

بنام خدا

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید

مقدمه:

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم قابل پیشگیری عقب افتادگی ذهنی در نوزادان است. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در اواسط دوران زندگی جنینی شروع به فعالیت کرده و تا زمان تولد ترم تکامل می یابد. در صورت وجود کم کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگانهای مهم از جمله سیستم عصبی مرکزی و اسکلتی ایجاد می شود. اما اغلب نوزادان در بدو تولد کاملاً طبیعی بنظر می رسند. تا قبل از شروع برنامه های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری بدلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه های در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت می گیرد و این موضوع با از دست دادن ضریب هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه می باشد.

پراکندگی بیماری در جهان

اولین برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت بزرگ در سال ۱۹۷۴ در Quebec کانادا و پیتزبورگ انجام شد. تا سال ۱۹۹۹ میلادی، برنامه های غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان بیش از ۱۵۰ میلیون نوزاد را مورد آزمون قرار داده اند و حدود ۴۲۰۰۰ نوزاد هیپوتیروئید شناسایی شده است. در حال حاضر تقریباً تمامی کشورهای صنعتی جهان برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را بطور سیستمیک انجام می دهند. کشورهای در حال توسعه نیز بتدریج غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را در مقیاس های مختلف انجام می دهند. انجام غربالگری نوزادان در هر جامعه ای، علاوه بر شناسایی زودرس نوزادان مبتلا کم کاری و درمان سریع و جلوگیری از بروز عوارض و کاهش آلام خانواده ها، موجب بدست آوردن اطلاعات مهمی در زمینه های اپیدمیولوژی و فیزیوپاتولوژی این بیماری در آن جامعه می شود.

پراکندگی بیماری در ایران

غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید اولین بار در سال ۱۳۶۶ توسط دکتر عزیزی و همکاران به اجرا در آمد که بدلیل کمبود ید در کشور و میزان بالای هیپرتیروتریپنمی و فراخوان نوزادان ، پس از دو سال متوقف شد. مطالعه دیگری هم توسط دکترها کرمی زاده و امیرحکیمی در استان فارس در آغاز برنامه یدرسانی انجام و میزان بروز بیماری ۱ در هر ۱۴۳۳ تولد زنده برآورد شد. دکتر امینی و همکاران در اصفهان نیز در این زمینه تحقیقات مشابه انجام دادند.

با گذشت یک دهه از اولین برنامه غربالگری در کشور و ید رسانی عمومی از سال ۱۳۷۳، انتظار میرفت تا غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با میزان فراخوان قابل قبولی روبرو و اجرای آن عملی باشد. بدین ترتیب، برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان مجدداً از سال ۱۳۷۶ آغاز و گزارشات آن حاکی از میزان فراخوان قابل قبول و قابلیت اجرای آن در هردو نظام مراقبت های اولیه بهداشتی و خارج از آن بود با توجه به پژوهشهای انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، میانگین بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در کشور ۱/۱۰۰۰ تخمین زده شد. شیوع بالای بیماری در کشور و عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع که جز با غربالگری بیماری قابل پیشگیری نمی باشد ، مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را برآن داشت تا برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را در سطح ملی برنامه ریزی نمایند. پیشرفت های علم پزشکی و بویژه علم ژنتیک در سال های اخیر، امکانات متعددی را در زمینه شناسایی علل و مداخله های بموقع جهت پیشگیری از عوارض مختلف بیماری های غیرواگیر بویژه بیماری های غدد و متابولیک در نوزادان بوجود آورده است. در سال های اخیر نیز، مداخله در هر سه سطح پیشگیری (اولیه، ثانویه و ثالثیه) از بیماری های غیرواگیر جزو اولویت های بهداشتی کشور قرار گرفته است. بدین ترتیب ، امید آن میرود که با انجام این برنامه غربالگری در کشور، زیرساخت مناسبی جهت بررسی، شناسایی و درمان هیپوتیروئیدی نوزادان و بدنبال آن برای سایر بیماریهای متابولیک نوزادان ایجاد گردد.

