

به نام خالق هستی



برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

دستورالعمل پزشکان

نویسنده:

دکتر شهین یاراحمدی

هیئت علمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

ویراستاران علمی:

دکتر مهین هاشمی پور

دکتر مریم رزاقی آذر

دکتر فریدون عزیزی

بهار 1391

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 1384، اجرای هم زمان آن در روستاها و شهرها، دستیابی به پوشش بیش از 90% در کمترین زمان ممکن، شروع درمان در کلیه بیماران شناسایی شده، حفظ ضریب هوشی طبیعی در همه بیماران تحت درمان، دارا بودن هزینه به سود 1 به 22 و بسترسازی مناسب برای غربالگری دیگر 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 5 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 فرزندان شان به دعوت مجریان برنامه پاسخ داده و نوزادان شان را به مراکز نمونه گیری آورده و مورد غربالگری قرار دادند و در صورت بیمار بودن نوزادان شان، 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 کورش اعتماد

مشاور معاون بهداشت و رئیس واحد مدیریت بیماری های غیرواگیر

سپاسگزاری

با سپاس فراوان از

- آقای دکتر علی رضا مصداقی نیا (معاون محترم بهداشت)
- آقای دکتر کورش اعتماد (مشاور معاون بهداشت و رئیس واحد مدیریت بیماری های غیرواگیر)
- آقای دکتر عزیزالله عاطفی (مشاور و معاون محترم اجرایی معاونت بهداشت)
- آقای دکتر فریدون عزیزی (استاد پژوهشگر غدد درون ریز)
- خانم دکتر مهین هاشمی پور (استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
- خانم دکتر مریم رزاقی آذر (استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران)

و

- خانم دکتر نسرين آژنگ (اداره غدد و متابولیک)
- آقای عباس پریانی (رئیس امور عمومی واحد بیماری های غیرواگیر)
- خانم مریم روحانی (اداره غدد و متابولیک)
- آقای دکتر سید محمد علوی نیا (اداره غدد و متابولیک)
- آقای عبا س نوروزی نژاد (رئیس امور عمومی واحد بیماری های غیرواگیر)
- آقای دکتر علیرضا مهدوی هزاوه (اداره غدد و متابولیک)
- کلیه مسئولین و کارکنان آزمایشگاه های غربالگری نوزادان در دانشگاه های علوم پزشکی کشور
- کلیه کارشناسان و مسئولین اجرایی برنامه در دانشگاه های علوم پزشکی کشور
- کلیه پزشکان معالج و فوکل پوینت های علمی برنامه

اسامی فوکل پوینت‌های علمی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در سال 1388

ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه	ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه
1	دکتر فاطمه دره	اراک	24	دکتر محمود ایمانی	سیستان و بلوچستان
2	دکتر جعفر خلفی	اردبیل	25	دکتر نسرين فاتح	شاهرود
3	دکتر سیامک شیوا	آذربایجان شرقی	26	دکتر مریم رزاقی آذر	تهران (ایران سابق)
4	دکتر زهرا فکور	آذربایجان غربی	27	دکتر محمدرضا علایی	شهید بهشتی
5	دکتر مهین هاشمی پور	اصفهان	28	دکتر زهرا کرمی‌زاده	فارس
6	دکتر محمد جعفر مروارید	ایلام	29	دکتر قاسم نیک فر	فسا
7	دکتر یدالله زاهد پاشا	بابل	30	دکتر فاطمه صفاری	قزوین
8	دکتر ایرج نبی‌پور	بوشهر	31	دکتر زهرا موحدی	قم
9	دکتر مهدی عباسیان	تربت حیدریه	32	دکتر سید علیرضا عبادی	کاشان
10	دکتر علی ربانی	تهران	33	خانم دکتر قاسمی	کرج
11	دکتر سید فریدون افضلی	جیرفت	34	دکتر ناهید قطبی	کردستان
12	دکتر وحید مقرب	چهرم	35	دکتر بابک باوفا	کرمان
13	دکتر مجید حمیدی	چهارمحال و بختیاری	36	دکتر کیقباد قدیری	کرمانشاه
14	دکتر نصرت قائمی	خراسان رضوی (مشهد)	37	دکتر حسام‌الدین نبوی‌زاده	کهگیلویه و بویراحمد
15	دکتر مهناز دهقان نیری	خراسان شمالی (بجنورد)	38	دکتر فاطمه چراغعلی	گلستان
16	دکتر کوکب نمکین	خراسان جنوبی (بیرجند)	39	دکتر محمد نبی‌پور	گناباد
17	دکتر مجید امین زاده	خوزستان	40	دکتر فرشته محمدی	گیلان
18	دکتر سکینه کدخدازاده	دزفول	41	دکتر نادره طایی	لرستان
19	دکتر ناهید مسعود پور	رفسنجان	42	دکتر وجیهه غفاری	مازندران
20	دکتر عنایت حسین	زابل	43	دکتر عبدالمجید ناظمی	هرمزگان
21	دکتر مجید ولی زاده	زنجان	44	دکتر زهره طالبی	نیشابور
22	دکتر مامک دولت آبادی	سبزوار	45	دکتر زهرا رضوی	همدان
23	دکتر محمد صادق یزدی‌ها	سمنان	46	دکتر محمد افخمی اردکلی	یزد

کارشناسان مجری برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

ردیف	نام کارشناس	نام دانشگاه	ردیف	نام کارشناس	نام دانشگاه
1	خانم زهرا امیری	اراک	24	آقای علیرضا کشتگر	سیستان و بلوچستان
2	آقای عارف عظیم زاده	اردبیل	25	آقای عیسی معصومی	شاهرود
3	دکتر ملیحه طالبی	آذربایجان شرقی	26	دکتر طاهره دنیوی	شهید بهشتی
4	دکتر سید عادل خوشبو	آذربایجان غربی	27	خانم نازیلا رحیمی	فارس
5	خانم لیلا حسینی	اصفهان	28	خانم فهیمه راستباف	فسا
6	دکتر احمد احسان زاده	ایلام	29	خانم فهیمه مصطفایی	قزوین
7	آقای علی جعفرنیا	بابل	30	خانم معصومه هنرمند	قم
8	خانم حکیمه آبادی	بوشهر	31	آقای علی مستوری	کاشان
9	آقای علی اصغر صفایی	تربت حیدریه	32	آقای مرتضی پور کریمان	کرج
10	دکتر آریتا کریمی	تهران	33	خانم سیران نیلی	کردستان
11	خانم آسیه میرزایی	جیرفت	34	خانم زرین تاج کوهستانی	کرمان
12	خانم فاطمه صحراگرد	چهرم	35	آقای کیوان خاصی	کرمانشاه
13	آقای رحمت الله بیگی	چهارمحال و بختیاری	36	آقای نورالله نجاتی	کهگیلویه و بویراحمد
14	آقای ولی الله قربانی	خراسان رضوی (مشهد)	37	آقای ابراهیم تازیک	گلستان
15	آقای فیض الله برزگر	خراسان شمالی (بجنورد)	38	خانم فرخ شریفی	گناباد
16	آقای بهمن قلی نژاد	خراسان جنوبی (بیرجند)	39	خانم هاجر غلامی نژاد	گیلان
17	آقای سیروس موگهی و خانم فریبا عالی پور	خوزستان	40	دکتر معصومه آزادی	لرستان
18	آقای سعید حمیدزاده	دزفول	41	دکتر محمدرضا میرزاجانی	مازندران
19	خانم آلا سعیدی	رفسنجان	42	آقای مهدی قاسمی	هرمزگان
20	دکتر غلامحسین محمدزاده	زابل	43	خانم تهمنه آگاه	نیشابور
21	دکتر ابوالفضل عبادی	زنجان	44	دکتر شراره نیک‌سیر	همدان
22	آقای رضا کوشک‌باغی	سبزوار	45	آقای علی زارع	یزد
23	آقای محمدتقی سلطانی	سمنان			

فهرست مطالب

2.....	پیش گفتار
3.....	سپاسگزاری
4.....	اسامی فوکل پوینت های علمی برنامه در دانشگاه های علوم پزشکی کشور در سال 1388
5.....	کارشناسان مجری برنامه در دانشگاه های علوم پزشکی کشور
11.....	فهرست جداول:
12.....	اهداف آموزشی این کتاب
13.....	مقدمه
13.....	اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها
14.....	معیارهای اصلی غربالگری
15.....	غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر
15.....	محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان
16.....	آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
16.....	آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری
16.....	آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری
17.....	انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون های اولیه
17.....	تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران
18.....	هزینه اثربخشی اجرای برنامه در کشور
19.....	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان
21.....	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

- 22..... اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- 22..... هدف اصلی برنامه
- 22..... اهداف ویژه
- 22..... اهداف فرعی
- 22..... بازده نهایی برنامه
- 22..... استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان
- 24..... محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 25..... ساختار اجرایی برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران
- 25..... اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور
- 26..... روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- 27..... غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان
- 29..... دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر
- 30..... حد تمایز آزمون غربالگری (TSH) در برنامه کشوری
- 31..... ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
- 32..... موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان
- 33..... روند گزارش‌دهی و فرم‌ها
- 33..... فرم شماره 4: مراقبت بیماران
- 34..... غده تیروئید
- 34..... جنین‌شناسی غده تیروئید
- 35..... فیزیولوژی غده تیروئید
- 38..... غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

- 39..... اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد
- 39..... غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن
- 40..... بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 41..... انواع بیماری کم کاری تیروئید
- 41..... انواع گذرا و دائمی بیماری
- 41..... کم کاری تیروئید اولیه (PRIMARY HYPOTHYROIDISM)
- 42..... Thyroid Dysgenesis
- 42..... مقاومت به هورمون تیروئید
- 42..... Thyroid Dyshormonogenesis
- 43..... بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
- 44..... کم کاری تیروئید محیطی
- 44..... سندرم‌ها
- 45..... بیماری
- 45..... کم کاری تیروئید گذرا (TRANSIENT HYPOTHYROIDISM)
- 46..... اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 47..... اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان
- 48..... علایم بیماری
- 52..... عوامل خطر و مستعد کننده بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 52..... عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 52..... عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 52..... عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 53..... عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- 53..... عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 53..... تشخیص های افتراقی
- 54..... تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 55..... مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید
- 57..... یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 57..... تابلوهای مختلف آزمایش های هورمونی تایید تشخیص
- 58..... غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH
- 58..... غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH
- 59..... غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH
- 61..... غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH
- 61..... افزایش گذرای TSH
- 63..... مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- 64..... بررسی اتیولوژی
- 64..... اسکن
- 65..... اولتراسونوگرافی تیروئید
- 65..... اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید
- 66..... اندازه گیری ید ادرار نوزاد
- 66..... شنوایی سنجی
- 66..... انجام مشاوره های لازم
- 66..... درمان
- 67..... اهداف اصلی درمان
- 68..... دوز لووتیروکسین
- 68..... تعدیل دوز لووتیروکسین
- 69..... روش مصرف قرص لووتیروکسین
- 70..... علایم درمان بیش از حد (Overtreatment)
- 70..... غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش های هورمونی پیگیری بیمار
- 70..... آموزش والدین

- 71..... مراقبت و پیگیری بیماران
- 71..... ویزیت های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک
- 71..... بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان
- 71..... اندازه گیری قد و وزن
- 72..... رادیوگرافی از زانو
- 72..... بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان
- 72..... اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً "تحت درمان بوده‌اند"
- 73..... پیش آگهی
- 73..... ارزیابی ضریب هوشی بیماران
- 74..... وظایف پزشک معالج
- 75..... مسایل قانونی
- 76..... منابع:
- 89..... پیوست‌ها
- 89..... خودآزمایی
- 92..... پاسخ‌نامه
- 93..... روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان در یک نگاه
- 95..... الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید
- 96..... الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

فهرست جداول:

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

اهداف آموزشی این کتاب

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

- (1) اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را مورد بحث قرار دهد.
- (2) جنین شناسی و فیزیولوژی غده تیروئید را به اختصار توضیح دهد.
- (3) عوامل موثر در ترشح هورمون تیروئید را بیان نماید.
- (4) علایم بالینی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بشناسد.
- (5) برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
- (6) تفسیر تست های تشخیصی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را بداند.
- (7) اصول مراقبت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را آموزش دهد.
- (8) عوامل خطر موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را می شناسد.



تصویر 1: کودک سالم

مقدمه

غربالگری نوزادان فعالیتی پیشگیرانه است که منجر به تشخیص بیماری‌های قابل درمان اندوکراین، متابولیک، ژنتیک، هماتولوژیک و عفونی می‌شود^{1,2}. با شروع غربالگری نوزادان برای بیماری‌های متابولیک از دهه 60 میلادی، افق جدیدی در ارتقاء سلامت نوزادان و کودکان باز شد و از حدود دو دهه قبل، این فعالیت به عنوان یک فعالیت بهداشتی بسیار مهم در اغلب کشورهای پیشرفته دنیا درآمد. امروزه در کلیه مناطق اروپایی و آمریکای جنوبی و بسیاری از کشورهای دیگر برنامه غربالگری نوزادان انجام می‌شود، اما لیست بیماری‌هایی که مورد غربالگری قرار می‌گیرند، از 1 تا 50 متغیر است. انجام غربالگری نوزادان نه تنها مزایای غیر قابل انکاری برای بیماران و خانواده هایشان دارد بلکه از هدر رفتن منابع عظیم انسانی و مالی پیشگیری می‌کند و با حفظ ضریب هوشی مبتلایان، به توسعه کشورها کمک شایانی می‌نماید.

