اتیولوژیک بیماری توصیه می‌شود که از دقت بسیار بالایی برخوردار است.

### اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید

آنتی بادی‌های ضد تیروئید (Anti-thyroglobulin ، Anti TSH receptor و Anti-thyroid peroxidase) می‌توانند از جفت رد شده و از بدن مادر به جنین انتقال یابند تعیین غلظت آنتی بادی‌های ضد تیروئید در نوزاد و مادر (که مبتلا به بیماری‌های اتوایمیون تیروئید است) می‌تواند پزشک را به انتقال آنتی بادی‌ها از مادر به جنین و امکان گذرا بودن بیماری در



نوزاد راهنمایی نماید. انجام این آزمایش‌ها فقط در بررسی اتیلوژنیک بیماری ارزشمند است و در اجرای برنامه کشوری، ضرورت ندارد.

### اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد

با اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد می‌توان به میزان ید دریافتی توسط نوزاد و تا حدودی به وضعیت ید در مادر پی برد. کمبود و یا اضافه بودن ید در مادر می‌تواند منجر به شیوع کم کاری تیروئید در نوزاد شود. انجام این آزمایش‌ها فقط در بررسی اتیلوژنیک بیماری ارزشمند است و در اجرای برنامه کشوری ضرورت ندارد.

### انجام شنوایی‌سنجی

در بعضی از کشورها انجام غربالگری کم‌شنوایی یک قسمت از برنامه غربالگری نوزادان است. در مواردی که Dyshormonogenesis وجود دارد، انجام شنوایی‌سنجی توصیه می‌شود. در صورت سابقه خانوادگی سندرم پندرد انجام آزمون شنوایی‌سنجی در سنین 4 تا 8 هفته و تکرار آن در سن سه ماهگی ضرورت دارد. در موارد دیگر، در صورت امکان، انجام شنوایی‌سنجی سودمند خواهد بود.

در کشور ما که برنامه کشوری برای غربالگری شنوایی نوزادان وجود ندارد (در بعضی از استان‌ها، بطور محدود، غربالگری شنوایی انجام می‌شود اما پوشش بالایی ندارد)، توجه بالینی به شنوایی آنان از اهمیت زیادی برخوردار است و در صورت شک به اختلال، باید بررسی‌های لازم به عمل آید. در مواردی، وجود کم کاری تیروئید بخشی از یک سندرم است که شناسایی به موقع آن می‌تواند در کیفیت زندگی بیمار نقش بسزایی داشته باشد.

### انجام مشاوره‌های لازم

با توجه به این که بیماران مبتلا به CH شانس بالایی برای شیوع دیگر آنومالی‌های جنینی (بخصوص مشکلات قلبی، کلیوی و دندان) دارند لذا توصیه می‌شود که این بیماران از این نظر مورد بررسی قرارگیرند. در بعضی از کودکان مبتلا ممکن است به مشاوره‌های دیگری نیاز باشد که بر حسب نیاز باید انجام گردند.

## درمان

هورمون تیروئید نقش بسیار مهمی در تمام مراحل تکاملی سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند. بسیاری از فرآیندهای نمو مغزی حتی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به‌طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید، حداقل، تا 3 سالگی مورد نیاز است. به‌همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروئید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود.

بدین ترتیب شروع درمان سریع از شیوع صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم‌کاری تیروئید جلوگیری می‌کند. شروع درمان تا حدود دو تا سه هفته پس از تولد ایده‌آل می‌باشد. اما مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که اگر درمان در هفته‌های اول تولد شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود.

در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم‌کاری تیروئید، باید در سریع‌ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند.

موفقیت در پیشگیری از عوارض جدی و غیرقابل بازگشت بیماری کم‌کاری تیروئید به دو عامل

"زمان شروع درمان" و "کیفیت کنترل متابولیک بیماری"

بستگی دارد.

### اهداف اصلی درمان

هدف از درمان دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب در اسرع وقت و پیشگیری از عوارض بیماری است و درمان در اتیولوژی مختلف یکسان می‌باشد. هدف درمان عبارتست از:

ü نرمال کردن غلظت سرمی T4 در مدت 2 هفته

ü نرمال کردن غلظت سرمی TSH در مدت یک ماه

درمان انتخابی در بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان، قرص لووتیروکسین است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی‌شوند. گرچه بیشترین فرم فعال هورمون تیروئید T3 است، اما بیشترین T3 مورد استفاده مغز از تبدیل T4 به T3 (در مغز) بدست می‌آید، به همین دلیل استفاده از T3 مفید نیست.

درمان باید در اسرع وقت و توسط اولین پزشک در دسترس (اعم از عمومی، متخصص اطفال، غدد و داخلی) شروع شود. چنانچه پزشک شروع کننده درمان، فوکل پوینت برنامه نباشد، باید به طور غیرفوری نوزاد توسط فوکل پوینت برنامه (در شهرستان) ویزیت شده و درمان ارزیابی گردد. سپس ادامه درمان، در صورت عدم دسترسی مطلوب به فوکل پوینت، می‌تواند توسط پزشک عمومی، متخصص کودکان و نوزادان ادامه یابد.

نکته مهم: لازم است که کلیه پزشکان عمومی شماره تماس فوکال پوینت شهرستانی برنامه را داشته باشند که در صورت لزوم، به طور تلفنی در ارتباط با درمان بیمار، مشاوره نمایند.

با انتخاب دوز مناسب دارو، انتظار می‌رود که در مدت 2 هفته غلظت T4 به بیش از  $10 \mu\text{g/dl}$  افزایش یابد، اما غلظت TSH تا یک ماه پس از شروع درمان طبیعی خواهد شد.

#### دوز لووتیروکسین

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین  $10-15 \mu\text{g/kg/day}$  است. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 دارند (کمتر یا مساوی  $5 \mu\text{g/dl}$ )، با دوز  $50 \mu\text{g/day}$  شروع کرد. جدول شماره 9 دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین را در سنین مختلف نشان می‌دهد.

عدم افزایش غلظت T4 پس از دو هفته از شروع درمان و یا تغییر دوز دارو و یا عدم کاهش سطح TSH بیانگر عدم دریافت مقدار کافی قرص لووتیروکسین است. در این حالت باید به عواملی چون عدم همکاری یا عدم آگاهی کافی والدین نوزاد بیمار در دادن دارو به نوزاد، کافی نبودن دوز دارو و مصرف کردن شیرهای حاوی ترکیبات سویا و یا داروهای دیگر که با جذب لووتیروکسین تداخل دارند، و یا روش غلط مصرف دارو توجه داشت.

جدول 10: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف		
سن	دوزاز قرص L-T4 ( $\mu\text{g/d}$ )	دوزاز قرص L-T4 ( $\mu\text{g/kg/d}$ )
0-6 ماه	37-50	10-15
6-12 ماه	50-75	6-8
1-5 سال	75-100	5-6

#### تعدیل دوز لووتیروکسین

در اغلب نوزادان تحت درمان، با افزایش سن، دوز دارو افزایش می‌یابد. تعدیل دوز دارو باید به صورت جزئی (Minor Adjustment) انجام گیرد. بهترین راهنما برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی T4 و TSH نوزاد و یا شیرخوار مبتلا است. این امر با افزایش و یا کاهش  $12-13 \mu\text{g}$  به دوز روزانه میسر خواهد بود.

