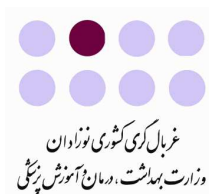


به نام خالق هستی



# برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

## دستورالعمل پزشکان

## پیش گفتار

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

ادغام برنامه کشوری غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید، در مهر ماه سال ۱۳۸۴، اجرای هم زمان آن در روستاها و شهرها، دستیابی به پوشش بیش از ۹۰٪ در کمترین زمان ممکن، شروع درمان در کلیه بیماران شناسایی شده، حفظ ضریب هوشی طبیعی در همه بیماران تحت درمان، دارا بودن هزینه به سود ۱ به ۲۲ و بسترسازی مناسب برای غربالگری دیگر بیماری های مهم و قابل غربالگری در نوزادان، از ویژگی های مهمی است که این برنامه را در دنیا بی نظیر کرده است.

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

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

میهن خویش را کنیم آباد

دست در دست هم دهیم به مهر

دکتر کوروش اعتماد

رئیس واحد مدیریت بیماریهای غیرواگیر و مشاور

معاون بهداشت

## فهرست مطالب

|         |  |
|---------|--|
| ۲.....  | پیش گفتار  |
| ۳.....  | فهرست مطالب  |
| ۸.....  | فهرست جداول:   |
| ۹.....  | اهداف آموزشی این کتاب                                    |
| ۱۰..... | مقدمه  |
| ۱۰..... | اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها            |
| ۱۱..... | معیارهای اصلی غربالگری                                   |
| ۱۲..... | غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر   |
| ۱۳..... | محل‌های نمونه‌گیری در برنامه‌های غربالگری نوزادان        |
| ۱۳..... | آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان   |
| ۱۳..... | آزمون T <sub>4</sub> به عنوان آزمون اولیه غربالگری       |
| ۱۴..... | آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری                  |
| ۱۴..... | انجام توام TSH و T <sub>4</sub> به عنوان آزمون های اولیه |
| ۱۴..... | تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران                        |
| ۱۵..... | هزینه اثربخشی اجرای برنامه در کشور                       |
| ۱۶..... | اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان       |
| ۱۸..... | اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران      |

- ۱۹..... اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- ۱۹..... هدف اصلی برنامه
- ۱۹..... اهداف ویژه
- ۱۹..... اهداف فرعی:
- ۱۹..... بازده نهایی برنامه
- ۲۰..... استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان
- ۲۱..... محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۲۲..... ساختار اجرائی برنامه کشوری غربالگری نوزادان در ایران
- ۲۲..... اجزای تشکیل دهنده برنامه غربالگری نوزادان در کشور
- ۲۴..... روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- ۲۵..... غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان
- ۲۷..... دستورالعمل غربالگری نوزادان در موارد انتقال نوزاد بستری به بیمارستان دیگر
- ۲۷..... حد تمایز آزمون غربالگری (TSH) در برنامه کشوری
- ۲۹..... ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
- ۳۰..... موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان
- ۳۱..... روند گزارش دهی و فرم‌ها
- ۳۱..... فرم شماره ۴: مراقبت بیماران
- ۳۲..... غده تیروئید
- ۳۲..... جنین‌شناسی غده تیروئید

- ۳۳..... فیزیولوژی غده تیروئید
- ۳۵..... غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی
- ۳۶..... اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد
- ۳۶..... غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن
- ۳۷..... بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۳۸..... انواع بیماری کم کاری تیروئید
- ۳۸..... انواع گذرا و دائمی بیماری
- ۳۸..... کم کاری تیروئید اولیه (PRIMARY HYPOTHYROIDISM)
- ۳۹..... Thyroid Dysgenesis
- ۳۹..... مقاومت به هورمون تیروئید
- ۳۹..... Thyroid Dysmorphogenesis
- ۴۰..... بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
- ۴۱..... کم کاری تیروئید محیطی
- ۴۱..... سندرم‌ها
- ۴۲..... بیماری
- ۴۲..... کم کاری تیروئید گذرا (TRANSIENT HYPOTHYROIDISM)
- ۴۳..... اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۴۴..... اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان
- ۴۵..... علایم بیماری

- عوامل خطر و مستعد کننده بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۴۹
- عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۴۹
- عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۴۹
- عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۴۹
- عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۵۰
- عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۵۰
- تشخیص‌های افتراقی ..... ۵۰
- تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۵۱
- مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید ..... ۵۲
- یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۵۴
- تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص ..... ۵۴
- غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH ..... ۵۵
- غلظت طبیعی T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH ..... ۵۵
- غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت طبیعی TSH ..... ۵۶
- غلظت کم T<sub>4</sub> و افزایش تاخیری TSH ..... ۵۸
- افزایش گذرای TSH ..... ۵۹
- مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ..... ۶۰
- بررسی اتیولوژی ..... ۶۱
- اسکن ..... ۶۱
- اولتراسونوگرافی تیروئید ..... ۶۲
- اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید ..... ۶۳
- اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد ..... ۶۳
- شنوایی‌سنجی ..... ۶۳
- انجام مشاوره‌های لازم ..... ۶۳

- درمان ..... ۶۴
- اهداف اصلی درمان ..... ۶۴
- دوز لووتیروکسین ..... ۶۵
- تعدیل دوز لووتیروکسین ..... ۶۵
- روش مصرف قرص لووتیروکسین ..... ۶۶
- علائم درمان بیش از حد (Overtreatment) ..... ۶۷
- غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار ..... ۶۷
- آموزش والدین ..... ۶۸
- مراقبت و پیگیری بیماران ..... ۶۸
- ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک ..... ۶۸
- بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان ..... ۶۹
- اندازه گیری قد و وزن ..... ۶۹
- رادیوگرافی از زانو ..... ۶۹
- بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان ..... ۶۹
- اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً "تحت درمان بوده‌اند" ..... ۷۰
- پیش آگهی ..... ۷۰
- ارزیابی ضریب هوشی بیماران ..... ۷۱
- وظایف پزشک معالج ..... ۷۱
- مسائل قانونی ..... ۷۲

- ۸۷..... پیوست‌ها
- ۸۸..... خودآزمایی
- ۹۱..... پاسخ‌نامه:
- ۹۲..... روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان در یک نگاه
- ۹۴..... الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید
- ۹۵..... الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

## فهرست جداول:



## اهداف آموزشی این کتاب

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

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



تصویر ۱: نوزاد سالم

## مقدمه

غربالگری نوزادان فعالیتی پیشگیرانه است که منجر به تشخیص بیماری‌های قابل درمان اندوکراین، متابولیک، ژنتیک، هماتولوژیک و عفونی می‌شود<sup>۱،۲</sup>. با شروع غربالگری نوزادان برای بیماری‌های متابولیک از دهه ۶۰ میلادی، افق جدیدی در ارتقاء سلامت نوزادان و کودکان باز شد و از حدود دو دهه قبل، این فعالیت به عنوان یک فعالیت بهداشتی بسیار مهم در اغلب کشورهای پیشرفته دنیا درآمد. امروزه در کلیه مناطق اروپایی و آمریکای جنوبی و بسیاری از کشورهای دیگر برنامه غربالگری نوزادان انجام می‌شود، اما لیست بیماری‌هایی که مورد غربالگری قرار می‌گیرند، از ۱ تا ۵۰ متغیر است. انجام غربالگری نوزادان نه تنها مزایای غیر قابل انکاری برای بیماران و خانواده هایشان دارد بلکه از هدر رفتن منابع عظیم انسانی و مالی پیشگیری می‌کند و با حفظ ضریب هوشی مبتلایان، به توسعه کشورها کمک شایانی می‌نماید.

دکتر روبرت گاتری (۱۹۹۵-۱۹۱۶) "پدر غربالگری نوزادان" محسوب می‌شود. او برای اولین بار با استفاده از کاغذ فیلتر، نمونه‌گیری از پاشنه پا و ابداع روشی ارزان به غربالگری بیماری PKU در نوزادان پرداخت<sup>۳</sup>. بیماری کم کاری تیروئید نوزادان (Congenital Hypothyroidism =CH) دومین بیماری بود که با استفاده از کاغذ فیلتر مورد غربالگری قرار گرفت<sup>۴</sup>.



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

## اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها

با انجام غربالگری نوزادان در کشورهای پیشرفته در چند دهه گذشته، نشان داده شده است که انجام این برنامه در کشورها، نه تنها با تشخیص زودرس بیماران، درمان به موقع و مناسب آنها و پیشگیری از بروز عقب‌ماندگی ذهنی و دیگر عوارض مهم بیماری‌های مورد غربالگری، و همچنین پیشگیری از هدر رفتن سرمایه‌های انسانی و مالی به بیماران و 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.<sup>۵</sup>

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.<sup>۶</sup>

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".<sup>۷</sup>

به دلیل اهمیت موضوع، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization= WHO)، در سال ۱۹۶۷، با تشکیل "گروه علمی" توصیه‌ها و دستورالعمل‌های مورد نیاز برای غربالگری نوزادان در ارتباط با بیماری‌های متابولیک و مشکلات مادرزادی را فراهم آورد.<sup>۸</sup> از مهم‌ترین اجزای این دستورالعمل‌ها، معیارهای غربالگری بیماری‌هاست که به عنوان اولین ضرورت در طراحی برنامه‌ها بشمار می‌رود.

متأسفانه در حال حاضر فقط یک سوم از نوزادان جهان مورد غربالگری قرار می‌گیرند<sup>۹</sup> 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.<sup>۱۰</sup>

مهم و جدی بودن بیماری مورد غربالگری

عدم وجود علائم اولیه اختصاصی در مراحل اولیه بیماری

شناخته شده بودن سیر طبیعی بیماری

وجود آزمون غربالگری دقیق، آسان و مورد قبول

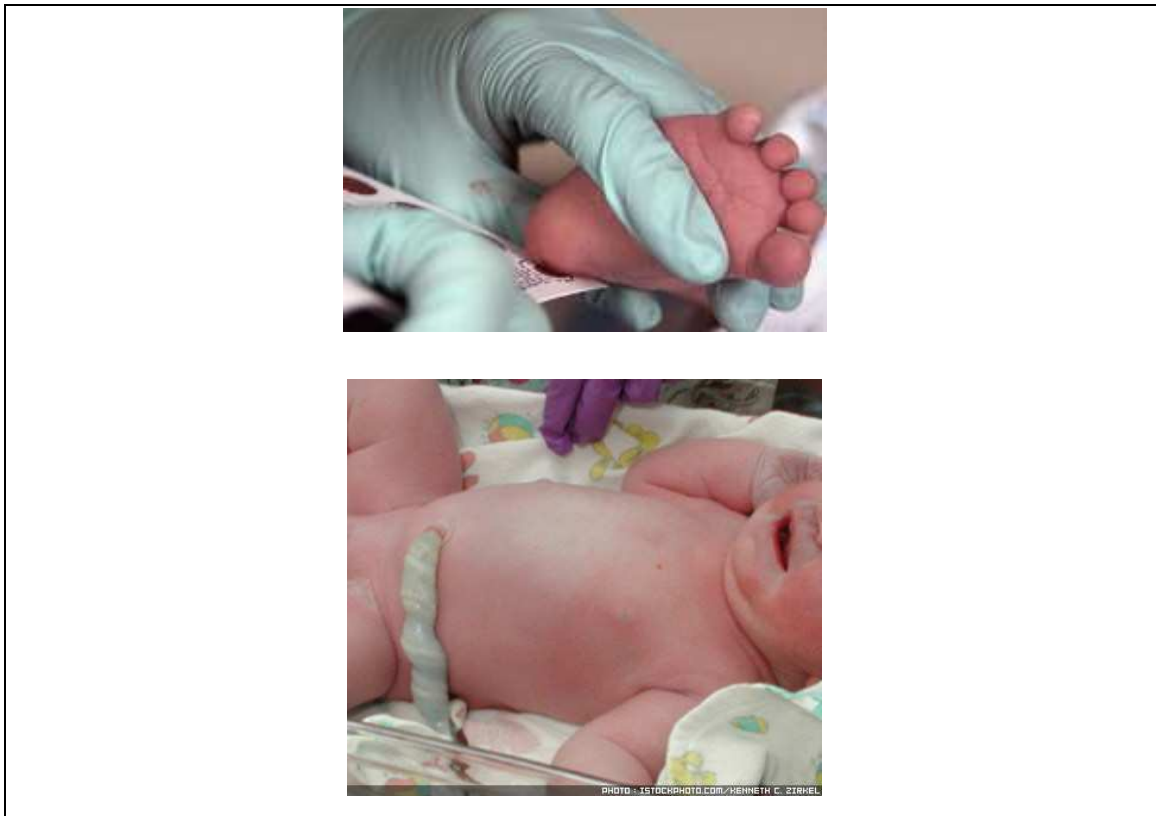
وجود امکانات و معیارهای تشخیصی مورد نیاز

وجود امکانات درمانی مورد نیاز

هزینه به سود و هزینه اثربخشی مناسب انجام غربالگری

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

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



تصویر شماره ۳: محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان (پاشنه پا و بندناف)

## محل‌های نمونه‌گیری در برنامه‌های غربالگری نوزادان

امکان نمونه‌گیری از پاشنه پا و بند ناف برای غربالگری بیماری کم کاری تیروئید وجود دارد (تصویر شماره ۱)، اما به دلایل زیر نمونه‌گیری از بند ناف، انجام نمی‌شود:

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

(۲) 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 ۳-۵ تولد تعیین شده است.

## آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بطور کلی، دو آزمون TSH و T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> به عنوان آزمون اولیه غربالگری

ابتدا اندازه‌گیری T<sub>4</sub> به عنوان آزمون اولیه بر کاغذ فیلتر انجام شده و در نمونه‌هایی که غلظت T<sub>4</sub> کم است اندازه‌گیری TSH بر همان کاغذ فیلتر انجام می‌گیرد. در این روش، علاوه بر نوزادان مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید (غلظت T<sub>4</sub> کم یا طبیعی و غلظت TSH افزایش یافته)، نوزادان مبتلا به کمبود (Thyroxine Binding Globulin) TBG و کم کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز (غلظت کم یا در محدوده پایین طبیعی T<sub>4</sub> و غلظت طبیعی TSH) تشخیص داده می‌شوند. عیب عمده این روش این است بیمارانی را که کم کاری تیروئید جبران شده دارند (غلظت طبیعی T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> اندازه‌گیری می‌شود. در این روش نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز تشخیص داده نمی‌شوند.

### انجام توام TSH و T<sub>4</sub> به عنوان آزمون های اولیه

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

### تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران

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

در دهه ۶۰ و قبل از اجرای برنامه غنی سازی نمک با ید، دکتر عزیزی و همکاران‌شان اقدام به غربالگری نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید کردند. اما به علت کمبود ید میزان فراخوان بسیار بالا بود، لذا این اقدام پس از مدتی متوقف گردید.

مطالعاتی در ارتباط با میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید در دانشگاه‌های علوم پزشکی مختلف (دکتر عزیزی و همکاران<sup>۱۱</sup> - دانشگاه شهید بهشتی، دکتر کرمی‌زاده و همکاران<sup>۱۲</sup> - دانشگاه فارس و دکتر هاشمی‌پور و همکاران<sup>۱۳</sup> - 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 پژوهش‌های انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، میانگین بروز کم کاری تیروئید در کشور ۱/۱۰۰ تخمین زده شد.

