

به نام خالق هستی



برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

دستورالعمل پزشکان

نویسنده:

دکتر شهین یاراحمدی

هیئت علمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

ویراستاران علمی:

دکتر مهین هاشمی پور

دکتر مریم رزاقی آذر

دکتر فریدون عزیزی

بهار ۱۳۹۱

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 کورش اعتماد

مشاور معاون بهداشت و رئیس واحد مدیریت بیماری های غیرواگیر

سیاسگزارى

با سپاس فراوان از

- آقای دکتر علی‌رضا مصداقی‌نیا (معاون محترم بهداشت)
- آقای دکتر کورش اعتماد (مشاور معاون بهداشت و رئیس واحد مدیریت بیماری‌های غیرواگیر)
- آقای دکتر عزیزالله عاطفی (مشاور و معاون محترم اجرایی معاونت بهداشت)
- آقای دکتر فریدون عزیزی (استاد پژوهشگر گدد درون ریز)
- خانم دکتر مهین هاشمی پور (استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
- خانم دکتر مریم رزاقی آذر (استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران)

و

- خانم دکتر نسرين آژنگ (اداره غدد و متابولیک)
- آقای عباس پریانی (رئیس امور عمومی واحد بیماری‌های غیرواگیر)
- خانم مریم روحانی (اداره غدد و متابولیک)
- آقای دکتر سیدمحمد علوی‌نیا (اداره غدد و متابولیک)
- آقای عبا س نوروزی نژاد (رئیس امور عمومی واحد بیماری‌های غیرواگیر)
- آقای دکتر علیرضا مهدوی هزاوه (اداره غدد و متابولیک)
- کلیه مسئولین و کارکنان آزمایشگاه‌های غربالگری نوزادان در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
- کلیه کارشناسان و مسئولین اجرایی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
- کلیه پزشکان معالج و فوکل پوینت‌های علمی برنامه

اسامی فوکل پوینت‌های علمی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در سال ۱۳۸۸

ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه	ردیف	نام فوکل پوینت	نام دانشگاه
۱	دکتر فاطمه دره	اراک	۲۴	دکتر محمود ایمانی	سیستان و بلوچستان
۲	دکتر جعفر خلفی	اردبیل	۲۵	دکتر نسرین فاتح	شاهرود
۳	دکتر سیامک شیوا	آذربایجان شرقی	۲۶	دکتر مریم رزاقی آذر	تهران (ایران سابق)
۴	دکتر زهرا فکور	آذربایجان غربی	۲۷	دکتر محمدرضا علایی	شهید بهشتی
۵	دکتر مهین هاشمی پور	اصفهان	۲۸	دکتر زهرا کرمی‌زاده	فارس
۶	دکتر محمد جعفر مروارید	ایلام	۲۹	دکتر قاسم نیک فر	فسا
۷	دکتر یدالله زاهد پاشا	بابل	۳۰	دکتر فاطمه صفاری	قزوین
۸	دکتر ایرج نبی پور	بوشهر	۳۱	دکتر زهرا موحدی	قم
۹	دکتر مهدی عباسیان	تربت حیدریه	۳۲	دکتر سید علیرضا عبادی	کاشان
۱۰	دکتر علی ربانی	تهران	۳۳	خانم دکتر قاسمی	کرج
۱۱	دکتر سید فریدون افضلی	جیرفت	۳۴	دکتر ناهید قطبی	کردستان
۱۲	دکتر وحید مقرب	چهرم	۳۵	دکتر بابک باوفا	کرمان
۱۳	دکتر مجید حمیدی	چهارمحال و بختیاری	۳۶	دکتر کیقباد قدیری	کرمانشاه
۱۴	دکتر نصرت قائمی	خراسان رضوی (مشهد)	۳۷	دکتر حسام‌الدین نبوی‌زاده	کهگیلویه و بویراحمد
۱۵	دکتر مهناز دهقان نیری	خراسان شمالی (بجنورد)	۳۸	دکتر فاطمه چراغعلی	گلستان
۱۶	دکتر کوکب نمکین	خراسان جنوبی (بیرجند)	۳۹	دکتر محمد نبی پور	گناباد
۱۷	دکتر مجید امین زاده	خوزستان	۴۰	دکتر فرشته محمدی	گیلان
۱۸	دکتر سکینه کدخدازاده	دزفول	۴۱	دکتر نادره طایی	لرستان
۱۹	دکتر ناهید مسعود پور	رفسنجان	۴۲	دکتر وجیهه غفاری	مازندران
۲۰	دکتر عنایت حسین	زابل	۴۳	دکتر عبدالمجید ناظمی	هرمزگان
۲۱	دکتر مجید ولی زاده	زنجان	۴۴	دکتر زهره طالبی	نیشابور
۲۲	دکتر مامک دولت آبادی	سبزوار	۴۵	دکتر زهرا رضوی	همدان
۲۳	دکتر محمد صادق یزدی‌ها	سمنان	۴۶	دکتر محمد افخمی اردکلی	یزد

کارشناسان مجری برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

ردیف	نام کارشناس	نام دانشگاه	ردیف	نام کارشناس	نام دانشگاه
۱	خانم زهرا امیری	اراک	۲۴	آقای علیرضا کشتگر	سیستان و بلوچستان
۲	آقای عارف عظیم زاده	اردبیل	۲۵	آقای عیسی معصومی	شاهرود
۳	دکتر ملیحه طالبی	آذربایجان شرقی	۲۶	دکتر طاهره دنیوی	شهید بهشتی
۴	دکتر سید عادل خوشبو	آذربایجان غربی	۲۷	خانم نازیلا رحیمی	فارس
۵	خانم لیلا حسینی	اصفهان	۲۸	خانم فهیمه راستباف	فسا
۶	دکتر احمد احسان زاده	ایلام	۲۹	خانم فهیمه مصطفایی	قزوین
۷	آقای علی جعفرنیا	بابل	۳۰	خانم معصومه هنرمند	قم
۸	خانم حکیمه آبادی	بوشهر	۳۱	آقای علی مستوری	کاشان
۹	آقای علی اصغر صفایی	تربت حیدریه	۳۲	آقای مرتضی پور کریمان	کرج
۱۰	دکتر آریتا کریمی	تهران	۳۳	خانم سیران نیلی	کردستان
۱۱	خانم آسیه میرزایی	جیرفت	۳۴	خانم زرین تاج کوهستانی	کرمان
۱۲	خانم فاطمه صحرانگرد	چهرم	۳۵	آقای کیوان خاصی	کرمانشاه
۱۳	آقای رحمت الله بیگی	چهارمحال و بختیاری	۳۶	آقای نورالله نجاتی	کهگیلویه و بویراحمد
۱۴	آقای ولی الله قربانی	خراسان رضوی (مشهد)	۳۷	آقای ابراهیم تازیک	گلستان
۱۵	آقای فیض الله برزگر	خراسان شمالی (بجنورد)	۳۸	خانم فرخ شریفی	گناباد
۱۶	آقای بهمن قلی نژاد	خراسان جنوبی (بیرجند)	۳۹	خانم هاجر غلامی نژاد	گیلان
۱۷	آقای سیروس موگهی و خانم فریبا عالی پور	خوزستان	۴۰	دکتر معصومه آزادی	لرستان
۱۸	آقای سعید حمیدزاده	دزفول	۴۱	دکتر محمدرضا میرزاجانی	مازندران
۱۹	خانم آلا سعیدی	رفسنجان	۴۲	آقای مهدی قاسمی	هرمزگان
۲۰	دکتر غلامحسین محمدزاده	زابل	۴۳	خانم تهمنه آگاه	نیشابور
۲۱	دکتر ابوالفضل عبادی	زنجان	۴۴	دکتر شراره نیک‌سیر	همدان
۲۲	آقای رضا کوشک‌باغی	سبزوار	۴۵	آقای علی زارع	یزد
۲۳	آقای محمدتقی سلطانی	سمنان			

فهرست مطالب

۲.....	پیش گفتار
۳.....	سپاسگزاری
۴.....	اسامی فوکال پوینت‌های علمی برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در سال ۱۳۸۸
۵.....	کارشناسان مجری برنامه در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
۱۱.....	فهرست جداول:
۱۲.....	اهداف آموزشی این کتاب
۱۳.....	مقدمه
۱۳.....	اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها
۱۴.....	معیارهای اصلی غربالگری
۱۵.....	غربالگری با استفاده از نمونه خون خشک شده بر کاغذ فیلتر
۱۵.....	محل‌های نمونه‌گیری در برنامه‌های غربالگری نوزادان
۱۶.....	آزمون اولیه در غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۱۶.....	آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری
۱۶.....	آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری
۱۷.....	انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون های اولیه
۱۷.....	تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران
۱۸.....	هزینه اثربخشی اجرای برنامه در کشور
۱۹.....	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان
۲۱.....	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

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

- ۳۹..... اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد
- ۳۹..... غده تیروئید در نوزادان نارس و کم وزن
- ۴۰..... بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۴۱..... انواع بیماری کم کاری تیروئید
- ۴۱..... انواع گذرا و دائمی بیماری
- ۴۱..... کم کاری تیروئید اولیه (PRIMARY HYPOTHYROIDISM)
- ۴۲..... Thyroid Dysgenesis
- ۴۲..... مقاومت به هورمون تیروئید
- ۴۲..... Thyroid Dysmorphogenesis
- ۴۳..... بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)
- ۴۴..... کم کاری تیروئید محیطی
- ۴۴..... سندرم‌ها
- ۴۵..... بیماری
- ۴۵..... کم کاری تیروئید گذرا (TRANSIENT HYPOTHYROIDISM)
- ۴۶..... اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۴۷..... اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان
- ۴۸..... علائم بیماری
- ۵۲..... عوامل خطر و مستعد کننده بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۵۲..... عوامل مادری موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۵۲..... عوامل نوزادی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۵۲..... عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۵۳..... عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ۵۳
- تشخیص‌های افتراقی ۵۳
- تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ۵۴
- مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید ۵۵
- یافته‌های پاراکلینیک در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ۵۷
- تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص ۵۷
- غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH ۵۸
- غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH ۵۸
- غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH ۵۹
- غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH ۶۱
- افزایش گذرای TSH ۶۱
- مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ۶۳
- بررسی اتیولوژی ۶۴
- اسکن ۶۴
- اولتراسونوگرافی تیروئید ۶۵
- اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید ۶۵
- اندازه‌گیری ید ادرار نوزاد ۶۶
- شنوایی‌سنجی ۶۶
- انجام مشاوره‌های لازم ۶۶
- درمان ۶۶
- اهداف اصلی درمان ۶۷
- دوز لووتیروکسین ۶۸
- تعدیل دوز لووتیروکسین ۶۸
- روش مصرف قرص لووتیروکسین ۶۹
- علائم درمان بیش از حد (Overtreatment) ۷۰
- غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار ۷۰
- آموزش والدین ۷۰

