



بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

غربالگری، تشخیص، درمان و پیگیری

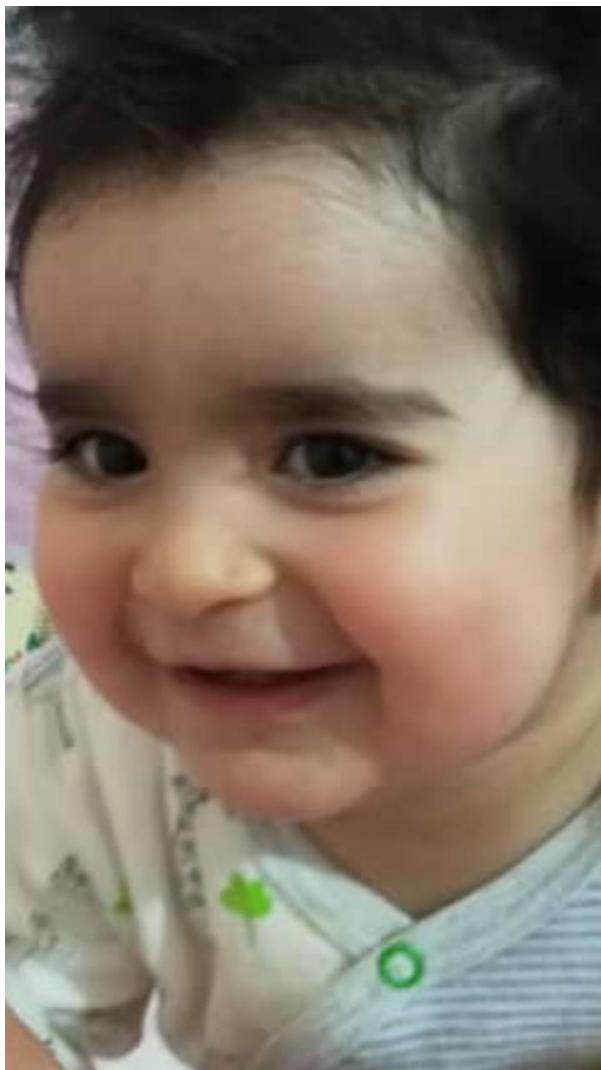
نویسنده:

دکتر شهین یاراحمدی

هیات علمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

به انضمام دستورالعمل غربالگری و تشخیص بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان فارس

به نام خداوند دل های پاک
که نامش بود در دلت تابناک
به نام کسی که تو را آفرید
سرآغاز عشق است و نور و امید



سپاسگزاری

با سپاس فراوان از اعضای محترم کمیته علمی مشورتی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

- دکتر فریدون عزیزی
- دکتر علی رضا مرندي
- دکتر مریم رزاقی آذر
- دکتر ابوالفضل افجه ای
- دکتر مهین هاشمی پور
- دکتر محمدرضا اعلایی
- دکتر نسرين آژنگ

۷	تاریخچه برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
۸	روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران
۹	موارد غربالگری مجدد از پاشنه پا در نوزادان
۱۰	ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
۱۱	روند گزارش دهی و فرم ها
۱۲	اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۱۲	فیزیولوژی غده تیروئید
۱۳	اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد
۱۳	بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۱۳	انواع بیماری کم کاری تیروئید
۱۴	بیماری کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)
۱۵	بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) Central Hypothyroidism
۱۵	بیماری کم کاری تیروئید محیطی
۱۷	انواع گذرا و دایمی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۱۷	بیماری کم کاری تیروئید گذرا (Transient Hypothyroidism)
۱۸	اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۲۰	اتیولوژی های بروز بیماری کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان
۲۱	علائم بالینی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۲۴	عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۲۴	تشخیص های افتراقی
۲۵	تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۳۰	افزایش گذرای TSH
۳۲	مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۳۳	بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۳۴	اولتراسونوگرافی تیروئید
۳۵	اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید
۳۵	انجام شنوایی سنجی
۳۵	انجام مشاوره های لازم
۳۶	درمان

۳۶	اهداف اصلی درمان
۳۷	دوز لووتیروکسین
۳۷	تعدیل دوز لووتیروکسین
۳۸	روش مصرف قرص لووتیروکسین
۳۸	علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)
۳۹	غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش های هورمونی پیگیری بیمار
۳۹	مراقبت و پیگیری بیماران
۴۰	ویزیت های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک
۴۰	بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان
۴۰	اندازه گیری قد و وزن
۴۰	رادیوگرافی از زانو
۴۰	بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کم کاری تیروئید در بیماران تحت درمان
۴۱	اقدامات پس از قطع دارو
۴۲	پیش آگهی
۴۲	ارزیابی ضریب هوشی بیماران
۴۳	وظایف پزشک معالج
۴۴	مسایل قانونی
۴۴	آموزش والدین
۴۵	منابع بخش نوزادان ترم
۴۹	خودآزمایی بخش نوزادان ترم
۵۳	غربالگری بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس
۵۵	مقدمه
۵۵	تغییرات فیزیولوژیک هورمون های تیروئیدی در نوزادان با سن حاملگی طبیعی
۶۰	اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس
۶۲	موارد شروع درمان در نوزادان نارس
۷۱	منابع بخش نوزاد نارس
۷۳	پیوست
۷۴	الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
۷۵	الگوریتم تشخیص بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان
۷۶	روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش های سرمی تایید تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ترم

فهرست جدول ها

- ۱۰ جدول ۱: ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)
- ۱۹ جدول ۲: اتیولوژی انواع مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۲۰ جدول ۳: اتیولوژی های شیوع کم کاری تیروئید اولیه گذرا
- ۲۱ جدول ۴: علائم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی
- ۲۵ جدول ۵: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید در نوزادان ترم
- ۲۶ جدول ۶: یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان
- ۶۲ جدول ۷: طبیعی شدن غلظت سرمی FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس سن بارداری و وزن نوزاد
- ۶۲ جدول ۸: میزان FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس Gestational Age در هفته اول تولد
- ۶۳ جدول ۹: مقادیر طبیعی هورمون های تیروئید در نوزادان نارس و طبیعی در بند ناف، ۷، ۱۴ و ۲۸ روزگی

تاریخچه برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در ایران

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

پس از طراحی، در سال ۱۳۸۳، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به‌طور آزمایشی در استان‌های اصفهان و بوشهر و شهر شیراز اجرا شد. تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. سپس "ضوابط و الزامات ادغام برنامه در سیستم بهداشتی کشور" تعیین گردید و هماهنگی‌های درون و برون‌بخشی لازم انجام شد. سمینارهای توجیهی و کارگاه‌های آموزشی کشوری برای معاونین بهداشتی و درمان، مدیران امور آزمایشگاه‌ها، مدیران گروه بهداشت خانواده، مدیران گروه بیماری‌ها و کارشناسان غیر واگیر دانشگاه‌ها برگزار گردید.

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.

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

از شروع برنامه تاکنون (حدود ۱۵ سال) حدود ۱۹ میلیون نوزاد ایرانی و غیرایرانی (در روستاها و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و بیش از ۵۰۰۰۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (موارد گذرا و دائمی) کشف و درمان شده‌اند. یک سوم این بیماران دچار نوع گذرای بیماری بودند. مطالعات نشان می‌دهد که در ۱۰۰ درصد بیماران ضریب هوشی در محدوده طبیعی بوده است که بیانگر موفقیت چشمگیر اجرای برنامه است.

انجام موفق این برنامه در کشور، زیرساخت مناسبی جهت غربالگری، تشخیص و درمان نوزادان مبتلا به بیماری CH و بدنبال آن برای سایر بیماری‌های متابولیک نوزادان ایجاد نموده است و در حال حاضر بیماری‌های دیگری نیز در این بستر و با استفاده از نمونه اخذ شده از پاشنه پا بر کاغذ گاتری در حال انجام است.

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

برنامه غربالگری نوزادان 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 به خصوص 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
- ✓ نمونه‌گیری از کلیه نوزادان بستری در بیمارستان ها بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
- ✓ نمونه‌گیری از پاشنه پای نوزاد بر کاغذ فیلتر (S&S 903)
- ✓ خشک کردن کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیشتاز (در اکثر نقاط کشور) از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان مستقر در مرکز استان
- ✓ سنجش غلظت TSH در نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر (به عنوان آزمون اولیه غربالگری) در آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- ✓ فراخوان فوری موارد مشکوک
- ✓ راهنمایی والدین نوزادان مشکوک به آزمایشگاه‌های منتخب برای انجام آزمایش سرمی و تایید و یا رد ابتلا به بیماری
- ✓ شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکل پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- ✓ معرفی به پزشک فوکل پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)
- ✓ انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیلوژیک 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

موارد غربالگری مجدد از پاشنه پا 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 کم وزن و نارس 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 با وزن کم تر از ۲۵۰۰ گرم
- نوزادان با وزن بیش تر از ۴۰۰۰ 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 آنان (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) بین ۵-۹/۹ بوده است.
- نوزادانی که نمونه غربالگری آنان (کاغذ فیلتر حاوی لکه خون از پاشنه پا)، توسط آزمایشگاه غربالگری نوزادان، "نمونه نامناسب" ارزیابی شده است.

نوزاد نارس = نوزادی که قبل از سن ۳۷ هفته بارداری به دنیا آمده است.

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 می رسند (جدول ۱).

سن نوزاد	غلظت TSH (mu/L)	اقدام لازم
۳-۷ روزگی	کم تر از ۵	- طبیعی
۸-۹۰ روزگی	۵-۹/۹	- فراخوان نوزاد
		- درخواست از والدین برای انجام غربالگری مجدد در هفته دوم تولد
		- غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر
		- TSH کم تر از ۵: طبیعی تلقی شود.
	۱۰-۱۹/۹	- TSH مساوی و یا بیش از ۵: برای انجام آزمایش های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود.
		- ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص
		- در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
		- فراخوان نوزاد مشکوک
	≥ ۲۰	- انجام آزمایشهای تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH) در سن ۲ هفتگی
		- ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص
		- (۱) در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه
		- فراخوان نوزاد مشکوک
	≥ ۴	- اخذ نمونه ویدی برای انجام آزمایش های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH)
		- شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری توسط پزشک
		- پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص:
		- در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل
		- در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان و پیگیری
		- فراخوان نوزاد مشکوک
		- انجام آزمایش های تایید تشخیص (Free T4 و یا T4، T3RU و TSH) در اسرع وقت
		- ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص
		- در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه

جدول ۱: ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر)

روند گزارش دهی و فرم ها

گزارش دهی برنامه در قالب ۳ فرم گزارش دهی از مراکز نمونه گیری تا ستاد (اداره غدد و متابولیک- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام می گیرد (فرم ها به پیوست است).

فرم شماره ۴: مراقبت بیماران

داده های مربوط به مراقبت بیماران شناسایی شده و تحت درمان در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان به صورت کارت مراقبت بیماران (نزد والدین بیمار) و همچنین فرم شماره ۴- فرم مراقبت بیماران (در محل نمونه گیری و یا مرکز بهداشت شهرستان) جمع آوری شده و مورد استفاده قرار می گیرد. این فرم باید برای کلیه بیماران شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان تکمیل شود (فرم ها به پیوست است).

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

نکته مهم: در بعضی از موارد که نیاز به ویزیت های بیشتری است و کارت مراقبت زودتر از ۳ سال پر می شود، در این صورت، باید یک کارت جدید با مشخصات نوزاد (مشخصات روی کارت قبلی) تکمیل شده و به کارت قبلی منگنه شود و از والدین درخواست گردد که در حفظ آن کوشا باشند.

یکی از وظایف مهم پزشک معالج مبتلایان به CH، تکمیل دقیق این کارت در هر جلسه ویزیت است.

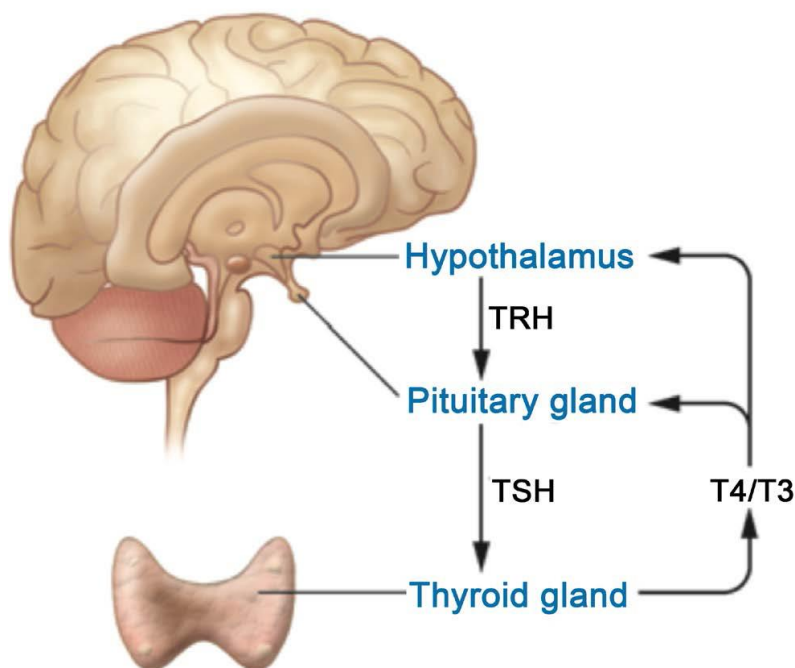
اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

گزارشات منتشر شده از اجرای برنامه های غربالگری نوزادان نشان می دهد که بروز CH در نقاط مختلف جهان متغیر است. بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان اولیه در آمریکا (۱:۲۰۴۱) کانادا (۱:۱۹۵۴)، استرالیا (۱:۲۷۵)، ژاپن (۱:۳۴۷۲)، انگلستان (۱:۱۲۶۷) است. از طرفی در یونان (۱:۷۳۲) و مغولستان (۱:۷۶۴) بروز بسیار بالاتر است. بروز بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در آسیای شرقی ها بیشتر است. در ایران نیز بروز بالاست.

فیزیولوژی غده تیروئید

TRH ترشح شده از هیپوتالاموس موجب ترشح TSH شده و سپس TSH باعث ترشح T4 توسط تیروئید می شود. تیروئید تنها منبع تولید T4 است و قسمت اعظم T3 از تبدیل T4 در بافت محیطی حاصل می گردد. حدود ۷۰٪ تیروکسین در بدن به TBG و به میزان کم تری به پروتئین های دیگر مثل آلبومین متصل است. ۳/۰ درصد از غلظت T4 سرمی به پروتئین ها باند نیست و T4 آزاد (free T4) نامیده می شود. حدود نیمی از غلظت T3 نیز به TBG و کمی کم تر از ۵۰٪ به آلبومین باند است و فقط ۳/۰ درصد از غلظت Total T3 به صورت آزاد است (free T3).