دکتر روبرت گاتری (1916-1995) "پدر غربالگری نوزادان" محسوب می‌شود. او برای اولین بار با استفاده از کاغذ فیلتر، نمونه‌گیری از پاشنه پا و ابداع روشی ارزان به غربالگری بیماری PKU در نوزادان پرداخت³. بیماری کم کاری تیروئید نوزادان (Congenital Hypothyroidism =CH) دومین بیماری بود که با استفاده از کاغذ فیلتر مورد غربالگری قرار گرفت⁴.



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

اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها

با انجام غربالگری نوزادان در کشورهای پیشرفته در چند دهه گذشته، نشان داده شده است که انجام این برنامه در کشورها، نه تنها با تشخیص زودرس بیماران، درمان به موقع و مناسب آنها و پیشگیری از بروز عقب‌ماندگی ذهنی و دیگر عوارض مهم بیماری‌های مورد غربالگری، و همچنین پیشگیری از هدر رفتن سرمایه های انسانی و مالی به بیماران و خانواده هایشان و

جامعه خدمات بسیار مهمی می‌کند، بلکه حجم وسیع و ارزشمندی از اطلاعات اپیدمیولوژیک فراهم می‌آورد. به علاوه، اجرای این گونه برنامه‌ها، زمینه تحقیقات کاربردی مناسبی را پیش روی دانشمندان آن کشورها موجب شده است.⁵

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.⁶

با در نظر گرفتن کلیه معایب انجام غربالگری نوزادان و مقایسه آنها با کلیه محاسن آن، نتیجه گرفته می‌شود که انجام غربالگری نوزادان، کاملاً "هزینه اثربخش است".⁷

به دلیل اهمیت موضوع، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO)، در سال 1967، با تشکیل "گروه علمی" توصیه‌ها و دستورالعمل‌های مورد نیاز برای غربالگری نوزادان در ارتباط با بیماری‌های متابولیک و مشکلات مادرزادی را فراهم آورد.⁸ از مهم‌ترین اجزای این دستورالعمل‌ها، معیارهای غربالگری بیماری‌هاست که به عنوان اولین ضرورت در طراحی برنامه‌ها بشمار می‌رود.

متأسفانه در حال حاضر فقط یک سوم از نوزادان جهان مورد غربالگری قرار می‌گیرند⁹ و دو سوم آنان از این خدمت بی‌بهره‌اند.

معیارهای اصلی غربالگری

نظر به تعداد بسیار زیاد بیماری‌ها و محدود بودن منابع، تمام بیماری‌ها و مشکلات سلامتی قابلیت غربالگری ندارند. لذا برای غربالگری بیماری‌ها معیارهایی تعیین شده‌است که در صورت وجود کلیه معیارها در ارتباط با یک مشکل بهداشتی و یا بیماری‌ها، انجام غربالگری آن معقول، به صرفه و اثربخش می‌شود. آن معیارها به شرح زیر و مورد تایید همه مجامع علمی هستند.¹⁰

■ مهم و جدی بودن بیماری مورد غربالگری

■ عدم وجود علایم اولیه اختصاصی در مراحل اولیه بیماری

■ شناخته شده بودن سیر طبیعی بیماری

■ وجود آزمون غربالگری دقیق، آسان و مورد قبول

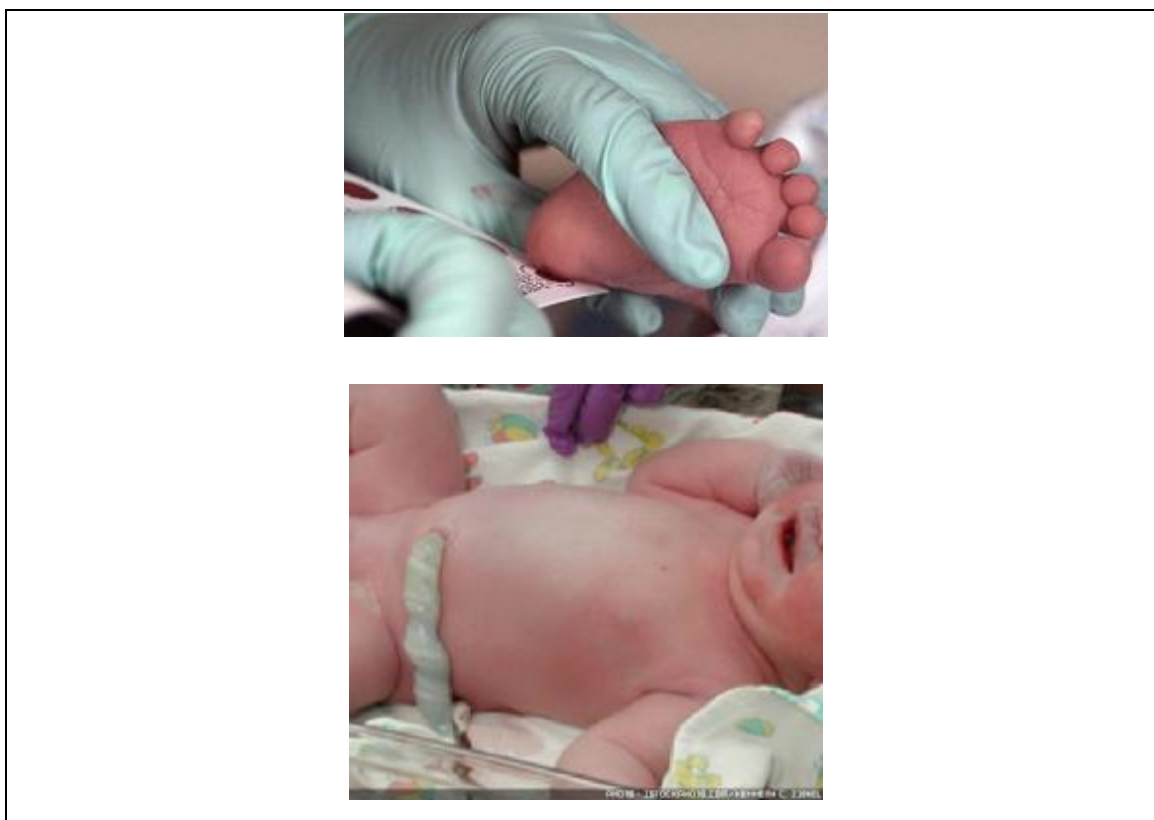
■ وجود امکانات و معیارهای تشخیصی مورد نیاز

■ وجود امکانات درمانی مورد نیاز

هزینه به سود و هزینه اثربخشی مناسب انجام غربالگری

غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر

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



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

محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان

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

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

2) عدم امکان انجام آزمون‌های غربالگری برای دیگر بیماری‌ها مثل Congenital Galactosemia, PKU و Adrenal Hypoplasia ... (به دلیل عدم تغذیه نوزاد)

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

آزمون اولیه در غربالگری بیماری 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 بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در دنیا استفاده می‌شود:

آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری

ابتدا اندازه‌گیری T4 به عنوان آزمون اولیه بر کاغذ فیلتر انجام شده و در نمونه‌هایی که غلظت T4 کم است اندازه‌گیری TSH بر همان کاغذ فیلتر انجام می‌گیرد. در این روش، علاوه بر نوزادان مبتلا به 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 می توان موارد مشکوک انواع بیماری کم کاری تیروئید (اولیه و مرکزی) را شناسایی نمود که می تواند یک روش ایده آل 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

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

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

مطالعاتی در ارتباط با میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید در دانشگاه های علوم پزشکی مختلف (دکتر عزیزی و همکاران¹¹ - دانشگاه شهید بهشتی، دکتر کرمی زاده و همکاران¹² - دانشگاه فارس و دکتر هاشمی پور و همکاران¹³ - دانشگاه اصفهان) انجام شد. نتایج حاصل از کلیه این مطالعات نشان داد که بروز بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان کشور بسیار بالاست. با توجه به پژوهش های انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، میانگین بروز کم کاری تیروئید در کشور 1/1000 تخمین زده شد.

شیوع بالای بیماری CH، عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که جز با غربالگری بیماری قابل پیشگیری 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 1382، طراحی برنامه کشوری غربالگری بیماری های متابولیک در نوزادان به اداره بیماری های 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 بیماری های متابولیک نوزادان ایجاد خواهد نمود.

در سال 1383، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به طور آزمایشی در استان های 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 هماهنگی های درون و برون بخشی لازم انجام شد. سمینارهای توجیهی و کارگاه های آموزشی کشوری برای معاونین بهداشتی و درمان، مدیران امور آزمایشگاه ها، مدیران گروه بهداشت خانواده، مدیران گروه بیماری ها و کارشناسان غیر واگیر دانشگاه ها برگزار گردید و بالاخره، در مهر سال 1384، برنامه با امضای 3 تن از مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (رئیس مرکز توسعه شبکه و ارتقا سلامت، مدیر کل دفتر سلامت خانواده و جمعیت و رئیس مرکز مدیریت بیماری ها) 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 اجرایی 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 95% در کل کشور رسیده است.

از شروع برنامه تاکنون (حدود 6 سال) بالغ بر 5/7 میلیون نوزاد (در روستاها و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و بیش از 13000 بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (موارد گذرا و دایمی) کشف و درمان شده اند. مطالعات نشان می دهد که در 100 درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است¹⁴ 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 اند¹⁵.

نسبت هزینه به فایده در کشورهای انجام دهنده برنامه غربالگری نوزادان به عوامل زیادی وابسته است از جمله شیوع بیماری، جمعیت مورد غربالگری، ارزش واحد پولی کشورها، نرخ تورم، نحوه مشارکت مالی دولت، بخش خصوصی و خانواده ها، مشارکت بیمه ها و قیمت تمام شده خدمات و ...

نسبت فایده به هزینه غربالگری این بیماری در جهان از 3/4 به 1 تا 13/8 به 1 گزارش شده است¹⁶⁻¹⁹. که تمام این گزارشات دلالت بر مقرون به صرفه بودن انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف است.

در ایران، نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه، با نگاهی 20 ساله به اجرای برنامه ملی غربالگری در کشور، نسبت فایده به هزینه این برنامه را حدود 1 به 14 محاسبه شد.²⁰ اما پس از اجرای برنامه، این نسبت 1 به 22 به دست آمد²¹ که نشان می‌دهد به دلیل شیوع بالای این بیماری در نوزادان انجام این برنامه در کشور بسیار سودمند است.



تصویر شماره 4: نوزاد سالم

اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان

شیوع CH در نقاط مختلف دنیا متفاوت است، شیوع این بیماری با کمبود ید در منطقه ارتباط مستقیم دارد²².

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

پیش از انجام برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری CH بروز این بیماری حدود 1 به 7000-10000 گزارش شده بود و بسیاری از مبتلایان تشخیص داده نشده و لذا آمار بسیار کمتر از واقعیت بود⁹.

بروز بیماری CH حدود 1 بیمار در 3500-5000 در آمریکا، 1 در 3000 در اروپا، 1 در 6600-7300 در سوئد و 1 در 5700 در ژاپن گزارش شده است⁵.

گزارشات علمی نشان می‌دهد که بروز این بیماری در حال افزایش است. بطور مثال در آمریکا، در سال 1987 بروز CH، 1 در 4000 بوده و در سال 2002، بروز به 1 به 2372 رسیده است²³. علت‌های متعددی برای افزایش بروز گزارش شده است: از جمله بهبود روش‌های آزمایشگاهی و دقت و صحت بیشتر آزمایش‌ها، تغییر آزمون غربالگری اولیه از T4 به TSH، کمتر

کردن حد تمایز آزمون غربالگری (آزمایش TSH بر کاغذ فیلتر آغشته به خون پاشنه پای نوزاد) که موجب شناسایی موارد خفیف‌تر بیماری می‌شود، گسترش بیشتر نژاد آسیایی در آمریکا (آسیایی‌ها استعداد بیشتری برای بروز این بیماری دارند)، شانس بیشتر نوزادان نارس برای زنده ماندن (نوزادان نارس شانس بیشتری برای بروز CH دارند)، افزایش تعداد بیشتر دو قلوپی و...²³

در یونان بروز CH بسیار بالا گزارش شده است (1 در 800 نوزاد زنده متولد شده)²⁴. بروز بیماری در دختران حدود دو برابر بیشتر از پسران است، همچنین شانس این بیماری در مبتلایان به سندرم داون 35 برابر بیشتر است²⁵.

