

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

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

مقدمه:

پیشرفت های علم پزشکی و بویژه علم ژنتیک در سال های اخیر، امکانات متعددی را در زمینه شناسایی علل و مداخله های بموقع جهت پیشگیری از عوارض مختلف بیماری های غیرواگیر بویژه بیماری های غدد و متابولیک در نوزادان بوجود آورده است

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم قابل پیشگیری عقب افتادگی ذهنی در نوزادان است. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در اواسط دوران زندگی جنینی شروع به فعالیت کرده و تا زمان تولد ترم تکامل می یابد. در صورت وجود کم کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگانهای مهم از جمله سیستم عصبی مرکزی و اسکلتی ایجاد می شود. اما اغلب نوزادان در بدو تولد کاملاً طبیعی بنظر می رسند. بدلیل این که حدود ۱/۳ تیروکسین (T4) مادری از طریق بند ناف به جنین انتقال یافته و از بروز علائم بالینی بارز بیماری در جنین جلوگیری می کند.

تا قبل از شروع برنامه های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری بدلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه های در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت می گیرد و این موضوع با از دست دادن ضریب هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه می باشد.

اولین برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت بزرگ در سال ۱۹۷۴ در Quebec کانادا و پیتزبورگ انجام شد. تا سال ۱۹۹۹ میلادی، برنامه های غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان بیش از ۱۵۰ میلیون نوزاد را مورد آزمون قرار داده اند و حدود ۴۲۰۰۰ نوزاد هیپوتیروئید شناسایی شده است. در حال حاضر تقریباً تمامی کشورهای صنعتی جهان برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را بطور سیستمیک انجام می دهند.

کشورهای در حال توسعه نیز بتدریج غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را در مقیاس های مختلف انجام می دهند. انجام غربالگری نوزادان در هر جامعه ای، علاوه بر شناسایی زودرس نوزادان مبتلا کم کاری و درمان سریع و جلوگیری از بروز عوارض و کاهش آلام خانواده ها، موجب بدست آوردن اطلاعات مهمی در زمینه های اپیدمیولوژی و فیزیوپاتولوژی این بیماری در آن جامعه می شود.

با توجه به پژوهشهای انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، میانگین بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در کشور ۱/۱۰۰۰ تخمین زده شد. شیوع بالای بیماری در کشور و عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع که جز با غربالگری بیماری قابل پیشگیری نمی باشد، مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را برآن داشت تا برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را در سطح ملی برنامه ریزی نمایند. در سال های اخیر، مداخله در هر سه سطح پیشگیری (اولیه، ثانویه و ثالثیه) از بیماری های غیرواگیر جزو اولویت های بهداشتی کشور قرار گرفته است. بدین ترتیب، امید آن میرود که با انجام این برنامه غربالگری در کشور، زیرساخت مناسبی جهت بررسی، شناسایی و درمان هیپوتیروئیدی نوزادان و بدنبال آن برای سایر بیماریهای متابولیک نوزادان ایجاد گردد.

## علت پیشگیری و غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان:

۱. میزان بروز بیماری ۱ در ۴۰۰۰-۳۰۰۰ تولد است که حاکی از میزان بروز بالای بیماری در جهان می باشد.
۲. به دلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه های هیپوتیروئیدی نوزادان در اوایل دوران شیرخوارگی و نوزادی، در اغلب موارد تشخیص بیماری با تأخیر صورت می گیرد.
۳. شناسایی و درمان با تأخیر بیماری با عوارض جبران ناپذیر مغزی بویژه کاهش شدید ضریب هوشی در مبتلایان همراه است.
۴. در صورت شناسایی و درمان بموقع بیماری، که در برنامه های غربالگری کاملاً ممکن است، از عوارض بیماری پیشگیری بعمل می آید.
۵. آزمون های غربالگری در دسترس می باشند و از حساسیت و اختصاصیت بالایی برخوردار هستند.
۶. درمان بیماری براحتی امکان پذیر است و نیاز به اقدامات بیمارستانی و پر هزینه ندارد. درمان هیپوتیروئیدی نوزادان در صورتی که بموقع آغاز شود، کاملاً موثر است.
۷. مطالعات گسترده نشان می دهند که غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، ایمن، موثر، و سودمند است. نسبت هزینه به سود این برنامه از ۷ تا ۱۱ به ۱ در جهان و ۷/۸ به ۱ در کشور است.

## اهمیت موضوع

### اپیدمیولوژی هیپوتیروئیدی نوزادان در جهان

بطور کلی، میزان بروز بیماری در جهان ۱ در هر ۴۰۰۰-۳۰۰۰ تولد زنده برآورد شده است. جدول ۱- میزان بروز کم کاری مادرزادی در کشورهای مختلف را نشان می دهد که در مقایسه با بروز تخمینی در ایران بسیار متفاوت بنظر می رسد. بطور کلی، این میزان در کشورهای آسیایی در مقایسه با کشورهای آمریکایی و اروپایی بیشتر است که نشان می دهد تفاوت های خاصی بین کشورهای آسیایی و غیر آسیایی وجود دارد، از این جمله می توان از:

۱. وجود هم خونی (Consanguinity) بیشتر، که در افراد یک قوم یا نژاد خاص وجود دارد.
۲. وجود کمبود ید در منطقه که شانس بروز کم کاری تیروئید بخصوص نوع گذرای آن افزایش می دهد.
۳. احتمالاً تغییرات خاص ژنتیکی که در افراد ساکن آسیا وجود دارد.

### هزینه های اقتصادی

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان یکی از برنامه های طب پیشگیری است که نسبت سود به هزینه در آن مثبت می باشد. اکثر نسبت های محاسبه شده سود به هزینه بر اساس بار مالی وارده بر جامعه جهت مراقبت از کودکان عقب مانده ذهنی برآورد شده اند. علیرغم این که در تمامی این مطالعات فوائد غیرقابل اندازه گیری (Non-measurable) کیفیت بهتر زندگی در کودک شناسایی و درمان شده و اثر مثبت آن بر ابعاد مختلف زندگی خانواده در نظر گرفته نشده است، با این وجود، مطالعات نشان داده اند که با انجام غربالگری از هدر رفتن مقادیر هنگفتی از ذخائر ارزی جلوگیری بعمل خواهد آمد. برآورد هزینه در برنامه های غربالگری مشابه یکدیگر و تقریباً بین ۰/۷۰ تا ۱/۶۰ دلار به ازای غربالگری هر نوزاد می باشد.

در سال ۱۹۷۷، دیوان محاسبات فدرال ایالات متحده آمریکا (Federal General Accounting Office) هزینه مراقبت های پزشکی و موسساتی یک نوزاد هیپوتیروئید درمان نشده را در طول عمر وی برابر با ۳۳۰.۰۰۰ دلار برآورد نموده است. بر طبق گزارش دفتر بررسی فناوری ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۸۸ به ازاء هر نوزاد هیپوتیروئید شناسایی شده ۹۳.۰۰۰ دلار ارز ذخیره خواهد شد و گزارش سال ۱۹۹۵ همین دفتر نشان داده است که نسبت سود به هزینه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در مقایسه با عدم انجام آن ۱۰ به ۱ می باشد. هزینه متوسط برای تعدادی از مراحل اجرایی برنامه های غربالگری در ایالات متحده با مقادیر جمع آوری نمونه برابر با ۶ دلار، انجام هر آزمون آزمایشگاهی برابر با ۱/۵ دلار و غربالگری هر نمونه بین ۴-۸ دلار در نظر گرفته شده است. مقادیر مذکور برای هر برنامه غربالگری می تواند متفاوت و در برخی کشورهای در حال توسعه کمتر از هزینه های اشاره شده باشد. نسبت سود به هزینه در برخی مطالعات دیگر در کشورهای توسعه یافته از ۱۱-۷ به ۱ متفاوت بوده است.

براساس گزارش کشور برزیل در ارتباط با برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در کشورهای در حال توسعه، حتی جوامعی که سوء تغذیه و بیماری های عفونی علل عمده مرگ و میر هستند، هزینه غربالگری نوزادان در عمل تفاوت معنی داری با سایر هزینه های بهداشتی نداشته است و شاخص های پیشگیری از عوارض جانبی آن براحتی قابل دستیابی است.

برآورد تخمین زده شده توسط دفتر غیرواگیر مرکز مدیریت بیماری ها و گروه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای نسبت سود به هزینه در اجرای ۲۰ ساله برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان مشابه با مطالعات غربی و حدود ۷/۸ به ۱ بوده است.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک



جدول ۱: میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان در کشورهای مختلف جهان

نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری
آسیا		آفریقا		اقیانوسیه		آمریکا			
ام. عربی	۱/۱۵۶۸	آلمان	۱/۴۰۰۰	اتیوپی *		آرژانتین	۱/۳۳۳۱	استرالیا	۱/۳۳۳۱
رژیم اشغالگر	۱/۳۱۵۲	اتریش	۱/۴۷۲۴			ام. آمریکا	۱/۳۵۴۱	استرالیا- ویکتوریا	۱/۳۵۴۱
تایلند	۱/۳۰۰۰	اسپانیا	۱/۳۲۱۶			برزیل	۱/۴۴۹۶	زلاندنو	۱/۴۴۹۶
تایوان	۱/۵۷۸۸	استونی	۱/۲۳۰۰			شیلی			
ترکیه	۱/۲۹۴۳	اسلوانی	۱/۶۸۷۴			کاستاریکا			
چین	۱/۳۲۰۰	ایتالیا	۱/۳۱۰۰			کانادا			
ژاپن	۱/۵۹۰۰	بریتانیا	۱/۳۳۹۸			کلمبیا			
سنگاپور	۱/۳۰۰۰	بلژیک	۱/۳۷۵۰			کوبا			
عربستان	۱/۴۰۰۰	پرتغال	۱/۳۱۳۹			مکزیک			
عمان	۱/۲۲۰۰	چکسلواکی	۱/۶۰۳۷						
قبرس	۱/۲۱۰۰	دانمارک	۱/۳۷۷۷						
کره جنوبی	۱/۳۹۰۰	سوئیس	۱/۴۰۰۰						
کویت	۱/۳۴۷۶	فرانسه	۱/۴۱۳۲						
هند		فنلاند	۱/۳۹۶۹						
هنگ کنک	۱/۳۳۰۰	لهستان	۱/۸۰۰۰						
		لیتوانی	۱/۶۴۵۰						
		مجارستان	۱/۵۴۱۰						
		نروژ	۱/۳۰۶۹						
		ویلز (UK)	۱/۳۲۷۹						
		هلند	۱/۳۷۲۳						
		یونان	۱/۳۳۱۴						

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

\* در مطالعه ای که در ایتوبی انجام شد، طی برنامه غربالگری پایلوت، ۳/۶٪ هیپوتیروئیدی گذرا دیده شد، اما هیچ موردی از هیپوتیروئیدی پایدار تشخیص داده نشد.

**تذکر:** مطالعات متعدد در قاره افریقا نشان می دهد که در اغلب کشورها کمبود ید و کریتینسم شیوع بالایی دارد، که می تواند حاکی از شیوع بالای کم کاری مادرزادی در این قاره باشد.

## اقدامات انجام شده برای حل مشکل کم کاری مادرزادی تیروئید

### عملکرد سازمان جهانی بهداشت

در سال ۱۹۹۱ سازمان جهانی بهداشت اقدام به انتشار کتابچه ای نمود که هدف آن ارائه دستورالعمل کلی برای اجرای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید بویژه در کشورهای در حال توسعه بود. در این دستورالعمل علاوه بر ارائه اصول کلی اجرای یک برنامه عملی غربالگری نوزادان بویژه به این موضوع اشاره شده است که در هر کشور برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید باید بر اساس شرایط خاص آن منطقه طراحی گردد و پیروی از یک الگوی ثابت که در بسیاری از کشورهای توسعه یافته بکار برده می شود نه تنها نیاز نیست، بلکه عدم توجه به شرایط محلی منطقه و طراحی نامتناسب با امکانات موجود می تواند برنامه غربالگری را با چالش های بزرگی روبرو نماید.