- ۷۱..... مراقبت و پیگیری بیماران
- ۷۱..... ویزیت های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک
- ۷۱..... بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان
- ۷۱..... اندازه گیری قد و وزن
- ۷۲..... رادیوگرافی از زانو
- ۷۲..... بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان
- ۷۲..... اقدامات پس از قطع دارو، در بیمارانی که قبلاً" تحت درمان بوده‌اند
- ۷۳..... پیش آگهی
- ۷۳..... ارزیابی ضریب هوشی بیماران
- ۷۴..... وظایف پزشک معالج
- ۷۵..... مسایل قانونی
- ۷۶..... منابع:
- ۸۹..... پیوست‌ها
- ۸۹..... خودآزمایی
- ۹۲..... پاسخ‌نامه
- ۹۳..... روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص در نوزادان در یک نگاه
- ۹۵..... الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید
- ۹۶..... الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

فهرست جداول:

- ۲۰ جدول شماره ۱: میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشورهای مختلف
- ۲۲ جدول شماره ۲: استراتژی‌های برنامه کشوری غربالگری نوزادان
- ۳۱ جدول شماره ۳: مقادیر مثبت آزمون اولیه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
- ۳۲ جدول شماره ۴: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
- ۴۶ جدول شماره ۵: تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی
- ۴۷ جدول شماره ۶: اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا
- ۴۹ جدول شماره ۷: علایم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی
- ۵۵ جدول شماره ۸: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید
- ۵۷ جدول شماره ۹: یافته‌های پاراکلینیک و بالینی در اتیولوژی‌های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۶۸ جدول ۹: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف

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) تفسیرتست‌های 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: کودک سالم

مقدمه

غربالگری نوزادان فعالیتی پیشگیرانه است که منجر به تشخیص بیماری‌های قابل درمان اندوکراین، متابولیک، ژنتیک، هماتولوژیک و عفونی می‌شود^۱. 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 (۱۹۱۶-۱۹۹۵) "پدر غربالگری نوزادان" محسوب می‌شود. او برای اولین بار با استفاده از کاغذ فیلتر، نمونه‌گیری از پاشنه پا و ابداع روشی ارزان به غربالگری بیماری PKU در نوزادان پرداخت^۳. بیماری کم کاری تیروئید نوزادان (Congenital Hypothyroidism =CH) دومین بیماری بود که با استفاده از کاغذ فیلتر مورد غربالگری قرار گرفت^۴.



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

اهمیت انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورها

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

از طرف دیگر، انجام برنامه غربالگری نوزادان معیابی 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.^۶

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".^۷

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.^۸ 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^۹ 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.^{۱۰}

■ 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

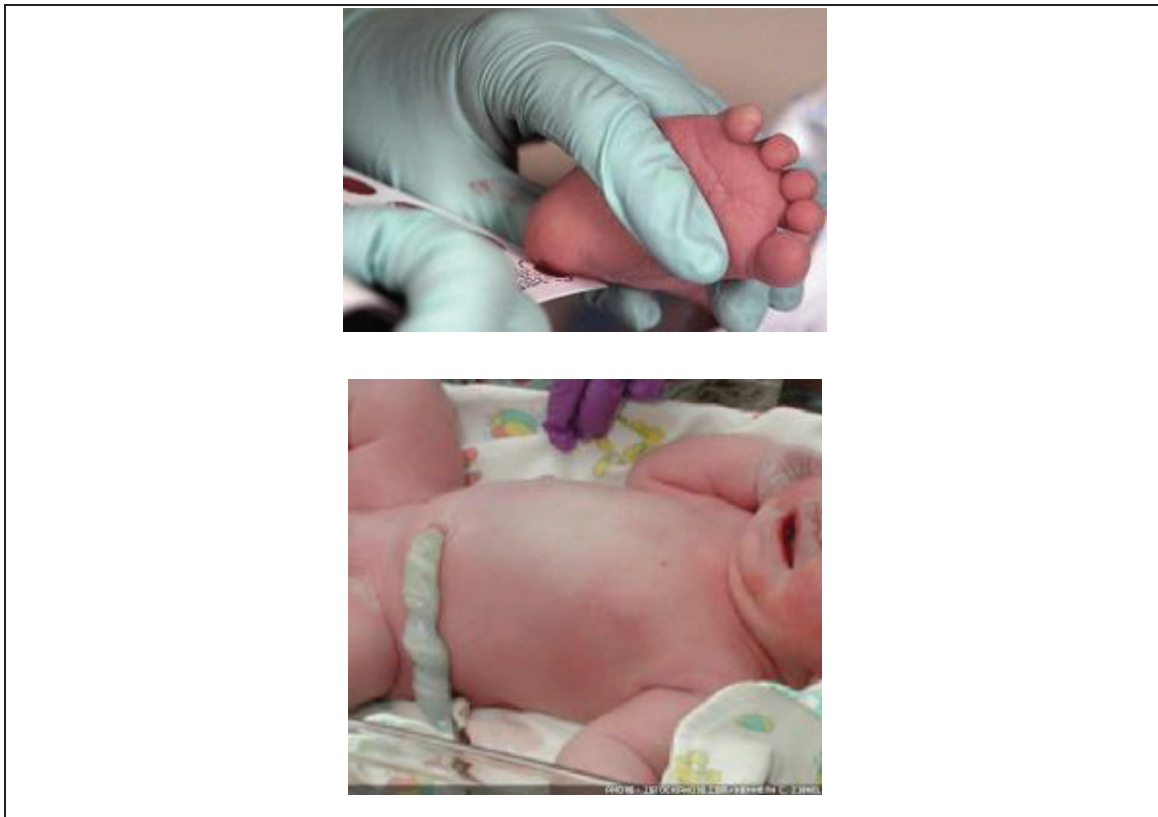
■ وجود امکانات و معیارهای تشخیصی مورد نیاز

■ 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)

محل های نمونه گیری در برنامه های غربالگری نوزادان

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

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 PKU، Congenital Galactosemia، Adrenal Hypoplasia و ... (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 T4 بر روی کاغذ فیلتر برای غربالگری بیماری کم کاری تیروئید استفاده می‌شود. حساسیت هر دو آزمون در شناسایی بیماری برابر است، ولی برخی معتقدند که حساسیت آزمون اولیه TSH بالاتر است. به علاوه، غلظت TSH مدت زمان طولانی‌تری نسبت به T4 بر روی کاغذ فیلتر ثابت می‌ماند. به همین دلایل اندازه‌گیری TSH، به عنوان آزمون اولیه غربالگری در این برنامه انتخاب گردید.

در حال حاضر، از روش‌های زیر برای انجام غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در دنیا استفاده می‌شود:

آزمون T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری

ابتدا اندازه‌گیری T4 به عنوان آزمون اولیه بر کاغذ فیلتر انجام شده و در نمونه‌هایی که غلظت T4 کم است اندازه‌گیری TSH بر همان کاغذ فیلتر انجام می‌گیرد. در این روش، علاوه بر نوزادان مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید (غلظت T4 کم یا طبیعی و غلظت TSH افزایش یافته)، نوزادان مبتلا به کمبود (Thyroxine Binding Globulin) TBG و کم کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز (غلظت کم یا در محدوده پایین طبیعی T4 و غلظت طبیعی TSH) تشخیص داده می‌شوند. عیب عمده این روش این است بیمارانی را که کم کاری تیروئید جبران شده دارند (غلظت طبیعی T4 و غلظت TSH افزایش یافته) به عنوان موارد مشکوک یافت نمی‌شوند.

آزمون TSH به عنوان آزمون اولیه غربالگری

این روش در اکثریت کشورهای دنیا استفاده می‌شود. در این روش، ابتدا غلظت TSH بر کاغذ فیلتر انجام شده و در صورت مثبت بودن آزمایش (موارد مشکوک)، غلظت سرمی T4 اندازه‌گیری می‌شود. در این روش نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید با منشا هیپوتالاموس و یا هیپوفیز تشخیص داده نمی‌شوند.

انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون های اولیه

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

تاریخچه غربالگری نوزادان در ایران

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

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

مطالعاتی در ارتباط با میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید در دانشگاه های علوم پزشکی مختلف (دکتر عزیزی و همکاران^{۱۱} - دانشگاه شهید بهشتی، دکتر کرمی زاده و همکاران^{۱۲} - دانشگاه فارس و دکتر هاشمی پور و همکاران^{۱۳} - دانشگاه اصفهان) انجام شد. نتایج حاصل از کلیه این مطالعات نشان داد که بروز بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان کشور بسیار بالاست. با توجه به پژوهش های انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز، میانگین بروز کم کاری تیروئید در کشور ۱/۱۰۰۰ تخمین زده شد.

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

در سال ۱۳۸۲، طراحی برنامه کشوری غربالگری بیماری های متابولیک در نوزادان به اداره بیماری های غدد و متابولیک مرکز مدیریت بیماریها محول شد و کارشناسان این اداره با همکاری کمیته کشوری، متشکل از متخصصین بالینی و آزمایشگاهی و مسئولین اجرایی، موفق به طراحی برنامه در چندین فاز گردیدند. در فاز اول برنامه، غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در اولویت قرار گرفت. بدیهی است که انجام موفق این برنامه در کشور، زیرساخت مناسبی جهت غربالگری، تشخیص و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH و بدنبال آن برای سایر بیماری های متابولیک نوزادان ایجاد خواهد نمود.