جدول شماره 1: میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشورهای مختلف									
قاره آسیا		قاره اروپا		قاره آفریقا		قاره اقیانوسیه		قاره آمریکا	
نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز
ام.عربی	1/1568	آلمان	1/4116	افریقای جنوبی	1/1000	استرالیا	1/3331	آرژانتین	1/4407
اندونزی (بندونگ)	1/3469	اتریش	1/4724	مصر	1/2020	زلاند نو	1/3475	ام.آمریکا	1/3044
بنگلادش	1/2042	اسپانیا	1/3234					برزیل	1/4429
پاکستان	1/1000	استونی	1/2300					شیلی	1/2514
تایلند	1/3314	اسلوانی	1/6874					کاستاریکا	1/1600
تایوان	1/5788	ایتالیا	1/3100					کانادا	1/3884
ترکیه	1/2943	بریتانیا	1/3398					کلمبیا	1/4400
چین	1/3200	بلژیک	1/3750					کوبا	1/2325
رژیم اشغالگر	1/2070	پرتغال	1/3139					مکزیک	1/2458
ژاپن	1/5900	چکسلواکی	1/5688					نروژ	1/4868
سنگاپور	1/3000	دانمارک	1/3777						
عربستان	1/2097	سوئد	1/3157						
عمان	1/2200	سوئیس	1/3701						

						1/4132	فرانسه	1/3284	فیلیپین
						1/3969	فنلاند	1/2100	قبرس
						1/8000	لهستان	1/3900	کره جنوبی
						1/6450	لیتوانی	1/3476	کویت
						1/5469	مجارستان	1/3029	مالزی
						1/3069	نروژ	1/3057	مغولستان
						1/3279	ویلز (UK)	1/2500	ویتنام
						1/3723	هلند	1/3113	هنگ کنگ
						1/800	یونان		

این بیماری در بعضی از نژادها و قوم‌ها بیشتر دیده می‌شود. مثلاً آسیایی‌ها در مقایسه با انگلیسی‌ها²²، این بیماری معمولاً به صورت اسپورادیک بروز می‌کند.

اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

براساس پژوهش‌های دانشگاهی قبلی شیوع این بیماری در کشور از 1 در 370 تا 1000 متغیر بوده است¹¹⁻¹³. گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از سال 1384 تا شهریور 1389 نشان می‌دهد که شیوع بیماری 1 در هر 670 نوزاد زنده است. شیوع بالای بیماری در کشور نیاز به بررسی‌های گسترده دارد که بخشی از آن شروع شده است. بروز بالای بیماری در کشور مولتی فاکتوریال بوده و برای آشکار شدن وزن هر فاکتور خطر در بروز بیماری و طراحی برنامه مداخله‌ای برای کنترل آن می‌بایست مطالعات کاربردی لازم انجام شود. فاکتورهای مهم در ایران می‌تواند شامل کمبود ید و در همچنین در معرض ید بالا بودن مثل مصرف بتادین با غلظت‌های بالا برای ضد عفونی کردن، استفاده بی‌رویه از مواد دارویی حاوی ید در دوران بارداری باشند. ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، احتمال کمبود سلنیوم، احتمال بالا بودن پرکلرات در آب آشامیدنی، موتاسیون‌های ژنی نیز می‌توانند از عوامل موثر در کشور بشمار آیند.

اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

هدف اصلی برنامه

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

اهداف ویژه

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

اهداف فرعی

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

بازده نهایی برنامه

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

استراتژی های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

جدول زیر استراتژی های برنامه کشوری غربالگری نوزادان را نشان می دهد.

جدول شماره 2: استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

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

محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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



تصویر شماره 5: شیرخوار سالم

ساختار اجرایی برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران

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

اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور

برنامه غربالگری نوزادان فقط انجام یک آزمایش غربالگری نیست. تجربه 50 ساله دنیا در رابطه با غربالگری نوزادان، منجر به تدوین یک سیستم متشکل از ادغام بسیار ظریف حداقل شش جز مختلف شده است. آن شش جز شامل: آموزش، آزمون غربالگری، پیگیری اولیه، تشخیص، مراقبت و ارزشیابی هستند²².

1. آموزش

پرسنل بهداشتی درمانی و اجرایی

والدین

عموم جامعه

سیاستگذاران

2. آزمون غربالگری

اصول نمونه‌گیری

§ زمان، محل و روش دقیق نمونه‌گیری

§ تجهیزات لازم

§ دستورالعمل‌های علمی و اجرایی

انتقال نمونه‌ها از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان در مرکز استان

انجام آزمون غربالگری و گزارش (فراخوان) فوری موارد مشکوک و گزارش‌دهی موارد سالم توسط

آزمایشگاه غربالگری نوزادان و کلیه امور آزمایشگاهی

3. پیگیری اولیه

فراخوان فوری و راهنمایی والدین نوزادان با آزمایش مشکوک برای بردن نوزادان به آزمایشگاه‌های منتخب

اخذ نمونه سرمی از ورید نوزادان مشکوک برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص

✚ انجام آزمایش‌های تایید تشخیص از نمونه سرمی در آزمایشگاه‌های منتخب

4. تشخیص

✚ تشخیص بیماری از طریق استفاده از نتایج آزمایش‌های تایید تشخیص سرمی برنامه بر اساس دستورالعمل

کشوری برنامه

✚ انجام آزمون‌های پاراکلینیکال و تصویربرداری مربوطه در صورت امکان

5. مراقبت

✚ ویزیت‌های منظم و مستمر بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

✚ پیگیری‌های لازم بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

✚ مشاوره های تخصصی لازم

6. ارزشیابی

✚ پایش مستمر برنامه

✚ ارزشیابی داخلی برنامه (Internal Evaluation)

✚ ارزشیابی خارجی برنامه (External Evaluation)

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

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

ü آموزش مادران باردار در دوران بارداری و بخصوص در سه ماهه سوم
ü 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
ü نمونه‌گیری در روز های 3-5 تولد نوزاد در مراکز نمونه‌گیری معرفی شده به مادران و قید شده در پمفلت ارائه شده به مادران
ü نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بر کاغذ فیلتر (S&S 903)
ü خشک کردن کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی بر اساس دستورالعمل کشوری
ü ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیشتاز (در اکثر نقاط کشور) از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان مستقر در مرکز استان

- ü سنجش غلظت TSH در نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (به عنوان آزمون اولیه غربالگری) در آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- ü فراخوان فوری موارد مشکوک
- ü راهنمایی والدین نوزادان مشکوک به آزمایشگاه‌های منتخب برای انجام آزمایش سرمی و تایید و یا رد ابتلا به بیماری
- ü شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکل پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- ü معرفی به پزشک فوکل پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)
- ü انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیولوژیک در صورت امکان (مشروط بر این که موجب فوت وقت و تاخیر در شروع درمان بیمارار نشود)
- ü مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- ü 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:

1) نمونه‌گیری نوبت اول

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

2) نمونه‌گیری نوبت دوم

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

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

ü در کلیه نوزادان بستری شده، حتی اگر به صورت وریدی آزمایش‌های تیروئید چک شده باشند، باید نمونه‌گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (بر اساس دستورالعمل کشوری) انجام شده و اطلاعات مربوط به نوزاد در فایل اطلاعاتی برنامه ثبت گردد.

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

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

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

ü لیست نوزادان غربالگری شده به کارشناس برنامه داده شود.

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

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

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



تصویر شماره 6: نوزاد بستری در بیمارستان

دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر

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

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

(نمونه گیری از پاشنه پا انجام نشده است).

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

غربالگری از پاشنه پا (در روز 3-5 تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

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

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

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

نوبت اول از پاشنه پا انجام شد).

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

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

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

ü باید قبل از انتقال از بیمارستان، 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.

ü انجام غربالگری نوزادان به‌طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود (نمونه گیری از پاشنه پا انجام شد).

حد تمایز آزمون غربالگری (TSH) در برنامه کشوری

بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات کاربردی انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگی‌های کیت‌های موجود، حد تمایز آزمون غربالگری در هفته اول تولد مساوی با 5 mu/L برای نمونه‌های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر، مساوی با 4 mu/L برای نمونه‌های تهیه شده از روز هشتم تولد و بیشتر، برای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان انتخاب شد (جدول شماره 3).

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



تصویر شماره 7: پاهای نوزاد، محل نمونه‌گیری در برنامه کشوری غربالگری نوزادان

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

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

جدول شماره 4: 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
3-7 روز تولد	مساوی و یا کمتر از 5	طبیعی تلقی شود.
	5-9/9	- فراخوان نوزاد - اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد - غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (تا 48 ساعت پس از دریافت جواب) - TSH کمتر از 5: طبیعی تلقی شود. - TSH مساوی و یا بیش از 5: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود. - ویزیت توسط پزشک - در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
	10-19/9	- فراخوان نوزاد - انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH) در سن 2-3 هفتگی نوزاد - ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص - در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

• فراخوان نوزاد مشکوک • 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	مساوی و یا بیشتر از 20	
• فراخوان نوزاد مشکوک • انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4, T3RU, 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	مساوی و بیشتر از 4	8 روزگی و بیشتر

موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان

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

- نوزادان نارس (تکرار غربالگری از پاشنه پا در هفته‌های 2 و 6 و 10 تولد)
- نوزادان بسیار کم وزن (Very Low Birth Weight) (کمتر از 1500 گرم)
- نوزادان کم وزن (Low Birth Weight) (کمتر از 2500 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 5-9/9 بوده است.

- نوزادانی که نمونه غربالگری آنان (کاغذ فیلتر حاوی لکه خون از پاشنه پا)، توسط آزمایشگاه غربالگری نوزادان، "نمونه نامناسب" ارزیابی شده است.



تصویر شماره 8: نوزادهای دوقلوی سالم

روند گزارش دهی و فرم ها

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

فرم شماره 4: مراقبت بیماران

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 4- فرم مراقبت بیماران (در محل نمونه گیری و یا مرکز بهداشت شهرستان) جمع آوری شده و مورد استفاده قرار می گیرد. این فرم باید برای کلیه بیماران شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تکمیل شود (به پیوست رجوع گردد).

کارت مراقبت بیمار باید در هر ویزیت توسط پزشک، به دقت، تکمیل و امضا شود.

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

غده تیروئید



تصویر شماره 9: آناتومی غده تیروئید

جنین‌شناسی غده تیروئید

در هفته 4-10 جنینی غده تیروئید از حفره Buccopharangeal تکامل می‌یابد و پس از طی مسیری در جلوی گردن مستقر می‌شود (تصویر شماره 7). اختلالات در تشکیل و یا در مسیر حرکت بافت تیروئید می‌تواند موجب آپلازی، دیسپلازی و یا نابجا قرار گرفتن غده تیروئید (اکتوپیک) شود.

تیروئید جنین تا هفته 12 بارداری قادر به تولید هورمون T4 و مقدار کمتری T3 می‌شود²⁸. کنترل تولید هورمون تیروئید در جنین، در نتیجه تعادل بین افزایش ترشح TRH از هیپوتالاموس، افزایش حساسیت سلول‌های فولیکولار تیروئید به TSH، و پاسخ مهاری هیپوفیز به افزایش ترشح TSH است²⁹. تکامل سیستم هیپوتالاموس و ترشح TRH از هفته 6-8

دوران جنینی شروع شده و تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تا حدود نیمه دوم دوران بارداری ادامه داشته، اما برقراری ارتباط فیدبک این محور بین هیپوتالاموس، هیپوفیز و تیروئید تا حدود سه ماه بعد از تولد هنوز کامل نیست.²⁸

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.²⁹

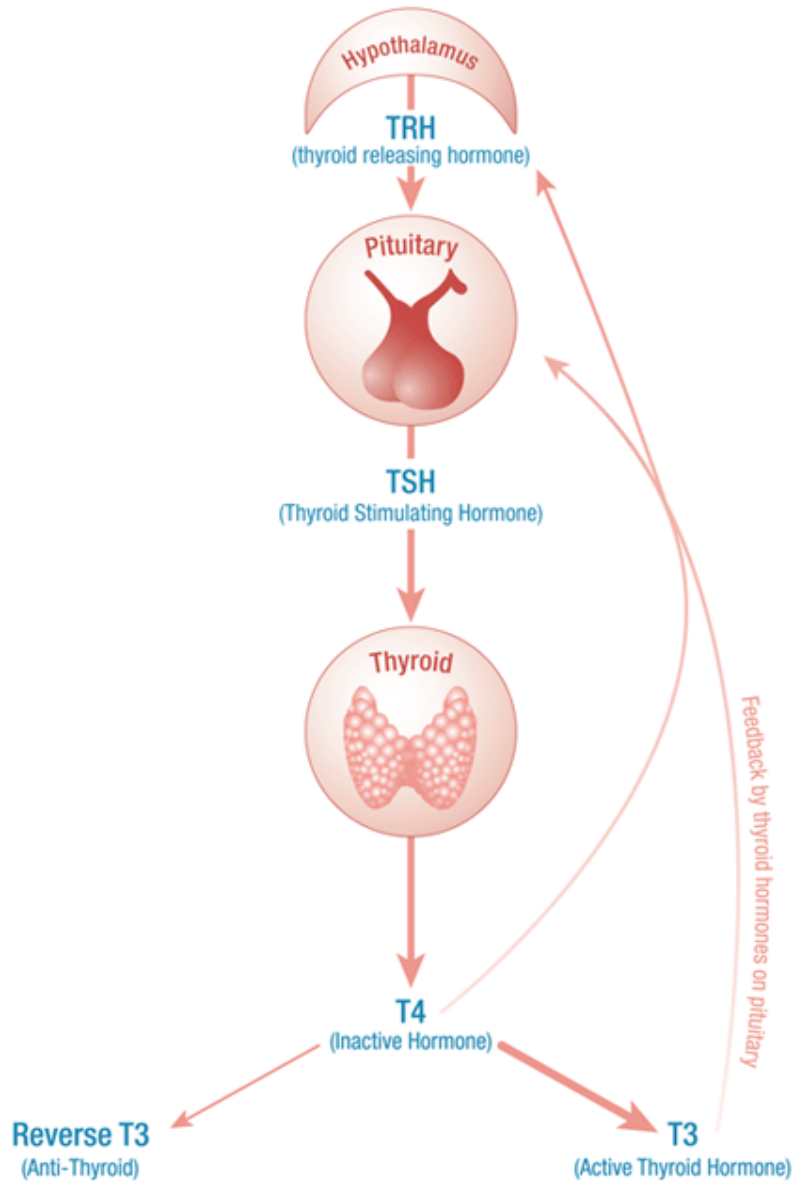
TSH گلیکوپروتئینی است که توسط بخش قدامی هیپوفیز ترشح شده و نقش بسیار مهمی در تنظیم فعالیت غده تیروئید دارد. TSH دو زنجیره α و β دارد. ترشح TSH تحت تاثیر فعالیت TRH (از هیپوتالاموس) است. TSH با فعال کردن آدنیلات سیکلاز در غده تیروئید موجب رهاسازی هورمون های تیروئید می شود.²⁸ (تصویر شماره 10).