T4 و T3 از جفت عبور کرده و وارد بدن جنین می شوند. اما TSH از جفت رد نمی شود. آنتی بادی های ضد تیروئید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می توانند باعث بروز بیماری کم کاری و یا پرکاری تیروئید در نوزاد شوند.



شکل ۱: محور تولید هورمون تیروکسین

اهمیت غده تیروئید در سلامت جنین و نوزاد

غده تیروئید نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم مغزی عصبی جنین و نوزاد (به خصوص در سه سال اول زندگی) ایفا می‌کند. عملکرد طبیعی تیروئید تاثیر مستقیم بر ضریب هوشی دارد. حساس‌ترین زمان، این تاثیر "سه ماهه سوم" دوره جنینی و ماه اول تولد نوزاد است. اما سیستم مغزی عصبی تا سن ۳-۴ سالگی، وابستگی به غلظت هورمون‌های تیروئید دارد.

بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان به وضعیتی گفته می‌شود که غلظت هورمون‌های تیروئید در جریان خون نوزاد کم است و این می‌تواند به علت نقص در ساختمان غده تیروئید (Dysgenesis) و یا اشکال در بیوسنتز هورمون تیروئید (Dyshormonogenesis) باشد. این بیماری یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی محسوب می‌شود. شیوع CH در فصول پاییز و زمستان بیش تر گزارش شده است. اما در مطالعه‌ای در اصفهان شیوع این بیماری در تابستان (مرداد ماه) بیش تر بوده است.

انواع بیماری کم‌کاری تیروئید

بیماری کم‌کاری تیروئید انواع مختلف دارد:

۲) کم‌کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism): شایع‌ترین نوع بیماری بوده و غده تیروئید توان

ساختن تولید هورمون طبیعی به مقدار کافی را ندارد.

۳) کم‌کاری تیروئید مرکزی یا ثانویه (Secondary or Central Hypothyroidism): اختلال در سنتز

هورمون تیروئید به علت اختلال در ترشح TSH از غده هیپوفیز است. به طور نادر به صورت کمبود ایزوله TSH

بوده و معمولاً همراه با کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیز و به عنوان قسمتی از کم‌کاری هیپوفیز

نوزادان (Congenital Hypopituitarism) است.

کمبود TRH نیز می‌تواند منجر به شیوع کم‌کاری تیروئید مرکزی شود.

۴) کم‌کاری تیروئید محیطی (Peripheral Hypothyroidism): اختلال در فعالیت، متابولیسم و انتقال

هورمون تیروئید وجود دارد.

بیماری کم کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism)

در مناطق با ید کافی (Iodine Sufficient) علت شیوع 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.

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات سنتز هورمون تیروئید سهم بیشتری در شیوع کم کاری تیروئید دایمی نوزادان در ایران دارد.

Thyroid Dysgenesis

به سه شکل دیده می‌شود (Ectopy, Agenesis و Hypoplasia). معمولاً به طور اسپورادیک بروز می‌کند و فقط در ۲٪ موارد فامیلی گزارش شده است.

○ **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 بیش تر از پسران دیده می‌شود.

○ **Agenesis** به معنی عدم وجود بافت تیروئید است. آژنزی تیروئید علل مختلف ژنتیکی دارد. در مبتلایان به Bamforth-Lazarus Syndrome علاوه بر آژنزی تیروئید، آترزی ساختمان داخلی بینی، اختلال تنفسی، موهای spiky و شکاف کام شایع است.

○ **Hypoplasia** به وضعیتی اطلاق می‌شود که غده تیروئید کوچک‌تر از حد طبیعی است.

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 کم کاری تیروئید، گواتر نیز دارد. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید، در جریان غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان با شناسایی تیروئید در محل طبیعی (به‌جا) با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس‌هورمونوژنتیک تمیز داده می‌شوند. شایع‌ترین علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد Thyroid Peroxidase است. اختلال در این آنزیم منجر به اختلال Iodide Organification می‌شود. تظاهرات بالینی بیماری در این بیماران مشابه تظاهرات بالینی ناشی از Thyroid Dysgenesis است. در مواردی ممکن است در بدو تولد گواتر وجود داشته باشد ولی در بسیاری از بیماران ظهور آن با تاخیر صورت خواهد گرفت.

بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) Central Hypothyroidism

شیوع بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) بسیار کم تر از نوع اولیه آن است (۱ در ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ نوزاد زنده متولد شده). علت عمده بروز بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (ثانویه)، اختلال در تولید TSH است. علل دیگر عبارتند از کمبود TRH، مقاومت به TRH، موتاسیون‌هایی در گیرنده TRH و همچنین کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز. در ۷۳ درصد موارد، اختلال چندگانه در ترشح هورمون های هیپوفیزی وجود دارد و اختلال ایزوله در تولید TSH، کم تر دیده می شود. در ۵۳ درصد موارد مالفورماسیون هایی در غده هیپوفیز دیده می شود. در بعضی از موارد Septo-Optic Dysplasia و شکاف کام وجود دارد.

- در برنامه‌های غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، که از آزمون اولیه TSH استفاده می شود (از جمله برنامه کشوری ایران) امکان تشخیص نوع مرکزی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان وجود ندارد، زیرا غلظت TSH، در مبتلایان افزایش نداشته و پایین است، لذا موارد مشکوک، در روند غربالگری نوزادان شناسایی نمی‌شوند.
- بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید مرکزی، معمولاً، با شیوع علائم بالینی کم کاری تیروئید، دیرتر، تشخیص داده می‌شوند.

بیماری 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:

- اختلال نادر در Monocarboxylase Transporter 8 (MCT8) منجر به عدم انتقال T3 به داخل نرون‌ها، افزایش غلظت T3 در سرم، کاهش غلظت سرمی T4 و غلظت نرمال TSH می‌گردد. عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می افتد. (Allan-Herndon-Dudley Syndrome)
- 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. اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد.

- Kocher-Debré-Sémélaigne Syndrom سندرمی نادر است. مبتلایان دچار کم کاری تیروئید بوده و به علاوه عضلات دچار پسودوهیپرتروپی هستند و ضعف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی وجود دارد. در این شیرخواران، به علت پسودوهیپرتروپی به خصوص در عضلات ساق پاها، عضلات قوی و قطور هستند. علت این پدیده (پسودوهیپرتروپی) ناشناخته است. این علائم معلول کمبود تیروکسین بوده و با درمان جایگزینی با تیروکسین، تغییرات عضلات به حالت طبیعی برمی گردد. این سندرم در پسران بیش تر از دختران شیوع دارد.
- **مقاومت محیطی به فعالیت هورمون تیروئید** نیز بسیار نادر نیست و در ۹۰ درصد موارد به علت موتا سیون در گیرنده هورمون تیروئید (β TR) است. مبتلایان معمولاً "Euthyriod" هستند. غلظت های T_3 و T_4 مختصری افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلایان کم کاری تیروئید دارند. گواتر کم شنوایی و یا ناشنوایی، کوتاهی قد و اوتیسم نیز می تواند وجود داشته باشند.

انواع گذرا و دائمی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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

○ **نوع دائمی (Permanent Primary 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 Primary Hypothyroidism):** نیاز بیمار به درمان جایگزینی با داروی

لووتیروکسین گذرا است و می‌تواند بین چند روز تا چند سال متغیر باشد.

○ **بیماری کم کاری تیروئید تحت حاد (Sub-clinical):** در این وضعیت غلظت هورمون T_4 و/یا $Free\ T_4$

طبیعی و سطح TSH مختصری افزایش دارد و بیمار می‌تواند فاقد علائم و یا علائم مختصری داشته باشد. در اغلب

موارد، نیاز به درمان وجود دارد.

بیماری کم کاری تیروئید گذرا (Transient Hypothyroidism)

بیماری کم کاری تیروئید گذرا به صورت غلظت سرمی کم T_4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می‌یابد که 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 Hyperthyrotrioponemia)

، هیپوتیروکسینمی گذرا (Transient Hypothyroxinemia) و سندرم کمبود T_3 باشد. تشخیص گذرا یا دائمی بودن

کم کاری تیروئید و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد، نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد و در بدو تشخیص، حتی در

بهترین مراکز پزشکی دنیا، امکان پی بردن به دائمی و یا گذرا بودن بیماری وجود ندارد. در اروپا (۱ در ۵۰۰) شایع‌تر از

آمریکا (۱ در ۵۰۰۰) و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد.

شایع‌ترین علت بیماری کم کاری تیروئید گذرا در جهان **کمبود ید** گزارش شده است. حتی در مناطق با گواتر غیرآندمیک،

این میزان به‌طور قابل ملاحظه‌ای متغیر است و بستگی به تعریف آن، روش غربالگری و سن نوزاد در زمان غربالگری

دارد.

به طور کلی چهار اتیولوژی اصلی شیوع این بیماری عبارتند از:

- ✓ کمبود ید
- ✓ وجود آنتی بادی‌های بلوک کننده گیرنده تیروتروپین مادری
- ✓ مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر در دوران بارداری
- ✓ در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن

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 می باشد، تیترا آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در نوزاد بالابوده و اسکن نیز بافت تیروئید را نشان نمی‌دهد (مثل موارد آژنزی تیروئید). اما پس از این که آنتی‌بادی‌ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروئید فعالیت طبیعی خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروئید را نشان می‌دهد. کم کاری تیروئید ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت به بدن شیرخوار، می‌تواند حدود ۳-۶ ماه به طول انجامد. این علت مسئول ۱ تا ۲٪ موارد بیماری کم کاری تیروئید نوزادان است.

اثرات داروهای ضد تیروئید مصرفی توسط مادر از ۳-۲ هفته و گاه تا ۲ ماه بر سنتز هورمون تیروئید نوزاد باقی می‌ماند.

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.

اتیولوژی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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

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

جدول ۲: اتیولوژی انواع مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان را نشان می دهد.

تقسیم بندی بیماری کم کاری تیروئید 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 ▪ موتاسیون ها (فقط در ۲٪ موارد عامل دیس ژنزی 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 Peroxidase) ▪ 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"> ▪ موتاسیون های 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"> ▪ موتاسیون های گیرنده TRH ○ کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)
<p>علل دیگر</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ اختلال در انتقال هورمون تیروئید ○ مقاومت به هورمون تیروئید (موتاسیون در گیرنده β تیروئید) ○ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین <ul style="list-style-type: none"> ▪ آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH ▪ آنتی بادی های تحریک کننده ○ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار (ترکیبات یددار، ید رادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...)

جدول ۲: اتیولوژی انواع مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

اتیولوژی‌های بروز بیماری کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان

مهم‌ترین اتیولوژی‌های بروز بیماری کم کاری تیروئید اولیه گذرا در نوزادان در جدول شماره ۲ آمده است. اتیولوژی‌های متعددی می‌توانند وجود داشته باشند که در دو گروه عمده فاکتورهای مادری و جنینی تقسیم بندی شده‌اند.

اتیولوژی‌های بروز بیماری 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 آنتی بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین (آنتی بادی‌های مهارکننده گیرنده TSH) - مصرف بعضی از داروها توسط مادر (متی‌مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، اینترفرون، داروهای ضد صرع، دوپامین، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی‌وین، ریفامپین و استروئیدها، سیتوکین‌ها، دوپامین و آگونیست‌های آن) - سن مادر (بیش از ۴۰ سال) در زمان زایمان، تعداد زایمان‌های مادر و روش زایمان (سزارین) - ابتلا مادر به کم‌کاری تیروئید و یا گواتر، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، دیابت، پره اکلایمپسی، بیماری‌های مقاربتی در دوران بارداری و نژاد آسیایی) 	فاکتورهای مادری
<ul style="list-style-type: none"> - اختلالات ید - در معرض ید زیاد قرارگرفتن (بتادین، کلسیم کربنات، نوراپی نفرین، آدرنالین، ید رادیواکتیو و ...) - Congenital Liver Hemangiomas - اختلالات ژنتیکی (the genes encoding for DUOX and DUOX2) - نوزادان با وزن کم (کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم) و وزن بالا (بیش‌تر و یا مساوی ۴۵۰۰۰ گرم) در بدو تولد - جنس (در دختران بیش‌تر از پسران) 	فاکتورهای جنینی
<ul style="list-style-type: none"> - عوامل محیطی همچون پرکلرات نیز نقشی منفی و وابسته به دوز بر تیروئید دارند. به علاوه، سمومی که در حشره کش‌ها مصرف می‌شوند (همچون <u>Organochlorine</u>) 	فاکتورهای محیطی

جدول ۳: اتیولوژی‌های شیوع کم‌کاری تیروئید اولیه گذرا

علائم بالینی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در اکثر موارد بیماری معمولاً علامت اختصاصی وجود ندارد، که علت آن عبور هورمون تیروئید مادری از جفت و ورود آن به جنین است. به دلیل این که علائم بیماری به تدریج و در مدت سه تا شش ماه اول زندگی بروز می‌کند، در نتیجه تشخیص بیماری دیر داده شده و معمولاً ضریب هوشی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. 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 می‌آید. در ماه اول تولد ۱۰٪، تا ماه سوم تولد ۳۰٪ و در پایان سال اول تولد ۷۰٪ بیماران علامت بالینی خواهند داشت.

سرعت بروز علائم بیماری به شدت آن بستگی دارد. علائم شایع در بیماران در سه ماه اول تولد، در جدول شماره ۴ آمده است.

تظاهرات بیماری در نوزادی	تظاهرات بیماری در اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در سه ماه اول زندگی
- زردی طول کشیده	- mottling محیطی و انتهایها	- فتق نافی
- اختلال در شیر خوردن	- ادم در دستگاه تناسلی خارجی	- یبوست
- پف آلودگی در صورت و بدن	- دیسترس تنفسی	- پوست خشک و sallow
- مدت حاملگی کم تر از ۳۷ و یا بیش از ۴۲ هفته	- وزن نگرفتن و مک زدن ضعیف	- بزرگی زبان
- وزن زمان تولد کم تر از ۲۵۰۰ و یا بیش تر از ۴۰۰۰ گرم	- یبوست	- میگزدم ژنرالیزه
- بزرگی زبان	- اتساع شکمی	- گریه خشن
- رنگ پریدگی	- ضربان قلب کند	- سوفل قلبی و کاردیومگالی
- هیپوترمی (اغلب زیر ۳۵ درجه)	- کاهش فعالیت	- پلورال افیوژن بدون علامت
- کم تحرکی و حرکات آهسته	- خواب آلودگی	- کم خونی ماکروسیتیک
- اتساع شکمی	- اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان	- رشد جسمی کم
- یبوست		
- فونتanel خلفی بزرگ		
- اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادر گرفتگی بینی)		
- خواب آلودگی		

جدول ۴: علائم شایع بیماری کم کاری تیروئید در بیماران در سه ماه اول زندگی

طولانی شدن زردی فیزیولوژیک ممکن است که اولین علامت ابتلا به بیماری CH باشد. علت آن تاخیر در تکامل کونژوگه شدن بیلروبین است. در مبتلایان معمولاً وزن و قد در حد نرمال است، اما ممکن است دور سر، به علت میگزودم مغز، مختصری افزایش داشته باشد. اختلال در شیر خوردن (کم اشتها، Choking، ضعف در مکیدن و ...)، اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادر و گرفتگی بینی) ناشی از بزرگی زبان، دیسترس تنفسی تیپیک، خواب آلودگی، کم گریه کردن، کم

تحریکی، یبوست شدید، شکم بزرگ، فتق نافی، هیپوترمی (درجه حرارت بدن اغلب کم تر از ۳۵ درجه است)، سردی، سیانوز محیطی و mottling محیطی و انتهاها، ادم اندام تناسلی و نبض کند شایع هستند. در بعضی از بیماران سوفل قلبی شنیده می شود و همچنین کاردیومگالی و پلورال افیوژن نیز نادر است. به علاوه، آنمی ماکروسیتیک نیز شایع است.