علت پیشگیری و غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان:

۱. قبل از دوران غربالگری سیستماتیک، شیوع هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان که براساس یافته های بالینی کشف می شدند از ۱۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد متغیر بود. بعد از شروع غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان

مشخص گردید که میزان بروز بیماری ۱ در ۴۰۰۰-۳۰۰۰ تولد است که حاکی از میزان بروز بالای بیماری در جهان می باشد.

۲. به دلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه های هیپوتیروئیدی نوزادان در اوایل دوران شیرخوارگی و نوزادی، در اغلب موارد تشخیص بیماری با تأخیر صورت می گیرد.

۳. شناسایی و درمان با تأخیر بیماری با عوارض جبران ناپذیر مغزی بویژه کاهش ضریب هوشی در مبتلایان همراه است.

۴. در صورت شناسایی و درمان بموقع بیماری، که در برنامه های غربالگری کاملاً ممکن بوده است، از عوارض بیماری پیشگیری بعمل می آید.

۵. آزمون های غربالگری در دسترس می باشند و از حساسیت و اختصاصیت بالایی برخوردار هستند.

۶. درمان بیماری براحتی امکان پذیر است و نیاز به اقدامات بیمارستانی و پر هزینه ندارد. درمان هیپوتیروئیدی نوزادان در صورتی که بموقع آغاز شود کاملاً موثر است.

۷. کلیه مطالعات انجام شده در جهان نشان می دهند که غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، ایمن، موثر، و سودمند است. نسبت هزینه به سود این برنامه از ۷ تا ۱۱ به ۱ در جهان و در مطالعه کشوری ۷/۸ به ۱ گزارش شده است.

تعریف اپیدمیولوژیک

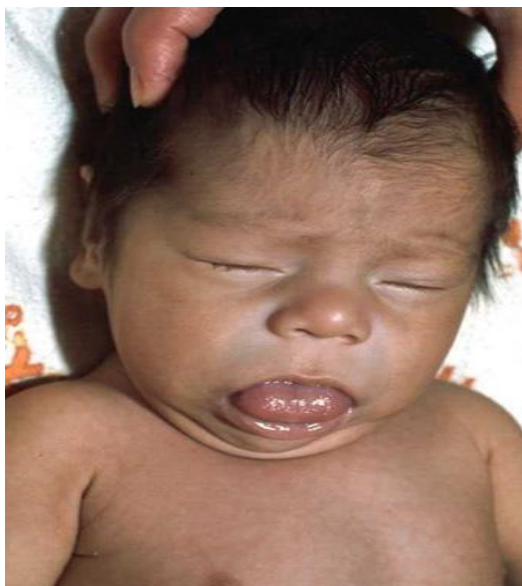
کم کاری مادرزادی تیروئید در نوزادان به دو نوع اولیه (تیروئیدی) و مرکزی (هیپوفیزی، هیپوتالاموسی) دیده میشود. شیوع کم کاری مادرزادی مرکزی بسیار نادر و بین ۱ در ۵۰ هزار تا ۱۵۰ هزار تولد متغیر است. شایع ترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید کمبود ید است. در نواحی با ید کافی، دیس ژنری تیروئید با ۷۵٪ علل شایعترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی است. دیس ژنری تیروئید یک بیماری اسپورادیک است و تنها در ۲٪ موارد انواع فامیلیال آن گزارش شده است دیس هورمونوزن با ۱۰٪ موارد علت بعدی کم کاری مادرزادی تیروئید است.