در شرایط کاهش تولید هورمون توسط تیروئید، غلظت های TSH و TRH افزایش می یابد (تصویر شماره 8). 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)²⁸.



تصویر شماره 10: شیرخوار سالم

Thyroid Physiology without Physiological Stress



©2009 Kent Holtorf, MD All Rights Reserved

تصویر شماره 11: فیزیولوژی غده تیروئید³⁰

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

(Thyroxine Binding Globulin (TBG) گلیکوپروتئینی است که توسط کبد ساخته شده و حمل هورمون‌های تیروئید در جریان خون را به عهده دارد. غلظت TBG در دوران بارداری و جنینی افزایش می‌یابد و برعکس مصرف داروهایی مثل فنوتئین، فنوباریتال و کاربامازپین باعث کاهش غلظت آن می‌گردد. به علاوه TBG در سندرم نفروتیک مادرزادی دلیل کاهش تولید کبدی یا دفع آن از ادرار، کاهش نشان می‌دهد.²⁸

تیروئید تنها منبع تولید T4 است و قسمت اعظم T3 از تبدیل T4 در بافت محیطی حاصل می‌گردد (از طریق Monodeiodination)³¹.

حدود 70% تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کمتری به پروتئین‌های دیگر مثل آلبومین متصل است. فقط 3% از غلظت T4 سرمی به پروتئین‌ها باند نیست و T4 آزاد (free T4) نامیده می‌شود. همچنین حدود نیمی از غلظت T3 نیز به TBG و کمی کمتر از 50% به آلبومین باند است و فقط 0/3% از غلظت Total T3 به صورت آزاد است (free T3).²⁹

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی و مغز، بخصوص در سه سال اول تولد دارد.³² T4 و T3 از جفت عبور کرده و وارد بدن جنین می‌شوند اما TSH از جفت رد نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می‌توانند باعث بروز کم کاری و یا پرکاری در تیروئید نوزاد شوند.³³

غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

غلظت سرمی T4 در جنین از نیمه دوم دوران بارداری بتدریج افزایش یافته و در زمان تولد (ترم) حدود 11/5 میکروگرم در دسی لیتر است. غلظت سرمی T3 نیز از هفته 20 بارداری شروع به افزایش نموده و در زمان تولد به 45 نانوگرم در دسی لیتر می‌رسد. غلظت TSH در جنین ترم بالغ بر 10 میلی‌یونیت در لیتر می‌باشد.²⁸ افزایش سرمی T4 بعد از تولد وابسته به غلظت TSH است.³⁴

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.²⁸

بلافاصله پس از تولد در نوزاد طبیعی و ترم، TSH به طور ناگهانی افزایش یافته (TSH surge) و حتی می تواند به غلظت 70 میلی یونیت در لیتر (تا 30 دقیقه پس از تولد) برسد. این افزایش معمولاً در طی 3-5 روز بعد از تولد فروکش می کند.³⁴

افزایش سریع غلظت TSH، باعث افزایش 2 تا 6 برابری غلظت سرمی T4 و T3 در طی ساعات اولیه تولد شده که تا هفته 4-5 تولد ادامه خواهد داشت.³⁵

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.²⁹

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.³⁶ حساس ترین زمان در این دوره، ابتدای "سه ماهه" سوم بارداری گزارش شده است.³⁷

دومین زمان حساس در تکامل سیستم مغزی عصبی در طول عمر، ماه اول تولد نوزاد است. اما این سیستم تا سن 3-4 سالگی، وابستگی به غلظت هورمون های تیروئید دارد.³⁸

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

غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن

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

بر اساس وزن نوزاد:

- کم وزن (LBW) = وزن 1500-2500 گرم
- بسیار کم وزن (VLBW) = وزن 1000-1500 گرم
- به شدت کم وزن (ELBW) = وزن کمتر از 1000 گرم

در نوزادان نارس (بخصوص کوچکتر از 30 هفته) سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تکامل کافی نیافته و شیوع مشکلات سلامتی در این نوزادان بسیار بالاست از جمله: دیسترس تنفسی، هیپوکسی، تغذیه ناکافی، نارسایی عملکرد سیستم های قلبی و گوارشی، Sepsis و مشکلات مغزی²⁹. 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 هستند²⁹.

در نوزادان نارس (نوزادان با سن کمتر از 32 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 است³⁹.

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.



تصویر شماره 12: نوزاد نارس

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به وضعیتی گفته می شود که غلظت هورمون های تیروئید در جریان خون نوزاد کم است و این می تواند به علت نقص در ساختمان غده تیروئید (Dysgenesis) و یا اشکال در بیوسنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) باشد. این بیماری یکی از شایع ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی محسوب می شود⁹.

انواع بیماری کم کاری تیروئید

بیماری کم کاری تیروئید انواع مختلف دارد.⁹

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

(2) کم کاری تیروئید مرکزی یا ثانویه (Secondary or Central Hypothyroidism): اختلال در سنتز هورمون تیروئید به علت اختلال در ترشح TSH از غده هیپوفیز است. بطور نادر به صورت کمبود ایزوله TSH بوده و معمولاً همراه با کمبود دیگر هورمون های هیپوفیز و به عنوان قسمتی از کم کاری هیپوفیز نوزادان (Congenital Hypopituitarism) است. کمبود TRH نیز می تواند منجر به بروز کم کاری تیروئید مرکزی شود.

(3) 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 دسته بندی می شود.

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 می تواند بین چند روز تا چند سال متغیر باشد.

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

کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)

در مناطق با ید کافی (Iodine Sufficient) علت بروز CH در حدود 85 درصد موارد، دیسژنزی تیروئید (اختلالات در تکامل جنینی غده تیروئید) و بقیه مربوط به اختلالات سنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) و یا اختلال در انتقال، متابولیسم و فعالیت آن است.⁴⁰

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات سنتز هورمون تیروئید سهم بیشتری در بروز کم کاری تیروئید دایمی نوزادان در ایران دارد^{41 و 42}.

Thyroid Dysgenesis

دیسژنزی تیروئید به سه شکل بروز می‌کند: Ectopy، Agenesis و Hypoplasia.

Ectopy به معنی استقرار بافت تیروئید در محلی غیر از مکان طبیعی (معمولاً بافت تیروئید در مسیر پایه زبان تا جلوی گردن) است و شایع‌ترین شکل دیسژنزی تیروئید در مبتلایان به CH می‌باشد. Ectopy در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود.⁴³

Agenesis به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. آژنزی تیروئید علل مختلف ژنتیکی دارد از جمله موتاسیون در Thyroid Transcription factor 2 (TTF-2). در مبتلایان به Bamforth-Lazarus Syndrome علاوه بر آژنزی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی (Choanal Atresia)، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است.⁴⁴

Hypoplasia به وضعیتی اطلاق می‌شود که بافت تیروئید در محل طبیعی قرار دارد اما از حد طبیعی کوچک‌تر است⁴³ و

دیسژنزی تیروئید معمولاً بطور اسپورادیک بروز می‌کند و فقط در 2% موارد فامیلی گزارش شده است.⁴⁵

بروز بیشتر موارد ابتلا به CH در فصول پاییز⁴⁶ و زمستان^{46 و 47} گزارش شده است. در مطالعه‌ای در اصفهان بروز در مرداد ماه بروز بیشتر دیده شده است.⁴⁸

مقاومت به هورمون تیروئید

مقاومت به هورمون تیروئید (Pituitary resistance to thyroid hormone) می‌تواند در سطح غده هیپوفیز و یا در بافت‌های محیطی وجود داشته باشد. مکانیسم بوجودآورنده این اختلال در سطح مولکولی کاملاً شناخته شده نیست، اما بسته به محل اختلال، تیروئید پاسخ متفاوتی داده و تابلوی بالینی مختلفی نشان داده می‌شود. بدین ترتیب که اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز موجب بروز پدیده تیروتوکسیک شده و اختلال در بافت‌های محیطی (سیستمیک) تابلوی کم کاری تیروئید را بروز می‌دهد.^{9 و 49}

Thyroid Dyshormonogenesis

Dyshormonogenesis مسئول 10-15 درصد موارد ابتلا به CH دایمی است. اغلب به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد و در موارد نادری، بیمار علاوه بر کم کاری تیروئید، گواتر نیز دارد. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید، در جریان غربالگری بیماری کم کاری تیروئید با شناسایی تیروئید در محل طبیعی (به‌جا) با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع

دیس هورمونونژنتیک تمیز داده می‌شوند شایع‌ترین علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد Thyroid Peroxidase است.⁵⁰ اختلال در این آنزیم منجر به اختلال Iodide Organification می‌شود.

جهش‌های هوموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب (Compound Heterozygous) متعددی در ژن‌های مربوط به سمپورتر سدیم-ید (Sodium-Iodide Symporter)، پراکسیداز تیروئید و تیروگلوبولین شناسایی شده که با اختلال در بدام انداختن ید، ارگانیفیکاسیون ید و سنتز و ذخیره نمودن تیروگلوبولین همراه بوده است. نوزادان مبتلا به نقص مادرزادی متابولیسم تیروئید حدود 10% نوزادان با کم کاری تیروئید غیرآندمیک را شامل می‌شوند. اشکالات متعددی در ارتباط با Dyshormonogenesis در بیماران دیده شده است.⁹ (جدول شماره 5).

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.⁹

بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)

شیوع بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) بمراتب کمتر از نوع اولیه آن است (1 در 20000-30000 نوزاد زنده متولد شده)⁵¹.

این نوع کم کاری تیروئید بطور عمده به علت اختلال در تولید TSH بوجود آمده و معمولاً بخشی از Congenital Hypopituitarism است و اغلب Septo-Optic Dysplasia و شکاف کام وجود دارد. اختلال در تولید TSH بندرت ایزوله بوده و معمولاً با کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیز (GH, ACTH, ADH) همراه است. در 73 درصد موارد اختلال جندگانه در هورمونهای هیپوفیزی وجود دارد و در 53 درصد موارد مالفورماسیون در غده هیپوفیز دیده می‌شود.⁵¹

کم کاری تیروئید مرکزی علل مختلف می‌تواند داشته باشد (جدول شماره 5) از جمله کمبود TSH، کمبود TRH، مقاومت به TRH، موتاسیون‌هایی در گیرنده TRH و همچنین کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)⁵¹.

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

کم کاری تیروئید محیطی

عوامل محیطی موثر در متابولیسم هورمون تیروئید متعدد هستند. عبور هورمون تیروئید به داخل سلول توسط Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters تسهیل می‌شود. هرگونه اختلال در این ترانسپورترها منجر به کم کاری تیروئید می‌شود. مثلاً اختلال نادر در Monocarboxylase Transporter 8 (MCT8) منجر به عدم انتقال T3 به داخل نرون‌ها و تجمع T3 در سرم، کاهش غلظت T4 و غلظت نرمال TSH می‌گردد. به همین دلیل عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می‌افتد (Allan-Herndon-Dudley Syndrome)⁵².

مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید بسیار نادر نیست و در 90 درصد موارد به علت موتاسیون در گیرنده هورمون تیروئید β (TR β) می‌باشد. مبتلایان معمولاً "Euthyroid" هستند. غلظت‌های T3 و T4 مختصری افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلایان کم کاری تیروئید دارند.⁹ گواتر کم شنوایی و یا ناشنوایی، کوتاهی قد و اوتیسم نیز می‌تواند وجود داشته باشند. این موارد در برنامه‌های غربالگری نوزادانی که از آزمون TSH به عنوان آزمون غربالگری اولیه استفاده می‌کنند، تشخیص داده نمی‌شوند.