شکل ۲: بعضی از علائم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

در سنین بالاتر، رشد کودک کند شده و نسبت به همسالان خود کوتاه تر خواهد بود. دور سر نرمال و یا مختصری افزایش نشان می دهد. فونتanel خلفی بازتر از نرمال (فقط ۳٪ از نوزادان طبیعی فونتanel خلفی بزرگ تر از حد نرمال دارند) می تواند از اولین علائم ابتلا به CH باشد.

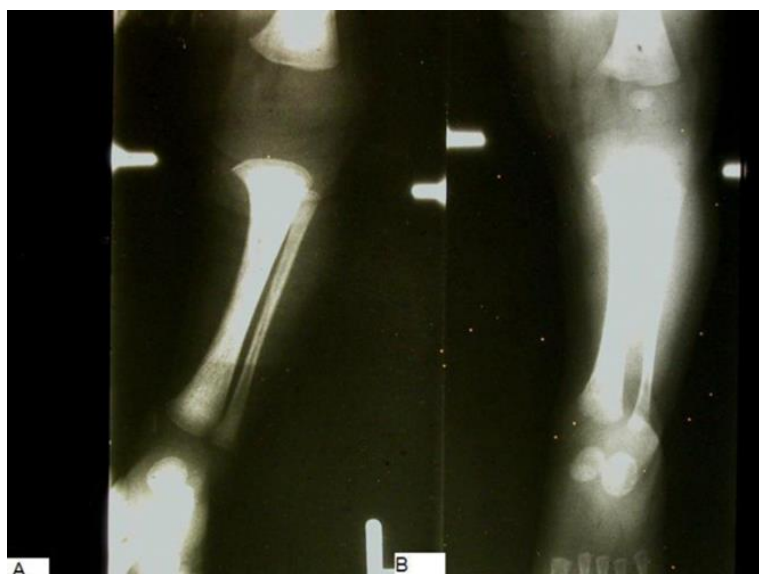
صورت پف آلوده، چشم ها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و پل بینی فرورفته، شکاف پلک تنگ و متورم است. در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می ماند. دندان ها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دست ها پهن و انگشتان کوتاه هستند. پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زرد رنگ اما اسکلرا سفید باقی می ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است (شکل های ۲ و ۳).

به طور 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 بیش تر می شود. به علاوه، در صورت عدم درمان ممکن است بلوغ دیررس اتفاق بیفتد. عضلات در مبتلایان به CH هیپوتون است.



شکل ۳: شیرخوار مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید (قبل و بعد از درمان)

در بسیاری از موارد، اپی فیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک تر از نرمال هستند (شکل ۴).



شکل ۴: رادیوگرافی زانو در نوزادان سالم (تصویر سمت راست) و مبتلا به کم کاری تیروئید (تصویر سمت چپ)

در حدود ۱۰ درصد از بیماران، آنومالی های مادرزادی دیگری نیز دیده می شود. شایع ترین آنها آنومالی های قلبی است، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست. بیماری CH در مبتلایان به سندرم داون (Down's Syndrome) شیوع بالایی دارد.

عوارض مهم بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بیماری کم کاری تیروئید در صورت عدم تشخیص، تشخیص دیر هنگام و یا درمان دیررس و یا 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 شده و سپس با انجام آزمون های تایید تشخیص سرمی، شناسایی شده است)، تشخیص افتراقی بالینی مطرح نیست.

➤ اما در نوزادانی که غربالگری نشده اند، علایم بالینی بیماری تدریجی بروز می کند. بسته به شدت بیماری، علایم 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، مطرح است.
- در صورت کندی رشد و نمو، عدم تطابق سر (سر بزرگ) با بدن و اختلال اپی فیزی در کلیشه های رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مدنظر قرار می گیرد.
- در صورتی که شدت بیماری زیاد باشد و بیمار با علایم میگزودم (صورت گرد و پف آلود، زبان بزرگ، پل بینی پهن، و هیپوتونی) مراجعه کرده باشد، سندرم داون و Glycogen Storage Disease در لیست تشخیص افتراقی ها قرار می گیرند.
- از دیگر تشخیص های افتراقی می توان 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) داده می شود. علائم و نشانه های بالینی بیماری بسیار کم و غیر اختصاصی است. بر اساس علائم بالینی به تنهایی، ۱۰٪ بیماران در سن یک ماهگی، ۳۵٪ تا سن ۳ ماهگی، ۷۰٪ تا یک سالگی و ۱۰۰٪ آن ها بین ۳-۴ سالگی، شناسایی خواهند شد. تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروئید نوزادان، با اندازه گیری غلظت های سرمی TSH و T4 (یا free T4) داده می شود. اندازه گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروئید در نوزادان دارد.

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

آزمایش	سن	مقدار
TSH mU/L	نوزاد ترم در هفته اول تولد	۱-۳۸/۹
	هفته ۲-۲۰ تولد	۱/۷-۹/۱
	۵ ماهگی تا ۳ سالگی	۰/۷-۶/۴
T4 (µg/dl)	۱-۳ روزگی	۸/۲-۱۹/۹
	هفته اول تا پایان ۱ ماهگی	۱۵-۶/۹
	از ۲ تا ۱۲ ماهگی	۶/۱-۱۴/۹
	۱-۳ سالگی	۶/۸-۱۲/۸
Free T4	۱-۳ روزگی	۲۰۰-۶۱۰ (pmol/L)
	۴ روزگی تا ۲ ماهگی	۲۴۰-۵۶۰ (pmol/L)
	۲ ماهگی تا قبل از بلوغ	۲۳۰-۶۶۰ (pmol/L)
T3 (ng/dl)	ماه اول تولد	۷۵-۲۶۰
	۱ ماهگی تا ۵ سالگی	۱۰۰-۲۶۰
	۵-۱۰ سالگی	۹۰-۲۴۰
T3RU (%)	ماه اول تولد	۲۶-۳۶
	۱ ماهگی به بعد	۲۶-۳۵
TBG (mg/dl)	ماه اول تولد	۹-۱
	۱-۱۲ ماهگی	۷-۲/۶
	۱-۵ سالگی	۲/۵-۹/۴

جدول ۵: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروئید در نوزادان ترم

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

توجه: به دلیل تغییرات فیزیولوژیک، بروز بیماری کم کاری تیروئید مرکزی، محدودیت های تکنیکال و اشتباهات انسانی، امکان نتایج منفی کاذب وجود دارد. به همین دلیل در مواردی که نتیجه غربالگری نوزادان منفی گزارش شده، اما ارزیابی بالینی نوزاد، احتمال وجود بیماری کم کاری تیروئید را مطرح می کند، انجام آزمایش های تایید تشخیص سرمی، در اسرع وقت، و رد و یا تایید وجود بیماری ضروری است.

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

تابلوی پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان مختلف است (جدول ۴).

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

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

جدول ۶: یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص

مهم‌ترین آزمایش‌های تایید تشخیص شامل اندازه‌گیری غلظت‌های T4 یا Free T4، T3RU و TSH است و به وضعیت‌های مختلف دیده می‌شود که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود. در تفسیر آزمایشات بیمار باید به ارقام و میزان مناسب سن بیمار در زمان نمونه‌گیری و ریدی توجه شود.

غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

هر شیرخوار ترم با غلظت کم T4 (کم تر از $6/5 \mu\text{g/dl}$) و غلظت سرمی بالای TSH (بیش تر از 10 mU/L)، مبتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید اولیه (Primary Hypothyroidism) محسوب می‌شود.

در این موارد، می‌بایست، درمان جایگزینی با لووتیروکسین در اسرع وقت، شروع و با پیگیری‌های مستمر، دوز دارو تعدیل شده و با دستیابی به کنترل مطلوب متابولیک از شیوع عوارض جدی بیماری پیشگیری گردد.

غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH

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

مهم‌ترین علل شیوع Hyperthyrotriponemia شامل موارد خفیف کم کاری تیروئید اولیه، تاخیر در تکامل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، در معرض‌ید زیاد قرارگرفتن (در حدود ۵۰٪ موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتز هورمون تیروئید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است. همه صاحب‌نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی‌دانند. اما به دلیل این که TSH حساس‌ترین شاخص کمبود T4 می‌باشد، در صورتی که افزایش TSH ($\geq 10 \text{ mU/L}$) تا پایان هفته دوم زندگی نوزاد باقی باشد، شروع درمان جایگزینی با لووتیروکسین توصیه می‌شود.

در مواردی که غلظت T4 طبیعی و غلظت TSH بالا است، ترم Subclinical Primary Hypothyroidism نیز اطلاق می‌گردد. 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 بر اساس دستورالعمل برنامه اقدام گردد.

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 گردد.

در نوزادان نارس به علت پدیده تاخیر در افزایش TSH (Delayed TSH rise) ممکن است افزایش TSH (در موارد ابتلا به بیماری CH) با تاخیر اتفاق بیفتد. به همین دلیل، بر اساس دستورالعمل کشوری، برای کلیه نوزادان نارس انجام غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سنین ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی) توصیه می‌شود.

وجود غلظت سرمی TSH برابر با 10mU/L - ۶ بعد از سن یک ماهگی

در شروع درمان برای شیرخوارانی که بعد از یک ماهگی، هنوز TSH بین ۶ تا ۱۰ دارند، اختلاف نظر وجود دارد. در این موارد باید آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ بود درمان شروع شود. در صورت شروع درمان برای این نوزادان، می‌بایست پیگیری‌های مستمر انجام شده و در صورت عدم نیاز به ادامه درمان، مصرف قرص لووتیروکسین قطع گردد. در صورت عدم شروع درمان در این موارد، بهتر است تا مدتی (حدود ۳ ماه)، بیمار تحت نظر باشد. به طور کلی، اگر نوزادی غلظت سرمی T4 طبیعی و TSH برابر با ۱۰ و یا بیش تر داشته باشد، باید آزمایشات وی ۲-۳ بار (به فاصله ۲-۴ هفته) تکرار شده و در صورت بالا بودن مجدد، درمان شروع شود.

غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH

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

- ۳-۵ درصد کل نوزادان
- ۱۲ درصد نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوتالاموس)
- نوزادان بیمار
- نوزادان با کمبود TBG (۱ در ۵۰۰۰ نوزاد زنده)
- نوزادان با کم‌کاری تیروئید مرکزی (ثانویه) (۱ در ۵۰۰۰-۲۵۰۰۰ نوزاد زنده)
- نوزادان با کم‌کاری 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 (به خصوص با سن کم تر از ۳۰ هفته) و نوزادان مبتلا به Non Thyroidal Illness دیده می شود که به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است و می تواند از چند روز تا چند هفته ها (تا ۸ هفته) ادامه داشته باشد. در نوزادان نارس، غلظت سرمی T4 و Free T4 کم تر از نوزادان ترم، ولی غلظت TSH معمولاً، مشابه نوزادان ترم دیده می شود.

غلظت TBG در نوزادان نارس معمولاً در سطح نرمال است اما می تواند مختصری کاهش داشته باشد. در این نوزادان سطح سرمی T4 بتدریج افزایش یافته و به حد مناسب سن (بعد از تولد) می رسد. باید توجه داشت که احتمال مرگ و میر و شیوع اختلالات تکاملی عصبی در نوزادان نارس، در مدتی که کمبود T4 دارند، وجود دارد.

در بعضی از نوزادان، غلظت کم T4، سطوح طبیعی Free T4 و TSH و افزایش T3RU نشان دهنده کمبود TBG است که اختلالی وابسته به کروموزوم X است که اغلب در پسرها دیده می شود. در این نوزادان آزمایشات پیگیری توصیه می شود. در این موارد باید Free T4 و T3RU چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG مطرح می شود و نیاز به درمان جایگزینی ندارد.

وجود هیپوگلیسمی (ناشی از کمبود هورمون رشد و آدرنوکورتیکوتروپین)، پرادراری (ناشی از کمبود هورمون آنتی دیورتیک)، ناهنجاری های خط میانی صورت، Microphallus (ناشی از کمبود گونادوتروپین ها)، نیستاتگموس مادرزادی و اختلالات بینایی، همراه با Hypothyroxinemia می تواند از علایم ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید مرکزی (Central Hypothyroidism) باشد. در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی، اختلالات ژنتیکی نیز می توانند از علل بروز باشند.

کمبود ایزوله TRH (TSH Releasing Hormone)

این موارد می تواند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال T4 یا Free T4 و غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود، باید به "کم کاری تیروئید مرکزی" مشکوک شد. زایمان سخت و آنوکسی می تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy متوسط تا شدید) باشند.

غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH

با شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد زنده در نوزادان LBW و VLBW و شدیداً بیمار (نارس و ترم) دیده می شود و افزایش غلظت TSH معمولاً در چند هفته اول عمر نوزاد مبتلا اتفاق می افتد. تعداد قابل توجهی از این موارد دچار کم کاری تیروئید اولیه و

یا مرکزی هستند. 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 می شود. شانس شیوع افزایش تاخیری TSH در نوزادان نارس، VLBW، LBW، نوزادان بستری در NICU و مبتلا به ناهنجاری های قلبی بالاست. پیگیری این نوزادان با انجام آزمون TSH (در صورت امکان بر کاغذ فیلتر و انجام آزمایش در آزمایشگاه غربالگری نوزادان) در هفته های ۲، ۶ و ۱۰ تولد 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 می دهند که این تابلو به طور گذرا خواهد بود.

شیوع افزایش گذرای TSH و یا Neonatal Hyperthyrotropinaemia 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. شیوع این پدیده در ایران بالا (۱) در ۱۱۱۴ نوزاد زنده) گزارش شده است.