در سال ۱۳۸۳، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به طور آزمایشی در استان های اصفهان و بوشهر و شهر شیراز اجرا شد. تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. سپس "ضوابط و

الزامات ادغام برنامه در سیستم بهداشتی کشور " تعیین گردید و 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.

مجربان 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" به‌منظور ارتقا علمی اجرایی برنامه استفاده کرده‌اند.

برنامه کشوری غربالگری بیماری کم‌کاری 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 کم‌کاری تیروئید (موارد گذرا و دایمی) کشف و درمان شده‌اند. مطالعات نشان می‌دهد که در ۱۰۰ درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است^{۱۴} که بیانگر موفقیت چشمگیر اجرای برنامه است.

هزینه اثر بخشی اجرای برنامه در کشور

مطالعات اقتصاد پزشکی متعددی در ارتباط با اجرای برنامه غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان انجام شده که نشان می‌دهند که برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف توجیه اقتصادی داشته و به‌اهداف از پیش تعیین شده دست‌یافته‌اند^{۱۵}.

نسبت هزینه به فایده در کشورهای انجام دهنده برنامه غربالگری نوزادان به عوامل زیادی وابسته است از جمله شیوع بیماری، جمعیت مورد غربالگری، ارزش واحد پولی کشورها، نرخ تورم، نحوه مشارکت مالی دولت، بخش خصوصی و 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^{۱۶-۱۹}. که تمام این گزارشات دلالت بر مقرون به صرفه بودن انجام برنامه غربالگری نوزادان در کشورهای مختلف است.

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



تصویر شماره ۴: نوزاد سالم

اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در جهان

شیوع CH در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. شیوع این بیماری با کمبود ید در منطقه ارتباط مستقیم دارد^{۲۲}.

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 ۱۰۰۰۰-۷۰۰۰ گزارش شده بود و بسیاری از مبتلایان تشخیص داده نشده و لذا آمار بسیار کمتر از واقعیت بود^۹.

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^۵.

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^{۲۳}. علت‌های متعددی برای افزایش بروز گزارش شده است: از جمله بهبود روش‌های آزمایشگاهی و دقت و صحت بیشتر آزمایش‌ها، تغییر آزمون غربالگری اولیه از T4 به TSH، کمتر

کردن حد تمایز آزمون غربالگری (آزمایش TSH بر کاغذ فیلتر آغشته به خون پاشنه پای نوزاد) که موجب شناسایی موارد خفیف‌تر بیماری می‌شود، گسترش بیشتر نژاد آسیایی در آمریکا (آسیایی‌ها استعداد بیشتری برای بروز این بیماری دارند)، شانس بیشتر نوزادان نارس برای زنده ماندن (نوزادان نارس شانس بیشتری برای بروز CH دارند)، افزایش تعداد بیشتر دو قلوبی و...^{۲۳}

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

جدول شماره ۱: میزان بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در کشورهای مختلف									
قاره آمریکا		قاره اقیانوسیه		قاره آفریقا		قاره اروپا		قاره آسیا	
نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز	نام کشور	بروز
آرژانتین	۱/۴۴۰۷	استرالیا	۱/۳۳۳۱	افریقای جنوبی	۱/۱۰۰۰	آلمان	۱/۴۱۱۶	ا.م. عربی	۱/۱۵۶۸
ا.م. آمریکا	۱/۳۰۴۴	زلاند نو	۱/۳۴۷۵	مصر	۱/۲۰۲۰	اتریش	۱/۴۷۲۴	اندونزی (بندونگ)	۱/۳۴۶۹
برزیل	۱/۴۴۲۹					اسپانیا	۱/۳۲۳۴	بنگلادش	۱/۲۰۴۲
شیلی	۱/۲۵۱۴					استونی	۱/۲۳۰۰	پاکستان	۱/۱۰۰۰
کاستاریکا	۱/۱۶۰۰					اسلوانی	۱/۶۸۷۴	تایلند	۱/۳۳۱۴
کانادا	۱/۳۸۸۴					ایتالیا	۱/۳۱۰۰	تایوان	۱/۵۷۸۸
کلمبیا	۱/۴۴۰۰					بریتانیا	۱/۳۳۹۸	ترکیه	۱/۲۹۴۳
کوبا	۱/۲۳۲۵					بلژیک	۱/۳۷۵۰	چین	۱/۳۲۰۰
مکزیک	۱/۲۴۵۸					پرتغال	۱/۳۱۳۹	رژیم اشغالگر	۱/۲۰۷۰
نروژ	۱/۴۸۶۸					چکسلواکی	۱/۵۶۸۸	ژاپن	۱/۵۹۰۰
						دانمارک	۱/۳۷۷۷	سنگاپور	۱/۳۰۰۰
						سوئد	۱/۳۱۵۷	عربستان	۱/۲۰۹۷
						سوئیس	۱/۳۷۰۱	عمان	۱/۲۲۰۰

						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 آسیایی‌ها در مقایسه با انگلیسی‌ها^{۲۲}. 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^{۱۱-۱۳}. 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 مولتی فاکتوریال بوده و برای آشکار شدن وزن هر فاکتور خطر در بروز بیماری و طراحی برنامه مداخله‌ای برای کنترل آن می‌بایست مطالعات کاربردی لازم انجام شود. فاکتورهای مهم در ایران می‌تواند شامل کمبود ید و در همچنین در معرض ید بالا بودن مثل مصرف بتادین با غلظت‌های بالا برای ضد عفونی کردن، استفاده بی‌رویه از مواد دارویی حاوی ید در دوران بارداری باشند. ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، احتمال کمبود سلنیوم، احتمال بالا بودن پرکلرات در آب آشامیدنی، موتاسیون‌های ژنی نیز می‌توانند از عوامل موثر در کشور بشمار آیند.

اهداف برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

هدف اصلی برنامه

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

اهداف ویژه

- غربالگری نوزادان در بدو تولد جهت تشخیص بیماری CH
- شناسایی نوزادان مبتلا به بیماری CH در اوایل تولد
- کنترل و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH
- شناسایی نوزادان مبتلا به افزایش گذرای TSH در اوایل تولد
- کنترل و درمان نوزادان مبتلا به افزایش گذرای TSH در صورت نیاز به درمان
- پیشگیری از 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 اطلاع‌رسانی عمومی
- غربالگری کلیه متولدین زنده
- درمان سریع و مناسب بیماران شناسایی شده به منظور کنترل بیماری و پیشگیری از بروز عوارض
- پیگیری و مراقبت مستمر از بیماران طبق دستورالعمل کشوری برنامه
- افزایش آگاهی و درک از بیماری و عوارض آن و نحوه کنترل بیماری، درمان و پیشگیری از عوارض در خانواده نوزادان بیمار و کارکنان بهداشتی و درمانی
- بهبود نظام اطلاعات و گزارش‌دهی بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان
- تشکیل بانک اطلاعاتی بیماران مبتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تامین حداقل استاندارد بهداشتی- درمانی مراقبت از بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان و عوارض آن
- کمک به توسعه آزمایشگاه‌های رفرانس برای کنترل کیفی آزمایش‌های مربوط به بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان
- کمک به تهیه و بهبود استاندارد و تجهیزات در مراکز نمونه‌گیری
- پشتیبانی از تحقیقات کاربردی در زمینه بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان
- جلب حمایت سیاست‌گذاران و منابع مالی
- جلب حمایت بیمه‌ها جهت پوشش آزمایش غربالگری
- جلب مشارکت جامعه و همکاری با سازمان‌های مردم‌نهاد
- تقویت هماهنگی‌های بین‌بخشی (سازمان پست جمهوری اسلامی ایران، سازمان بهزیستی کشور، سازمان ثبت احوال، صدا و سیما، جمعیت هلال احمر، کمیته امداد امام خمینی (ره)، رسانه‌های مکتوب، فرودگاهها، راه‌آهن، ترمینال‌های مسافری، هواپیمایی، و ...)

محاسن مهم اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- وجود برنامه‌ای با سطح‌بندی مشخص و امکان ارائه خدمات مرتبط با بیماری حتی در پایین‌ترین سطوح شبکه
- امکان اجرای برنامه غربالگری بیماری CH همزمان با دیگر برنامه‌های سلامتی نوزادان همچون برنامه‌های کشوری کودک سالم و تغذیه با شیر مادر
- بسترسازی برای انجام غربالگری‌های دیگر بیماری‌های متابولیک در نوزادان
- امکان جمع‌آوری و گزارش اطلاعات از سطوح پایین‌تر به سطوح بالاتر
- نسبت بسیار خوب هزینه به سود در مورد این بیماری (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.^{۲۲}

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 903)
- ✓ خشک کردن کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیشتاز (در اکثر نقاط کشور) از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان مستقر در مرکز استان

- ✓ سنجش غلظت TSH در نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (به عنوان آزمون اولیه غربالگری) در آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- ✓ فراخوان فوری موارد مشکوک
- ✓ راهنمایی والدین نوزادان مشکوک به آزمایشگاه‌های منتخب برای انجام آزمایش سرمی و تایید و یا رد ابتلا به بیماری
- ✓ شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکلال پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- ✓ معرفی به پزشک فوکلال 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 این که والدین برگه اخذ نمونه از پاشنه پای نوزاد در مراکز نمونه‌گیری را ارایه دهند و یا با کسب اطلاع از آزمایشگاه غربالگری از انجام غربالگری اطمینان حاصل شود.

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

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

✓ 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 ۳-۷ تولد باشد:

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

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

نوبت اول از پاشنه پا انجام شد).

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

انجام غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا (در روز ۸-۱۴ تولد) را از مسئولین بخش بخواهند.

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

✓ باید قبل از انتقال از بیمارستان، 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 به‌طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستری نوزاد قید شود (نمونه گیری از پاشنه پا انجام شد).

