

به نام خالق هستی



غربالگری کشوری نوزادان
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

دستورالعمل ویژه پزشکان

قابل توجه همکاران شرکت کننده در آزمون

به استحضار همکاران شرکت کننده در آزمون درمان بیماران مبتلاء به هیپوتیروئیدی ویژه همکاران پزشک
میرساند، صفحات ذیل جهت برگزاری آزمون غیر حضوری در مورخه ۹۱/۰۳/۳۱ در نظر گرفته شده است.

— صفحه ۱۲ تا ۳۰ غربالگری، اهداف برنامه کشوری غربالگری و

— صفحه ۳۵ تا ۴۱ بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و انواع آن و

— صفحه ۵۳ تا ۶۲ تشخیص بیماری یافته های پاراکلینیک و

— صفحه ۶۷ تا ۷۵ درمان، اهداف درمان، مراقبت و پیگیری و آموزش والدین

پیش گفتار

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، وضعیتی از کمبود هورمون تیروئید قابل درمان است که در صورت عدم تشخیص به هنگام و یا درمان نامناسب، می تواند موجب بروز عقب ماندگی شدید و اختلال در رشد کودک شود. عدم تشخیص و درمان مناسب و به هنگام بیماری در مبتلایان، بار بیماری سنگینی را بر خانواده و جامعه وارد می کند. 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 می شود.

ادغام برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید، در مهر ماه سال ۱۳۸۴، اجرای هم زمان آن در روستاها و شهرها، دستیابی به پوشش بیش از ۹۰٪ 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 ۱ به ۲۲ و بسترسازی مناسب برای غربالگری دیگر بیماری های مهم و قابل غربالگری در نوزادان، از ویژگی های مهمی است که این برنامه را در دنیا بی نظیر کرده است.

تاکنون بیش از ۵ میلیون نوزاد غربالگری شده و تعداد زیادی بیمار شناسایی و درمان شده اند. بدون اجرای این برنامه عقب ماندگی ذهنی در درجات مختلف در این بیماران غیر قابل اجتناب بود.

موفقیت این برنامه، پس از الطاف الهی، مدیون تلاش ها و مرارت های شبانه روزی کلیه کارشناسان دلسوز در تمام دانشگاه های علوم پزشکی کشور و همچنین کلیه مسئولینی است که این کارشناسان را یاری داده اند. والدین عزیز نیز، که با درایت و تعهد به سلامت فرزندانشان به دعوت مجریان برنامه پاسخ داده و نوزادانشان را به مراکز نمونه گیری آورده و مورد غربالگری قرار دادند و در صورت بیمار بودن نوزادشان، با همکاری صمیمانه با تیم بهداشت و درمان، سلامتی را به جگر گوشه شان ارمغان دادند، نقش بسزایی در دستیابی به این موفقیت داشته اند.

میهن خویش را کنیم آباد

دست در دست هم دهیم به مهر

دکتر کوروش اعتماد

رئیس واحد مدیریت بیماریهای غیرواگیر و مشاور معاون بهداشت

فهرست مطالب

.....۲	پیش گفتار
.....۳	فهرست مطالب
.....۸	فهرست جداول:
.....۹	اهداف آموزشی این کتاب
.....۱۰	مقدمه
.....۱۱	اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها
.....۱۲	معیارهای اصلی غربالگری
.....۱۳	غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر
.....۱۳	محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان
.....۱۴	آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۱۴	آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری
.....۱۴	آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری
.....۱۴	انجام توام T4 و TSH به عنوان آزمون های اولیه
.....۱۴	تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران
.....۱۶	هزینه اثربخشی اجرای برنامه در کشور
.....۱۷	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان
.....۱۷	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

۱۷.....

هدف اصلی برنامه

۱۷.....

اهداف ویژه

۱۷.....

اهداف فرعی:

۱۸.....

بازده نهایی برنامه

۱۸.....

استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

۱۸.....

محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

۱۹.....

ساختار اجرایی برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران

۲۰.....

اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور

۲۰.....

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

۲۲.....

غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان

۲۳.....

دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر

۲۵.....

حد تمایز آزمون غربالگری (TSH) در برنامه کشوری

۲۵.....

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

۲۷.....

موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان

۲۸.....

روند گزارش دهی و فرم‌ها

۲۹.....

فرم شماره ۴: مراقبت بیماران

۲۹.....

غده تیروئید

۳۰.....

جنین‌شناسی غده تیروئید

۳۰.....

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

فیزیولوژی غده تیروئید

۳.۱

غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

۳.۲

اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد

۳.۳

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....

غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن

۳.۵

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

۳.۵

انواع بیماری کم کاری تیروئید

۳.۵

انواع گذرا و دائمی بیماری

۳.۶

کم کاری تیروئید اولیه (PRIMARY HYPOTHYROIDISM)

Error! Bookmark not defined.....

Thyroid Dysgenesis

۳.۶

مقاومت به هورمون تیروئید

Error! Bookmark not defined.....

Thyroid Dysmorphogenesis

۳.۷

بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....

کم کاری تیروئید محیطی

۳.۷

سندرم‌ها

۳.۷

بیماری

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. (TRANSIENT HYPOTHYROIDISM) کم کاری تیروئید گذرا

۴.۰

اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

۴.۱

اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان

۴.۶

علائم بیماری

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

.....۵۰.....	عوامل خطر و مستعد کننده بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۰.....	عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۱.....	عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
Error! Bookmark not defined..	عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
Error! Bookmark not defined..	عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۲.....	عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۲.....	تشخیص های افتراقی
.....۵۳.....	تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۴.....	مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید
.....۵۶.....	یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۵۷.....	تابلوهای مختلف آزمایش های هورمونی تایید تشخیص
.....۵۸.....	غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH
.....۵۸.....	غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH
.....۵۹.....	غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH
.....۶۱.....	غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH
.....۶۲.....	افزایش گذرای TSH
.....۶۳.....	مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
.....۶۴.....	بررسی اتیولوژی
.....۶۴.....	اسکن
.....۶۶.....	اولتراسونوگرافی تیروئید
.....۶۶.....	اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید
.....۶۶.....	اندازه گیری ید ادرار نوزاد
.....۶۶.....	شنوایی سنجی
.....۶۶.....	انجام مشاوره های لازم

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

..... ۶۷	درمان
..... ۶۷	اهداف اصلی درمان
..... ۶۸	دوز لووتیروکسین
..... ۶۹	تعدیل دوز لووتیروکسین
..... ۷۰	روش مصرف قرص لووتیروکسین
..... ۷۰	علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)
..... ۷۱	غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار
..... ۷۱	آموزش والدین
..... ۷۱	مراقبت و پیگیری بیماران
..... ۷۲	ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک
..... ۷۲	بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان
..... ۷۲	اندازه گیری قد و وزن
..... ۷۲	رادیوگرافی از زانو
..... ۷۴	بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان
..... ۷۴	اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً "تحت درمان بوده‌اند"
..... ۷۵	پیش آگهی
..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	ارزیابی ضریب هوشی بیماران
..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	وظایف پزشک معالج
..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	مسائل قانونی

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

پیوست‌ها

۷۵.....

خودآزمایی

۸۶.....

پاسخ‌نامه:

۸۹.....

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

۹۰.....

الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید

۹۱.....

الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

۹۲.....

فهرست جداول:

اهداف آموزشی این کتاب

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

- ۱) اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را مورد بحث قرار دهد.
 - ۲) جنین شناسی و فیزیولوژی غده تیروئید را به اختصار توضیح دهد.
 - ۳) عوامل موثر در ترشح هورمون تیروئید را بیان نماید.
 - ۴) علایم بالینی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بشناسد.
 - ۵) برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
 - ۶) تفسیر تست های تشخیصی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
 - ۷) اصول مراقبت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را آموزش دهد.
- عوامل خطر موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را می شناسد.



تصویر ۱: نوزاد سالم

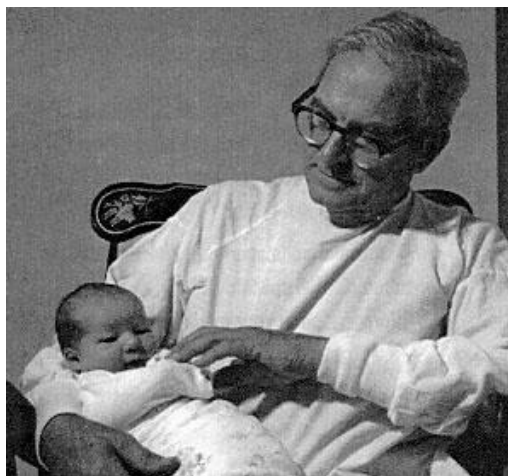
(۸)

مقدمه

غربالگری نوزادان فعالیتی پیشگیرانه است که منجر به تشخیص بیماری‌های قابل درمان اندوکراین، متابولیک، ژنتیک، هماتولوژیک و عفونی می‌شود. (Kayton A (2007). , Tarini BA (2007). با شروع غربالگری نوزادان برای بیماری‌های متابولیک از دهه ۶۰ 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 ۱ تا ۵۰ 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

دکتر روبرت گاتری (۱۹۱۶-۱۹۹۵) "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 Guthrie R and Susi A. بیماری کم کاری تیروئید نوزادان (Congenital Hypothyroidism =CH) دومین بیماری بود که با استفاده از کاغذ فیلتر مورد غربالگری قرار گرفت



تصویر ۲: پروفسور روبرت گاتری- پدر غربالگری نوزادان (۱۹۱۶-۱۹۹۵)

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 بروز عقب‌ماندگی ذهنی و دیگر عوارض مهم بیماری‌های مورد غربالگری، و همچنین پیشگیری از هدر رفتن سرمایه‌های انسانی و مالی به بیماران و خانواده‌هایشان 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.

American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association - 2007

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. Waisbren SE, et al - JAMA, November 19, 2003—Vol 290, No. 19

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

با در نظر گرفتن کلیه معایب انجام غربالگری نوزادان و مقایسه آنها با کلیه محاسن آن، نتیجه گرفته می شود که انجام غربالگری نوزادان، کاملاً "هزینه اثربخش است. Prosser LA et al, 2010.

به دلیل اهمیت موضوع، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO)، در سال ۱۹۶۷، با تشکیل "گروه علمی" توصیه ها و دستورالعمل های مورد نیاز برای غربالگری نوزادان در ارتباط با بیماری های متابولیک و مشکلات مادرزادی را فراهم آورد. (WHO 1968)

از مهم ترین اجزای این دستورالعمل ها، معیارهای غربالگری بیماری هاست که به عنوان اولین ضرورت در طراحی برنامه ها بشمار می رود.

متأسفانه در حال حاضر فقط یک سوم از نوزادان جهان مورد غربالگری قرار می گیرند. Rastogi MV and LaFranchi SH. و دو سوم آنان از این خدمت بی بهره اند.

معیارهای اصلی غربالگری

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

هستند. 1968 Wilson JMG, Jungner F,

■ 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. بعلاوه، امکان نگهداری نمونه برای چند سال و استفاده از نمونه در شناسایی بیماری های دیگر و تحقیقات علمی فراهم است.



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، اما به دلایل زیر نمونه گیری از بند ناف، انجام نمی شود:

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

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

زمان های نمونه گیری در برنامه های غربالگری کشورها می تواند در روزهای مختلفی از "هفته اول زندگی نوزاد" انجام شود. در برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران، بهترین زمان **روزهای ۵-۳ تولد** تعیین شده است.

آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بطور کلی، دو آزمون TSH و T4 بر روی کاغذ فیلتر برای غربالگری بیماری کم کاری تیروئید استفاده می‌شود. حساسیت هر دو آزمون در شناسایی بیماری برابر است، ولی برخی 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 کم کاری تیروئید 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 کم کاری اولیه تیروئید (غلظت T4 کم یا طبیعی و غلظت TSH افزایش یافته)، نوزادان مبتلا به کمبود TBG (Thyroxine Binding Globulin) و کم کاری 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 کم کاری 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 کم کاری 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 کم کاری 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 استفاده کننده از این روش بسیار کم هستند.

تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران بیماری‌ها در دهه ۶۰ 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

همکاران تیروئید

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

شیوع بالای بیماری CH، عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که جز با غربالگری بیماری قابل پیشگیری نمی باشد 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 برنامه ریزی نمایند.

در سال ۱۳۸۲، 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 بدنبال آن برای سایر بیماریهای متابولیک نوزادان ایجاد خواهد نمود.

در سال ۱۳۸۳، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به طور 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 برون بخشی 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 ۱۳۸۴، برنامه با امضای ۳ 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.

مجریان 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 بین المللی غربالگری نوزادان (International Society of Newborn Screening=ISNS) و آژانس بین المللی انرژی اتمی بخش "غربالگری نوزادان" به عنوان "مشاورین خارجی برنامه" به منظور ارتقا علمی اجرائی برنامه استفاده کرده اند.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان یکی از موفق ترین برنامه های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده و در مدت زمان کوتاهی به پوشش ۹۵٪ در کل کشور رسیده است.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

از شروع برنامه تاکنون (حدود ۶ سال) بالغ بر ۵/۷ میلیون نوزاد (در روستاها و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و حدود ۱۲۰۰۰ بیش از ۱۳۰۰۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (موارد گذرا و دائمی) کشف و درمان شده اند. مطالعات نشان می دهد که در ۱۰۰ درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است (تذ دکتر علی محمدزاده) که بیانگر موفقیت چشمگیر اجرای برنامه است.

هزینه اثربخشی اجرای برنامه در کشور

مطالعات اقتصاد پزشکی متعددی در ارتباط با اجرای برنامه غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان انجام شده که نشان می دهند که برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف توجیه اقتصادی داشته و به اهداف از پیش تعیین شده دست یافته اند.. (Pollitt RJ, Green, ۱۹۹۷).

نسبت هزینه به فایده در کشورهای انجام دهنده برنامه غربالگری 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 خانواده ها، مشارکت بیمه ها و قیمت تمام شده خدمات و ...