در این موارد غلظت تیروتروپین (TSH) افزایش یافته و غلظت T4 طبیعی است و معمولاً بی علامت بوده و گذرا می باشد. در کشورهایی که برنامه غربالگری نوزادان با آزمون اولیه TSH دارند، این موارد در روند اجرای برنامه کشف می شوند.

علل محیطی شیوع افزایش گذرای TSH به شرح زیر است:

- کمبود ید
- در معرض ید زیاد قرارگرفتن 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

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لووتیروکسین در این موارد را توصیه می کنند. اما در مواردی که غلظت Free T4 در حد طبیعی قرار دارد، می توان بیمار را با دقت تحت نظر گرفته و درمان را شروع نکرد.

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 بالابودن TSH (حتی در حضور طبیعی بودن غلظت T4) تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرد.

بدلیل این که هیچ گونه روش بالینی و یا آزمایشگاهی برای پی بردن به "دایمی" 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.

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

مدیریت بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

به دنبال مثبت شدن آزمون غربالگری، نوزاد مشکوک فراخوان شده و آزمایش های سرمی تایید تشخیص انجام می شود. در صورت مثبت شدن آزمایش های تایید تشخیص، بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان شناسایی می گردد.

درمان در همه نوزادان بیمار باید در اسرع وقت شروع شده و مراقبت های لازم انجام شوند.

برای دستیابی به مراقبت مناسب و پیشگیری از ایجاد عوارض بیماری، انجام فعالیت های زیر مورد نیاز است:

- ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک فوکال پوینت برنامه در شهرستان ها و یا اولین پزشک در دسترس در روستاها
- گرفتن شرح حال کامل و دقیق (سن بارداری، قد، وزن و دور سر در بدو تولد، داشتن زردی طولانی مدت (بیش تر از ۷ روز)، ازدواج فامیلی، نوع تغذیه، نوع زایمان، مصرف بتادین در دوران بارداری و یا حین زایمان، سابقه مصرف داروها توسط مادر و نوزاد، سابقه بیماری های تیروئیدی در مادر و فامیل درجه یک، سابقه دیابت و پره اکلامپسی در مادر، سابقه انجام رادیوگرافی در مادر و نوزاد، سابقه تصویربرداری با مواد حاجب در مادر و نوزاد و ...)
- معاینه فیزیکی (اندازه گیری قد، وزن، دور سر، پرسش در ارتباط با وجود گریه خشن، بررسی فونتanel ها، بررسی شکم، وجود فتق نافی، هیپوتونی، بررسی زبان، وجود گواتر، سمع قلب، و ...)
- در صورت امکان انجام آزمایشات آنتی بادی های Blocking
- آموزش والدین با تاکید بر اتیولوژی بیماری، عدم ارتباط بین روش زندگی والدین با علل بیماری، محاسن تشخیص زودرس بیماری در پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی، اهمیت پیروی از دستورات پزشک معالج، اهمیت انجام آزمایشات هورمونی به طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه، روش مصرف درست قرص لووتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لووتیروکسین با داروهایی که جذب آن را مختل می کنند مثل: سویا، ترکیبات آهن و کلسیم.

- مشاوره با فوکال پوینت برنامه شهرستانی و یا استانی (در صورت لزوم)

- تصویربرداری

○ رادیوگرافی از زانوها (در صورت امکان)

○ اسکن تیروئید (در صورت امکان)

○ سونوگرافی تیروئید (در صورت امکان)

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

بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

بررسی های اتیولوژیک بیماری ارزشمند است، اما به علت هزینه بر بودن و احتمال فوت وقت در شروع درمان در مبتلایان، در اجرای برنامه کشوری، ضرورت ندارند.

اسکن

همه صاحب نظران در ارتباط با میزان "خطر به سود" (Risk to Benefit)، انجام زودرس اسکن تیروئید برای کلیه بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید هم عقیده نیستند. بعضی از گزارشات انجام اسکن را بر انجام سونوگرافی ارجح می دانند، در صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروئید و تغییرات ساختمانی غده تیروئید را داراست.

انجام اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) و یا تکنیتیوم پرتکنات ^{99m}TC ارجح است. نیمه عمر I^{123} حدود ۱۳/۳ ساعت است. گرچه اسکن با ید رادیو اکتیو (I^{123}) تصویر دقیق تری ارائه می دهد اما در همه بیمارستان ها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنیتیوم پرتکنات ^{99m}TC در بیمارستان های بیشتری وجود داشته و همچنین ارزان تر است.

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

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

- وجود تیروئید نرمال و یا گواتر در اسکن بیانگر فعالیت غده تیروئید است و احتمال اختلال ارثی در سنتز هورمون تیروئید را مطرح می کند. در این موارد اندازه گیری Thyroglobulin (Tg) سرمی به تشخیص کمبود سنتز Tg از دیگر علل بروز بیماری کم کاری تیروئید کمک می کند. مصرف مواد گواتروژن مثل داروهای ضد تیروئید، تابلوی آزمایشگاهی همچون بالا را نشان می دهد.
- گاه وجود تیروئید نرمال در اسکن و عدم وجود هیچکدام از وضعیت های بالا، نشان دهنده کم کاری تیروئید گذرا است. این کودکان باید پس از ۳ سالگی مورد ارزیابی از نظر دائمی/گذرا بودن بیماری کم کاری تیروئید قرار گیرند.

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

زمان مناسب انجام اسکن تیروئید

نکته بسیار مهم این است که هیچگاه نباید برای انجام اسکن تیروئید، شروع درمان را به تعویق انداخت. اسکن تیروئید می تواند در چند روز اول بعد از شروع درمان انجام شود. البته تا زمانی که TSH بیمار بالای ۵۰ است می توان اسکن تیروئید انجام داد. میزان دوز مصرفی ید رادیواکتیو (I^{123}) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود $25 \mu Ci$ است که مقدار اشعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار اشعه دریافتی بدن از ۳ تا ۳۲ کلیشه رادیوگرافی سینه (Chest X Ray) می باشد. اسکن باید توسط تکنسین با تجربه، تجهیزات دقیق و با کم ترین مقدار ماده رادیواکتیو انجام گردد.

در غیر این 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.

اولتراسونوگرافی تیروئید

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

اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضد تیروئید

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

انجام شنوایی‌سنجی

در کشور ما، برنامه کشوری غربالگری کم شنوایی نوزادان همراه با برنامه غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان انجام می‌شود.

انجام مشاوره‌های لازم

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

درمان

هورمون تیروئید نقش بسیار مهمی در تمام مراحل تکاملی سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند. بسیاری از فرآیندهای نمو مغزی حتی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به‌طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید، حداقل، تا ۳ سالگی مورد نیاز است. به‌همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروئید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود. بدین ترتیب شروع درمان سریع از شیوع صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم‌کاری تیروئید جلوگیری می‌کند.

شروع درمان تا حدود ۲ تا ۳ هفته پس از تولد ایده‌آل می‌باشد. اما مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که اگر درمان در هفته‌های اول تولد شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود. در نتیجه همه نوزادان مبتلا به کم‌کاری تیروئید، باید در سریع‌ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند.

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

"زمان شروع درمان" و "کیفیت کنترل متابولیک بیماری" بستگی دارد.

اهداف اصلی درمان

درمان در اتیولوژی مختلف CH یکسان است.

هدف از درمان، دستیابی به کنترل متابولیک مطلوب در اسرع وقت و پیشگیری از عوارض بیماری است. بهترین بازه زمانی برای به کنترل متابولیک مطلوب رسیدن عبارتست از:

✓ نرمال شدن غلظت سرمی T4 در مدت ۲ هفته

✓ نرمال شدن غلظت سرمی TSH در مدت یک ماه

درمان انتخابی در بیماری کم‌کاری تیروئید نوزادان، **قرص لووتیروکسین** است.

فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تایید نشده و توصیه نمی‌شوند. گرچه بیشترین فرم فعال هورمون تیروئید T3 است، اما بیشترین T3 مورد استفاده مغز از تبدیل T4 به T3 (در مغز) بدست می‌آید، 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 به طور 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.

دوز لووتیروکسین

❖ دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین $10 - 15 \mu\text{g/kg/day}$ است. البته بهتر است در نوزادانی که

غلظت خیلی کم $T4$ دارند (کم تر یا مساوی $5 \mu\text{g/dl}$)، با دوز $50 \mu\text{g/day}$ شروع کرد.

❖ عدم افزایش غلظت $T4$ سرمی پس از دو هفته از شروع درمان و یا عدم کاهش مورد انتظار سطح TSH ، بیانگر

دریافت مقدار ناکافی 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، نا مرغوب بودن دارو، روش غلط مصرف دارو و مصرف

کردن شیرهای ++حاوی ترکیبات سویا و یا داروهای دیگر که با جذب لووتیروکسین تداخل دارند، توجه داشت.

تعدیل دوز لووتیروکسین

در اغلب نوزادان تحت درمان، با افزایش سن و یا شرایط خاص، نیاز به اصلاح دوز دارو افزایش می یابد. اصلاح دوز دارو باید به

صورت جزئی (Minor Adjustment) انجام گیرد. بهترین راهنما برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی $\text{Free } T4/T4$ و

TSH نوزاد و یا شیرخوار مبتلا است. به دلیل این که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش بینی نیست، باید سطح سرمی TSH

و $T4$ (یا در صورت امکان $\text{free } T4$) بعد از شروع درمان، به طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری، اندازه گیری شود.

مقادیر طبیعی و مناسب آزمایش ها 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 $\text{Free } T4$ ، علایم بالینی و غلظت TSH تعدیل گردد. اما مهم ترین

فاکتور تعدیل دوز قرص، غلظت $T4$ است. در بعضی موارد علیرغم مناسب بودن غلظت $T4$ ، غلظت TSH به حد دلخواه

نمی رسد، در این موارد توجه به غلظت $T4$ اهمیت دارد.

تذکر مهم: در برخی از بیماران که دارو را به درستی مصرف نمی شود، ممکن است ۲-۳ روز قبل از آزمایش قرص لووتیروکسین

به مقدار زیاد مصرف گردد که این امر منجر به غلظت سرمی بالای $T4$ و TSH (هر دو) خواهد شد.

در صورتی که نشانه های بالینی کم کاری تیروئید ظاهر گردد یا غلظت های هورمون های سرم در محدوده نرمال قرار نگیرد،

تعدیل دوز دارو 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 T_4 و یا Free T_4 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 سرمی TSH در حین درمان، در شیرخواران کم تر از ۳ سال، $5-0.2 \text{ mU/L}$ است.

مطالعات نشان داده‌اند بیمارانی (با سن بیش از ۶ ماه) که در مدت درمان با لووتیروکسین، ۴ بار و یا بیش تر آزمایش TSH بیش از 5 mU/L داشته اند، در مدرسه با افت تحصیلی مواجه بوده‌اند.

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 در جای خشک و خنک، به دور از حرارت بالا نور خورشید نگهداری شود.
- ✓ 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 و به بیمار خوراند.
- ✓ قرص‌های لووتیروکسین را نباید با شیرخشک‌های حاوی Soy Protein (مثل ایزومیل) مخلوط کرد یا همراه با ترکیبات آهن‌دار به شیرخوار خوراند، زیرا این مواد ممکن است جذب لووتیروکسین را مختل کنند.
- ✓ مصرف قرص لووتیروکسین باید حداقل ۴ ساعت با مصرف ترکیبات کلسیم‌دار فاصله داشته باشد.
- ✓ مصرف قرص لووتیروکسین باید با مصرف داروهای آهن‌دار، ۱-۲ ساعت فاصله داشته باشد.
- ✓ در صورت استفراغ شیرخوار (در کم تر از نیم ساعت از مصرف دارو) می‌بایست مجدداً دارو به وی خورانده شود.
- ✓ حل کردن قرص و نگهداشتن آن برای روزهای دیگر، اصلاً، توصیه نمی‌شود.

علائم درمان بیش از حد (Overtreatment)

درمان بیش از حد می‌تواند علائم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته‌هایی که پیشنهادکننده تیروتوکسیکوز هستند را بوجود آورد. دوزهای بیش از حد، در مدت زمان طولانی، ممکن است باعث Craniostosis، افزایش بیش از حد سن استخوانی و بروز اختلالات خلقی-سرشتی گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد

همراه با دیگر نشانه‌های تیروتوکسیکوز ممکن است ناشی از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد. باید آزمایش‌های سرمی TSH و $\text{free T}_4/\text{T}_4$ مورد ارزیابی قرار گیرد.

غلظت بالا و پایدار TSH در آزمایش‌های هورمونی پیگیری بیمار

در بعضی از بیماران علیرغم دوز مناسب لووتیروکسین و غلظت مناسب هورمون T_4 ، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی‌یابد و بالا می‌ماند، که می‌تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروئید (در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید داخل رحمی بوجود می‌آید) رخ می‌دهد باشد. غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T_4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است. این وضعیت معمولاً "با افزایش سن برطرف می‌شود. در این موارد باید از بیش‌ترین دوز ممکن لووتیروکسین استفاده کرد و باید بیمار را از نظر بالینی در شرایط Eutryoid نگاه داشت.

به علاوه، والدین را در ارتباط با وجود علائم توکسیسمی (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی‌قراری، کاهش وزن و ...) آگاه ساخت

مراقبت و پیگیری بیماران

ویزیت بیماران باید به‌طور منظم و مستمر شامل ارزیابی رشد و نمو و انجام آزمایش‌های T_4 یا Free T_4 و TSH در سه سال اول زندگی، انجام شود. در هر ویزیت باید والدین به رعایت توصیه‌های موجود در کتابچه آموزشی تشویق شوند. به‌دلیل شانس بالای مبتلایان به CH برای شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی خارج تیروئیدی بخصوص مشکلات قلبی-عروقی، شنوایی، دندانپزشکی (Tooth Agenesis)، گلوکوما، انجام بررسی‌های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

دستورالعمل کشوری انجام آزمایش‌های سرمی تیروئید و ویزیت مبتلایان توسط پزشک معالج، در ایران، به شرح زیر است:

- ۲ تا 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 کم تر 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 آن در مدت درمان، منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد.

اندازه گیری قد و وزن

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

رادیوگرافی از زانو

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

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

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

(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 کم‌کاری 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 نوع گذرای بیماری کم‌کاری تیروئید بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد.

(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 نوع دائمی کم‌کاری 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 کم‌کاری تیروئید از نوع دائمی نیست و می‌توان دارو را قطع کرده و ۴ هفته بعد غلظت TSH و T4 را اندازه‌گیری نمود.