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

در سال ۱۳۸۲، طراحی برنامه کشوری غربالگری بیماری‌های متابولیک در نوزادان به اداره بیماری‌های غدد و متابولیک مرکز مدیریت بیماریها محول شد و کارشناسان این اداره با همکاری کمیته کشوری، متشکل از متخصصین بالینی و آزمایشگاهی و مسئولین اجرایی، موفق به طراحی برنامه در چندین فاز گردیدند. در فاز اول برنامه، غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در اولویت قرار گرفت. بدیهی است که انجام موفق این برنامه در کشور، زیرساخت مناسبی جهت غربالگری، تشخیص و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH و بدنبال آن برای سایر بیماری‌های متابولیک نوزادان ایجاد خواهد نمود.

در سال ۱۳۸۳، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به‌طور آزمایشی در استان‌های اصفهان و بوشهر و شهر شیراز اجرا شد. تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. سپس "ضوابط و الزامات ادغام برنامه در سیستم بهداشتی کشور" تعیین گردید و هماهنگی‌های درون و برون‌بخشی لازم انجام شد. سمینارهای توجیهی و کارگاه‌های آموزشی کشوری برای معاونین بهداشتی و درمان، مدیران امور آزمایشگاه‌ها، مدیران گروه بهداشت خانواده، مدیران گروه بیماری‌ها و کارشناسان غیر واگیر دانشگاه‌ها برگزار گردید و بالاخره، در مهر سال ۱۳۸۴، برنامه با امضای ۳ تن از مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (رئیس مرکز توسعه شبکه و ارتقا سلامت، مدیر کل دفتر سلامت خانواده و جمعیت و رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها) در سیستم سلامت کشور ادغام شد.

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

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

از شروع برنامه تاکنون (حدود ۶ سال) بالغ بر ۵/۷ میلیون نوزاد (در روستاها و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و بیش از ۱۳۰۰۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (موارد گذرا و دایمی) کشف و درمان شده‌اند. مطالعات نشان می‌دهد که در ۱۰۰ درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است<sup>۱۴</sup> 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 می‌دهند که برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف توجیه اقتصادی داشته و به اهداف از پیش تعیین شده دست یافته‌اند<sup>۱۵</sup>.

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

نسبت فایده به هزینه غربالگری این بیماری در جهان از ۳/۴ به ۱ تا ۱۳/۸ به ۱ گزارش شده است<sup>۱۹-۱۶</sup>. که تمام این گزارشات دلالت بر مقرون به صرفه بودن انجام برنامه در کشورهای مختلف است.

در ایران، نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه، با نگاهی ۲۰ ساله به اجرای برنامه ملی غربالگری در کشور، نسبت فایده به هزینه این برنامه را حدود ۱ به ۱۴ محاسبه شد<sup>۲۰</sup>. اما پس از اجرای برنامه، این نسبت ۱ به ۲۲ به دست آمد<sup>۲۱</sup> که نشان می‌دهد به دلیل شیوع بالای این بیماری در نوزادان انجام این برنامه در کشور بسیار سودمند است.



تصویر شماره ۴: شیرخوار 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 دارد<sup>۲۲</sup>.

جدول شماره ۱، بروز این بیماری را در نقاط مختلف جهان نشان می‌دهد.



پیش از انجام برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری CH بروز این بیماری حدود ۱ به ۷۰۰۰-۱۰۰۰۰ گزارش شده بود و بسیاری از مبتلایان تشخیص داده نشده و لذا آمار بسیار کمتر از واقعیت بود<sup>۹</sup>.

بروز بیماری CH حدود ۱ بیمار در ۵۰۰۰-۳۵۰۰ در آمریکا، ۱ در ۳۰۰۰ در اروپا، ۱ در ۷۳۰۰-۶۶۰۰ در سوئد و ۱ در ۵۷۰۰ در ژاپن گزارش شده است<sup>۵</sup>.

گزارشات علمی نشان می‌دهد که بروز این بیماری در حال افزایش است. بطور مثال در آمریکا، در سال ۱۹۸۷ بروز CH، ۱ در ۴۰۰۰ بوده و در سال ۲۰۰۲، بروز به ۱ به ۲۳۷۲ رسیده است<sup>۲۳</sup>. علت‌های متعددی برای افزایش بروز گزارش شده است: از جمله بهبود روش‌های آزمایشگاهی و دقت و صحت بیشتر آزمایش‌ها، تغییر آزمون غربالگری اولیه از T<sub>4</sub> 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 قلوئی و...<sup>۲۳</sup>.

در یونان بروز CH بسیار بالا گزارش شده است (۱ در ۸۰۰ نوزاد زنده متولد شده)<sup>۲۴</sup>. بروز بیماری در دختران حدود دو برابر بیشتر از پسران است. همچنین شانس این بیماری در مبتلایان به سندرم داون ۳۵ برابر بیشتر است<sup>۲۵</sup>.

| جدول شماره ۱: 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  | ۱/۱۵۶۸ | آلمان      | ۱/۴۱۱۶ | افریقای جنوبی | ۱/۱۰۰۰ | استرالیا       | ۱/۳۳۳۱ | آرژانتین    | ۱/۴۴۰۷ |
| اندونزی (بندونگ)   | ۱/۳۴۶۹ | اتریش      | ۱/۴۷۲۴ | مصر           | ۱/۲۰۲۰ | زلاند نو       | ۱/۳۴۷۵ | ام.آمریکا   | ۱/۳۰۴۴ |
| بنگلادش  | ۱/۲۰۴۲ | اسپانیا    | ۱/۳۲۳۴ |               |        |                |        | برزیل       | ۱/۴۴۲۹ |
| پاکستان  | ۱/۱۰۰۰ | استونی     | ۱/۲۳۰۰ |               |        |                |        | شیلی        | ۱/۲۵۱۴ |
| تایلند   | ۱/۳۳۱۴ | اسلوانی    | ۱/۶۸۷۴ |               |        |                |        | کاستاریکا   | ۱/۱۶۰۰ |
| تایوان   | ۱/۵۷۸۸ | ایتالیا    | ۱/۳۱۰۰ |               |        |                |        | کانادا      | ۱/۳۸۸۴ |

|        |        |  |  |  |  |        |          |        |              |
|--------|--------|--|--|--|--|--------|----------|--------|--------------|
| ۱/۴۴۰۰ | کلمبیا |  |  |  |  | ۱/۳۳۹۸ | بریتانیا | ۱/۲۹۴۳ | ترکیه        |
| ۱/۲۳۲۵ | کوبا   |  |  |  |  | ۱/۳۷۵۰ | بلژیک    | ۱/۳۲۰۰ | چین          |
| ۱/۲۴۵۸ | مکزیک  |  |  |  |  | ۱/۳۱۳۹ | پرتغال   | ۱/۲۰۷۰ | رژیم اشغالگر |
| ۱/۴۸۶۸ | نروژ   |  |  |  |  | ۱/۵۶۸۸ | چکسلواکی | ۱/۵۹۰۰ | ژاپن         |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۷۷۷ | دانمارک  | ۱/۳۰۰۰ | سنگاپور      |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۱۵۷ | سوئد     | ۱/۲۰۹۷ | عربستان      |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۷۰۱ | سوئیس    | ۱/۲۲۰۰ | عمان         |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۴۱۳۲ | فرانسه   | ۱/۳۲۸۴ | فیلیپین      |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۹۶۹ | فنلاند   | ۱/۲۱۰۰ | قبرس         |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۸۰۰۰ | لهستان   | ۱/۳۹۰۰ | کره جنوبی    |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۶۴۵۰ | لیتوانی  | ۱/۳۴۷۶ | کویت         |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۵۴۶۹ | مجارستان | ۱/۳۰۲۹ | مالزی        |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۰۶۹ | نروژ     | ۱/۳۰۵۷ | مغولستان     |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۲۷۹ | ویلز(UK) | ۱/۲۵۰۰ | ویتنام       |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۳۷۲۳ | هلند     | ۱/۳۱۱۳ | هنگ کنگ      |
|        |        |  |  |  |  | ۱/۸۰۰  | یونان    |        |              |

این بیماری در بعضی از نژادها و قومها بیشتر دیده می‌شود. مثلاً "آسیابی‌ها در مقایسه با انگلیسی‌ها<sup>۲۲</sup> . 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 ۱ در ۳۷۰ تا ۱۰۰۰ متغیر بوده است<sup>۱۱-۱۳</sup> . گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از سال ۱۳۸۴ تا شهریور ۱۳۸۹ نشان می‌دهد که شیوع بیماری ۱ در هر ۶۷۰ 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 مولتی‌فاکتوریال 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 ضدعفونی کردن، استفاده بی‌رویه از مواد دارویی حاوی ید در دوران بارداری باشند. ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، احتمال کمبود سلنیوم، احتمال بالا بودن پرکلرات در آب آشامیدنی، موتاسیون‌های ژنی نیز می‌توانند از عوامل موثر در کشور 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 عقب‌افتادگی ذهنی و دیگر عوارض CH با درمان و کنترل دارویی
- ایجاد بستری مناسب برای غربالگری دیگر بیماری‌های متابولیک نوزادی

### اهداف فرعی

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

### بازده نهایی برنامه

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

## استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

جدول زیر استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان را نشان می‌دهد.

### جدول شماره ۲: استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان

- آموزش و اطلاع رسانی عمومی
- غربالگری کلیه متولدین زنده
- درمان سریع و مناسب بیماران شناسایی شده به منظور کنترل بیماری و پیشگیری از بروز عوارض
- پیگیری و مراقبت مستمر از بیماران طبق دستورالعمل کشوری برنامه
- افزایش آگاهی و درک از بیماری و عوارض آن و نحوه کنترل بیماری، درمان و پیشگیری از عوارض در خانواده نوزادان بیمار و کارکنان بهداشتی و درمانی
- بهبود نظام اطلاعات و گزارش‌دهی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- تشکیل بانک اطلاعاتی بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تامین حداقل استاندارد بهداشتی- درمانی مراقبت از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن
- کمک به توسعه آزمایشگاه‌های رفرانس برای کنترل کیفی آزمایش‌های مربوط به بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تهیه و بهبود استاندارد و تجهیزات در مراکز نمونه‌گیری
- پشتیبانی از تحقیقات کاربردی در زمینه بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- جلب حمایت سیاست‌گذاران و منابع مالی
- 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، 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 (۱ به ۲۲)
- امکان انجام تحقیقات کاربردی جهت کنترل کیفیت و بهبود ارائه خدمات



تصویر شماره ۵: 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 ۵۰ ساله دنیا در رابطه با غربالگری نوزادان، منجر به تدوین یک سیستم متشکل از ادغام بسیار ظریف حداقل شش جز مختلف شده است. آن شش جز شامل: آموزش، آزمون غربالگری، پیگیری اولیه، تشخیص، مراقبت و ارزشیابی هستند.<sup>۲۲</sup>

#### ۱. آموزش

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

#### ۲. آزمون غربالگری

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

#### ۳. پیگیری اولیه

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

✚ انجام آزمایش‌های تایید تشخیص از نمونه سرمی در آزمایشگاه‌های منتخب

#### ۴. تشخیص

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

کشوری برنامه

✚ انجام آزمون‌های پاراکلینیکال و تصویربرداری مربوطه در صورت امکان

#### ۵. مراقبت

✚ ویزیت‌های منظم و مستمر بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

✚ پیگیری‌های لازم بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

✚ مشاوره‌های تخصصی لازم

#### ۶. ارزشیابی

✚ پایش مستمر برنامه

✚ ارزشیابی داخلی برنامه (Internal Evaluation)

✚ ارزشیابی خارجی برنامه (External Evaluation)

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

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

- ✓ آموزش مادران باردار در دوران بارداری و بخصوص در سه ماهه سوم
- ✓ تشویق و راهنمایی مادران برای انجام غربالگری نوزادانشان در زمان بستری در بخش زایمان و یا در زمان مرخص شدن از بیمارستان و یا زایشگاه
- ✓ نمونه‌گیری در روز های ۳-۵ تولد نوزاد در مراکز نمونه‌گیری معرفی شده به مادران و قید شده در پمفلت ارائه شده به مادران
- ✓ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بر کاغذ فیلتر (S&S ۹۰۳)
- ✓ خشک کردن کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیشتاز (در اکثر نقاط کشور) از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان مستقر در مرکز استان
- ✓ سنجش غلظت TSH در نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (به عنوان آزمون اولیه غربالگری) در آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- ✓ فراخوان فوری موارد مشکوک
- ✓ راهنمایی والدین نوزادان مشکوک به آزمایشگاه‌های منتخب برای انجام آزمایش سرمی و تایید و یا رد ابتلا به بیماری
- ✓ شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکل پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- ✓ معرفی به پزشک فوکل پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)
- ✓ انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیولوژیک در صورت امکان (مشروط بر این که موجب فوت وقت و تاخیر در شروع درمان بیماران نشود)
- ✓ مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ انجام مشاوره‌های تخصصی مورد نیاز مبتلایان



## غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان

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

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

### ۱) نمونه‌گیری نوبت اول

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

### ۲) نمونه‌گیری نوبت دوم

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

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

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

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

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

تبصره: مگر این‌که سن نوزاد از ۷۲ ساعت کمتر باشد، که در این صورت باید والدین کاملاً" مجاب شوند که در روز ۳-۵ تولد به مراکز نمونه‌گیری مراجعه نموده و نوزادشان را غربالگری کنند.

✓ لیست نوزادان غربالگری شده به کارشناس برنامه داده شود.

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

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

تذکر مهم: در صورتی که نوزاد در سن بیش از ۵ روز (تا دو ماه و ۲۹ روز از تولد)، در بیمارستان بستری شده و غربالگری نوزادان انجام نشده باشد، باید از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر نمونه‌گیری به عمل آید (حتی اگر آزمایش‌های تیروئیدی از طریق ورید انجام شوند) و براساس دستورالعمل به آزمایشگاه ارسال گردد.



تصویر شماره ۶: نوزاد بستری در بیمارستان

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

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

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

✓ اهمیت انجام غربالگری نوزادان به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در بیمارستان مقصد انجام غربالگری از پاشنه پا (در روز ۳-۵ تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

در صورتی که نوزاد در سن ۳-۵ تولد باشد:

✓ باید نمونه‌گیری از پاشنه پا انجام شده و نمونه به آزمایشگاه غربالگری ارسال شود.

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

✓ اهمیت انجام غربالگری نوبت دوم به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در بیمارستان مقصد انجام غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا (در روز ۸-۱۴ تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

در صورتی که نوزاد در سن بیش از ۶ روز بوده (تا دو ماه و ۲۹ روز از تولد) و به هر علتی غربالگری نشده باشد:

✓ باید قبل از انتقال از بیمارستان، نمونه‌گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر انجام گیرد (حتی اگر آزمایش‌های تیروئیدی از طریق ورید انجام شوند) و بر اساس دستورالعمل به آزمایشگاه ارسال گردد.

✓ انجام غربالگری نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود (نمونه‌گیری 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  $5 \mu\text{u/L}$  برای نمونه‌های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر، مساوی با  $4 \mu\text{u/L}$  برای نمونه‌های تهیه شده از روز هشتم تولد و بیشتر، برای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان انتخاب شد (جدول شماره ۳).

