



غربالگری کم کاری تیروپید نوزادان  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

# بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

غربالگری، تشخیص، درمان و پیگیری

نویسنده:

**دکتر شهین یاراحمدی**

هیات علمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

به انسجام دستورالعمل غربالگری و تشخیص بیماری کم کاری تیروپید در نوزادان نارس



که نامش بود در دلت تابناک  
سرآغاز عشق است و نور و امید

به نام خداوند دل های پاک  
به نام کسی که تو را آفرید



### سپاسگزاری

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

- دکتر فریدون عزیزی
- دکتر علی رضا مرندی
- دکتر مریم رزاقی آذر
- دکتر ابوالفضل افجه‌ای
- دکتر مهین هاشمی پور
- دکتر محمدرضا اعلایی
- دکتر نسرین آزنگ

## فهرست مطالب

- ۷ تاریخچه برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروپید نوزادان در ایران
- ۸ روند اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید نوزادان
- ۱۲ فیزیولوژی غده تیروپید
- ۱۳ اهمیت غده تیروپید در سلامت جنین و نوزاد
- ۱۳ بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۱۳ انواع بیماری کم کاری تیروپید
- ۱۴ بیماری کم کاری تیروپید اولیه (Primary Hypothyroidism)
- ۱۵ بیماری کم کاری تیروپید مرکزی (ثانویه) (Central Hypothyroidism)
- ۱۵ بیماری کم کاری تیروپید محیطی
- ۱۷ انواع گذرا و دائمی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۱۷ بیماری کم کاری تیروپید گذرا (Transient Hypothyroidism)
- ۱۸ اتیولوژی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۲۰ اتیولوژی های بروز بیماری کم کاری تیروپید اولیه گذرا در نوزادان
- ۲۱ علایم بالینی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۲۴ عوارض مهم بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۲۴ تشخیص های افتراقی
- ۲۵ تشخیص بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۳۰ افزایش گذرای TSH
- ۳۲ مدیریت بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۳۳ بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروپید نوزادان
- ۳۴ اولتراسونوگرافی تیروپید
- ۳۵ اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروپید
- ۳۵ انجام شناوری 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	علایم 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 تیروپید 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 تیروپید در نوزادان نارس
۵۵	مقدمه
۵۵	تغییرات فیزیولوژیک هورمون های تیروپیدی در نوزادان با سن حاملگی طبیعی
۶۰	اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید نوزادان
۷۵	الکوریتم تشخیص بیماران مبتلا به کم کاری تیروپید نوزادان
۷۶	روش برخورد با تابلوهای مختلف آزمایش های سرمی تایید تشخیص بیماری کم کاری تیروپید نوزادان ترم

## فهرست جدول ها

- جدول ۱: ارزیابی و روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری (نتایج آزمون اولیه TSH بر کاغذ فیلتر) ۱۰
- جدول ۲: اتیولوژی انواع مختلف بیماری کم کاری تیروپید نوزادان ۱۹
- جدول ۳: اتیولوژی های شیوع کم کاری تیروپید اولیه گذرا ۲۰
- جدول ۴: علایم شایع بیماری کم کاری تیروپید در بیماران در سه ماه اول زندگی ۲۱
- جدول ۵: مقادیر طبیعی تعدادی از پارامترهای هورمونی عملکرد تیروپید در نوزادان ترم ۲۵
- جدول ۶: یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروپید نوزادان ۲۶
- 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 ۶۲
- جدول ۹: مقادیر طبیعی هورمون های تیروپید در نوزادان نارس و طبیعی در بند ناف، ۷، ۱۴ و ۲۸ روزگی ۶۳

## تاریخچه برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید نوزادان در اولویت قرار گرفت.

پس از طراحی، در سال ۱۳۸۳، برنامه کشوری غربالگری نوزادان، به طور آزمایشی در استان‌های اصفهان و بوشهر و شهر شیraz اجرا شد. تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را دارد. 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 تیروپید 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 روستاهای و شهرها) مورد غربالگری قرار گرفته و بیش از ۵۰۰۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروپید (موارد گذرا و دائمی) کشف و درمان شده اند. 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 بدنال 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.

## رونده اجرایی برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروپید 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
- ✓ نمونه گیری از کلیه نوزادان بستری در بیمارستان‌ها 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
- ✓ فرآخوان 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 فوکال پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس برای نوزاد بیمار
- ✓ معرفی به پزشک فوکال پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)
- ✓ انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیولوژیک در صورت امکان (مشروط بر این که موجب فوت وقت و تاخیر در شروع درمان بیماران نشود)
- ✓ مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- ✓ انجام مشاوره‌های تخصصی مورد نیاز مبتلایان

## 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 ۵-۱۰٪ از نوزادان کم وزن و نارس مبتلا به کم کاری تیروپیید، ممکن است شناسایی نشوند. در بعضی دیگر از موارد، نیز، شناسن 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 چند قلوها
- 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 رساند (جدول ۱).