برنامه های غربالگری در کشورهای مختلف می تواند بر اساس علل زیر متفاوت باشد:

- محل نمونه گیری (بند ناف یا کاپیلری پاشنه پا)
- زمان نمونه گیری (بدو تولد، ۳-۵ روز بعد از تولد و یا کمی دیرتر)
- نوع آزمون اولیه (T4, TSH, و یا هر دو)
- ویژگی های فراخوان مثل Cut off point، دقت و حساسیت آزمون اولیه و ...

### عملکرد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در جمهوری اسلامی

وزارت بهداشت با حمایت مالی از پروژه های پژوهشی در چند دانشگاه علوم پزشکی، زمینه علمی لازم برای طراحی و اجرای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید را در کل کشور فراهم نمود. سپس کارشناسان اداره غدد و متابولیک، با استفاده از اطلاعات بدست آمده و با توجه به امکانات موجود در مملکت، مبادرت به طراحی پیش نویس اولیه برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نمودند. پس از آن طی نشستهای متعدد علمی، برنامه کشوری به تدوین نهائی رسید و به صورت پایلوت در استانهای اصفهان، بوشهر و شیراز به اجرا درآمد.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

در تیر ماه ۱۳۸۴، نتایج پایلوت جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در مرداد ۱۳۸۴، برنامه کشوری مورد بازنگری قرار گرفته و در شهریور ۱۳۸۴ برای اجرا در کل کشور ابلاغ گردید.

## کم کاری مادرزادی تیروئید

### تعریف:

کم کاری تیروئید نتیجه کاهش در سنتز هورمون تیروئید و یا نقصان فعالیت گیرنده های هورمون تیروئید است. شایعترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید اختلال در تکامل کامل یا نسبی غده تیروئید، یا اختلال در جایگزینی نامناسب تیروئید در دوران جنینی (Entopic Gland) است. اتیولوژیهای دیگر از جمله: استفاده زن باردار از بعضی از داروها مثل داروهای ضد تیروئید، داروهای حاوی مقادیر زیاد ید و اختلالات ارثی منجر به عدم توانایی در ساخت هورمون تیروئید نیز می توانند وجود داشته باشند.

هیپوتیروئیدی در اطفال به دو صورت مادرزادی و اکتسابی وجود دارد. ترم کم کاری مادرزادی تیروئید برای مواردی از کم کاری تیروئید بکار می رود که قبل از و یا در زمان تولد وجود داشته باشد و می تواند به صورت اسپورادیک و یا فامیلیال و با یا بدون گواتر دیده شود.

در موارد کمبود هورمون تیروئید شدید، معمولاً علائم در هفته اول تا دوم تولد بروز می کنند. اما در مواردی که کمبود هورمون خفیف تر است ممکن است علائم تا ماهها بعد از تولد دیده نشود. کمبود هورمون تیروئید در شیرخوار باعث عقب افتادگی ذهنی می شود، مگر اینکه تشخیص و درمان مناسب در اوایل زندگی نوزاد شروع شود.



## تقسیم بندی کم کاری مادرزادی تیروئید بر اساس اتیولوژی

جدول-۲ علل کم کاری مادرزادی تیروئید را نشان می دهد

جدول-۲: تقسیم بندی کم کاری مادرزادی تیروئید بر اساس اتیولوژی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• کم کاری مرکزی (هیپوفیزی)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ موتاسیونهای Pit-1                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ کمبود TSH، هورمون رشد و پرولاکتین</li> </ul> </li> <li>○ موتاسیونهای Prop-1                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ کمبود TSH، هورمون رشد، پرولاکتین، LH، FSH با و یا بدون ACTH</li> </ul> </li> <li>○ کمبود TRH (Thyrotropin- releasing hormone)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ایزوله ؟</li> <li>▪ کمبودهای چندگانه هیپوتالاموسی (مثل: کرانیو فارنژیوم)</li> </ul> </li> <li>○ عدم پاسخ دهی به TRH                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیونهای گیرنده TRH</li> </ul> </li> <li>○ کمبود TSH (Thyrotropin)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیونهای زنجیره <math>\beta</math></li> <li>▪ کمبودهای چندگانه هیپوفیزی</li> </ul> </li> <li>○ عدم پاسخ دهی به TSH                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیون <math>GS\alpha</math> (مثل: پسودو هیپوپاراتیروئیدیسم نوع IA)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• کم کاری اولیه                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ اختلال در تکامل غده تیروئید                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aplasia</li> <li>▪ Ectopia (Dysgenesis)</li> </ul> </li> <li>○ اختلال در سنتز هورمون تیروئید                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ موتاسیون های آنزیم تیروئید اکسیداز (هموزیگوت-دائمی، هتروزیگوت-گذرا)</li> <li>▪ اختلال در نقل و انتقال ید</li> <li>▪ اختلال در تیروئید پراکسیداز</li> <li>▪ اختلال در Deiodination</li> </ul> </li> <li>○ کمبود ید (گواتر اندمیک)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ آنتی بادی های مادری</li> <li>▪ آنتی بادیهای مهار کننده گیرنده TSH (TRA-ab)</li> </ul> </li> <li>○ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ترکیبات ید دار، ید رادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

## عوامل مساعد کننده

عوامل متعددی در بروز هیپوتیروئیدی نوزادان (گذرا و دائمی) نقش دارند.

## عوامل مساعد کننده هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان

علیرغم تلاش های بین المللی در رفع این مشکل، هنوز حدود یک بلیون نفر در جهان از کمبود ید و عوارض آن رنج می برند. در مناطقی که کمبود ید شدید است، هیپوتیروئیدی نوزادان آندمیک می باشد (کرتینسم آندمیک) و با عقب ماندگی ذهنی، قد کوتاه، ناشنوایی- لالی و اختلالات نورولوژیک همراه است.

کمبود ید شایعترین علت کم کاری مادرزادی گذرا بوده و بر میزان بروز بیماری تأثیرگذار است بطوری که می تواند این میزان را تا حدود ۱ مورد در هر ۱۰ تولد افزایش دهد.

نوزادان نارس نسبت به اثرات مهارکننده ازدیاد ید و ایجاد هیپوتیروئیدی گذرا حساس تر می باشند.

از طرف دیگر، ازدیاد ید نیز از علل کم کاری مادرزادی تیروئید گذرای است. بطور کلی، نوزادان ممکن است بطور مستقیم یا غیر مستقیم در معرض ید زیاد قرار گیرند. مصرف موضعی از بتادین (بر روی پوست یا مخاط) در نوزادان و یا مادران در دوران پری ناتال، استفاده از ماده حاجب، که حاوی مقادیر زیاد ید هستند، و یا استفاده از داروهای حاوی ید زیاد مانند شربت های اکسپکتورانت از موارد مذکور می باشند. عبور داروهای ضد تیروئید از جفت نیز از علل دیگر، کم کاری مادرزادی گذرای نوزادان است و می تواند با ایجاد گواتر در نوزاد همراه باشد.

عبور آنتی بادی های ضدگیرنده تیروتروپین و مصرف گواتروژن ها در دوران حاملگی و پری ناتال نیز از علل شناخته شده در بروز هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان هستند. در بعضی از موارد نیز علت هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان ناشناخته باقی می ماند. بررسی اتیولوژی های بروز هیپوتیروئیدی گذرا در غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید تهران نشان داد که در نیمی از موارد هیپوتیروئیدی گذرا، ازدیاد ید وجود داشته و هیچکدام از نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید کمبود ید نداشته اند.

## عوامل مساعد کننده هیپوتیروئیدی دائمی در نوزادان

هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان به دو نوع اولیه (تیروئیدی) و مرکزی (هیپوفیزی-هیپوتالاموسی) دیده می شود. شیوع هیپوتیروئیدی مرکزی نادر و بین ۱ در هر ۱۵۰.۰۰۰-۵۰.۰۰۰ تولد متغیر است. هیپوتیروئیدی مرکزی در برنامه های غربالگری که از آزمون اولیه TSH استفاده می نمایند شناسایی نمی شود. شایعترین اتیولوژی کم کاری مادرزادی تیروئید اختلال در تکامل کامل یا نسبی غده تیروئید (Hyperplastic یا Aphasia)، یا اختلال در جایگزینی نامناسب تیروئید در دوران جنینی (Entopic Gland) است. اتیولوژیهای دیگر



## برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

می تواند شامل استفاده زن باردار از بعضی از داروها مثل داروهای ضد تیروئید، داروهای حاوی مقادیر زیاد ید و یا بعلت ارثی عدم توانایی ساخت هورمون تیروئید باشند.

دیس ژنزی تیروئید یک بیماری اسپورادیک و تنها در ۲٪ موارد انواع فامیلیال آن گزارش شده است. شیوع بیشتر بیماری در دختران نسبت به پسران، شیوع بالاتر بیماری در نژاد Hispanic و پائین تر آن در نژاد سیاه پوست، بروز فامیلیال بیماری در برخی خانواده ها، رخداد بیماری در دو قلوها و سایر فرزندان یک خانواده و ارتباط بین بروز بالای بیماری و HLA-Aw24 و HLA-Bw44 همگی دال بر اتیولوژی ژنتیکی هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان است.

بعلاوه، دیس هورمونوژنزی تیروئید که یک بیماری اتوزومال مغلوب محسوب می شود، معمولاً در جوامع سنتی که ازدواج های فامیلی بیشتر است، شیوع بالاتری دارد.

پژوهش انجام شده در تهران نشان داد که بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در نوزادان ۲-۳ برابر میزان بروز آن در جهان است و بروز بالای بیماری نیز با شیوع بالای ازدواج های فامیلی ارتباط معنی داری دارد. بدین ترتیب، ازدواج های فامیلی را می توان بعنوان یکی از عوامل مساعد کننده در بروز بالاتر بیماری در کشور ایران در نظر گرفت.

نقش عوامل التهابی و سایر علل دیگر در بروز دیس ژنزی و دیس هورمونوژنزی تیروئید هنوز اثبات نشده باقی مانده است.

### علائم و نشانه های هیپوتیروئیدی نوزادان

کم کاری مادرزادی تیروئید معمولاً "بیماری است کم علامت و فقط در حدود ۵٪ موارد ابتلا در روز های اولیه پس از تولد دارای علائم و نشانگان بیماری هستند. این علائم کم و غیراختصاصی هستند و معمولاً تشخیص بالینی بیماری در روزهای اولیه زندگی بندرت داده می شود. بعبارت دیگر بر اساس یافته های بالینی، تنها ۱۰٪ نوزادان در ماه اول، ۳۵٪ در سه ماه اول، ۷۰٪ در طول ۱ سال و ۱۰۰٪ در طول ۳-۴ سال زندگی شناسایی می شوند.



علائم و نشانه های بالینی هیپوتیروئیدی در نوزادان و اوایل دوران شیرخوارگی بسته به علت و شدت بیماری و مدت زمان کمبود هورمون تیروئید قبل از تولد متغیر است (جدول -۳).