به دلیل این که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش‌بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T4 (یا در صورت امکان free T4) بعد از شروع درمان تا زمان نرمال شدن غلظت TSH و T4 به طور مستمر، مطابق دستورالعمل کشوری، اندازه‌گیری شود.

مقادیر طبیعی و مناسب آزمایشات در شیرخواران و کودکان باید بر اساس سن تعیین گردد و با مقادیر بزرگسالان متفاوت است.

دوز قرص لووتیروکسین باید با توجه به غلظت T4 و یا Free T4، علائم بالینی و غلظت TSH تعدیل گردد. اما مهم‌ترین فاکتور تعدیل دوز قرص، غلظت T4 است. در بعضی موارد علیرغم مناسب بودن غلظت T4، غلظت TSH به حد دلخواه نمی‌رسد، در این موارد توجه به غلظت T4 اهمیت دارد.

**تذکر مهم:** در بیمارانی که دارو را به‌درستی مصرف نمی‌کنند، ممکن است 2-3 روز قبل از آزمایش قرص لووتیروکسین را به مقدار زیاد مصرف شود که این امر منجر به غلظت سرمی بالای T4 و TSH خواهد شد.


در صورتی که نشانه‌های بالینی کم‌کاری تیروئید ظاهر گردد یا غلظت‌های هورمون‌های سرم در محدوده نرمال قرار نگیرد، تعدیل دوزها و آزمایشات مکرر، بیش از آنچه ذکر شده لازم است.


محدوده نرمال آزمایش‌های هورمونی بستگی به کیت مورد استفاده آزمایشگاه دارد. در مدت درمان باید غلظت سرمی T4 و یا Free T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال (The Upper Half of The Reference Range) نگاه داشته شود. همچنین، غلظت سرمی TSH باید در نیمه پایینی محدوده نرمال (The Lower Half of The Reference Range) قرار گیرد. بهترین محدوده غلظت TSH، در شیرخواران کمتر از 3 سال، 0/5-2 mU/L است.


مطالعات نشان داده‌اند بیمارانی (با سن بیش از 6 ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، 4 بار و یا بیشتر آزمایش TSH بیش از 5 mU/L داشته‌اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده‌اند.

#### روش مصرف قرص لووتیروکسین

رعایت نکات زیر به منظور ثبات در جذب لووتیروکسین و در نتیجه دستیابی به کنترل مطلوب ضرورت دارد.

روش چک کردن تاریخ انقضای دارو به والدین آموزش داده شود. 

دارو باید بر اساس شرایط درج شده در بروشور نگهداری شده و نباید در حرارت بالا و در معرض نور خورشید قرار گیرد. 

یک بار در روز حداقل 30 دقیقه قبل از تغذیه به بیمار خوراندن شود. مصرف هم‌زمان قرص لووتیروکسین با شیر مادر بلامانع است. 

- قرص‌ها را می‌توان خرد کرده و در شیر مادر و یا آب حل نمود.
- حل کردن قرص و نگاه داشتن آن برای روزهای دیگر اصلاً توصیه نمی‌شود.
- قرص‌های لووتیروکسین را نباید با شیرخشک‌های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن‌دار به شیرخوار خورد، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.
- مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف ترکیبات کلسیم‌دار حداقل 4 ساعت فاصله داشته باشد.
- مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف داروهای آهن‌دار 1-2 ساعت فاصله داشته باشد.
- در صورت استفراغ شیرخوار (در کمتر از نیم ساعت از مصرف دارو) می‌بایست مجدداً دارو به وی خوراند شود.

#### علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)

درمان بیش از حد می‌تواند علائم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته‌هایی که پیشنهادکننده تیروتوکسیکوز هستند را بوجود آورد. دوزهای بیش از حد، در مدت زمان طولانی، ممکن است باعث Craniosynostosis، افزایش بیش از حد سن استخوانی و مسائل خلقی-سرشتی گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد همراه با دیگر نشانه‌های تیروتوکسیکوز ممکن است ناشی از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد و باید به‌وسیله اندازه‌گیری سطح سرمی TSH و free T4 آن را مورد ارزیابی قرار داد.

#### غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T4، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی‌یابد و بالا می‌ماند، که می‌تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می‌آید) رخ می‌دهد باشد.

غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است. این وضعیت معمولاً با افزایش سن برطرف می‌شود. در این موارد باید از بیشترین دوز ممکن لووتیروکسین استفاده کرد و باید بیمار را از نظر بالینی در شرایط Eutryoid نگاه داشت و به‌علاوه، والدین را در ارتباط با وجود علائم توکسیسیته (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی‌قراری، کاهش وزن و ...) آگاه ساخت.

#### آموزش والدین

آموزش دادن به والدین نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید از ارکان مهم مراقبت درست و موثر در بیماران است. آموزش حضوری و آرایه "کتابچه آموزشی ویژه والدین" به والدین ضروری است.

آموزش والدین نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید، رکن اساسی موفقیت در درمان بیمار است.

### مراقبت و پیگیری بیماران

ویزیت بیماران باید به طور منظم و مستمر شامل ارزیابی رشد و نمو و انجام آزمایش های T4 یا (Free T4) و TSH در سه سال اول زندگی انجام شود. در هر ویزیت باید والدین به رعایت توصیه های موجود در کتابچه آموزشی تشویق شوند. به دلیل شانس بالای مبتلایان به CH برای شیوع ناهنجاری های مادرزادی خارج تیروئیدی بخصوص مشکلات قلبی- عروقی، شنوایی، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)، گلوکوما انجام بررسی های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

### ویزیت های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

دستورالعمل کشوری انجام آزمایش های هورمونی تیروئید و ویزیت مبتلایان به بیماری کم کاری تیروئید توسط پزشک معالج، در ایران، به شرح زیر است:

- 2 تا 4 هفته بعد از شروع درمان
- هر 2 ماه در طول 6 ماه اول زندگی
- هر 3 ماه بین سنین 6 تا 36 ماهگی
- هر 3-6 ماه از 36 ماهگی به بعد (در صورت دایمی بودن بیماری)

تذکر مهم: در موارد عدم دستیابی به اهداف درمانی، فاصله انجام آزمایش ها و ویزیت ها کمتر شده و پس از دستیابی به اهداف درمانی می توان از دستورالعمل بالا پیروی کرد. 2-4 هفته پس از تغییر دوز قرص لووتیروکسین، آزمایش هورمونی انجام شده و بیمار توسط پزشک معالج ویزیت شود.

### بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان

درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان، منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد.

### اندازه گیری قد و وزن

در هر ویزیت باید کلیه شاخص های رشد و تکامل در بیمار چک شود و بخصوص قد و وزن اندازه گیری شده و در کارت مراقبت بیمار ثبت گردد. وجود هر گونه اختلال در شاخص ها باید به طور جدی پی گیری گردد.

در صورت طبیعی بودن رادیوگرافی استخوان‌ها، تکرار آن مورد نیاز نیست. اما در مواردی که عقب‌ماندگی در سن استخوانی وجود داشته است، انجام آن در فواصل معین (بسته به نظر پزشک معالج) برای ارزیابی ضروری است.

### بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم‌کاری تیروئید در بیماران تحت درمان

در بعضی از بیماران در مدت درمان و احتمالاً با بررسی‌های اتیولوژیک گذرا و یا دائمی بودن بیماری ثابت شده و نیازی به این ارزیابی وجود ندارد، اما در بیمارانی که هنوز این تفکیک صورت نگرفته است، بعد از سه سالگی، می‌توان از دو روش زیر استفاده کرد:

- 1) قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از 4 هفته
  - در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم‌کاری دائمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
  - در صورت طبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم‌کاری گذرای تیروئید بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد. (منطقی است که حتی در مورد دوم نیز تا سال‌ها کودک تحت نظر بوده و ارزیابی بالینی و در صورت لزوم ارزیابی آزمایشگاهی شود).

- 2) کاهش دوز قرص لووتیروکسین به نصف دوز مصرفی و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از 4 هفته

- در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم‌کاری دائمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
- اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم‌کاری تیروئید دائمی نیست و می‌توان دارو را قطع کرده و 4 هفته بعد غلظت TSH و T4 را اندازه‌گیری نمود.

### اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً تحت درمان بوده‌اند

در شیرخوارانی که با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تحت درمان قرار گرفته و سپس پزشک معالج درمان را در آنها قطع کرده‌است (بعد از 3 سال درمان و یا کمتر)، باید آزمایشات هورمونی عملکرد تیروئید (T4 و یا free T4 و TSH) انجام شده و شیرخوار از نظر شیوع مجدد علائم بیماری و روند پیشرفت رشد و نمو، به دقت، مورد ارزیابی قرارگیرد. ویژگی‌ها بر اساس تقویم زمانی زیر توصیه می‌شود:

4 هفته بعد از قطع دارو

2-3 ماه بعد از قطع دارو

هر سال بعد از قطع دارو {تا 5 سالگی (در مبتلایان به سندرم داون تا 10 سالگی)}

**تذکر:** غلظت سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) اندازه‌گیری شود.

### پیش‌آگهی

همان‌طور که قبلاً هم ذکر شد، درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد و رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، معمولاً با درمان زودهنگام و کافی طبیعی خواهد شد و نوزادان با تأخیر سن استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، نیز در 1-2 سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت. اما در بعضی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته‌اند، در صورتی که درمان در ماه دوم تولد شروع شود، ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کمتر از نرمال خواهد بود. شانس شیوع ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کمتر از نرمال در صورت شروع درمان با دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین و یا در بیمارانی که درمان با تأخیر شروع شده است، مشاهده می‌شود.

علیرغم این که در 80% بیمارانی که در 3 ماه اول تولد تحت درمان مناسب قرار می‌گیرند IQ از 85 نمره بالاتر است، اما احتمال شیوع اختلالات Psychomotor خفیفی در فعالیتهای حرکتی-تعدالی و حرکات ظریف، اختلال در یادگیری و همچنین اختلالات رفتاری وجود دارد.

هر چه درمان زودتر شروع شده و هر چه اهداف درمانی سریع‌تر محقق شوند،

بیمار پیش‌آگهی بهتری خواهد داشت.

### ارزیابی ضریب هوشی بیماران



بهترین ضریب هوشی زمانی حاصل می شود که درمان در نوزاد بیمار در اسرع وقت شروع گردد و کنترل متابولیک مناسب در تمام مدت درمان پایدار باشد و این امر فقط با اجرای کامل و بر اساس دستورالعمل برنامه غربالگری نوزادان امکان پذیر است.

ارزیابی ضریب هوشی در گروه بیماران تحت درمان قرار گرفته و مقایسه آن با گروه کنترل (یکسان سازی شده بر اساس سن، جنس و سطح اجتماعی) در ابتدای 4 سالگی نشان داد که درمان موفق بوده است و هیچ کدام از بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی نشده اند.

در صورت امکان، انجام آزمون های مناسب (گودیناف و مازهای پروتئوس) برای بیماران تحت درمان در سن 4 سالگی و بیشتر توصیه می شود.

### وظایف پزشک معالج

ü تشخیص بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری

ü شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری و در اسرع وقت

ü ویزیت منظم و مستمر بیماران بر اساس دستورالعمل کشوری و در مواردی که لازم است در فواصل زمانی کمتر

ü آموزش والدین نوزاد بیمار

ü بررسی رشد و تکامل شیرخوار در هر ویزیت

ü تکمیل کارت مراقبت بیمار به دقت در هر ویزیت

ü ارتباط مستمر با فوکل پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکل پوینت برنامه نیست)

ü ارتباط مستمر با کارشناس برنامه

ü همکاری در اجرای پروژه های تحقیقاتی

ü همکاری و شرکت در برگزاری دوره های بازآموزی

## مسائل قانونی

عدم انجام غربالگری نوزادان توسط والدین غیرقانونی نبوده و انجام آن نیز هنوز اجباری نشده است، اما آموزش همگانی و مادران باردار باید به صورتی باشد که والدین به این امر مبادرت نمایند.

مستندسازی اطلاعات زیر در ارتباط با تشخیص و درمان مبتلایان، برای پاسخگویی در صورت شکایت احتمالی والدین، ضرورت دارد:

- ◆ نگهداری نمونه‌های غربالگری (نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر) حداقل تا مدت 10 سال در فریزر 0-70 درجه
- ◆ کپی از گزارش رادیوگرافی از زانوهای نوزاد بیمار و ضبط در پرونده وی
- ◆ نگهداری فرم شماره 4: مراقبت بیماران (حاوی کلیه اطلاعات مربوط به تشخیص، درمان بیماران و چگونگی کنترل متابولیک بیمار در مدت درمان) تا حداقل 10 سال بعد از پایان درمان



تصویر شماره 19: شیرخوار سالم

## منابع

- 1) Ali Mohammadzadeh KH, Yarahmadi SH, Tabibi SJ, Nasiripour A A. Rate of saving health in program of screening for congenital hypothyroidism (CH) in Iran. Scientific Research and Essays Vol. 2011; 6 (8): 1873-1876.
- 2) American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. 2007. Available from: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304).
- 3) Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, Suwa S, Yamagami Y. Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal hypothyroidism screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid stimulating hormone and thyroxine. Acta Paediatr. 2002; 91: 172-177.
- 4) Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. Eur J Endocrinol. 2007; 156 (5): 511-519.
- 5) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13 (1): 3-126.
- 6) Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE: Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? Horm Res. 2004; 61 (5): 228-233.
- 7) Bongers Schokking JJ, de Muinck Keizer-Scharma SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2005; 147 (6): 768-774.
- 8) Braverman LE, Pearce EN, He X, Pino S, Seeley M, Beck B, et al. Effects of Six Months of Daily Low-Dose Perchlorate Exposure on Thyroid Function in Healthy Volunteers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91 (7): 2721-2724.
- 9) Brown RS and Demmer LA: The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87 (9): 4069-4071.
- 10) Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77 (4): 1005-1008.
- 11) Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal Hyperthyrotropinemia. J Clinical Endocrinol Metab. 2002; 87: 3209-3214.