این اختلال یک بیماری ژنتیکی محسوب می شود و در جوامع سنتی که ازدواج های فامیلی رایج تر است شیوع بیشتری دارد ۱۰٪ موارد کم کاری مادرزادی تیروئید را تشکیل می دهد. این اختلال عبارت است از علائم تشخیصی کم کاری مادرزادی تیروئید در زمان تولد که خود به خود و کامل در عرض چند هفته یا چند ماه از بین می رود در این موارد غلظت سرمی T4 پایین و میزان TSH افزایش یافته است

علائم بالینی بیماری

کم کاری مادرزادی تیروئید معمولاً "کم علامت است و فقط در حدود ۵٪ موارد ابتلاء در روزهای اولیه پس از تولد دارای علائم و نشانه های بالینی هستند. این علائم کم غیر اختصاصی بوده و تشخیص بالینی در روزهای اول بندرت امکان پذیر است. بطوریکه بر اساس یافته های بالینی تنها ۱۰٪ نوزادان در ماه اول، و ۳۵٪ در سه ماهه اول زندگی شناسایی میشوند

تولد بعد از ۴۲ هفته ، وزن تولد بیش از ۴ کیلوگرم، یرقان(زردی) طولانی مدت ، کاهش فعالیت های نوزاد(خیلی آرام)، ادم(ورم) در نوزادان ، کاهش دفعات مدفوع ، مک زدن ضعیف ،فتق نافی ، شیر نخوردن به مقدار کافی ، پوست خشک ،کاهش حرارت بدن ، زبان بزرگ و صدای گریه خشن ، اتساع شکم ، کبودی انگشتان دست و پا ، مشکلات تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان و



معیارهای تشخیص بیماری:

- ۱ - موارد با علائم بالینی مشکوک با استفاده از آزمایشات عملکرد تیروئید و تصویر برداری های تیروئید
 - ۲ - موارد بدون علائم بالینی مشکوک با آزمایشات غربالگری
- تشخیص قطعی کم کاری تیروئید نوزادان از طریق اندازه گیری غلظت های سرمی T4 و TSH داده می شود. استفاده از روشهای تصویر برداری ایزوتوپ و سونوگرافی از تیروئید و..... در صورت امکان اسکن با ید ۱۲۵ می توان استفاده کرد.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان

هدف اصلی برنامه:

شناسایی و کنترل نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید (CH)، درمان و پیشگیری از عوارض آن

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 بیماریهای متابولیک نوزادی مثل PKU و G6PD

استراتژیها:

۱. آموزش و اطلاع رسانی عمومی
۲. غربالگری کلیه متولدین زنده
۳. درمان سریع و مناسب بیماران شناسایی شده بمنظور کنترل بیماری و جلوگیری از بروز عوارض
۴. پیگیری و مراقبت مستمر از بیماران طبق دستورالعمل
۵. 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
۶. بهبود نظام اطلاعات و گزارش دهی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

اجزاء و ساختار غربالگری

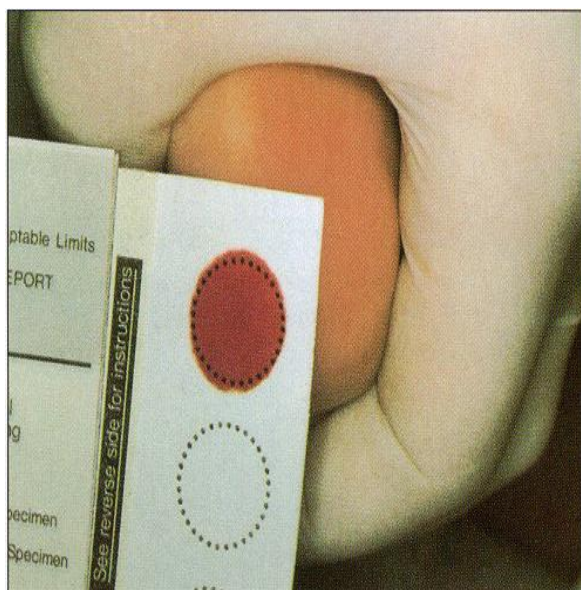
۱. آموزش
- ۲- آزمون غربالگری (ویژگیهای غربالگری: ارزان، در دسترس، سریع) ۳- پیگیری اولیه ۴- تشخیص ۴- مراقبت
- ۱-۱. آموزش والدین: شناسایی و آموزش زنان باردار در مورد بیماری کم کاری تیروئید و تاکید بر لزوم انجام غربالگری نوزادان در سنین ۳ تا ۵ روز بعد از تولد نوزاد.
- ۲-۱. آموزش عموم جامعه: با توجه به اینکه پیشگیری از بیماری کم کاری تیروئید نسبت به دیگر بیماریهای ژنتیک آسان تر و کم هزینه تر است، لذا آموزش عموم مردم مهم و در بهبود روند غربالگری بسیار کمک کننده است.
- ۳-۱. آموزش سیاستگذاران