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

اقدامات پس از قطع دارو

در شیرخوارانی که با تشخیص بیماری کم‌کاری 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 قرار گیرد. ویزیت‌ها بر اساس تقویم زمانی زیر توصیه می‌شود:

- ۴ هفته بعد از قطع دارو
- ۲-۳ ماه بعد از قطع دارو
- هر سال بعد از قطع دارو {تا ۵ سالگی (در مبتلایان به سندرم داون تا ۱۰ سالگی)}

پیش آگهی

همان‌طور که قبلاً هم ذکر شد، درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ آن در طول مدت درمان منجر به حفظ ضریب هوشی طبیعی و رشد و تکامل طبیعی بیمار خواهد شد و رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید، معمولاً با درمان زودهنگام و کافی طبیعی خواهد شد.

نوزادان با تأخیر سن استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، نیز در ۱-۲ سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت. اما در بعضی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته اند، در صورتی که درمان در ماه دوم تولد شروع شود، ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کم تر از نرمال خواهد بود. شانس شیوع ضریب هوشی در حد پایین نرمال و یا حتی کم تر از نرمال 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 بیش تر از ۸۵ نمره است، اما احتمال شیوع اختلالات Psychomotor خفیفی در فعالیت‌های حرکتی-تعدالی و حرکات ظریف، اختلال در یادگیری و همچنین اختلالات رفتاری وجود دارد.

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

ارزیابی ضریب هوشی بیماران

بهترین ضریب هوشی زمانی حاصل می‌شود که درمان در نوزاد بیمار، در اسرع وقت شروع شده 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 نشده‌اند. در صورت امکان، انجام آزمون‌های مناسب (گودیناف و مازهای پروتئوس) برای بیماران تحت درمان در سن ۴ سالگی و بیشتر توصیه می‌شود.

وظایف پزشک معالج

- ✓ تشخیص بیماری بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ شروع درمان در اسرع وقت بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ ویزیت منظم و مستمر بیماران بر اساس دستورالعمل کشوری و در مواردی که لازم است در فواصل زمانی کم تر
- ✓ آموزش والدین نوزاد بیمار
- ✓ بررسی رشد و تکامل شیرخوار در هر ویزیت
- ✓ تکمیل کارت مراقبت بیمار به دقت در هر ویزیت
- ✓ ارتباط مستمر با فوکل پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکل پوینت برنامه نیست)
- ✓ ارتباط مستمر با کارشناس برنامه
- ✓ همکاری در اجرای پروژه‌های تحقیقاتی
- ✓ همکاری و شرکت در برگزاری دوره‌های بازآموزی



مسائل قانونی

- عدم انجام غربالگری نوزادان توسط والدین غیرقانونی نبوده و انجام آن نیز اجباری نیست، اما آموزش همگانی و مادران باردار باید به صورتی باشد که والدین به این امر مبادرت نمایند.
- مستندسازی اطلاعات زیر در ارتباط با تشخیص و درمان مبتلایان، برای پاسخگویی در صورت شکایت احتمالی والدین، ضرورت دارد:
 - نگهداری نمونه های غربالگری (نمونه خون پاشنه پا بر کاغذ فیلتر) حداقل تا مدت ۱۰ سال در فریزر ۷۰-۰ درجه
 - کپی از گزارش رادیوگرافی از زانوهای نوزاد بیمار و ضبط در پرونده وی (در صورتی که انجام شده است)
 - 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

آموزش والدین

آموزش دادن به والدین نوزادان مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید از ارکان مهم مراقبت درست و موثر در بیماران است. آموزش حضوری و ارایه "کتابچه آموزشی ویژه والدین" به والدین ضروری است.



برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

دانستنی های ویژه والدین



نویسندگان:

دکتر شهین یاراحمدی

دکتر نسرین آژنگ

منابع بخش نوزادان ترم

- 1) American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Fact Sheets, Medical Library. [Internet]. 2007. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/1304.
- 2) Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Sayed Razi M, et al. Congenital hypothyroidism. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Mar-Apr 2015 / Vol 19 | Issue 2.
- 3) Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Woulides T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3663–70.
- 4) Ali Mohammadzadeh KH, Yarahmadi SH, Tabibi SJ, Nasiripour A A. Rate of saving health in program of screening for congenital hypothyroidism (CH) in Iran. Scientific Research and Essays Vol. 2011; 6 (8): 1873-1876.
- 5) Aminzadeh M. Higher prevalence of permanent congenital hypothyroidism in the Southwest of Iran mostly caused by dyshormonogenesis: a five-year follow-up study. Arch. Endocrinol. Metab. 2018; 62 no.6. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000085>
- 6) Bongers Schokking JJ, de Muinck Keizer-Scharma SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2005; 147 (6): 768-774.
- 7) Braverman LE, Pearce EN, He X, Pino S, Seeley M, Beck B, et al. Effects of Six Months of Daily Low-Dose Perchlorate Exposure on Thyroid Function in Healthy Volunteers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91 (7): 2721-2724.
- 8) Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86 (5): 2009-2014.
- 9) Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. J Pediatr 2012; 161:760-2.
- 10) Daniel M S, Bowden S A, Congenital Hypothyroidism, Updated: 2017.
- 11) Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. J Clin Res Pediatr En docrinol 2013;5(Suppl 1):13-22
- 12) Ford G, LaFranchi S H, Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 28 (2014) 175–187.
- 13) Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. Thyroid. 2009; 19 (8): 869-879.

- 14) Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism, *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Jul; 15(Suppl2): S99–S106.
- 15) Harris KB and Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 2007; 91 (3): 268-277.
- 16) Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghighi S, Hosseini M, et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* 2007; 28 (10):1582-6.
- 17) Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen.* 2009; 16 (1):11-6.
- 18) Hashemipour M, Samei P, Kelishadi R, Hovsepian S, Hani Tabaei Zavareh N. A Systematic Review on the Risk Factors of Congenital Hypothyroidism. *Journal of Pediatrics Review.* 2019; 7(4):199-210.
- 19) Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid.* 2008; 18 (1): 67-76.
- 20) International Atomic Energy Agency (IAEA). Screening of Newborn for Congenital Hypothyroidism: guidance for developing programs. 2005: Vienna.
- 21) Jacob H, Peters C .Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology .Consensus Guideline .*Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:260–263.
- 22) Kaluarachchi DC, Colaizy TT, Pesce LM, Tansey M, Klein JM. Congenital hypothyroidism with delayed thyroid-stimulating hormone elevation in premature infants born at less than 30 weeks gestation. *Perinatol.* 2017 Mar;37(3):277-282. 1.
- 23) Kanike N, Davis A, Shekhawat P. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr.* 2017 Oct; 6(4): 349–358.
- 24) Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *RevEndocr MetabDisord.* 2000; 1 (1-2): 109-121.
- 25) Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009; 154 (2): 263-266.
- 26) Lafanchi S, Rastogi M. Peripheral hypothyroidism. The portal for rare diseases and orphan drugs. 2010, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp
- 27) Larson C, Hermos R, Delancy A, Dalcly D, Mitchcil M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003; 143: 587-591.
- 28) Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 .Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar; 27(3):315–389.]
- 29) Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb; 99(2): 363–384. Published online 2014 Jan 21.

- 30) Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *European journal of endocrinology /European Federation of Endocrine Societies*. 2015; 172: R67–77.
- 31) Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and Management of the Child with Hypothyroidism. 2019. *World Journal of Pediatrics*. volume 15, pages 124–134 .
- 32) Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF .Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol*. 2004; 24 (6): 397-399.
- 33) McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (12):6361-6363.
- 34) Medda E, Antonella Olivieri A, Maria Antonietta SM, Grandolfo M, Cristina Fazzini C, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *European Journal of Endocrinology* (2005) 153 765–773
- 35) Mihçi E, Akçurin G, Eren E, Kardelen F, Akçurin S, Keser I, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 10 (5): 440-445.
- 36) Nagasaki K, Minamitani K, Adachi M, Ishii T, Onigata K, Kusuda K, Shohei H, et al. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism, *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24(3), 107–133
- 37) Nagayama J, Kohno H, Kunisue T, Kataoka K, Shimomura H, Tanabe S, et al. Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. *Chemosphere*. 2007; 68 (5): 972-976.
- 38) Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J*. 1991; 67 (788): 553-556.
- 39) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patient with congenital hypothyroidism caused by thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5145-5149.
- 40) Olateju TO, Vanderpump MP: Thyroid Hormone Resistance. *Ann Clin Biochem* .2006; 43: 431-440.
- 41) Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld F, et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* .2010; 125; S54-S63.
- 42) Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pediatr*. 2003; 92: 339-345.
- 43) Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Mehrabi Y, Aghang N, et al. Importance of Early Treatment in Congenital Hypothyroidism, *Iran J Pediatr*. 2017; 27(3): e9438.
- 44) Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Mehrabi Y, Aghang N, Koosha A, Soori H. Intelligence Quotient at the Age of Six years of Iranian Children with Congenital Hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2018 Feb 15;55(2):121-124.

- 45) 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>.
 - 46) Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. Int J Pediatr Endocrinol. 2010, Article ID 940980.
 - 47) Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E, Phoa KH. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010; 137 (5): 584.e1-9; discussion 584-585.
 - 48) Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N Engl J Med 1996; 334: 821-827.
 - 49) Rodrigo Arrangoiz*, Fernando Cordera, David Caba, Manuel Muñoz, Eduardo Moreno, Enrique Luque de León Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2018, 7, 160-188.
 - 50) Rose SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism . Pediatrics .Official journal of the American Academy of Pediatrics .2006; 2289-2303.
 - 51) Segni M, Congenital Hypothyroidism, 2019, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>.
 - 52) Simpser T and Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. J Clin Res Ped Endo. 2010; 2 (3): 95-99.
 - 53) Smith L. Updated AAP Guidelines on Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Am Fam Physician. 2007; 76 (3): 439-444.
 - 54) Suzuki S, Shigematsu S, Inaba H, Takei M, Takeda T, Komatsu M. Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. Endocrine. 2011; (3):366-71.
 - 55) World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
 - 56) Yarahmadi SH, Alimohammadzadeh KH, Tabibi SJ, Maleki MR. Presenting Mathematical method of cost benefit calculation of screening for congenital hypothyroidism in Iran. International Mathematical Forum. 2011; 6 (14): 681-697.
- (۵۷) یاراحمدی شهین و آژنگ نسرين.. برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان: دستورالعمل ویژه کارشناس. ۱۳۹۶
- (۵۸) یاراحمدی شهین و آژنگ نسرين. گزارش پیشرفت اجرای برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ۱۳۹۹.-

خودآزمایی بخش نوزادان ترم

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

الف: نوزاد بیمار نیست.

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

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

د: علت افزایش TSH در این نوزاد فیزیولوژیک است.
- ۲- مقدار مطلوب آزمایش‌های هورمونی یک شیرخوار مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید تحت درمان چقدر است؟

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

ب: غلظت سرمی $T4$ برابر با $16 - 10$ و غلظت سرمی TSH برابر با $2 - 0.5$ مطلوب است.

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

د: غلظت سرمی $T3$ نقش بسزایی در تعیین دوز دارو در درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان دارد.
- ۳- نوزادی در سن ۲۰ روزگی با تشخیص کم کاری تیروئید تحت درمان قرار گرفته است. تاکنون ۴ بار غلظت سرمی TSH بیش از ۵ داشته است. پیش‌آگهی در این بیمار چگونه است؟

الف: غلظت سرمی TSH در پیش‌آگهی تاثیر ندارد.

ب: خوب

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

د: بد
- ۴- نوزادی ۱۴ روزه با $TSH = 11$ و $T4 = 8 \text{ ug/dl}$ به پزشک مراجعه کرده، اما پزشک معتقد است که به دلیل طبیعی بودن غلظت $T4$ نیازی به درمان وجود ندارد. نظر شما چیست و چه اقدامی را ضروری می‌دانید؟

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

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

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

د: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود TSH بیش از ۲۰ و $T4$ کمتر از ۳، درمان شروع شود.
- ۵- نوزادی ۱۴ روزه با وزن ۱۳۰۰ گرم $T4 = 4 \text{ ug/dl}$ و $TSH = 8 \text{ mu/L}$ با توجه به $T4$ پائین و TSH بالا پزشک معالج تشخیص کم کاری تیروئید داده و درمان شروع کرده است. نظر شما چیست؟

الف: نوزاد بیمار بوده و نیاز به درمان دارد.

ب: با توجه به وزن نوزاد غلظت $T4$ طبیعی می‌باشد و برای شروع درمان نیز TSH بالای ۱۰ لازم است. تکرار آزمایشات در هفته‌های ۶ و ۱۰ تولد ضروریست.

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

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروئید انجام داد.

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

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

تشخیص و درمان وی چیست؟

الف: باید آزمایشات $T4$ و TSH مجدداً تکرار شوند.

ب: باید آزمایشات $Free T4$ و $T3RU$ انجام شده و در صورت طبیعی بودن، نوزاد مبتلا به کاهش TBG است و درمان

جایگزینی با لووتیروکسین لازم نیست.

ج: باید سریعاً درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شود.

د: هرگونه کمبود غلظت $T4$ ، بدون در نظر گرفتن غلظت TSH ، قبل از سن ۳ ماهگی نیاز به درمان دارد.

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

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

الف: باید دوز داروهای ضد تشنج را افزایش داد.

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

ج: درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین مورد نیاز است.

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

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

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

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

ب: بدون فوت وقت درمان شروع شود.

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

د: آزمایشات باید چندین بار به فاصله هر ۲ ماه تکرار شوند و در صورت کاهش $T4$ و یا افزایش TSH درمان مجدداً شروع

شود.

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

mU/L می باشد. اقدام شما چیست؟

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

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

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

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

۱۰- کدام عبارت زیر نادرست است؟

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

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

ج: عقب‌ماندگی ذهنی ناشی از بیماری کم کاری تیروئید نوزادان با انجام غربالگری به هنگام و تشخیص زودرس و درمان مناسب بیماران قابل پیشگیری است.

د: بیماری کم کاری تیروئید نوزادان در خاورمیانه شایع‌تر از اروپا است.