اقدام لازم	TSH (mu/L)	سن نوزاد
طبیعی -	کم تر از ۵	۳-۷ روزگی
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.	-	۹۰-۸ روزگی
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	- - - -	۵-۹/۹
فراخوان نوزاد مشکوک - انجام آزمایشهای تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4، T3RU و TSH) در سن ۲ هفتگی نوزاد - ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص (۱) در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه	- - -	۱۰-۱۹/۹
فراخوان نوزاد مشکوک - اخذ نمونه وریدی 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	- - - - -	$\geq ۲۰$
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	- - -	$\geq ۴$

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

## روندهای گزارش دهی و فرم ها

گزارش دهی برنامه در قالب ۳ فرم گزارش دهی از مراکز نمونه گیری تا ستداد (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 تیروپید نوزادان به صورت کارت مراقبت بیماران (نzd 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 تیروپید 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 کوشانند.

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

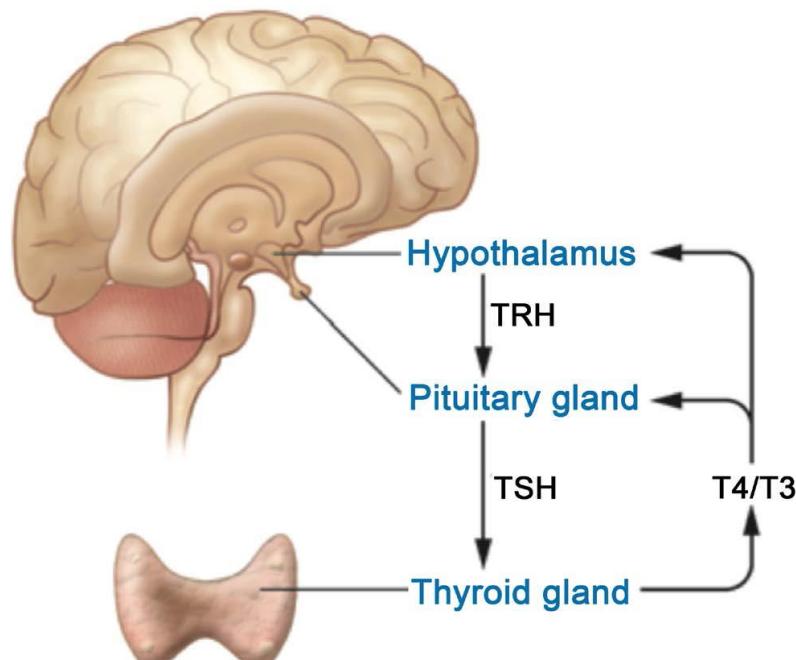
## اپیدمیولوژی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

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 تیروپید 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 تیروپید نوزادان در آسیایی ها بیشتر است. در ایران تیز بروز بالاست.

### فیزیولوژی غده تیروپید

TRH ترشح شده از هیپوفیز موجب ترشح TSH شده و سپس T4 باعث ترشح TSH توسط تیروپید می شود. تیروپید 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. ۰/۳ 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 ۰/۵٪ به آلبومین باند است و فقط ۰/۰۳ 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 تیروپید (هم تحریکی و هم مهار کننده) قابلیت عبور از جفت را دارند و می توانند باعث بروز بیماری کم کاری و یا پر کاری تیروپید در نوزاد شوند.



شکل ۱: محور تولید هورمون تیروکسین

## اهمیت غده تیروپیید در سلامت جنین و نوزاد

غده تیروپیید نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم مغزی عصبی جنین و نوزاد (به خصوص در سه سال اول زندگی) ایفا می‌کند. عملکرد طبیعی تیروپیید 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 تیروپیید دارد:

## بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان

بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان به وضعیتی گفته می‌شود که غلظت هورمون‌های تیروپیید در جریان خون نوزاد کم است و این می‌تواند به علت نقص در ساخته‌مان غده تیروپیید (Dysgenesis) و یا اشـ کال در بیوسـنتز هورمون تیروپـید (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 کم کاری تیروپیید

بیماری کم کاری تیروپیید انواع مختلف دارد:

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

(۲) **کم کاری تیروپیید مرکزی یا ثانویه (Secondary or Central Hypothyroidism):** اختلال در سنتر TSH هورمون تیروپیید به علت اختلال در ترشح TSH از غده هیپوفیز است. به طور نادر به صورت کمبود ایزوله بوده و معمولاً همراه با کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیز و به عنوان قسمتی از کم کاری هیپوفیز نوزادان (Congenital Hypopituitarism) است.

کمبود TRH نیز می‌تواند منجر به شیوع کم کاری تیروپیید مرکزی شود.

(۳) **کم کاری تیروپیید محیطی (Peripheral Hypothyroidism):** اختلال در فعالیت، متابولیسم و انتقال هورمون تیروپیید وجود دارد.