حد تمایز آزمون غربالگری (TSH) در برنامه کشوری

بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات کاربردی انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگی‌های کیت‌های موجود، حد تمایز آزمون غربالگری در هفته اول تولد مساوی با $5 \mu\text{L}$ برای نمونه‌های تهیه شده بر روی کاغذ فیلتر، مساوی با $4 \mu\text{L}$ 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	$5 \mu\text{L}$
۸ روز و بیشتر	$4 \mu\text{L}$



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 نمونه گیری می‌رسند (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)		
سن نوزاد در غربالگری نوبت اول	غلظت آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر (mu/L)	روش برخورد
۳-۷ روز تولد	مساوی و یا کمتر از ۵	طبیعی تلقی شود.
	۵-۹/۹	<ul style="list-style-type: none"> • فراخوان نوزاد • اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد • غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (تا ۴۸ ساعت پس از دریافت جواب) <ul style="list-style-type: none"> - TSH کمتر از ۵: طبیعی تلقی شود. - TSH مساوی و یا بیش از ۵: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4, T3RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود. - ویزیت توسط پزشک - در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
	۱۰-۱۹/۹	<ul style="list-style-type: none"> • فراخوان نوزاد • انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4, T3RU و TSH) در سن ۲-۳ هفتگی نوزاد • ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص • در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

<ul style="list-style-type: none"> • فراخوان نوزاد مشکوک • اخذ نمونه وریدی برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص • شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری • پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص: <ul style="list-style-type: none"> - در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل - در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان 	<p>مساوی و یا بیشتر از ۲۰</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • فراخوان نوزاد مشکوک • انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4, T3RU, TSH) در اسرع وقت • ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص • در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه 	<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 (T4, TSH, T4+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 کورتنی و ...
- نوزادانی که نتیجه آزمون غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) آنان بین ۹/۹-۵ بوده است.

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



تصویر شماره ۸: نوزادهای دوقلوی سالم

روند گزارش دهی و فرم‌ها

گزارش دهی برنامه در قالب ۳ فرم گزارش دهی 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 قرار گرفتن غده تیروئید (اکتوپیک) شود.

تیروئید جنین تا هفته ۱۲ بارداری قادر به تولید هورمون T4 و مقدار کمتری T3 می‌شود^{۲۸}. 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^{۲۹}. 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^{۲۸}.

فیزیولوژی غده تیروئید

مهم ترین فعالیت غده تیروئید سنتز تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) است. تیروئید در دوران جنینی، همچون دیگر دوران، به مقدار کافی ید برای سنتز هورمون نیاز دارد و در زمان بارداری با غده تیروئید مادر در جذب ید رقابت می کند. در مناطق با کمبود ید، وجود این رقابت منجر به بزرگ شدن سایز غده تیروئید در مادر می شود^{۲۹}.

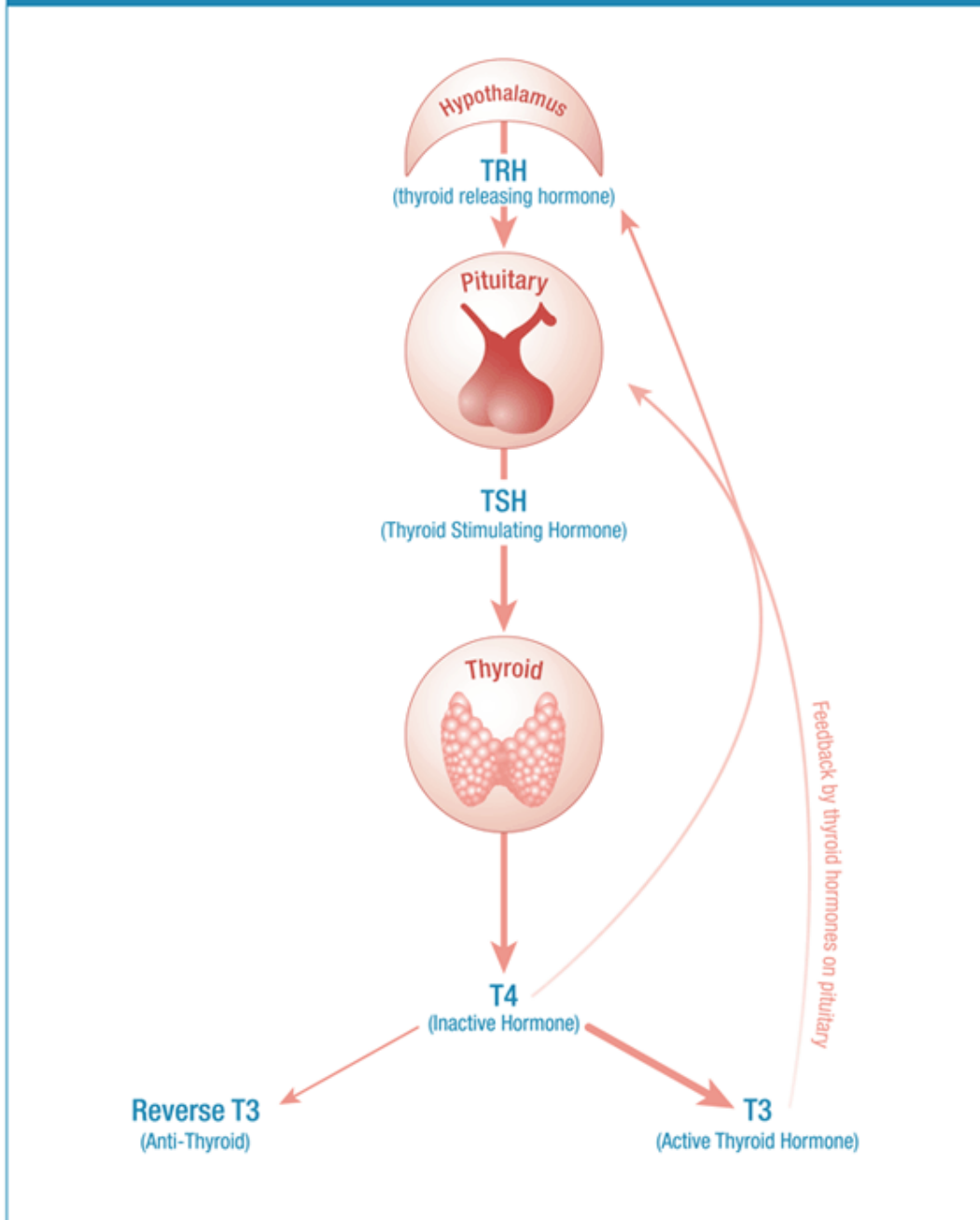
TSH گلیکوپروتئینی است که توسط بخش قدامی هیپوفیز ترشح شده و نقش بسیار مهمی در تنظیم فعالیت غده تیروئید دارد. TSH دو زنجیره α و β دارد. ترشح TSH تحت تاثیر فعالیت TRH (از هیپوتالاموس) است. TSH با فعال کردن آدنیلات سیکلاز در غده تیروئید موجب رهاسازی هورمون های تیروئید می شود^{۲۸} (تصویر شماره ۱۰).

در شرایط کاهش تولید هورمون توسط تیروئید، غلظت های TSH و TRH افزایش می یابد (تصویر شماره ۸). از طرف دیگر، تولید هورمون های تیروئید در بدن و یا مصرف هورمون های تیروئیدی توسط بیمار، باعث افزایش غلظت سرمی هورمون های تیروئیدی شده و متعاقب آن مهار سنتز TSH و TRH می شود (فیدبک منفی)، به استثنای نوزادان که غلظت سرمی TRH در آنها بسیار پایین است. علاوه بر نقش تنظیمی TSH و TRH، غلظت هورمون های تیروئید در بدن تحت تاثیر عوامل دیگری نیز تنظیم می گردند. در بسیاری از بیماری های غیر تیروئیدی، مثل ناشتا بودن طولانی، سوء تغذیه مزمن، بیماری های حاد و شدید، مصرف بعضی از داروها، علیرغم نرمال بودن غلظت T4 آزاد و TSH، غلظت T3 کاهش یافته که این امر موجب کاهش کاتابولیسم می شود^{۲۸}.



تصویر شماره ۱۰: شیرخوار سالم

Thyroid Physiology without Physiological Stress



تصویر شماره ۱۱: فیزیولوژی غده تیروئید^{۳۰}

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

Thyroxine Binding Globulin (TBG) گلیکوپروتئینی است که توسط کبد ساخته شده و حمل هورمون‌های تیروئید در جریان خون را به عهده دارد. غلظت TBG در دوران بارداری و جنینی افزایش می‌یابد و برعکس مصرف داروهایی مثل فنوتین، فنوباربتال و کاربامازپین باعث کاهش غلظت آن می‌گردد. به علاوه TBG در سندرم نفروتیک مادرزادی دلیل کاهش تولید کبدی یا دفع آن از ادرار، کاهش نشان می‌دهد.^{۲۸}

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

حدود ۷۰٪ تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کمتری به پروتئین‌های دیگر مثل آلبومین متصل است. فقط ۳٪ از غلظت T4 سرمی به پروتئین‌ها باند نیست و T4 آزاد (free T4) نامیده می‌شود. همچنین حدود نیمی از غلظت T3 نیز به TBG و کمی کمتر از ۵۰٪ به آلبومین باند است و فقط ۳/۰٪ از غلظت Total T3 به صورت آزاد است (free T3).^{۲۹}

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی و مغز، بخصوص در سه سال اول تولد دارد.^{۳۲} T4 و T3 از جفت عبور کرده و وارد بدن جنین می‌شوند اما TSH از جفت رد نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می‌توانند باعث بروز کم کاری و یا پرکاری در تیروئید نوزاد شوند.^{۳۳}

غده تیروئید در دوران جنینی و نوزادی

غلظت سرمی T4 در جنین از نیمه دوم دوران بارداری بتدریج افزایش یافته و در زمان تولد (ترم) حدود ۱۱/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر است. غلظت سرمی T3 نیز از هفته ۲۰ بارداری شروع به افزایش نموده و در زمان تولد به ۴۵ نانوگرم در دسی‌لیتر می‌رسد. غلظت TSH در جنین ترم بالغ بر ۱۰ میلی‌یونیت در لیتر می‌باشد.^{۲۸} افزایش سرمی T4 بعد از تولد وابسته به غلظت TSH است.^{۳۴}