- 12) Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, Yeste D. Thyroid function in seventy five healthy preterm infants thirty to thirty five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid*. 2004; 14: 435-442.
- 13) Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003; 111: 1055-1060.
- 14) Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J: Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2000; 343 (6): 441-442.
- 15) Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (5): 2009-2014.
- 16) Chou YU, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early treated congenital hypothyroidism. *J Child Neurol*. 2002; 17: 510-514.
- 17) Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet*. 1998; 19 (4): 399-401.
- 18) Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16:375-378.
- 19) Corvillain B, van Sande J, Dumont JE, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. *Clin Endocrinol*. 2001; 55(2): 143-158.
- 20) de Zegher F, Van hole C, Van den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Properties of thyroid stimulating hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1994; 79 (2): 576-581.
- 21) Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2002; 29( Suppl 2):S404-S416.
- 22) Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res*. 1997; 48 (2): 51-61.
- 23) Delange FM, Dunn JT. Iodine Insufficiency. In Braverman LE, Utiger RD (eds), *The Thyroid*, 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2005; pp: 264-288.
- 24) Delavari AR, Yarahmadi SH, Birjandi R, Mahdavi AR, Nourouzi Nejad A, Dini M. (2006). Cost-benefit Analysis of the Neonatal Screening program implementation for CH *Int J Endocrinol Metab*, vol.4, pp.84-87.

- 25) Delbert A and Fisher MD, Disorders of the thyroid in the newborn and infant,(chapter 6). in Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. Third edition. Saunders, Elsevier; 2008; p: 198-211.
- 26) den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. 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: 142-145.
- 27) Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost- benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketunuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis.* 1991; 14 (4): 633-639.
- 28) Dussault GH and Fisher DA. Thyroid Function in Mothers. *Obstetrics & Gynecology.* 1999; 93 (1): 15-20.
- 29) Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (8): 2722-2727.
- 30) Fisher DA. 1998. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinaemia of prematurity. *Clin Perinatal.* 1998; 25 (4): 999-1014, viii.
- 31) Gao XY, Jing XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994; 331 (26):1739-1744.
- 32) Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62 (4): 444-448.
- 33) Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.*1990; 117 (2 Pt 1): 211-219.
- 34) Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced Thyroid disorders. *Drug Safety.* 1995; 13: 46-55.
- 35) Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000; 10 (10): 871-887.
- 36) Gons MH, Kok JH, Tegelaers WH, de Vijlder JJ. Concentration of plasma thyroglobulin and urinary excretion of iodinated material in the diagnosis of thyroid disorders in congenital hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983; 104 (1): 27-34.
- 37) Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011; 96 (4): 374-379.

- 38) Gu X, Wang J, Ye J, Cheng X. A cost – benefit evaluation of neonatal screening for phenylketunuria and congenital hypothyroidism. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2000; 3 (4): 149-149.
- 39) Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid*. 2009; 19 (8): 869-879.
- 40) Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338–343.
- 41) Harada S. Care continuity for patients with congenital hypothyroidism during transition from childhood to adulthood. *Nippon Rinsho*. 2010; 68 (1): 127-130.
- 42) Harris KB and Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007; 91 (3): 268-277.
- 43) Hashemipoor M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Hagighi S, et al. Pervallence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20000 neonates. *Horm Res* 2004; 62 (2): 79-83.
- 44) Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghghi S, Hosseini M, et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J*. 2007; 28 (10):1582-6.
- 45) Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009; 16 (1):11-6.
- 46) Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid*. 2008; 18 (1): 67-76.
- 47) Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*. 2000; 343 (3): 185-189.
- 48) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyahira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and non-elevated thyroid-stimulating hormone screening concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics* .1998; 132 (1): 70-74.
- 49) International Atomic Energy Agency (IAEA). *Screening of Newborn for Congenital Hypothyroidism: guidance for developing programs*. 2005: Vienna.
- 50) Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr*. 2008; 75 (4): 363-367.

- 51) Jaruratanasirikul S, Sangsupawanich P, Koranantakul O, Chanvitan P, Ruaengrairatanaroj P, Sriplung H, et al. Maternal iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone concentration: a community survey in Songkhla, southern Thailand. *Public Health Nutr.* 2009; 12 (12): 2279-2284.
- 52) Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Irn J Med Sci* 1992; 17:78-80.
- 53) Kasaltkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinaemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behavioral Physiol.* 2006; 36 (6): 619-24.
- 54) Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006; 118 (3): 1304-12.
- 55) Kayton A. Newborn screening: a literature review. *Neonatal Network.* 2007; 26 (2): 85–95.
- 56) Kışlal F, Cetinkaya S, Dilmen U, Yaşar H, Teziç T. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int.* 2010; 52 (5): 762-8.
- 57) Klein AH, Agustin AV, Foley TP Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet.* 1974; 2: 77–9.
- 58) Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Grueters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropenemia: normal thyroid function and physical development at ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1996; 81 (4): 1563-1567.
- 59) Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *RevEndocr MetabDisord* .2000; 1 (1-2): 109-121.
- 60) Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid.* 2005; 15: 787-798.
- 61) Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009; 154 (2): 263-266.
- 62) Laberge C. Cost-benefit evaluation of neonatal thyroid screening: The Quebec Experience 1973-1982. In: Dussault JH, Walker P, editors, *Congenital Hypothyroidism.* New York: Dekker; 1983. pp; 209-216.
- 63) LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid.* 1999; 9 (7): 735-740.



- 64) LaFranchi. Thyroid Development and Physiology (Chapter 564), Section 2- Disorders of the thyroid gland, in Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders, Elsevier; 2007. p: 2316-2317.
- 65) Larson C, Hermos R, Delancy A, Dalcy D, Mitchcil M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2003; 143: 587-591.
- 66) Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48 (2): 201-207.
- 67) Layde PE, Von Allmen SD, Oakely GP. Congenital hypothyroidism control programs, A cost-benefit analysis. JAMA. 1979; 24 (1): 2290-2292.
- 68) Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfon Z, Sack J: Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr. 1997; 131 (3): 434-439.
- 69) Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. J Perinatol. 2004; 24 (6): 397-399.
- 70) Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow-up. BMJ. 1996; 312: 1132-1133.
- 71) McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (12):6361-6363.
- 72) Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). European Journal of Endocrinology. 2005; 153: 765–773.
- 73) Mihçi E, Akçurin G, Eren E, Kardelen F, Akçurin S, Keser I, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. Anadolu Kardiyol Derg. 2010; 10 (5): 440-445.
- 74) Mirabella G, Feig D, Astzalos E, Perlman K, Rovet JF. The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economics on infant cognitive abilities. J pediatric Endocrinol Metab. 2000; 13: 191-194.
- 75) Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, 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: 2824-2831.



- 76) Nagayama J, Kohno H, Kunisue T, Kataoka K, Shimomura H, Tanabe S, et al. Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. *Chemosphere*. 2007; 68 (5): 972-976.
- 77) Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J*. 1991; 67 (788): 553-556.
- 78) Nor Azlin MI, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA, et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30 (7): 675-678.
- 79) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patient with congenital hypothyroidism caused by thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5145-5149.
- 80) Olateju TO, Vanderpump MP: Thyroid Hormone Resistance. *Ann Clin Biochem*. 2006; 43: 431-440.
- 81) Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (2): 557-562.
- 82) Ordoorkhani A, Hedayati M, P Mirmiran P, Ainy E and Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand: an interim report on descriptive and etiologic findings, 1998-2001 *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2004; 6 (2) :107-113.
- 83) Ordoorkhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediat Endocrinol Metab*. 2004; 17 (9):1201-9.
- 84) Ordoorkhani A, Padyab M, Goldasteh A, Mirmiran P, Richter J, Azizi F. Seasonal variation of neonatal transient hyperthyrotropinemia in Tehran province, 1998-2005. *Chronobiol Int*. 2010; 27(9-10):1854-69.
- 85) Ordoorkhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31 (1): 29-34.
- 86) Osborn DA, Hunt R, Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005945. DOI: 10.1002/14651858.CD005945.pub2.