۱-۲. اصول نمونه گیری: زمان و محل و روش دقیق نمونه گیری، تجهیزات لازم، دستورالعملها انتقال نمونه ها از مراکز نمونه گیری به آزمایشگاه غربالگری در مرکز استان (پست پیشتان)

۲-۲. انجام آزمون غربالگری و گزارش (فراخوان) فوری موارد مشکوک و گزارش دهی موارد سالم توسط آزمایشگاه غربالگری

روش نمونه گیری

یکی از عوامل مهم در موفقیت غربالگری ، نمونه گیری درست و دقیق است. در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران ، نمونه گیری از پاشنه پا در روزهای ۳ تا ۵ بعد از تولد بر کاغذ فیلتر مخصوص و مورد تایید وزارت بهداشت انجام میشود



- از همه نوزادانی که زنده متولد شده اند بدون توجه به زمان ترخیص از زایشگاه باید نمونه گیری انجام شود

مهمترین نکته در نمونه گیری زمان و استفاده صحیح از کاغذ گاتری است

* نوزادانی که دارای شرایط ذیل باشند علاوه بر نمونه گیری در روزهای ۳ تا ۵ ، یک هفته بعد یعنی روزهای (۱۰ تا

۱۵ بعد از تولد) نیز مجدداً از آنها نمونه گیری به عمل خواهد آمد.

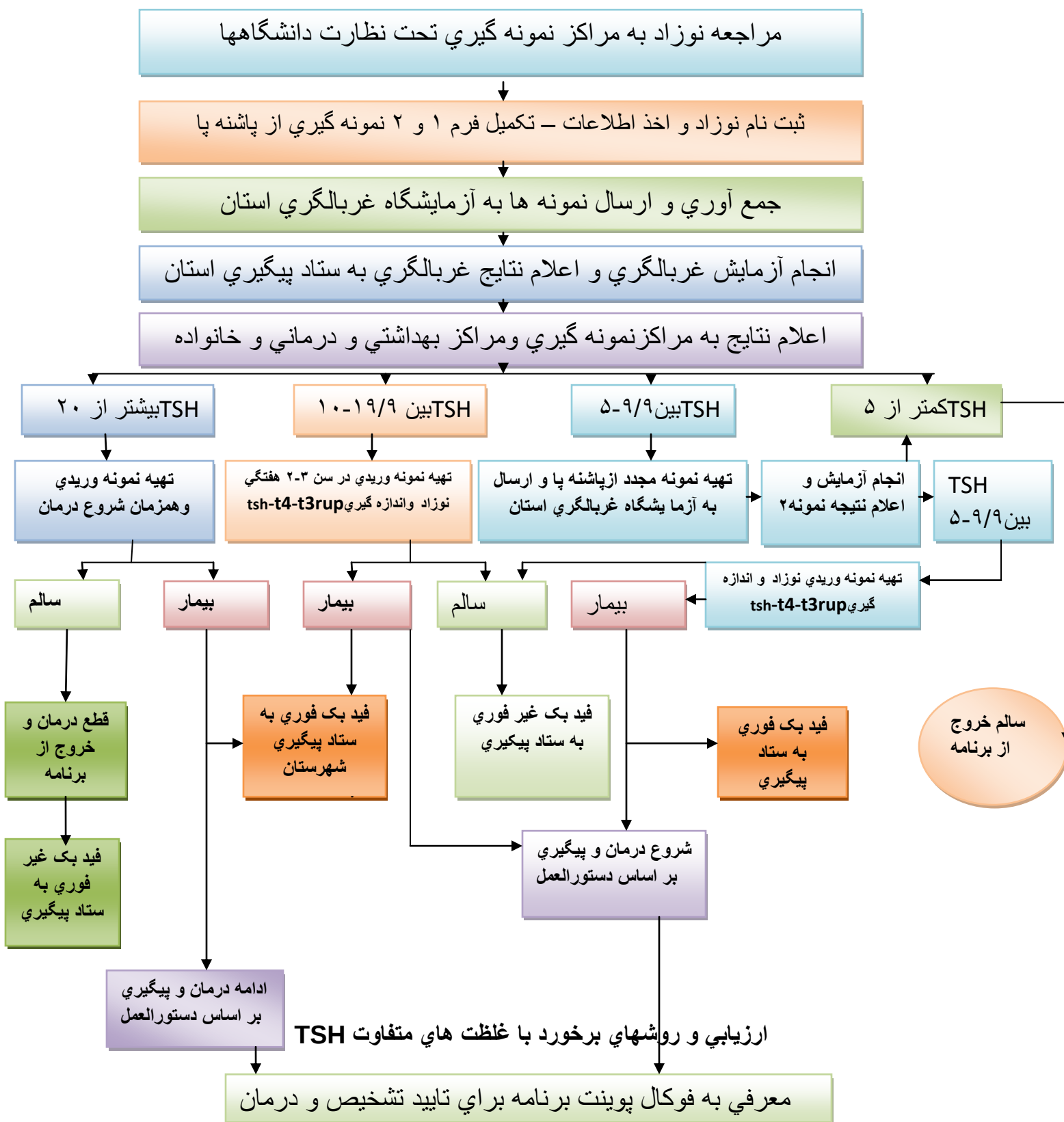
۱- نوزادان نارس - نوزادان کم وزن (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) ۲- نوزادان باوزن بیش از ۴۵۰۰ گرم