در حدود یک سوم T4 مادری از جفت عبور کرده و به جریان خون جنین وارد می‌شود و T4 مادری نقش بسزایی در تکامل جنینی، بخصوص در مغز وی و در زمانی که هنوز تیروئید جنینی قادر به تولید T4 نیست، دارد. به همین دلیل در صورت عدم درمان مناسب و عدم دستیابی به کنترل متابولیک دقیق مادر مبتلا به کم کاری تیروئید، جنین وی ممکن است دچار صدمات نورولوژیک شود. ولی جنینی که بصورت خفیف دچار کم کاری تیروئید است، با استفاده از T4 مادر، از این صدمات مصون می‌ماند.^{۲۸}

بلافاصله پس از تولد در نوزاد طبیعی و ترم، TSH به طور ناگهانی افزایش یافته (TSH surge) و حتی می‌تواند به غلظت ۷۰ میلی‌یونیت در لیتر (تا ۳۰ دقیقه پس از تولد) برسد. این افزایش معمولاً در طی ۵-۳ روز بعد از تولد فروکش می‌کند.^{۳۴}

افزایش سریع غلظت TSH، باعث افزایش ۲ تا ۶ برابری غلظت سرمی T4 و T3 در طی ساعات اولیه تولد شده که تا هفته ۴-۵ تولد ادامه خواهد داشت.^{۳۵}

اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد

غده تیروئید نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم مغزی عصبی جنین و نوزاد ایفا می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئید با فعال کردن تعدادی از ژن‌های بافت عصبی موجب تکامل آن بافت می‌شوند اما چگونگی این فعالیت‌ها هنوز روشن نشده‌است. دانش موجود بشر نشان می‌دهد که مقادیر غیر طبیعی (زیاد و یا کم) هورمون‌های تیروئید در تکامل سیستم مغزی عصبی اثرات منفی دارد.^{۳۹}

مدارک متعددی در دست است که نشان می‌دهد که تکامل مغز دوران جنینی، وابسته به تیروئید بوده و بسیار اهمیت دارد و تأثیر مستقیم بر ضریب هوشی دارد.^{۳۶} حساس‌ترین زمان در این دوره، ابتدای "سه ماهه" سوم بارداری گزارش شده‌است.^{۳۷}

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 هورمون‌های تیروئید دارد.^{۳۸}

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 می‌شوند.

بر اساس وزن نوزاد:

- کم‌وزن (LBW) = وزن ۱۵۰۰-۲۵۰۰ گرم
- بسیار کم‌وزن (VLBW) = وزن ۱۰۰۰-۱۵۰۰ گرم
- به شدت کم‌وزن (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^{۲۹}. 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^{۲۹}.

در نوزادان نارس (نوزادان با سن کمتر از ۳۲ هفته)، به علت اختلال در Internsic Autoregulatory System غده تیروئید غلظت TRH کم، غلظت سرمی T4 و Free T4 کم، غلظت TSH نرمال و یا کم و پاسخ TSH به TRH نرمال و یا کند است^{۳۹}.

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 ۱۲: 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^۹.

انواع بیماری کم کاری تیروئید

بیماری کم کاری تیروئید انواع مختلف دارد.^۹

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) است. 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 T4 و/یا Free T4 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.^{۴۰}

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات سنتز هورمون تیروئید سهم بیشتری در بروز کم‌کاری تیروئید دایمی نوزادان در ایران دارد.^{۴۱ و ۴۲}

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.^{۴۳}

Agenesis به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. آژنزی تیروئید علل مختلف ژنتیکی دارد از جمله موتاسیون در Thyroid Transcription factor 2 (TTF-2). در مبتلایان به Bamforth-Lazarus Syndrome علاوه بر آژنزی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی (Choanal Atresia)، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است.^{۴۴}

Hypoplasia به وضعیتی اطلاق می‌شود که بافت تیروئید در محل طبیعی قرار دارد اما از حد طبیعی کوچک‌تر است^{۴۳} و

دیسژنزی تیروئید معمولاً بطور اسپورادیک بروز می‌کند و فقط در ۲٪ موارد فامیلی گزارش شده است.^{۴۵}

بروز بیشتر موارد ابتلا به CH در فصول پاییز^{۴۶} و زمستان^{۴۷} گزارش شده است. در مطالعه‌ای در اصفهان بروز در مرداد ماه بروز بیشتر دیده شده است.^{۴۸}

مقاومت به هورمون تیروئید

مقاومت به هورمون تیروئید (Pituitary resistance to thyroid hormone) می‌تواند در سطح غده هیپوفیز و یا در بافت‌های محیطی وجود داشته باشد. مکانیسم بوجودآورنده این اختلال در سطح مولکولی کاملاً شناخته شده نیست. اما بسته به محل اختلال، تیروئید پاسخ متفاوتی داده و تابلوی بالینی مختلفی نشان داده می‌شود. بدین ترتیب که اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز موجب بروز پدیده تیروتوکسیک شده و اختلال در بافت‌های محیطی (سیستمیک) تابلوی کم‌کاری تیروئید را بروز می‌دهد.^{۴۹ و ۹}

Thyroid Dyshormonogenesis

Dyshormonogenesis مسئول ۱۵-۱۰ درصد موارد ابتلا به CH دایمی است. اغلب به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد و در موارد نادری، بیمار علاوه بر کم‌کاری تیروئید، گواتر نیز دارد. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید، در جریان غربالگری بیماری کم‌کاری تیروئید با شناسایی تیروئید در محل طبیعی (به‌جا) با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع

دیس هورمونونژنتیک تمیز داده می‌شوند شایع‌ترین علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد Thyroid Peroxidase است.^{۵۰} 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 Dyshormonogenesis در بیماران دیده شده است^۹ (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.^۹

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)^{۵۱}.

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.^{۵۱}

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 (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)^{۵۱}.

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

کم کاری تیروئید محیطی

عوامل محیطی موثر در متابولیسم هورمون تیروئید متعدد هستند. عبور هورمون تیروئید به داخل سلول توسط Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters تسهیل می‌شود. هرگونه اختلال در این ترانسپورترها منجر به کم کاری تیروئید می‌شود. مثلاً اختلال نادر در Monocarboxylase Transporter 8 (MCT8) منجر به عدم انتقال T3 به داخل نرون‌ها و تجمع T3 در سرم، کاهش غلظت T4 و غلظت نرمال TSH می‌گردد. به همین دلیل عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می‌افتد (Allan-Herndon-Dudley Syndrome) ^{۵۲}.

مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید بسیار نادر نیست و در ۹۰ درصد موارد به علت موتاسیون در گیرنده هورمون تیروئید (TR β) می‌باشد. مبتلایان معمولاً "Euthyroid" هستند. غلظت‌های T3 و T4 مختصری افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلایان کم کاری تیروئید دارند ^۹. 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 ^{۵۳}. اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد ^{۵۴}.

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 ^{۵۵}.

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 علائم 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 T3 باشد. تشخیص گذرا یا دائمی بودن کم کاری تیروئید و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد و در بدو تشخیص، حتی در بهترین مراکز پزشکی دنیا، امکان پی بردن به دایمی و یا گذرا بودن بیماری وجود ندارد.

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 T4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می‌یابد. در اروپا (۱ در ۵۰۰) شایع‌تر از آمریکا است (۱ در ۵۰۰۰۰) ^{۵۶} و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد ^{۵۷}.

چهار اتیولوژی اصلی بروز این بیماری عبارتند از: اختلالات ید ^{۵۷} و ^{۵۸}، وجود آنتی بادی‌های بلوک کننده گیرنده تیروتروپین مادری ^{۵۹} و ^{۶۰}، مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری ^{۶۱} و ^{۶۲}، و در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن ^{۶۳} و ^{۶۴}. 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 آنتی بادی‌های ضد تیروئید ارزیابی شود. در نوزادان این مادران، اسکن بافت تیروئید را نشان نمی‌دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی بادی‌ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می‌دهد. کم کاری تیروئید ناشی از اتوآنتی بادی‌ها مسئول ۱ تا ۲٪ موارد کم کاری تیروئید نوزادان است. کم کاری تیروئید ناشی از عبور آنتی بادی‌های مادری از جفت به بدن شیرخوار، می‌تواند حدود ۶-۳ ماه به طول انجامد ^{۵۹}. اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از ۳-۲ هفته و گاه تا ۲ ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می‌ماند ^{۵۸}.

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم Type 3 Iodothyronine Deiodinase، نیز، به عنوان یکی از علل کم کاری تیروئید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می‌یابد. در این موارد غلظت سرمی T4 کم و غلظت‌های TSH و reverse T3 افزایش یافته است^{۶۴}.

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^{۶۱}:

- 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^۹.

جدول شماره ۵ : تقسیم بندی کم کاری تیروئید نوزادان بر اساس اتیولوژی
<p>کم کاری تیروئید اولیه</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ اختلال در تکامل غده تیروئید <ul style="list-style-type: none"> ■ Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis ■ موتاسیون‌ها (فقط در ۲٪ موارد عامل دیسنژنی تیروئید هستند) ○ اختلال در سنتز هورمون تیروئید <ul style="list-style-type: none"> ■ اختلال در انتقال ید (Sodium/Iodine Symporter Defects) ■ اختلال در ارگانیکاسیون (اختلال در Thyroid Proxidase) ■ اختلال در سنتز تیروگلوبولین ■ کمبود آنزیم Iodotyrosine Deiodinase ■ کمبود آنزیم Iodothyronine Monodeiodinase ■ اختلال در گیرنده هورمون تیروئید ○ مقاومت به هورمون تیروئید <ul style="list-style-type: none"> ■ در سطح هیپوفیز ■ در سطح محیطی (سیستمیک) ○ کمبود ید

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

اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان

مهم‌ترین اتیولوژی‌های بروز کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان در جدول شماره ۶ آمده است. اتیولوژی‌های متعددی می‌توانند وجود داشته باشند که در دو گروه فاکتورهای مادری و جنینی تقسیم بندی شده‌اند

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

اختلالات ژنتیکی نیز از علل جنینی بروز کم کاری تیروئید گذرا محسوب می شود^{۶۵} (جدول شماره ۶).