پاسخ‌نامه خودآزمایی نوزادان ترم

ج (۱)

ب (۲)

د (۳)

ب (۴)

ب (۵)

ب (۶)

د (۷)

د (۸)

ب (۹)

ب (۱۰)



غربالگری نوزادان، ضامن سلامتی کودکان

غربالگری بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس



نویسندگان:

دکتر مهین هاشمی پور (فوق تخصص غدد کودکان و استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)

دکتر ستیلا دلیلی کاجان (فوق تخصص غدد کودکان و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان)

با همکاری

مرکز آموزش مداوم، قطب علمی آموزش الکترونیکی پیشرفته در علوم پزشکی

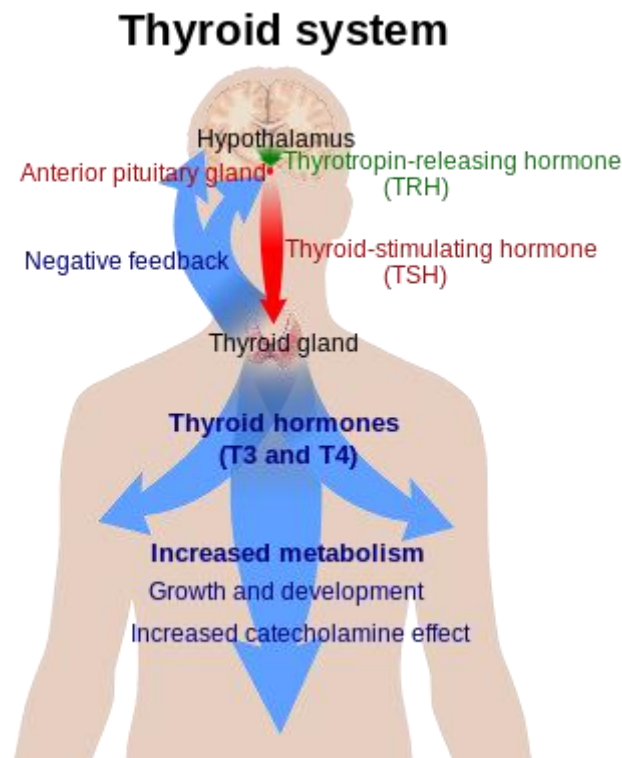
اهداف آموزشی

آشنایی با:

- ✓ فیزیولوژی تیروئید در نوزاد طبیعی و نوزاد نارس
- ✓ تفسیر آزمایش های عملکرد تیروئید
- ✓ تعریف هایپوتیروکسیمی و علل آن
- ✓ تعریف Delayed Hyperthyrotropinemia (افزایش تاخیری تیروتروپین)
- ✓ مقادیر طبیعی آزمایش های عملکرد تیروئید بر اساس سن بارداری
- ✓ افزایش گذرای TSH
- ✓ تفسیر دقیق آزمایشات عملکرد تیروئید در نوزاد نارس
- ✓ موارد نیاز به درمان با لووتیروکسین در نوزادان نارس

مقدمه

بیماری کم کاری غده تیروئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون ریز در شیرخواران و کودکان است. هورمون تیروئید روی عملکرد اکثر اعضای بدن اثر می‌گذارد. به همین جهت می‌توان ادعا کرد که هیچ بیماری درمان نشده‌ای نمی‌تواند به شدت کم کاری تیروئید روی رشد و نمو تاثیر بگذارد. به علت اهمیت تشخیص و درمان به موقع در پیشگیری از عوارض این بیماری، امروزه در بسیاری از کشورهای دنیا، برای تشخیص این بیماری نوزادان را در آغاز تولد مورد غربالگری قرار می‌دهند.



شکل ۱: سیستم هورمونی غده تیروئید و اثر آن روی متابولیسم و رشد و نمو

تغییرات فیزیولوژیک هورمون‌های تیروئیدی در نوزادان با سن حاملگی طبیعی

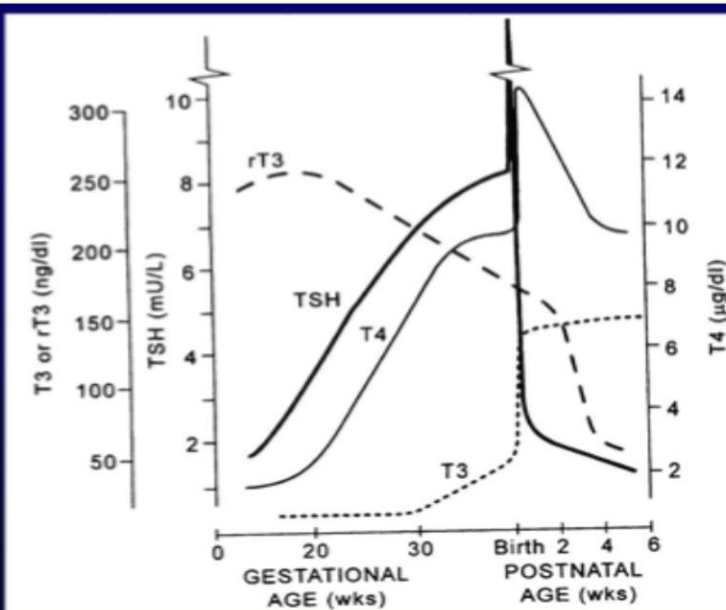
غده تیروئید در طول زندگی جنینی شروع به کار می‌کند، در حدود هفته ۱۲ بارداری T4 شروع به افزایش می‌کند. ولی در هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ فعالیت تیروئید و میزان ترشح تیروئید به حد مناسبی می‌رسد. افزایش عملکرد تیروئید، تا هنگامی که جنین کامل شود ادامه می‌یابد و عملکرد تیروئید در ۴ هفته بعد از زایمان، کامل می‌شود.

در هنگام تولد، ترشح TSH ناگهان افزایش می‌یابد، به طوری که نیم ساعت پس از تولد غلظت آن به ۱۰۰ میکروواحد در میلی لیتر می‌رسد. غلظت TSH تا پنج روز پس از تولد کاهش یافته و به کم‌تر از ۱۰ میکروواحد در میلی لیتر خواهد رسید.

افزایش TSH باعث افزایش T3 به ۳۰۰ نانو گرم در دسی لیتر و T4 به ۱۶ میکروگرم، در حدود ۴ ساعت پس از تولد، خواهد شد. غلظت T3 در آخر هفته نخست و T4 پس از ۲ هفته نخست به حد طبیعی می‌رسد.

عدم آگاهی از مقادیر طبیعی این هورمون‌ها در روزهای مختلف دوره نوزادی، می‌تواند باعث تشخیص‌های اشتباه کم کاری و یا پرکاری غده تیروئید در نوزاد شود.

- After delivery, TSH rapidly rise reaching 60~80 uU/ml levels, and then slowly decline over the next few days(5~7d) to <5 uU/ml levels



شکل ۲: عملکرد غده تیروئید در دوران جنینی و بعد از تولد

فیزیولوژی غده تیروئید در نوزادان نارس

در نوزادان نارس اختلالات عملکرد غده تیروئید بسیار شایع ولی گذرا است (۱). غلظت T4 بند ناف در نوزادان نارس نسبت به نوزادان با طول حاملگی طبیعی (ترم) کم تر است و میزان آن معمولاً با سن بارداری و وزن هنگام تولد ارتباط دارد.

کاهش T4 در نوزادان نارس معمولاً به علت کاهش گلوبولین متصل به تیروکسین TBG است. در نوزادان نارس مانند نوزادان ترم یک افزایش ناگهانی TSH، T4 و T3 در هنگام تولد وجود دارد، ولی میزان این افزایش نسبت به نوزادان ترم کم تر است. هم چنین در نوزادان نارس کاهش T4 و T3 سرم در طی هفته اول زندگی به کم تر از میزان تولد کاهش می‌یابد. این کاهش احتمالاً به علت عواملی همچون مشکلات تغذیه ای و کاهش تولید TBG کبدی، عدم بلوغ (Immaturity) محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تیروئید و افزایش استفاده از T4 در بافت‌ها است. این تغییرات همچنین به علت مشکلات ناشی از

نارس بودن، مانند سندرم دیسترس تنفسی (Respiratory Distress Syndrome) و Non-thyroidal illness تشدید می شود (۲، ۳).

میزان TSH سرم در ۲ هفته اول تولد، پایین است. سپس تا هفته ۵ تولد افزایش می یابد و در نهایت تا هفته ۱۴ تولد طبیعی می شود (۴).

غلظت T4 در روز ۱۰ تا ۱۴ تولد به حد اقل می رسد و در عرض ۲ تا ۸ هفته و حداکثر ۱۲ هفته پس از تولد طبیعی می شود، ولی FT4 در هفته ۱-۲ بعد از تولد به میزان طبیعی می رسد (۴-۶).

تغییرات فیزیولوژیک تیروئید در زمان بیماری (Sick Euthyroid Syndrome)

در هنگام استرس و یا بیماری، بدن سعی می کند انرژی را معطوف به بیماری کند، در نتیجه متابولیسم پایه را کاهش می دهد. چون متابولیسم پایه در بدن با T3 تنظیم می شود، بر این اساس در این پروسه، ابتدا تبدیل T4 به T3 را کاهش می دهد. اگر باز موفق نشد T4 و در نهایت TSH را کاهش می دهد. در دوره نقاهت، در نوزادان نارس، TSH به تدریج افزایش می یابد،

در نوزادان نارس نیز برای تطابق با شرایط بیماری، این پروسه ها اتفاق می افتند. بنا براین درمان با لووتیروکسین مشکلات بیمار را، می تواند، بدتر کند. ولی در نوزادان زیر ۲۸ هفته، چون به این متابولیسم پایه برای بقا نیازمند هستند، درمان بلامانع است (البته در مورد شروع درمان در این نوزادان اتفاق نظر وجود ندارد) (۷).

علل کاهش موقت T4 در نوزادان نارس

کاهش T4 در نوزادان نارس، فیزیولوژیک است و بیماری محسوب نمی شود که به آن هیپوتیروکسینمی گذرا گفته می شود (۱، ۸، ۹) و علل آن عبارتند از:

- پایین بودن TBG در ۲ هفته اول زندگی
- کاهش میل ترکیبی T4 با TBG
- کمبود ذخیره غده تیروئید
- Obtund Neonatal TSH Surge (محدودیت در افزایش ناگهانی TSH)
- کاهش تبدیل T4 به T3
- عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید

- استفاده از برخی داروها در نوزاد از جمله دوپامین، آمینوفیلین، دگزامتازون و ...
- Non-thyroidal illness
- کمبود ید
- Withdrawal of maternal-placental T4 transfer
- آسفکسی نوزادی
- ذخیره محدود ید در تیروگلوبولین (Limited thyroglobulin iodine storage)
- انتروکولیت نکروزان، سندروم دیسترس تنفسی، Sepsis، جراحی بزرگ

تاخیر در افزایش غلظت سرمی TSH در نوزادان نارس

در نوزادان نارس، افزایش فیزیولوژیک TSH با تاخیر اتفاق می افتد، به این دلیل توصیه می شود غربالگری تیروئید (با استفاده از آزمون غربالگری TSH) به فاصله ۱ تا ۲ هفته تا رسیدن به سن بارداری ترم انجام شود، که این غربالگری در کشور ما در سن ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی تولد انجام می شود. بنا براین میزان طبیعی TSH در نوزادان نارس ردکننده ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید در این نوزادان نیست (۶، ۱۰-۱۳).

حساس ترین آزمایش برای تشخیص بیماری TSH است و بالای ۱۰ mIU/L بودن آن، ارزش تشخیصی داد (۶، ۱۰، ۱۳).

تغییرات غلظت سرمی T4 و Free T4 در نوزادان نارس

T4 دو تا دوازده هفته بعد از تولد نرمال می شود و FreeT4 در نوزادان با سن بارداری کم تر از ۳۰ هفته، در ۴ هفتگی و در نوزادان با سن بارداری بالای ۳۰ هفته، در ۱-۲ هفته بعد از تولد نرمال می شود. FreeT4 در نوزادان با وزن کم تر از ۲۵۰۰ گرم (Low birth weight) و نوزادان با وزن کم تر از ۱۵۰۰ گرم (very low birth weight) در ۱-۲ هفته بعد از تولد و در نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۰۰۰ گرم یا (Extreme Low Birth Weight) در ۴-۱۲ هفته بعد از تولد نرمال می شود. نویسندگان برای جلوگیری از سر در گمی ضمن تاکید بر وجود یک راهبرد بالینی واحد ترجیح می دهند که بگویند freeT4 در سن ۱-۲ هفته بعد از تولد نرمال می شود (جدول ۷).

طبیعی شدن غلظت سرمی FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس سن بارداری و وزن نوزاد		
زمان طبیعی شدن Free T4 بر اساس سن بارداری	سن بارداری کم تر از ۳۰ هفته	۴ هفته بعد از تولد
	سن بارداری بیش تر از ۳۰ هفته	۱-۲ هفته بعد از تولد
زمان طبیعی شدن Free T4 بر اساس وزن تولد	نوزادان با وزن تولد بین ۲۵۰۰-۱۵۰۰ گرم	۱-۲ هفته بعد از تولد
	نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۵۰۰ گرم	
	نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۰۰۰ گرم	۱۲-۴ هفته بعد از تولد

جدول ۷: طبیعی شدن غلظت سرمی FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس سن بارداری و وزن نوزاد

مقادیر طبیعی T4 و Free T4 سرمی در نوزادان نارس

مقادیر طبیعی Free T4 در زمان های مختلف در جدول زیر نشان داده شده است.

مقادیر طبیعی غلظت های سرمی FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس Gestational age در هفته اول تولد	
۰/۵- ۳/۳ ng/dl	۲۵-۳۰ هفته بارداری
۱/۳ - ۴/۷ ng/dl	۳۱-۳۶ هفته بارداری
۰/۸ - ۲/۶ ng/dl	پس از هفته اول تولد

جدول ۸: میزان FreeT4 در نوزادان نارس بر اساس Gestational Age در هفته اول تولد

با توجه به پایین بودن سطح T4 در هفته های اول بعد از تولد در نوزادان نارس، جهت تفسیر میزان طبیعی این هورمون از جدول ۹ استفاده می گردد.