نسبت فایده به هزینه غربالگری این بیماری در جهان از ۳/۴ به ۱ تا ۱۳/۸ به ۱ گزارش شده است Gu X, Wang J, Ye J, Cheng X. (2000). و Laberge C. (1983). و Layde PE, Von Allmen SD, Oakely GP. (1979). و Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. (1991). که تمام این گزارشات دلالت بر مقرون به صرفه بودن انجام برنامه در کشورهای مختلف است.

در ایران، نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه، با نگاهی ۲۰ ساله به اجرای برنامه ملی غربالگری در کشور، نسبت فایده به هزینه این برنامه را حدود ۱ به ۱۴ محاسبه شد (دلآوری ۱۳۸۴). اما پس از اجرای برنامه، این نسبت ۱ به ۲۲ به دست آمد (تذ علیمحمدیان) که نشان می دهد به دلیل شیوع بالای این بیماری در نوزادان انجام این برنامه در کشور بسیار سودمند است.



شماره ۱، استجدول شماره ۱:

همچنین در معرض مثل باشند. بیماری‌ها نیز می‌توانند از عوامل موثر در کشور بشمار آیند.

اطلاعات کشوری اجرای برنامه

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 عقب‌افتادگی ذهنی و دیگر عوارض CH با درمان و کنترل دارویی

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

■ ایجاد بستری مناسب برای غربالگری دیگر بیماری‌های متابولیک نوزادی

اهداف فرعی

■ شناسایی بیماری‌های همراه با بیماری CH (مشکلات قلبی، کلیوی، شنوایی و ...)

■ بررسی علل بیماری کم کاری تیروئید گذرا

بازده نهایی برنامه

■ کاهش هزینه‌های اقتصادی ناشی از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن

■ کاهش ناتوانی‌های 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 ۲: 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 بروز 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

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

■ جلب حمایت بیمه ها جهت پوشش آزمایش غربالگری

■ جلب مشارکت جامعه و همکاری با سازمان های مردم نهاد

■ تقویت هماهنگی های بین بخشی (سازمان پست جمهوری اسلامی ایران، سازمان بهزیستی کشور، سازمان ثبت

احوال، صدا و سیما، جمعیت هلال احمر، کمیته امداد امام خمینی (ره)، رسانه های مکتوب، راه آهن، ترمینال های

مسافری، هواپیمایی، و ...)

محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- وجود برنامه ای با سطح بندی مشخص و امکان ارائه خدمات مرتبط با بیماری حتی در پایین ترین سطوح شبکه
- امکان اجرای برنامه غربالگری بیماری CH همزمان با دیگر برنامه های سلامتی نوزادان همچون برنامه های کشوری کودک سالم و تغذیه با شیر مادر
- بسترسازی برای انجام غربالگری های دیگر بیماری های متابولیک در نوزادان
- امکان جمع آوری و گزارش اطلاعات از سطوح پایین تر به سطوح بالاتر
- نسبت بسیار خوب هزینه به سود در مورد این بیماری (۱ به ۲۲)
- امکان انجام تحقیقات کاربردی جهت کنترل کیفیت و بهبود ارائه خدمات



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

برنامه غربالگری نوزادان فقط انجام یک آزمایش غربالگری نیست. تجربه ۵۰ 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 (کتاب ترل).

۱. آموزش

پرسنل بهداشتی درمانی و اجرائی

والدین

عموم جامعه

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

سیاستگذاران

۲. 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

۳. 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

۴. 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

۵. مراقبت

■ ویزیت‌های منظم و مستمر بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

■ پیگیری‌های لازم بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

■ مشاوره‌های تخصصی لازم

۶. 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 ۳-۵ 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 بیمارانشود)
- ✓ مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ انجام مشاوره‌های تخصصی مورد نیاز مبتلایان

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:

۱) نمونه‌گیری نوبت اول

○ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای ۳-۵ تولد

۲) نمونه‌گیری نوبت دوم

○ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای ۸-۱۴ تولد

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

✓ 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.

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.

✓ 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 ۷۲ ساعت کمتر باشد، که در این صورت باید والدین کاملاً "مجاب شوند که در روز

۳-۵ تولد به مراکز نمونه‌گیری مراجعه نموده و نوزادشان را غربالگری کنند.

✓ لیست نوزادان غربالگری شده به کارشناس برنامه داده شود.

✓ در صورتی‌که 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

✓ در صورتی که نوزاد قبل از روز ۸ تولد از بیمارستان مرخص شود باید به والدین در ارتباط با انجام نمونه‌گیری نوبت دوم در سن ۸-۱۴ روز تولد نوزاد آموزش‌های کافی داده شود.

تذکر مهم: در صورتی که نوزاد در سن بیش از ۵ روز (تا دو ماه و ۲۹ 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.



دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر

🌐 در صورتی که سن نوزاد کمتر از ۳ روز (۷۲ ساعت) بوده و نوزاد نیاز به انتقال به بیمارستان دیگر دارد:

✓ باید عدم انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود

(نمونه گیری از پاشنه پا انجام نشده است).

✓ اهمیت انجام غربالگری نوزادان به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در بیمارستان مقصد انجام

غربالگری از پاشنه پا (در روز ۳-۵ تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

🌐 در صورتی که نوزاد در سن ۳-۷ تولد باشد:

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

✓ انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود **(نمونه گیری)**

نوبت اول از پاشنه پا انجام شد).

✓ 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 ۱۴-۸ تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

🌐 در صورتی که نوزاد در سن بیش از ۷ روز بوده (تا دو ماه و ۲۹ روز از تولد) و به هر علتی غربالگری نشده باشد:

✓ باید قبل از انتقال از بیمارستان، نمونه گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر انجام گیرد (حتی اگر آزمایش های

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

✓ انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود **(نمونه گیری از**

پاشنه پا انجام شد).

حد تمایز آزمون غربالگری

بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات کاربردی انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگی های کیت های موجود، حد تمایز آزمون

غربالگری در هفته اول تولد مساوی با ۵ $\mu\text{u/L}$ برای نمونه های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر، مساوی با ۴ $\mu\text{u/L}$ برای

نمونه های تهیه شده از روز هشتم تولد و بیشتر، برای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان انتخاب شد (جدول شماره ۳)

جدول شماره ۳: مقادیر مثبت آزمون اولیه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران	
سن در هنگام نمونه گیری	حد تمایز آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر
۳-۷ روز تولد	۵ mu/L
۸ روز و بیشتر	۴ mu/L



ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری نوزادان (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 ۴).

جدول شماره ۴: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)		
سن نوزاد در غربالگری نوبت اول	غلظت آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر (mu/L)	روش برخورد
۳-۷ روز تولد	مساوی و یا کمتر از ۵	طبیعی تلقی شود.
	۵-۹/۹	- فراخوان نوزاد - اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد - غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (تا ۴۸ ساعت پس از دریافت جواب) - TSH کمتر از ۵: طبیعی تلقی شود. - TSH مساوی و یا بیش از ۵: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4، T3RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود. - ویزیت توسط پزشک - در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
	۱۰-۱۹/۹	- فراخوان نوزاد - انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4، T3RU و TSH) در سن ۲-۳ هفتگی نوزاد - ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص - در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
	مساوی و یا بیشتر از ۲۰	فراخوان نوزاد مشکوک

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

• اخذ نمونه وریدی برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص • شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری • پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص: - در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل - در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان		
• فراخوان نوزاد مشکوک • انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T3RU, T4 و TSH) در اسرع وقت • ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص • در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه	۸ روزگی و بیشتر مساوی و بیشتر از ۴	

موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان

- نوزادان نارس (تکرار غربالگری از پاشنه پا در هفته‌های ۲ و ۶ و ۱۰ تولد) LBW
- نوزادان بسیار کم وزن (Very Low Birth Weight) (کمتر از ۱۵۰۰ گرم)
- نوزادان کم وزن (Low Birth Weight) (کمتر از ۲۵۰۰ 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 (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) آنان بین ۹/۹-۵ بوده است.
- نوزادانی که نمونه غربالگری آنان (کاغذ فیلتر حاوی لکه خون از پاشنه پا)، توسط طرف آزمایشگاه غربالگری نوزادان، "نمونه نامناسب" ارزیابی شده است.



۸

روند گزارش دهی و فرم‌ها

گزارش دهی برنامه در قالب ۳ 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 ۴: مراقبت بیماران

داده های 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 ۴- 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: در بعضی از موارد که نیاز به ویزیت های بیشتری است و کارت زودتر از ۳ سال پر می شود، 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.

غده تیروئید



۹

جنین‌شناسی غده تیروئید

در هفته ۱۰-۴ جنینی غده تیروئید از حفره Buccopharangeal تکامل می‌یابد و پس از طی مسیری در جلوی گردن مستقر می‌شود 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 ۱۲ بارداری قادر به تولید هورمون T4 و مقدار کمتری T3 می‌شود. LaFranchi کتاب

کنترل تولید هورمون تیروئید در جنین، در نتیجه تعادل بین افزایش ترشح TRH از هیپوتالاموس، افزایش حساسیت سلول‌های فولیکولار

تیروئید به TSH، و پاسخ مهار هیپوفیز به افزایش ترشح TSH است Delbert A, FisherMD, نام کتاب

تکامل سیستم هیپوتالاموس و ترشح TRH از هفته ۸-۶ 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. LaFranchi کتاب

فیزیولوژی غده تیروئید

مهم ترین فعالیت غده تیروئید سنتز تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (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 می کند. در مناطق با کمبود ید، وجود این رقابت منجر به بزرگ شدن سایز غده تیروئید در مادر می شود. Delbert A, FisherMD, نام

کتاب

TSH گلیکوپروتئینی است که توسط بخش قدامی هیپوفیز ترشح شده و نقش بسیار مهمی در تنظیم فعالیت غده تیروئید دارد. TSH دو زنجیره α و β دارد. ترشح TSH تحت تاثیر فعالیت TRH (از هیپوتالاموس) است. TSH با فعال کردن آدنيلات سیکلاز در غده تیروئید موجب رهاسازی هورمون های تیروئید می شود ۱۰ LaFranchi کتاب

در شرایط کاهش تولید هورمون توسط تیروئید، غلظت های TSH و TRH افزایش می یابد. از طرف دیگر، تولید هورمون های تیروئید در بدن و یا مصرف هورمون های تیروئیدی توسط بیمار، باعث افزایش غلظت سرمی هورمون های تیروئیدی شده و متعاقب آن مهار سنتز TSH و TRH می شود (فیدبک منفی)، به استثنای نوزادان که غلظت سرمی TRH در آنها بسیار پایین است. علاوه بر نقش تنظیمی TSH و TRH، غلظت هورمون های تیروئید در بدن تحت تاثیر عوامل دیگری نیز تنظیم می گردند. در بسیاری از بیماری های غیرتیروئیدی، مثل ناشتا بودن طولانی، سوء تغذیه مزمن، بیماری های 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 می شود. LaFranchi کتاب

۱۰ غلظت سرمی TSH حساس ترین شاخص در ارزیابی بیماری کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism) است LaFranchi کتاب .

(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 می گردد. به علاوه TBG در سندرم نفروتیک مادرزادی بدلیل کاهش تولید کبدی یا دفع آن از ادرار، کاهش نشان می دهد LaFranchi کتاب .

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

تیروئید تنها منبع تولید T4 است و قسمت اعظم T3 از تبدیل T4 در بافت محیطی حاصل می‌گردد (از طریق

Kuiper GJM Kester, et al 2005 (Monodeiodination

حدود ۷۰٪ تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کمتری به پروتئین‌های دیگر مثل آلبومین متصل است. فقط ۳٪ 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 ۵۰٪ به آلبومین باند است و فقط ۳۰٪ از غلظت Total T3 به صورت آزاد است (free T3). Delbert A, FisherMD, نام کتاب

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی و مغز، بخصوص در سه سال اول تولد دارد کم کاری (Rovet)

T4 و T3 از جفت عبور کرده و وارد بدن جنین می‌شوند اما TSH از جفت رد نمی‌شود.

آنتی‌آبادی‌های ضد تیروئید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می‌توانند باعث

بروز کم کاری و یا پرکاری در تیروئید نوزاد شوند Rapaport, Simpser 2010

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 ۱۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر است. غلظت سرمی T3 نیز از هفته ۲۰ بارداری شروع به افزایش نموده و در زمان تولد به ۴۵ نانوگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. غلظت TSH در جنین ترم بالغ بر ۱۰ میلی‌یونیت در لیتر می‌باشد.

LaFranchi کتاب افزایش سرمی T4 بعد از تولد وابسته به غلظت TSH است deZegher F, Van. 1994

hole C,

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. به همین دلیل در صورت عدم درمان مناسب و عدم دستیابی به کنترل متابولیک دقیق مادر مبتلا به کم کاری تیروئید، جنین وی ممکن است دچار صدمات نورولوژیک شود. ولی جنینی که بصورت خفیف دچار

کم کاری تیروئید است، با استفاده از T4 مادر، از این صدمات مصون می‌ماند LaFranchi. کتاب

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

بلافاصله پس از تولد در نوزاد طبیعی و ترم، TSH به طور ناگهانی افزایش یافته (TSH surge) و حتی می تواند به غلظت ۷۰ میلی یونیت در لیتر (تا ۳۰ دقیقه پس از تولد) برسد. این افزایش معمولاً در طی ۳-۵ روز بعد از تولد فروکش می کند deZegher F, Van hole C, 1994.

افزایش سریع غلظت TSH، باعث افزایش ۲ تا ۶ برابری غلظت سرمی T4 و T3 در طی ساعات اولیه تولد شده که تا هفته ۴-۵ تولد ادامه خواهد داشت. Santini F, Chiovata L, Ghirri 1999.

اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد

غده تیروئید نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم مغزی عصبی جنین و نوزاد ایفا می کند. تحقیقات نشان داده اند که هورمون های تیروئید با فعال کردن تعدادی از ژن های بافت عصبی موجب تکامل آن بافت می شوند اما چگونگی این فعالیت ها هنوز روشن نشده است. دانش موجود بشر نشان می دهد که مقادیر غیر طبیعی (زیاد و یا کم) هورمون های تیروئید در تکامل سیستم مغزی عصبی اثرات منفی دارد. Delbert A, Fisher MD, نام کتاب

مدارک متعددی در دست است که نشان می دهد که تکامل مغز دوران جنینی، وابسته به تیروئید بوده و بسیار اهمیت دارد و تاثیر مستقیم بر ضریب هوشی دارد. Lavado-Autric R 2003 و Kasaltkina EP, 2006 حساس ترین زمان در این دوره، ابتدای "سه ماهه" سوم بارداری گزارش شده است Gao et al 1994.

دومین زمان حساس در تکامل سیستم مغزی عصبی در طول عمر، ماه اول تولد نوزاد است. اما این سیستم تا سن ۳-۴ سالگی، وابستگی به غلظت هورمون های تیروئید دارد Bongers Schokking et al 2005 دو زمان بسیار حساس در تعیین ضریب هوشی کودک: (۱) ابتدای سه ماهه سوم دوران جنینی (۲) ماه اول تولد

غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن

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

بر اساس وزن نوزاد:

- کم وزن (LBW) = وزن ۱۵۰۰-۲۵۰۰ گرم
- بسیار کم وزن (VLBW) = وزن ۱۰۰۰-۱۵۰۰ گرم

• به شدت کم وزن (ELBW) = وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم

در نوزادان نارس (بخصوص کوچکتر از ۳۰ 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 سیستم های قلبی و گوارشی، Sepsis و مشکلات مغزی، Delbert A, FisherMD نام کتاب به علاوه، نوزادان نارس شانس بالایی برای بروز مشکلات غده تیروئید دارند. بیماری کم کاری تیروئید گذرا و سندرم هیپوتیروکسینمی گذرا (که به علل عدم تکامل کافی در سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و/یا Non-thyroidal illness بروز می کند) بسیار شایع هستند Delbert A, FisherMD, نام کتاب

در نوزادان نارس (نوزادان با سن کمتر از ۳۲ هفته)، به علت اختلال در Internsic 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 ضد عفونی کردن پوست مستعد بروز بیماری کم کاری تیروئید گذرا هستند. Fisher DA 1998



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

Rastogi MV and LaFranchi SH 2010

انواع بیماری کم کاری تیروئید

بیماری کم کاری تیروئید انواع مختلف دارد Rastogi MV and LaFranchi SH 2010

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

۲) 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. بطور 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) همراه با کمبود TRH نیز می‌تواند منجر به بروز کم کاری تیروئید مرکزی شود.

۳) کم کاری تیروئید محیطی (Peripheral Hypothyroidism): اختلال در فعالیت، متابولیسم و انتقال هورمون تیروئید است.

انواع گذرا و دائمی بیماری

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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

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 می تواند فاقد علائم و یا علائم مختصری داشته باشد. اما نیاز به درمان وجود دارد. کم کاری تیروئید

مطالعات نشان می دهند که سهم بیشتری در بروز کم کاری تیروئید دایمی نوزادان در ایران دارد (مطالعه دکتر تردوخانی و هاشمی پور)

[Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F.](#) A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(9):1201-9.

[Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al.](#) Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen.* 2009;16(1):11-6.

() و می باشد. و

اردوخانی در مطالعه ای در اصفهان بروز در مرداد ماه بروز بیشتر دیده شده است هاشمی پور

[Ordookhani 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 Oct;27(9-10):1854-69.

[Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghighi S, Hosseini M, et al.](#) Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* 2007 Oct;28(10):1582-6.

هورمون تیروئید

مقاومت به هورمون تیروئید (Pituitary resistance to thyroid hormone) می تواند در سطح غده هیپوفیز و یا در بافت های محیطی وجود داشته باشد. مکانیسم بوجود آورنده این اختلال در سطح مولکولی کاملاً شناخته شده نیست. اما بسته به محل اختلال، تیروئید پاسخ متفاوتی داده و تابلوی بالینی مختلفی نشان داده می شود. بدین ترتیب که اختلال در محور

این بیماری را در نقاط مختلف جهان نشان می دهد.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

پیش از انجام برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری CH بروز این بیماری حدود ۱ به ۷۰۰۰-۱۰۰۰۰ گزارش شده بود و بسیاری از مبتلایان تشخیص داده نشده و لذا آمار بسیار کمتر از واقعیت بود. Rastogi MV and LaFranchi SH ۲۰۱۰

بروز بیماری CH در آمریکا حدود ۱ بیمار در ۵۰۰۰-۳۵۰۰، ۱ در ۳۰۰۰ در اروپا، ۱ در ۷۳۰۰-۶۶۰۰ در سوئد و ۱ در ۵۷۰۰ در ژاپن گزارش شده است. American Academy of Pediatrics 2007.

گزارشات علمی نشان می دهد که بروز این بیماری در حال افزایش است. در سال ۱۹۸۷ بروز CH ۱ در ۴۰۰۰ بوده است و در سال ۲۰۰۲، بروز به ۱ به ۲۳۷۲ رسیده است. Harris KB, Pass KA ۲۰۰۷. علت های متعددی برای افزایش بروز گزارش شده است: از جمله بهبود روش های آزمایشگاهی و دقت و صحت بیشتر آزمایشها، تغییر آزمون غربالگری اولیه از T4 به TSH، کمتر کردن حد تمایز (Cut off) آزمون غربالگری (آزمایش TSH بر کاغذ فیلتر آغشته به خون پاشنه پای نوزاد) که موجب شناسایی موارد خفیفی تر بیماری می شود، گسترش بیشتر نژاد آسیایی (آسیایی ها استعداد بیشتری برای بروز این بیماری دارند) در آمریکا، شانس بیشتر نوزادان نارس برای زنده ماندن (نوزادان نارس شانس بیشتری برای بروز CH دارند)، افزایش تعداد بیشتر دوقلویی و... Harris KB, Pass KA ۲۰۰۷.

در یونان بروز CH بسیار بالا گزارش شده است (۱ در ۸۰۰ نوزاد زنده متولد شده) Skordis N, Toumba ۲۰۰۵. همچنین شانس این بیماری در مبتلایان به سندرم داون ۳۵ برابر بیشتر دیده می شود (Roberts et al 1997).

قاره آسیا		قاره اروپا		قاره آفریقا		قاره اقیانوسیه		قاره آمریکا	
نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری
ام. عربی	۱/۱۵۶۸	آلمان	۱/۴۰۰۰	آفریقای جنوبی	۱/۴۱۴۴	استرالیا	۱/۳۳۳۱	آرژانتین	۱/۴۴۰۷
تایلند	۱/۳۰۰۰	اتریش	۱/۴۷۲۴	اتیوپی		زلاند نو	۱/۴۴۹۶	ام. آمریکا	۱/۳۳۳۱
تایوان	۱/۵۷۸۸	اسپانیا	۱/۳۲۱۶					برزیل	۱/۴۴۲۹
ترکیه	۱/۲۹۴۳	استونی	۱/۲۳۰۰					شیلی	۱/۲۵۱۴
چین	۱/۳۲۰۰	اسلوانی	۱/۶۸۷۴					کاستاریکا	۱/۱۶۰۰
رژیم اشغالگر	۱/۳۱۵۲	ایتالیا	۱/۳۱۰۰					کانادا	۱/۳۸۸۴
ژاپن	۱/۵۹۰۰	بریتانیا	۱/۳۳۹۸					کلمبیا	۱/۴۴۰۰
سنگاپور	۱/۳۰۰۰	بلژیک	۱/۳۷۵۰					کوبا	۱/۲۳۲۵

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

عربستان	۱/۲۷۵۹	پرتغال	۱/۳۱۳۹				مکزیک	۱/۲۴۵۸
عمان	۱/۲۲۰۰	چکسلواکی	۱/۶۰۳۷					
قبرس	۱/۲۱۰۰	دانمارک	۱/۳۷۷۷					
کره جنوبی	۱/۳۹۰۰	سوئیس	۱/۴۰۰۰					
کویت	۱/۳۴۷۶	فرانسه	۱/۴۱۳۲					
هند		فنلاند	۱/۳۹۶۹					
هنگ کنگ	۱/۳۳۰۰	لهستان	۱/۸۰۰۰					
		لیتوانی	۱/۶۴۵۰					
		مجارستان	۱/۵۴۱۰					
		نروژ	۱/۳۰۶۹					
		(UK) ویز	۱/۳۲۷۹					
		هلند	۱/۳۷۲۳					
		یونان	۱/۸۰۰					

این بیماری در بعضی از نژادها و قومها بیشتر دیده می شود. مثلاً "آسیایی ها در مقایسه با انگلیسی ها IAEA معمولاً" به صورت اسپورادیک بروز می کند.

اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

بر اساس پژوهشهای دانشگاهی قبلی شیوع این بیماری در کشور از ۱ در ۳۷۰ تا ۱۰۰۰ متغیر بوده است (دکتر اردوخانی کرم زاده و هاشمی پور).

گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از سال ۱۳۸۴ تا شهریور ۱۳۸۹ نشان می دهد که شیوع بیماری (نوع دائمی بیماری) ۱ در هر ۶۷۰ نوزاد زنده است.

شیوع نوع گذرا بیماری در کشور نیز قبلاً "۱ به ۵۸۴۵ (اردوخانی ۲۰۰۴) و ۱ به ۱۱۱۴ (هاشمی پور ۲۰۰۹) نوزاد زنده متولد شده گزارش شد.

گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور شیوع نوع گذرا بیماری را ۱ به ***** نوزاد زنده نشان داده است.

اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

اتیولوژی بیماری بستگی به نوع بیماری کم کاری تیروئید (اولیه، مرکزی، محیطی، گذرا، دایمی) دارد. هدف از درمان، دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب در اسرع وقت و پیشگیری از عوارض بیماری است و درمان در اتیولوژی مختلف یکسان می باشد.

به طور کلی، علل اصلی بروز این بیماری به شرح زیر بیان شده است^{۵۶}: Harris KB, Pass KA ۲۰۰۷.

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

■ کمبود ید

■ اشکال در سنتز هورمون های غده تیروئید

■ اختلال در عملکرد غده هیپوفیز

Rastogi MV and LaFranchi SH 2010. جدول ۲ - علل کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می دهد.

جدول شماره ۵: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی
○ کم کاری تیروئید اولیه ○ اختلال در تکامل غده تیروئید ■ Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis ■ موتاسیون ها (فقط در ۲٪ موارد عامل دیسژنزی تیروئید هستند) ○ اختلال در سنتز هورمون تیروئید ■ اختلال در انتقال ید (Sodium/Iodine Symporter Defects) ■ اختلال در ارگانیفیکاسیون (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

کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
○ کمبود TSH
▪ موتاسیون های زنجیره β
○ کمبود TRH
▪ ایزوله
▪ Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)
▪ ضایعات هیپوتالاموس
○ مقاومت به TRH
▪ موتاسیون های گیرنده TRH
○ کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)
علل متفرقه
■ اختلال در انتقال هورمون تیروئید
■ مقاومت به هورمون تیروئید (موتاسیون در گیرنده β تیروئید)
■ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین
▪ آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH
▪ آنتی بادی های تحریک کننده
■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار
▪ ترکیبات یددار، یدرادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...
کم کاری تیروئید کم کاری تیروئید شماره عن

کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)

در مناطق با ید کافی (Iodine Sufficient)، علت بروز CH در حدود ۸۵ 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. Brown RS, Demmer LA 2002.

Thyroid Dysgenesis

دیسژنزی تیروئید به سه شکل بروز می کند: Ectopy، Athyreosis و Hypoplasia. Ectopy به معنی استقرار بافت تیروئید در محلی غیر از مکان طبیعی است. Ectopy شایعترین شکل دیسژنزی تیروئید در مبتلایان به CH است و در دختران بیشتر از پسران دیده می شود Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie ۲۰۰۹. در Ectopy معمولاً بافت تیروئید در مسیر پایه زبان تا جلوی گردن یافت می شود.

Athyreosis به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. Hypoplasia به وضعیتی اطلاق می شود که بافت تیروئید در

محل طبیعی قرار دارد اما از حد طبیعی کوچکتر است. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie

۲۰۰۹

دیسژنزی تیروئید معمولاً بطور اسپورادیک بروز می کند و فقط در ۲٪ موارد فامیلی گزارش شده است Castanet M,

۲۰۰۰ Lyonnet S, Bonaiti-Pellie بروز بیشتر موارد ابتلا به CH در فصول پاییز و زمستان گزارش شده است-Yan

و Hong Gu, Tadaaki Kato 2007

مقاومت به TSH

مقاومت به TSH فرمهای مختلف دارد و به طور کلی به علت اختلال و یا عدم وجود گیرنده های TSH در نتیجه

موتاسیونهای ژنی و یا اختلالات کروموزومی (اختلال در بازوی بلند کروموزوم ۱۵) بوجود می آید. در این موارد معمولاً

Hypoplasia تیروئید دیده می شود. Rastogi MV and LaFranchi SH 2010

Thyroid Dyshormonogenesis

Dyshormonogenesis مسئول ۱۵-۱۰ درصد موارد ابتلا به CH دائمی است. اغلب به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می

یابد و بیمار علاوه بر کم کاری تیروئید، گواتر نیز دارد. بیماری های این دسته از اختلالات تیروئید، در جریان غربالگری

بیماری کم کاری تیروئید با شناسایی تیروئید بجا با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس ژنتیک تمیز داده می شوند شایعترین

علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد thyroid peroxidase است. Avbelj M, Tahirovic

H, Debeljak ۲۰۰۷ اختلال در این آنزیم منجر به اختلال iodide organification می شود.