۳- نوزادانی که سابقه دریافت و یا تعویض خون داشته اند ۴- دو قلو ها یا چند قلوها-۵- نوزادانی که داروهای

خاص مصرف می نمایند : مثل دوپامین ۶ - نوزادانی که نمونه نا مطلوب از آنها تهیه شده-۶- نوزادانی که سابقه بستری

در بیمارستان دارند-۸-نوزادانی که TSH جواب آزمایش فیلترپیپر اولیه آنان بین ۵ تا ۹/۹ باشد

نمودار غربالگری تیروئید نوزادان



الف- سن نوزاد در هنگام نمونه گیری ۷-۳ روز باشد	
غلظت TSH MU/L	اقدام لازم
کمتر از ۵	نوزاد سالم و طبیعی تلقی می گردد
۵-۹/۹	یک نمونه مجدد از پاشنه پا ی نوزاد در ۱۵-۱۰ روزگی اخذ میگردد اگر جواب آزمایش فیلتر پیپر ۲ کمتر از ۵ باشد نوزاد طبیعی و اگر ۵ یا بیشتر باشد نمونه ورید برای تعیین TSH-T3RUP-T4 گرفته و پس از دریافت نتیجه آزمایش ها در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان بر اساس دستورالعمل شروع میشود
۱۰-۹/۱۹	در سن ۳-۲ هفتگی نوزاد، نمونه ورید برای تعیین TSH-T3RUP-T4 گرفته و پس از دریافت نتیجه آزمایش ها در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان بر اساس دستورالعمل شروع میشود
بیشتر یا مساوی ۲۰	نمونه ورید برای تعیین TSH-T3RUP-T4 به صورت فوری گرفته و پس از دریافت نتیجه آزمایش ها در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان بر اساس دستورالعمل شروع میشود پس از دریافت نتیجه آزمایش ها: - در صورت بیمار بودن نوزاد ،درمان بر اساس دستورالعمل ادامه می یابد - در صورت سالم بودن نوزاد، درمان قطع می شود
ب- سن نوزاد در هنگام نمونه گیری ۸ روزه تا ۴ ماه و ۲۹ روزگی	
کمتر از ۴	نوزاد سالم و طبیعی تلقی می گردد
مساوی و یا بیشتر از ۴	نمونه ورید برای تعیین TSH-T3RUP-T4 گرفته و پس از دریافت نتیجه آزمایش ها در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان بر اساس دستورالعمل شروع میشود

تذکر مهم: در نوزادانی که بر اساس دستورالعمل نیاز به نمونه گیری مجدد از پاشنه پا دارند نتایج نوبت دوم غربالگری مورد ارزیابی قرار می گیرد .