سندرم‌ها

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

سندرم پندرد (Pendred syndrome): سندرمی است نادر با منشا موتاسیون ژنی (اتوزومال مغلوب)، که بواسطه آن اختلال در pendrin (که یک transmembrane chloride-iodide transporter است) بوجود آمده و تظاهرات ناشی از آن در غده تیروئید و گوش میانی دیده می‌شود. کم کاری تیروئید، گواتر و ناشنوایی (Sensorineural Deafness) از شایع‌ترین تظاهرات سندرم هستند.⁵³ اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد.⁵⁴

Kocher-Debré-Sémélaigne Syndrom: سندرمی نادر است. مبتلایان دچار کم کاری تیروئید بوده و به علاوه عضلات دچار پسودوهیپرتروفی هستند و ضعف عضلات پروگسیمال اندام تحتانی وجود دارد. در این شیرخواران، به علت پسودوهیپرتروفی بخصوص در عضلات ساق پاها، عضلات قوی و قطور هستند. علت این پدیده (پسودوهیپرتروفی) ناشناخته است. این سندرم معلول کم کاری تیروئید بوده و با درمان جایگزینی با تیروکسین، تغییرات عضلات به حالت طبیعی برمی‌گردد. این سندرم در پسران بیشتر از دختران بروز می‌کند.⁵⁵

بیماری 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 علایم 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 کم کاری تیروئید گذرا در دوران نوزادی می تواند به صورت کم کاری تیروئیدی اولیه گذرا (Transient Primary Hypothyroidism)، هیپرتیروتروپینمی گذرا (Transient Hyperthyrotropinemia)، هیپوتیروکسینمی گذرا (Transient Hypothyroxinemia) و سندرم کمبود T3 باشد. تشخیص گذرا یا دائمی بودن کم کاری تیروئید و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد و در بدو تشخیص، حتی در بهترین مراکز پزشکی دنیا، امکان پی بردن به دایمی و یا گذرا بودن بیماری وجود ندارد.

شایع ترین 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 T4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می یابد. در اروپا (1 در 500) شایع تر از آمریکا است (1 در 50000)⁵⁶ و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد⁵⁷.

چهار اتیولوژی اصلی بروز این بیماری عبارتند از: اختلالات ید⁵⁷،⁵⁸ وجود آنتی بادی های بلوک کننده گیرنده تیروتروپین مادری⁵⁹،⁶⁰ مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری⁶¹،⁶² و در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن⁶²،⁶³. 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 بادی های ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن بافت تیروئید را نشان نمی دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی بادی ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می دهد. کم کاری تیروئید ناشی از اتوآنتی بادی ها مسئول 1 تا 2% موارد کم کاری تیروئید نوزادان است. کم کاری تیروئید ناشی از عبور آنتی بادی های مادری از جفت به بدن شیرخوار، می تواند حدود 3-6 ماه به طول انجامد⁵⁹. اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از 2-3 هفته و گاه تا 2 ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می ماند⁵⁸.

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم Type 3 Iodothyronine Deiodinase، نیز، به عنوان یکی از علل کم کاری تیروئید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می یابد. در این موارد غلظت سرمی T4 کم و غلظت های TSH و reverse T3 افزایش یافته است⁶⁴.

اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

اتیولوژی بیماری بستگی به نوع بیماری کم کاری تیروئید (اولیه، مرکزی، محیطی، گذرا، دایمی) دارد. به طور کلی، علل اصلی بروز این بیماری به شرح زیر بیان شده است⁶¹:

■ 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

جدول - 2 علل کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می دهد⁹.

جدول شماره 5: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی
کم کاری تیروئید اولیه 0 اختلال در تکامل غده تیروئید § Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis § موتاسیون ها (فقط در 2% موارد عامل دیسژنزی تیروئید هستند) 0 اختلال در سنتز هورمون تیروئید § اختلال در انتقال ید (Sodium/Iodine Symporter Defects) § اختلال در ارگانیکاسیون (اختلال در Thyroid Proxidase) § اختلال در سنتز تیروگلوبولین § کمبود آنزیم Iodotyrosine Deiodinase § کمبود آنزیم Iodothyronine Monodeiodinase § اختلال در گیرنده هورمون تیروئید 0 مقاومت به هورمون تیروئید § در سطح هیپوفیز § در سطح محیطی (سیستمیک) 0 کمبود ید

کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
0 کمبود TSH
§ موتاسیون های زنجیره β
0 کمبود TRH
§ ایزوله
§ Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)
§ ضایعات هیپوتالاموس
0 مقاومت به TRH
§ موتاسیون های گیرنده TRH
0 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 ...

اتیولوژی های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان

مهم ترین اتیولوژی های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان در جدول شماره 6 آمده است. اتیولوژی های متعددی می توانند وجود داشته باشند که در دو گروه فاکتورهای مادری و جنینی تقسیم بندی شده اند

جدول شماره 6: 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 مهار کننده گیرنده TSH ■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر (متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، و ...)	فاکتورهای مادری
■ کمبود ید ■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (بتادین، ید رادیو اکتیو و ...) ■ Congenital Liver Hemangiomas	فاکتورهای جنینی

اختلالات ژنتیکی نیز از علل جنینی بروز کم کاری تیروئید گذرا محسوب می شود⁶⁵ (جدول شماره 6).



تصویر شماره 13: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید

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"⁹. 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"⁶⁶. در ماه اول تولد 10%، تا ماه سوم تولد 30% و در پایان سال اول تولد 70% بیماران علامت خواهند داشت.

سرعت بروز علائم بیماری به شدت آن بستگی دارد. علائم شایع در بیماران در سه ماه اول تولد، در جدول شماره 7 آمده است.

طولانی شدن زردی فیزیولوژیک ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد، علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن بیلروبین است.²⁸

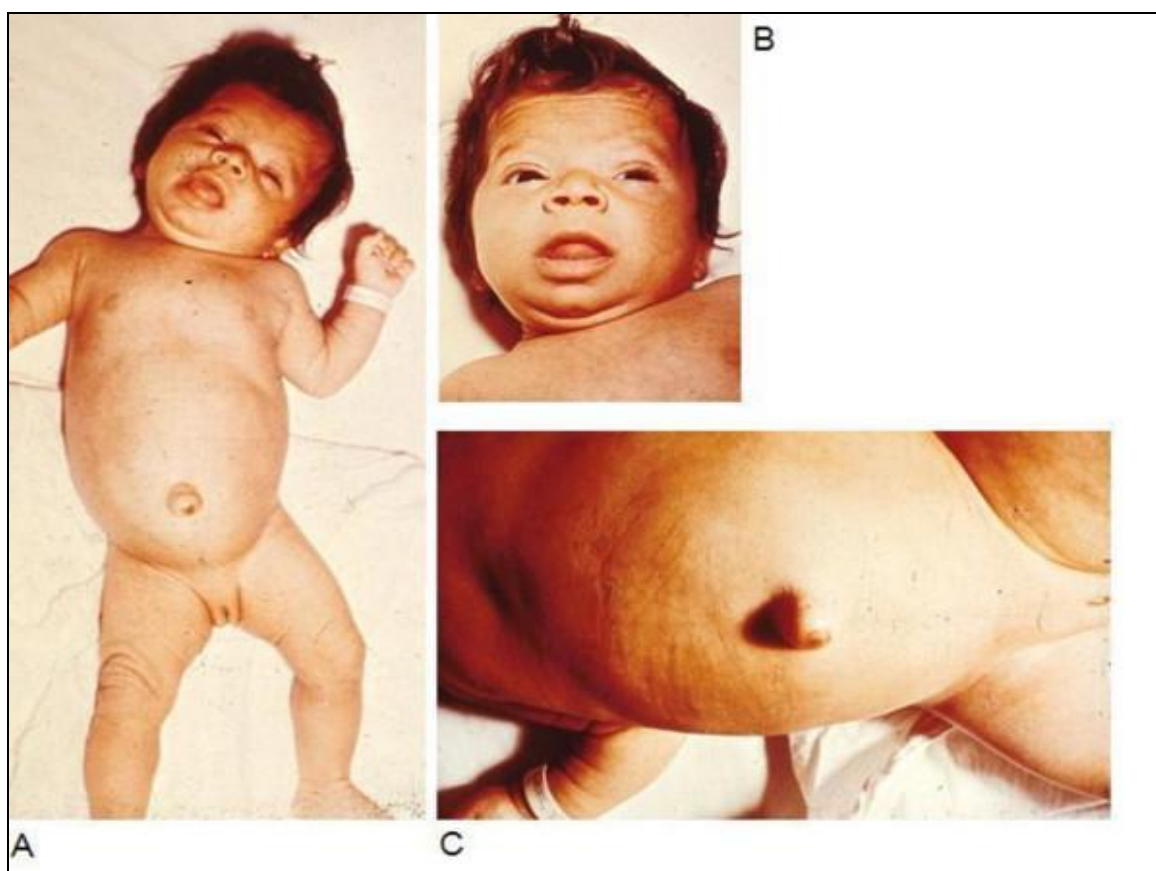
جدول شماره 7: علایم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

تظاهرات بیماری درابتدای نوزادی	تظاهرات بیماری در اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در سه ماه اول زندگی
زردی طول کشنده	mottling انتهاها و سیانوز محیطی	فتق نافی
اختلال در شیرخوردن	ادم در دستگاه تناسلی خارجی	یبوست
پف آلودگی در صورت و بدن	دیسترس تنفسی	sallow و پوست خشک
از 42 هفته مدت حاملگی بیش	مک زدن ضعیف و وزن نگرفتن	بزرگی زبان
وزن زمان تولد بیش از 4 کیلوگرم	یبوست	میکزدم ژنرالیزه
بزرگی زبان	اتساع شکمی	گریه خشن
رنگ پریدگی	ضربان قلب کند	سوفل قلبی و کاردیومگالی
هیپوترمی (اغلب زیر 35 درجه)	کاهش فعالیت	پلورال افیوژن بدون علامت
کم تحرکی و حرکات آهسته	خواب آلودگی	کم خونی ماکروسیتیک
اتساع شکمی	اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان	رشد جسمی کم
یبوست		
فونتانل خلفی بزرگ (بیش از 5 میلی متر)		
اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادار گرفتگی بینی)		
خواب آلودگی		

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

اختلال در شیر خوردن (کم اشتها، Choking، ضعف در مکیدن و ...)، اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادار و گرفتگی بینی) ناشی از بزرگی زبان، دیسترس تنفسی تیپیک، خواب‌آلودگی، کم گریه کردن، کم تحرکی، یبوست شدید، شکم بزرگ، فتق نافی، هیپوترمی (درجه حرارت بدن اغلب کمتر از 35 درجه است)، سردی، سیانوز محیطی و mottling انتهاها، ادم اندام تناسلی و نبض کند شایع هستند. در بعضی از بیماران سوفل قلبی شنیده می‌شود و همچنین کاردیومگالی، و پلورال افیوژن نیز نادر است. به علاوه، آنمی ماکروسیتیک نیز شایع است.²⁸

در سنین بالاتر، رشد کودک کند شده و نسبت به همسالان خود کوتاه‌تر خواهد بود. دور سر نرمال و یا مختصری افزایش نشان می‌دهد. فونتانل خلفی بازتر از نرمال (فقط 3% از نوزادان طبیعی فونتانل خلفی بزرگتر از 5 میلی‌متر دارند) می‌تواند از اولین علایم ابتلا به CH باشد.²⁸



تصویر شماره 14: بعضی از علایم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

صورت پف‌آلوده، چشم‌ها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و پل بینی فرورفته، شکاف پلک تنگ و متورم است. در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می‌ماند. دندان‌ها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دست‌ها پهن و انگشتان کوتاه هستند (تصاویر شماره 12 و 13). پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زردرنگ اما اسکلرا سفید باقی می‌ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.²⁸

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 می‌شود. به‌علاوه، در صورت عدم درمان ممکن است بلوغ دیررس اتفاق بیفتد. عضلات در مبتلایان به CH هیپوتون است.⁹

در بسیاری از موارد، اپیفیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده‌اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک‌تر از نرمال هستند⁶⁷ (تصویر شماره 14).



تصویر شماره 15: رادیوگرافی زانو در نوزادان سالم (تصویر سمت راست) و مبتلا به کم کاری تیروئید (تصویر سمت چپ)

در حدود 10 درصد بیماران، آنومالی‌های مادرزادی دیگری نیز دیده می‌شود. شایع‌ترین آنها آنومالی‌های قلبی است^{68 و 69}، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)⁶⁸، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست⁷⁰.

بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) بروز بالایی دارد⁷¹.

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 دارند⁷².

عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

سن مادر (بیش از 40 سال) در زمان زایمان، در بعضی از مطالعات به عنوان عامل خطر گزارش شده است⁷³. تعداد زایمان‌های مادر در بروز این بیماری در نوزاد نقشی مهمی ایفا نمی‌کند⁷³. روش زایمان سزارین نیز به عنوان یک عامل خطر در بروز بیماری CH مطرح شده⁷⁴ و⁷³ اما در بعضی از گزارشات رد شده است⁷⁵.

ابتلا مادر به کم کاری تیروئید و یا گواتر⁷⁶ و⁷³، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید⁷³ و⁷²، دیابت⁷⁴ و⁷³، پره‌اکلامپسی⁷³، بیماری‌های مقاربتی در دوران بارداری⁷³ و نژاد آسیایی⁷³ می‌تواند شانس بروز CH در نوزاد را افزایش دهد.

مصرف بعضی از داروها در مادر و یا جنین می‌تواند موجب بروز این بیماری شود. این داروها شامل آمیودارون، سیتوکین‌ها، دوپامین و آگونیست‌های آن، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی‌توبین، ریفامپین و استروئیدها هستند⁷⁷.

عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

شانس بروز بیماری CH در نوزادان با وزن کم (کمتر از 2000 گرم) و وزن بالا (بیشتر و یا مساوی 45000 گرم) در بدو تولد، حداقل 2 برابر، بیشتر از دیگر نوزادان است، به بیان دیگر تاثیر وزن نوزادان در بدو تولد در بروز بیماری CH به صورت U شکل است⁷⁸. بیماری کم کاری تیروئید در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود⁷⁸.

عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در تمام جهان شایع‌ترین علت محیطی بیماری کم کاری تیروئید کمبود ید است⁹ و⁷⁸⁻⁸². حدود یک سوم مردم دنیا در مناطق با کمبود ید زندگی می‌کنند و وضعیت ید در سلامت تیروئید مادر و نوزادان بسیار مهم است⁸².

ید نقش اساسی در سنتز هورمون‌های تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی مقدار ید دریافتی روزانه را حداقل ($\mu\text{g/day}$) 90 در کودکان زیر 5 سال، 120 در کودکان 6-12 سال، 150 در افراد بالای 12 سال، و 250 در زنان در دوران بارداری و شیردهی توصیه می‌کند⁸³.

عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی⁸⁴ و وابسته به دوز⁸⁵ بر تیروئید دارند. به علاوه، سمومی که در حشره‌کشها مصرف می‌شوند (همچون Organochlorine) نیز از دیگر عوامل موثر بر بروز بیماری کم کاری تیروئید گزارش شده‌اند⁸⁶.

عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان معمولاً "به صورت اسپورادیک بروز کرده و عوامل ژنتیکی نقش کمی در بروز این بیماری ایفا می کنند (حدود 10%)⁵³. ژن های مسئول بروز CH به دو دسته تقسیم می شوند⁸⁷:

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

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

عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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

عقب ماندگی ذهنی

اختلال در رشد و نمو

مشکلات اقتصادی - اجتماعی

تشخیص های افتراقی

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

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

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

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

- در صورت کندی رشد و نمو، عدم تطابق سر (سر بزرگ) با بدن و اختلال اپی فیزی در کلیشه‌های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مطرح می‌شود.⁹
- از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد، سندرم سوجذب، سوتغذیه، یبوست، اختلالات خلقی (افسردگی) اشاره کرد.

تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

تشخیص CH و همچنین Hyperthyrotropenemia در کشورهایی که برنامه کشوری غربالگری نوزادان دارند در روند اجرای برنامه (به عنوان بخشی از برنامه) اتفاق می‌افتد. در حال حاضر، سالیانه، حدود 127 میلیون نوزاد در دنیا متولد می‌شوند که فقط 25 درصد آنان شانس غربالگری دارند. به عبارت دیگر 75 درصد از نوزادان دنیا از نعمت غربالگری نوزادان محروم هستند.⁹

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

تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، از طریق اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می‌شود (تصویر شماره 13). اندازه‌گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.



تصویر شماره 16: خون‌گیری وریدی

مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید

جدول زیر مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید را نشان می دهد²⁹.

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

1-9	ماه اول تولد (نوزادی)	TBG (mg/dl)
2-7/6	1-12 ماهگی	
2/9-5/4	1-5 سالگی	

غلظت TBG معمولاً در نوزادان مبتلا به آژنزی تیروئید و یا اختلال در ساخت و ترشح تیروگلوبولین کم است اما در موارد با غده اکتوپیک و اختلالات سنتز هورمون تیروئید بالاست²⁹.

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 کم کاری تیروئید را مطرح می‌کند، انجام آزمایش‌های تایید تشخیص سرمی، در اسرع وقت، و رد و یا تایید وجود بیماری ضروری است.



تصویر شماره 17: کودک سالم

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

جدول شماره 9 یافته های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می دهد.

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

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

تابلوهای مختلف آزمایش های هورمونی تایید تشخیص

مهم ترین آزمایش های تایید تشخیص شامل اندازه گیری غلظت های T_4 یا $Free\ T_4$ ، T_3RU و TSH است و به وضعیت های مختلف دیده می شود که در ادامه به آن ها پرداخته می شود⁸⁸. در تفسیر آزمایشات بیمار باید به ارقام و میزان مناسب سن بیمار در زمان نمونه گیری و ریدی توجه شود.

غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

هر شیرخواری با غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH (بالاتر از 40mU/L) مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید اولیه محسوب می شود. 10 درصد شیرخواران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید اولیه TSH بین 20 تا 40 دارند.

در دوران نوزادی، مقادیر T4 کمتر از 6/5 µg/dl و TSH بیشتر از 10 mU/L بیانگر ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است.⁸⁹ 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 20mU/L و 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، بعد از دریافت جواب آزمایش ها تایید تشخیص، در صورت طبیعی بودن آزمایش ها، درمان قطع گردد و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش ها و 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 وضعیت Hyperthyrotriponemia است که می تواند به صورت گذرا و یا دایمی باشد.^{89,90} این وضعیت در مبتلایان به سندرم داون شایع تر بوده و نوع گذرای آن ممکن است تا 10 سالگی ادامه داشته باشد.⁹⁰

در مواردی که غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH بالا است ترم Subclinical Primary Hypothyroidism نیز اطلاق می گردد.⁹ اگر آزمایشات 2-3 بار (به فاصله هر 2-4 هفته) تکرار شده و غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH از حد طبیعی بالاتر بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و حداقل تا سن 3 سالگی ادامه یابد.

مهم ترین علل بروز Hyperthyrotriponemia شامل موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه، تاخیر در تکامل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، در معرض دید زیاد قرارگرفتن (در حدود 50% موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتز هورمون تیروئید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است.²⁹

همه صاحب نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی دانند، اما به دلیل این که TSH حساسترین شاخص کمبود T4 است، در صورتی که افزایش TSH ($TSH \geq 10$ mU/L) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد، شروع درمان توصیه می شود.^{9,91}

در صورت عدم شروع درمان، باید در طول 2-4 هفته بعد آزمایش‌های سرمی T4 (یا Free T4) و TSH انجام شده و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان شروع شود.⁹

در نوزادان نارس و یا بیمار، به علت پدیده تاخیر در افزایش TSH (Delayed TSH rise) ممکن است افزایش TSH (در موارد ابتلا به بیماری CH) با تاخیر اتفاق بیفتد^{9, 91}، به همین دلیل، بر اساس دستورالعمل کشوری، برای کلیه نوزادان نارس و یا بیمار انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن 2، 6 و 10 هفتگی) توصیه می‌شود. در صورت غیر طبیعی بودن آزمایش غربالگری، آزمایشات تایید تشخیص وریدی انجام شده و در صورت اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.

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

وجود غلظت سرمی $TSH \geq 10 mU/L$ بعد از سن یک ماهگی

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

در این موارد باید آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود درمان شروع شود. در غیر این صورت نیاز به درمان ندارد. در صورت شروع درمان برای این نوزادان، می‌بایست پیگیری‌های مستمر انجام شده و در صورت عدم نیاز به ادامه درمان، قرص لووتیروکسین قطع گردد.⁹

در صورت عدم شروع درمان در این موارد، بهتر است تا مدتی (حدود 3 ماه)، بیمار تحت نظر باشد.

بطور کلی، اگر نوزادی غلظت سرمی T4 طبیعی و $TSH \geq 10$ و یا بالاتر داشته باشد، باید آزمایشات وی 2-3 بار (به فاصله 2-4 هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن مجدد، درمان شروع شود و احتمالاً تا سه سالگی، نیاز به درمان وجود داشته باشد.

غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH

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

■ 3-5% کل نوزادان

- در 12% نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوتالاموس)
 - نوزادان بیمار
 - نوزادان با کمبود TBG (1 در 5000 نوزاد زنده)
 - نوزادان با کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (1 در 25000-50000 نوزاد زنده)
 - نوزادان با کم کاری تیروئید اولیه و تاخیر در افزایش TSH (1 در 100000 نوزاد زنده)
 - در موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T4 می شوند) مثل دوپامین و کورتیکواستروئید با دوز بالا
- کمبود گذرای T4 (Transient Hypothyroxinemia):** کمبود گذرای T4 در بسیاری از نوزادان نارس (به خصوص با سن کمتر از 30 هفته) و نوزادان مبتلا به Non Thyroidal Illness دیده می شود که به علت عدم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است^{91, 92} و می تواند از روزها تا حتی هفته ها (تا 8 هفته) ادامه داشته باشد^{93, 94}.
- 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 است⁹⁵ اما می تواند مختصری کاهش داشته باشد⁹⁵.
- در بعضی از نوزادان، غلظت کم T4، سطوح طبیعی Free T4 و TSH و افزایش 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 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 دارد⁹⁶⁻⁹⁸.
- 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)، نیستآگموس مادرزادی و اختلالات بینایی، همراه با Hypothyroxinemia می تواند از علایم ابتلا به "بیماری کم کاری تیروئید مرکزی" باشد⁹⁹. 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 می تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال T4 و Free T4 و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود. به طور 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 شد¹⁰⁰.

زایمان سخت و آنوکسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy متوسط تا شدید) باشند¹⁰¹.

اکثر نوزادان با غلظت سرمی T4 کم، غلظت سرمی Free T4 طبیعی دارند. آزمایشات بعدی و پیگیری نوزادانی که دارای غلظت سرمی T4 کم و غلظت TSH نرمال هستند توصیه می‌شود¹⁰². در این موارد باید Free T4 و T3RU چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG مطرح می‌شود.

غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH

با بروز 1 در 100000 نوزاد زنده در نوزادان LBW و VLBW و شدیداً بیمار (نارس و ترم) دیده می‌شود و افزایش غلظت TSH معمولاً در چند هفته اول عمر نوزاد مبتلا اتفاق می‌افتد. تعداد قابل توجهی از این موارد دچار کم کاری تیروئید اولیه و یا مرکزی هستند¹⁰³.

این تابلو در موارد اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز - تیروئید، موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه و کم کاری تیروئید گذرا (مثلاً به علت اختلالات ید) و انواع خفیف کم کاری تیروئید دایمی دیده می‌شود⁸⁸.

شانس بروز افزایش تاخیری TSH در نوزادان با LBW، VLBW، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی بالاست¹⁰⁴. پیگیری این نوزادان با انجام آزمون TSH (در صورت امکان بر کاغذ فیلتر و در آزمایشگاه غربالگری نوزادان) در هفته‌های 2 و 6 تولد ضروری است¹⁰⁴. دستورالعمل کشوری برنامه نمونه‌گیری هفته‌10 تولد را نیز در نوزادان با VLBW و LBW توصیه می‌کند.

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

افزایش گذرای TSH

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

شیوع افزایش گذرای TSH و یا Neonatal Hyperthyrotropinaemia (HT) در آمریکای شمالی، بطور نسبی، نادر است (1 در 50000 نوزاد زنده) ولی در "مناطق با کمبود ید" شیوع بالایی دارد و در نوزادان نارس شایع تر بوده اما در نوزادان ترم هم دیده می شود^{100 و 105}. شیوع این پدیده در ایران بالا (1 در 1114 نوزاد زنده) گزارش شده است²⁷.

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T4 طبیعی است و معمولاً "بی علامت بوده و می تواند گذرا و یا دائمی باشد"^{105 و 106}. در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان دارند، این موارد در روند اجرای برنامه کشف می شوند.

علل محیطی بروز افزایش گذرای TSH به شرح زیر است^{105 و 106}:

■ کمبود ید

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

■ آنتی بادی های ضد تیروئیدی مادری

■ اختلال در ساختمان TSH و یا گیرنده آن

■ اختلال در سیستم فیدبک TSH

■ اختلال خفیف در سنتز هورمون تیروئید¹⁰⁷.

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می کنند، اما در مواردی که غلظت Free T4 در حد بالای طبیعی قرار دارد، می توان بیمار را با دقت تحت نظر گرفته و درمان را شروع نکرد⁸⁹. دستورالعمل کشوری برنامه توصیه می کند که اگر نوزادی TSH بالای 10 داشته باشد باید آزمایشات هورمونی 2-3 بار (به فاصله 4-2 هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن TSH (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T4) تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرد.

بدلیل این که هیچگونه روش بالینی و یا آزمایشگاهی برای پی بردن به "دائمی" و یا "گذرا" بودن بیماری کم کاری تیروئید، در ابتدای تشخیص، وجود ندارد و فقط با گذشت زمان روشن می شود، پس بهتر است درمان شروع شده و در نهایت بر اساس دستورالعمل اقدام گردد (به قسمت بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان رجوع شود).

مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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

● ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک فوکال پوینت برنامه در شهرستان ها و یا اولین پزشک در دسترس در روستاها

● گرفتن شرح حال کامل و دقیق (سن بارداری، قد، وزن و دور سر در بدو تولد، داشتن زردی طولانی مدت (بیش تر از 7 روز)، نوع تغذیه، نوع زایمان، مصرف بتادین، ازدواج فامیلی، سابقه مصرف داروها توسط مادر و نوزاد، سابقه بیماری های تیروئیدی در مادر و فامیل درجه یک، سابقه دیابت و پره اکلامپسی در مادر، سابقه انجام رادیوگرافی در مادر و نوزاد، سابقه تصویربرداری با مواد حاجب در مادر و نوزاد و ...)