جدول - ۳: علائم و نشانه های بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

تظاهرات بیماری در طول سه ماه اول زندگی	تظاهرات بیماری در طول اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در ابتدای دوران نوزادی
* فتق نافی	* سیانوز محیطی و mottling	* زردی طول کشنده
* یبوست	انتهاها	* ادم (خیز) در صورت و بدن
* پوست خشک و sallow	* ادم در دستگاه تناسلی خارجی	* مدت حاملگی بیش از ۴۲ هفته
* بزرگی زبان	* دیسترس تنفسی	* وزن زمان تولد بیش از ۴ کیلوگرم
* میکزدم ژنرالیزه	* وزن نگرفتن و مک زدن ضعیف	* کم اشتهائی و شیر خوردن ناکافی
* گریه خشن	* یبوست	* هیپوترمی (اغلب زیر ۳۵ درجه)
* سوفل قلبی و کاردیومگالی	* اتساع شکمی	* کم تحرکی و حرکات آهسته
* پلورال افیوژن بدون علامت	* ضربان قلب کند	* اتساع شکمی
* کم خونی ماکروسیتیک	* کاهش فعالیت	* یبوست
* رشد جسمی کم	* خواب آلودگی	* فونتانل خلفی بزرگ (بیش از ۵ mm)
	* اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان	* آپنه و تنفس صدادار

**تکته:** معمولاً در هیپوتیروئیدی اولیه هیپربیلیروبینمی غیر کنژوگه و در هیپوتیروئیدی ثانویه - نالشیه هیپربیلیروبینمی کنژوگه و غیر کنژوگه دیده می شود.

در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می ماند. چشمها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و صورت پف آلوده است. دندانها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دستها پهن و انگشتان کوتاه هستند. پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زردرنگ اما اسکلرا سفید باقی می ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.

## برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

بطور کلی، رشد و تکامل در شیرخواران مبتلا به کم کاری تیروئید کند بوده، صدا خشن و قدرت یادگیری کلمات و سخن گفتن در آنها کم است. درجه عقب افتادگی ذهنی و جسمی با افزایش سن بیشتر می شود. بعلاوه، تکامل جنسی می تواند دیر و یا هرگز اتفاق نیفتد.

عضلات در کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید هیپوتون است، اما در موارد نادری نیز، عضلات دچار پسودوهیپرتروفی می شوند. در این موارد شیرخواران ظاهر ورزشکاری دارند بخصوص در عضلات ساق پاها. علت این پدیده (پسودوهیپرتروفی) ناشناخته بوده و با درمان جایگزینی، تغییرات عضلات به حالت طبیعی برمی گردد.

شدت بیماری در نوزادانی که در دوران جنینی هیپوتیروئیدی طولانی داشته اند بیشتر است. بطور مثال، در نوزادانی که آتیروئیدی و یا نقص کامل سنتز هورمون دارند و یا در مواقعی که جنین در طول دوران حاملگی تحت تاثیر آنتی بادی های بلوک کننده گیرنده TSH با تیر بالا قرار دارد چنین نوزادانی هیپوترمی، poor feeding، برادی کاردی و زردی را نشان می دهند. اکثر آنها فونتانل خلفی بزرگ و بسیاری از آنها فتق نافی دارند. در این نوزادان پس از انجام آزمایشات لازم، نباید وقت را از دست داده و درمان باید بطور سریع شروع شود. ولی اکثر نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، قبل از مرخص شدن از زایشگاه، علائم و نشانه های بسیار کم دارند و یا حتی فاقد علامت هستند و فقط توسط آزمایشات غربالگری قابل شناسایی هستند و علائم بالینی در آنها معمولاً تا سن ۳-۲ ماهگی ظاهر نمی گردد.

بندرت نوزادی با دیس ژنری تیروئید عملکرد نرمال تیروئید را نشان می دهد و در غربالگری شناسایی نشده و تیروئید در دوران کودکی به صورت توده بدون علامت در ناحیه زیر فکی، قسمت خارجی گردن یا در ناحیه Foramen Cecum زبان ظاهر می گردد.

شناسایی بزرگی تیروئید در اولین معاینه فیزیکی بسیار با اهمیت است زیرا اطلاعات بدست آمده از آن در تعیین علت هیپوتیروئیدی موثر است. حدود غده تیروئید یک شیرخوار زمانی که گردن وی در حالت Extended باشد براحتی قابل لمس است. اگر هیچگونه بافت تیروئیدی لمس نگردد باید وجود غده تیروئید نابجا (اکتوپیک)، با استفاده از روشهای تصویر برداری چون سونوگرافی و اسکن، مورد بررسی قرار گیرد.

### ید و نقش آن در بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

ید یک Trace Element است که در بدن انسان بمیزان ۱۵-۲۰ mg وجود دارد ( $10^{-3} \times 0.2\%$  وزن بدن). تنها نقش مشخص شده ید در سنتز هورمون های تیروئید میباشد. در نتیجه، کمبود ید می تواند تولید هورمون های تیروئید را تحت تاثیر قرار دهد.

میزان مجاز روزانه ید در رژیم غذایی طبق توصیه خورد غذا و تغذیه انجمن تحقیقات ملی آمریکا برای شیرخواران ۶-۱۲ ماهه  $50 \mu\text{g/d}$  و تا سن ۶ ماه  $40 \mu\text{g/d}$  می باشد. مطالعات نشان داده اند که مقدار مجاز روزانه توصیه شده رژیم غذایی برای شیر خواران با سن

کمتر از یک سال در مناطق با دریافت ید نزدیک به مرز کفایت (Marginally Low) باید تا  $90 \mu\text{g/d}$  افزایش یابد.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

طیف بیماری های ناشی از کمبود ید در نوزادان به شکل گواتر و کم کاری تیروئید به اشکال آشکار یا تحت بالینی است و زمانی که کمبود ید شدید باشد گواتر آندمیک و کرتینیسم رخ می دهد. مهمترین عوارض کمبود ید صدمه جبران ناپذیر مغزی و عقب ماندگی ذهنی است که نتیجه کمبود ید و نارسائی تیروئید در دوران جنینی و اوایل دوران بعد از تولد است.

هورمونهای تیروئید نقش عمده ای را در رشد و تکامل تمام اعضای بدن به خصوص سیستم عصبی مرکزی هر فرد به عهده دارند. این نقش از هفته یازدهم دوران جنینی آغاز شده و تا آخر دوران رشد و بلوغ جسمی، فیزیکی و روانی فرد ادامه می یابد. در دوران جنینی، اگر غده تیروئید بنا به هر علتی تشکیل نگردد مقدار اندکی هورمون T4 از مادر به جنین منتقل می شود که ممکن است برای رشد طولی و جسمی و نیز رشد سلولهای عصبی جنین تا حدودی کفایت نماید. در دوران بعد از تولد در صورت ادامه وضعیت فوق و عدم درمان به موقع و سریع، فقدان یا کمبود هورمون تیروئید تأثیر شدیدی بر رشد سلولهای عصبی و سیناپسهای ما بین سلولهای عصبی می گذارد. شناخت و درمان بموقع نوزادان مبتلا در هفته های اول زندگی مانع بروز عقب ماندگی ذهنی و یا سایر صدمات به سیستم اعصاب مرکزی می گردد (بطور مثال عصب شنوائی) می گردد. در جنین انسان، بلوغ عملکرد تیروئید در تمامی طول دوران حاملگی رخ می دهد و در دوران نوزادی ادامه می یابد.

کرتینیسم و کم کاری مادرزادی تیروئید قرنهای گذشته شناخته شده است و ارتباط بین فقدان بافت تیروئید و عقب ماندگی ذهنی برای اولین بار توسط Paracelsus در سال ۱۵۲۷ میلادی شرح داده شد. پس از آن تعدادی از بیماران در سراسر اروپا گزارش شدند. در اوایل دهه ۲۰ قرن گذشته میلادی، تیروکسین سنتز شد. از سال ۱۹۲۷ به بعد با گزارش عده ای از محققین عقب ماندگی ذهنی با شدت کمبود هورمون تیروئید و کفایت درمان در این بیماران ارتباط داده شد.

از زمانی که مشخص گردید که درمان نوزادان هیپوتیروئید از عقب ماندگی ذهنی در آن ها جلوگیری می کند مدت طولانی نگذشته است. مطالعات اولیه نشان داد که درمان زودرس (قبل از ۳ ماهگی) با مقادیر طبیعی ضریب هوشی در ۸۵٪ نوزادان همراه بوده است، در صورتی که در بیش از ۸۰ درصد نوزادان مبتلا با درمان دیررس، ضریب هوشی پائین تر از نرمال گزارش شده است. فقط ۱/۳ نوزادان هیپوتیروئید به صورت بالینی در عرض ۳ ماه اول زندگی تشخیص داده می شوند و بدین ترتیب ۲/۳ مبتلایان، در صورت عدم انجام غربالگری، دچار عوارض مغزی و عقب ماندگی ذهنی می گردند.

در اوایل زندگی جنینی، غده تیروئید اگر چه قادر به تشکیل هورمون ها است، ولی نقش مهمی را در رشد و نمو جنین ایفا نمی کند. با نزدیک شدن به انتهای دوران داخل رحمی و در دوران نوزادی، نقش هورمون تیروئید برای رشد و نمو سیستم اسکلتی و عصبی ضروری می گردد. کمبود هورمون تیروئید در دوران داخل رحمی باعث تأخیر در بلوغ استخوانی می شود. اگر نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

در هفته های اول زندگی درمان نگردد به عقب ماندگی ذهنی منتهی خواهد شد. همانطور که قبلا توضیح داده شده است، کم کاری تیروئید در نوزادان، در اثر نقص در تولید هورمون تیروئید یا نقص در فعالیت و عملکرد گیرنده هورمون تیروئید ایجاد می شود و برای مواردی از کم کاری تیروئید بکار می رود که قبل از و یا در زمان تولد وجود داشته باشند. کم کاری مادرزادی تیروئید ممکن است به دو گروه دائمی و گذرا تقسیم گردد.

شایعترین علت هیپوتیروئیدی مادرزادی در جهان کمبود ید است، که می تواند با ید رسانی رفع گردد. خوشبختانه، بر اساس گزارش دفتر مدیریتانه شرقی سازمان جهانی بهداشت، ایران کشور عاری از کمبود ید اعلام شده است.

درنواحی با ید کافی، دیس ژنزی تیروئید شایعترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید است. به عبارتی دیگر دیس ژنزی تیروئید شایعترین عامل اتیولوژیک در نوزادان با هیپوتیروئیدی دائمی است. شیوع انواع کم کاری مادرزادی تیروئید، بر اساس اتیولوژی در جدول ۴ آمده است.

**جدول ۴ - شیوع تقریبی انواع کم کاری تیروئید در دوران نوزادی:**

علت	شیوع	درصد از کل
دیس ژنزی تیروئید	۱:۴۰۰۰	٪۷۵
دیس هورمونوژنز	۱:۳۰.۰۰۰	٪۱۰
هیپوتیروئیدی گذرا	۱:۴۰.۰۰۰	٪۱۰
هیپوتیروئیدی هیپوتالامیک - هیپوفیزی	۱:۱۰۰.۰۰۰	٪۵

**اتیولوژی و پاتوژنز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید:**

**دیس ژنزی تیروئید**

اتیولوژی دیس ژنزی تیروئید بدرستی شناخته نشده است. اصطلاح دیس ژنزی تیروئید برای مواردی از هیپوتیروئیدی نوزادان بکار می رود که به هر علتی رشد و نمو غده تیروئید دچار اختلال باشد. این موارد عبارتند از: عدم تشکیل غده (آژنزی) تیروئید یا موارد با تیروئید هیپوپلاستیک، که می تواند با یا بدون اکتوبی تیروئید باشد. گرچه اغلب موارد دیس ژنزی تیروئید بصورت اسپورادیک شناسایی شده اند، ولی در حدود ٪۲ موارد فامیلیال بوده اند. شیوع بالاتر دیس ژنزی تیروئید در نژاد Hispanics و شیوع پائین تر آن در نژاد African Americans، رخداد بیشتر بیماری در دختران و بروز بالاتر بیماری در سندرم داون همگی پیشنهاد کننده دخیل بودن فاکتورهای ژنتیکی در بروز بیماری است.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

فاکتورهای رونویسی (Transcription Factors) TTF-1، TTF-2 و PAX-8 با توجه به نقش کلیدی آن‌ها در ارگانوژنز و/یا مهاجرت سلول‌های جنینی تیروئید و هم‌چنین بیان ژنی Thyroid-specific آن‌ها بنظر می‌رسد که ژن‌های کاندید برای اتیولوژی‌های دیس ژنزی تیروئید باشند. ولی تا به امروز اختلالات این قبیل ژن‌ها در تعداد اندکی از موارد با دیس ژنزی تیروئید ایزوله (بدون اختلالات دیس مورفیک دیگر همراه با بیماری) شناسایی شده است. ژن کاندید دیگری که جهش آن با هیپوپلازی ایزوله تیروئید همراه بوده است ژن مربوط به گیرنده تیروتروپین است. جهش در ژن مذکور تنها با هیپوپلازی (و نه اکتویی) تیروئید همراه می‌باشد و از طرف دیگر همانند ژن‌های ذکر شده در بالا در موارد کمی از نوزادان با دیس ژنزی تیروئید شناسایی شده است. مقاومت به تیروتروپین که از اختلالات دیگر در این ارتباط می‌باشد نیز شیوع بسیار کمتری حتی نسبت به موارد ذکر شده در بالا دارد.