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



تصویر شماره ۷: 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 نمونه‌گیری می‌رسند (جدول شماره ۴).

| جدول شماره ۴: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)   |   |                               |
|--|---|-------------------------------|
| روش برخورد   | غلطت آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر (mu/L) | سن نوزاد در غربالگری نوبت اول |
|  | مساوی و یا کمتر از ۵                      |                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>طبیعی تلقی شود.</li> </ul>  |   |                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد</li> <li>اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد</li> <li>غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (تا ۴۸ ساعت پس از دریافت جواب)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH کمتر از ۵: طبیعی تلقی شود.</li> <li>- TSH مساوی و یا بیش از ۵: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T<sub>4</sub> و/یا T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود.</li> <li>- ویزیت توسط پزشک</li> <li>- در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul> </li> </ul> | ۵ - ۹/۹                                   | ۳-۷ روز تولد                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>فراخوان نوزاد</li> <li>انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T<sub>4</sub> و/یا T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>RU و TSH) در سن ۲-۳ هفتگی نوزاد</li> <li>ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص</li> <li>در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul>  | ۱۰ - ۱۹/۹                                 |                               |

|  |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• فراخوان نوزاد مشکوک</li> <li>• اخذ نمونه وریدی برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص</li> <li>• شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری</li> <li>• پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص:</li> <li>- در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل</li> <li>- در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان</li> </ul> | <p>مساوی و یا بیشتر از ۲۰</p> |                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• فراخوان نوزاد مشکوک</li> <li>• انجام آزمایش‌های تایید تشخیص ( Free T<sub>4</sub> و/یا T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>RU و TSH ) در اسرع وقت</li> <li>• ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص</li> <li>• در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه</li> </ul>                        | <p>مساوی و بیشتر از ۴</p>     | <p>۸ روزگی و بیشتر</p> |

### موارد غربالگری مجدد (نوبت دوم) در نوزادان

در بهترین شرایط علمی و اجرایی برنامه غربالگری نوزادان و بدون توجه به آزمون غربالگری اولیه (T<sub>4</sub>, TSH, T<sub>4</sub>+TSH) حدود ۱۰-۵٪ 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 ۲ و ۶ و ۱۰ تولد)
- نوزادان بسیار کم وزن (Very Low Birth Weight) (کمتر از ۱۵۰۰ گرم)
- نوزادان کم وزن (Low Birth Weight) (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)
- دو و چندقلوها
- نوزادان بستری و یا با سابقه بستری در بیمارستان (هر بخش از بیمارستان از جمله NICU)
- نوزادان با سابقه دریافت و یا تعویض خون
- نوزادانی که داروهای خاص مصرف کرده‌اند: مثل دوپامین، ترکیبات کورتونی و ...
- نوزادانی که نتیجه آزمون غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) آنان بین ۹/۹-۵ بوده است.

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



تصویر شماره ۸: نوزادهای دوقلو

### روند گزارش‌دهی و فرم‌ها

گزارش‌دهی برنامه در قالب ۳ فرم گزارش‌دهی از مراکز نمونه‌گیری تا ستاد (اداره غدد و متابولیک- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام می‌گیرد (به پیوست رجوع شود).

### فرم شماره ۴: مراقبت بیماران

داده‌های مربوط به مراقبت بیماران شناسایی شده و تحت درمان در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به صورت کارت مراقبت بیماران (نزد والدین بیمار) و همچنین فرم شماره ۴- فرم مراقبت بیماران (در محل نمونه‌گیری و یا مرکز بهداشت شهرستان) جمع‌آوری شده و مورد استفاده قرار می‌گیرد. 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 ۳ 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 ۹: آناتومی غده تیروئید

## جنین‌شناسی غده تیروئید

در هفته ۴-۱۰ جنینی غده تیروئید از حفره Buccopharangeal تکامل می‌یابد و پس از طی مسیری در جلوی گردن مستقر می‌شود (تصویر شماره ۷). اختلالات در تشکیل و یا در مسیر حرکت بافت تیروئید می‌تواند موجب آپلازی، دیسپلازی و یا نابجا قرارگرفتن غده تیروئید (اکتوپیک) شود.

تیروئید جنین تا هفته ۱۲ بارداری قادر به تولید هورمون  $T_4$  و مقدار کمتری  $T_3$  می‌شود.<sup>۲۸</sup> 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 است.<sup>۲۹</sup> تکامل سیستم هیپوتالاموس و ترشح TRH از هفته ۶-۸ 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.<sup>۲۸</sup>



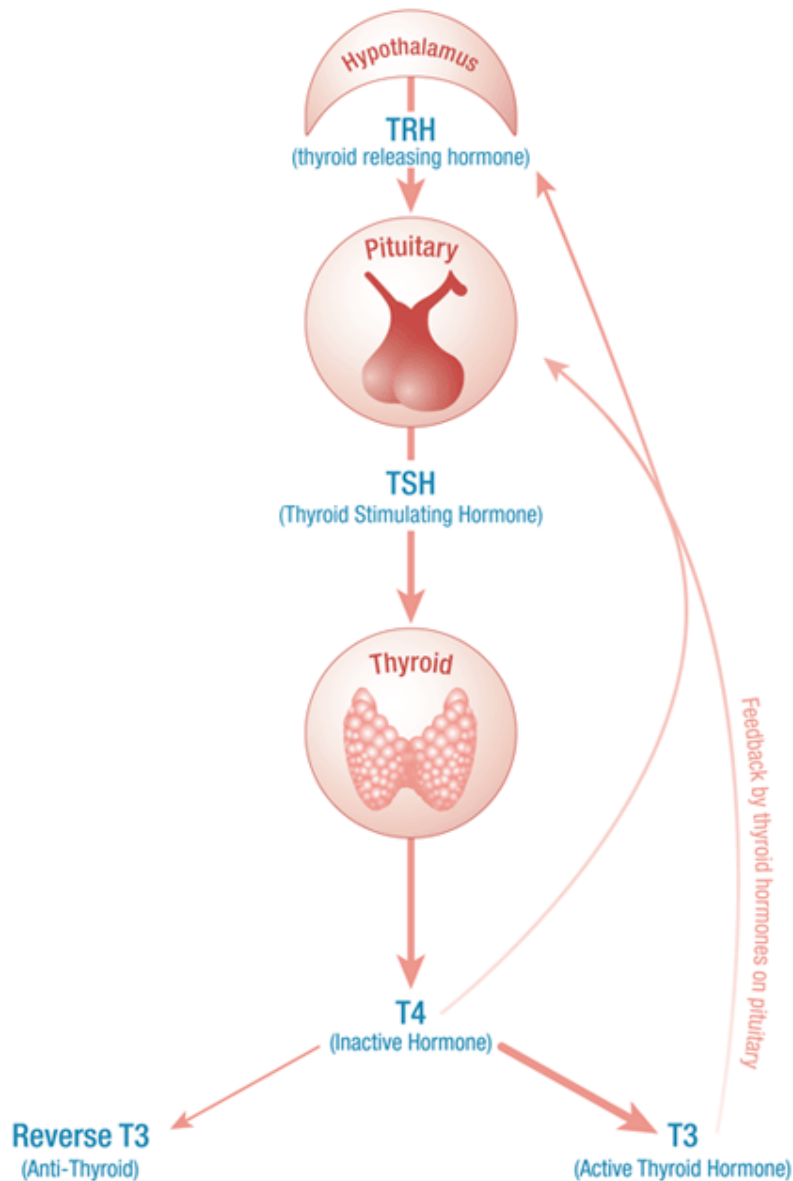
## فیزیولوژی غده تیروئید

مهم‌ترین فعالیت غده تیروئید سنتز تیروکسین ( $T_4$ ) و تری یدوتیرونین ( $T_3$ ) است. تیروئید در دوران جنینی، همچون دیگر دوران، به مقدار کافی ید برای سنتز هورمون نیاز دارد و در زمان بارداری با غده تیروئید مادر در جذب ید رقابت می‌کند. در مناطق با کمبود ید، وجود این رقابت منجر به بزرگ شدن سایز غده تیروئید در مادر می‌شود<sup>۲۹</sup>.

TSH گلیکوپروتئینی است که توسط بخش قدامی هیپوفیز ترشح شده و نقش بسیار مهمی در تنظیم فعالیت غده تیروئید دارد. TSH دو زنجیره  $\alpha$  و  $\beta$  دارد. ترشح TSH تحت تاثیر فعالیت TRH (از هیپوتالاموس) است. TSH با فعال کردن آدنیلات سیکلاز در غده تیروئید موجب رهاسازی هورمون‌های تیروئید می‌شود<sup>۲۸</sup> (تصویر شماره ۱۰).

در شرایط کاهش تولید هورمون توسط تیروئید، غلظت‌های TSH و TRH افزایش می‌یابد (تصویر شماره ۸). از طرف دیگر، تولید هورمون‌های تیروئید در بدن و یا مصرف هورمون‌های تیروئیدی توسط بیمار، باعث افزایش غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی شده و متعاقب آن مهار سنتز TSH و TRH می‌شود (فیدبک منفی)، به استثنای نوزادان که غلظت سرمی TRH در آنها بسیار پایین است. علاوه بر نقش تنظیمی TSH و TRH، غلظت هورمون‌های تیروئید در بدن تحت تاثیر عوامل دیگری نیز تنظیم می‌گردند. در بسیاری از بیماری‌های غیر تیروئیدی، مثل ناشتا بودن طولانی، سوء تغذیه مزمن، بیماری‌های حاد و شدید، مصرف بعضی از داروها، علیرغم نرمال بودن غلظت  $T_4$  آزاد و TSH، غلظت  $T_3$  کاهش یافته که این امر موجب کاهش کاتابولیسم می‌شود<sup>۲۸</sup>.

## Thyroid Physiology without Physiological Stress



©2009 Kent Holtorf, MD All Rights Reserved

تصویر شماره ۱۰: فیزیولوژی غده تیروئید<sup>۲۰</sup>

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

۲۸

( Thyroxine Binding Globulin (TBG) گلیکوپروتئینی است که توسط کبد ساخته شده و حمل هورمون‌های تیروئید در جریان خون را به‌عهده دارد. غلظت TBG در دوران بارداری و جنینی افزایش می‌یابد و برعکس مصرف داروهایی مثل فنیتوئین، فنوباربیتال و کاربامازپین باعث کاهش غلظت آن می‌گردد. به علاوه TBG در سندرم نفروتیک مادرزادی بدلیل کاهش تولید کبدی یا دفع آن از ادرار، کاهش نشان می‌دهد.<sup>۲۸</sup>

تیروئید تنها منبع تولید T<sub>4</sub> است و قسمت اعظم T<sub>3</sub> از تبدیل T<sub>4</sub> در بافت محیطی حاصل می‌گردد (از طریق Monodeiodination)<sup>۳۱</sup>.

حدود ۷۰٪ تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کمتری به پروتئین‌های دیگر مثل آلبومین متصل است. فقط ۳٪ از غلظت T<sub>4</sub> سرمی به پروتئین‌ها باند نیست و T<sub>4</sub> آزاد (free T<sub>4</sub>) نامیده می‌شود. همچنین حدود نیمی از غلظت T<sub>3</sub> نیز به TBG و کمی کمتر از ۵۰٪ به آلبومین باند است و فقط ۳٪ از غلظت Total T<sub>3</sub> به صورت آزاد است (free T<sub>3</sub>)<sup>۲۹</sup>.

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی و مغز، بخصوص در سه سال اول تولد دارد.<sup>۳۲</sup> T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> 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.<sup>۳۳</sup>

## غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

غلظت سرمی T<sub>4</sub> در جنین از نیمه دوم دوران بارداری بتدریج افزایش یافته و در زمان تولد (ترم) حدود ۱۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر است. غلظت سرمی T<sub>3</sub> نیز از هفته ۲۰ بارداری شروع به افزایش نموده و در زمان تولد به ۴۵ نانوگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. غلظت TSH در جنین ترم بالغ بر ۱۰ میلی‌یونیت درلیتر می‌باشد.<sup>۲۸</sup> افزایش سرمی T<sub>4</sub> بعد از تولد وابسته به غلظت TSH است.<sup>۳۴</sup>

در حدود یک سوم T<sub>4</sub> مادری از جفت عبور کرده و به جریان خون جنین وارد می‌شود و T<sub>4</sub> مادری نقش بسزایی در تکامل جنینی، بخصوص در مغز وی و در زمانی که هنوز تیروئید جنینی قادر به تولید T<sub>4</sub> نیست، دارد. به‌همین 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 T<sub>4</sub> مادر، از این صدمات مصون می‌ماند.<sup>۲۸</sup>

بلافاصله پس از تولد در نوزاد طبیعی و ترم، TSH به طور ناگهانی افزایش یافته (TSH surge) و حتی می تواند به غلظت ۷۰ میلی یونیت در لیتر (تا ۳۰ دقیقه پس از تولد) برسد. این افزایش معمولاً در طی ۵-۳ روز بعد از تولد فروکش می کند.<sup>۳۴</sup>

افزایش سریع غلظت TSH، باعث افزایش ۲ تا ۶ برابری غلظت سرمی T<sub>۴</sub> و T<sub>۳</sub> در طی ساعات اولیه تولد شده که تا هفته ۴-۵ تولد ادامه خواهد داشت.<sup>۳۵</sup>

## 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.<sup>۲۹</sup>

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.<sup>۳۶</sup> حساس ترین زمان در این دوره، ابتدای "سه ماهه" سوم بارداری گزارش شده است.<sup>۳۷</sup>

دومین زمان حساس در تکامل سیستم مغزی عصبی در طول عمر، ماه اول تولد نوزاد است. اما این سیستم تا سن ۳-۴ سالگی، وابستگی به غلظت هورمون های تیروئید دارد.<sup>۳۸</sup>

دو زمان بسیار حساس در تعیین ضریب هوشی کودک: (۱) ابتدای سه ماهه سوم دوران جنینی (۲) 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 ۱۵۰۰-۲۵۰۰ گرم
- بسیار کم وزن (VLBW) = وزن ۱۰۰۰-۱۵۰۰ گرم
- به شدت کم وزن (ELBW) = وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم

در نوزادان نارس (بخصوص کوچکتر از ۳۰ هفته) سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تکامل کافی نیافته و شیوع مشکلات سلامتی در این نوزادان بسیار بالاست از جمله: دیسترس تنفسی، هیپوکسی، تغذیه ناکافی، نارسایی عملکرد سیستم های قلبی و گوارشی، Sepsis و مشکلات مغزی<sup>۲۹</sup>. به علاوه، نوزادان نارس شانس بالایی برای بروز مشکلات غده تیروئید دارند. بیماری کم کاری تیروئید گذرا و سندرم هیپوتیروکسینمی گذرا (که به علل عدم تکامل کافی در سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و/یا Non-thyroidal illness بروز می کند) بسیار شایع هستند<sup>۲۹</sup>.

در نوزادان نارس (نوزادان با سن کمتر از ۳۲ هفته)، به علت اختلال در Internsic Autoregulatory System غده تیروئید غلظت TRH کم، غلظت سرمی T<sub>4</sub> و Free T<sub>4</sub> کم، غلظت TSH نرمال و یا کم و پاسخ TSH به TRH نرمال و یا کند است<sup>۳۹</sup>.

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 ۱۱: 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 شود<sup>۹</sup>.

## انواع بیماری کم کاری تیروئید

بیماری کم کاری تیروئید انواع مختلف دارد.<sup>۹</sup>

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

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

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

### انواع گذرا و دائمی بیماری

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

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

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

بیماری کم کاری تیروئید تحت حاد (Sub-clinical): در این وضعیت غلظت هورمون  $T_4$  و/یا  $Free T_4$  طبیعی و سطح TSH مختصری افزایش دارد و بیمار می‌تواند فاقد علائم و یا علائم مختصری داشته باشد. اما نیاز به درمان وجود دارد.

### کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)

در مناطق با ید کافی (Iodine Sufficient) علت بروز CH در حدود ۸۵ درصد موارد، دیسژنزی تیروئید (اختلالات در تکامل جنینی غده تیروئید) و بقیه مربوط به اختلالات سنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) و یا اختلال در انتقال، متابولیسم و فعالیت آن است.<sup>۴۰</sup>

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات سنتز هورمون تیروئید سهم بیشتری در بروز کم کاری تیروئید دایمی نوزادان در ایران دارد.<sup>۴۱ و ۴۲</sup>

### 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.<sup>۴۳</sup>

Agenesis به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. آژنژی تیروئید علل مختلف ژنتیکی دارد از جمله موتاسیون در Thyroid Transcription factor ۲ (TTF-۲). در مبتلایان به Bamforth-Lazarus Syndrome علاوه بر آژنژی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی (Choanal Atresia)، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است.<sup>۴۴</sup>

Hypoplasia به وضعیتی اطلاق می‌شود که بافت تیروئید در محل طبیعی قرار دارد اما از حد طبیعی کوچک‌تر است.<sup>۴۳</sup> و

دیسژنزی تیروئید معمولاً بطور اسپورادیک بروز می‌کند و فقط در ۲٪ موارد فامیلی گزارش شده است.<sup>۴۵</sup>

بروز بیشتر موارد ابتلا به CH در فصول پاییز<sup>۴۶</sup> و زمستان<sup>۴۶ و ۴۷</sup> گزارش شده است. در مطالعه‌ای در اصفهان بروز در مرداد ماه بروز بیشتر دیده شده است.<sup>۴۸</sup>

### مقاومت به هورمون تیروئید

مقاومت به هورمون تیروئید (Pituitary resistance to thyroid hormone) می‌تواند در سطح غده هیپوفیز و یا در بافت‌های محیطی وجود داشته باشد. مکانیسم بوجود آورنده این اختلال در سطح مولکولی کاملاً شناخته شده نیست. اما بسته به محل اختلال، 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.<sup>۴۹ و ۹</sup>

### Thyroid Dysmorphogenesis

Dysmorphogenesis مسئول ۱۵-۱۰ 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 Dysshormonogenesis. اختلال در عملکرد Thyroid Peroxidase است<sup>۵۰</sup>. 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 ۱۰٪ نوزادان با کم کاری تیروئید غیرآندمیک را شامل می‌شوند. اشکالات متعددی در ارتباط با Dysshormonogenesis در بیماران دیده شده است<sup>۹</sup> (جدول شماره ۵).

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<sup>۹</sup>.

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

شیوع بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) بمراتب کمتر از نوع اولیه آن است (۱ در ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ نوزاد زنده متولد شده)<sup>۵۱</sup>.

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 ۷۳ درصد موارد اختلال جندگانه در هورمون‌های هیپوفیزی وجود دارد و در ۵۳ درصد موارد مالفورماسیون در غده هیپوفیز دیده می‌شود<sup>۵۱</sup>.

کم کاری تیروئید مرکزی علل مختلف می‌تواند داشته باشد (جدول شماره ۵) 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 (HESX<sup>۱</sup>, LHX<sup>۳</sup>, LHX<sup>۴</sup>, PIT<sup>۱</sup>, PROP<sup>۱</sup>)<sup>۵۱</sup>.

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  $MCTA$  (Monocarboxylase Transporter) منجر به عدم انتقال  $T_3$  به داخل نرون‌ها و تجمع  $T_3$  در سرم، کاهش غلظت  $T_4$  و غلظت نرمال TSH می‌گردد. به همین دلیل عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می‌افتد (Allan-Herndon-Dudley Syndrome) <sup>۵۲</sup>.

مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید بسیار نادر نیست و در ۹۰ درصد موارد به علت موتاسیون در گیرنده هورمون تیروئید ( $\beta$  TR  $\beta$ ) می‌باشد. مبتلایان معمولاً "Euthyroid" هستند. غلظت‌های  $T_3$  و  $T_4$  مختصری افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلایان کم کاری تیروئید دارند <sup>۹</sup>. 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 <sup>۵۳</sup>. اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد <sup>۵۴</sup>.

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 <sup>۵۵</sup>.

## 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 می‌رود. بیماری کم کاری تیروئید گذرا در دوران نوزادی می‌تواند به صورت کم کاری تیروئیدی اولیه گذرا (Transient Primary Hypothyroidism)، هیپرتیروتروپینمی گذرا (Transient Hyperthyrotropinemia)، هیپوتیروکسینمی گذرا (Transient Hypothyroxinemia) و سندرم کمبود  $T_3$  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.

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

کم کاری تیروئید اولیه گذرا (Transient Primary Hypothyroidism) به صورت غلظت سرمی کم  $T_4$  و غلظت افزایش یافته TSH نمود می‌یابد. در اروپا (۱ در ۵۰۰) شایع‌تر از آمریکا (۱ در ۵۰۰۰۰) <sup>۵۶</sup> و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد <sup>۵۷</sup>.

چهار اتیولوژی اصلی بروز این بیماری عبارتند از: اختلالات ید <sup>۵۷</sup> و <sup>۵۸</sup>، وجود آنتی بادی‌های بلوک کننده گیرنده تیروتروپین مادری <sup>۵۹</sup> و <sup>۶۰</sup>، مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری <sup>۶۱</sup> و <sup>۶۲</sup>، و در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن <sup>۶۳</sup> و <sup>۶۴</sup>. در مواردی که مادر باردار مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو و یا بیماری گریوز و ...) است و یا به علت کم کاری تیروئید تحت درمان است، باید نوزاد علاوه بر غربالگری برای کم کاری تیروئید، از نظر تیترا آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن بافت تیروئید را نشان نمی‌دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی‌بادی‌ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می‌دهد. کم کاری تیروئید ناشی از اتوآنتی‌بادی‌ها مسئول ۱ تا ۲٪ موارد کم کاری تیروئید نوزادان است. کم کاری تیروئید ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت به بدن شیرخوار، می‌تواند حدود ۳-۶ ماه به طول انجامد <sup>۵۹</sup>. اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از ۳-۲ هفته و گاه تا ۲ ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می‌ماند <sup>۵۸</sup>.

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم Type ۳ Iodothyronine Deiodinase، نیز، به عنوان یکی از علل کم کاری تیروئید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می‌یابد. در این موارد غلظت سرمی T<sub>4</sub> کم و غلظت‌های TSH و T<sub>3</sub> reverse افزایش یافته است.<sup>۶۴</sup>

## اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

اتیولوژی بیماری بستگی به نوع بیماری کم کاری تیروئید (اولیه، مرکزی، محیطی، گذرا، دایمی) دارد. به‌طور کلی، علل اصلی بروز این بیماری به شرح زیر بیان شده است:<sup>۶۱</sup>

- فقدان غده تیروئید و یا اختلال در ساختمان و یا محل استقرار آن
- کمبود ید
- اشکال در سنتز هورمون‌های غده تیروئید
- اختلال در عملکرد غده هیپوفیز

جدول ۲- علل کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می‌دهد.<sup>۹</sup>

| جدول شماره ۵: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی   |
|---|
| <p><b>کم کاری تیروئید اولیه</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ اختلال در تکامل غده تیروئید <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis</li> <li>■ موتاسیون‌ها ( فقط در ۰.۲٪ موارد عامل دیسژنژی تیروئید هستند)</li> </ul> </li> <li>○ اختلال در سنتز هورمون تیروئید <ul style="list-style-type: none"> <li>■ اختلال در انتقال ید (Sodium/Iodine Symporter Defects)</li> <li>■ اختلال در ارگانیفیکاسیون (اختلال در Thyroid Proxidase)</li> <li>■ اختلال در سنتز تیروگلوبولین</li> <li>■ کمبود آنزیم Iodotyrosine Deiodinase</li> <li>■ کمبود آنزیم Iodothyronine Monodeiodinase</li> <li>■ اختلال در گیرنده هورمون تیروئید</li> </ul> </li> <li>○ مقاومت به هورمون تیروئید <ul style="list-style-type: none"> <li>■ در سطح هیپوفیز</li> <li>■ در سطح محیطی (سیستمیک)</li> </ul> </li> <li>○ کمبود ید</li> </ul> |

|   |
|---|
| <p>کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ کمبود TSH             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیون های زنجیره <math>\beta</math></li> </ul> </li> <li>○ کمبود TRH             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ایزوله</li> <li>▪ Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)</li> <li>▪ ضایعات هیپوتالاموس</li> </ul> </li> <li>○ مقاومت به TRH             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیون های گیرنده TRH</li> </ul> </li> <li>○ کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (<math>HESX1</math>, <math>LHX3</math>, <math>LHX4</math>, <math>PIT1</math>, <math>PROP1</math>)</li> </ul> |
| <p>علل متفرقه</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ اختلال در انتقال هورمون تیروئید</li> <li>■ مقاومت به هورمون تیروئید (موتاسیون در گیرنده <math>\beta</math> تیروئید)</li> <li>■ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH</li> <li>▪ آنتی بادی های تحریک کننده</li> </ul> </li> <li>■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ترکیبات یددار، یدرادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...</li> </ul> </li> </ul>  |

### 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 ۶ آمده است. اتیولوژی های متعددی می توانند وجود داشته باشند که در دو گروه فاکتورهای مادری و جنینی تقسیم بندی شده اند

| جدول شماره ۶: اتیولوژی های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا  |  |
|---|--|
| <p>فاکتورهای مادری</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ کمبود ید دریافتی روزانه</li> <li>■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (مصرف زیاد غذاهای حاوی مقادیر بالای ید مثل جلبک های دریایی خوراکی، ید رادیواکتیو، بتادین، شربت اکسپکتورانت و ...)</li> <li>■ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH</li> </ul> </li> <li>■ مصرف بعضی از داروها توسط مادر (متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، و ...)</li> </ul> | <p>فاکتورهای جنینی</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ کمبود ید</li> <li>■ در معرض ید زیاد قرار گرفتن (بتادین، ید رادیو اکتیو و ...)</li> <li>■ Congenital Liver Hemangiomas</li> </ul> |

اختلالات ژنتیکی نیز از علل جنینی بروز کم کاری تیروئید گذرا محسوب می شود<sup>۶۵</sup> (جدول شماره ۶).



تصویر شماره ۱۲: 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"<sup>۹</sup>. 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"<sup>۶۶</sup>. در ماه اول تولد ۱۰٪، تا ماه سوم تولد ۳۰٪ و در پایان سال اول تولد ۷۰٪ 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 ۷ آمده است.

طولانی شدن زردی فیزیولوژیک ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد. علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن بیلیروبین است.<sup>۲۸</sup>

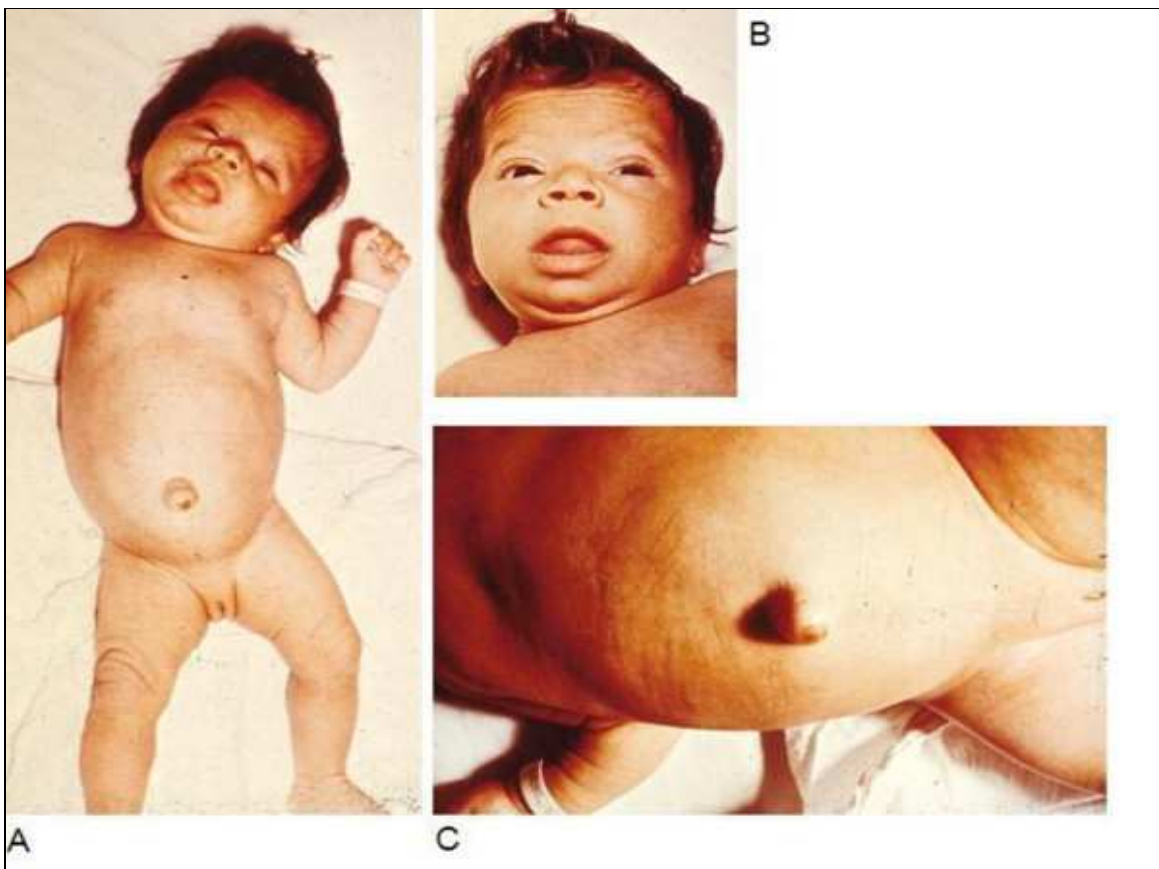
جدول شماره ۷: علایم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

| 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 شیر خوردن                             | ادم در دستگاه تناسلی خارجی          | یبوست                              |
| پف آلودگی در صورت و بدن                         | دیسترس تنفسی                        | sallow و پوست خشک                  |
| از ۴۲ هفته مدت حاملگی بیش                       | مک زدن ضعیف و وزن نگرفتن            | بزرگی زبان                         |
| وزن زمان تولد بیش از ۴ کیلوگرم                  | یبوست                               | میگزدم ژنرالیزه                    |
| بزرگی زبان                                      | اتساع شکمی                          | گریه خشن                           |
| رنگ پریدگی                                      | ضربان قلب کند                       | سوفل قلبی و کاردیومگالی            |
| هیپوترمی (اغلب زیر ۳۵ 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 ۵ 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 اشتهايي، 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 ۳۵ 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<sup>۲۸</sup>.

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 ۳٪ از نوزادان طبیعی فونتانل خلفی بزرگتر از ۵ میلی‌متر دارند) می‌تواند از اولین علائم ابتلا به CH باشد<sup>۲۸</sup>.



تصویر شماره ۱۳: بعضی از علائم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

صورت پف‌آلوده، چشم‌ها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و پل بینی فرورفته، شکاف پلک تنگ و متورم است. در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می‌ماند. دندان‌ها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دست‌ها پهن و انگشتان کوتاه هستند (تصاویر شماره ۱۲ و ۱۳). پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زردرنگ اما اسکلا سفید باقی می‌ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.<sup>۲۸</sup>

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.<sup>۹</sup>

در بسیاری از موارد، اپیفیزهای تحتانی فمور و بالای تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده‌اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک‌تر از نرمال هستند<sup>۶۷</sup> (تصویر شماره ۱۴).



تصویر شماره ۱۴: رادیوگرافی زانو در نوزادان سالم (تصویر سمت راست) و مبتلا به کم کاری تیروئید (تصویر سمت چپ)

در حدود ۱۰ درصد بیماران، آنومالی‌های مادرزادی دیگری نیز دیده می‌شود. شایع‌ترین آنها آنومالی‌های قلبی است<sup>۶۸ و ۶۹</sup>، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)<sup>۶۸</sup>، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست<sup>۷۰</sup>.

بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) بروز بالایی دارد.<sup>۷۱</sup>



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

مطالعات متعددی در زمینه شناسایی عوامل خطر و مستعد کننده انجام شده است که نشان می‌دهند عوامل زیادی در بروز این بیماری نقش دارند.<sup>۷۲</sup>

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

سن مادر (بیش از ۴۰ سال) در زمان زایمان، در بعضی از مطالعات به عنوان عامل خطر گزارش شده است.<sup>۷۳</sup> تعداد زایمان‌های مادر در بروز این بیماری در نوزاد نقشی مهمی ایفا نمی‌کند.<sup>۷۳</sup> روش زایمان سزارین نیز به‌عنوان یک عامل خطر در بروز بیماری CH مطرح شده<sup>۷۴</sup> و<sup>۷۳</sup> اما در بعضی از گزارشات رد شده است.<sup>۷۵</sup>

ابتلا مادر به کم کاری تیروئید و یا گواتر<sup>۷۶</sup> و<sup>۷۳</sup>، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید<sup>۷۳</sup> و<sup>۷۲</sup>، دیابت<sup>۷۳</sup> و<sup>۷۴</sup>، پره‌اکلامپسی<sup>۷۳</sup>، بیماری‌های مقاربتی در دوران بارداری<sup>۷۳</sup> و نژاد آسیایی<sup>۷۳</sup> 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، فنی‌توئین، ریفامپین و استروئیدها هستند.<sup>۷۷</sup>

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

شانس بروز بیماری CH در نوزادان با وزن کم (کمتر از ۲۰۰۰ گرم) و وزن بالا (بیشتر و یا مساوی ۴۵۰۰۰ گرم) در بدو تولد، حداقل ۲ برابر، بیشتر از دیگر نوزادان است، به بیان دیگر تاثیر وزن نوزادان در بدو تولد در بروز بیماری CH به صورت U شکل است.<sup>۷۸</sup> بیماری کم کاری تیروئید در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود.<sup>۷۸</sup>

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

در تمام جهان شایع‌ترین علت محیطی بیماری کم کاری تیروئید کمبود ید است<sup>۹</sup> و<sup>۷۸-۸۲</sup>. حدود یک سوم مردم دنیا در مناطق با کمبود ید زندگی می‌کنند و وضعیت ید در سلامت تیروئید مادر و نوزادان بسیار مهم است.<sup>۸۲</sup>

ید نقش اساسی در سنتز هورمون‌های تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی مقدار ید دریافتی روزانه را حداقل ( $\mu\text{g/day}$ ) ۹۰ در کودکان زیر ۵ سال، ۱۲۰ در کودکان ۶-۱۲ سال، ۱۵۰ در افراد بالای ۱۲ سال، و ۲۵۰ در زنان در دوران بارداری و شیردهی توصیه می‌کند.<sup>۸۳</sup>

عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی<sup>۸۴</sup> و وابسته به دوز<sup>۸۵</sup> بر تیروئید دارند. به‌علاوه، سمومی که در حشره‌کشها مصرف می‌شوند (همچون Organochlorine) نیز از دیگر عوامل موثر بر بروز بیماری کم کاری تیروئید گزارش شده‌اند.<sup>۸۶</sup>

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

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان معمولاً<sup>۸۳</sup> به صورت اسپورادیک بروز کرده و عوامل ژنتیکی نقش کمی در بروز این بیماری ایفا می کنند (حدود ۱۰٪)<sup>۸۴</sup>. ژن های مسئول بروز CH به دو دسته تقسیم می شوند<sup>۸۷</sup>:

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

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

### عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید در صورت عدم تشخیص، تشخیص دیرهنگام 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 میگزوم (صورت گرد و پف آلود، زبان بزرگ، پل بینی پهن، و هیپوتونی) مراجعه کرده باشد، سندرم داون و Glycogen Storage Disease در لیست تشخیص افتراقی ها قرار می گیرند.

- در صورت کندی رشد و نمو، عدم تطابق سر (سر بزرگ) با بدن و اختلال ایپی فیزی در کلیشه‌های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مطرح می‌شود.<sup>۹</sup>
- از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد، سندرم سو جذب، 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 ۱۲۷ میلیون نوزاد در دنیا متولد می‌شوند که فقط ۲۵ درصد آنان شانس غربالگری دارند. به عبارت دیگر ۷۵ درصد از نوزادان دنیا از نعمت غربالگری نوزادان محروم هستند.<sup>۹</sup>

بدلیل کم بودن و اختصاصی نبودن علائم و نشانه های بالینی در مبتلایان به کم کاری تیروئید، بر اساس علائم بالینی تنها ۱۰٪ نوزادان مبتلا در سن یک ماهگی، ۳۵٪ تا سن ۳ ماهگی، ۷۰٪ تا یک سالگی و ۱۰۰٪ آن‌ها بین ۴-۳ سالگی، شناسایی می‌گردند. بدون انجام غربالگری نوزادان، تشخیص زودرس و درمان مناسب و به هنگام، کاهش ضریب هوشی و بروز عقب ماندگی ذهنی غیرقابل اجتناب است.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، از طریق اندازه گیری غلظت‌های سرمی TSH و T<sub>4</sub> (یا free T<sub>4</sub>) داده می‌شود (تصویر شماره ۱۳). اندازه گیری غلظت T<sub>3</sub> ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.



تصویر شماره ۱۵: خون گیری وریدی

مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید

جدول زیر مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید را نشان می‌دهد.<sup>۲۹</sup>

| جدول شماره ۸: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید |                                       |                              |
|--|---------------------------------------|------------------------------|
| مقدار  | سن                                    | آزمایش                       |
| ۰/۷-۲۷   | نوزاد نارس (۳۶-۲۸ هفته) هفته اول تولد | TSH mU/L                     |
| ۱-۳۸/۹   | ۰-۴ روز تولد (نوزاد ترم)              |                              |
| ۱/۷-۹/۱  | هفته ۱-۲۰ زندگی                       |                              |
| ۰/۷-۶/۴  | ۵ ماهگی تا ۳ سالگی                    |                              |
| ۸/۲-۱۹/۹   | ۱-۳ روزگی                             | T <sub>4</sub> (μg/dl)       |
| ۶-۱۵/۹   | هفته اول تا ماه اول تولد              |                              |
| ۶/۱-۱۴/۹   | از ۱ تا ۱۲ ماهگی                      |                              |
| ۶/۸-۱۲/۸   | ۱-۳ سالگی                             |                              |
| ۵/۵-۱۲/۸   | ۳-۱۰ سالگی                            |                              |
| ۲۰۰-۶۱۰  | ۱-۳ روزگی                             | Free T <sub>4</sub> (pmol/L) |
| ۲۴۰-۵۶۰  | تا ۲ ماهگی                            |                              |
| ۲۳۰-۶۶۰  | ۲ ماهگی تا قبل از بلوغ                |                              |
| ۲-۴/۹  | ۱-۳ روزگی                             | Free T <sub>4</sub> (ng/dl)  |
| ۰/۸-۲/۲  | تا ۲ ماهگی                            |                              |
| ۰/۸-۲/۳  | ۲ ماهگی تا قبل از بلوغ                |                              |
| ۷۵-۲۶۰   | ماه اول تولد (نوزادی)                 | T <sub>3</sub> (ng/dl)       |
| ۱۰۰-۲۶۰  | ۱-۵ سالگی                             |                              |
| ۹۰-۲۴۰   | ۵-۱۰ سالگی                            |                              |
| ۲۶-۳۶  | ماه اول تولد (نوزادی)                 | T <sub>3</sub> RU (%)        |
| ۲۶-۳۵  | بعد از ماه اول تولد                   |                              |
| ۱-۹  | ماه اول تولد (نوزادی)                 | TBG (mg/dl)                  |

|         |            |  |
|---------|------------|--|
| ۲-۷/۶   | ۱-۱۲ ماهگی |  |
| ۲/۹-۵/۴ | ۱-۵ سالگی  |  |

غلظت TBG معمولاً در نوزادان مبتلا به آژنزی تیروئید و یا اختلال در ساخت و ترشح تیروگلوبولین کم است اما در موارد با غده اکتوپیک و اختلالات سنتز هورمون تیروئید بالاست<sup>۲۹</sup>.

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 ۱۶: کودک سالم

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

جدول شماره ۹ یافته های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می دهد.

| جدول شماره ۹: یافته های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان |                     |  |  |                                  |
|--|---------------------|--|--|----------------------------------|
| ضایعه  | اسکن                | سونوگرافی                                      | Thyroglobulin سرمی (Tg)                | اتوانتی بادیهای 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 Uptake و Ectopic | غده Ectopic و کوچک                             | متوسط                                  | منفی                             |
| موتاسیون در TSH $\beta$ subunit  | بدون Uptake         | غده تیروئید کوچک و در محل اصلی                 | متوسط                                  | منفی                             |
| موتاسیون در گیرنده TSH   | 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 | غده تیروئید و در محل اصلی                      | متوسط (به سمت پایین)                   | منفی                             |
| اختلال بعد از مرحله Trapping   | افزایش Uptake       | غده تیروئید بزرگ و در محل اصلی                 | زیاد (بجز در موارد موتاسیونهای ژنی Tg) | منفی                             |
| Maternal TRB-Ab  | بدون Uptake و یا کم | 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  $T_4$  Free,  $T_4$ RU و TSH است و به وضعیت های مختلف دیده می شود که در ادامه به آن ها پرداخته می شود<sup>۸۸</sup>. در تفسیر آزمایشات بیمار باید به ارقام و میزان مناسب سن بیمار در زمان نمونه گیری و ریدی توجه شود.

### غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH

هر شیرخواری با غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH (بالتر از ۴۰ mU/L) مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید اولیه محسوب می شود. ۱۰ درصد شیرخواران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید اولیه TSH بین ۲۰ تا ۴۰ دارند.

در دوران نوزادی، مقادیر T<sub>4</sub> کمتر از ۶/۵ µg/dl و TSH بیشتر از ۱۰ mU/L بیانگر ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است.<sup>۸۹</sup> در این موارد باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین در اسرع وقت شروع و با پیگیری‌های مستمر، دوز دارو تعدیل شده و با دستیابی به کنترل مطلوب متابولیک از بروز عوارض جدی بیماری پیشگیری گردد.

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

### غلظت طبیعی T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH

این شرایط همان وضعیت Hyperthyrotriponemia است که می‌تواند به صورت گذرا و یا دائمی باشد.<sup>۹۰</sup> این وضعیت در مبتلایان به سندرم داوون شایع‌تر بوده و نوع گذرای آن ممکن است تا ۱۰ سالگی ادامه داشته باشد.<sup>۹۰</sup>

در مواردی که غلظت T<sub>4</sub> طبیعی و غلظت TSH بالا است ترم Subclinical Primary Hypothyroidism نیز اطلاق می‌گردد.<sup>۹۱</sup> اگر آزمایشات ۲-۳ بار (به فاصله هر ۲-۴ هفته) تکرار شده و غلظت T<sub>4</sub> طبیعی و غلظت TSH از حد طبیعی بالاتر بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و حداقل تا سن ۳ سالگی ادامه یابد.

مهم‌ترین علل بروز Hyperthyrotriponemia شامل موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه، تاخیر در تکامل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، در معرض دید زیاد قرارگرفتن (در حدود ۵۰٪ موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتز هورمون تیروئید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است.<sup>۲۹</sup>

همه صاحب‌نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی‌دانند. اما به دلیل این که TSH حساسترین شاخص کمبود T<sub>4</sub> است، در صورتی که افزایش TSH (TSH ≥ ۱۰ mU/L) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد، شروع درمان توصیه می‌شود.<sup>۹۱</sup>

در صورت عدم شروع درمان، باید در طول ۲-۴ هفته بعد آزمایش‌های سرمی T<sub>4</sub> (یا Free T<sub>4</sub>) و TSH انجام شده و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان شروع شود.<sup>۹</sup>

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<sup>۹</sup>، به همین دلیل، بر اساس دستورالعمل کشوری، برای کلیه نوزادان نارس و یا بیمار انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن ۲، ۶ و ۱۰ 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 ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی) توصیه می‌شود.

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

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

در این موارد باید آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ بود درمان شروع شود. در غیر این صورت نیاز به درمان ندارد. در صورت شروع درمان برای این نوزادان، می‌بایست پیگیری‌های مستمر انجام شده و در صورت عدم نیاز به ادامه درمان، قرص لووتیروکسین قطع گردد.<sup>۹</sup>

در صورت عدم شروع درمان در این موارد، بهتر است تا مدتی (حدود ۳ ماه)، بیمار تحت نظر باشد.

بطور کلی، اگر نوزادی غلظت سرمی T<sub>4</sub> طبیعی و TSH ۱۰ و یا بالاتر داشته باشد، باید آزمایشات وی ۲-۳ بار (به فاصله ۲-۴ هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن مجدد، درمان شروع شود و احتمالاً تا سه سالگی، نیاز به درمان وجود داشته باشد.

#### غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت طبیعی TSH

وجود تابلوی آزمایشگاهی غلظت T<sub>4</sub> پایین (۲ 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:



■ ۳-۵٪ کل نوزادان

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

■ نوزادان بیمار

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

■ نوزادان با کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (۱ در ۵۰۰۰۰-۲۵۰۰۰۰ نوزاد زنده)

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

■ در موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T<sub>4</sub> می‌شوند) مثل دوپامین و کورتیکواستروئید با دوز بالا

کمبود گذرای T<sub>4</sub> (*Transient Hypothyroxinemia*): کمبود گذرای T<sub>4</sub> در بسیاری از نوزادان نارس (بخصوص با سن کمتر از ۳۰ هفته) و نوزادان مبتلا به Non Thyroidal Illness دیده می‌شود که به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است<sup>۹۲ و ۹۱</sup> و می‌تواند از روزها تا حتی هفته‌ها (تا ۸ هفته) ادامه داشته باشد<sup>۹۴ و ۹۳</sup>.

در نوزادان نارس، غلظت سرمی T<sub>4</sub> و Free T<sub>4</sub> کمتر از نوزادان ترم، ولی غلظت TSH معمولاً، مشابه نوزادان ترم دیده می‌شود. غلظت TBG در نوزادان نارس معمولاً در سطح نرمال است اما می‌تواند مختصری کاهش داشته باشد<sup>۹۵</sup>.

در بعضی از نوزادان، غلظت کم T<sub>4</sub>، سطوح طبیعی Free T<sub>4</sub> و TSH و افزایش T<sub>3</sub>RU نشان دهنده کمبود TBG است که اختلالی وابسته به کروموزوم X است که اغلب در پسرها دیده می‌شود و نیاز به درمان جایگزینی ندارد.

در این نوزادان سطح سرمی T<sub>4</sub> بتدریج افزایش یافته و به حد مناسب سن (بعد از تولد) می‌رسد. باید توجه داشت که احتمال مرگ و میر و بروز اختلالات تکاملی عصبی در نوزادان نارس، در مدتی که کمبود T<sub>4</sub> دارند، وجود دارد<sup>۹۶-۹۸</sup>.

وجود هیپوگلیسمی (ناشی از کمبود هورمون رشد و آدرنوکورتیکوتروپین)، پرادراری (ناشی از کمبود هورمون آنتی دیورتیک)، ناهنجاری‌های خط میانی صورت، Microphallus (ناشی از کمبود گونادوتروپین‌ها)، نیستاگموس مادرزادی و اختلالات بینایی، همراه با Hypothyroxinemia می‌تواند از علائم ابتلا به "بیماری کم کاری تیروئید مرکزی" باشد<sup>۹۹</sup>. علت بروز این موارد، اغلب، در اثر اختلالات ژنتیکی در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی است.