● معاینه فیزیکی (اندازه گیری قد، وزن، دور سر، پرسش در ارتباط با وجود گریه خشن، بررسی فونتانل ها، بررسی شکم، وجود فتق نافی، هیپوتونی، بررسی زبان، وجود گواتر، سمع قلب، و ...)

● در صورت امکان انجام آزمایشات آنتی بادی های Blocking

● 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 قرص لووتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با داروهایی که جذب آن را مختل می کنند مثل: سویا، ترکیبات آهن و کلسیم

● مشاوره با فوکال پوینت برنامه شهرستانی و یا استانی

● تصویربرداری

0 رادیوگرافی از زانوها

0 اسکن تیروئید (در صورت امکان)

0 سونوگرافی تیروئید (در صورت امکان)

- اندازه‌گیری منظم غلظت‌های سرمی T_4 و TSH بر اساس دستورالعمل کشوری
- ویزیت مستمر بیماران توسط پزشک معالج بر اساس دستورالعمل کشوری
- ارزیابی کنترل مناسب متابولیک بیمار در هر جلسه ویزیت بر اساس وضعیت رشد و نمو و آزمایشات هورمونی
- انجام مشاوره‌های مورد نیاز (غدد اطفال، قلب، شنوایی سنجی، سونوی کلیه و ...)
- ارزیابی دایمی بودن بیماری (در صورت لزوم) در سه سالگی

بررسی اتیولوژی

اسکن

همه صاحب‌نظران 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 می‌دانند، در صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست.

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) و یا تکنیتیوم پرتکنات (^{99m}TC) ارجح است. نیمه عمر I^{123} حدود 13/3 ساعت است. گرچه اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) تصویر دقیق‌تری ارائه می‌دهد اما در همه بیمارستان‌ها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنیتیوم پرتکنات (^{99m}TC) در بیمارستان‌های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان‌تر است.⁸⁸

با ذکر این که انجام تصویربرداری و دیگر فعالیت‌های پاراکلینیک نباید شروع درمان را به تعویق بیناندازد، محاسن انجام اسکن در نوزادان مبتلا به CH می‌تواند به شرح زیر باشد.⁸⁸

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

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

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

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

زمان مناسب انجام اسکن تیروئید

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

میزان دوز مصرفی ید رادیواکتیو (I^{123}) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود 25 μCi است که مقدار اشعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار اشعه دریافتی بدن از 2 تا 3 کلیشه رادیوگرافی سینه (Chest X Ray) می‌باشد. اسکن باید توسط تکنسین با تجربه، تجهیزات دقیق و با کمترین مقدار ماده رادیواکتیو انجام گردد.⁸⁹

اولتراسونوگرافی تیروئید

در موارد بسیاری به‌منظور پیشگیری از رادیاسیون از اولتراسونوگرافی برای اثبات وجود و یا عدم وجود تیروئید در محل و چگونگی ساختمان آن، استفاده می‌شود. اما اولتراسونوگرافی Gray Scale دقتی بمراتب کمتر از اسکن دارد (به‌خصوص در ارتباط با غده اکتوپیک). امروزه استفاده از Color Doppler Ultrasonography (CDU) به‌عنوان اولین قدم تصویربرداری در بررسی اتیولوژیک بیماری توصیه می‌شود که از دقت بسیار بالایی برخوردار است.¹⁰⁸

اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید

آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (TSH receptor، Anti-thyroglobulin و Anti-thyroid peroxidase) می‌توانند از جفت رد شده و از بدن مادر به جنین انتقال یابند.¹⁰⁹ تعیین غلظت آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در نوزاد و مادر (که مبتلا به بیماری‌های اتوایمیون تیروئید است) می‌تواند پزشک را به انتقال آنتی‌بادی‌ها از مادر به جنین و امکان گذرا بودن بیماری در

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

اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد

با اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد می‌توان به میزان ید دریافتی توسط نوزاد و تا حدودی به وضعیت ید در مادر پی برد¹¹⁰. کمبود و یا اضافه بودن ید در مادر می‌تواند منجر به بروز کم کاری تیروئید در نوزاد شود. انجام این آزمایش‌ها فقط در بررسی اتیولوژیک بیماری ارزشمند است و در اجرای برنامه کشوری ضرورت ندارد.

شنوایی‌سنجی

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

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

انجام مشاوره‌های لازم

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

درمان

هورمون تیروئید نقش بسیار مهمی در تمام مراحل تکاملی سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند. بسیاری از فرآیندهای نمو مغزی حتی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به‌طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید، حداقل، تا 3 سالگی مورد نیاز است. به‌همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروئید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود¹¹¹.

بدین ترتیب شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می کند. شروع درمان تا حدود دو¹¹² تا سه¹¹³ هفته پس از تولد ایده آل می باشد. اما مطالعاتی نیز نشان داده اند که اگر درمان در هفته های اول تولد شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود^{114، 115}.

در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، باید در سریع ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند¹¹⁶.

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 از درمان دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب در اسرع وقت و پیشگیری از عوارض بیماری است و درمان در اتیولوژی مختلف یکسان می باشد. هدف درمان عبارتست از⁸⁸:

ü نرمال کردن غلظت سرمی T4 در مدت 2 هفته

ü 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 کرد¹¹⁶. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی شوند⁸⁸. 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 نوزادان 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 می‌رود که در مدت 2 هفته غلظت T4 به بیش از 10 µg/dl افزایش یابد، اما غلظت TSH تا یک ماه پس از شروع درمان طبیعی خواهد شد⁸⁸.

دوز لووتیروکسین

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین 10-15 µg/kg/day است¹¹⁶. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 دارند (کمتر یا مساوی 5 µg/dl)، با دوز 50 µg/day شروع کرد⁸⁸. جدول شماره 9 دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین را در سنین مختلف نشان می‌دهد.

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

جدول 9: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف		
سن	دوزاژ قرص L-T4 (µg/d)	دوزاژ قرص L-T4 (µg/kg/d)
0-6 ماه	37-50	10-15
6-12 ماه	50-75	6-8
1-5 سال	75-100	5-6

تعدیل دوز لووتیروکسین

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

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

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

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

تذکر: در بیمارانی که دارو را به درستی مصرف نمی کنند، ممکن است 2-3 روز قبل از آزمایش قرص لووتیروکسین را به مقدار زیاد مصرف نمایند که این امر منجر به غلظت سرمی بالای T4 و TSH خواهد شد.

در صورتی که نشانه های بالینی کم کاری تیروئید ظاهر گردد یا غلظت های هورمون های سرم در محدوده نرمال قرار نگیرد، تعدیل دوز و آزمایشات مکرر، بیش از آنچه ذکر شده لازم است.

محدوده نرمال آزمایش های هورمونی بستگی به کیت مورد استفاده آزمایشگاه دارد. در مدت درمان باید غلظت سرمی T4 و یا Free T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال (The Upper Half of The Reference Range) نگاه داشته شود. همچنین، غلظت سرمی TSH باید در نیمه پایینی محدوده نرمال (The Lower Half of The Reference Range) قرار گیرد. بهترین محدوده غلظت TSH، در شیرخواران کمتر از 3 سال، 0/5-2 mU/L است¹¹⁷.

مطالعات نشان داده اند بیمارانی (با سن بیش از 6 ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، 4 بار و یا بیشتر آزمایش TSH بیش از 5 mU/L داشته اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده اند¹¹⁷.

روش مصرف قرص لووتیروکسین

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

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

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

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

❖ قرص ها را می توان خرد کرده و در شیر مادر و یا آب حل نمود.

❖ حل کردن قرص و نگهداشتن آن برای روزهای دیگر اصلاً توصیه نمی شود.

- ❖ قرص‌های لووتیروکسین را نباید با شیرخشک‌های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن‌دار به شیرخوار خورد، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.
- ❖ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف ترکیبات کلسیم‌دار حداقل 4 ساعت فاصله داشته باشد.
- ❖ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف داروهای آهن‌دار 1-2 ساعت فاصله داشته باشد.
- ❖ در صورت استفراغ شیرخوار (در کمتر از نیم ساعت از مصرف دارو) می‌بایست مجدداً "دارو به وی خوراند" شود.

علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)

درمان بیش از حد می‌تواند علائم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته‌هایی که پیشنهادکننده تیروتوکسیکوز هستند را بوجود آورد. دوزهای بیش از حد، در مدت زمان طولانی، ممکن است باعث Craniosynostosis، افزایش بیش از حد سن استخوانی و مسائل خلقی-سرشتی گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد همراه با دیگر نشانه‌های تیروتوکسیکوز ممکن است ناشی از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد و باید به‌وسیله اندازه‌گیری سطح سرمی TSH و free T4 آن را مورد ارزیابی قرار داد¹¹⁸.

غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T4، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی‌یابد و بالا می‌ماند، که می‌تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می‌آید) رخ می‌دهد باشد^{119 و 120}.

غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است¹¹⁹. این وضعیت معمولاً با افزایش سن برطرف می‌شود. در این موارد باید از بیشترین دوز ممکن لووتیروکسین استفاده کرد و باید بیمار را از نظر بالینی در شرایط Eutryoid نگاه داشت و به‌علاوه، والدین را در ارتباط با وجود علائم توکسیسیته (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی‌قراری، کاهش وزن و ...) آگاه ساخت.

آموزش والدین

آموزش دادن به والدین نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید از ارکان مهم مراقبت درست و موثر در بیماران است. آموزش حضوری و 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.

به دلیل شانس بالای مبتلایان به CH برای بروز ناهنجاری های مادرزادی خارج تیروئیدی¹²¹ بخصوص مشکلات قلبی-عروقی¹²²، شنوایی¹²³، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)¹²⁴، گلوکوما¹²⁵ انجام بررسی های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

ویزیت های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

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

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

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

بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان

درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان، منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد¹¹⁵⁻¹¹⁷.

اندازه گیری قد و وزن

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

رادیوگرافی از زانو

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

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

در بعضی از بیماران در مدت درمان و احتمالاً با بررسی‌های اتیولوژیک گذرا و یا دایمی بودن بیماری ثابت شده و نیازی به این ارزیابی وجود ندارد، اما در بیمارانی که هنوز این تفکیک صورت نگرفته است، بعد از سه سالگی، می‌توان از دو روش زیر استفاده کرد⁸⁸:

1. قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از 4 هفته
✿ در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دایمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
✿ در صورت طبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری گذرای تیروئید بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد. (منطقی است که حتی در مورد دوم نیز تا سال‌ها کودک تحت نظر بوده و ارزیابی بالینی و در صورت لزوم ارزیابی آزمایشگاهی شود).
2. کاهش دوز قرص لووتیروکسین به نصف دوز مصرفی و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از 4 هفته
🌈 در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دایمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
🌈 اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دایمی نیست و می‌توان دارو را قطع کرده و 4 هفته بعد غلظت TSH و T4 را اندازه‌گیری نمود.

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

در شیرخوارانی که با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تحت درمان قرار گرفته و سپس پزشک معالج درمان را در آنها قطع کرده‌است (بعد از 3 سال درمان و یا کمتر)، باید آزمایشات هورمونی عملکرد تیروئید (T4 و یا free T4 و TSH) انجام

شده و شیرخوار از نظر بروز مجدد علائم بیماری و روند پیشرفت رشد و نمو، به دقت، مورد ارزیابی قرارگیرد. ویزیت‌ها بر اساس تقویم زمانی زیر توصیه می‌شود:

✚ 4 هفته بعد از قطع دارو¹²⁶

✚ 2-3 ماه بعد از قطع دارو¹²⁶

✚ سال‌ها بعد از قطع دارو

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

پیش آگهی

همان‌طور که قبلاً هم ذکر شد، درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد^{127،128} و رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، معمولاً با درمان زودهنگام و کافی طبیعی خواهد شد و نوزادان با تأخیر سن استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، نیز در 1-2 سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت. اما در بعضی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته اند، در صورتی که درمان در ماه دوم تولد شروع شود، ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کمتر از نرمال خواهد بود¹²⁹. این اتفاق در صورت شروع درمان با دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین و یا در بیمارانی که درمان با تأخیر شروع شده است، مشاهده می‌شود.

علیرغم این که در 80% بیمارانی که در 3 ماه اول تولد تحت درمان مناسب قرار می‌گیرند IQ از 85 نمره بالاتر است، اما احتمال بروز اختلالات Psychomotor خفیفی در فعالیت‌های حرکتی-تعادلی و حرکات ظریف، اختلال در یادگیری و همچنین اختلالات رفتاری وجود دارد¹³⁰.

هر چه درمان زودتر شروع شده و هر چه اهداف درمانی سریع‌تر محقق شوند، بیمار پیش‌آگهی بهتری خواهد داشت.

ارزیابی ضریب هوشی بیماران

بهترین ضریب هوشی زمانی حاصل می‌شود 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 امکان‌پذیر است.