### دیس هورمونوزنزی تیروئید

با پیشرفت اخیر علم ژنتیک، آگاهی بشر نسبت به اختلالات ژنتیکی در زمینه سنتز هورمون‌های تیروئیدی افزایش چشمگیری داشته است. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید که به دیس هورمونوزنزی تیروئید معروف هستند، در جریان غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با شناسایی تیروئید بجا با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس ژنتیک تمیز داده می‌شوند. اکثریت بیماری‌های این دسته از انواع هیپوتیروئیدی نوزادان از نوع اتوزومال مغلوب می‌باشند و 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. جهش در ژن Pendrin و THOX-2 نیز با مواردی از اختلالات بیوسنتز هورمون تیروئید همراه بوده است. نوزادان مبتلا به نقص مادرزادی متابولیسم تیروئید حدود ۱۰٪ نوزادان با هیپوتیروئیدی مادرزادی غیر اندمیک را شامل میشوند. نقص‌ها (Defects) در این بیماران شامل موارد ذیل هستند:

کاهش پاسخدهی تیروئید به TSH<sup>۱</sup>

کاهش به دام انداختن ید توسط تیروئید<sup>۲</sup>

نقص در ارگانیفیکاسیون ید به دام افتاده<sup>۳</sup>

کاهش ظرفیت "یدوتیروزین‌های Deiodinating"

ناهنجاریهای سنتز، انبار کردن یا آزاد نمودن تیروگلوبولین (Tg)

<sup>۱</sup> (Decreased TSH responsiveness (TSH Unresponsiveness)

<sup>۲</sup> Decreased thyroid iodide trapping

<sup>۳</sup> Defective organification of trapped iodide

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

به جز بروز بیشتر در برخی خانواده ها و تمایل به ظهور گواتر در مبتلایان، تظاهرات بالینی کم کاری مادرزادی تیروئید در این بیماران مشابه تظاهرات بالینی ناشی از دیس ژنزی است. بزرگی تیروئید ممکن در هنگام تولد وجود داشته باشد ولی در بسیاری از بیماران ظهور گواتر با تاخیر صورت خواهد گرفت.

### ۱- کاهش و یا عدم پاسخدهی به TSH ( TSH Unresponsiveness )

تا به امروز فقط تعداد اندکی از این بیماری گزارش شده است. بیماران با کم کاری مادرزادی تیروئید سطح پائین T4 سرم و افزایش غلظت TSH همراه با غده تیروئید کوچک و کاهش جذب ید رادیواکتیو را نشان میدهند. در این بیماران هیچگونه پاسخی نسبت به TSH در رابطه با جذب ماده رادیواکتیو وجود ندارد. نقص در جفت شدن (Coupling) آنزیم آدنیلات سیکلاز به گیرنده TSH به عنوان علت آن فرض شده است. گاه کم کاری مادرزادی تیروئید به دنبال تشخیص نوعی از پسودوهیپوباراتیروئیدیسم کشف می شود.

### ۲- عدم توانایی در تغلیظ ید ( Failure to Concentrate Iodide )

تعداد زیادی بیمار با غده تیروئید هیپرپلاستیک و جذب جزئی ید رادیواکتیو شرح داده شده اند. غده تیروئید در این بیماران ۲ تا ۴ برابر بزرگ شده بود و تمامی مبتلایان هیپوتیروئید بودند. در حالت طبیعی بافتهای دیگر نظیر غدد بزاقی، مخاط معده، غدد پستانی، Ciliary Body، شبکه کورویئید و جفت قادر به تجمع ید در مقابل یک گرادیان هستند. اما این بافت ها توانایی ارگانیفیکاسیون ید غیرآلی را ندارند. در این بیماری بافت های تجمع دهنده ید قادر به تجمع ید از گردش خون نیستند. تشخیص بر پایه وجود گواتر، جذب کم یا عدم جذب ماده رادیواکتیو و مقادیر بالای TSH است. گزارشات متعددی در زمینه جهش های ژن سیمپورتر سدیم- ید و کم کاری مادرزادی تیروئید وجود دارد. ۶ جهش ژنی تا سال ۱۹۹۹ شناسایی شده است.

### ۳- نقص در سیستم پراکسیداز (نقص در ارگانیفیکاسیون)

این نقص شایع ترین علت اختلال در سنتز T4 است. پس از اینکه ید توسط تیروئید به دام افتاد بسرعت اکسیده می شود. تا بحال حدود ۲۰۰ بیمار با نقص در ارگانیفیکاسیون ید گزارش شده اند. اختلالات شامل کم بودن مقدار پراکسیداز تیروئید (TPO)، پراکسیداز غیرطبیعی با نقص در عملکرد آن و یا کمبود در تولید پراکسید هیدروژن بوده است.

پراکسیداز تیروئید گلیکوپروتئینی است که در غشاء آپیکال سلول های فولیکولار تیروئید وجود دارد. ژن آن بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد و دارای ۱۷ اکزون می باشد که پروتئین ۹۳۳ آمینو اسیدی را سکانس می کنند. نقص های گزارش شده شامل موتاسیون های missense، موتاسیون های frameshift، دوپلیکاسیون در base-pairs و جایگزینی یک نوکلئوتید می باشد. موتاسیون در اکزون های ۸، ۹ و ۱۰ به تولید پروتئین های غیرفونکسیونل منجر می شود.

### ۴- نقص در سنتز تیروگلوبولین (Tg)

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

تیروگلوبولین ماده ضروری در ارگانوفیکاسیون است، بیشترین جزء پروتئینی کلونید تیروئید را تشکیل می دهد و گلیکوپروتئین یداری است که وزن مولکولی تقریبی ۶۵۰.۰۰۰ دالتون دارد. ژن تیروگلوبولین بر روی کروموزوم ۸ قرار دارد. نقص های ژنتیکی می توانند به کمبود تیروگلوبولین یا ناهنجاری های ساختمانی / عملکردی پروتئین منجر شوند. میزان بروز نقص در سنتز تیروگلوبولین حدود ۱ در هر ۱۰۰.۰۰۰-۸۰.۰۰۰ تولد است. معمولاً در هنگام تولد گواتر و کم کاری تیروئید وجود دارد ولی اختلالات خفیف تر بیماری در سنین بالاتر ظاهر خواهند شد.

#### ۵- نقص در آنزیم Iodotyrosine Deiodinase (نقص در Deiodination)

آنزیم مذکور در تیروئید و بافت های محیطی وجود دارد. بیماران با کمبود این آنزیم در اثر دفع ثابت و دائم تیروزین های Non-deiodinated از طریق ادرار، دفع زیاد ید خواهند داشت. مبتلایان معمولاً کرتینوس و هیپوتیروئید هستند و گواتر در آن ها در زمان تولد یا کمی پس از آن وجود دارد. مبتلایان به این نقص آنزیمی جذب و دفع سریع ید رادیواکتیو را از خود نشان می دهند، بطوری که در عرض ۴۸ ساعت اکثر ید رادیواکتیو تیروئیدی دفع خواهد شد. سرم این قبیل بیماران مقادیر بالایی از یدوتیروزین ها را نشان می دهد. اختلالات ناقص (partial) این بیماری نیز گزارش شده است.

#### ۶- نقص در سنتز T4

نقص در سنتز T4 نیز با شدتهای مختلف بروز می کند. در شرایط نقص شدید هورمون تیروئید، علائم کم کاری معمولاً در هفته اول بروز می کند اما در موارد خفیف تر، بروز علائم می تواند تا ماهها و حتی سالها طول بکشد. تقریباً همیشه گواتر وجود دارد و این اختلال در حدود ۱/۳۰۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰۰ تولد زنده است. این اختلال به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می یابد.

#### ۷- دریافت ید رادیواکتیو

ید رادیواکتیو در درمان پرکاری و سرطان تیروئید استفاده می شود. زن باردار و جنین اش در سه ماهه اول بارداری، معمولاً به طور تصادفی، حین انجام فرآیندهای تشخیصی و درمانی در معرض ید رادیواکتیو قرار می گیرند.

#### تذکرات مهم:

۱. قبل از مصرف ید رادیواکتیو در زنان در سنین باروری (بدون توجه به روش جلوگیری از بارداری)، باید تست معتبر بارداری انجام و منفی بودن آن تأیید گردد.

۲. مصرف ید رادیواکتیو در زنان در دوران شیردهی نیز ممنوع است، زیرا می تواند از طریق شیر انتقال یابد.

#### مقاومت به هورمون تیروئید (Thyroid Hormone Resistance)



برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

بیمارانی وجود دارند که مقاومت به هر دو نوع اگزوزن و آندوزن T3 و T4 دارند. اغلب مبتلایان گواتر و غلظت سرمی بالای Free T4 و Free T3 و T4 و T3 دارند و غلظت سرمی TSH طبیعی و یا افزایش یافته است. آین تابلو می تواند موجب اشتباه در تشخیص بیماری با پرکاری تیروئید شود، در صورتی که مبتلایان می توانند از نظر بالینی Euthyroid باشند. یافتن علائم کم کاری تیروئید در مبتلایان مستلزم دقت کافی است. در این بیماران باید به وجود عقب افتادگی خفیف ذهنی و اختلال در رشد قدی و جسمی توجه داشت. شانس ابتلا به بیش فعالی در این کودکان بالاست.

شیوع دقیق این بیماری هنوز مشخص نیست ولی تا به حال بیش از ۷۰۰ بیمار گزارش شده است. چنین نوزادی ممکن است در برنامه های غربالگری که از TSH به عنوان آزمون اولیه استفاده می کنند، شناسایی گردند. سطح TSH به طور خفیف تا متوسطی افزایش یافته است ولی در برنامه های با آزمون اولیه T4 بدلیل سطح نرمال یا افزایش یافته تیروکسین این بیماری قابل شناسایی نیست. اطلاعات ابتدایی از برنامه های غربالگری منطقه ای شیوع ۱ در هر ۱۰۰.۰۰۰ نوزاد را پیشنهاد می کنند. این بیماری دارای ۳ فوتیپ می باشد:

- مقاومت عمومی به هورمون های تیروئید (GRTH)
- مقاومت هیپوفیزی به هورمون تیروئید (PitRTH)
- مقاومت محیطی به هورمون تیروئید (PRTH)

در تمامی انواع فامیلیال (به غیر از یک مورد)، انتقال وراثتی از نوع اتوزومال غالب بوده است. در ۱۵-۲۰ درصد موارد بیماری به صورت اسپورادیک تظاهر می نماید. گیرنده هورمون تیروئید (TR) به عنوان فاکتورهای DNA transactivating جهت تحریک یا مهار ژنهای پاسخ دهنده عمل می نمایند. دو ژن که پروتئینهای TR را کد می نمایند شرح داده شده اند: ژن آلفا ( $\alpha$ ) بر روی کروموزوم ۱۷ و ژن بتا ( $\beta$ ) بر روی کروموزوم ۳. حداقل دو گیرنده  $TR\beta$  ( $TR\beta_1$  و  $TR\beta_2$ ) و سه گیرنده  $TR\alpha$  ( $TR\alpha_1$ ،  $TR\alpha_2-v1$  و  $TR\alpha_2-v2$ ) وجود دارند. مطالعات در تمامی بیماران، اختلالات، ژن  $TR\beta_1$  بر روی کروموزوم ۳ را نشان می دهد. تا به حال بیش از ۷۰ نقص ژنی مشخص شده است. در بعضی از مبتلایان، هیپوتیروئیدسم وجود دارد که نیازمند درمان جایگزینی با لووتیروکسین هستند.

### هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان

هیپوتیروئیدی گذرا عبارت است از علائم تشخیصی هیپوتیروئیدی در زمان تولد که به طور خود بخود و کامل در عرض چند هفته یا ماه از بین میرود در این موارد غلظت سرمی T4 پایین و میزان TSH افزایش یافته است. تشخیص گذرا یا دائمی بودن هیپوتیروئیدی و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد.

شایعترین علت هیپوتیروئیدی 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. بیماری گذرای عملکرد و

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

تنظیم تیروئید در دوران نوزادی می تواند به صورت هیپوتیروئیدی اولیه گذرا، هیپرتیروتروپینی گذرا، هیپوتیروکسیمی گذرا و سندرم کمبود T3 باشد.

هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان ۵ تا ۱۰٪ موارد هیپوتیروئیدی را شامل می شود. این قبیل نوزادان مقادیر کم یا نرمال تیروکسین را همراه با مقادیر متفاوتی از TSH افزایش یافته نشان می دهند. شایعترین علل هیپوتیروئیدی گذرا در آمریکای شمالی عوامل گواتروژن و آنتی بادی های ضد گیرنده TSH با منشأ مادری است.

آنتی بادی های ضد تیروئید که ایمنوگلوبولینهای مهارکننده تیروئید نیز نامیده می شوند می توانند موجب کم کاری تیروئید شوند. آنتی بادی های ضد تیروئید از طریق جفت به جنین منتقل شده و از باند شدن TSH به گیرنده اش جلوگیری می کند. شیوع این عارضه ۱/۵۰۰۰۰-۱/۱۰۰۰۰۰ است.

در مواردی که مادر مبتلا به بیماری های خود ایمنی تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو و یا بیماری گریوز و ...) است و یا به علت کم کاری تحت درمان است، باید نوزاد علاوه بر غربالگری برای کم کاری مادرزادی تیروئید، از نظر تیترا آنتی بادیهای ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن با  $I^{125}$  و یا تکنیتوم پرتکتتات بافت تیروئید را نشان نمی دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی بادی ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را باز یافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می دهد. نیمه عمر آنتی بادیهای ضد تیروئید حدود ۲۱ روز است و معمولاً کم کاری تیروئید حدود ۳ ماه طول می کشد. وجود تیترا بالای آنتی بادی مذکور در خون نوزاد یا مادر مدرکی قوی در جهت حمایت عامل احتمالی مذکور است. هیپوتیروئیدی ناشی از آنتی بادی ها مسئول ۱ تا ۲٪ موارد هیپوتیروئیدی هستند.

ازدیادید و داروهای ضد تیروئید از علل دیگر می باشند. وجود گواتر در نوزادان مدرک مثبتی برله هیپوتیروئیدی گذرای ناشی ازدیادید و گواتروژن ها است. دوره بیماری هیپوتیروئیدی گذرا به علت داروها (۱ تا ۲ هفته) کوتاهتر از هیپوتیروئیدی به علت آنتی بادی های بلوک کننده با منشأ مادری (۱ تا ۴ ماه) است.

### اگر هیپوتیروئیدی بیش از ۲ هفته طول بکشد، درمان ضرورت دارد.

عدم درمان هیپوتیروئیدی گذرا در اوایل زندگی می تواند منجر به کاهش ظرفیت هوشی در بچه ها گردد.

نوزادان نارس شانس بیشتری برای بروز کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH دارند. فعالیت تیروئید در نوزادان نارس در مقایسه با نوزادان ترم، از نظر کیفی مشابه و از نظر کمی متفاوت است. افزایش سریع TSH، که بعد از تولد اتفاق می افتد، در نوزادان نارس کمتر است. بسیاری از نوزادان نارس توام با دیسترس تنفسی، اغلب کاهش غلظت T4 را در هفته اول زندگی تجربه می کنند. اما غلظت

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

Free T4 در حد طبیعی باقی می ماند. غلظت T4 بتدریج افزایش یافته و در حدود ۶ هفتهگی به میزان طبیعی می رسد. نوزادان نارس با سن کمتر از ۲۸ هفته، اغلب اختلالاتی در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و تیروئید و همچنین کاهش در دریافت هورمونهای مادری دارند. در نتیجه بعضی از صاحب نظران، درمان جایگزینی با لووتیروکسین را در این نوزادان توصیه می کنند.



### اصول غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید:

در حال حاضر، روش عملی در اجرای وسیع برنامه های غربالگری استفاده از نمونه های خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر است که نسبت به نمونه های سرمی آسان تر، عملی تر و ارزان تر است. همچنین، نیمه عمر آنالیت بوئژه در دمای اتاق (Room Temperature) بر روی کاغذ فیلتر طولانی تر از نمونه سرمی می باشد.

بطور کلی، دو آزمون TSH و T4 بر روی کاغذ فیلتر برای غربالگری این بیماری استفاده میشود. حساسیت هر دو آزمون در شناسایی هیپوتیروئیدی نوزادان برابر است، ولی برخی معتقدند که حساسیت آزمون اولیه TSH بالاتر است. بعلاوه غلظت TSH مدت زمان طولانی تری نسبت به T4 بر روی کاغذ فیلتر ثابت می ماند. به همین دلایل اندازه گیری TSH، به عنوان آزمون اولیه غربالگری در این برنامه برگزیده شد.

در حال حاضر، از روشهای زیر برای انجام غربالگری در دنیا استفاده می شود:

۱. T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری:

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

ابتدا اندازه گیری T4 به عنوان آزمون اولیه، بر کاغذ فیلتر، انجام شده و سپس اندازه گیری TSH سرمی، در نوزادانی که T4 کمتر از حد نصاب دارند، انجام می گیرد. در این روش، علاوه بر نوزادان مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید (غلظت T4 کم یا طبیعی و غلظت TSH افزایش یافته)، نوزادان مبتلا به کمبود TBG (Thyroxine Binding Globulin) و کم کاری تیروئید با منشاء هیپوتالاموس و یا هیپوفیز تشخیص داده می شوند.

## ۲. TSH عنوان آزمون اولیه غربالگری:

این روش در بسیاری از کشورهای اروپایی و کشور ژاپن استفاده می شود. در این روش، ابتدا غلظت TSH بر کاغذ فیلتر انجام شده و در صورت مثبت بودن آزمایش، غلظت سرمی T4 اندازه گیری می شود. در این روش نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید با منشاء هیپوتالاموس و یا هیپوفیز تشخیص داده نمی شوند.

(Cut-off point آزمون TSH باید بر اساس سن نوزاد در زمان نمونه گیری و محل نمونه گیری تعیین شود، تا از افزایش بی رویه تعداد نوزادان فراخوان شده جلوگیری گردد).

## ۳. انجام توام TSH و T4 بعنوان آزمونهای اولیه:

این روش می تواند یک روش ایده آل غربالگری باشد. اما انتخاب روش غربالگری بستگی به عواملی چون تجربه قبلی در این زمینه، و منابع مالی در دسترس جهت غربالگری، دارد.

☼ لازم به تذکر است که هر برنامه غربالگری محدودیت خاص خود را دارد و در شرایط عاری از هر گونه خطای تکنیکی و انسانی نیز حدود ۱۰-۵ درصد نوزادان مبتلا، توسط آزمون غربالگری، تشخیص داده نمی شوند.

## نمونه گیری:

یکی از عوامل مهم در موفقیت برنامه غربالگری، نمونه گیری درست و دقیق است. در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران، نمونه گیری از پاشنه پا در روزهای ۳-۵ تولد بر کاغذ فیلتر مخصوص و مورد تایید وزارت بهداشت انجام می شود. نمونه های تهیه شده در دمای اتاق خشک شده (نباید با حرارت خشک شوند)، سپس در پاکت مخصوص گذاشته شده و با پست پیشتاز و یا روشی دیگر) بر اساس برنامه عملیاتی استان) به آزمایشگاه غربالگری استان ارسال می گردد. نمونه ها نباید در محل مرطوب قرار داده شده و یا با مواد دیگر آلوده شوند. نمونه های مخدوش شده، آلوده، و تا شده ... غیر قابل استفاده بوده و باید از نوزاد مجدداً "نمونه گیری به عمل آید.

نمونه ها باید با دقت فراوان و بر اساس دستورالعمل نمونه گیری تهیه شوند تا احتمال خطا کاهش یابد.

## Cut-Off Point

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

بر اساس نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگیهای کیت‌های موجود، Cut-Off Point مساوی و یا بیش از 10  $\mu\text{u/L}$  برای نمونه های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر در هفته اول تولد، مساوی و یا بیش از 4  $\mu\text{u/L}$  برای نمونه های تهیه شده از روز هشتم تولد تا پنج ماهگی و مساوی و یا بیش از 3  $\mu\text{u/L}$  در شیرخواران با سن بیش از 5 ماه، برای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید انتخاب شد (جدول 5).

**تذکر مهم:** بر اساس مصوبه کمیته کشوری مقادیر بین 5  $\mu\text{u/L}$  تا 9/9 به پزشک متخصص کودکان یا غدد (فوکال پوینت برنامه) ارجاع داده شده و بر اساس قضاوت پزشک با وی رفتار می شود (یا آزمایش غربالگری مجدد انجام شده، و یا تحت نظر گرفته می شود). بدیهی است که پس از سال اول انجام برنامه، با استفاده از اطلاعات بدست آمده، ممکن است تصمیم دیگری در مورد آزمونهای اولیه بین  $\mu\text{u/L}$  5 تا 9/9 اتخاذ شده و اجرا گردد.

(جدول 5): مقادیر مثبت آزمون اولیه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران

Cut-off آزمون اولیه TSH (بر کاغذ فیلتر)	
سن در هنگام نمونه گیری	مقادیر مثبت آزمون بر کاغذ فیلتر
3-7 روز تولد	مساوی و یا بیش از 10 $\mu\text{u/L}$
8 روز تا پنج ماهگی	مساوی و یا بیش از 4 $\mu\text{u/L}$
بیش از پنج ماهگی	مساوی و یا بیش از 3 $\mu\text{u/L}$

**معیارهای تشخیصی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید**

اکثر مولفین معتقدند که علائم و نشانه های بالینی تقریباً همگی غیر قابل اعتماد هستند و نقش بسیار اندکی در بیماریابی دارند و به طور کلی، تنها 10٪ نوزادان مبتلا در عرض یک ماه، 35٪ در عرض 3 ماه، 70٪ در عرض یک سال و 100٪ آن ها بین 3-4 سال بر اساس علائم بالینی شناسایی می گردند.

اگر چه شیر مادر حاوی مقادیر زیادی هورمون های تیروئید است (بوئژه  $T_3$ )، این مقدار برای حفاظت نوزاد تغذیه کننده از شیر مادر کافی نیست و در عین حال بر روی غربالگری نوزادان نیز تأثیری ندارد.

بدین ترتیب، کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان به طور کلی به دو صورت کشف می گردد.

۱. موارد با علائم بالینی مشکوک

۲. موارد بدون علائم بالینی مشکوک توسط غربالگری

## برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

در مورد اول در اسرع وقت آزمایشات کامل عملکرد تیروئید و تصویربرداری های تیروئید (در صورت امکان) انجام شود. در مورد دوم نتایج آزمایشات غربالگری غیر طبیعی موارد ابتلا را مشخص می کند. بدلیل اینکه ضریب هوشی نوزادان هیپوتیروئید درمان شده قبل از دوران غربالگری سیستمیک بسیار پائین بوده است، روش شناسایی و درمان بموقع بیماری راهی بجز اجرای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید در نوزادان ندارد.