جهش های هوموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب (Compound Heterozygous) متعددی در ژن های 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 ۱۰٪ نوزادان با کم کاری تیروئید غیر اندمیک را شامل می شوند. اشکالات متعددی در ارتباط با

Dyshormonogenesis در بیماران دیده شده است (جدول)

تظاهرات بالینی بیماری در این بیماران مشابه تظاهرات بالینی ناشی از Thyroid Dysgenesis است. گواتر ممکن در هنگام

تولد وجود داشته باشد ولی در بسیاری از بیماران ظهور آن با تاخیر صورت خواهد گرفت.

کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)

شیوع کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) بمراتب کمتر از کم کاری تیروئید اولیه است (۱ در ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ نوزاد زنده متولد

شده). Van Tijin Da, de Viglder JJM 2005

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 همراه است (GH, ACTH, ADH)

کم کاری تیروئید مرکزی علل مختلف می تواند داشته باشد (جدول) (کمبود TSH، کمبود TRH، مقاومت به TRH، موتاسیونهای در گیرنده TRH و همچنین کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1))

در برنامه های غربالگری نوزادان برای کم کاری تیروئید که از آزمون اولیه TSH استفاده می کنند (از جمله برنامه ایران) در امکان تشخیص کم کاری تیروئید مرکزی وجود ندارد، زیرا غلظت TSH پایین است.

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 می شود. هرگونه اختلال در این ترانسپورترها منجر به کم کاری تیروئید می شود. مثلاً اختلال نادر در monocarboxylase transporter 8 (MCT8) منجر به عدم انتقال T3 به داخل سلول و تجمع T3 در سرم، کاهش غلظت T4 و غلظت نرمال TSH می شود (Allan-Herndon-Dudley syndrome). Olateju TO, Vanderpump MP ۲۰۰۶

مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید شایع است و در ۹۰ درصد موارد به علت موتاسیون در thyroid hormone receptor β (TR β) است. مبتلایان معمولاً "Euthyroid" هستند. غلظت های T3 و T4 مختصری افزایش داشته ولی غلظت TSH در حد نرمال است. در بعضی از موارد مبتلایان می توانند کم کاری تیروئید داشته باشند. Rastogi MV and LaFranchi SH 2010 این موارد با غربالگری نوزادان تشخیص داده نمی شوند.

سندرم ها

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 می شود. کم کاری تیروئید، گواتر و ناشنوایی (Sensorineural Deafness) از شایعترین تظاهرات سندرم هستند. Kopp P:2000 اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد. Royaux IE, Wall SM, ۲۰۰۱

Kocher-Debré-Sémélaigne Syndrom: سندرمی است نادر. مبتلایان دچار کم کاری تیروئید بوده و به علاوه عضلات دچار پسودوهیپرتروپی هستند و ضعف عضلات پروگسیمال اندام تحتانی دارند. در این موارد شیرخواران، بخصوص در عضلات ساق پاها، ظاهر ورزشکاری دارند. علت این پدیده (پسودوهیپرتروپی) ناشناخته بوده و با درمان جایگزینی، تغییرات عضلات به حالت طبیعی برمی گردد. این سندرم در پسران بیشتر از دختران بروز می کند. Tashko V, Davachi F, Baboci ۱۹۹

سندرم بمفورث لازاروس Bamforth-Lazarus syndrome : سندرمی است که موتاسیون در thyroid transcription factor 2 (TTF-2) بوجود آمده است و علاوه بر دیسژنزی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی (Choanal Atresia)، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است

Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P 1998

عکس

کم کاری تیروئید گذرا Transient Hypothyroidism

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

کم کاری تیروئید گذرا عبارت است از علائم تشخیصی کم کاری تیروئید در زمان تولد که به طور خود بخود و کامل در عرض چند هفته یا چند ماه از بین می رود. بیماری گذرای عملکرد تیروئید در دوران نوزادی می تواند به صورت کم کاری تیروئیدی اولیه گذرا (Transient Hypothyroidism) ، هیپرتیروتروپینمی گذرا (Transient Hyperthyrotriponemia) ، 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

شایعترین علت کم کاری تیروئید گذرا در جهان کمبود ید گزارش شده است. حتی در مناطق با گواتر غیرآندمیک، این میزان به طور قابل ملاحظه ای 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 T_4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می یابد. در اروپا (۱ در ۵۰۰) شایعتر از آمریکاست (۱ در ۵۰۰۰) Gaudino R, Garel ۲۰۰۵C, Czernichow و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد. Delange FM, Dunn JT. 2005

چهار اتیولوژی اصلی بروز TCH عبارتند از کمبود ید Lomenick JP, و Delange FM, Dunn JT. 2005 Jackson WA, ۲۰۰۴، وجود آنتی بادیهای بلوک کننده گیرنده تیروتروپین مادری Pacaud D, Huot C, ۱۹۹۵ Gattereau و ۱۹۹۳Brown RS, Bellisario RL, مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری Parks JS, Lin و ۲۰۰۳ [Kempers MJ](#), [van Tijn DA](#), [van Trotsenburg AS](#) 2010 M, Grosse SD، و در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن. Parks JS, 2010

در مواردی که مادر باردار مبتلا به بیماری های 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 تیتراژ آنتی بادیهای ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن با ^{125}I و یا تکنیتوم پرتکنات بافت تیروئید را نشان نمی دهد (مثل موارد آرنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی بادی ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را باز یافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می دهد. کم کاری تیروئید ناشی از اتو آنتی بادی ها مسئول ۱ تا ۲٪ موارد کم کاری تیروئید نوزادان است.

کم کاری تیروئید گذرای ناشی از عبور آنتی بادیهای مادری از جفت به بدن شیرخوار ۳-۶ ماه به طول می انجامد (Pacaud D, Huot C, Gattereau ۱۹۹۵ و RS, Bellisario RL ۱۹۹۳Brown)

اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از ۲ هفته تا ۲ ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می ماند Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw ۲۰۰۴

در معرض مقادیر بالای ید قرار گرفتن (مادر و یا نوزاد) می تواند از دیگر علل بروز کم کاری تیروئید گذرا باشد ۱۹۹۷ Linder N, Davidovitch N,

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم type 3 iodothyronine deiodinase به عنوان یکی از علل کم کاری تیروئید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می یابد Huang SA, Tu HM, ۲۰۰۰ Harney JW در این موارد غلظت سرمی T_4 کم و غلظتهای TSH و reverse T3 افزایش یافته است.

اختلالات ژنتیکی نیز از علل جنینی بروز کم کاری تیروئید گذرا محسوب می شود Zamproni I, Grasberger ۲۰۰۸H, (جدول)

شماره ۶: اتیولوژی های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا	
■ کمبود ید دریافتی روزانه ■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (مصرف زیاد غذاهای حاوی مقادیر بالای ید مثل جلبک های دریایی خوراکی، ید رادیواکتیو، بتادین، شربت اکسپکتورانت و ...) ■ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین ■ آنتی بادی های مهارکننده گیرنده TSH ■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار (متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، و ...)	فاکتورهای مادری
■ کمبود ید ■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (بتادین، ید رادیواکتیو و ...) ■ Congenital Liver Hemangiomas ■ اختلالات ژنتیکی (the genes encoding for DUOX and DUOXA2)	فاکتورهای جنینی

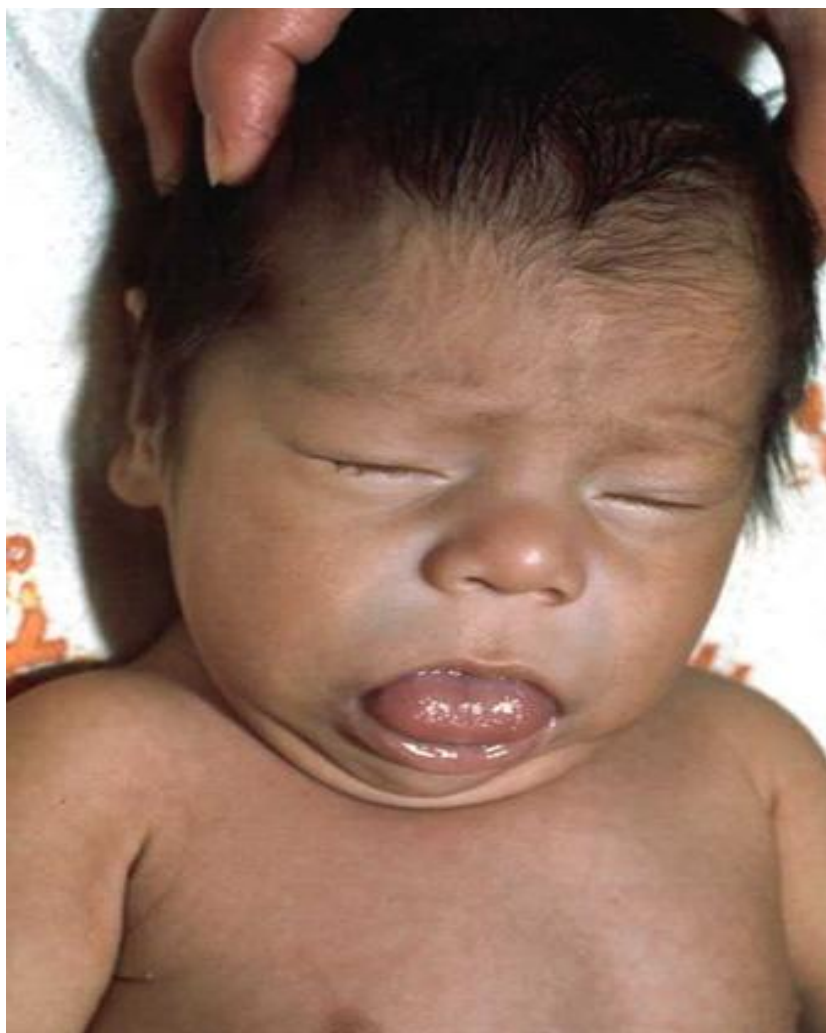
کم کاری تیروئید^{۶۰} شماره ۶.

۱۲ کم کاری

علائم بیماری

در اکثر موارد بیماری معمولاً "علامت اختصاصی وجود ندارد، که علت آن عبور هورمون تیروئید مادری از جفت و ورود آن به جنین است Rastogi MV and LaFranchi SH. بدلیل این که علائم بیماری به تدریج و در مدت سه تا شش ماه اول زندگی بروز می کند، تشخیص بیماری دیر داده شده و معمولاً "ضریب هوشی تحت تاثیر قرار می گیرد. 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 می آید^{۶۱}. در ماه اول تولد ۱۰٪، تا ماه سوم تولد ۳۰٪ و در پایان سال اول تولد

۷۰٪ بیماران علامت خواهند داشت... Delange F: ۱۹۹۷



سرعت بروز علائم بیماری به شدت آن بستگی دارد. علائم شایع در بیماران در سه ماه اول تولد، در جدول شماره ۷ آمده است. بیلیروبین

جدول شماره ۷: علائم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

تظاهرات بیماری در ابتدای نوزادی	تظاهرات بیماری در اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در سه ماه اول زندگی
زردی طول کشنده - اختلال در شیرخوردن	- سیانوز محیطی و انتهایها mottling	- فتق نافی

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

- پف آلودگی در صورت و بدن	- ادم در دستگاه تناسلی خارجی	- یبوست
- مدت حاملگی بیش از ۴۲ هفته	- دیسترس تنفسی	- پوست خشک و <i>sallow</i>
- وزن زمان تولد بیش از ۴ کیلوگرم	- وزن نگرفتن و مک زدن ضعیف	- بزرگی زبان
- بزرگی زبان	- یبوست	- میگزدم ژنرالیزه
- رنگ پریدگی	- اتساع شکمی	- گریه خشن
- هیپوترمی (اغلب زیر ۳۵ درجه)	- ضربان قلب کند	- سوفل قلبی و کاردیومگالی
- کم تحرکی و حرکات آهسته	- کاهش فعالیت	- پلورال افیوژن بدون علامت
- اتساع شکمی	- خواب آلودگی	- کم خونی ماکروسیتیک
- یبوست	- اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان	- رشد جسمی کم
- فونتanel خلفی بزرگ (بیش از ۵ میلی متر)		
- اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادر گرفتگی بینی)		
- خواب آلودگی		

استه علایم

۱۳ بعضی از کم کاری تیروئید

طولانی شدن زردی فیزیولوژیک (Physiologic Jaundice) ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد. علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن گلوکرونید است.. LaFranchi نام کتاب لازم به ذکر است که معمولاً در کم کاری تیروئید اولیه هیپربیلیروبینمی غیر کنژوگه و در کم کاری تیروئید ثانویه- ثالثیه هیپربیلیروبینمی کنژوگه و غیر کنژوگه دیده می شود. در مبتلایان معمولاً "وزن و قد در حد نرمال است، اما ممکن است دور سر، به علت میگزودم مغز، مختصری افزایش داشته باشد.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

اختلال در شیر خوردن (کم اشتها، Choking، ضعف در مکیدن و ...)، اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادار و گرفتگی بینی) ناشی از بزرگی زبان، دیسترس تنفسی تیپیک، خواب آلودگی، کم گریه کردن، کم تحرکی، یبوست شدید، شکم بزرگ، فتق نافی، هیپوترمی (درجه حرارت بدن اغلب کمتر از ۳۵ درجه سلیسیوس است)، سردی، سیانوز محیطی و mottling انتهاها، ادم اندام تناسلی و نبض کند شایع هستند.

در بعضی از بیماران سوفل قلبی شنیده می شود و همچنین کاردیومگالی، و پلورال افیوژن نیز نادر نیست. بعلاوه، آنمی ماکروسیتیک نیز شایع است... LaFranchi نام کتاب

در سنین بالاتر، رشد کودک کند شده و نسبت به همسالان خود کوتاهتر خواهد بود. دور سر نرمال و یا مختصری افزایش نشان می دهد. فونتانل خلفی بازتر از نرمال (فقط ۳٪ از نوزادان طبیعی فونتانل خلفی بزرگتر از ۵ میلی متر دارند) می تواند از اولین علائم ابتلا به CH باشد.

صورت پف آلوده، چشم ها 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 می ماند.. دندان ها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دست ها پهن و انگشتان کوتاه هستند (۱۲۱ و ۱۳). پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زردرنگ اما اسکلرا سفید باقی می ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.