- 87) Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH, et al. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1995; 127 (2): 275-277.
- 88) Parazzini M, Ravazzani P, Medagliani S, Weber G, Fornara C, Tognola G, Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hear Res*. 2002; 166 (1-2): 136-142.
- 89) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005; 42 (5): 379-89.
- 90) Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld F, et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*. 2010; 125; S54-S63.
- 91) Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pediatr*. 2003; 92: 339-345.
- 92) Pollitt RJ, Green A, McCabe, CJ, Biith A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess*. 1997; 1 (7): i-iv, 1-202.
- 93) Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SE. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. *Pediatrics*. 2010; 125 (2): pp: e286-e294.
- 94) Rastogi MV and LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5: 17 doi:10.1186/1750-1172-5-17. Available from: <http://www.ojrd.com>.
- 95) Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010, Article ID 940980.
- 96) Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E, Phoa KH. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010; 137 (5): 584.e1-9; discussion 584-585.
- 97) Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health*. 1997; 87 (10): 1693-1697.
- 98) Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334: 821-827.

- 99) Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet.* 1997; 71(1): 29-32.
- 100) Rose SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* Official journal of the American Academy of Pediatrics. 2006; 2289-2303.
- 101) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatric Drugs.* 2003; 5 (3): 141-149.
- 102) Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98 (7): 4221-4226.
- 103) Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 377-383.
- 104) Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002; 12 (1):45-52.
- 105) Santini F, Chiovata L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (2): 493-498.
- 106) Simpser T and Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. *J Clin Res Ped Endo.* 2010; 2 (3): 95-99.
- 107) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol.* 2005; 18 (5): 453-461.
- 108) Sutan-Assin M. Developmental and behavioral disorders in children with congenital hypothyroidism. *Paediatr Indones.* 1990; 30 (3-4): 125-132.
- 109) Suzuki S, Shigematsu S, Inaba H, Takei M, Takeda T, Komatsu M. Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. *Endocrine.* 2011; (3):366-71.
- 110) Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transient hypothyroxinaemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int.* 2010; 53 (4):463-7.

- 111) Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003; 122A (3): 269-73
- 112) Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2007; 161 (8): 767-72.
- 113) Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* .1999; 38 (2): 113-115.
- 114) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central region. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (6): 3350-3359.
- 115) van Wassenauer, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatric Research*. 1997; 42: 604-609.
- 116) Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster T, Demmer L, et al. Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress. *JAMA*. 2003; 290 (19):2564-2572.
- 117) Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*. 2000; 62 (1): 36-41.
- 118) Wilson JMG and Jungner F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*. 1968; No.34: WHO. Geneva.
- 119) Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacological Reviews*. 1998; 50 (1): 89-105.
- 120) World Health Organization. Scientific Group on screening for inborn errors of metabolism, Screening for inborn errors of metabolism, WHO. Technical. Report Series 401, Geneva; 1968: 1-57.
- 121) World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
- 122) Yang RL, Zhou XL, Chen XX, Xu YH, Mao HQ, Shi YH, Zhao ZY. Observation time for drug administration and withdrawal in the treatment of children with congenital hypothyroidism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36 (5): 493-497.

- 123) Yan-Hong Gu, Tadaaki Kato, Shohei Harada, Hiroaki Inomata, Tomohiro Saito, Kikumaro Aoki. Seasonality in the Incidence of Congenital Hypothyroidism in Japan: Gender-Specific Patterns and Correlation with Temperature. *Thyroid*. 2007; 17 (9): 869-874.
- 124) Yarahmadi SH, Alimohammadzadeh KH, Tabibi SJ, Maleki MR. Presenting Mathematical method of cost benefit calculation of screening for congenital hypothyroidism in Iran. *International Mathematical Forum*. 2011; 6 (14): 681-697.
- 125) Zamproni I, Grasberger H, Cortinovic F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (2): 605-610.
- 126) Zoeller TR, Dowling AL, Herzing CT, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid hormone, brain development and the environment. *Environ Health Perspec*. 2002; 110 (suppl 3): 355-361.
- 127) Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan SH, Hanukoglu A, Hershkovitz E, Pinhas-Hamiel O, et al. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. *Clinical Endocrinology*, 2010; 72 (2): 264–271.

## خود آزمایی

- 1- نوزادی 20 روزه فول ترم با آزمایش سرمی  $TSH=70$  مراجعه نموده است: تشخیص و اقدام بعدی چیست؟
- الف: نوزاد بیمار نیست.
- ب: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان مرکزی بوده و نیاز به درمان جایگزینی با لووتیروکسین دارد.
- ج: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان اولیه بوده و نیاز به درمان جایگزینی با لووتیروکسین دارد.
- د: علت افزایش TSH در این نوزاد فیزیولوژیک است.
- 2- مقدار مطلوب آزمایش‌های هورمونی یک شیرخوار مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان چقدر است؟
- الف: غلظت‌های باید در محدود طبیعی کیت آزمایشگاهی آزمایش مورد نظر باشد.
- ب: غلظت سرمی T4 برابر با 16 – 10 و غلظت سرمی TSH برابر با 2-0/5 مطلوب است.
- ج: باید غلظت سرمی T4 در نیمه پایینی محدوده طبیعی و غلظت سرمی TSH در نیمه بالایی محدوده طبیعی باشد.
- د: غلظت سرمی T3 نقش بسزایی در تعیین دوز دارو در درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان دارد.
- 3- نوزادی در سن 20 روزگی با تشخیص کم کاری تیروئید تحت درمان قرار گرفته است. تاکنون 4 بار غلظت سرمی TSH بیش از 5 داشته است. پیش‌آگهی در این بیمار چگونه است؟
- الف: غلظت سرمی TSH در پیش‌آگهی تاثیر ندارد.
- ب: خوب
- ج: در پیش‌آگهی این بیمار، غلظت سرمی T4 از غلظت سرمی TSH مهم‌تر است.
- د: بد
- 4- نوزادی 14 روزه با  $TSH=11$  و  $T4=8 \text{ ug/dl}$  به پزشک مراجعه کرده، اما پزشک معتقد است که به دلیل طبیعی بودن غلظت T4 نیازی به درمان وجود ندارد. نظر شما چیست و چه اقدامی را ضروری می‌دانید؟
- الف: آزمایشات این نوزاد کاملاً طبیعی است و نیاز به چک مجدد ندارد.
- ب: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 10، درمان شروع شود.
- ج: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 20، درمان شروع شود.
- د: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 20 و T4 کمتر از 3، درمان شروع شود.
- 5- نوزادی 14 روزه با وزن 1300 گرم  $T4=4 \text{ ug/dl}$  و  $TSH=8 \text{ mu/L}$  با توجه به T4 پائین و TSH بالا پزشک معالج تشخیص کم کاری تیروئید داده و درمان شروع کرده است. نظر شما چیست؟
- الف: نوزاد بیمار بوده و نیاز به درمان دارد.