نوزادان با مقادیر TSH بالاتر از حد نصاب فراخوان می شوند. این فراخوان به صورت فوری و از طریق سیستم گزارش تلفنی شبکه بهداشت انجام خواهد شد. در بعضی از موارد (در شهرها) علاوه بر این، مستقیماً با خانواده نوزاد با آزمایش غربالگری مشکوک، تماس گرفته می شود. نوزاد مشکوک (با تست اولیه بیش از حد نصاب) در اسرع وقت به آزمایشگاه منتخب برنامه در شهرستان مراجعه و مورد آزمایشهای T4, TSH, T3RU (در صورت امکان Free T4) قرار می گیرد.

**تذکر مهم:** در صورتی که نوزاد فراخوان شده، TSH با غلظت بین ۱۰ - ۲۰ داشت که آزمایش سرمی (تایید تشخیص) انجام شده و پس از دریافت جواب، در صورت ابتلا به کم کاری تیروئید، درمان شروع می شود. اما اگر نوزاد فراخوان شده TSH با غلظت بیش از ۲۰ داشت، ابتدا نمونه وریدی اخذ شده و بلافاصله درمان بر اساس دستورالعمل شروع می گردد. پس از دریافت جواب آزمایش سرمی، در صورت مبتلا بودن نوزاد به کم کاری مادرزادی تیروئید که دارو ادامه یافته و در صورت لزوم تعدیل می شود و در صورت سالم بودن نوزاد، قرص لووتیروکسین قطع می گردد. استفاده کوتاه مدت قرص لووتیروکسین در این نوزادان عارضه خاصی ایجاد نمی کند.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید از طریق اندازه گیری غلظت های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می شود. در دوران نوزادی (هفته ۴-۱)، مقادیر T4 و TSH به ترتیب کمتر از  $6/5 \mu\text{g}/\text{dl}$  و بیشتر از  $10 \text{ mU}/\text{L}$  پیشنهاد کننده ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است.

در نوزادان با تشخیص قطعی کم کاری مادرزادی تیروئید، ۹۰٪ دارای مقادیر TSH بیش از  $50 \text{ mU}/\text{L}$  و ۷۵٪ دارای مقادیر T4 کمتر از  $6/5 \mu\text{g}/\text{dl}$  هستند. ۲۰٪ نوزادان با کم کاری مادرزادی تیروئید، مقادیر T4 بین  $13-6/5 \mu\text{g}/\text{dl}$  و معمولاً همراه با مقادیر افزایش یافته TSH (بیش از  $30 \text{ mU}/\text{L}$ ) هستند. تعداد کمی از نوزادان مقادیر سرمی T4 در محدوده پایین نرمال ( $13-6/5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) را به همراه مقادیر افزایش یافته TSH در حد متوسط ( $30-10 \text{ mU}/\text{L}$ ) نشان می دهند.

اندازه گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد. مقادیر نرمال تعدادی از پارامترهای عملکرد تیروئید در جدول ۶ آورده شده است.

### جدول ۶: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای عملکرد تیروئید در هفته اول زندگی

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

آزمون	محدوده طبیعی
T4	۶/۵ - ۱۶/۳ µg/dl
T3	۱۰۰ - ۳۰۰ ng/dl
Free T4	۰/۹ - ۲/۲ ng/dl
TSH	۱/۷ - ۹/۱ mU/L
TBG	۱ - ۴/۵ mg/dl
Tg	۱۰ - ۲۵۰ ng/mL

بدین ترتیب، مقادیر سرمی  $T4 < 6/5 \mu g/dl$  و  $TSH > 10 mU/L$  در دوران نوزادی به عنوان کم کاری تیروئید تلقی خواهد شد و باید در اسرع وقت، درمان را بر اساس دستورالعمل شروع کرد.

**نکته مهم:** در مواردی که نتیجه غربالگری منفی گزارش شده، اما ارزیابی بالینی نوزاد احتمال وجود کم کاری تیروئید را مطرح می کند، باید بدون فوت وقت، مبادرت به انجام تستهای عملکردی تیروئید از طریق سرم نمود.

☀ در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، نوزادان دو قلو و یا چند قلو نیازمند توجه بیشتری هستند. زیرا ممکن است یکی از قل ها کم کاری داشته باشد اما در اثر تداخل خون این جنین با جنین سالم، نتیجه غربالگری اولیه مثبت دیده نشود و غلظتهای TSH و T4 در محدوده طبیعی گزارش شوند. به همین دلیل نوزادان دو و یا چند قلو علاوه بر غربالگری در روز ۳-۵ تولد ممکن است در هفته دوم تولد نیز نیاز به غربالگری مجدد داشته باشند.

☀ در نوزادان با وزن کمتر از ۲۰۰۰ گرم (Low Birth Weight) و ماکروزومی (وزن تولد بیش از ۴۵۰۰ گرم) شانس بروز کم کاری مادرزادی بیش از نوزادان با وزن طبیعی است. این نوزادان نیز باید پس از یک هفته مجدداً از طریق پاشنه پا غربالگری شوند. در ۶۰٪ نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدسم، عقب افتادگی رشد استخوانی دیده می شود. استفاده از روش های تصویربرداری رادیوایزوتوپ و سونوگرافیک از تیروئید، رادیولوژیک از زانو، اندازه گیری تیروگلوبولین و آنتی بادی های ضد گیرنده تیروتروپین سرم و ید ادرار تنها در ارزیابی اتیولوژی هیپوتیروئیدی نوزادان کمک کننده خواهند بود. در صورت عدم وجود اسکن با I 125، می توان از TC 99 استفاده کرد.

**هیچگاه نباید برای انجام اسکن تیروئید، شروع درمان را به تعویق انداخت.**

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

اگر در طول کمتر از یک هفته پس از شروع لووتیروگسین درمانی، اسکن انجام نشود، لووتیروکسین مصرف شده از یک طرف باعث ساپرس شدن ترشح TSH از هیپوفیز شده و از طرف دیگر با جذب رادیو نوکلوتید در اسکن تداخل کرده، در نتیجه اسکن واضح و خوبی بدست نخواهد آمد. در این شرایط انجام اسکن توصیه نشده و انجام آن باید تا سه سالگی به تعویق افتد.

انجام سونوگرافی از تیروئید در هر زمان (حتی پس از شروع درمان با لووتیروکسین) مشکلی ندارد.

## اهداف درمانی

هورمون تیروئید در نمو اولیه و عملکرد مغز نقش اساسی دارد. هورمون تیروئید در تمام مراحل نمو مغزی تأثیر اساسی دارد. بسیاری از فرایندهای نمو مغزی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید تا ۳ سالگی مورد نیاز است. یافته های مذکور بیانگر این موضوع هستند که کمبود هورمون تیروئید در دوران پس از تولد با اختلالاتی در عملکرد مغزی مثل ارتباطات و انتقال نورونی همراه می باشند. بدلیل نقش هورمون تیروئید در نمو مغزی در دوران ابتدایی پس از تولد، هر چه مدت زمان کمبود ید طولانی تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر و وسیع تر خواهد بود.

رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید معمولاً با درمان زود هنگام و کافی، طبیعی خواهد شد و نوزادان با تأخیر بلوغ استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، در ۲-۱ سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت.

میزان ضریب هوشی و نمو مغزی و حرکتی نیز در اکثر نوزادان با کم کاری تیروئید درمان شده، طبیعی خواهد شد. اما در گروه کوچکی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته اند، سطوح ضریب هوشی در حد پایین نرمال (Low Normal) و یا حتی کمتر از نرمال مشاهده می شود. چنین نتایجی بیشتر در برنامه های غربالگری که از دوز های نسبتاً کم لووتیروکسین در درمان جایگزینی استفاده می کنند یا در آنها درمان با تأخیر شروع شده، مشاهده میشود. چنین کاهشی، حدوداً ۵ امتیاز به ازای تأخیر یا عدم درمان در هر ماه خواهد بود.

بدین ترتیب، شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می کند. شروع درمان تا حدود دو هفته پس از تولد ایده آل می باشد. اما مطالعات نشان داده اند که اگر درمان قبل از پایان سن ۴ هفته پس از تولد (۲۸ روزه گی) شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود.

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



برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

**قرص لووتیروکسین** درمان انتخابی در درمان کم کاری مادرزادی تیروئید است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی شود.

اکثر هورمون تیروئید سلول های مغز از تبدیل موضعی T4 به T3 حاصل می شود. تقریباً ۷۰٪ از T3 در کورتکس مغز از Monodeiodination موضعی T4 بدست می آید.

پس درمان باید در اسرع وقت و توسط اولین پزشک در دسترس (اعم از عمومی، متخصص اطفال و غدد و داخلی) شروع شود. در صورتی که پزشک شروع کننده درمان، فوکل پوینت برنامه نبوده است، نوزاد باید بطور غیر فوری توسط فوکل پوینت ویزیت شده و درمان ارزیابی گردد. سپس ادامه درمان، در صورت عدم دسترسی مطلوب به فوکل پوینت، می تواند توسط پزشک عمومی، متخصص کودکان و ... ادامه یابد.

**توصیه می شود نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید و تحت درمان، حداقل سالی یک بار، توسط فوکل پوینت برنامه ویزیت شود.**

یکی دیگر از اهداف درمانی رساندن هرچه سریع تر سطح سرمی T4 به مقادیر نرمال است و حد مورد نظر نیمه بالایی حد نرمال (Upper-Limit of Normal Level) می باشد.

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین ۱۵-۱۰  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  است. به بیانی دیگر برای نوزاد ترم با وزن بین ۴/۵ - ۳ کیلوگرم، دوز شروع ۵۰ میکروگرم (نصف قرص) در روز مناسب است. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 (کمتر یا مساوی ۵  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) سرمی دارند، از دوز ۵۰  $\mu\text{g}/\text{day}$  شروع کرد.

دوز دارو با افزایش سن کودکان مبتلا معمولاً تغییر می یابد. راهنمای دوز دارویی درمان جایگزینی در جدول ۷ آمده است (البته بهترین راهنما برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی TSH, T4 نوزاد و یا شیر خوار مبتلا است).

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

**جدول ۷: دوز درمان جایگزینی هورمونی (L-T4)**

سن	دوزاژ L-T4 ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )	دوزاژ L-T4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )
----	---------------------------------------	---

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

۱۵-۱۰	۳۷-۵۰ معادل (۱/۲ تا ۱/۳ قرص)	۰-۶ ماه
۸-۶	۵۰-۷۵ معادل (۳/۴ تا ۱/۲ قرص)	۶-۱۲ ماه
۶-۵	۷۵-۱۰۰ معادل (۱-۳/۴ قرص)	۱-۵ سال

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

به منظور ثبات در جذب و در نتیجه ثابت ماندن سطح سرمی T4، قرص لووتیروکسین باید یک بار در روز حداقل ۳۰ دقیقه قبل از تغذیه (شیر دادن) به نوزاد خوراند. قرص ها را می توان خرد کرده، در شیر یا مایعات دیگر حل نمود. قرص های لووتیروکسین را نباید با شیر خشک های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن دار به شیرخوار خوراند، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.

در اغلب نوزادان تحت درمان، با افزایش سن، دوز دارو افزایش می یابد. تعدیل دوز دارو باید به صورت جزئی (Minor Adjustment) انجام گیرد. این امر با افزایش و یا کاهش ۱۲/۵µg (ربع قرص) به دوز روزانه میسر خواهد بود.

به دلیل اینکه دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T4 (یا به طور ارجح free T4) بعد از شروع درمان تا زمان نرمال شدن غلظت TSH و T4 بطور مستمر مطابق دستورالعمل اندازه گیری شود.