بطور 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. بعلاوه، در صورت عدم درمان ممکن است بلوغ دیررس اتفاق بیفتد بسیاری از موارد، و یا کوچک تر از نرمال هستند^{۶۲} (۴۱۴) (تصویر سمت راست) کم کاری تیروئید (تصویر سمت چپ)

Rastogi and LaFranchi *Orphanet*.

عضلات در مبتلایان به CH هیپوتون است،

در حدود ۱۰ درصد بیماران، آنومالی های مادرزادی دیگری نیز دیده می شود. شایع ترین آنها آنومالی های قلبی است Olivieri A,^{۶۳} 2002^{۶۴} Stazi MA, Mastroiacovo ، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)^{۶۳}، Kumar J, Gordillo R, Law WY, Bradley DM, Lazarus^{۶۵} ۱۹۹۸ اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست^{۶۵} ۲۰۰۹ Kaskel FJ, Druschel

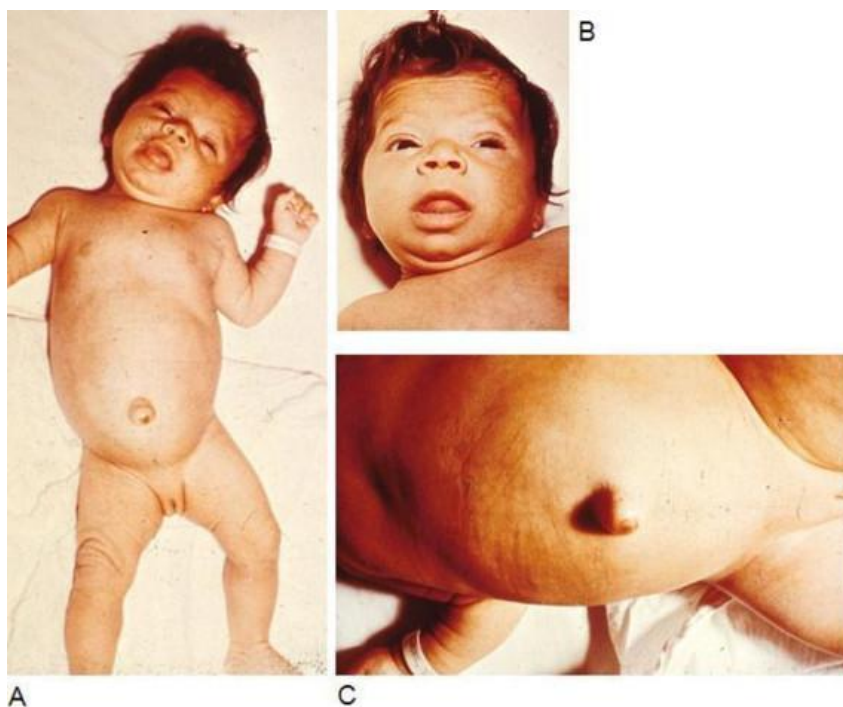
بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) بروز بالایی دارد^۶

۱۹۹۷ Roberts HE, Moore CA, Fernhoff

در ۵۴ درصد موارد، اپی فیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده اند (Epiphyseal Dysgenesis)

۲۰۰۵ Skordis N, Toumba M, Savva

Radiograph of the left lower extremity of two infants, showing absence of the distal femoral epiphysis on left. Radiograph of the left lower extremity of two infants. The infant on the left with congenital hypothyroidism demonstrates absence of the distal femoral and proximal tibial epiphyses, while in the normal infant on the right the distal femoral epiphysis is present.



عوامل خطر و مستعد کننده بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

مطالعات متعددی در زمینه شناسایی عوامل خطر و مستعد کننده انجام شده است که نشان می‌دهند عوامل زیادی در بروز

این بیماری نقش دارند^{۶۷}.

عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

سن مادر (بیش از ۴۰ سال) در زمان زایمان، در بعضی از مطالعات به عنوان عامل خطر گزارش شده است^{۶۸}. تعداد زایمان‌های

مادر در بروز این بیماری در نوزاد نقشی مهمی ایفا نمی‌کند^{۶۸}. اما در بعضی از گزارشات رد شده است^{۷۰}.

۲۰۰۵ Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo

مصرف بعضی از داروها در مادر و یا جنین می تواند موجب بروز این بیماری شود. این داروها شامل آمیودارون، سیتوکین ها، دوپامین و آگونیست های آن، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی توئین، ریفامپین و استروئیدها هستند.

کم کاری تیروئید ر^{۶۸} و^{۷۱} بیماری ها^{۶۷} و^{۶۸} Saf. *Drug* Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced Thyroid disorders. 1995;13:46-55.

ابتلا به دیابت^{۶۸} و^{۶۹}، پره کلایمپسی مادر^{۶۸}، بیماری های مقاربتی در دوران بارداری^{۶۸} و نژاد آسیایی^{۶۸} می تواند شانس بروز

CH در نوزاد را افزایش دهد^۲ Kim EY, Park SK, Song CH, Lim SC. 2005

روش زایمان سزارین نیز به عنوان یک عامل خطر در بروز بیماری CH مطرح شده است Kim EY, Park SK,

Song CH, Lim SC. 2005

عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

شانس بروز بیماری CH در نوزادان با وزن کم (کمتر از ۲۰۰۰ گرم) و وزن بالا (بیشتر و یا مساوی ۴۵۰۰ گرم) در بدو تولد، حداقل ۲ برابر، بیشتر از دیگر نوزادان استف به بیان دیگر تاثیر وزن نوزادان در بدو تولد در بروز بیماری CH به صورت U شکل است^۳. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. ۲۰۰۰

بیماری کم کاری تیروئید در دختران بیشتر از پسران دیده می شود^{۷۳} Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo

۲۰۰۵^{۷۷۳-۷۷} تیروئید،^{۸۷۹۰} به علاوه، کم کاری تیروئید

ژنتیک و بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در تمام جهان شایعترین علت محیطی بیماری کم کاری تیروئید کمبود ید است Dattani and Brook 1996 . منبع

بیشتر

حدود یک سوم مردم دنیا در مناطق با کمبود ید زندگی می کنند Glinioer 2000

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

ید نقش اساسی در سنتز هورمونهای تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی مقدار ید دریافتی روزانه را حداقل ۱۵۰ میکروگرم برای نوجوانان و بالغین، ۲۰۰ برای زنان باردار، ۹۰-۱۲۰ برای کودکان ۱۱-۲ ساله و ۵۰ برای شیرخواران زیر ۲ سال توصیه می کند. منبع

عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی ، Burman KD و (Soldin OP, Braverman LE. , Lamm) و وابسته به دوز Cooper() Lawrence J, Lamm S Braverman بر تیروئید دارد.

سمومی که در حشره کشها مصرف می شوند (همچون Organochlorine) نیز از دیگر عوامل موثر گزارش شده اند Nagayama J, Kohno H, Kunisue T, et al. (2007

عوارض بیماری کم کاری تیروئید

عقب ماندگی ذهنی

اختلال در رشد و نمو

مشکلات قلبی

تشخیص های افتراقی

در مواردی که یک نوزاد مبتلا به CT 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 بروز تدریجی علائم بالینی، والدین شیرخوار را نزد پزشک می برند، بسته به علائم علائمی 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

• رشد و نمو کند، عدم تطابق سر (سر بزرگ) با بدن و اختلال اپی فیزی در کلیشه‌های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی

اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism را مطرح می‌کنند. 2010 Rastogi and LaFranchi

• از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد، سندرم سوجذب، سو تغذیه، یبوست،

اختلالات خلقی (افسردگی) اشاره کرد.

تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

تشخیص CH و HT در کشورهایی که برنامه کشوری غربالگری نوزادان دارند در روند اجرای برنامه (به عنوان بخشی از

برنامه) اتفاق می‌افتد. در حال حاضر، سالیانه، حدود ۱۲۷ میلیون نوزاد در سال متولد می‌شوند که فقط ۲۵ درصد آنان شانس

غربالگری دارند. به عبارت دیگر ۷۵ درصد از نوزادان دنیا از نعمت غربالگری نوزادان محروم هستند. Rastogi MV and

LaFranchi SH ۲۰۱۰

بدلیل کم بودن و اختصاصی نبودن علائم و نشانه های بالینی در مبتلایان به کم کاری تیروئید، بر اساس علائم بالینی تنها

۱۰٪ نوزادان مبتلا در سن یک ماهگی، ۳۵٪ تا سن ۳ ماهگی، ۷۰٪ تا یک سالگی و ۱۰۰٪ آن ها بین ۴-۳ سالگی ،

شناسایی می گردند. بدون انجام غربالگری نوزادان، تشخیص زودرس و درمان مناسب و به هنگام، کاهش ضریب هوشی و بروز

عقب ماندگی ذهنی غیرقابل اجتناب است.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، از طریق اندازه گیری غلظت های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده

می شود (۳). اندازه گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.



الگوریتم تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان



الگوریتم (جدول مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای عملکرد تیروئید تیروئید)

شماره ۸: تیروئید		
آزمایش	سن	مقدار
TSH mU/L	نوزاد نارس (۳۶-۲۸ هفته) هفته اول تولد	۰/۷-۲۷
	۰-۴ روز تولد	۱-۳۸/۹
	هفته ۲۰-۱ زندگی	۱/۷-۹/۱
	۵ ماهگی تا ۳ سالگی	۰/۷-۶/۴
T4 (µg/dl)	۱-۳ روزگی	۸/۲-۱۹/۹
	هفته اول تا ماه اول تولد	۶-۱۵/۹

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

از ۱ تا ۱۲ ماهگی		۶/۱-۱۴/۹
۱-۳ سالگی		۶/۸ - ۱۲/۸
۳-۱۰ سالگی		۵/۵ - ۱۲/۸
Free T4 (pmol/L)	۱-۳ روزگی	۲۰۰-۶۱۰
	تا ۲ ماهگی	۲۴۰-۵۶۰
	۲ ماهگی تا قبل از بلوغ	۲۳۰-۶۶۰
Free T4 (ng/dl)	۱-۳ روزگی	۲-۴/۹
	تا ۲ ماهگی	۰/۸-۲/۲
	۲ ماهگی تا قبل از بلوغ	۰/۸-۲/۳
T3 (ng/dl)	ماه اول تولد (نوزادی)	۷۵-۲۶۰
	۱-۵ سالگی	۱۰۰-۲۶۰
	۵-۱۰ سالگی	۹۰-۲۴۰
T3RU (%)	ماه اول تولد (نوزادی)	۲۶-۳۶
	بعد از ماه اول تولد	۲۶-۳۵
TBG (mg/dl)	ماه اول تولد (نوزادی)	۱-۹
	۱-۱۲ ماهگی	۲-۷/۶
	۱-۵ سالگی	۲/۹-۵/۴

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. Delbert A, FisherMD, نام کتاب

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



۱۶

یافته‌های پاراکلینیک در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان شماره ۹ و بالینی.

شماره ۹: یافته‌های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

ضایعه	اسکن	سونوگرافی	Thyroglobulin (Tg) سرمی	اتوانتی بادیهای ضد تیروئید مادری
Aplasia	بدون Uptake	عدم وجود غده تیروئید	کم	منفی
Hypoplasia	کم Uptake	غده تیروئید کوچک در محل اصلی	متوسط	منفی
Ectopia	کم Uptake و Ectopic	غده Ectopic و کوچک	متوسط	منفی
موتاسیون در TSH H β subunit	بدون Uptake	غده تیروئید کوچک در محل اصلی	متوسط	منفی
موتاسیون در گیرنده TSH	کم Uptake	غده تیروئید در محل اصلی - با و یا بدون گواتر	متوسط (به سمت بالا)	منفی
اختلال در Trapping	بدون Uptake و یا کم Uptake	غده تیروئید در محل اصلی	متوسط (به سمت پایین)	منفی
اختلال بعد از مرحله Trapping	افزایش Uptake	غده تیروئید بزرگ در محل اصلی	زیاد (بجز در موارد موتاسیونهای ژنی Tg)	منفی
Maternal TRB-Ab	بدون Uptake و یا کم Uptake	غده تیروئید در محل اصلی	کم تا متوسط	مثبت

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

تابلوهای مختلف آزمایش های تایید تشخیص

مهم ترین آزمایش های تایید تشخیص شامل اندازه گیری غلظت های T4 یا Free T4 و TSH است و به وضعیت های مختلف دیده می شود که در ادامه به آن ها پرداخته می شود.^۳

غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

تشخیص قطعی بیماری کم کاری نوزادان از طریق اندازه گیری غلظت های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می شود. هر شیرخواری با غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH (بالتر از ۴۰ mU/L) مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید اولیه محسوب می شود. در دوران نوزادی (روز ۸ تا ۲۸ بعد از تولد)، مقادیر T4 و TSH به ترتیب کمتر از ۶/۵ µg/dl و بیشتر از ۱۰ mU/L پیشنهاد کننده ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است. AAP 2006 در این موارد باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین در اسرع وقت شروع و با پیگیری های مستمر، دوز دارو تعدیل شده و با دستیابی به کنترل مطلوب متابولیک از بروز عوارض جدی بیماری پیشگیری گردد.

براساس دستورالعمل کشوری برنامه، از نوزادانی که آزمون غربالگری (آزمون TSH بر کاغذ فیلتر) آنان ۲۰ mU/L یا بیشتر باشد باید بلافاصله نمونه وریدی، جهت انجام آزمایش های تایید تشخیص گرفته شده و درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین، در اسرع وقت، شروع گردد. سپس در صورت طبیعی بودن آزمایش های تایید تشخیص، درمان قطع گردد و در صورت تایید بیماری نوزاد، درمان ادامه یابد. استفاده از لووتیروکسین با دوز مجاز و زمان کوتاه مشکل ساز نیست.

غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH

این شرایط همان Hyperthyrotriponemia است که می تواند به صورت گذرا و یا دائمی باشد^{۸۴} Kohler B, Schnabel D 1996, .. در مبتلایان به سندرم داون شایع تر است و نوع گذرای آن ممکن است تا ۱۰ سالگی ادامه داشت باشد^۵ AAP 2006

در مواردی که غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH بالا است ترم subclinical primary hypothyroidism نیز اطلاق می گردد اگر آزمایشات ۲-۳ بار (به فاصله هر ۲-۴ هفته) تکرار شده و غلظت T4 Rastogi MV and LaFranchi SH ۲۰۱۰ طبیعی و غلظت TSH از حد طبیعی بالاتر بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و حداقل تا سن ۳ سالگی ادامه یابد.

مهترین علل بروز Hyperthyrotriponemia شامل در معرض دید زیاد قرارگرفتن (حدود ۵۰٪ موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتز هورمون تیروئید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است Delbert A, Fisher MD,

نام کتاب

در نوزادان نارس و یا بیمار، به علت پدیده افزایش تاخیری TSH (Delayed TSH rise) ممکن است افزایش TSH (در موارد ابتلا به بیماری CH) با تاخیر اتفاق بیفتد. AAP 2006 Rastogi MV and LaFranchi SH ۲۰۱۰ به همین دلیل، بر اساس دستورالعمل کشوری، برای نوزادان نارس و یا بیمار انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن ۲، ۶ و

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

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

برای نوزادان نارس انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی) توصیه می‌شود.

همه صاحب نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی‌دانند. اما به دلیل این که TSH حساسترین شاخص به کمبود T4 است، در صورتی که افزایش آن ($TSH \geq 10 \text{ mU/L}$) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد نیاز به درمان دارد AAP^۶

Rastogi MV and LaFranchi SH 2006

در صورت عدم شروع درمان، باید در طول ۲-۴ هفته بعد آزمایش‌های سرمی T4 (یا Free T4) و TSH انجام شده و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان شروع شود. (AAP 2006)

AAP 2006 .

در شروع درمان برای شیرخوارانی که بعد از یک ماهگی، هنوز، TSH بین ۶ تا ۱۰ میلی‌یونیت در لیتر دارند، اختلاف نظر بیشتر است.

در این موارد باید آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ 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.

همچنین اگر درمان تا سه سالگی ادامه داشت، "ارزیابی دایمی بودن بیماری" بر اساس دستورالعمل کشوری انجام پذیرد (صفحه در این موارد) (حدود ۳ ماه)

بطور کلی، اگر نوزادی غلظت سرمی T4 طبیعی و TSH ۱۰ و یا بالاتر داشته باشد، باید آزمایشات وی ۲-۳ بار (به فاصله ۲-۴ هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن مجدد، نیاز به درمان، حداقل تا سه سالگی، وجود دارد.

غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH

وجود تابلوی آزمایشگاهی غلظت T4 پایین (۲ انحراف معیار کمتر از میانگین سنی نوزاد، معمولاً کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$) و غلظت TSH طبیعی در نوزادان می‌تواند نشان‌دهنده وجود CH در نوزاد باشد. این شرایط در موارد زیر دیده می‌شود:

۵٪-۳٪ کل نوزادان

■ در ۱۲٪ نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوتالاموس)

■ نوزادان بیمار

■ نوزادان با کمبود TBG (۱ در ۵۰۰۰ نوزاد زنده)

■ نوزادان با کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (۱ در ۵۰۰۰-۲۵۰۰۰ نوزاد زنده)

■ نوزادان با کم کاری تیروئید اولیه و تاخیر در افزایش TSH (۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد زنده)

موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T4 می شوند) مثل دوپامین و کورتیکوستروئید با دوز بالا

کمبود گذرای غلظت Transient غلظت کم T4 (Hypothyroxinemia) گذرا در بسیاری از نوزادان نارس (به خصوص با

سن کمتر از ۳۰ هفته) و نوزادان مبتلا به Non Thyroidal Illness دیده می شود که به علت عدم تکامل محور هیپوتالامیک-

هیپوفیز است Murphy N, Hume R, von Tor H و Williams FLR, Mires GJ, Barnett C 2005

۲۰۰۴ و می تواند از روزها تا حتی هشت هفته ها ادامه داشته باشد Reuss ML, Leviton A, Paneth ۱۹۹۷. Et al

[1997 van Wassenaeer](#)

در نوزادان نارس، غلظت سرمی T4 و Free T4 کمتر از نوزادان ترم، ولی غلظت TSH، معمولاً، مشابه نوزادان ترم دیده

می شود. غلظت TBG در نوزادان نارس معمولاً در سطح نرمال است اما می تواند مختصری کاهش یافته باشد. T3RU نشان

دهنده کمبود TBG است که اختلالی وابسته به کروموزوم X است که اغلب در پسرها دیده می شود و نیاز به درمان

جایگزینی ندارد.

در این نوزادان Carrascosa R, Ruiz-Cucvas 2004. سطح سرمی T4 بتدریج افزایش یافته و به حد مناسب سن (بعد از

تولد) می رسد. باید توجه داشت که احتمال مرگ و میر و بروز 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)،

ناهنجاری های خط میانی صورت، Microphallus (ناشی از کمبود گونادوتروپین ها)، نیستاکموس مادرزادی و اختلالات

بینایی، همراه با Hypothyroxinemia می تواند از علائم ابتلا به "بیماری کم کاری تیروئید مرکزی" باشد^۵ 2002

Asakura Y, Tachibana علت بروز این موارد، اغلب، در اثر اختلالات ژنتیکی در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی

است.

کمبود ایزوله TRH (TSH Releasing Hormone)

این موارد می‌تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال $T4$ و $Free\ T4$ و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود. بطور 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^{۹۶} Calaciura F, Motto RM, Miscio 2002

زایمان سخت و آنوکسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از hypoxic-ischemic encephalopathy متوسط تا شدید) باشند Pereira DN, Procianoy RS و ^{۹۷}Kim EY, Park SK ۲۰۰۳.

آزمایشات بعدی و پیگیری نوزادانی که دارای غلظت سرمی $T4$ کم و غلظت TSH نرمال هستند توصیه می‌شود^{۹۸}. در این موارد باید $Free\ T4$ و

غلظت کم $T4$ و افزایش تاخیری TSH

غلظت کم $T4$ و افزایش تاخیری TSH با بروز ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد زنده در نوزادان با **LBW, VLBW**، 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 مرکزی هستند Hunter MK, Mandel SH, 1998

اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز-تیروئید، موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه و کم کاری تیروئید گذرا (مثلاً) به علت اختلالات (ید) از علل غلظت کم $T4$ و افزایش تاخیری TSH بشمار می‌روند^۳ AAP 2006

شانس بروز افزایش تاخیری TSH در نوزادان با **LBW, VLBW**، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی بالاست Larson C, Hermos R, Delancy A 2003

پیگیری این نوزادان با انجام آزمون TSH (در صورت امکان بر کاغذ فیلتر و در آزمایشگاه غربالگری نوزادان) در هفته‌های ۲ و ۶ تولد ضروری است.

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 علایمی 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.

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

شیوع افزایش گذرای TSH و یا Neonatal hyperthyrotropinaemia (HT) در آمریکای شمالی، بطور نسبی، نادر است (۱ تقریباً در ۵۰۰۰ 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^{۹۶، ۹۷} Miscio ۲۰۰۲. در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان دارند، موارد زیادی از آن در روند اجرای برنامه کشف می شوند.

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T4 طبیعی است که می تواند گذرا و یا دائمی باشد. A, Zung

Corvillain B, van Sande J, 2001. ^{۱۰۱-۱۰۳} بی علامت است Tenenbaum-Rakover Y 2010 و معمولا

علل محیطی بروز افزایش گذرای TSH به شرح زیر است^{۱۰۱-۱۰۳}: Zoeller TR, Dowling AL:

■ کمبود ید

■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن در دوران جنینی و بعد از تولد (مصرف بتادین، مصرف مواد رنگی تصویر برداری 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^۴

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می کنند^{۸۳}، **بدلیل این روشی بالینی و** یا آزمایشگاهی برای پی بردن به "دایمی" و "گذرا" بودن بیماری کم کاری تیروئید وجود ندارد و فقط با گذشت زمان روشن می شود، به نظر می رسد که بهتر است درمان شروع شده و در نهایت بر اساس دستورالعمل عمل گردد (به قسمت بررسی گذرا و یا دایمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان رجوع شود).

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

آموزش والدین با تاکید بر اتیولوژی بیماری، عدم ارتباط بین روش زندگی والدین با علل بیماری، محاسن تشخیص زودرس بیماری در پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی، اهمیت پیروی از دستورات پزشک معالج، اهمیت انجام آزمایشات هورمونی به طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه، روش مصرف درست قرص لووتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با داروهایی که جذب آن را مختل می کنند مثل: سویا، ترکیبات آهن و کلسیم،

مشاوره با فوکل پوینت برنامه شهرستانی و یا استانی

تصویربرداری

○ رادیوگرافی از زانوها

○ اسکن (در صورت امکان)

○ سونوگرافی (در صورت امکان)

اندازه گیری منظم غلظت های 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 مشاوره های مورد نیاز (غدد اطفال، قلب، شنوایی سنجی و ...)

ارزیابی دایمی بودن بیماری (در صورت لزوم) در سه سالگی

بررسی اتیولوژی

اسکن

همه صاحب نظران در ارتباط با میزان "خطر به سود" (Risk to Benefit) انجام زودرس اسکن تیروئید برای کلیه بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید هم عقیده نیستند. بعضی از گزارشات انجام اسکن را بر انجام سونوگرافی ارجح می دانند، در

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست. Perry RJ. ,

Maroo S, MacLennan 2006

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) و یا تکنیتیوم پرتکنات ^{99m}TC توصیه می شود. نیمه عمر I^{123} حدود ۱۳/۳ ساعت است.

گر چه اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) تصویر دقیق تری ارائه می دهد اما در همه بیمارستان ها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنیتیوم پرتکنات ^{99m}TC در بیمارستان های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان تر است ^{۸۳}. AAP 2006

با ذکر این که انجام تصویربرداری و دیگر فعالیت های پاراکلینیک نباید شروع درمان را به تعویق بیندازد، محاسن انجام اسکن در نوزادان مبتلا به CH AAP می تواند به شرح زیر باشد ^{۸۴}:

● در صورت تشخیص غده اکتوپیک، دایمی بودن بیماری کم کاری تیروئید محرز می شود.

● در صورت عدم وجود غده تیروئید در اسکن معمولاً "نشان دهنده Aplasia و Hypoplasia است.

● 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 عبور آنتی بادی های 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 می کند. در این موارد اندازه گیری Thyroglobulin (Tg) سرمی به تشخیص کمبود سنتز Tg از دیگر علل کم کاری کمک می کند. مصرف مواد گواتروژن مثل داروهای ضد تیروئید، تابلوی آزمایشگاهی همچون بالا را نشان می دهد.

گاه وجود تیروئید نرمال در اسکن و عدم وجود هیچکدام از وضعیت های بالا، نشان دهنده کم کاری تیروئید گذرا است. این کودکان باید پس از ۳ سالگی مورد ارزیابی از نظر دایمی بودن کم کاری تیروئید قرار گیرند. هیچگاه نباید شروع درمان را، برای انجام اسکن تیروئید و یا دیگر فعالیت های 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 می تواند در چند روز اول بعد از شروع درمان انجام شود. در غیر این صورت، باید اسکن تیروئید را در ۳ سالگی و در زمان قطع دارو (برای ارزیابی دایمی بودن بیماری)، بدون خطر صدمه به سیستم عصبی مرکزی انجام داد.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

میزان دوز مصرفی ید رادیو اکتیو (I^{123}) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود $25 \mu Ci$ است که مقدار اشعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار اشعه دریافتی بدن از ۳ تا ۴ کلیشه رادیوگرافی سینه (Chest X Ray) می باشد. اسکن باید توسط تکنسین با تجربه، تجهیزات دقیق و با کمترین مقدار ید رادیواکتیو انجام گردد.

اولتراسونوگرافی تیروئید

در موارد بسیاری به منظور پیشگیری از رادیاسیون از اولتراسونوگرافی برای اثبات وجود و یا عدم وجود تیروئید در محل و چگونگی ساختمان آن، استفاده می شود. اما اولتراسونوگرافی Gray Scale دقتی بمراتب کمتر از اسکن دارد (بخصوص در ارتباط با غده اکتوپیک). امروزه استفاده از Color Doppler Ultrasonography (CDU) به عنوان اولین قدم تصویربرداری در بررسی اتیولوژیک بیماری توصیه می شود که از دقت بسیار بالایی برخوردار است^۵

اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید منابع اضافه شوند

نن^{۱۶} تعیین غلظت آنتی بادی های ضد تیروئید در نوزاد و مادر بیماری ها می تواند پزشک را به انتقال آنتی بادی ها از مادر به جنین و امکان گذرا بودن بیمار در نوزاد راهنمایی نماید.

اندازه گیری ید ادرار نوزاد

با اندازه گیری ید ادرار نوزاد می توان به میزان ید دریافتی توسط نوزاد و تا حدودی به وضعیت ید در مادر پی برد^{۱۷}. کمبود و یا اضافه بودن ید در مادر می تواند منجر به بروز کم کاری تیروئید در نوزاد شود.

شنوایی سنجی

در بعضی از کشورها انجام غربالگری کم شنوایی یک قسمت از برنامه غربالگری نوزادان است. در مواردی که Dyshormonogenesis وجود دارد، انجام شنوایی سنجی توصیه می شود. در صورت سابقه خانوادگی سندرم پندرد انجام آزمون شنوایی سنجی در سنین ۴ تا ۸ هفته و تکرار آن در سن سه ماهگی ضرورت دارد. در موارد دیگر، در صورت امکان، انجام شنوایی سنجی سودمند خواهد بود.