### کمبود ایزوله (TSH Releasing Hormone) TRH

این موارد می‌تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال  $T_4$  و  $Free T_4$  و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود. به‌طور کلی در نوزادانی که غلظت سرمی کم تا نرمال  $T_4$  و  $Free T_4$  و غلظت سرمی کم TSH دارند باید به "کم‌کاری تیروئید مرکزی" مشکوک شد.<sup>۱۰۰</sup>

زایمان سخت و آنوکسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy متوسط تا شدید) باشند.<sup>۱۰۱</sup>

اکثر نوزادان با غلظت سرمی  $T_4$  کم، غلظت سرمی  $Free T_4$  طبیعی دارند. آزمایشات بعدی و پیگیری نوزادانی که دارای غلظت سرمی  $T_4$  کم و غلظت TSH نرمال هستند توصیه می‌شود.<sup>۱۰۲</sup> در این موارد باید  $Free T_4$  و  $T_4RU$  چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت  $Free T_4$  و بالا بودن  $T_4RU$  کمبود TBG مطرح می‌شود.

### غلظت کم $T_4$ و افزایش تاخیری TSH

با بروز ۱ در ۱۰۰۰۰۰ 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 کم‌کاری تیروئید اولیه و یا مرکزی هستند.<sup>۱۰۳</sup>

این تابلو در موارد اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز- تیروئید، موارد خفیف کم‌کاری تیروئید اولیه و کم‌کاری تیروئید گذرا (مثلاً" به علت اختلالات ید) و انواع خفیف کم‌کاری تیروئید دایمی دیده می‌شود.<sup>۸۸</sup>

شانس بروز افزایش تاخیری TSH در نوزادان با LBW، VLBW، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی بالاست.<sup>۱۰۴</sup> پیگیری این نوزادان با انجام آزمون TSH (در صورت امکان بر کاغذ فیلتر و در آزمایشگاه غربالگری نوزادان) در هفته‌های ۲ و ۶ تولد ضروری است.<sup>۱۰۴</sup> دستورالعمل کشوری برنامه نمونه‌گیری هفته ۱۰ 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 کم‌کاری 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 T<sub>4</sub> 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 (۱ در ۵۰۰۰۰ نوزاد زنده) ولی در "مناطق با کمبود ید" شیوع بالایی دارد و در نوزادان نارس شایع‌تر بوده اما در نوزادان ترم هم دیده می‌شود.<sup>۱۰۰ و ۱۰۵</sup> شیوع این پدیده در ایران بالا (۱ در ۱۱۱۴ نوزاد زنده) گزارش شده است.<sup>۲۷</sup>

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T<sub>4</sub> طبیعی است و معمولاً بی‌علامت بوده و می‌تواند گذرا و یا دائمی باشد.<sup>۱۰۵ و ۱۰۶</sup> در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان دارند، این موارد در روند اجرای برنامه کشف می‌شوند.

علل محیطی بروز افزایش گذرای TSH به شرح زیر است:<sup>۱۰۵ و ۱۰۶</sup>

■ کمبود ید

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

■ آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی مادری

■ اختلال در ساختمان TSH و یا گیرنده آن

■ اختلال در سیستم فیدبک TSH

■ اختلال خفیف در سنتز هورمون تیروئید.<sup>۱۰۷</sup>

بعضی از صاحب‌نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می‌کنند. اما در مواردی که غلظت Free T<sub>4</sub> در حد بالای طبیعی قرار دارد، می‌توان بیمار را با دقت تحت نظر گرفته و درمان را شروع نکرد.<sup>۸۹</sup> دستورالعمل کشوری برنامه توصیه می‌کند که اگر نوزادی TSH بالای ۱۰ داشته باشد باید آزمایشات هورمونی ۲-۳ بار (به فاصله ۲-۴ هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن TSH (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T<sub>4</sub>) تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرد.

بدلیل این‌که هیچ‌گونه روش بالینی و یا آزمایشگاهی برای پی‌بردن به "دائمی" و یا "گذرا" بودن بیماری کم کاری تیروئید، در ابتدای تشخیص، وجود ندارد و فقط با گذشت زمان روشن می‌شود، پس بهتر است درمان شروع شده و در نهایت بر اساس

دستورالعمل اقدام گردد ( به قسمت بررسی گذرا و یا دایمی 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 می‌شود. 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 فعالیت‌های زیر مورد نیاز است:

- ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک فوکال پوینت برنامه در شهرستان‌ها و یا اولین پزشک در دسترس در روستاها
- گرفتن شرح حال کامل و دقیق (سن بارداری، قد، وزن و دور سر در بدو تولد، داشتن زردی طولانی مدت (بیش‌تر از ۷ روز)، نوع تغذیه، نوع زایمان، مصرف بتادین، ازدواج فامیلی، سابقه مصرف داروها توسط مادر و نوزاد، سابقه بیماری‌های تیروئیدی در مادر و فامیل درجه یک، سابقه دیابت و پره اکلامپسی در مادر، سابقه انجام رادیوگرافی در مادر و نوزاد، سابقه تصویربرداری با مواد حاجب در مادر و نوزاد و ...)
- معاینه فیزیکی (اندازه‌گیری قد، وزن، دور سر، پرشش در ارتباط با وجود گریه خشن، بررسی فونتanelها، بررسی شکم، وجود فتق نافی، هیپوتونی، بررسی زبان، وجود گواتر، سمع قلب، و ...)
- در صورت امکان انجام آزمایشات آنتی‌بادی‌های Blocking
- آموزش والدین با تاکید بر اتیولوژی بیماری، عدم ارتباط بین روش زندگی والدین با علل بیماری، محاسن تشخیص زودرس بیماری در پیشگیری از عقب‌ماندگی ذهنی، اهمیت پیروی از دستورات پزشک معالج، اهمیت انجام آزمایشات هورمونی به‌طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه، روش مصرف قرص لووتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با داروهایی که جذب آن را مختل می‌کنند مثل: سویا، ترکیبات آهن و کلسیم
- مشاوره با فوکال پوینت برنامه شهرستانی و یا استانی
- تصویربرداری

- رادیوگرافی از زانوها
- اسکن تیروئید (در صورت امکان)
- سونوگرافی تیروئید (در صورت امکان)
- اندازه‌گیری منظم غلظت‌های سرمی  $T_4$  و یا  $TSH$  و  $Free T_4$  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 کم‌کاری تیروئید هم عقیده نیستند. بعضی از گزارشات انجام اسکن را بر انجام سونوگرافی ارجح می‌دانند، در صورتی‌که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست.

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو ( $I^{123}$ ) و یا تکنیتیوم پرتکننتات ۹۹ ( $^{99m}TC$ ) ارجح است. نیمه عمر  $I^{123}$  حدود ۱۳/۳ ساعت است. گر چه اسکن با ید رادیواکتیو ( $I^{123}$ ) تصویر دقیق‌تری ارائه می‌دهد اما در همه بیمارستان‌ها وجود ندارد. در صورتی‌که اسکن با تکنیتیوم پرتکننتات ۹۹ ( $^{99m}TC$ ) در بیمارستان‌های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان‌تر است.<sup>۸۸</sup>

با ذکر این‌که انجام تصویربرداری و دیگر فعالیت‌های پاراکلینیک نباید شروع درمان را به تعویق بیندازد، محاسن انجام اسکن در نوزادان مبتلا به CH می‌تواند به شرح زیر باشد<sup>۸۸</sup>:

- در صورت تشخیص غده اکتوپیک، دایمی بودن بیماری کم‌کاری تیروئید محرز می‌شود.
- عدم وجود غده تیروئید در اسکن (عدم جذب ید رادیواکتیو) می‌تواند نشان دهنده Aplasia تیروئید باشد مشروط بر این‌که سونوگرافی نیز آن را تایید کند.

در صورت عدم جذب ید رادیواکتیو (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 ۳ سالگی مورد ارزیابی از نظر دائمی بودن کم کاری تیروئید قرار گیرند.

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

#### زمان مناسب انجام اسکن تیروئید

نکته بسیار مهم این است که هیچگاه نباید برای انجام اسکن تیروئید، شروع درمان را به تعویق انداخت. اسکن تیروئید می‌تواند در چند روز اول بعد از شروع درمان انجام شود. البته تا زمانی که TSH بیمار بالای ۵۰ است می‌توان اسکن تیروئید انجام داد. در غیراین صورت، باید اسکن تیروئید را در ۳ سالگی و در زمان قطع دارو (برای ارزیابی دائمی بودن بیماری)، بدون خطر صدمه به سیستم عصبی مرکزی انجام داد.

میزان دوز مصرفی ید رادیواکتیو ( $I^{131}$ ) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود  $25 \mu Ci$  است که مقدار اشعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار اشعه دریافتی بدن از ۲ تا ۳ کلیشه رادیوگرافی سینه (Chest X Ray) می‌باشد. اسکن باید توسط تکنسین با تجربه، تجهیزات دقیق و با کمترین مقدار ماده رادیواکتیو انجام گردد.<sup>۸۹</sup>

#### 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 (بخصوص در ارتباط با غده اکتوپیک). امروزه استفاده از Color Doppler Ultrasonography (CDU) به‌عنوان اولین قدم تصویربرداری در بررسی اتیولوژیک بیماری توصیه می‌شود که از دقت بسیار بالایی برخوردار است.<sup>۱۰۸</sup>

#### اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید

آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید ( Anti-thyroglobulin، TSH receptor و Anti-thyroid peroxidase ) می‌توانند از جفت رد شده و از بدن مادر به جنین انتقال یابند<sup>۱۰۹</sup>. 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 برد<sup>۱۱۰</sup>. 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 Dysghormonogenesis وجود دارد، انجام شنوایی‌سنجی توصیه می‌شود. در صورت سابقه خانوادگی سندرم پندرد انجام آزمون شنوایی‌سنجی در سنین ۴ تا ۸ 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 (بخصوص مشکلات قلبی، کلیوی و دندان) دارند لذا توصیه می‌شود که این بیماران از این نظر مورد بررسی قرارگیرند. در بعضی از کودکان مبتلا ممکن است به مشاوره‌های دیگری نیاز باشد که بر حسب نیاز باید انجام گردند.

## درمان

هورمون تیروئید نقش بسیار مهمی در تمام مراحل تکاملی سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند. بسیاری از فرآیندهای نمو مغزی حتی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به‌طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید، حداقل، تا ۳ سالگی مورد نیاز است. به‌همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروئید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود.<sup>۱۱۱</sup>

بدین ترتیب شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می‌کند. شروع درمان تا حدود دو<sup>۱۱۲</sup> تا سه<sup>۱۱۳</sup> هفته پس از تولد ایده‌آل می‌باشد. اما مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که اگر درمان در هفته‌های اول تولد شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود.<sup>۱۱۴ و ۱۱۵</sup>

در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، باید در سریع‌ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند.<sup>۱۱۶</sup>

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 می‌باشد. هدف درمان عبارتست از<sup>۸۸</sup>:

✓ نرمال کردن غلظت سرمی T<sub>4</sub> در مدت ۲ هفته

✓ نرمال کردن غلظت سرمی TSH در مدت یک ماه

درمان انتخابی در بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، قرص لووتیروکسین است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد<sup>۱۱۶</sup>. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی‌شوند<sup>۸۸</sup>. گرچه بیشترین فرم فعال هورمون تیروئید T<sub>3</sub> است، اما بیشترین T<sub>3</sub> مورد استفاده مغز از تبدیل T<sub>4</sub> به T<sub>3</sub> (در مغز) بدست می‌آید، به همین دلیل استفاده از T<sub>3</sub> 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 می رود که در مدت ۲ هفته غلظت  $T_4$  به بیش از  $10 \mu\text{g/dl}$  افزایش یابد، اما غلظت TSH تا یک ماه پس از شروع درمان طبیعی خواهد شد<sup>۸۸</sup>.

### دوز لووتیروکسین

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین  $10-15 \mu\text{g/kg/day}$  است<sup>۱۱۶</sup>. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم  $T_4$  دارند (کمتر یا مساوی  $5 \mu\text{g/dl}$ )، با دوز  $50 \mu\text{g/day}$  شروع کرد<sup>۸۸</sup>. جدول شماره ۹ دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین را در سنین مختلف نشان می دهد.

عدم افزایش غلظت  $T_4$  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 ۹: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف |                                       |  |
|--|---------------------------------------|--|
| سن   | دوزاز قرص $L-T_4$ ( $\mu\text{g/d}$ ) | دوزاز قرص $L-T_4$ ( $\mu\text{g/kg/d}$ ) |
| ۰-۶ ماه  | ۳۷-۵۰                                 | ۱۰-۱۵                                    |
| ۶-۱۲ ماه   | ۵۰-۷۵                                 | ۶-۸                                      |
| ۱-۵ سال  | ۷۵-۱۰۰                                | ۵-۶                                      |

### تعدیل دوز لووتیروکسین

در اغلب نوزادان تحت درمان، با افزایش سن، دوز دارو افزایش می یابد. تعدیل دوز دارو باید به صورت جزئی (Minor Adjustment) انجام گیرد. بهترین راهنما برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی  $T_4$  و TSH نوزاد و یا شیرخوار مبتلا است. این امر با افزایش و یا کاهش  $12-13 \mu\text{g}$  به دوز روزانه میسر خواهد بود.

به دلیل این که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T<sub>4</sub> (یا در صورت امکان free T<sub>4</sub>) بعد از شروع درمان تا زمان نرمال شدن غلظت TSH و T<sub>4</sub> به طور مستمر، مطابق دستورالعمل کشوری، اندازه گیری 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 T<sub>4</sub> و یا Free T<sub>4</sub>، علایم بالینی و غلظت TSH تعدیل گردد. اما مهم ترین فاکتور تعدیل دوز قرص، غلظت T<sub>4</sub> است. در بعضی موارد علیرغم مناسب بودن غلظت T<sub>4</sub>، غلظت TSH به حد دلخواه نمی رسد، در این موارد توجه به غلظت T<sub>4</sub> اهمیت دارد.

تذکر: در بیمارانی که دارو را به درستی مصرف نمی کنند، ممکن است ۲-۳ روز قبل از آزمایش قرص لووتیروکسین را به مقدار زیاد مصرف نمایند که این امر منجر به غلظت سرمی بالای T<sub>4</sub> 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 دوزاژ 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 T<sub>4</sub> و یا Free T<sub>4</sub> 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 ۳ سال، ۰/۵-۲ mU/L است.<sup>۱۱۷</sup>

مطالعات نشان داده اند بیمارانی (با سن بیش از ۶ ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، ۴ بار و یا بیشتر آزمایش TSH بیش از ۵ mU/L داشته اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده اند.<sup>۱۱۷</sup>

### 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 ۳۰ دقیقه قبل از تغذیه به بیمار خورنده شود. مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با شیر مادر بلامانع است.
- ◆ قرص‌ها را می‌توان خرد کرده و در شیر مادر و یا آب حل نمود.
- ◆ حل کردن قرص و نگه‌داشتن آن برای روزهای دیگر اصلاً توصیه نمی‌شود.
- ◆ قرص‌های لووتیروکسین را نباید با شیرخشک‌های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن‌دار به شیرخوار خوراند، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.
- ◆ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف ترکیبات کلسیم‌دار حداقل ۴ ساعت فاصله داشته باشد.
- ◆ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف داروهای آهن‌دار ۱-۲ ساعت فاصله داشته باشد.
- ◆ در صورت استفراغ شیرخوار (در کمتر از نیم ساعت از مصرف دارو) می‌بایست مجدداً دارو به وی خورنده شود.

#### علامه 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 به وسیله اندازه‌گیری سطح سرمی TSH و free T<sub>4</sub> آن را مورد ارزیابی قرار داد.<sup>۱۱۸</sup>

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

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T<sub>4</sub>، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی‌یابد و بالا می‌ماند، که می‌تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می‌آید) رخ می‌دهد باشد.<sup>۱۱۹ و ۱۲۰</sup>

غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T<sub>4</sub> در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است.<sup>۱۱۹</sup> 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 به علاوه، 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  $T_4$  یا  $(Free T_4)$  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 تیروئیدی<sup>۱۲۱</sup> بخصوص مشکلات قلبی-عروقی<sup>۱۲۲</sup>، شنوایی<sup>۱۲۳</sup>، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)<sup>۱۲۴</sup>، گلوکوما<sup>۱۲۵</sup> 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:

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

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

### بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان

درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان، منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد<sup>۱۱۷-۱۱۵</sup>.

### اندازه گیری قد و وزن

در هر ویزیت باید کلیه شاخص‌های رشد و تکامل در بیمار چک شود و بخصوص قد و وزن اندازه گیری شده و در کارت مراقبت بیمار ثبت گردد. وجود هر گونه اختلال در شاخص‌ها باید به‌طور جدی پی‌گیری گردد.

### رادیوگرافی از زانو

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

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

در بعضی از بیماران در مدت درمان و احتمالا" با بررسی‌های اتیلوژیک گذرا و یا دائمی بودن بیماری ثابت شده و نیازی به این ارزیابی وجود ندارد، اما در بیمارانی که هنوز این تفکیک صورت نگرفته است، بعد از سه سالگی، می‌توان از دو روش زیر استفاده کرد<sup>۸۸</sup>:

۱. قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T<sub>4</sub> (و یا در صورت امکان Free T<sub>4</sub>) بعد از ۴ هفته
  - در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دائمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
  - در صورت طبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به 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).
۲. کاهش دوز قرص لووتیروکسین به نصف دوز مصرفی و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T<sub>4</sub> (و یا در صورت امکان Free T<sub>4</sub>) بعد از ۴ هفته
  - در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دائمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.

اگر غلظت TSH و T<sub>4</sub> (و یا در صورت امکان Free T<sub>4</sub>) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دایمی نیست و می توان دارو را قطع کرده و ۴ هفته بعد غلظت TSH و T<sub>4</sub> را اندازه گیری نمود.

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

در شیرخوارانی که با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تحت درمان قرار گرفته و سپس پزشک معالج درمان را در آنها قطع کرده است (بعد از ۳ سال درمان و یا کمتر)، باید آزمایشات هورمونی عملکرد تیروئید (T<sub>4</sub> و یا free T<sub>4</sub> و TSH) انجام شده و شیرخوار از نظر بروز مجدد علائم بیماری و روند پیشرفت رشد و نمو، به دقت، مورد ارزیابی قرارگیرد. ویژگیها بر اساس تقویم زمانی زیر توصیه می شود:

- ۴ هفته بعد از قطع دارو<sup>۱۲۶</sup>
- ۲-۳ ماه بعد از قطع دارو<sup>۱۲۶</sup>
- سالها بعد از قطع دارو

تذکر: غلظت سرمی TSH و T<sub>4</sub> (و یا در صورت امکان Free T<sub>4</sub>) اندازه گیری شود.

### پیش آگهی

همان طور 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<sup>۱۲۷، ۱۲۸</sup> 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 ۱-۲ 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 بود<sup>۱۲۹</sup>. این اتفاق در صورت شروع درمان با دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین و یا در بیمارانی که درمان با تأخیر شروع شده است، مشاهده می شود.

علیرغم این که در ۸۰٪ بیمارانی که در ۳ ماه اول تولد تحت درمان مناسب قرار می گیرند IQ از ۸۵ نمره بالاتر است، اما احتمال بروز اختلالات Psychomotor خفیفی در فعالیتهای حرکتی-تعادلی و حرکات ظریف، اختلال در یادگیری و همچنین اختلالات رفتاری وجود دارد<sup>۱۳۰</sup>.

هر چه درمان زودتر شروع شده و هر چه اهداف درمانی سریع تر محقق شوند، بیمار پیش آگهی 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 (یکسان‌سازی شده بر اساس سن، جنس و سطح اجتماعی) در ابتدای ۴ سالگی نشان داد که درمان موفق بوده است و هیچ‌کدام از بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی نشده‌اند<sup>۱۴</sup>.

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



تصویر شماره ۱۷: کودک سالم

## وظایف پزشک معالج

- ✓ تشخیص بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری و در اسرع وقت
- ✓ ویزیت منظم و مستمر بیماران بر اساس دستورالعمل کشوری و در مواردی که لازم است در فواصل زمانی کمتر

- ✓ آموزش والدین نوزاد بیمار
- ✓ بررسی رشد و تکامل شیرخوار در هر ویزیت
- ✓ تکمیل کارت مراقبت بیمار به دقت در هر ویزیت
- ✓ ارتباط با فوکل پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکل پوینت برنامه نیست)
- ✓ ارتباط مستمر با کارشناس برنامه
- ✓ همکاری در اجرای پروژه‌های تحقیقاتی
- ✓ همکاری و شرکت در برگزاری دوره‌های بازآموزی

## مسائل قانونی

- عدم انجام غربالگری نوزادان توسط والدین غیرقانونی نیست و انجام آن نیز هنوز اجباری نشده است، اما آموزش همگانی و مادران باردار باید به صورتی باشد که والدین به این امر مبادرت نمایند.
- مستندسازی اطلاعات زیر در ارتباط با تشخیص و درمان مبتلایان، برای پاسخگویی در صورت شکایت احتمالی والدین، ضرورت دارد:
- ◆ نگهداری نمونه‌های غربالگری (نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر) حداقل تا مدت ۳ سال در فریزر -۲۰ درجه
- ◆ کپی از گزارش رادیوگرافی از زانوهای نوزاد بیمار و ضبط در پرونده وی
- ◆ نگهداری فرم شماره ۴: مراقبت بیماران (حاوی کلیه اطلاعات مربوط به تشخیص، درمان بیماران و چگونگی کنترل متابولیک بیمار در مدت درمان) تا حداقل ۱۰ سال بعد از پایان درمان



## منابع:

- ۱) Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. ۲۰۰۷; ۱۶۱ (۸): ۷۶۷-۷۲.
- ۲) Kayton A. Newborn screening: a literature review. Neonatal Network. ۲۰۰۷; ۲۶ (۲): ۸۵-۹۵.
- ۳) Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. ۱۹۶۳; ۳۲: ۳۳۸-۳۴۳.
- ۴) Klein AH, Agustin AV, Foley TP Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet. ۱۹۷۴; ۲: ۷۷-۹.
- ۵) American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. ۲۰۰۷. Available from: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304).
- ۶) 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. ۲۰۰۳; ۲۹۰ (۱۹):۲۵۶۴-۲۵۷۲.
- ۷) Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SE. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. Pediatrics. ۲۰۱۰; ۱۲۵ (۲): pp. e۲۸۶-e۲۹۴.
- ۸) World Health Organization. Scientific Group on screening for inborn errors of metabolism, Screening for inborn errors of metabolism, WHO. Technical. Report Series ۴۰۱, Geneva; ۱۹۶۸: ۱-۵۷.
- ۹) Rastogi MV and LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases. ۲۰۱۰, ۵:۱۷doi:۱۰.۱۱۸۶/۱۷۵۰-۱۱۷۲-۵-۱۷Available from: <http://www.ojrd.com/content/5/1/17>
- ۱۰) Wilson JMG and Jungner F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers. ۱۹۶۸; No.۳۴: WHO. Geneva.

- ۱۱) Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* ۲۰۰۳; ۷۰:۶۲۵-۸.
  - ۱۲) Hashemipour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Hagighi S, et al. Pervallence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on ۲۰۰۰۰ neonates. *Horm Res* ۲۰۰۴; ۶۲(۲): ۷۹-۸۳.
  - ۱۳) Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Irn J Med Sci* ۱۹۹۲; ۱۷:۷۸-۸۰.
- ۱۴) علی محمدزاده خلیل. ارزیابی هزینه به فایده و اثربخشی اجرای برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران. پایان نامه دکترای تخصصی. ۱۳۸۹.
- ۱۵) 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.* ۱۹۹۷; ۱(۷): i-iv, ۱-۲۰۲.
  - ۱۶) 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.* ۲۰۰۰; ۳(۴): ۱۴۹-۱۴۹.
  - ۱۷) Laberge C. Cost-benefit evaluation of neonatal thyroid screening: The Quebec Experience ۱۹۷۳-۱۹۸۲. In: Dussault JH, Walker P, editors, *Congenital Hypothyroidism*. New York: Dekker; ۱۹۸۳. pp; ۲۰۹-۲۱۶.
  - ۱۸) Layde PE, Von Allmen SD, Oakely GP. Congenital hypothyroidism control programs, A cost-benefit analysis. *JAMA.* ۱۹۷۹; ۲۴(۱): ۲۲۹۰-۲۲۹۲.
  - ۱۹) 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.* ۱۹۹۱; ۱۴(۴): ۶۳۳-۶۳۹.
  - ۲۰) Delavari AR, Yarahmadi SH, Birjandi R, Mahdavi AR, Nourouzi Nejad A, Dini M. (۲۰۰۶). Cost-benefit Analysis of the Neonatal Screening program implementation for CH *Int J Endocrinol Metab*, vol.۴, pp.۸۴-۸۷.

- ۲۱) 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. ۲۰۱۱; ۶(۱۴): ۶۸۱-۶۹۷.
- ۲۲) International Atomic Energy Agency (IAEA). Screening of Newborn for Congenital Hypothyroidism: guidance for developing programs. ۲۰۰۵.
- ۲۳) Harris KB and Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Mol Genet Metab. ۲۰۰۷; ۹۱(۳): ۲۶۸-۲۷۷.
- ۲۴) 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 ۱۹۹۰-۲۰۰۰. J Pediatr Endocrinol. ۲۰۰۵; ۱۸(۵): ۴۵۳-۴۶۱.
- ۲۵) Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, ۱۹۷۹-۱۹۹۲. Am J Med Genet. ۱۹۹۷; ۷۱(۱): ۲۹-۳۲.
- ۲۶) Ordoorkhani A, Hedayati M, P Mirmiran P, Ainy E and Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand: an interim report on descriptive and etiologic findings, ۱۹۹۸-۲۰۰۱ Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism, ۲۰۰۴; ۶ (۲) :۱۰۷-۱۱۳.
- ۲۷) Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. Journal of Medical Screening. ۲۰۰۹; ۱۶: ۱۱-۱۶.
- ۲۸) LaFranchi. Thyroid Development and Physiology (Chapter ۵۶۴), Section ۲- Disorders of the thyroid gland, in Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders, Elsevier; ۲۰۰۷. p: ۲۳۱۶-۲۳۱۷.
- ۲۹) Delbert A and Fisher MD, Disorders of the thyroid in the newborn and infant, (chapter ۶). in Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. Third edition. Saunders, Elsevier; ۲۰۰۸; p: ۱۹۸-۲۱۱.
- ۳۰) Figure from National Academy of Hypothyroidism. ۲۰۰۹.

- ۳۱) Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid*. ۲۰۰۵; ۱۵: ۷۸۷-۷۹۸.
- ۳۲) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatric Drugs*. ۲۰۰۳; ۵(۳): ۱۴۱- ۱۴۹.
- ۳۳) Simpser T and Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. *J Clin Res Ped Endo*. ۲۰۱۰; ۲(۳): ۹۵-۹۹.
- ۳۴) 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*. ۱۹۹۴; ۷۹(۲): ۵۷۶-۵۸۱.
- ۳۵) 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*. ۱۹۹۹; ۸۴(۲): ۴۹۳-۴۹۸.
- ۳۶) Kasaltkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinaemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behavioral Physiol*. ۲۰۰۶; ۳۶(۶): ۶۱۹-۲۴.
- ۳۷) 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*. ۱۹۹۴; ۳۳۱(۲۶): ۱۷۳۹-۱۷۴۴.
- ۳۸) 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* ۲۰۰۵; ۱۴۷(۶): ۷۶۸-۷۷۴.
- ۳۹) Fisher DA. ۱۹۹۸. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinaemia of prematurity. *Clin Perinatal*. ۱۹۹۸; ۲۵(۴): ۹۹۹-۱۰۱۴, viii.
- ۴۰) Brown RS and Demmer LA: The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab*. ۲۰۰۲; ۸۷(۹): ۴۰۶۹-۴۰۷۱.

- ۴۱) Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* ۲۰۰۴; ۱۷(۹):۱۲۰۱-۹.
- ۴۲) Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen.* ۲۰۰۹; ۱۶(۱):۱۱-۶.
- ۴۳) 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.* ۲۰۰۱; ۸۶(۵): ۲۰۰۹-۲۰۱۴.
- ۴۴) Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-۲ associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* ۱۹۹۸; ۱۹(۴): ۳۹۹-۴۰۱.
- ۴۵) 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.* ۲۰۰۰; ۳۴۳(۶): ۴۴۱-۴۴۲.
- ۴۶) 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.* ۲۰۰۷; ۱۷(۹): ۸۶۹-۸۷۴.
- ۴۷) Ordookhani A, Padyab M, Goldasteh A, Mirmiran P, Richter J, Azizi F. Seasonal variation of neonatal transient hyperthyrotropinemia in Tehran province, ۱۹۹۸-۲۰۰۵. *Chronobiol Int.* ۲۰۱۰ Oct; ۲۷(۹-۱۰): ۱۸۵۴-۶۹.
- ۴۸) Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghghi S, Hosseini M, et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* ۲۰۰۷ Oct; ۲۸(۱۰): ۱۵۸۲-۶.
- ۴۹) Suzuki S, Shigematsu S, Inaba H, Takei M, Takeda T, Komatsu M. Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. *Endocrine.* ۲۰۱۱ Sep ۲۹

- ۵۰) Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisinik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *Eur J Endocrinol*. ۲۰۰۷; ۱۵۶(۵): ۵۱۱-۵۱۹.
- ۵۱) 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*. ۲۰۰۵; ۹۰(۶): ۳۳۵۰-۳۳۵۹.
- ۵۲) Olateju TO, Vanderpump MP: Thyroid Hormone Resistance. *Ann Clin Biochem*. ۲۰۰۶; ۴۳: ۴۳۱-۴۴۰.
- ۵۳) Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *RevEndocr MetabDisord*. ۲۰۰۰; ۱(۱-۲): ۱۰۹-۱۲۱.
- ۵۴) 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.* ۲۰۰۱; ۹۸ (۷): ۴۲۲۱-۴۲۲۶.
- ۵۵) Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. ۱۹۹۹; ۳۸(۲): ۱۱۳-۱۱۵.
- ۵۶) 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)*. ۲۰۰۵; ۶۲(۴): ۴۴۴-۴۴۸.
- ۵۷) Delange FM, Dunn JT. Iodine Insufficiency. In Braverman LE, Utiger RD (eds), *The Thyroid*, ۹<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. ۲۰۰۵; pp: ۲۶۴-۲۸۸.
- ۵۸) Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol*. ۲۰۰۴; ۲۴(۶): ۳۹۷-۳۹۹.
- ۵۹) 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*. ۱۹۹۵; ۱۲۷(۲): ۲۷۵-۲۷۷.

- ۶۰) Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab.* ۱۹۹۳; ۷۷(۴): ۱۰۰۵-۱۰۰۸.
- ۶۱) LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid.* ۱۹۹۹; ۹(۷): ۷۳۵-۷۴۰.
- ۶۲) 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.* ۲۰۱۰; ۱۲۵; S۵۴-S۶۳.
- ۶۳) 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.* ۱۹۹۷; ۱۳۱(۳): ۴۳۴-۴۳۹.
- ۶۴) Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type ۳ iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* ۲۰۰۰; ۳۴۳(۳): ۱۸۵-۱۸۹.
- ۶۵) Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor ۲ (DUOXA۲) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* ۲۰۰۸; ۹۳(۲): ۶۰۵-۶۱۰.
- ۶۶) Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res.* ۱۹۹۷; ۴۸(۲): ۵۱-۶۱.
- ۶۷) Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J.* ۱۹۹۱; ۶۷(۷۸۸): ۵۵۳-۵۵۶.
- ۶۸) 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 (۱۹۹۱-۱۹۹۸). *J Clin Endocrinol Metab.* ۲۰۰۲; ۸۷(۲): ۵۵۷-۵۶۲.

- ۶۹) Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (۱۹۸۲-۱۹۹۳): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. ۱۹۹۸; ۴۸(۲): ۲۰۱-۲۰۷.
- ۷۰) 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*. ۲۰۰۹; ۱۵۴(۲): ۲۶۳-۲۶۶.
- ۷۱) 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*. ۲۰۱۰; ۱۰(۵): ۴۴۰-۴۴۵.
- ۷۲) 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 (۱۹۹۷-۲۰۰۳). *European Journal of Endocrinology*. ۲۰۰۵; ۱۵۳: ۷۶۵-۷۷۳.
- ۷۳) Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid*. ۲۰۰۸; ۱۸(۱): ۶۷-۷۶.
- ۷۴) 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*. ۲۰۰۵; ۹۰(۱۲): ۶۳۶۱-۶۳۶۳.
- ۷۵) Ordoorkhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest*. ۲۰۰۸; ۳۱(۱): ۲۹-۳۴.
- ۷۶) Dussault GH and Fisher DA. Thyroid Function in Mothers. *Obstetrics & Gynecology*. ۱۹۹۹; ۹۳ (۱): ۱۵-۲۰.
- ۷۷) Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced Thyroid disorders. *Drug Safety*. ۱۹۹۵; ۱۳: ۴۶-۵۵.



- ۷۸) 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, ۱۹۹۰-۱۹۹۸. *Teratology*. ۲۰۰۰; ۶۲(۱): ۳۶-۴۱.
- ۷۹) Kişlal F, Cetinkaya S, Dilmen U, Yaşar H, Teziç T. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T<sub>4</sub> levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*. ۲۰۱۰; ۵۲(۵): ۷۶۲-۸.
- ۸۰) Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. ۲۰۰۲; ۲۹ (Suppl ۲):S۴۰۴-S۴۱۶.
- ۸۱) 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*. ۲۰۰۹; ۱۲(۱۲): ۲۲۷۹-۲۲۸۴.
- ۸۲) Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. ۲۰۰۰; ۱۰(۱۰): ۸۷۱-۸۸۷.
- ۸۳) 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, ۲۰۰۷.
- ۸۴) Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacological Reviews*. ۱۹۹۸; ۵۰ (۱): ۸۹-۱۰۵.
- ۸۵) 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*. ۲۰۰۶; ۹۱(۷): ۲۷۲۱-۲۷۲۴.
- ۸۶) 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*. ۲۰۰۷; ۶۸(۵): ۹۷۲-۹۷۶.
- ۸۷) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. ۲۰۰۵; ۴۲(۵): ۳۷۹-۸۹.

- ۸۸) Rose SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism . Pediatrics. Official journal of the American Academy of Pediatrics. ۲۰۰۶; ۲۲۸۹-۲۳۰۳.
- ۸۹) Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Grueters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropenemia: normal thyroid function and physical development at ages of ۶-۱۴ years. J Clin Endocrinol Metabol. ۱۹۹۶; ۸۱(۴): ۱۵۶۳-۱۵۶۷.
- ۹۰) Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hyperthyrotropinemia. J Pediatr Endocrinol Metab. ۲۰۰۳; ۱۶:۳۷۵-۳۷۸.
- ۹۱) 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 ۲۴ hours of postnatal life. J Clin Endocrinol Metab. ۲۰۰۴; ۸۹: ۲۸۲۴-۲۸۳۱.
- ۹۲) van Wassenaer, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. Pediatric Research. ۱۹۹۷; ۴۲: ۶۰۴-۶۰۹.
- ۹۳) Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of ۹۱۹ infants born before ۲۹ weeks' gestation. Am J Public Health. ۱۹۹۷; ۸۷ (۱۰): ۱۶۹۳-۱۶۹۷.
- ۹۴) 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. ۲۰۰۴; ۱۴: ۴۳۵-۴۴۲.
- ۹۵) 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 ۱۹۹۶; ۳۳۴: ۸۲۱-۸۲۷.
- ۹۶) Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at ۸ year follow-up. BMJ. ۱۹۹۶; ۳۱۲: ۱۱۳۲-۱۱۳۳.
- ۹۷) den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age ۵ and ۹ years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. Pediatr Res. ۱۹۹۶; ۳۹: ۱۴۲-۱۴۵.

- ۹۸) 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*. ۲۰۱۰ Nov ۵. doi: ۱۰.۱۱۱۱/j.۱۴۴۲-۲۰۰X.۲۰۱۰.۰۳۲۸۷.
- ۹۹) Osborn DA, Hunt R, Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia, *Cochrane Database of Systematic Reviews* ۲۰۰۷, Issue ۱. Art. No.: CD۰۰۵۹۴۵. DOI: ۱۰.۱۰۰۲/۱۴۶۵۱۸۵۸.CD۰۰۵۹۴۵.pub۲.
- ۱۰۰) 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*. ۲۰۰۲; ۹۱: ۱۷۲-۱۷۷.
- ۱۰۱) 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*. ۲۰۰۲; ۸۷: ۳۲۰۹-۳۲۱۴.
- ۱۰۲) Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr*. ۲۰۰۳; ۹۲: ۳۳۹-۳۴۵.
- ۱۰۳) 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 ۲۰-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics*. ۱۹۹۸; ۱۳۲(۱): ۷۰-۷۴.
- ۱۰۴) Larson C, Hermos R, Delancy A, Dalcy D, Mitchcil M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. ۲۰۰۳; ۱۴۳: ۵۸۷-۵۹۱.
- ۱۰۵) Zoeller TR, Dowling AL, Herzing CT, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid hormone, brain development and the environment. *Environ Health Perspec*. ۲۰۰۲; ۱۱۰ (suppl ۳): ۳۵۵-۳۶۱.
- ۱۰۶) 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*, ۲۰۱۰; ۷۲ (۲): ۲۶۴-۲۷۱.

- ۱۰۷) Corvillain B, van Sande J, Dumont JE, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. Clin Endocrinol . ۲۰۰۱; ۵۵(۲): ۱۴۳-۱۵۸.
- ۱۰۸) 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. ۲۰۰۳; ۸۸: ۵۱۴۵-۵۱۴۹.
- ۱۰۹) 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. ۲۰۱۰; ۳۰(۷): ۶۷۵-۶۷۸.
- ۱۱۰) 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). ۱۹۸۳; ۱۰۴(۱): ۲۷-۳۴.
- ۱۱۱) Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Introduction to the newborn screening fact sheets. Pediatrics. ۲۰۰۶; ۱۱۸(۳): ۱۳۰۴-۱۲.
- ۱۱۲) Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. Indian J Pediatr. ۲۰۰۸; ۷۵(۴): ۳۶۳-۳۶۷.
- ۱۱۳) Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE: Earlier onset of treatment or increment in LT<sub>4</sub> dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at ۷ years? Horm Res. ۲۰۰۴; ۶۱(۵): ۲۲۸-۲۳۳.
- ۱۱۴) Sutan-Assin M. Developmental and behavioral disorders in children with congenital hypothyroidism .Paediatr Indones. ۱۹۹۰; ۳۰(۳-۴): ۱۲۵-۱۳۲.
- ۱۱۵) Germak JA, Foley TP Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. J Pediatr. ۱۹۹۰; ۱۱۷(۲ Pt ۱): ۲۱۱-۲۱۹.
- ۱۱۶) 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. ۲۰۰۳; ۱۱۱: ۱۰۵۵-۱۰۶۰.
- ۱۱۷) 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. ۲۰۰۲; ۱۲(۱):۴۵-۵۲.

- ۱۱۸) 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*. ۲۰۰۳; ۱۳(۱): ۳-۱۲۶.
- ۱۱۹) Harada S. Care continuity for patients with congenital hypothyroidism during transition from childhood to adulthood. *Nippon Rinsho*. ۲۰۱۰; ۶۸(۱): ۱۲۷-۱۳۰.
- ۱۲۰) 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*. ۲۰۰۰; ۸۵(۸): ۲۷۲۲-۲۷۲۷.
- ۱۲۱) 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*. ۲۰۰۹; ۱۹(۸): ۸۶۹-۸۷۹.
- ۱۲۲) 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*. ۲۰۱۰; Volume ۲۰۱۰, Article ID ۹۴۰۹۸۰, ۵ pagedoi: ۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۰/۹۴۰۹۸۰.
- ۱۲۳) Parazzini M, Ravazzani P, Medagliani S, Weber G, Fornara C, Tognola G, Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hear Res*. ۲۰۰۲; ۱۶۶(۱-۲): ۱۳۶-۱۴۲.
- ۱۲۴) 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*. ۲۰۱۰; ۱۳۷(۵): ۵۸۴.e۱-۹; discussion ۵۸۴-۵۸۵.
- ۱۲۵) 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*. ۲۰۰۳ Oct ۱۵; ۱۲۲A(۳): ۲۶۹-۷۳
- ۱۲۶) 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*. ۲۰۰۷; ۳۶(۵): ۴۹۳-۴۹۷.

- ۱۲۷) Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettiero T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Eur J Endocrinol. ۲۰۰۱; ۱۴۵: ۳۷۷-۳۸۳.
- ۱۲۸) Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. ۲۰۱۱; ۹۶(۴): ۳۷۴-۳۷۹.
- ۱۲۹) 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. ۲۰۰۰; ۱۳: ۱۹۱-۱۹۴.
- ۱۳۰) Chou YU, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early treated congenital hypothyroidism. J Child Neurol. ۲۰۰۲; ۱۷: ۵۱۰-۵۱۴.

## پیوست‌ها

### خودآزمایی

۱- نوزادی ۲۰ روزه فول ترم با آزمایش سرمی  $TSH = 70$  مراجعه نموده است: تشخیص و اقدام بعدی چیست؟

الف: نوزاد بیمار نیست.

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

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

د: علت افزایش TSH در این نوزاد فیزیولوژیک است.

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

الف: غلظت‌های باید در محدود طبیعی کیت آزمایشگاهی 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.

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

بیش از ۵ داشته است. پیش‌آگهی در این بیمار چگونه است؟

الف: غلظت سرمی TSH در پیش‌آگهی تاثیر ندارد.

ب: خوب

ج: در پیش‌آگهی این بیمار، غلظت سرمی  $T4$  از غلظت سرمی TSH مهم‌تر است.

د: بد



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

غلظت  $T_4$  نیازی به درمان وجود ندارد. نظر شما چیست و چه اقدامی را ضروری می‌دانید؟

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

ب: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود  $TSH$  بیش از ۱۰، درمان شروع شود.

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

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

۵- نوزادی ۱۴ روزه با وزن ۱۳۰۰ گرم  $T_4 = 4 \text{ ug/dl}$  و  $TSH = 8 \text{ mU/L}$  با توجه به  $T_4$  پائین و  $TSH$  بالا پزشک معالج

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

الف: نوزاد بیمار بوده و نیاز به درمان دارد.

ب: با توجه به وزن نوزاد غلظت  $T_4$  طبیعی است و برای درمان نیز  $TSH$  بالای ۱۰ لازم است. تکرار آزمایشات در هفته های

۶ و ۱۰ تولد لازم است.

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

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروئید انجام داد.

۶- شیرخوار ۱/۵ ماهه‌ای با وزن و قد طبیعی به شما مراجعه کرده تا به حال دو بار آزمایشات تیروئید انجام داده و نتایج

به ترتیب  $TSH = 3 \text{ mU/L}$ ,  $T_4 = 5 \text{ ug/dl}$  و  $T_4 = 3 \text{ ug/dl}$ ,  $TSH = 1 \text{ mU/L}$  گزارش شده است. نظر شما در مورد

تشخیص و درمان وی چیست؟

الف: باید آزمایشات  $T_4$  و  $TSH$  مجدداً تکرار شوند.

ب: باید آزمایشات  $T_4$  Free و  $T_4$ RU انجام شده و در صورت طبیعی بودن، نوزاد مبتلا به کاهش  $TBG$  است و درمان

جایگزینی با لووتیروکسین لازم نیست.

ج: باید سریعاً درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شود.

د: هرگونه کمبود غلظت  $T_4$ ، بدون در نظر گرفتن غلظت  $TSH$ ، قبل از سن ۳ ماهگی نیاز به درمان دارد.

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

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

الف: باید دوز داروهای ضد تشنج را افزایش داد.

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

ج: درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین مورد نیاز است.

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

۸- کودکی از سن ۲۸ روزگی با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان بود. در سن ۳ سالگی درمان قطع شد. ۶

هفته بعد از قطع درمان  $T_4=8.5$  و  $TSH=8$  دارد. اقدام بعدی شما چیست؟

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

ب: بدون فوت وقت درمان شروع شود.

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

د: آزمایشات باید چندین بار به فاصله هر ۲ ماه تکرار شوند و در صورت کاهش  $T_4$  و یا افزایش TSH درمان مجدداً شروع

شود.

۹- مادری به علت ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان است. غلظت سرمی TSH در نوزاد ۹ روزه وی برابر با ۱۵

μU/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 ۲-۳ تکرار کرد اگر غلظت بالا بود درمان لازم است.

ج: همه نوزادانی که مادرانشان لووتیروکسین مصرف می‌کنند نیاز به مصرف دارو لووتیروکسین (حداقل تا ۳ ماهگی) دارند.

د: بدلیل عبور آنتی‌بادی‌های ضدتیروئیدی مادری از جفت و وارد شدن آنها به بدن جنین و طول عمر کوتاه این آنتی‌بادی‌ها،

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

۱۰- کدام عبارت زیر نادرست است؟

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

ب: بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در پسران شایع‌تر است.

ج: عقب‌ماندگی 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 شایع‌تر از اروپا است.

## پاسخنامه

پاسخهای درست خودآزمایی‌ها

ج (۱)

ب (۲)

د (۳)

ب (۴)

ب (۵)

ب (۶)

د (۷)

د (۸)

ب (۹)

ب (۱۰)

### 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   |  |
|---|--|
| اقدام   | آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> </ul>  | <p>غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH</p>              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایشات سرمی ۲-۳ بار (به فاصله هر ۲-۴ هفته) تکرار شده و اگر غلظت T<sub>4</sub> طبیعی و TSH بالاتراز طبیعی بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> <li>در نوزادان نارس و یا بیمار غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی) انجام شود. در صورت غیرطبیعی بودن، آزمایشات تایید تشخیص وریدی و اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> </ul> | <p>غلظت طبیعی T<sub>4</sub> و غلظت بالای TSH</p>           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ بود درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</li> <li>در ادامه درمان اگر نیاز به استفاده قرص لووتیروکسین نبود، درمان قطع گردد.</li> <li>در صورت عدم شروع درمان، بهتر است تا مدتی (حدود ۳ ماه)، بیمار تحت نظر باشد.</li> </ul>   | <p>غلظت سرمی TSH برابر با ۶-۱۰ mU/L بعد از سن یک ماهگی</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>آزمایشات سرمی Free T<sub>4</sub>، T<sub>4</sub> و TSH تکرار شوند.</li> <li>بررسی علل غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت طبیعی TSH در نوزادان (می‌تواند از علایم ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید مرکزی و یا نارس بودن باشد).</li> <li>انجام آزمایشات سرمی Free T<sub>4</sub>، T<sub>4</sub> و TSH، در صورت طبیعی بودن غلظت Free T<sub>4</sub> و بالا بودن T<sub>3</sub>RU کمبود TBG وجود دارد و درمان نیاز نیست.</li> </ul>   | <p>غلظت کم T<sub>4</sub> و غلظت طبیعی TSH</p>              |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| <p>• آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ بود (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T<sub>4</sub>) درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.</p> | <p>افزایش گذرای TSH</p> |
|--|-------------------------|

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