تصویر شماره ۱۳: 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"^۹. 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"^{۶۶}. 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.

طولانی‌شدن زردی فیزیولوژیک ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد. علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن بیلروبین است^{۲۸}.

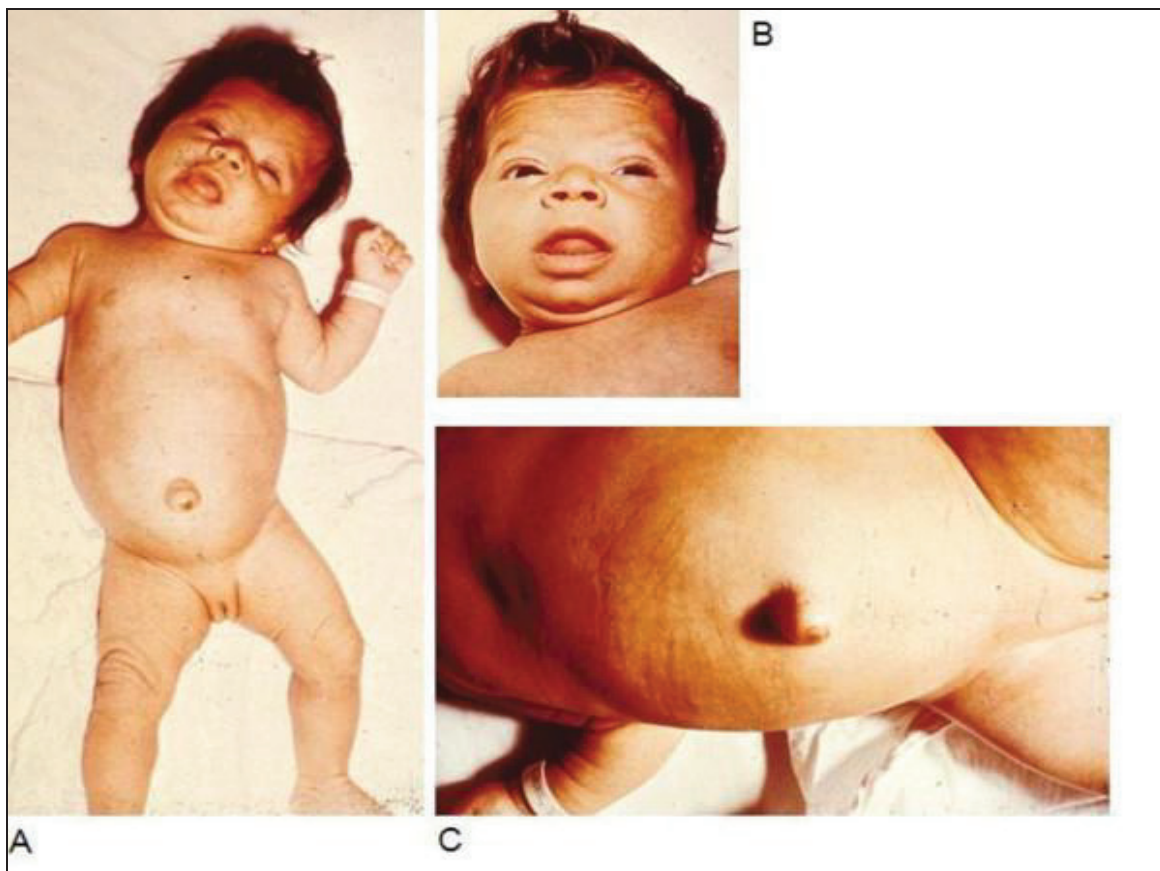
جدول شماره ۷: علایم شایع بیماری کم‌کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

تظاهرات بیماری درابتدای نوزادی	تظاهرات بیماری در اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در سه ماه اول زندگی
زردی طول کشنده	mottling انتهاها و سیانوز محیطی	فتق نافی
اختلال در شیرخوردن	ادم در دستگاه تناسلی خارجی	یبوست
پف آلودگی در صورت و بدن	دیسترس تنفسی	sallow و پوست خشک
از ۴۲ هفته مدت حاملگی بیش	مک زدن ضعیف و وزن نگرفتن	بزرگی زبان
وزن زمان تولد بیش از ۴ کیلوگرم	یبوست	میکزدم 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 صدا دار 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.^{۲۸}

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.^{۲۸}

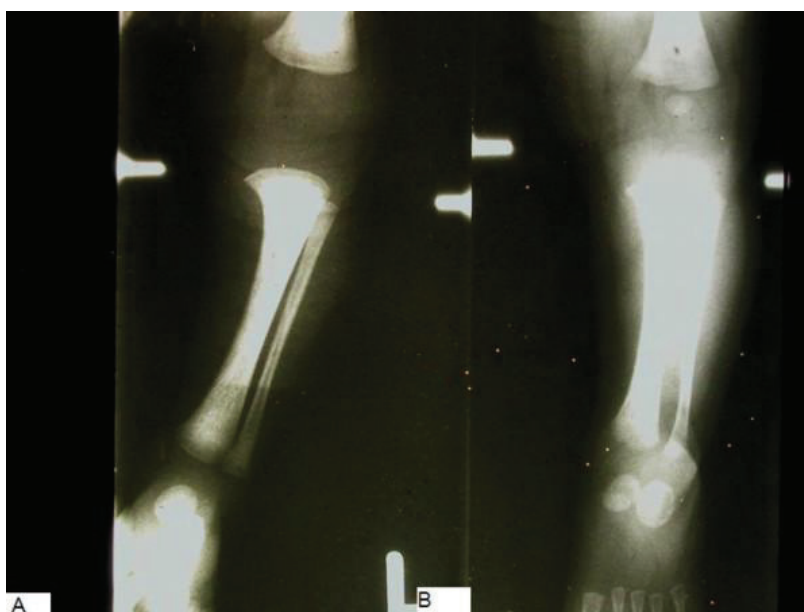


تصویر شماره ۱۴: بعضی از علائم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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 اسکلرا سفید باقی می‌ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.^{۲۸}

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.^۹

در بسیاری از موارد، اپیفیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده‌اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک‌تر از نرمال هستند^{۶۷} (تصویر شماره ۱۴).



تصویر شماره ۱۵: 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^{۶۸ و ۶۹}، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)^{۶۸}، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست^{۷۰}.

بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) بروز بالایی دارد^{۷۱}.

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.^{۷۲}

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.^{۷۳} تعداد زایمان‌های مادر در بروز این بیماری در نوزاد نقشی مهمی ایفا نمی‌کند.^{۷۳} روش زایمان سزارین نیز به‌عنوان یک عامل خطر در بروز بیماری CH مطرح شده^{۷۴} و^{۷۳} اما در بعضی از گزارشات رد شده است.^{۷۵}

ابتلا مادر به کم کاری تیروئید و یا گواتر^{۷۶} و^{۷۳}، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید^{۷۳} و^{۷۲}، دیابت^{۷۳} و^{۷۴}، پره‌اکلامپسی^{۷۳}، بیماری‌های مقاربتی در دوران بارداری^{۷۳} و نژاد آسیایی^{۷۳} 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 آمبودارون، سیتوکین‌ها، دوپامین و آگونیست‌های آن، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی‌توبین، ریفامپین و استروئیدها هستند.^{۷۷}

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.^{۷۸} بیماری کم کاری تیروئید در دختران بیشتر از پسران دیده می‌شود.^{۷۸}

عوامل محیطی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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

ید نقش اساسی در سنتز هورمون‌های تیروئید دارد. سازمان بهداشت جهانی مقدار ید دریافتی روزانه را حداقل ($\mu\text{g}/\text{day}$) 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.^{۸۳}

عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی^{۸۴} و وابسته به دوز^{۸۵} 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.^{۸۶}

عوامل ژنتیکی موثر در بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید نوزادان معمولاً "به صورت اسپورادیک بروز کرده و عوامل ژنتیکی نقش کمی در بروز این بیماری ایفا می کنند (حدود ۱۰٪)^{۵۳}. ژن های مسئول بروز CH به دو دسته تقسیم می شوند^{۸۷}:

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

(۲) ژن هایی که موجب دیس هورمونوزس 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 اپی فیزی در کلیشه‌های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مطرح می‌شود.^۹
- از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد، سندرم سوجذب، سوتغذیه، یبوست، اختلالات خلقی (افسردگی) اشاره کرد.

تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

تشخیص CH و همچنین Hyperthyrotropenemia در کشورهایی که برنامه کشوری غربالگری نوزادان دارند در روند اجرای برنامه (به عنوان بخشی از برنامه) اتفاق می‌افتد. در حال حاضر، سالیانه، حدود 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.^۹

بدلیل کمبودن و اختصاصی نبودن علائم و نشانه‌های 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 عقب‌ماندگی ذهنی غیرقابل اجتناب است.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، از طریق اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می‌شود (تصویر شماره ۱۳). اندازه‌گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.



تصویر شماره ۱۶: خون‌گیری وریدی

مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید

جدول زیر مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید را نشان می‌دهد.^{۲۹}

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	T4 (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 T4 (pmol/L)
۲۴۰-۵۶۰	تا ۲ ماهگی	
۲۳۰-۶۶۰	۲ ماهگی تا قبل از بلوغ	
۲-۴/۹	۱-۳ روزگی	Free T4 (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)	T3 (ng/dl)
۱۰۰-۲۶۰	۱-۵ سالگی	
۹۰-۲۴۰	۵-۱۰ سالگی	
۲۶-۳۶	ماه اول تولد (نوزادی)	T3RU (%)
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^{۲۹}.

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 تشخیصی، در اسرع وقت، و رد و یا تایید وجود بیماری ضروری است.