در کشور ما که برنامه کشوری برای غربالگری شنوایی نوزادان وجود ندارد، توجه بالینی به شنوایی آنان از اهمیت زیادی برخوردار است و در صورت شک به اختلال، باید بررسی های لازم به عمل آید. در مواردی، وجود کم کاری تیروئید بخشی از یک سندرم است که شناسایی به موقع آن می تواند در کیفیت زندگی بیمار نقش بسزایی داشته باشد. و دندان در بعضی از کودکان مبتلا ممکن است به مشاوه های دیگری نیاز باشد که بر حسب نیاز باید انجام گردند.

درمان

هورمون تیروئید نقش بسیار مهمی در تمام مراحل تکاملی سیستم عصبی مرکزی ایفا می کند. بسیاری از فرآیندهای نمو مغزی حتی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید، حداقل، تا ۳ سالگی مورد نیاز است. به همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروئید طولانی تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود.

بدین ترتیب شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می کند. شروع درمان تا حدود ۲^{۱۰۹} (Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. ۲۰۰۸) تا ۳^{۱۱۰} Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE2004 هفته پس از تولد ایده آل می باشد.

اما مطالعه ای نیز نشان داده اند که اگر درمان در ماه اول تولد (۳۰ روز اول زندگی) شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود.^{۱۱۲ و ۱۱۱} LaFranchi SH, Austin J: ۲۰۰۷

گزارشاتی نیز وجود دارد که شروع درمان تا ۴۰ روزگی (۶ هفته از زمان تولد) نیز موجب طبیعی نگه داشته شدن ضریب هوشی بوده است. منبع

در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید باید در سریع ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند^۳ موفقیت در پیشگیری از عوارض جدی و غیرقابل بازگشت بیماری کم کاری تیروئید به دو عامل "زمان شروع درمان" و "کیفیت کنترل متابولیک بیماری" بستگی دارد.

اهداف اصلی درمان

هدف درمان عبارتست از^{۸۳}:

✓ نرمال کردن غلظت سرمی T4 در مدت ۲ هفته

✓ نرمال کردن غلظت سرمی TSH در مدت یک ماه

درمان انتخابی در بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، قرص لووتیروکسین است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد^{۱۱۳}. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی شوند^۳.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

گرچه بیشترین فرم فعال هورمون تیروئید T3 است، اما بیشترین T3 مورد استفاده مغز از تبدیل T4 به T3 (در مغز) بدست می آید، 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 بطور 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، می تواند توسط پزشک عمومی، متخصص کودکان و ... ادامه یابد.

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

با انتخاب دوز مناسب دارو، انتظار می رود که در مدت ۲ 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.^۳ AAP

توصیه می شود نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید و تحت درمان، حداقل سالی یک بار، توسط فوکل پوینت برنامه ویزیت شود (در صورتی که پزشک معالج شان غیر از فوکل پوینت برنامه است).

دوز لووتیروکسین

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین $10 - 15 \mu\text{g/kg/day}$ است Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M ۲۰۰۲ 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.^۳ جدول شماره ۹ دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین را در سنین مختلف نشان می دهد.

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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

جدول ۹: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف		
سن	دوزاژ قرص L-T4 ($\mu\text{g}/\text{d}$)	دوزاژ قرص L-T4 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)
۰-۶ ماه	۳۷-۵۰	۱۰-۱۵
۶-۱۲ ماه	۵۰-۷۵	۶-۸
۱-۵ سال	۷۵-۱۰۰	۵-۶

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 TSH، T4، نوزاد و یا شیر خوار مبتلا است. این امر با افزایش و یا کاهش μg ۱۲-۱۳ به دوز روزانه میسر خواهد بود.

به دلیل این که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T4 (یا به طور ارجح free T4) بعد از شروع درمان تا زمان نرمال شدن غلظت TSH و T4 به‌طور مستمر مطابق دستورالعمل 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، علایم 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: این امر سرمی T4 و TSH خواهد شد.

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

آزمایش‌های هورمونیدارد در مدت درمان باید غلظت T4 و یا Free T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال (the upper half of the reference range) (محدوده نرمال بستگی به کیت مورد استفاده آزمایشگاه است).

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

غلظت TSH باید در نیمه پایینی محدوده نرمال (the upper half of the reference range) قرار گیرد. بهترین محدوده غلظت TSH در شرخواران کمتر از ۳ سال، ۰٫۵-۲ (mU/L) است^{۱۱۴}. منبع

مطالعات نشان داده‌اند بیمارانی (با سن بیش از ۶ ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، ۴ بار و یا بیشتر آزمایش TSH بیش از ۵ mU/L داشته‌اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده‌اند. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx. ۲۰۰۳

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 باید به والدین آموزش داده شود.
- ◆ دارو باید باید بر اساس شرایط درج شده در بروشور نگهداری شده و نباید
- ◆ یک بار در روز حداقل ۳۰ دقیقه قبل از تغذیه به بیمار خورانده 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 خوراند، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.
- ◆ قرص ترکیبات دارقرص در صورت استفراغ شیرخوار (در کمتر از نیم ساعت از مصرف دارو) می‌بایست مجدداً دارو به وی خورانده 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^{۱۱۵}.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش های پیگیری بیمار

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T4، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی یابد و بالا می ماند، که می تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می آید) رخ می دهد باشد^۶ Vogiatzi MG, Kirkland

این پدیده در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان دیده می شود Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, ۲۰۰۰

غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است^۶. Germak JA, Foley TP Jr ۱۹۹۰. در این موارد باید از بیشترین دوز ممکن لووتیروکسین استفاده کرد و باید بیمار را از نظر بالینی در شرایط Eutryroid نگه داشت و باید والدین را در ارتباط با وجود علائم توکسیسیته (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی قراری، کاهش وزن و ...) آگاه ساخت.

این وضعیت، معمولاً، با افزایش سن برطرف می شود. Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, ۲۰۰۰

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 ارائه "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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

به دلیل شانس بالای مبتلایان به CH برای بروز ناهنجاری‌های مادرزادی خارج تیروئیدی^{۱۱۷} بخصوص مشکلات قلبی-عروقی^{۱۱۸}، شنوایی^{۱۱۹}، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)^{۱۲۰}، گلوکوما انجام بررسی‌های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

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 Oct 15;122A(3):269-73

ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

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

- ۲ و ۴ هفته بعد از شروع درمان
- هر ۲ ماه در طول ۶ ماه اول زندگی
- هر ۳ ماه بین سنین ۶ تا ۳۶ ماهگی
- هر ۳-۶ ماه از ۳۶ ماهگی به بعد (در صورت دایمی بودن بیماری)

تذکر مهم: در موارد عدم دستیابی به اهداف درمانی، فاصله انجام آزمایش‌ها و ویزیت‌ها کمتر شده و پس از دستیابی به اهداف درمانی می‌توان از دستورالعمل بالا پیروی کرد. ۲-۴ هفته پس از تغییر دوز قرص لووتیروکسین، آزمایش هورمونی انجام شده و بیمار توسط پزشک معالج ویزیت می‌شود.

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 سلامت بیمار خواهد شد^{۱۱۱-۱۱۳}. اما در مواردی نوزاد در بدو تولد دچار کمبود شدید هورمون T4 بوده (عدم وجود غده تیروئید، غلظت کم T4 و عقب ماندگی سن استخوانی)، حتی در صورت درمان مناسب، احتمال بروز اختلالات Psychomotor خفیفی در فعالیتهای حرکتی-تعادلی و حرکات ظریف، اختلال در یادگیری و همچنین اختلالات رفتاری وجود دارد. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. ۱۹۹۷.

اندازه گیری قد و وزن

در هر ویزیت باید کلیه شاخص‌های 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 شاخص‌ها باید به‌طور جدی پی‌گیری گردد.

رادیوگرافی از زانو

در صورت طبیعی بودن رادیوگرافی استخوان‌ها، تکرار آن مورد نیاز نیست.

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 ۴ سالگی نشان داد که درمان موفق بوده است و هیچ کدام از بیماران دچار عقب ماندگی

ذهنی نشده اند **تز دکتر علیمحمد زاده**

در صورت امکان، انجام آزمونهای مناسب (گودایناف و مازهای پروتئوس) برای بیماران تحت درمان در سن ۴ سالگی و بیشتر توصیه می شود.

روش پیگیری بیماران بعد از قطع دارو

بیماران تحت درمان

نوزادان مشکوک

وظایف پزشک معالج

- ✓ تشخیص بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری و در اسرع وقت
- ✓ ویزیت منظم و مستمر بیماران بر اساس دستورالعمل کشوری و در مواردی که لازم است در بازه زمانی کمتر
- ✓ آموزش والدین نوزاد بیمار
- ✓ بررسی رشد و تکامل شیرخوار در هر ویزیت
- ✓ تکمیل کارت مراقبت بیمار به دقت
- ✓ ارتباط با فوکل پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکل پوینت برنامه نیست)

✓ ارتباط مستمر با کارشناس برنامه

✓ همکاری در اجرای پروژه های تحقیقاتی

✓ همکاری و شرکت در برگزاری دوره های بازآموزی

بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان

در بعضی از بیماران در مدت درمان و احتمالا" با بررسی های اتیلوژیک 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، می توان از دو روش زیر استفاده کرد^{۸۳}:

۱. قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از ۴ هفته

♦ در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دایمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت های مستمر دارد.

♦ در صورت طبیعی بودن آزمایش های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری گذرای تیروئید بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد. (منطقی است که حتی در مورد دوم نیز تا چند سال ها کودک تحت نظر بوده و ارزیابی بالینی و در صورت لزوم ارزیابی آزمایشگاهی شود).

۲. کاهش دوز قرص لووتیروکسین به نصف دوز مصرفی و انجام آزمایش های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از ۴ هفته

🌈 در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دایمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت های مستمر دارد.

🌈 اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دائمی نیست و می توان دارو را قطع کرده و ۴ هفته بعد غلظت TSH و T4 را اندازه گیری نمود.

اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلا" تحت درمان بوده اند

♦ ۴ هفته پس از قطع درمان، غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) اندازه گیری شود.

♦ بیمار توسط پزشک ویزیت شده و از نظر بروز علائم بیماری و روند رشد و نمو، به دقت، مورد ارزیابی قرار گیرد.

کم کاری تیروئید گیرد^{۱۲۱۱۲۱}ها

پیش آگهی

هم^{۱۲۳} و بهترین نتیجه درمانی در بیمارانی که در برنامه غربالگری نوزادان شناخته و در اسرع وقت درمان شروع شده و در تمام مدت درمان از کنترل متابولیک مطلوب برخوردار بوده اند دیده می شود.

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 ۲-۱ 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 داشته اند، ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کمتر از نرمال مشاهده شده است^{۱۲۴}. این اتفاق در صورت شروع درمان با دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین و یا در بیمارانی که درمان با تأخیر شروع شده است، مشاهده می شود. حدود ۵ نمره به ازای هر ماه تأخیر در درمان از ضریب هوشی کودک کاسته می شود. مناسب^{۱۲۵}،

هر چه درمان زودتر شروع شده و هرچه اهداف درمانی سریع تر محقق شوند، بیمار پیش آگهی بهتری خواهد داشت.

در مواردی که بیماری شدت بیشتری دارد و یا عقب ماندگی سن استخوانی در بدو تولد وجود دارد، احتمال دارد که علیرغم درمان به موقع و مناسب، اختلالات خفیفی در هوش، عملکرد تحصیلی و آزمونهای عصبی-روانی ایجاد گردد، Rovet J,

Daneman D ۲۰۰۳

وضعیت طبیعی هوشی و نورولوژیک در بیماران درمان شده ارتباط مسقیم با "زمان شروع درمان" و "دوز دارو مصرفی" داشته، ولی ارتباط معنی داری با میزان کمبود هورمون T4 دیده نش

پیوست ها

- Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2007; 161 (8): 767-72.
- Kayton A. Newborn screening: a literature review. *Neonatal Network*. 2007; 26 (2): 85-95.
- Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.
- Klein AH, Agustin AV, Foley TP Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet*. 1974; 2: 77-9.
- American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. 2007. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rastogi MV and LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5:17doi:10.1186/1750-1172-5-17 Available from: <http://www.ojrd.com/content/5/1/17>
- Wilson JMG and Jungner F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*. 1968; No.34: WHO. Geneva.
- Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003; 70:625-8.
- Hashemipour 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.
- Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Irn J Med Sci* 1992; 17:78-80.
- علي محمدزاده خليل. ارزیابی هزینه به فایده و اثربخشی اجرای برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران. پایان نامه دکترای تخصصی. ۱۳۸۹.
- 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.

- Gu X, Wang J, Ye J, Cheng X. A cost – benefit evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2000; 3(4): 149-149.
- 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.
- Layde PE, Von Allmen SD, Oakely GP. Congenital hypothyroidism control programs, A cost-benefit analysis. *JAMA*. 1979; 24(1): 2290-2292.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost- benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis*. 1991; 14(4): 633-639.
- 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.
- 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.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). *Screening of Newborn for Congenital Hypothyroidism: guidance for developing programs*. 2005.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ordookhani 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.
- Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan–Iran. *Journal of Medical Screening*. 2009; 16: 11–16.
- 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.
- 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.

Figure from National Academy of Hypothyroidism.2009.

Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid*. 2005; 15: 787-798.

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.

Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. *J Clin Res Ped Endo*. 2010; 2(3): 95-99.

de Zegher F, Van hole C, Van den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Properties of thyroid stimulation hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1994; 79(2): 576-581.

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.

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.

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.

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.

Fisher DA. 1998. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinaemia of prematurity. *Clin Perinatal*. 1998; 25(4): 999-1014, viii.

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. [Ordookhani A](#), [Mirmiran P](#), [Moharamzadeh M](#), [Hedayati M](#), [Azizi F](#). A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(9):1201-9.

[Hashemipour M](#), [Hovsepian S](#), [Kelishadi R](#), [Iranpour R](#), [Hadian R](#), [Haghighi S](#), et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6.

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.