اصول درمان:

شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلاء به کم کاری مادرزادی تیروئید جلوگیری می کند. شروع درمان تا دو هفته پس از تولد ایده آل است اما در صورت شروع درمان تا ۲۸ روزگی هم ضریب هوشی طبیعی خواهد بود. بنابر این درمان باید سریعا" توسط اولین پزشک در دسترس شروع و سپس نوزاد توسط فوکل پوینت برنامه (پزشک متخصص اطفال یا غدد اطفال) ویزیت شده و درمان تحت نظر متخصص ادامه یابد.

قرص لووتیروکسین داروی انتخابی در کم کاری تیروئید است و سایر اشکال دارویی لووتیروکسین مورد تایید نبوده و توصیه نمی شود دز دارو براساس سن نوزاد و مقادیر سرمی TSH, T4 تغییر می یابد

روش مصرف: مقدار قرص تجویز شده در شیر مادر یا آب حل شده و به نوزاد خورانده شود. نوزاد باید یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از مصرف قرص چیزی نخورد.

توصیه مهم در مورد مصرف قرص برای بیماران:

- قطره آهن و مولتی ویتامین نباید همزمان با قرص لووتیروکسین مصرف شوند. حد اقل باید بین مصرف این داروها و قرص لووتیروکسین ۱۲ ساعت فاصله باشد.
- ممکن است مصرف همزمان شیرهای با ترکیب سویا (ایزومیل) با قرص لووتیروکسین، جذب تیروکسین را مختل کند. به همین دلیل حداقل فاصله یک ساعت قبل و بعد از مصرف را باید رعایت کرد.
- اگر کودک پس از دادن دارو استفراغ کرد لازم است با همان دوز قبلی به او بدهید. هنگامی که کودک بزرگتر میشود ممکن است لازم باشد تمام قرص را بدهید شاید بهتر باشد قرص را تکه تکه کنید تا کودک راحت تر بخورد.
- همیشه تعدادی از قرص ها را جهت موارد اضطراری در کیف وسایل کودک نگهداری کنید. برای جلوگیری از فراموش شدن دارو بهتر است یک تقویم خانگی برای این منظور تهیه کنید (مانند شکل زیر) و پس از مصرف هر بار دارو در طی روز محل مورد نظر را علامت بزنید.

شنبه	یکشنبه	دوشنبه	سه شنبه	چهارشنبه	پنجشنبه	جمعه

به طور معمول مصرف قرص می باید تا ۳ سالگی کودک ادامه یابد. ولی قطع درمان و یا کم زیاد کردن دوز دارو فقط با دستور پزشک معالج می باشد.

برابر دستورالعمل برنامه کشوری غربالگری نوزادان جهت مراقبت و پیگیری انجام آزمایش های هورمونی تیروئید و ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک به شرح زیر است:

- ۲ و ۴ هفته پس از شروع درمان با قرص لووتیروکسین
- هر یک ماه در ۶ ماه اول زندگی
- هر ۲ ماه در طول ۶ ماه دوم زندگی
- هر سه ماه بین سنین ۱۲ تا ۳۶ ماهگی
- هر ۶ ماه پس از ۳۶ ماهگی (در صورت ابتلاء کودک به کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی)

وضعیت غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران:

از نیمه دوم سال ۱۳۸۴ برنامه غربالگری نوزادان در نظام گسترش شبکه ها ادغام گردید و عملاً از ابتدای سال ۱۳۸۵ غربالگری نوزادان شروع گردید، هدف این بود در طی ۳ سال که زمان استقرار برنامه تلقی میشد پوشش غربالگری متولدین به ۹۰٪ برسد. این مهم با همت کارکنان بهداشت و استقبال بی نظیر مردم تا پایان سال ۸۸ پوشش ۹۳٪ تاعمین گردید.