ب: با توجه به وزن نوزاد غلظت T4 طبیعی است و برای درمان نیز TSH بالای 10 لازم است. تکرار آزمایشات در هفته های 6 و 10 تولد لازم است.

ج: بیمار سالم است و نیاز به تکرار آزمایشات نیز ندارد.

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروئید انجام داد.

6- شیرخوار 1/5 ماهه ای با وزن و قد طبیعی به شما مراجعه کرده تا به حال دو بار آزمایشات تیروئید انجام داده و نتایج

به ترتیب  $T4= 3 \text{ ug/dl}$ ,  $TSH= 1 \text{ mU/L}$  و  $T4= 5 \text{ ug/dl}$ ,  $TSH= 3 \text{ mU/L}$  گزارش شده است. نظر شما در مورد

تشخیص و درمان وی چیست؟

الف: باید آزمایشات T4 و TSH مجدداً تکرار شوند.

ب: باید آزمایشات Free T4 و T3RU انجام شده و در صورت طبیعی بودن، نوزاد مبتلا به کاهش TBG است و درمان

جایگزینی با لووتیروکسین لازم نیست.

ج: باید سریعاً درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شود.

د: هرگونه کمبود غلظت T4، بدون در نظر گرفتن غلظت TSH، قبل از سن 3 ماهگی نیاز به درمان دارد.

7- بیماری هشت ماهه که تحت درمان با یک عدد قرص لووتیروکسین است، دچار تشنج شده و تحت درمان با داروهای

ضد تشنج قرار گرفته است. نظر شما در مورد درمان بیماری کم کاری تیروئید وی چیست؟

الف: باید دوز داروهای ضد تشنج را افزایش داد.

ب: به دلیل تداخل داروهای ضد تشنج و با توجه به سن شیرخوار، می توان دوز لووتیروکسین را کاهش داد.

ج: درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین مورد نیاز است.

د: با توجه به افزایش متابولیسم لووتیروکسین، دوز آن باید اضافه شود.

8- کودکی از سن 28 روزگی با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان بود. در سن 3 سالگی درمان قطع شد. 6

هفته بعد از قطع درمان  $T4=8.5$  و  $TSH=8$  دارد. اقدام بعدی شما چیست؟

الف: می بایست 6 ماه دیگر آزمایشات تیروئید تکرار شده و در صورت افزایش TSH به بیش از 50، درمان شروع شود.

ب: بدون فوت وقت درمان شروع شود.

ج: نیازی به تکرار آزمایشات نیست و کودک سالم بوده و نیازی به درمان ندارد.

د: آزمایشات باید چندین بار به فاصله هر 2 ماه تکرار شوند و در صورت کاهش T4 و یا افزایش TSH درمان مجدداً شروع

شود.

9- مادری به علت ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان است. غلظت سرمی TSH در نوزاد 9 روزه وی برابر با 15

mu/L می باشد. اقدام شما چیست؟

الف: با توجه به مصرف دارو در مادر، آزمایش نوزاد طبیعی است.

ب: باید آزمایش TSH را در طول هفته 2-3 تکرار کرد اگر غلظت بالا بود درمان لازم است.

ج: همه نوزادانی که مادرانشان لووتیروکسین مصرف می کنند نیاز به مصرف دارو لووتیروکسین (حداقل تا 3 ماهگی) دارند.

د: بدلیل عبور آنتی بادی های ضد تیروئیدی مادری از جفت و وارد شدن آنها به بدن جنین و طول عمر کوتاه این آنتی بادی ها،

نباید برای نوزادان مادران مبتلا به کم کاری تیروئید داروی لووتیروکسین تجویز کرد.

10- کدام عبارت زیر نادرست است؟

الف: هورمون تیروکسین برای متابولیسم، رشد و نمو و تکامل عصبی طبیعی ضروری است.

ب: بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در پسران شایع تر است.

ج: عقب ماندگی ذهنی ناشی از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان با انجام غربالگری به هنگام و تشخیص زودرس و درمان

مناسب بیماران قابل پیشگیری است.

د: بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در خاورمیانه شایع تر از اروپا است.



## پاسخنامه

پاسخهای درست خودآزماییها

ج (1)

ب (2)

د (3)

ب (4)

ب (5)

ب (6)

د (7)

د (8)

ب (9)

ب (10)

### روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان در یک نگاه

روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان	
آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص	اقدام
غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> </ul>
غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایشات سرمی 2-3 بار (به فاصله هر 2-4 هفته) تکرار شده و اگر غلظت T4 طبیعی و TSH بالاتراز طبیعی بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> <li>در نوزادان نارس و یا بیمار غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن 2، 6 و 10 هفتگی) انجام شود. در صورت غیرطبیعی بودن، آزمایشات تایید تشخیص وریدی و اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> </ul>
غلظت سرمی TSH برابر با 10mU/L - 6 بعد از سن یک ماهگی	<ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> <li>در ادامه درمان اگر نیاز به استفاده قرص لووتیروکسین نبود، درمان قطع گردد.</li> <li>در صورت عدم شروع درمان، بهتر است تا مدتی (حدود 3 ماه)، بیمار تحت نظر باشد.</li> </ul>
غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH تکرار شوند.</li> <li>بررسی علل غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH در نوزادان (می‌تواند از علایم ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید مرکزی و یا نارس بودن باشد).</li> <li>انجام آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH، در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG وجود دارد و درمان نیاز نیست.</li> </ul>
افزایش گذرای TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T4) درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> </ul>



فرم های گزارش دهی برنامه

شماره کاغذ فیلتر:		<b>فرم شماره ۱ : نمونه گیری (برنامه کشوری غربالگری نوزادان)</b>	
محل نمونه گیری: مرکز بهداشتی درمانی شهری..... مرکز بهداشتی درمانی روستایی..... پایگاه بهداشتی..... خانه بهداشت..... سایر.....		شبکه بهداشت و درمان شهرستان: مرکز بهداشت شهرستان:	
شماره خانوار:		نمونه گیری: نوبت اول <input type="checkbox"/> نوبت دوم <input type="checkbox"/>	
جنس: دختر <input type="checkbox"/> پسر <input type="checkbox"/>		تاریخ تولد نوزاد: ..... / ..... / ۱۳.....	
نام و نام خانوادگی: نوزاد		پدر	
مادر		آدرس محل سکونت والدین:	
زمان نمونه گیری برحسب سن نوزاد به روز=		آیا نوزاد نیاز به نمونه گیری مجدد دارد؟ <input type="checkbox"/> بلی <input type="checkbox"/> خیر	
نوع بیماری: <input type="checkbox"/> CH <input type="checkbox"/> PKU <input type="checkbox"/> G۶PD <input type="checkbox"/> S.C <input type="checkbox"/> همه موارد <input type="checkbox"/>		شماره تلفن تماس والدین: (۱)	
علت نمونه گیری مجدد: نوزاد نارس <input type="checkbox"/> نوزاد ماکروزوم <input type="checkbox"/> نوزاد با وزن کمتر از ۲۵۰۰ <input type="checkbox"/>		شماره تلفن محل نمونه گیری: (۲)	
دو یا چندقلویی <input type="checkbox"/> بستری در بیمارستان و یا سابقه آن <input type="checkbox"/> سابقه مصرف داروهای خاص <input type="checkbox"/>		نام و نام خانوادگی نمونه گیر:	
تعویض و یا دریافت خون <input type="checkbox"/> TSH=۵-۹/۹ <input type="checkbox"/> نمونه نامناسب <input type="checkbox"/>		شماره تلفن محل نمونه گیری:	
نسبت فامیلی والدین: غیر فامیل <input type="checkbox"/> فامیل درجه ۳ <input type="checkbox"/> فامیل درجه ۴ و بیشتر <input type="checkbox"/>		شماره تلفن ستاد پیگیری بیماریهای شهرستان:	
نوع زایمان: طبیعی <input type="checkbox"/> سزارین <input type="checkbox"/>		تاریخ: ..... / ..... / ۱۳ امضا:	