ارزیابی ضریب هوشی در گروه بیماران تحت درمان قرار گرفته و مقایسه آن با گروه کنترل (یکسان سازی شده بر اساس سن، جنس و سطح اجتماعی) در ابتدای 4 سالگی نشان داد که درمان موفق بوده است و هیچ کدام از بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی نشده اند.¹⁴

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



تصویر شماره 18: کودک سالم

وظایف پزشک معالج

- ü تشخیص بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری
- ü شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری و در اسرع وقت
- ü ویزیت منظم و مستمر بیماران بر اساس دستورالعمل کشوری و در مواردی که لازم است در فواصل زمانی کمتر
- ü آموزش والدین نوزاد بیمار
- ü بررسی رشد و تکامل شیرخوار در هر ویزیت
- ü تکمیل کارت مراقبت بیمار به دقت در هر ویزیت

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

ü ارتباط مستمر با کارشناس برنامه

ü همکاری در اجرای پروژه‌های تحقیقاتی

ü همکاری و شرکت در برگزاری دوره‌های بازآموزی

مسایل قانونی

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

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

◆ نگهداری نمونه‌های غربالگری (نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر) حداقل تا مدت 3 سال در فریزر -20 درجه

◆ کپی از گزارش رادیوگرافی از زانوهای نوزاد بیمار و ضبط در پرونده وی

◆ نگهداری فرم شماره 4: مراقبت بیماران (حاوی کلیه اطلاعات مربوط به تشخیص، درمان بیماران و چگونگی کنترل متابولیک بیمار در مدت درمان) تا حداقل 10 سال بعد از پایان درمان



تصویر شماره 19: شیرخوار سالم

منابع:

- 1) Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2007; 161 (8): 767–72.
- 2) Kayton A. Newborn screening: a literature review. Neonatal Network. 2007; 26 (2): 85–95.
- 3) Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32: 338–343.
- 4) Klein AH, Agustin AV, Foley TP Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet. 1974; 2: 77–9.
- 5) American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. 2007. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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>
- 10) Wilson JMG and Jungner F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers. 1968; No.34: WHO. Geneva.
- 11) Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. Indian J Pediatr 2003; 70:625-8.

- 12) Hashemipoor M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Hagighi S, et al. Pervallence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20000 neonates. Horm Res 2004; 62(2): 79-83.
- 13) Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. Im J Med Sci 1992; 17:78-80.
- 14) Yarahmadi SH, Ali Mohamadzadeh KH, Tabibi SJ, and Maleki MR. Presenting Mathematics Model of Cost-Benefit Calculation of Screening for Congenital Hypothyroidism in Iran, International Mathematical Forum, 2011: 6 (14), 681 – 697.
- 15) 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.
- 16) Gu X, Wang J, Ye J, Cheng X. A cost – benefit evaluation of neonatal screening for phenylketunuria and congenital hypothyroidism. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2000; 3(4): 149-149.
- 17) 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.
- 18) Layde PE, Von Allmen SD, Oakely GP. Congenital hypothyroidism control programs, A cost-benefit analysis. JAMA. 1979; 24(1): 2290-2292.
- 19) Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost- benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketunuria and hypothyroidism. J Inherit Metab Dis. 1991; 14(4): 633-639.
- 20) 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.
- 21) 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.

- 22) International Atomic Energy Agency (IAEA). Screening of Newborn for Congenital Hypothyroidism: guidance for developing programs. 2005.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Figure from National Academy of Hypothyroidism. 2009.
- 31) Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. Thyroid. 2005; 15: 787-798.
- 32) 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.
- 33) Simpser T and Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. J Clin Res Ped Endo. 2010; 2(3): 95-99.

- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Fisher DA. 1998. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinaemia of prematurity. *Clin Perinatal*. 1998; 25(4): 999-1014, viii.
- 40) 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.
- 41) Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediat Endocrinol Metab*. 2004; 17(9):1201-9.
- 42) 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.
- 43) 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.

- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Olateju TO, Vanderpump MP: Thyroid Hormone Resistance. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43: 431-440.
- 53) Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *RevEndocr MetabDisord.* 2000; 1(1-2): 109-121.
- 54) Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98 (7): 4221–4226.

- 55) Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre Semelaigne syndrome. Clin Pediatr (Phila). 1999; 38(2): 113-115.
- 56) Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62(4): 444-448.
- 57) Delange FM, Dunn JT. Iodine Insufficiency. In Braverman LE, Utiger RD (eds), The Thyroid, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2005; pp: 264-288.
- 58) Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. J Perinatol. 2004; 24(6): 397-399.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. Thyroid. 1999; 9(7): 735-740.
- 62) Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld F, et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. Pediatrics. 2010; 125; S54-S63.
- 63) Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfen Z, Sack J: Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr. 1997; 131(3): 434-439.
- 64) 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.
- 65) 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.

- 66) Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res.* 1997; 48(2): 51-61.
- 67) Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J.* 1991; 67(788): 553-556.
- 68) Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 557-562.
- 69) Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(2): 201-207.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *European Journal of Endocrinology.* 2005; 153: 765–773.
- 73) Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid.* 2008; 18(1): 67-76.
- 74) McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12):6361-6363.
- 75) 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 Invest*. 2008; 31(1): 29-34.
- 76) Dussault GH and Fisher DA. Thyroid Function in Mothers. *Obstetrics & Gynecology*. 1999; 93 (1): 15-20.
 - 77) Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced Thyroid disorders. *Drug Safety*. 1995; 13: 46-55.
 - 78) 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.
 - 79) Kışlal F, Cetinkaya S, Dilmen U, Yaşar H, Teziç T. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*. 2010; 52(5): 762-8.
 - 80) Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* .2002; 29(Suppl 2):S404-S416.
 - 81) 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.
 - 82) Glinioer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. 2000; 10(10): 871-887.
 - 83) 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.
 - 84) Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacological Reviews*. 1998; 50 (1): 89–105.
 - 85) 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.

- 86) 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.
- 87) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005; 42(5): 379-89.
- 88) Rose SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism . *Pediatrics*. Official journal of the American Academy of Pediatrics. 2006; 2289-2303.
- 89) Kohler B, Schnabel D, Biebertmann H, Grueters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropenemia: normal thyroid function and physical development at ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1996; 81(4): 1563-1567.
- 90) Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hyperthyrotropinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16:375-378.
- 91) 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.
- 92) van Wassenaeer, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatric Research*. 1997; 42: 604-609.
- 93) Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health*. 1997; 87 (10): 1693-1697.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) 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.

- 97) den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1996; 39: 142-145.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, Suwa S, Yamagami Y. Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal hypothyroidism screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid stimulating hormone and thyroxine. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 172-177.
- 101) Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal Hyperthyrotropinemia. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3209-3214.
- 102) Pereira DN, Procianny RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 339-345.
- 103) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyahira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and non-elevated thyroid-stimulating hormone screening concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics*. 1998; 132(1): 70-74.
- 104) Larson C, Hermos R, Delancy A, Dalcy D, Mitchcil M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003; 143: 587-591.
- 105) Zoeller TR, Dowling AL, Herzing CT, Iannaccone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid hormone, brain development and the environment. *Environ Health Perspec*. 2002; 110 (suppl 3): 355-361.
- 106) Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan SH, Hanukoglu A, HersHKovitz E, Pinhas-Hamiel O, et al. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis,

- management and outcome after cessation of therapy. *Clinical Endocrinology*, 2010; 72 (2): 264–271.
- 107) 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.
 - 108) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patient with congenital hypothyroidism caused by thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5145-5149.
 - 109) 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.
 - 110) Gons MH, Kok JH, Tegelaers WH, de Vijlder JJ. Concentration of plasma thyroglobulin and urinary excretion of iodinated material in the diagnosis of thyroid disorders in congenital hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983; 104(1): 27-34.
 - 111) Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 1304-12.
 - 112) Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr*. 2008; 75(4): 363-367.
 - 113) Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE: Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004; 61(5): 228-233.
 - 114) Sutan-Assin M. Developmental and behavioral disorders in children with congenital hypothyroidism .*Paediatr Indones*. 1990; 30(3-4): 125-132.
 - 115) Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1990; 117(2 Pt 1): 211-219.
 - 116) Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003; 111: 1055-1060.
 - 117) Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12(1):45-52.
 - 118) 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.

- 119) Harada S. Care continuity for patients with congenital hypothyroidism during transition from childhood to adulthood. *Nippon Rinsho*. 2010; 68(1): 127-130.
- 120) Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8): 2722-2727.
- 121) Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid*. 2009; 19(8): 869-879.
- 122) 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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
- 126) Yang RL, Zhou XL, Chen XX, Xu YH, Mao HQ, Shi YH, Zhao ZY. Observation time for drug administration and withdrawal in the treatment of children with congenital hypothyroidism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36(5): 493-497.
- 127) 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.
- 128) 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.

- 129) 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.
- 130) Chou YU, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early treated congenital hypothyroidism. J Child Neurol. 2002; 17: 510-514.

پیوست‌ها



تصویر شماره 20: شیرخوار سالم

خودآزمایی

1- نوزادی 20 روزه فول ترم با آزمایش سرمی $TSH = 70$ مراجعه نموده است. تشخیص و اقدام بعدی چیست؟

الف: نوزاد بیمار نیست.

ب: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان مرکزی بوده و نیاز به درمان جایگزینی با لووتیروکسین دارد.

ج: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان اولیه بوده و نیاز به درمان جایگزینی با لووتیروکسین دارد.

د: علت افزایش TSH در این نوزاد فیزیولوژیک است.

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

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

ب: غلظت سرمی $T4$ برابر با 16 – 10 و غلظت سرمی TSH برابر با 2 – 0/5 مطلوب است.

ج: باید غلظت سرمی $T4$ در نیمه پایینی محدوده طبیعی و غلظت سرمی TSH در نیمه بالایی محدوده طبیعی باشد.

د: غلظت سرمی T3 نقش بسزایی در تعیین دوز دارو در درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان دارد.

3- نوزادی در سن 20 روزگی با تشخیص کم کاری تیروئید تحت درمان قرار گرفته است. تاکنون 4 بار غلظت سرمی TSH

بیش از 5 داشته است. پیش آگهی در این بیمار چگونه است؟

الف: غلظت سرمی TSH در پیش آگهی تاثیر ندارد.

ب: خوب

ج: در پیش آگهی این بیمار، غلظت سرمی T4 از غلظت سرمی TSH مهم تر است.

د: بد

4- نوزادی 14 روزه با $TSH = 11$ و $T4 = 8 \text{ ug/dl}$ به پزشک مراجعه کرده، اما پزشک معتقد است که به دلیل طبیعی بودن

غلظت T4 نیازی به درمان وجود ندارد. نظر شما چیست و چه اقدامی را ضروری می دانید؟

الف: آزمایشات این نوزاد کاملاً طبیعی است و نیاز به چک مجدد ندارد.

ب: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 10، درمان شروع شود.

ج: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 20، درمان شروع شود.

د: آزمایشات باید 2 هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از 20 و T4 کمتر از 3، درمان شروع شود.

5- نوزادی 14 روزه با وزن 1300 گرم $T4 = 4 \text{ ug/dl}$ و $TSH = 8 \text{ mU/L}$ با توجه به T4 پائین و TSH بالا پزشک معالج

تشخیص کم کاری تیروئید داده و درمان شروع کرده است. نظر شما چیست؟

الف: نوزاد بیمار بوده و نیاز به درمان دارد.

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

6 و 10 تولد لازم است.

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

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروئید انجام داد.

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

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

تشخیص و درمان وی چیست؟

الف: باید آزمایشات T4 و TSH مجدداً تکرار شوند.

ب: باید آزمایشات Free T4 و T3RU انجام شده و در صورت طبیعی بودن، نوزاد مبتلا به کاهش TBG است و درمان جایگزینی با لووتیروکسین لازم نیست.

ج: باید سریعاً "درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شود.

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

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

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

الف: باید دوز داروهای ضد تشنج را افزایش داد.

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

ج: درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین مورد نیاز است.

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

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

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

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

ب: بدون فوت وقت درمان شروع شود.

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

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

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

mu/L می باشد. اقدام شما چیست؟

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

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

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

د: بدلیل عبور آنتی بادی های ضد تیروئیدی مادری از جفت و وارد شدن آنها به بدن جنین و طول عمر کوتاه این آنتی بادی ها، نباید برای نوزادان مادران مبتلا به کم کاری تیروئید داروی لووتیروکسین تجویز کرد.

10- کدام عبارت زیر نادرست است؟

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

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

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

مناسب بیماران قابل پیشگیری است.

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

پاسخ نامه

پاسخ های درست خودآزمایی ها

(1) ج

(2) ب

(3) د

(4) ب

(5) ب

(6) ب

(7) د

(8) د

(9) ب

(10) ب

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

روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان	
آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص	اقدام
غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH	درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.
غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH	- آزمایشات سرمی 2-3 بار (به فاصله هر 2-4 هفته) تکرار شده و اگر غلظت T4 طبیعی و TSH بالاتراز طبیعی بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد. - در نوزادان نارس و یا بیمار غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن 2، 6 و 10 هفتگی) انجام شود.

در صورت غیرطبیعی بودن، آزمایشات تایید تشخیص وریدی و اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.	
• آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد. • در ادامه درمان اگر نیاز به استفاده قرص لووتیروکسین نبود، درمان قطع گردد. • در صورت عدم شروع درمان، بهتر است تا مدتی (حدود 3 ماه)، بیمار تحت نظر باشد.	غلظت سرمی TSH برابر با 6-10 mU/L بعد از سن یک ماهگی
• آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH تکرار شوند. • بررسی علل غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH در نوزادان (می تواند از علایم ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید مرکزی و یا نارس بودن باشد). • انجام آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH، در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG وجود دارد و درمان نیاز نیست.	غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH
• آزمایش TSH، به فاصله 2-4 هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از 10 بود (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T4) درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.	افزایش گذرای TSH

الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید