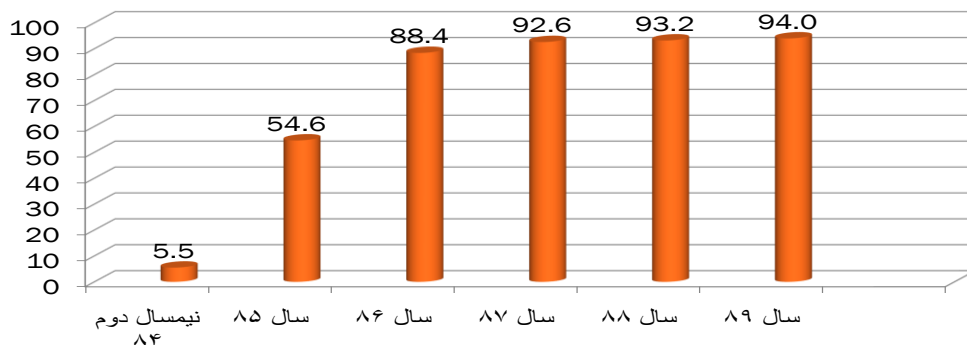
نتایج غربالگری از ابتدای برنامه لغایت سال ۸۹

● تعداد نوزادان غربالگری شده = ۵۳۲۱۶۴۳ نوزاد ۴۹٪ دختر و ۵۱٪ پسر

● میزان فراخوان = ۳,۲٪ تعداد بیماران تحت درمان = ۱۲۹۹۰ نفر

● انواع بیماری گذرا: ۳۰ درصد دائمی: ۷۰ درصد

پوشش کشوری برنامه



وضعیت غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت تحت پوشش

دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سال	تعداد مراکز فعال نمونه گیری	تعداد متولدین	تعداد نوزاد غربالگری شده	در صد پوشش غربالگری	هدف پیش بینی شده کشوری	تعداد نوزادان بیمار شناسایی شده
۸۵	۵۵	۹۵۱۲۳	۵۲۲۳۹	۶۶	۶۰	۹۶
۸۶	۱۳۲	۱۰۲۱۲۶	۸۴۹۷۵	۸۳	۸۰	۱۵۱
۸۷	۱۷۵	۱۰۳۸۴۴	۹۸۹۱۸	۹۵	۹۰	۱۷۷
۸۸	۲۲۵	۱۰۴۳۹۶	۱۰۲۱۵۴	۹۸	۹۵	۱۶۶
۸۹	۲۸۰	۹۴۷۳۲	۹۵۹۲۳	۱۰۱,۲	۹۸	۱۶۳
۹۰	*۲۵۰	۹۵۲۰۷	۹۹۰۱۷	**۱۰۴	۹۸	۱۶۳

از ابتدای برنامه تاکنون ۵۳۳۲۲۵ نوزاد غربالگری شده و ۲۳۱۳۶ نفر TSH، بیش از ۵ داشته اند که فراخوان شده که پس از انجام آزمایشات تکمیلی و ویزیت پزشک فوقال پوینت ۹۱۶ بیمار شناسایی شده اند.. در پایان سال ۹۰ پوشش برنامه به ۱۰۴٪ رسید که از هدف تعیین شده ۵ در صد بیشتر میباشد