تصویر شماره ۱۷: 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 β subunit	بدون Uptake	غده تیروئید کوچک و در محل اصلی	متوسط	منفی
موتاسیون در گیرنده TSH	کم Uptake	غده تیروئید و در محل اصلی - با و یا بدون گواتر	متوسط (به سمت بالا)	منفی
اختلال در Trapping	بدون Uptake و یا کم Uptake	غده تیروئید و در محل اصلی	متوسط (به سمت پایین)	منفی
اختلال بعد از مرحله Trapping	افزایش Uptake	غده تیروئید بزرگ و در محل اصلی	زیاد (بجز در موارد موتاسیونهای ژنی Tg)	منفی
Maternal TRB-Ab	بدون Uptake و یا کم Uptake	غده تیروئید و در محل اصلی	کم تا متوسط	مثبت

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

تابلوهای مختلف آزمایش های هورمونی تایید تشخیص

مهم ترین آزمایش های تایید تشخیص شامل اندازه گیری غلظت های T4 یا Free T4، T3RU و TSH است و به وضعیت های مختلف دیده می شود که در ادامه به آن ها پرداخته می شود.^{۸۸} در تفسیر آزمایشات بیمار باید به ارقام و میزان مناسب سن بیمار در زمان نمونه گیری و ریدی توجه شود.

غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

هر شیرخواری با غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH (بالاتر از 40 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 T4 کمتر از $6/5 \text{ } \mu\text{g/dl}$ و TSH بیشتر از 10 mU/L بیانگر ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است.^{۸۹} 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 20 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 مشکل ساز نیست.

غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH

این شرایط همان وضعیت Hyperthyrotriponemia است که می‌تواند به صورت گذرا و یا دائمی باشد.^{۸۹ و ۹۰} این وضعیت در مبتلایان به سندرم داون شایع‌تر بوده و نوع گذرای آن ممکن است تا ۱۰ سالگی ادامه داشته باشد.^{۹۰}

در مواردی که غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH بالا است ترم Subclinical Primary Hypothyroidism نیز اطلاق می‌گردد.^{۹۱} اگر آزمایشات ۲-۳ بار (به فاصله هر ۲-۴ هفته) تکرار شده و غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH از حد طبیعی بالاتر بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و حداقل تا سن 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.^{۲۹}

همه صاحب‌نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی‌دانند. اما به دلیل این که TSH حساسترین شاخص کمبود T4 است، در صورتی که افزایش TSH ($\text{TSH} \geq 10 \text{ mU/L}$) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد، شروع درمان توصیه می‌شود.^{۹۱ و ۹۰}

در صورت عدم شروع درمان، باید در طول ۲-۴ هفته بعد آزمایش‌های سرمی T4 (یا Free T4) و TSH انجام شده و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان شروع شود.^۹

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^۹، 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 $TSH < 10\text{ mU/L}$ ۶- 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.^۹

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 T4 طبیعی و TSH > 10 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 T4 و غلظت طبیعی TSH

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

■ ۵٪-۳٪ کل نوزادان

- در ۱۲٪ نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوتالاموس)
- نوزادان بیمار
- نوزادان با کمبود TBG (۱ در ۵۰۰۰ نوزاد زنده)
- نوزادان با کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (۱ در ۵۰۰۰-۲۵۰۰۰ نوزاد زنده)
- نوزادان با کم کاری تیروئید اولیه و تاخیر در افزایش TSH (۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد زنده)
- در موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T4 می‌شوند) مثل دوپامین و کورتیکواستروئید با دوز بالا

کمبود گذرای T4 (Transient Hypothyroxinemia): کمبود گذرای T4 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^{۹۲} و می‌تواند از روزها تا حتی هفته‌ها (تا ۸ هفته) ادامه داشته باشد^{۹۳} و^{۹۴}.

در نوزادان نارس، غلظت سرمی T4 و Free T4 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^{۹۵}.

در بعضی از نوزادان، غلظت کم T4، سطوح طبیعی Free T4 و TSH و افزایش T3RU نشان دهنده کمبود TBG است که اختلالی وابسته به کروموزوم X است که اغلب در پسرها دیده می‌شود و نیاز به درمان جایگزینی ندارد.

در این نوزادان سطح سرمی T4 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 T4 دارند، وجود دارد^{۹۶-۹۸}.

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^{۹۹}. علت بروز این موارد، اغلب، در اثر اختلالات ژنتیکی در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی است.

کمبود ایزوله TRH (TSH Releasing Hormone)

این موارد می‌تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال T4 و Free T4 و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود. به‌طور کلی در نوزادانی که غلظت سرمی کم تا نرمال T4 و Free T4 و غلظت سرمی کم TSH دارند باید به "کم کاری تیروئید مرکزی" مشکوک شد^{۱۰۰}.

زایمان سخت و آنوکسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy متوسط تا شدید) باشند^{۱۰۱}.

اکثر نوزادان با غلظت سرمی T4 کم، غلظت سرمی Free T4 طبیعی دارند. آزمایشات بعدی و پیگیری نوزادانی که دارای غلظت سرمی T4 کم و غلظت TSH نرمال هستند توصیه می‌شود^{۱۰۲}. در این موارد باید Free T4 و T3RU چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG مطرح می‌شود.

غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH

با بروز 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 کم کاری تیروئید اولیه و یا مرکزی هستند^{۱۰۳}.

این تابلو در موارد اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز - تیروئید، موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه و کم کاری تیروئید گذرا (مثلاً به علت اختلالات ید) و انواع خفیف کم کاری تیروئید دایمی دیده می‌شود^{۸۸}.

شانس بروز افزایش تاخیری TSH در نوزادان با LBW، VLBW، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی بالاست^{۱۰۴}. 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^{۱۰۴}. 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 کم کاری تیروئید دارد (صرف نظر از نتیجه غربالگری سالم) باید آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص انجام شده و وجود بیماری تایید و یا رد گردد. در صورت تایید بیماری شروع درمان (بدون فوت وقت) ضروری است.

افزایش گذرای TSH

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

شیوع افزایش گذرای TSH و یا Neonatal Hyperthyrotropinaemia (HT) در آمریکای شمالی، بطور نسبی، نادر است (۱ در ۵۰۰۰۰ نوزاد زنده) ولی در "مناطق با کمبود ید" شیوع بالایی دارد و در نوزادان نارس شایع تر بوده اما در نوزادان ترم هم دیده می شود^{۱۰۰ و ۱۰۵}. شیوع این پدیده در ایران بالا (۱ در ۱۱۱۴ نوزاد زنده) گزارش شده است^{۲۷}.

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T4 طبیعی است و معمولاً بی علامت بوده و می تواند گذرا و یا دائمی باشد^{۱۰۵ و ۱۰۶}. در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان دارند، این موارد در روند اجرای برنامه کشف می شوند.

علل محیطی بروز افزایش گذرای TSH به شرح زیر است^{۱۰۵ و ۱۰۶}:

■ کمبود ید

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

■ آنتی بادی های ضد تیروئیدی مادری

■ اختلال در ساختمان TSH و یا گیرنده آن

■ اختلال در سیستم فیدبک TSH

■ اختلال خفیف در سنتز هورمون تیروئید^{۱۰۷}.

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می کنند. اما در مواردی که غلظت Free T4 در حد بالای طبیعی قرار دارد، می توان بیمار را با دقت تحت نظر گرفته و درمان را شروع نکرد^{۸۹}. دستورالعمل کشوری برنامه توصیه می کند 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 T4) تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرد.

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

مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بدنبال مثبت شدن غربالگری در نوزاد مشکوک و پس از فراخوان فوری وی، آزمایشات تایید تشخیص انجام شده و در صورت مثبت شدن آزمایشات تایید تشخیص، بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان شناسایی 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 T4 و یا Free T4 و TSH بر اساس دستورالعمل کشوری
- ویزیت مستمر بیماران توسط پزشک معالج بر اساس دستورالعمل کشوری
- ارزیابی کنترل مناسب متابولیک بیمار در هر جلسه ویزیت بر اساس وضعیت رشد و نمو و آزمایشات هورمونی
- انجام 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 صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست.

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) و یا تکنسیم پرتکتات ۹۹ (^{99m}TC) ارجح است. نیمه عمر I^{123} حدود ۱۳/۳ ساعت است. گرچه اسکن با ید رادیواکتیو (I^{123}) تصویر دقیق‌تری ارائه می‌دهد اما در همه بیمارستان‌ها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنسیم پرتکتات ۹۹ (^{99m}TC) در بیمارستان‌های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان‌تر است.^{۸۸}

با ذکر این که انجام تصویربرداری و دیگر فعالیت‌های پاراکلینیک نباید شروع درمان را به تعویق بیاندازد، محاسن انجام اسکن در نوزادان مبتلا به CH می‌تواند به شرح زیر باشد^{۸۸}:

- 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 این که 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^{123}) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود $25 \mu\text{Ci}$ 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.^{۸۹}

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.^{۱۰۸}

اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید

آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (TSH receptor, Anti-thyroglobulin و Anti-thyroid peroxidase) می‌توانند از جفت رد شده و از بدن مادر به جنین انتقال یابند.^{۱۰۹} 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^{۱۱۰}. 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 Dysshormonogenesis 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^{۱۱۱}.

بدین ترتیب شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می کند. شروع درمان تا حدود دو^{۱۱۲} تا سه^{۱۱۳} هفته پس از تولد ایده آل می باشد. اما مطالعاتی نیز نشان داده اند که اگر درمان در هفته های اول تولد شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود^{۱۱۴ و ۱۱۵}.

در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، باید در سریع ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند^{۱۱۶}.

موفقیت در پیشگیری از عوارض جدی و غیرقابل بازگشت بیماری کم کاری تیروئید به دو عامل

"زمان شروع درمان" و "کیفیت کنترل متابولیک بیماری"

بستگی دارد.

اهداف اصلی درمان

هدف از درمان دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب در اسرع وقت و پیشگیری از عوارض بیماری است و درمان در اتیولوژی مختلف یکسان می باشد. هدف درمان عبارتست از^{۸۸}:

✓ نرمال کردن غلظت سرمی T4 در مدت ۲ هفته

✓ نرمال کردن غلظت سرمی TSH در مدت یک ماه

درمان انتخابی در بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، قرص لووتیروکسین است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد^{۱۱۶}. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی شوند^{۸۸}. گرچه بیشترین فرم فعال هورمون تیروئید T3 است، اما بیشترین T3 مورد استفاده مغز از تبدیل T4 به T3 (در مغز) بدست می آید، به همین دلیل استفاده از T3 مفید نیست.