- 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.
- 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.
- [Ordookhani 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 Oct;27(9-10):1854-69.
- [Hashemipour M](#), [Amini M](#), [Kelishadi R](#), [Hovsepian S](#), [Haghighi S](#), [Hosseini M](#), et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J*. 2007 Oct;28(10):1582-6.
- [Suzuki S](#), [Shigematsu S](#), [Inaba H](#), [Takei M](#), [Takeda T](#), [Komatsu M](#). Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. *Endocrine*. 2011 Sep 29
- 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.
- 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.
- 2006; 43: . Olateju TO, Vanderpump MP: Thyroid Hormone Resistance. *Ann Clin Biochem* 431-440.
- Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *RevEndocr* 2000; 1(1-2): 109-121. .*MetabDisord*
- 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 2001; 98 (7): 4221–4226..and mediates bicarbonate secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*
- Kocher-Debre Semelaigne syndrome. . Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P 1999; 38(2): 113-115. .(Phila) *Pediatr Clin*
- 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.
- Proportion of various types of thyroid disorders . Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(4): 444-448.

- Iodine Insufficiency. In Braverman LE, Utiger RD (eds), The . Delange FM, Dunn JT Thyroid, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2005; pp: 264-288.
- Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: . Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF a unique form of transient early-onset hypothyroidism. J Perinatol. 2004; 24(6): 397-399.
- 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.
- 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.
- Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. Thyroid. LaFranchi S. 735-740. 9(7): 1999;
- 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 S54-S63. 125; 2010; United States. Pediatrics
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfin Z, Sack J: Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr. 1997; 131(3): 434-439.
- 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.
- Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis 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.
- Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res. 1997; 48(2): 51-61.
- Congenital hypothyroidism--correlation between Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. Postgrad Med J. 1991; 553-556. 67(788):
- 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 J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(2): 557-562. (1991-1998).
- Congenital hypothyroidism in . Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early 1998; 48(2): 201-207. (Oxf). Endocrinol neurodevelopment. Clin
- 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.

- 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.
- 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.
- Maternal, infant, and delivery Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. 67-76. 18(1): factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid.* 2008;
- Neonatal thyrotropin as measured in a McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12):6361-6363.
- Ordookhani 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* 29-34. 31(1): Invest. 2008;
- Dussault GH and Fisher DA. Thyroid Function in Mothers. *Obstetrics & Gynecology.* 1999; 93 (1): 15-20.
- 46-55. 13: Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced Thyroid disorders. *Drug Safety.* 1995;
- 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.
- 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? 762-8. 52(5): *Pediatr Int.* 2010;
- Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* :S404-S416.) Suppl 2(2002; 29 .of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- 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.
- Glinioer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000; 10(10): 871-887.
- 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.
- Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacological Reviews.* 1998; 50 (1): 89–105.

- 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.
- 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.
- 42(5): Genetics of congenital hypothyroidism. J Med Genet. 2005; . Park SM, Chatterjee VK 379-89.
- . Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Rose SR 2006; 2289-2303..Official journal of the American Academy of Pediatrics. Pediatrics
- Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Grueters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropenemia: normal thyroid function and physical development at ages of 6-14 81(4): 1563-1567. 1996;years. J Clin Endocrinol Metabol
- Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hyprrthyrotropinemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003; 16:375-378.
- 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.
- van Wassenaer, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: 42: 604-609. 1997;influences of gestational age and disease. Pediatric Research
- Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of . 1693-1697: 1997; 87 (10).919 infants born before 29 weeks' gestation. Am J Public Health
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 1996; 39: .weight infants. Pediatr Res national cohort of very preterm and/or very low birth 142-145.
- 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 Nov 5. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03287

- 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
- Hypothalamo-pituitary . Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, Suwa S, Yamagami Y
hypothyroidism detected by neonatal hypothyroidism screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid stimulating hormone and thyroxine. Acta 172-177. Paediatr. 2002; 91:
- 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 3209-3214. Hyperthyrotropinemia. J Clinical Endocrinol Metab. 2002; 87:
- Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels. Acta Paediatr. 2003; 92: 339-345.
- MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyahira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of Hunter screening elevated thyroid-stimulating hormone-newborns with low thyroxine and non concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn .1998; 132(1): 70-74 .Screening Program. The Journal of Pediatrics
- Larson C, Hermos R, Delancy A, Dalcy D, Mitchcil M. Risk factors associated with delayed .587-591 143: thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2003;
- Combined ultrasound and .Perry RJ, Maroo S, Maclellann AC, Jones JH, Donaldson MD isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. Arch Dis Child. 2006; 91(12):972-976.
- 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.
- A, Allemand DI, Heidemann PH, Schürnbrand P. Incidence of iodine contamination Grütters in neonatal transient hyperthyrotropinemia. European Journal of Pediatrics. 1983; 140(4): 299-300.
- A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan SH, Hanukoglu A, Hershkovitz E, Pinhas-Hamiel Zung O, et al. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. Clinical Endocrinology, 2010; 72 (2): 264–271.
- Corvillain B, van Sande J, Dumont JE, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. Clin Endocrinlo . 2001; 55(2): 143-158.
- 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 5145-5149. 88: Dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2003;
- 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.

- 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 27-34. 104(1): hypothyroidism. Acta Endocrinol (Copenh). 1983;
- Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Introduction to the 1304-12. 118(3): newborn screening fact sheets. Pediatrics. 2006;
- Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. Indian J Pediatr. 2008; 75(4): 363-367.
- Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc 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? 228-233. 61(5): Horm Res. 2004;
- Sutan-Assin M. Developmental and behavioral disorders in children with congenital 125-132. 30(3-4): Paediatr Indones. 1990; .hypothyroidism
- Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital 117(2 Pt 1): 211-219. J Pediatr.1990;.hypothyroidism
- 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. 1055-1060. 111: 2003;
- 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 12(1):45-52. congenital hypothyroidism. Thyroid. 2002;
- 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.
- Harada S. Care continuity for patients with congenital hypothyroidism during transition from 127-130. 68(1): childhood to adulthood. Nippon Rinsho. 2010;
- 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 2722-2727. 85(8): congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000;
- Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism 869-879. 19(8): and their relationship with Down syndrome and other factors. Thyroid. 2009;
- 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; Volume 2010, Article ID 940980, 5 pagedoi: 10.1155/2010/940980.
- Parazzini M, Ravazzani P, Medaglini 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.

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.

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 Oct 15;122A(3):269-73

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 493-497. 36(5): Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2007; .hypothyroidism

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.

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.

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.

Chou YU, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early treated congenital hypothyroidism. J Child Neurol. 2002; 17: 510-514.

خودآزمایی

۱ - نوزادی ۲۰ 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.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

۲ - مقدار مطلوب آزمایش‌های هورمونی یک شیرخوار مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان چقدر است؟

الف: غلظت‌های باید در محدود طبیعی کیت آزمایشگاهی مورد نظر باشد.

ب: غلظت سرمی T_4 برابر با $16 - 10$ و غلظت سرمی TSH برابر با $2 - 0.5$ مطلوب است.

ج: باید غلظت سرمی T_4 در نیمه پایینی محدوده طبیعی و غلظت سرمی TSH در نیمه بالایی محدوده طبیعی باشد.

د: غلظت سرمی T_3 نقش بسزایی در تعیین دوز دارو در درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان دارد.

۳ - نوزادی در سن ۲۰ روزگی با تشخیص کم کاری تیروئید تحت درمان قرار گرفته است. تاکنون ۴ بار غلظت سرمی TSH

بیش از ۵ 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 T_4 از غلظت سرمی TSH مهم‌تر است.

د: بد

۴ - نوزادی ۱۴ روزه با $TSH = 11$ و $T_4 = 8 \text{ ug/dl}$ به پزشک مراجعه کرده، اما پزشک معتقد است که به دلیل طبیعی بودن

غلظت T_4 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 ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از ۱۰، درمان شروع شود.

ج: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از ۲۰، درمان شروع شود.

د: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از ۲۰ و T_4 کمتر از ۳، درمان شروع شود.

۵ - نوزادی ۱۴ روزه با وزن ۱۳۰۰ گرم $T_4 = 4 \text{ ug/dl}$ و $TSH = 8 \text{ mu/L}$ با توجه به T_4 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 T_4 طبیعی است و برای درمان نیز TSH بالای ۱۰ لازم است. تکرار آزمایشات در هفته‌های

۶ و ۱۰ تولد لازم است.

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

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروئید انجام داد.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

۶ - شیرخوار ۱/۵ ماهه‌ای با وزن و قد طبیعی به شما مراجعه کرده تا به حال دو بار آزمایشات تیروئید انجام داده و نتایج به ترتیب $TSH = 3 \text{ mU/L}$, $T_4 = 5 \text{ ug/dl}$ و $TSH = 1 \text{ mU/L}$, $T_4 = 3 \text{ ug/dl}$ گزارش شده است. نظر شما در مورد تشخیص و درمان وی چیست؟

الف: باید آزمایشات T_4 و TSH مجدداً تکرار شوند.

ب: باید آزمایشات T_4 Free و T_3RU 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 T_4 ، بدون در نظر گرفتن غلظت TSH ، قبل از سن ۳ ماهگی نیاز به درمان دارد.

۷ - 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، می‌توان 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.

۸ - کودکی از سن ۲۸ روزگی با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان بود. در سن ۳ سالگی درمان قطع شد. ۶ هفته بعد از قطع درمان $T_4 = 8.5$ و $TSH = 8$ دارد. اقدام بعدی شما چیست؟

الف: می‌بایست ۶ ماه دیگر آزمایشات تیروئید تکرار شده و در صورت افزایش TSH به بیش از ۵۰، 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 ۲ ماه تکرار شوند و در صورت کاهش T_4 و یا افزایش TSH درمان مجدداً شروع شود.

۹ - مادری به علت ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان است. غلظت سرمی TSH در نوزاد ۹ روزه وی برابر با ۱۵ mU/L می‌باشد. اقدام شما چیست؟

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

ب: باید آزمایش TSH را در طول هفته ۲-۳ تکرار کرد اگر غلظت بالا بود درمان لازم است.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه پزشکان

- ج: همه نوزادانی که مادرانشان لووتیروکسین مصرف می کنند نیاز به مصرف دارو لووتیروکسین (حداقل تا ۳ 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.

۱۰- 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.
- ج: بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در خاورمیانه شایع تر از اروپا است.

پاسخ نامه

پاسخ های درست خود آزمایی ها

ج (۱)

ب (۲)

۳) د

۴) ب

۵) ب

۶) ب

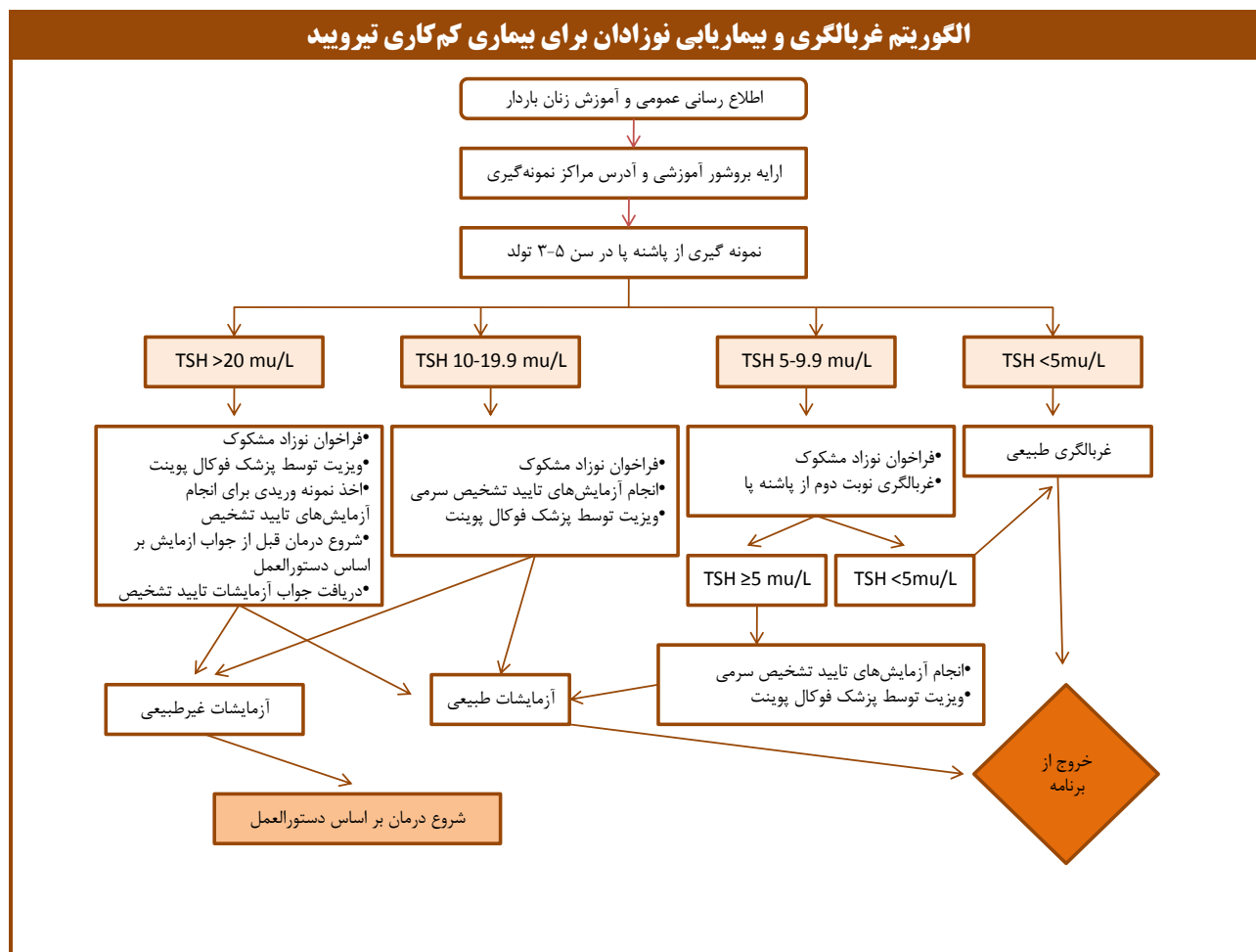
۷) د

۸) د

۹) ب

ب

۱۰) الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید



(۱۱) الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