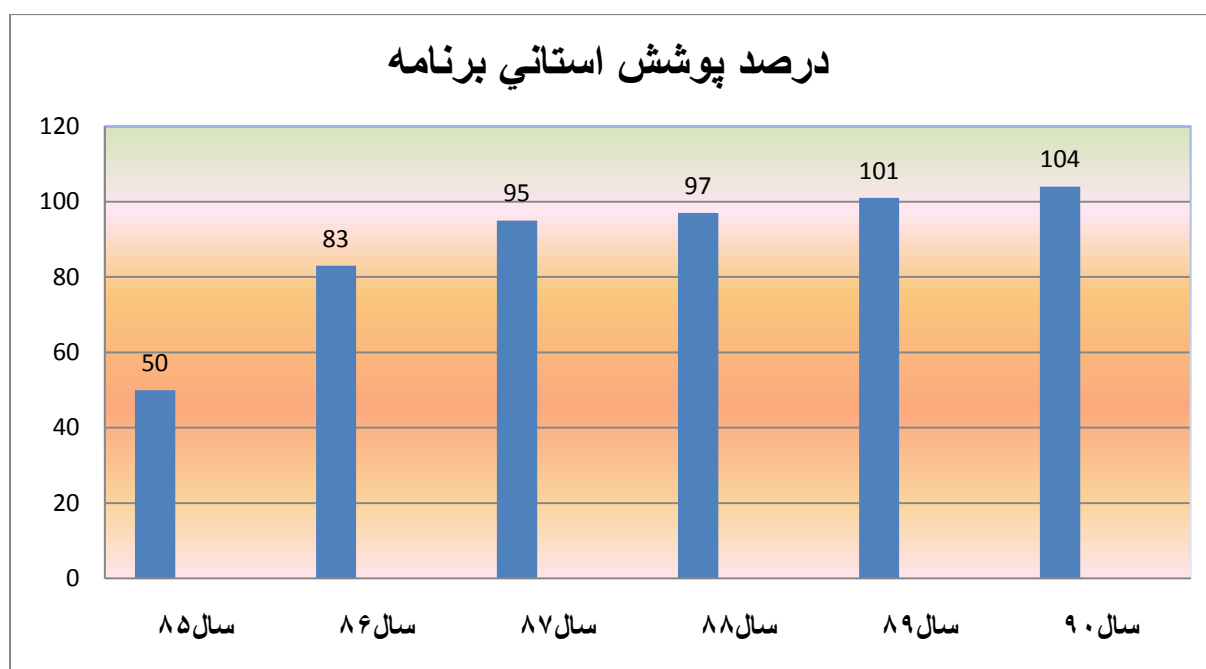
در صدکل موارد فراخوان: ۴/۳٪ در صد موارد فراخوان در سال ۹۰: ۳/۲٪

کل بیمار شناسایی شده: ۹۱۶ نفر تعداد بیمار شناسایی شده در سال ۹۰: ۱۶۳ نفر

در صد شروع درمان به موقع نوزادان (کمتر از ۲۸ روزگی نوزاد): ۸۵٪

وضعیت درمان بیماران شنا سانی شده در سال ۹۰

- ۱- نوزادانی که به دلیل مهاجرت به استان های دیگر قطع درمان شده اند: ۴,۱٪
- ۲- نوزادانی که در حال درمان هستند ولی تا پایان سال ۹۰ وضعیت نامشخص دارند: ۷۱٪
- ۳- نوزادانی که مبتلا به نوع دائمی بیماری هستند و تا پایان عمر دارو مصرف خواهند کرد: ۱۱,۳٪
- ۴- نوزادانی که قبل از یک سالگی بهبود پیدا کرده و درمان را قطع نموده اند (گذرا): ۱۳,۶٪



****** بالا بودن پوشش ممکن است به دلایل ذیل باشد:

- ۱- به دلیل افزایش جمعیت (ضریب افزایش طبیعی جمعیت ۱/۷ در نظر گرفته شده بود)
 - ۲- دوباره شماری نوزدانی که مجدداً غربالگری شده اند در بعضی از شهرستان ها
 - ۳- نوزادانی که از دانشگاههای همجوار ویا سایر استان ها مراجعه و غربالگری میشوند
- *** تعداد مراکز در سال ۹۰ به دلیل جدا شدن دو دانشکده نیشابور و تربت حیدریه کاهش پیدا نموده است.