درمان باید در اسرع وقت و توسط اولین پزشک در دسترس (اعم از عمومی، متخصص اطفال، غدد و داخلی) شروع شود. چنانچه پزشک شروع کننده درمان، فوکل پوینت برنامه نباشد، باید بطور غیرفوری نوزاد توسط فوکل پوینت برنامه (در شهرستان) ویزیت شده و درمان ارزیابی گردد. سپس ادامه درمان، در صورت عدم دسترسی مطلوب به فوکل پوینت، می تواند توسط پزشک عمومی، متخصص کودکان و نوزادان ادامه یابد.

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

با انتخاب دوز مناسب دارو، انتظار می‌رود که در مدت ۲ هفته غلظت T4 به بیش از $10 \mu\text{g/dl}$ افزایش یابد، اما غلظت TSH تا یک ماه پس از شروع درمان طبیعی خواهد شد.^{۸۸}

دوز لووتیروکسین

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین $10-15 \mu\text{g/kg/day}$ است.^{۱۱۶} البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 دارند (کمتر یا مساوی $5 \mu\text{g/dl}$)، با دوز $50 \mu\text{g/day}$ شروع کرد.^{۸۸} جدول شماره ۹ دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین را در سنین مختلف نشان می‌دهد.

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

جدول ۹: دوز اولیه پیشنهادی لووتیروکسین در سنین مختلف		
سن	دوز قرص L-T4 ($\mu\text{g/d}$)	دوز قرص L-T4 ($\mu\text{g/kg/d}$)
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 می‌یابد. تعدیل دوز دارو باید به صورت جزئی (Minor Adjustment) انجام گیرد. بهترین راهنما برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی T4 و TSH نوزاد و یا شیرخوار مبتلا است. این امر با افزایش و یا کاهش $12-13 \mu\text{g}$ به دوز روزانه میسر خواهد بود.

به دلیل این که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش‌بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T4 (یا در صورت امکان free T4) بعد از شروع درمان تا زمان نرمال شدن غلظت TSH و T4 به طور مستمر، مطابق دستورالعمل کشوری، اندازه‌گیری شود. مقادیر طبیعی و مناسب آزمایشات در شیرخواران و کودکان باید بر اساس سن تعیین گردد و با مقادیر بزرگسالان متفاوت است.

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

تذکر: در بیمارانی که دارو را به درستی مصرف نمی‌کنند، ممکن است ۳-۲ روز قبل از آزمایش قرص لووتیروکسین را به مقدار زیاد مصرف نمایند که این امر منجر به غلظت سرمی بالای T4 و TSH خواهد شد.

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

محدوده نرمال آزمایش‌های هورمونی بستگی به کیت مورد استفاده آزمایشگاه دارد. در مدت درمان باید غلظت سرمی T4 و یا Free T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال (The Upper Half of The Reference Range) نگاه داشته شود. همچنین، غلظت سرمی TSH باید در نیمه پایینی محدوده نرمال (The Lower Half of The Reference Range) قرار گیرد. بهترین محدوده غلظت TSH، در شیرخواران کمتر از ۳ سال، ۰/۵-۲ mU/L است.^{۱۱۷}

مطالعات نشان داده‌اند بیمارانی (با سن بیش از ۶ ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، ۴ بار و یا بیشتر آزمایش TSH بیش از ۵ mU/L داشته‌اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده‌اند.^{۱۱۷}

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 خورانده شود. مصرف هم‌زمان قرص لووتیروکسین با شیر مادر بلامانع است.

♦ قرص‌ها را می‌توان خرد کرده و در شیر مادر و یا آب حل نمود.

♦ حل کردن قرص و نگهداشتن آن برای روزهای دیگر اصلاً توصیه نمی‌شود.

- ❖ قرص های لووتیروکسین را نباید با شیر خشک های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن دار به شیر خوار خورد، زیرا ترکیبات سویا و آهن ممکن است مانع جذب دارو شوند.
- ❖ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف ترکیبات کلسیم دار حداقل ۴ ساعت فاصله داشته باشد.
- ❖ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف داروهای آهن دار ۲-۱ ساعت فاصله داشته باشد.
- ❖ در صورت استفراغ شیر خوار (در کمتر از نیم ساعت از مصرف دارو) می بایست مجدداً دارو به وی خوراند شود.

علایم درمان بیش از حد (Overtreatment)

درمان بیش از حد می تواند علایم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته هایی 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 نشانه های تیروتوکسیکوز ممکن است ناشی از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد و باید به وسیله اندازه گیری سطح سرمی TSH و free T4 آن را مورد ارزیابی قرار داد.^{۱۱۸}

غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش های هورمونی پیگیری بیمار

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T4، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی یابد و بالا می ماند، که می تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می آید) رخ می دهد باشد.^{۱۲۰ و ۱۱۹}

غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است.^{۱۱۹} این وضعیت معمولاً با افزایش سن برطرف می شود. 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 علایم توکسیسمی (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی قراری، 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 آزمایش‌های T4 یا (Free T4) و TSH در سه سال اول زندگی انجام شود. در هر ویزیت باید والدین به رعایت توصیه‌های موجود در کتابچه آموزشی تشویق شوند.

به دلیل شانس بالای مبتلایان به CH برای بروز ناهنجاری‌های مادرزادی خارج تیروئیدی^{۱۲۱} بخصوص مشکلات قلبی-عروقی^{۱۲۲}، شنوایی^{۱۲۳}، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)^{۱۲۴}، گلوکوما^{۱۲۵} انجام بررسی‌های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

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

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

تذکر مهم: در موارد عدم دستیابی به اهداف درمانی، فاصله انجام آزمایش‌ها و ویزیت‌ها کمتر شده و پس از دستیابی به اهداف درمانی می‌توان از دستورالعمل بالا پیروی کرد. ۲-۴ هفته پس از تغییر دوز قرص لووتیروکسین، آزمایش هورمونی انجام شده و بیمار توسط پزشک معالج ویزیت 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^{۱۱۷-۱۱۵}.

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 پی گیری گردد.

رادیوگرافی از زانو

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

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

در بعضی از بیماران در مدت درمان و احتمالاً با بررسی‌های اتیولوژیک 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^{۸۸}:

۱. قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) 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 T4 (و یا در صورت امکان Free T4) 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 T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دائمی نیست و می‌توان دارو را قطع کرده و ۴ هفته بعد غلظت TSH و T4 را اندازه‌گیری نمود.

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

در شیرخوارانی که با تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تحت درمان قرار گرفته و سپس پزشک معالج درمان را در آنها قطع کرده‌است (بعد از ۳ سال درمان و یا کمتر)، باید آزمایشات هورمونی عملکرد تیروئید (T4 و یا free T4 و TSH) انجام

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

✚ ۴ هفته بعد از قطع دارو^{۱۲۶}

✚ ۳-۲ ماه بعد از قطع دارو^{۱۲۶}

✚ سال‌ها بعد از قطع دارو

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

پیش‌آگهی

همان‌طور که قبلاً هم ذکر شد، درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ کنترل متابولیک مناسب در مدت درمان منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد^{۱۲۸} و^{۱۲۷} رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به کم‌کاری تیروئید، معمولاً با درمان زودهنگام و کافی طبیعی خواهد شد و نوزادان با تأخیر سن استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، نیز در ۲-۱ سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت. اما در بعضی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته‌اند، در صورتی که درمان در ماه دوم تولد شروع شود، ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کمتر از نرمال خواهد بود^{۱۲۹}. این اتفاق در صورت شروع درمان با دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین و یا در بیمارانی که درمان با تأخیر شروع شده است، مشاهده می‌شود.

علیرغم این که در ۸۰٪ بیمارانی که در ۳ ماه اول تولد تحت درمان مناسب قرار می‌گیرند 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^{۱۳۰}.

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

ارزیابی ضریب هوشی بیماران

بهترین ضریب هوشی زمانی حاصل می‌شود که درمان در نوزاد بیمار در اسرع وقت شروع گردد و کنترل متابولیک مناسب در تمام مدت درمان پایدار باشد و این امر فقط با اجرای کامل و بر اساس دستورالعمل برنامه غربالگری نوزادان امکان‌پذیر است.

ارزیابی ضریب هوشی در گروه بیماران تحت درمان قرار گرفته و مقایسه آن با گروه کنترل (یکسان سازی شده بر اساس سن، جنس و سطح اجتماعی) در ابتدای ۴ سالگی نشان داد که درمان موفق بوده است و هیچ کدام از بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی نشده اند^{۱۴}.

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



تصویر شماره ۱۸: 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 فوکال پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکال 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 به‌صورتی باشد که والدین به این امر مبادرت نمایند.

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

- نگهداری نمونه‌های غربالگری (نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر) حداقل تا مدت 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



تصویر شماره ۱۹: شیرخوار سالم

منابع:

- 1) Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2007; 161 (8): 767–72.
- 2) Kayton A. Newborn screening: a literature review. Neonatal Network. 2007; 26 (2): 85–95.
- 3) Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32: 338–343.
- 4) Klein AH, Agustin AV, Foley TP Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet. 1974; 2: 77–9.
- 5) American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. 2007. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304.
- 6) Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster T, Demmer L, et al. Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress. JAMA. 2003; 290 (19):2564-2572.
- 7) Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SE. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. Pediatrics. 2010; 125 (2): pp. e286-e294.
- 8) World Health Organization. Scientific Group on screening for inborn errors of metabolism, Screening for inborn errors of metabolism, WHO. Technical. Report Series 401, Geneva; 1968: 1-57.
- 9) Rastogi MV and LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5:17doi:10.1186/1750-1172-5-17 Available from: <http://www.ojrd.com/content/5/1/17>
- 10) Wilson JMG and Jungner F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers. 1968; No.34: WHO. Geneva.
- 11) Ordoorkhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. Indian J Pediatr 2003; 70:625-8.