فرم شماره 3 : گزارش دهی (برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان)

گزارش سال 13

دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی		شبکه بهداشت و درمان شهرستان		مرکز بهداشت شهرستان			مرکز بهداشتی درمانی شهری			مرکز بهداشتی درمانی روستایی			خانه بهداشت		سایر					
ردیف	نام شهرستان / محل نمونه گیری	تعداد نوزادان غربال شده	جنس		زمان انجام نمونه گیری نوبت اول بر حسب سن نوزاد به روز	زمان دریافت نتایج آزمایش غربالگری نوبت اول بر حسب سن نوزاد به روز			نتایج TSH نوبت اول	زمان انجام آزمایش غربالگری نوبت دوم بر حسب سن نوزاد به روز			نتایج TSH نوبت دوم				نتیجه غربالگری	زمان شروع درمان بر حسب سن نوزاد به روز		
			دختر	پسر		$\geq 2$	14-21	$< 3$		$\geq 2$	14-21	$< 13$	$\geq 2$	10-19/9	5-9/9	$< 5$			سالم	بیمار
1																				
2																				
3																				
جمع کل																				
تعداد موارد غربالگری مجدد به تفکیک علت:		.....= (برگشت از آزمایشگاه) نمونه نامناسب		نوزاد نارس =			نوزاد با وزن کمتر از 2500 گرم =			نوزاد با وزن بیش از 4000 گرم =			دو قلو و یا چندقلویی =		سابقه بستری در بیمارستان =		تعویض و یا دریافت خون =		سابقه مصرف داروهای خاص =	
ملاحظات:																				
نام و نام خانوادگی گزارشگر:			تاریخ:			امضا:			نام و نام خانوادگی تایید کننده:			تاریخ:			امضا:					

فرم شماره 4: مراقبت بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان

دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی		شماره خانوار		محل نمونه گیری		مرکز بهداشت شهرستان		شبکه بهداشت و درمان شهرستان	
نام و نام خانوادگی نوزاد: نام پدر:		جنس: دختر / پسر		تاریخ تولد نوزاد: / /		وزن زمان تولد: (گرم)		قد زمان تولد: (سانتی متر)	
زمان انجام غربالگری برحسب سن نوزاد به روز: بار اول: بار دوم:		غلظت TSH اولیه (بر کاغذ فیلتر)=		نسبت فامیلی والدین: درجه 3 و 4 و بیشتر بدون نسبت فامیلی		وجود بیماری های تیروئیدی در فامیل درجه یک: مادر پدر خواهر برادر هیچکدام		ابتلا به آنومالیاها: ندارد ششویی قلبی- عروقی سایر	
نتیجه آزمایش های تایید تشخیص: T4 = Free T4= TSH= T3RU=		سن نوزاد در زمان شروع درمان برحسب روز:		اولین دوز لووتیروکسین تجویز شده:		نتیجه اسکن تیروئید:		نتیجه سونوگرافی تیروئید:	
نام و نام خانوادگی پزشک شروع کننده درمان:		نام و نام خانوادگی مشاور علمی برنامه در شهرستان:		آدرس و شماره تلفن:					
جدول مراقبت بیماران									
نام و نام خانوادگی گزارشگر	نام و نام خانوادگی بیمار	دستورات پزشک و دوز دارو	وزن (kg)	قد (cm)	T4 یا F.T4	TSH	تاریخ	زمان انجام مراقبت	
							13 / /	6 ماه اول زندگی	
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /	از 7 تا 12 ماهگی	
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /	از 13 تا 36 ماهگی	
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /		
							13 / /		
نتیجه نهایی: نوع گذرای بیماری / نوع دائمی بیماری / مهاجرت / قطع آزمایشی (تاریخ قطع درمان) / نا معلوم / مرگ									
ملاحظات:									

## کارت مراقبت بیماران شناسایی شده

### داخل کارت

جدول مراقبت بیماران							
امضا و مهر پزشک	دوز دارو و دستورات پزشک	وزن (kg)	قد (cm)	T4 یا FT4	TSH	تاریخ	زمان ویزیت
						13.../.../...	6 ماه اول زندگی
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	7 تا 12 ماهگی
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	13 تا 36 ماهگی
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	
						13.../.../...	

ادامه درمان در صورت ابتلا به نوع دائمی بیماری کم کاری تیروئید

### خارج کارت

<p style="text-align: center;">به نام خالق هستی</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی</td> </tr> <tr> <td>شماره بیمار:</td> <td>شبکه بهداشت و درمان شهرستان</td> </tr> <tr> <td>محل نمونه گیری:</td> <td>مرکز بهداشت شهرستان</td> </tr> <tr> <td>نوع زایمان: طبیعی</td> <td>سزارین</td> </tr> <tr> <td>نام پدر:</td> <td>نام و نام خانوادگی نوزاد:</td> </tr> <tr> <td>جنس: دختر</td> <td>پسر</td> </tr> <tr> <td>تاریخ تولد نوزاد: 13 / /</td> <td>سن تولد: سانی متر</td> </tr> <tr> <td>وزن زمان تولد: گرم</td> <td>وزن زمان تولد: گرم</td> </tr> <tr> <td colspan="2">زمان انجام غربالگری بر حسب سن نوزاد به روز: بار اول: بار دوم:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">غلظت TSH اولیه (پر کاغذ فیلتر) =</td> </tr> <tr> <td colspan="2">نتیجه آزمایش های تایید تشخیص:</td> </tr> <tr> <td>T4 =</td> <td>Free T4 =</td> </tr> <tr> <td>TSH =</td> <td>T3RU =</td> </tr> <tr> <td colspan="2">سن نوزاد در زمان شروع درمان بر حسب روز:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">اولین دوز لووتیروکسین تجویز شده:</td> </tr> <tr> <td>اسکن: طبیعی</td> <td>غیر طبیعی</td> </tr> <tr> <td>سونوگرافی: طبیعی</td> <td>غیر طبیعی</td> </tr> <tr> <td colspan="2">نام و نام خانوادگی پزشک شروع کننده درمان:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">نام و نام خانوادگی مشاور علمی برنامه در شهرستان:</td> </tr> </table>	دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی		شماره بیمار:	شبکه بهداشت و درمان شهرستان	محل نمونه گیری:	مرکز بهداشت شهرستان	نوع زایمان: طبیعی	سزارین	نام پدر:	نام و نام خانوادگی نوزاد:	جنس: دختر	پسر	تاریخ تولد نوزاد: 13 / /	سن تولد: سانی متر	وزن زمان تولد: گرم	وزن زمان تولد: گرم	زمان انجام غربالگری بر حسب سن نوزاد به روز: بار اول: بار دوم:		غلظت TSH اولیه (پر کاغذ فیلتر) =		نتیجه آزمایش های تایید تشخیص:		T4 =	Free T4 =	TSH =	T3RU =	سن نوزاد در زمان شروع درمان بر حسب روز:		اولین دوز لووتیروکسین تجویز شده:		اسکن: طبیعی	غیر طبیعی	سونوگرافی: طبیعی	غیر طبیعی	نام و نام خانوادگی پزشک شروع کننده درمان:		نام و نام خانوادگی مشاور علمی برنامه در شهرستان:		<p style="text-align: center;">به شما والدین آگاه و دلسوز تبریک می گوئیم</p> <p>که با انجام غربالگری نوزادان و همکاری در درمان فرزند دلبندتان، سلامت را به وی هدیه داده و از بروز عقب ماندگی ذهنی و دیگر عوارض بیماری کم کاری تیروئید در وی پیشگیری می کنید.</p> <p>برای دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب جهت پیشگیری از بروز عقب ماندگی ذهنی و دیگر عوارض بیماری، باید آزمایشات بر اساس جدول زیر انجام شده و فرزندتان توسط پزشک معالج ویزیت گردد.</p> <div style="background-color: #f0e6ff; padding: 5px; text-align: center;"> <p>هر ماه یک بار تا 6 ماهگی 🌟</p> <p>هر 2 ماه یک بار، از 7 ماهگی تا 12 ماهگی 🌟</p> <p>هر 3 ماه یک بار، از 13 تا 36 ماهگی 🌟</p> </div> <p>مهمترین نقش را شما دارید و با پیروی از دستورات پزشک معالج می توانید وظیفه خود را به خوبی انجام داده و شاهد رشد طبیعی و بالندگی و موفقیت فرزند عزیزتان در آینده باشید.</p> <p>این کارت جهت رعایت برنامه زمان بندی ویزیت های بیماران طراحی شده است. لذا در هر بار مراجعه به پزشک، ضمن اینکه وی را در جریان روند درمان و مقدار داروی مصرفی فرزندتان قرار می دهید، از وی درخواست نمایید که کارت مراقبت را تکمیل کند</p>
دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی																																							
شماره بیمار:	شبکه بهداشت و درمان شهرستان																																						
محل نمونه گیری:	مرکز بهداشت شهرستان																																						
نوع زایمان: طبیعی	سزارین																																						
نام پدر:	نام و نام خانوادگی نوزاد:																																						
جنس: دختر	پسر																																						
تاریخ تولد نوزاد: 13 / /	سن تولد: سانی متر																																						
وزن زمان تولد: گرم	وزن زمان تولد: گرم																																						
زمان انجام غربالگری بر حسب سن نوزاد به روز: بار اول: بار دوم:																																							
غلظت TSH اولیه (پر کاغذ فیلتر) =																																							
نتیجه آزمایش های تایید تشخیص:																																							
T4 =	Free T4 =																																						
TSH =	T3RU =																																						
سن نوزاد در زمان شروع درمان بر حسب روز:																																							
اولین دوز لووتیروکسین تجویز شده:																																							
اسکن: طبیعی	غیر طبیعی																																						
سونوگرافی: طبیعی	غیر طبیعی																																						
نام و نام خانوادگی پزشک شروع کننده درمان:																																							
نام و نام خانوادگی مشاور علمی برنامه در شهرستان:																																							
آدرس محل سکونت:																																							
شماره تلفن ثابت:																																							
همراه:																																							
لطفاً در صورت تغییر محل زندگی و یا شماره های تماس، به مرکز نمونه گیری اطلاع دهید.																																							

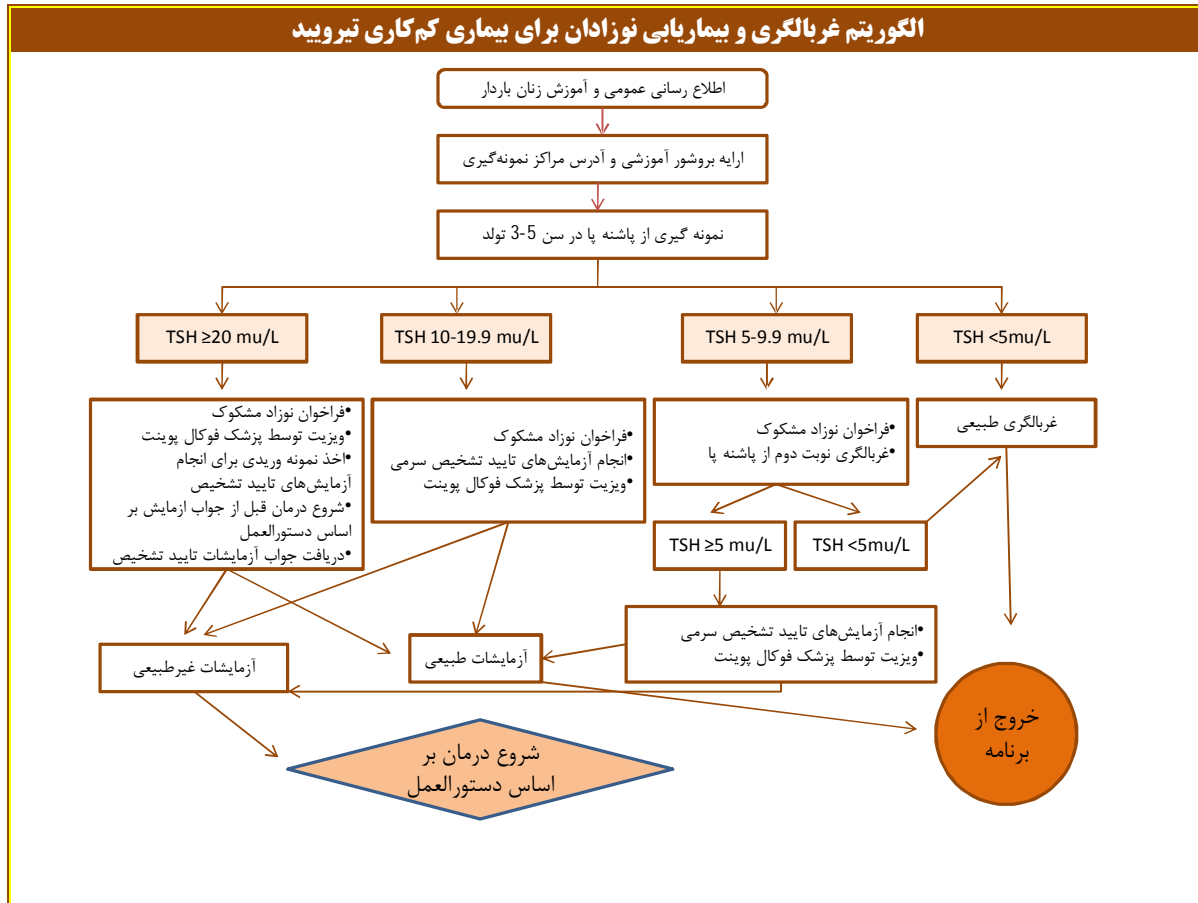


سازمان ملی بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران





## الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان



## الگوریتم تشخیصی بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان