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

## پیگیری:

معاینات منظم شامل ارزیابی رشد و نمو و انجام آزمایشهای T4 یا (Free T4) و TSH در سه سال اول عمر مبتلایان به کم کاری مادرزادی تیروئید از اهمیت بسزایی برخوردار است.

بعلاوه، مطالعات نشان داده است که مبتلایان به کم کاری مادرزادی تیروئید شانس بیشتری (۱۰٪ در مقابل ۳٪) برای بروز آنومالی های مادرزادی بخصوص مشکلات قلبی- عروقی دارند. توجه به این مسئله در این نوزادان اهمیت بسزایی دارد. در حدود ۲۰٪ از نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید کاهش شنوایی نیز دیده می شود، که ارزیابی شنوایی و تشخیص مشکلات شنوایی، می تواند باعث ارتقا کیفیت زندگی در این موارد باشد. دستورالعمل پیشنهادی انجام آزمایشهای هورمونی تیروئید و ویزیت نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران به شرح زیر است:

## برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

- ۲ و ۴ هفته بعد از شروع درمان با قرص لووتیروکسین

- هر ۲ ماه در طول ۶ ماه اول زندگی

- هر ۳ ماه بین سنین ۶ و ۳۶ ماهگی

- هر ۶ ماه از ۳۶ ماهگی به بعد

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

درمان بیش از حد می تواند علامت پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته هایی که پیشنهاد کننده تیروتوکسیکوز هستند، را بوجود آورد. دوزهای بیش از حد در مدت زمان طولانی ممکن است باعث، Craniosynostosis، اوستئوپوروز، افزایش بیش از حد سن استخوانی و مسائل خلقی-سرشتی (Tempra-mental Problems) گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد همراه با نشانه های تیروتوکسیکوز ممکن است نشانه ای از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد و باید به وسیله اندازه گیری سطح سرمی TSH و T4 free تشخیص آن را مورد ارزیابی قرار داد.

### ارزیابی کم کاری مادرزادی تیروئید:

برای پی بردن به دائمی بودن و یا نبودن کم کاری تیروئید، دو روش وجود دارد:

۱. بعد از سه سالگی، به مدت ۲-۴ هفته قرص لووتیروکسین قطع شده و پس از این مدت، غلظت TSH و T4 (و یا در صورت

امکان Free T4) اندازه گیری شود. در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشها، شیرخوار مبتلا به کم کاری دائمی تیروئید بوده و تا

پایان عمر نیاز به درمان با قرص لووتیروکسین و مراقبت دارد. اگر نتایج آزمایش در حد طبیعی بود نشان می دهد که کم کاری

از نوع گذرا بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد. منطقی است که حتی در مورد دوم نیز تا چند سال کودک تحت

نظر بوده و ارزیابی بالینی و در صورت لزوم ارزیابی آزمایشگاهی شود.

۲. روش دیگر برای این ارزیابی، کاهش دوز قرص لووتیروکسین به ۱/۲ دوز مصرفی و انجام آزمایشهای هورمونی تیروئید بعد از ۴

هفته. اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دائمی نیست و می

توان دارو را بتدریج کم و ارزیابی آزمایشگاهی را ادامه داد تا در نهایت دارو را قطع کرد. اما اگر غلظت TSH از حد طبیعی

بیشتر و یا غلظت T4 از حد طبیعی کمتر شد، یعنی کم کاری تیروئید دائمی بوده و کودک تا پایان عمر نیاز به درمان دارد.

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

پس، بطور معمول درمان جایگزینی در کودک با تشخیص کم کاری تیروئید تا ۳ سالگی ادامه خواهد داشت و پس از آن درمان به مدت ۴ هفته قطع می گردد. سپس تستهای عملکرد تیروئید انجام می شود. مقادیر غیرطبیعی TSH و T4 تشخیص هیپوتیروئیدی دائمی را قطعی می نماید و کودکان مذکور باید بطور دائم (برای همه عمر) قرص لووتیروکسین استفاده نمایند. مقادیر طبیعی پارامترهای مذکور نشان دهنده هیپوتیروئیدی گذرا است و درمان جایگزینی متوقف می شود.

## پیش آگهی:

با انجام برنامه های غربالگری نوزادان و تشخیص بموقع و درمان مناسب مبتلایان، پیش آگهی نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید بطور چشمگیری بهبود یافته است. اما بدون درمان و یا درمان دیررس، عقب ماندگی ذهنی اجتناب ناپذیر است.

آموزش وسیع و مداوم جامعه و کلیه کارکنان در گیر در اجرای برنامه و ضمانت اجرایی قوی برای پوشش دهی قابل قبول غربالگری هیپوتیروئیدی بسیار مهم است.



ضمیمه:

## انواع غربالگری و مقایسه آن ها:

انواع غربالگری را می توان به بر اساس "محل نمونه گیری" و "آزمون اولیه" مورد ارزیابی قرار داد.

محل نمونه گیری:

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH  
در نوزادان: متن آموزشی پزشک

بمنظور نمونه گیری از نوزادان می توان از **پاشنه پا**، **بندناف و ورید بهره جست**. خونگیری از ورید به دلیل تهاجمی بودن آن، به عنوان روش غربالگری؛ مورد استفاده قرار نمی گیرد. شایعترین روش نمونه گیری در اکثر مناطق جهان نمونه گیری از پاشنه پا است. نمونه گیری از بند ناف نیز در برخی مناطق جهان مورد استفاده قرار گرفته است.

نمونه گیری از پاشنه پا این امکان را می دهد که سایر بیماری ها نظیر فنیل کتونوری و G6PD نیز مورد بررسی قرار گیرد. این امکان در مورد نمونه گیری از بندناف وجود ندارد.

از طرفی نمونه گیری از پاشنه پا در روز ۸-۳ زندگی از فراخوان غیر ضروری، موارد با هیپرتیروتروپینمی فیزیولوژیک جلوگیری می کند، در صورتی که نمونه گیری از بند ناف با تعداد زیادی از هیپرتیروتروپینمی فیزیولوژیک همراه است. بطور کلی میزان فراخوان بین ۰/۳-۰/۱٪ با نمونه گیری از پاشنه پا در مقایسه با ۰/۱۶-۰/۰۵٪ با نمونه گیری از بندناف می باشد. افزایش ترخیص مادران و کودکان در جوامع غربی در سال های اخیر با افزایش میزان فراخوان در روش نمونه گیری از بند ناف (بدلیل افزایش فیزیولوژیک TSH در مدت ۲۴ ساعت اول پس از تولد) منجر شده است. در یک مطالعه نسبت موارد مثبت کاذب به هیپوتیروئیدی قطعی، بدلیل ترخیص زود هنگام مادران، از ۱: ۲/۵ به ۱: ۵ افزایش یافته است. بدین ترتیب، روش پاشنه پا زمانی حداکثر استفاده را خواهد داشت که بعد از روز ۳ زندگی (نه قبل از آن) مورد استفاده قرار گیرد. بطور کلی میزان فراخوان بین ۰/۳٪ - ۰/۱٪ در هر برنامه غربالگری قابل قبول است.

حساسیت و میزان شناسایی (Detection Rate) هیپوتیروئیدی نوزادان در هر دو روش نمونه گیری از پاشنه پا و بندناف یکسان گزارش شده است.

مطالعه Walfish (اوتاریو، کانادا) نشان داد که شروع درمان در روش نمونه گیری از بند ناف در مقایسه با روش نمونه گیری از پاشنه پا حدود ۸-۵ روز زودتر است.

میان شروع درمان در یونان و بریتانیا (که غربالگری بطور سیستمیک و با روش نمونه گیری از پاشنه پا در حال اجراست) به ترتیب ۲۸ و ۱۷ روز بوده است و در مطالعات پایلوت در ترکیه با نمونه گیری از پاشنه پا میان شروع درمان ۲۳ روز گزارش شده است.

مطالعه پایلوت در منطقه West Bank نشان می دهد که فقط ۹۳٪ نوزادان در عرض ۲۱ روز پس از تولد مورد غربالگری قرار گرفتند که بیانگر احتمال پوشش کمتر در روش نمونه گیری از پاشنه پا است.

یکی از مهمترین شاخص های بررسی موفقیت در اجرای برنامه غربالگری **پوشش دهی** کامل برنامه می باشد. این بدان معناست که از تمامی نوزادان زنده دنیا آمده باید نمونه گیری به عمل آید. در برنامه های بزرگ به دلیل اینکه تعداد نمونه بسیار بالایی مورد ارزیابی قرار می گیرد، در صورتی که حتی درصد کوچکی از جمعیت غربالگری نشوند با از دست دادن (Miss) تعداد قابل توجهی از بیماران همراه

برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان: متن آموزشی پزشک

هستند. بطور مثال، در صورتی که تنها ۵٪ جمعیت نوزادان در کانادا و ایالات متحده مورد غربالگری قرار نگیرند، حداقل ۴۳ مورد هیپوتیروئیدی شناسایی نخواهد شد.

براساس توصیه سازمان بهداشت جهانی، غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در هر کشور باید طبق نیاز آن کشور انجام شود و طراحی یک الگوی واحد برای همه کشورها عملی نیست. تجربه مکزیک بیانگر موفقیت این استراتژی است. غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان از سال ۱۹۸۸ در مکزیک برای تمامی نوزادان بصورت اجباری درآمد. از سال ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۳ در چند شهر و از ۱۹۹۳ به بعد در تمامی کشور به اجرا درآمد، اما بدلیل ترخیص زودرس مادران، مسائل فرهنگی مردم و عدم هماهنگی و یکپارچه بودن عملکرد بخش های بهداشتی، محدوده زمانی نمونه گیری از پاشنه پا بین ۲-۳۰ روز بود. همچنین، تا سال ۱۹۹۶ پوشش برنامه کمتر از ۵۰٪ کل جمعیت بود. از سال ۱۹۹۶ تا پایان ۱۹۹۷ (حدود ۲ سال) با اضافه نمودن نمونه گیری از بند ناف به این برنامه، پوشش به ۸۷/۹٪ کل جمعیت نوزادان متولد شده در مراکز بیمارستانی رسید و نمونه گیری بند ناف ۳۹/۸٪ میزان پوشش دهی را ارتقا داد.

خوشبختانه نتایج حاصل از اجرای آزمایشی برنامه در کشور نشان داد که طراحی برنامه با توجه به شرایط کشور عزیزمان ایران بخوبی انجام شده و پوشش بالای ۹۰٪ قابل دستیابی است.

لازم به ذکر است که با توجه به گوناگونی ویژه گی های جغرافیایی، آب و هوایی و فرهنگی در کشور تفاوت های اندکی در برنامه عملیاتی استانهای مختلف قابل پیش بینی است که در جهت اجرای بهتر و افزایش پوشش برنامه خواهد بود.

**مقایسه دو محل نمونه گیری خون برای غربالگری بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید**

متغیر	پاشنه پا	بند ناف
زمان	۳-۵ روز اول تولد	در بدو تولد
عوارض تکنیکی	احتمال بسیار نادر پرئوستیت و سلولیت	ندارد
هزینه آزمایش	هزینه لانتست و پنبه الکلی	هزینه سرنگ، نیدل، لوله آزمایش
میزان فراخوان	۲/۱۰۰۰	۶/۱۰۰۰ (سه برابر بیشتر انجام آزمایشات تایید و هزینه های مربوط به آن و همچنین افزایش هزینه فراخوان مثل هزینه های پرسنلی و تلفن و نامه یا پست)
<b>Coverage Trend Estimation</b>		

بند ناف	پاشنه پا	متغیر
غیر ممکن ٪۱۰۰	ممکن تابع نظام ثبت و صدور شناسنامه	بر اساس محل زایمان: زایمان خارج از بیمارستان (٪۱۵) زایمان در بیمارستان (٪۸۵)
٪۱۰۰ ٪۵۰	تابع نظام ثبت و صدور شناسنامه سریع و کامل	بر اساس محل سکونت شهر روستا
غیر قابل ادغام	قابل ادغام با برنامه مراقبت کودک سالم	ادغام با سایر برنامه
غیر ممکن	امکان پذیر با هزینه کمتر	امکان ادغام با سایر برنامه های غربالگری نوزادان

### نتیجه گیری مقایسه دو روش نمونه گیری:

نمونه گیری از پاشنه پا می تواند احتمال پوشش قابل قبول برنامه را کم کند، که رفع این مشکل نیاز به اندیشیدن تدابیر خاص و احتمالاً "وضع قوانین دارد".

عوارض تکنیکی در دو روش تفاوت زیادی ندارد.

هزینه آزمایش در روش استفاده از خون بند ناف بطور معنی داری بیشتر از روش استفاده از خون پاشنه پا است.

روش استفاده از خون بند ناف قابل ادغام در برنامه های مراقبت و غربالگری دیگر نیست. بنظر می رسد که اگر با اتخاذ سیاستهایی بتوان سطح پوشش را افزایش داد، استفاده از روش نمونه گیری از پاشنه پا مناسب تر است.

### منابع:

1. Brook CGD. The consequences of congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol 1995; 42:431-2.
2. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997;48:51-61.
3. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larson PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr 1979; 94:700-5.
4. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4332-4.

5. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical pediatric endocrinology, 4<sup>th</sup> ed. Oxford:Blackwell Science; 2001:pp.288-320.
6. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr 1995; 154:614-6.
7. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. Horm. Res 1998; 50:151-4.
8. Elbualy M, Bold A, De Silva V, Gibbons U. Congenital hypothyroid screening: the Oman experience. J. Trop. Pediatr. 1998, 44: 81-3.
9. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. J Med Screen 1999; 6:77-9.

۱۰. عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نفرآبادی ماه طلعت، حاجی پور رامبد. غربالگری برای شناسایی کم کاری مادرزادی تیروئید

در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال

۱۸، شماره ۱، صفحات ۳۸-۳۴، ۱۳۷۳.

11. Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. Irn J Med Sci 1992; 17:78-80.
12. Hashemipoor
13. Ordookhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. An interim report of the pilot study of screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand using cord blood spot samples. Eur J Pediatr 2003; 162:202-3.
14. Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. Indian J Pediatr 2003; 70:625-8.
15. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 1992;38:230-5.
16. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol diabetes 1997;105 (Suppl 4):19-23.

۱۷. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی پور رامبد، عزیزی فریدون. غربالگری کمکاری مادرزادی

تیروئید در تهران و دماوند: گزارشی از یافته های توصیفی و اتیولوژیک.

مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران.، سال چهارم، شماره ۳، صفحات ۱۶۰-۱۵۳، ۱۳۸۱.

18. Layde PE, Allemen Von SD, Oakely GP. Congenital hypothyroidism control programme: cost-benefit analysis. JAMA 1979; 241:2290-2.



19. Barden HS, Kessel R. The cost and benefits of screening for congenital hypothyroidism in Wisconsin, USA. *Soc Biol* 1984; 31:1-17.
  20. La Franchi S. Hypothyroidism, congenital and acquired. In: Kaplan SA, editor. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1982.pp.82-95.
  21. Newborn screening for congenital disorders. In: *Health Children: Investing in the Future*. Pub. No / OTA-H-345, 1988;pp. 103-16.
  22. Leutwyler K. The price of prevention. *Sci Am* 1995; 10(4): 122-9.
  23. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 1989; 83:449-64.
  24. Hannon H, Therrell B. Guidelines on the prevention and control of congenital hypothyroidism. WHO/HDP/CON.HYPO/GL/90.4, 1991
  25. Laberge C. Cost-benefit evaluation of neonatal thyroid screening: The Quebec Experience 1973-1982. In: Dussault JH, editor. *Congenital Hypothyroidism*. New York: Dekker, 1983;pp.209-16.
  26. Schmidt BJ. Problems in the initiation of a newborn screening programme in developing countries. In: *Advances in neonatal screening*. Therrell BL Jr, ed. Elsevier Science Publishers: New York, 1987.pp.449-52.
۲۷. اردوخانی آرش، مهدوی هزاوه علیرضا، نوروزی نژاد عباس، دلاوری علیرضا، عزیزی فریدون. برآورد هزینه غربالگری و درمان هیپوتیروئیدی نوزادان و بار مالی کودکان کم توان ذهنی در تهران بمدت ۲۰ سال (تخمین نسبت سود به هزینه). گزارش داخلی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم و مرکز مدیریت بیماری ها. تابستان ۱۳۸۲.
28. Hung W. Thyroid disorders of infancy and childhood. In: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 462-71.
  29. La Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of pediatrics*, 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000.pp.1696-1703.
  30. Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.pp. 977-83.
  31. Delange F, Fisher DA. The thyroid gland. In Brook CGD, ed. *Clinical paediatric endocrinology*, 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 1995:397-433.
  32. Dunn JT. Iodine deficiency: consequences and prevention. *Thyroid Today* 1997; 20:1-9.

33. Boyages SC. Clinical review 49: Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:587-91.
34. Boyages SC, Halpern JP. Endemic cretinism: towards a unifying hypothesis. *Thyroid* 1993; 3:59-69.
35. 34- Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998; 8:1185-92.
36. Rose SR. Thyroid disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant, 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002.pp. 1392-1467.
37. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-8.
38. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1147-51
39. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9:735-40
40. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002.pp.161-85.
41. Fisher DA. Congenital hypothyroidism. In: Hennemann G, Krenning EP, editors. *Thyroid international*. Darmstadt: Merck KGaA; 2002. p. 1-12.
42. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson, *Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
43. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-6.
44. Hall SK, Hutchesson ACJ, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr* 1999; 88:212-5.
45. Jacobsen BB, Brabdt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark: incidences, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children 1970-1975. *Arch Dis Child* 1981; 56:134-6.
46. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984; 289:1171-5.
47. Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obstetr Gyn* 1997; 40:117-23.
48. Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's, The Thyroid*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.pp.988-94.

49. Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. US National Research Council. Iodine. In: Recommended dietary allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington DC: National Academy Press Publishers; 1989.
50. Delange F. Requirements of iodine in humans. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editors. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. New York: Plenum Press; 1993.pp.1-491.
51. Delange FM, Ermans AM. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's. The Thyroid, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.pp.296-316.
52. Stanbury JB, Hetzel BS. Endemic goiter and cretinism: iodine nutrition in health and disease. New York: John Wiley & Sons; 1980.pp.1-606.
53. Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Delhi: Oxford University Press; 1997.pp.1-55.
54. Dussault JH. Neonatal screening and congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's. The Thyroid. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991.pp.1219-28.
55. Congenital hypothyroidism and hearing loss. Washington State Department of Health. <http://www.doh.wa.gov/phl/newborn/hearin97.htm>
56. Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. Bailliers Clin Endocrinol Metab 1989; 3:627-57.
57. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarde J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1975; 86:670-9.
58. Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1984; 59:23-30.
59. Boyages SC. Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:587-91.
60. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of mandatory law on salt iodization. J Endocrinol Invest 2002; 25:409-13.
61. Regional meeting for the promotion of iodized salt in the Eastern Mediterranean, Middle East and North African Region, Dubai, United Arab Emirates, 10-21 April 2000.
62. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. Pediatr Clin North Am 1987; 34:881-90.
63. Delange F, deVijlder JJ, Morreale de Escobar G. Significance of early diagnostic data in congenital hypothyroidism: report of the Subcommittee on Neonatal Hypothyroidism of the European Thyroid Association. In: Delange F, Fisher DA, Glinoe D, editors. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Press; 1989.pp.225-34.

64. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4069-71.
65. Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2002; 143:2019-24.
66. Moreno JC, Bikker H, Kempers JE, van Trotsenburg P, Baas F, Vulsma T, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Inactivation mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347:95-102.
67. Lever EG, Medeiros-Neto GA, DeGroot LJ. Inherited disorders of thyroid metabolism. *Endocr Rev* 1983; 4:231-39.
68. Fisher DA. The thyroid gland. In: Brook CGD, editor. *Clinical pediatric endocrinology*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Publications; 1989. pp. 309-37.
69. de Vijlder JJM, Vulsma T. Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid, A fundamental and clinical text*, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 733-42.
70. Pannain S, Weiss RE, Jackson CE, Dian D, Beck JC, Sheffield VC, Cox N, Refetoff S. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1061-71.
71. Mederos-Neto G, Stanbury JB. *Inherited disorders of the thyroid system*. Boca Raton: CRC; 1994. pp. 1-218.
72. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. In: Braverman Le, Utiger RD, eds. *The Thyroid, A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 1028-43.
73. Dussault JH, Walker P. *Congenital hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker. 1993; pp. 1-473.
74. Miyai K. Defects in hypothalamic-pituitary function. In: Delange F, Fisher D, Malvaux P, editors. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger AG; 1985. pp. 143-53.
75. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L, Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:473-7.

۷۶. اردوخانی آرش، میرسعید قاضی علی اصغر، حاجی پور رامبد، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. غربالگری کم

کاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. سال دوم، شماره ۲

، صفحات ۹۸-۹۳، ۱۳۷۹.

77. Desai MP, Colaco MP, Ajgaonkar AR, Mahadik CV, Vas FE, Rege C, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in a developing country: problems and strategies. *Indian J Pediatr* 1987;54:571-81.
  78. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-Current Perspectives. *Endocr Rev* 1993;14:94-106.
  79. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133:390-8.
  80. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia:Saunders. 1997..
  81. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7
  82. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
  83. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T, et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-5.
  84. Mahachoklertwattana P, Phuapradit W, Siripoonya P, Charoenpol O, Thuvasethakul P, Rajatanavin R. Five-year thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1999;82 Suppl 1:S27-32.
  85. Majeed-Saidan MA, Joyce B, Khan M, Hamam HD. Congenital hypothyroidism: the Riyadh Military Hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:191-5.
۸۶. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، محرم زاده مسعود، هدایتی مهدی، محرابی یدا...، عزیزی فریدون. بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان در نوزادان. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*. سال چهارم، شماره ۴، صفحات ۲۴۷-۲۴۳، ۱۳۸۱.
87. Walfish PG. Cord vs. heel blood screening for neonatal hypothyroidism. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, editors. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. Proceedings of a Satellite Meeting held in conjunction with 9<sup>th</sup> International Thyroid Congress; 1985 Aug 30-31; Sao Paulo, Brazil. Sao Paulo: Ache Laboratorios Farmaceuticos.1986.pp.195-202.

88. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets (RE9632). *Pediatrics* 1996;98:473-501.
89. Komianou F, Makaronis G, Lambadaridis J, Sarafidou E, Vrachni F, Mengreli C, Pantelakis S. Psychomotor development in congenital hypothyroidism. The Greek screening programme. *Eur J Pediatr* 1988;147:275-8.
90. Grant DB, Smith I. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales, and Northern Ireland 1982-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1355-8.
91. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: A test case for screening in developing regions. *Horm Res* 1998;50:151-154.
92. Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breastfed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch. Dis. Child* 1988;63:1207-10.
93. Chanoine JP, Bourdoux P, Pardou A, Delange F. Iodinated skin disinfectants in mothers at delivery and impairment of thyroid function in their breastfed infants. In: Medeiros-Neto GA, Gaitan E, eds. *Frontiers in thyroidology*. Plenum Press:New York; 1986.pp.1055-60.
94. Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988; 63:1297-8.
95. Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Azizi F. An assessment of the mode of delivery and povidone-iodine disinfection at delivery on cord blood spot thyrotropin levels. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> Congress of the Asean Federation of Endocrine Societies-the 7<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 30 November-4 December 2003, Singapore.*
96. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Issues in newborn screening (RE9243). *Pediatrics* 1992;89:345-9.
97. Waite KV, Maberly GF, Eastman CJ. Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clin Chem* 1987;33:853-5.