سن بارداری (هفته)	سن نمونه	Free T4 (ng/dl)	T4 (μg/dl)	T3 (ng/dl)	TSH (miu/L)
۲۳-۲۷ هفته	بند ناف	۱.۲۸ ± ۰.۴	۵.۴ ± ۲.۰	۲۰ ± ۱۵	۶.۸ ± ۲.۹
	۷ روزگی	۱.۴۷ ± ۰.۶	۴.۰ ± ۱.۸	۳۳ ± ۲۰	۳.۵ ± ۲.۶
	۱۴ روزگی	۱.۴۵ ± ۰.۵	۴.۷ ± ۲.۶	۴۱ ± ۲۵	۳.۹ ± ۲.۷
	۲۸ روزگی	۱.۵۰ ± ۰.۴	۶.۱ ± ۲.۳	۶۳ ± ۲۷	۳.۸ ± ۴.۷
۲۸-۳۰ هفته	بند ناف	۱.۴۵ ± ۰.۴	۶.۳ ± ۲.۰	۲۹ ± ۲۱	۷.۰ ± ۳.۷
	۷ روزگی	۱.۸۲ ± ۰.۷	۶.۳ ± ۲.۱	۵۶ ± ۲۴	۳.۶ ± ۲.۵
	۱۴ روزگی	۱.۶۵ ± ۰.۴	۶.۶ ± ۲.۳	۷۲ ± ۲۸	۴.۹ ± ۱۱.۲
	۲۸ روزگی	۱.۷۱ ± ۰.۴	۷.۵ ± ۲.۳	۸۷ ± ۳۱	۳.۶ ± ۲.۵
۳۱-۳۴ هفته	بند ناف	۱.۴۹ ± ۰.۳	۷.۶ ± ۲.۳	۳۵ ± ۲۳	۷.۹ ± ۵.۲
	۷ روزگی	۲.۱۴ ± ۰.۶	۹.۴ ± ۳.۴	۹۲ ± ۳۶	۳.۶ ± ۴.۸
	۱۴ روزگی	۱.۹۸ ± ۰.۴	۹.۱ ± ۳.۶	۱۱۰ ± ۴۱	۳.۸ ± ۹.۳
	۲۸ روزگی	۱.۸۸ ± ۰.۵	۸.۹ ± ۳.۰	۱۲۰ ± ۴۰	۳.۵ ± ۳.۴
۳۷ هفته و بیش تر	بند ناف	۱.۴۱ ± ۰.۳	۹.۲ ± ۱.۹	۶۰ ± ۳۵	۶.۷ ± ۴.۸
	۷ روزگی	۲.۷۰ ± ۰.۶	۱۲.۷ ± ۲.۹	۱۴۸ ± ۵۰	۲.۶ ± ۱.۸
	۱۴ روزگی	۲.۰۳ ± ۰.۳	۱۰.۷ ± ۱.۴	۱۶۷ ± ۳۱	۲.۵ ± ۲.۰
	۲۸ روزگی	۱.۶۵ ± ۰.۳	۹.۷ ± ۲.۲	۱۷۶ ± ۳۲	۱.۸ ± ۰.۹

جدول ۹: مقادیر طبیعی هورمون های تیروئید در نوزادان نارس و طبیعی در بند ناف، ۷، ۱۴ و ۲۸ روزگی

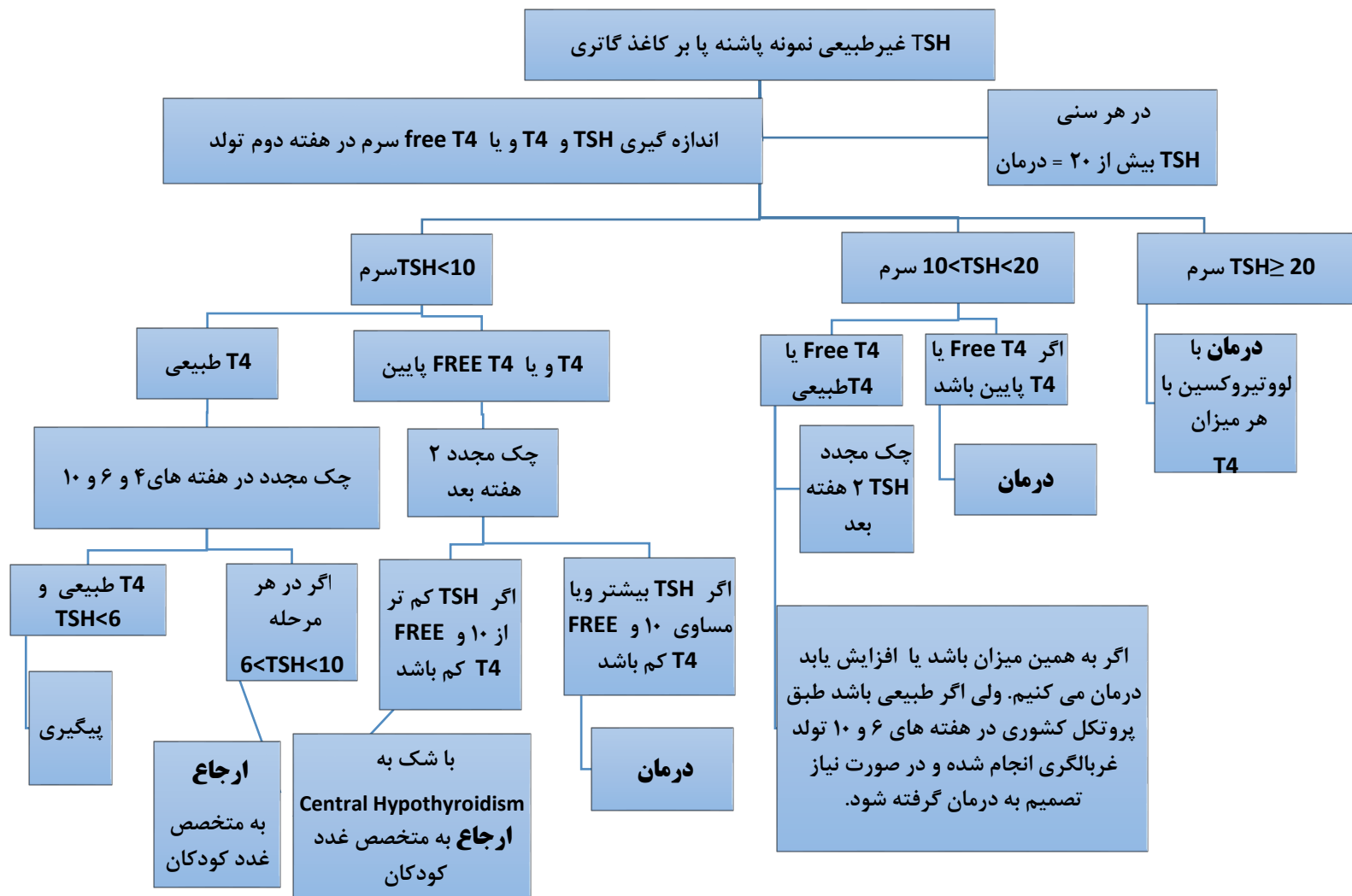
اگر غلظت FreeT4 یا T4 نوزاد، ۲ انحراف معیار کم تر از میانگین باشد، می توان آن را غیرطبیعی در نظر گرفت (۹).

به طور مثال، اگر در یک نوزاد ۳۲ هفته، غلظت T4 = 1.5 ug/dl و میزان نرمال آن در جدول، ۳/۶ ± ۹/۱ باشد، عدد ۳/۶ (انحراف معیار) را در عدد ۲ ضرب شده و حاصل از عدد کلی کم می گردد. بر این اساس، غلظت T4 کم تر از ۱/۹ و غیرطبیعی است.

اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس

درمان بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس بر اساس الگوریتم صفحه بعد انجام می شود.

اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس



اگر TSH به صورت پایدار بالا باشد، نوزاد نیاز به درمان دارد، زیرا عدم درمان بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان می تواند باعث اختلالات تکاملی شود (۱، ۶، ۱۰، ۱۴).

موارد شروع درمان در نوزادان نارس

بر اساس الگوریتم بالا موارد استفاده درمان در نوزادان نارس به قرار زیر است:

- ✓ TSH بیش تر از ۲۰ با هر میزان Free T4 یا T4 (۱۶)
 - ✓ TSH بیش تر از ۱۰ به خصوص پس از هفته ۳-۶ تولد (۱، ۲۱، ۱۵)
 - ✓ TSH بیش تر از ۱۰ همراه با Free T4 کم تر از ۰/۸ ng/dl و یا Total T4 دو انحراف معیار کم تر از میانگین نسبت به سن بارداری (بر اساس جدول بالا) با شک به هیپوتیروئیدی اولیه
 - ✓ TSH بین ۱۰ تا ۲۰، با Free T4 یا T4 طبیعی، ۲ هفته بعد تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروئید. اگر جواب آزمایش دوم شبیه اول بود، شروع درمان.
 - ✓ اگر $TSH = ۱۰-۶$ mU/L و Free T4 نرمال باشد، می بایست ۲ هفته بعد آزمایش سرمی عملکرد تیروئید تکرار شود:
 - اگر نتیجه شبیه اول بود، باید از تیروئید بیمار تصویربرداری شود.
 - اگر تیروئید کوچک یا اکتوپیک بود یا مشکل ساختمانی در آن وجود داشت، درمان شروع شده و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه مراقبت های لازم انجام گردد.
 - اگر ساختمان تیروئید طبیعی بود، تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروئید هر ۲-۴ هفته تا طبیعی شدن لازم است (۱۹، ۲۰)
 - اگر غلظت Free T4 پایین بود، ۲ هفته بعد تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروئید و اگر جواب آزمایش دوم شبیه اول بود، شروع درمان توصیه می شود.
 - اگر غلظت TSH زیر ۱۰ باشد، با شک به هیپوتیروئیدی مرکزی درمان شروع شود.
 - اگر غلظت TSH بیش از ۱۰ باشد، با شک به هیپوتیروئیدی اولیه درمان شروع شود (۱۵ و ۱۷).
- بعضی از صاحب نظران درمان با لووتیروکسین به میزان $۴ \mu\text{g/kg/day}$ به مدت ۶ هفته درمان را در نوزادان با وزن کم تر از ۱۰۰۰ گرم و سن بارداری کم تر از ۲۸ هفته توصیه می کنند. اما این موضوع مورد بحث است (۱، ۱۴، ۱۸).

معرفی چند نوزاد نارس بیمار

مورد ۱: نوزاد ۱۵ روزه ای با سن بارداری ۲۳ هفته، با وزن ۱۰۰۰ گرم با آزمایش های سرمی تیروئید زیر ارجاع داده شده است، نظر شما چیست ؟

- Free T4 = 0.4 (0.8- 2.6 ng/ml)
- T4 < 0.2 (4.7±2.6 mcg/dl)
- TSH= 1 miu/l

❖ آیا درمان را در این نوزاد توصیه می کنید؟

در نوزادان با وزن ۱۰۰۰ گرم و کم تر و سن حاملگی کم تر از ۲۸ هفته، برقراری فیزیولوژیک عملکرد تیروئید احتیاج به ۴-۶ هفته زمان دارد که طبیعتاً برای رسیدن به این روند فیزیولوژیک، احتیاج به کمک از طرف پزشکان دارند (البته در مورد درمان این کودکان اتفاق نظر وجود ندارد).

❖ در صورت تصمیم به شروع درمان، با چه دوزی درمان را شروع می کنید؟

با دوز ۴ µg/kg/day به مدت ۶ هفته درمان توصیه می شود.

مورد ۲: نوزاد ۱۱ روزه ای با سن بارداری ۳۲ هفته و با وزن ۱۴۰۰ گرم، با آزمایش های سرمی تیروئید زیر ارجاع شده است. نظر شما چیست؟

- **Free T4=۰.۵ ng/dl** (0.8- 2.6 ng/ml)
- **T4 = 5 mcg/dl** (9.1±3.6 mcg/dl)
- **TSH = 1 mU/L**

✓ چه درمانی برای این بیمار توصیه می کنید؟

درمان احتیاج ندارد و معمولاً غلظت T4 در مدت ۳ تا ۸ هفته بعد (در نهایت ۱۲ هفته) طبیعی خواهد شد. در این نوزادان با توجه به هیپرتیروئیدیسمی تاخیری در نوزادان نارس، هفته ۱۰-۶ مجدداً "free T4/T4 و TSH چک شده و بر اساس دستورالعمل کشوری اقدام شود. انتظار می رود که سطح سرمی Free T4 هم در مدت ۲ تا ۴ هفته نرمال شود.

✓ نوزاد فوق در سن ۳۰ روزگی با آزمایش های تیروئیدی زیر ارجاع شده است نظر شما چیست؟

- **Free T4=1.9 ng/dl** (0.8- 2.6 ng/ml)
- **T4 =7 mcg/dl** (9.1±3.6 mcg/dl)
- **TSH=7 mU/L**

✓ چه درمانی برای این بیمار توصیه می کنید؟

درمان احتیاج ندارد. با توجه به هیپرتیروئیدیسمی تاخیری لازم است آزمایش TSH، بر اساس دستورالعمل برنامه کشوری هفته ۱۰ پس از تولد اندازه گیری شده و با توجه به میزان هورمون ها، بر اساس الگوریتم عمل شود.

✓ چگونه در این بیماران هیپرتیروئیدیسمی تاخیری را پیش بینی می کنید؟

در کشور ما در هفته های ۲، ۶ و ۱۰ تولد، غربالگری مجدد از پاشنه پا انجام می شود. در بعضی کشورها توصیه می کنند هر ۲-۱ هفته غربالگری انجام شده تا سن نوزاد به سن حاملگی ترم برسد.

البته قابل ذکر است که آزمایش TSH کاپیلری (نمونه پا شنه پا بر کاغذ فیلتر) نصف آزمایش TSH سرمی است و اگر با تبدیل جواب آزمایش TSH کاپیلری به میزان سرمی آن، عدد به دست آمده نزدیک به ۱۰ بود، منطقی است که آزمایش از طریق سرمی هم اندازه گیری گردد.

مورد ۳: نوزاد ۱۰ روزه ای با سن بارداری ۳۴ هفته و با وزن ۱۵۰۰ گرم، با آزمایش های عملکرد تیروئیدی زیر ارجاع داده شده است. نظر شما در این مورد چیست؟

- **Free T4=0.4 ng/dl**
- **T4=1 mcg/dl**
- **TSH=1 mU/L**

✓ در چه سنی انتظار داریم TSH بیمار افزایش یابد؟

افزایش اولیه TSH معمولا ۳ تا ۵ هفته وقت نیاز دارد. چون Free T4 در سن ۲ هفتگی و، Total T4، ۳ تا ۸ هفته (نهایتا ۱۲ هفته بعد) طبیعی می شود باید صبر کرد و ۲ هفته بعد آزمایش ها را تکرار کرد اگر Free T4 مجددا پایین بود و یا TSH افزایش یافت، درمان شروع شود.

✓ شیرخوار فوق در سن ۴۰ روزگی با آزمایش های سرمی تیروئید زیر ارجاع شده است نظر شما چیست؟

- **Free T4=1.3 ng/ dl**
- **T4 =7 mcg/dl**
- **TSH=8 mU/l**

✓ چه درمانی برای این بیمار توصیه می کنید؟

TSH بین ۶ تا ۱۰ است، بر اساس علایم بالینی و سونوگرافی درمان شروع می شود.

✓ شیرخوار فوق در سن ۷۰ روزگی، با آزمایش های سرمی تیروئیدی زیر مراجعه کرده، نظر شما چیست؟

- **Free T4=1.7 ng/dl**
- **T4 =8 mcg/dl**
- **TSH=16 mU/l**

✓ برای این بیمار، چه درمانی توصیه می کنید؟

چون بیمار ۷۰ روزه است و ۱۶ TSH= دارد، باید درمان با لووتیروکسین شروع شود.

مورد ۴: نوزاد ۱۸ روزه‌ای با سن بارداری ۳۲ هفته با آزمایش های سرمی تیروئید زیر ارجاع شده ، نظر شما چیست ؟

- **Free T4 = 1.5 ng/dl**
- **T4 = 7 mcg/dl**
- **TSH =12 mU/L**

✓ چه درمانی برای این بیمار توصیه می کنید؟

با توجه به غلظت نرمال T4 و Free T4، دو هفته بعد، TSH اندازه گیری شود و اگر مجددا بالای ۱۰ بود، درمان شروع شود.

مورد ۵: نوزاد ۱۴ روزه ای نارس (با سن ۳۰ هفته بارداری) با وزن ۱۴۰۰ گرم با آزمایش های سرمی تیروئیدی زیر، در بخش نوزادان بستری است. بیمار چه اقداماتی نیاز دارد؟

- **Free T4= 0.5 ng/ dl** (1.65±0.4)
- **T4 =1.5 mcg/dL** (6.6±2.3)
- **TSH=3 mU/L**

چون سطح T4 پایین است، ۲ هفته بعد مجدداً آزمایش ها چک شود. اگر مجدداً پایین و TSH همچنان زیر ۱۰ بود، با شک به Central Hypothyroidism، زیر نظر فوق غدد کودکان، باید درمان شروع شود. اما اگر نرمال بود، می بایست بر اساس دستورالعمل برنامه کشوری در هفته های ۵ و ۱۰ تولد غربالگری مجدد از پاشنه پا شده و پیگیری های لازم انجام شود.

✓ اگر ۲ هفته بعد مجدداً آزمایش های بیمار چک شد و نتایج زیر آمد، چه اقدامی می کنید؟

- **FT4 = 0.6 ng/dl** (1.65±0.4)
- **T4= 2 mcg/dL** (6.6±2.3)
- **TSH= 6 mU/L**

چون غلظت سرمی TSH همچنان زیر ۱۰ است، با شک به Central Hypothyroidism، زیر نظر فوق غدد کودکان، باید درمان شروع شود. زمانی که غلظت سرمی Free T4 نرمال، ولی سطح سرمی TSH ۱۰-۶ باشد، باید تصویر برداری انجام شده و در صورت غیر طبیعی غده تیروئید، درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شود.

مورد ۶: شیرخوار ۳۶ روزه ای با سن بارداری ۳۰ هفته و با وزن ۱۴۰۰ گرم، به علت مشکل قلبی، در NICU بستری است. با توجه به آزمایش های زیر، چه تصمیمی می گیرید؟

- **Free T4=0.9 ng/dl** (0.8 to 2.6)
- **T4 =4 mcg/dl** (9.1± 3.6)
- **TSH=22 mU/L**

در هر سنی، در نوزادان نارس، اگر سطح سرمی TSH بالای ۲۰ بود، باید بدون فوت وقت درمان را شروع کرد.

مورد ۷: شیرخوار ۵۰ روزه ای با سن بارداری ۳۰ هفته و با وزن ۱۲۰۰ گرم با آزمایش های سرمی تیروئیدی زیر در بخش نوزادان بستری و با ما مشاوری شده است. چه اقدامی لازم است؟

- **Free T4**= 0.6 ng /dl (0.8 to 2.6)
- **T4** = 1.8 mcg/dl (9.1± 3.6)
- **TSH**= 7 mU/L

با شک به Secondary Hypothyroidism، زیر نظر فوق تخصص غدد کودکان درمان شروع شود.

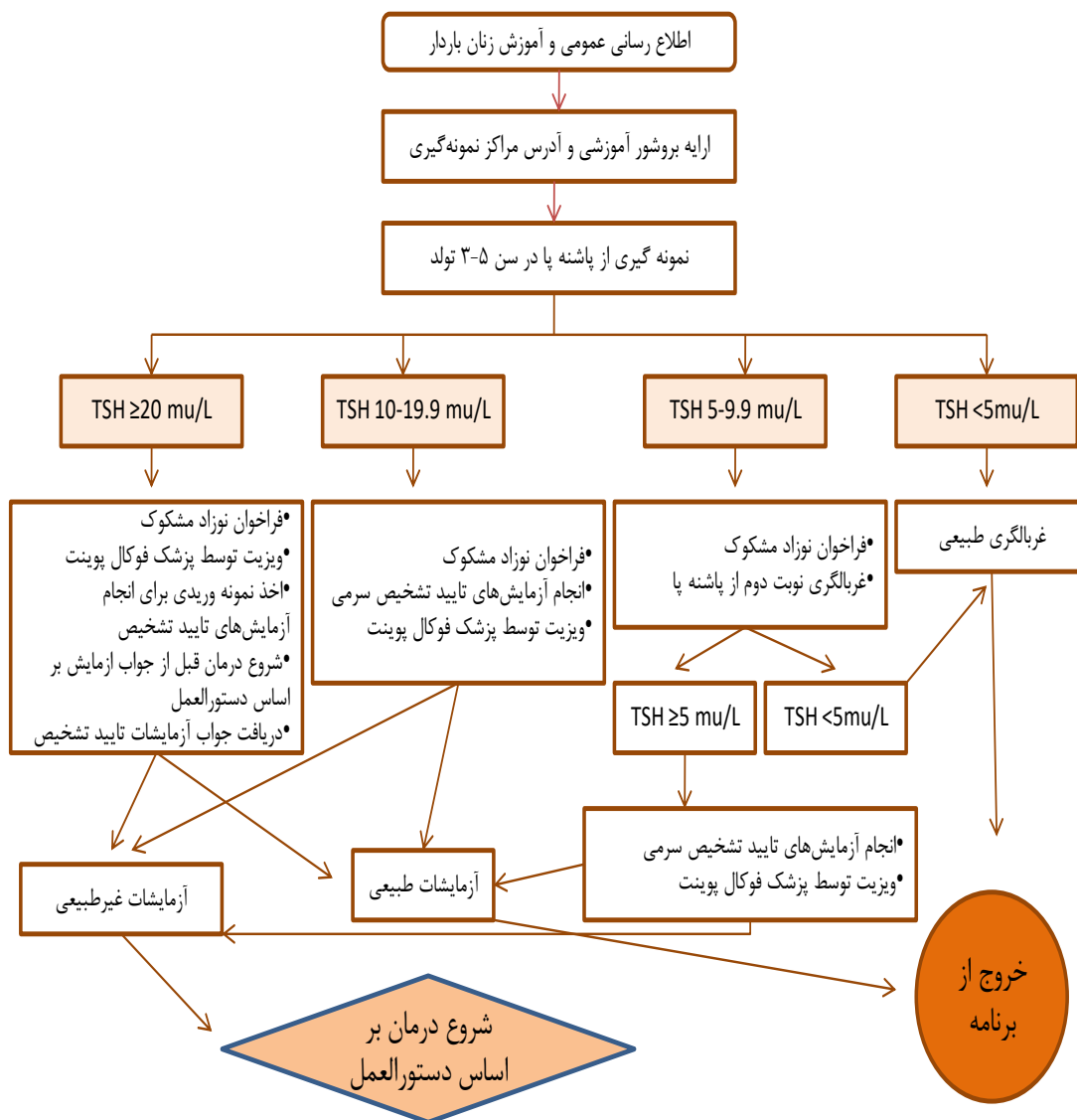
منابع بخش نوزاد نارس

- 1) Chung ML, Yoo HW, Kim K-S, Lee BS, Pi S-Y, Lim G, et al. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome¹). Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2013; 26 (5-6): 449-55.
- 2) Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. The Journal of pediatrics. 1978; 92(6): 963-7.
- 3) GRANT D, editor THYROIDISM: PATHOGENESIS. Paediatric Endocrinology in Clinical Practice: Proceedings of the Royal College of Physicians' Paediatric Endocrinology Conference held in London 20–21 October 1983; 2012: Springer Science & Business Media.
- 4) Deming DD, Rabin CW, Hopper AO, Peverini RL, Vyhmeister NR, Nelson JC. Direct equilibrium dialysis compared with two non-dialysis free T₄ methods in premature infants. The Journal of Pediatrics. 2007;151(4):404-408.
- 5) Fisher DA, editor Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.
- 6) Zung A, Yehieli A, Almashanu S. Neonatal hyperthyrotropinemia is associated with low birth weight: a twin study. European Journal of Endocrinology. 2013;168(2):263-9.
- 7) Dilli D, Dilmen U. The role of interleukin-6 and C-reactive protein in non-thyroidal illness in premature infants followed in neonatal intensive care unit. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012;4(2):66-71.
- 8) Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. Journal of medical screening. 2000;7(2):78-81.
- 9) Osborn DA, Hunt R. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. The Cochrane Library. 2007.
- 10) Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. Clinical endocrinology. 2012;77(2):255-61.
- 11) La Gamma EF, Korzeniewski SJ, Ballabh P, Paneth N. Transient Hypothyroxinemia of Prematurity. NeoReviews. 2016;17(7):e394-e402.

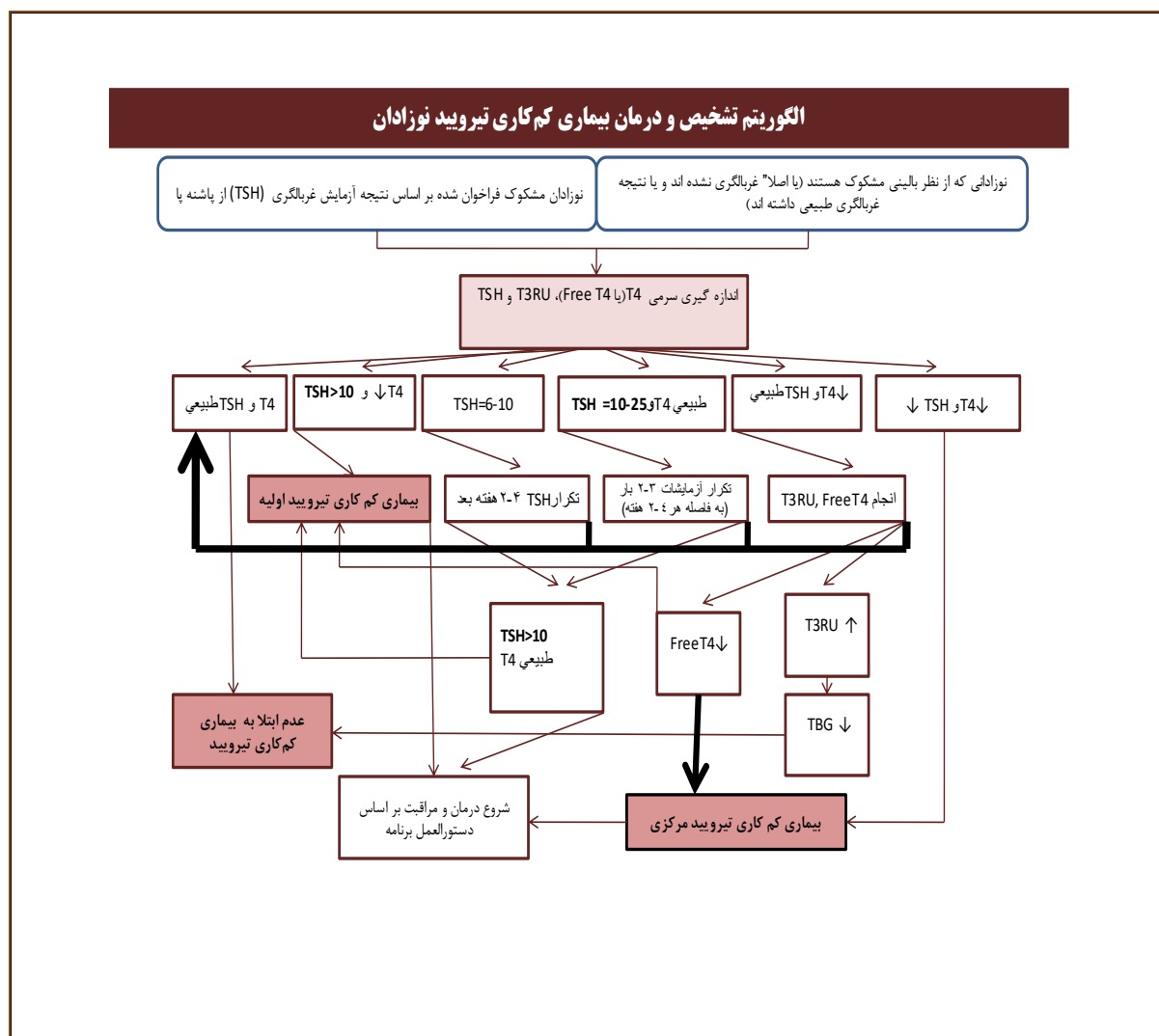
- 12) Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants :incidence and growth and developmental outcomes. The Journal of pediatrics. 2011;158(4):538-42.
- 13) Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2007;20(4):501-10.
- 14) La Gamma EF, van Wassenae AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, et al. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of < 28 weeks' gestation. Pediatrics. 2009;124(2):e258-e68.
- 15) Knobel R. Thyroid hormone levels in term and preterm neonates. Neonatal Network. 2007;26(4):253-9.
- 16) Hemmati F, Pishva N. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting. Singapore Med J. 2009;50(9):875-8.
- 17) Bagnoli F, Laura F, Sara N, Salvatore G. Thyroid function in small for gestational age newborns: a review. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2013;5(Suppl 1):2.
- 18) Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very-low-birth-weight infants—thyrotropin and free thyroxine levels until the sixth week of age. Neonatology. 2001;80(3):210-4.
- 19) Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-84.
- 20) Lucas G. Guidelines on management of congenital hypothyroidism in Sri Lanka. Sri Lanka Journal of Child Health. 2015; 44(2):75-76.

الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید



الگوریتم تشخیص بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نوزادان



روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص بیماری کم کاری تیروئید نوزادان ترم

آزمایش‌های سرمی تایید تشخیص	اقدام
غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH	<ul style="list-style-type: none"> درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.
غلظت طبیعی T4 و غلظت بالای TSH	<ul style="list-style-type: none"> آزمایشات سرمی ۲-۳ بار (به فاصله هر ۲-۴ هفته) تکرار شده و اگر غلظت T4 طبیعی و TSH بالاتر از طبیعی بود، باید درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد. در نوزادان نارس و یا بیمار غربالگری مجدد از پاشنه پا (در سن ۲، ۶ و ۱۰ هفتگی) انجام شود. در صورت غیرطبیعی بودن، آزمایشات تایید تشخیص ویریدی و اثبات ابتلا به بیماری درمان جایگزینی با لووتیروکسین شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد.
غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH	<ul style="list-style-type: none"> آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH تکرار شوند. بررسی علل غلظت کم T4 و غلظت طبیعی TSH در نوزادان (می‌تواند از علایم ابتلا به بیماری کم‌کاری تیروئید مرکزی و یا نارس بودن باشد). انجام آزمایشات سرمی Free T4، T4 و TSH، در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG وجود دارد و درمان نیاز نیست.
غلظت سرمی TSH برابر با ۱۰-۶ mU/L بعد از سن یک ماهگی	<ul style="list-style-type: none"> آزمایش TSH، به فاصله ۲-۴ هفته بعد تکرار شده و اگر بالاتر از ۱۰ بود درمان شروع شده و مراقبت بر اساس دستورالعمل کشوری انجام گردد. در ادامه درمان اگر نیاز به استفاده قرص لووتیروکسین نبود، درمان قطع گردد. در صورت عدم شروع درمان، بهتر است تا مدتی (حدود ۳ ماه)، بیمار تحت نظر باشد.