### (Primary Hypothyroidism)

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

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

### Thyroid Dysgenesis

به سه شکل دیده می‌شود (Ectopy، Agenesis، Hypoplasia). معمولاً "به طور اسپورادیک بروز می‌کند و فقط در ۰٪۲ موارد فامیلی گزارش شده است.

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

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

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

### Thyroid Dyshormonogenesis

Dyshormonogenesis مسئول ۱۵-۲۰ درصد موارد ابتلای CH دائمی است. اغلب به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد و در موارد نادری، بیمار علاوه بر کم کاری تیروپنید، گواتر نیز دارد. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروپنید، در جریان غربالگری بیماری کم کاری تیروپنید نوزادان با شناسایی تیروپنید در محل طبیعی (به جا) با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس‌هورمونوژن‌تیک تمیز داده می‌شوند. شایع‌ترین علت Dyshormonogenesis، اختلال در عملکرد 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 ظهر آن با تاخیر صورت خواهد گرفت.

## بیماری کم کاری تیروپید مرکزی (ثانویه) Central Hypothyroidism

شیوع بیماری کم کاری تیروپید مرکزی (ثانویه) بسیار کم تراز نوع اولیه آن است (۱ در ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ نوزاد زنده متولد شده). علت عمدۀ بروز بیماری کم کاری تیروپید مرکزی (ثانویه)، اختلال در تولید TSH است. عمل 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 هورمون‌های هیپوفیزی وجود دارد و اختلال ایزوله در تولید TSH، کم تر دیده می‌شود. در ۵۳ درصد موارد مalfورماسیون‌هایی در غده هیپوفیز دیده می‌شود. در بعضی از موارد Septo-Optic Dysplasias و شکاف کام وجود دارد.

- در برنامه‌های غربالگری بیماری کم کاری تیروپید نوزادان، که از آزمون اولیه TSH استفاده می‌شود (از جمله برنامه کشوری ایران) امکان تشخیص نوع مرکزی بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید مرکزی، معمولاً، با شیوع علایم بالینی کم کاری تیروپید، دیرتر، تشخیص داده می‌شوند.

## بیماری کم کاری تیروپید محیطی

عوامل محیطی موثر در متابولیسم هورمون تیروپید متعدد هستند. عبور هورمون تیروپید به داخل سلول توسط Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters تسهیل می‌شود. هرگونه اختلال در این ترانسپورترها منجر به کم کاری تیروپید می‌شود:

- اختلال نادر در Monocarboxylase Transporter 8 (MCT8) به داخل نرون‌ها، افزایش غلظت T3 در سرم، کاهش غلظت سرمی T4 و غلظت نرمال TSH می‌گردد. عقب ماندگی ذهنی در مبتلایان اتفاق می‌افتد. (Allan-Herndon-Dudley Syndrome)
- سندروم پندرد (Pendred syndrome): سندرومی 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 تیروپید و گوش میانی دیده می‌شود. کم کاری تیروپید، گواتر و ناشنوایی از شایع‌ترین تظاهرات سندروم هستند. اختلال شنوایی اغلب وجود دارد و پیشرونده است. در بسیاری از مبتلایان مشکلات کلیوی نیز وجود دارد.

- Kocher-Debré-Sémelaigne Syndrom ○ علاوه عضلات دچار پسودوهیپرتروفی هستند و ضعف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی وجود دارد. در این شیرخواران، به علت پسودوهیپرتروفی به خصوص در عضلات ساق پاها، عضلات قوى و قطور هستند. علت اين پدیده (پسودوهیپرتروفی) ناشناخته است. اين علائم معمول كمبود تيروكسين بوده و با درمان جايگزيني با تيروكسين، تغييرات عضلات به حالت طبيعي برمتراز. اين سندروم در پسران بيش تر از دختران شيوع دارد.
- مقاومت محيطی به فعالیت هورمون تیروپنید نيز بسيار نادر نیست و در ۹۰ درصد موارد به علت موتا سیون در گیرنده هورمون تیروپنید (TR  $\beta$ ) است. مبتلايان معمولاً "Euthyriod" هستند. غلظت‌های T3 و T4 مختصري افزایش داشته ولی غلظت سرمی TSH در حد نرمال است. اما در بعضی از موارد مبتلايان کمکاري تیروپنید دارند. گواهر کم شنوايی و يا ناشنوایي، کوتاهی قد و اوتیسم نيز می‌تواند وجود داشته باشند.

## أنواع گذرا و دائمي بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان

بیماری کم کاری تیروپیید 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 تیروپیید تحت حاد (**Sub-clinical**): در این وضعیت غلظت هورمون T4 و/یا Free T4 مختصری افزایش دارد و بیمار می‌تواند فاقد علایم و یا علایم مختصری داشته باشد. در اغلب موارد، نیاز به درمان وجود دارد.

### (**Transient Hypothyroidism**) بیماری کم کاری تیروپیید گذرا

بیماری کم کاری تیروپیید گذرا به صورت غلظت سرمی کم T4 و غلظت افزایش یافته TSH نمود می‌یابد که در عرض چند هفته یا چند ماه از بین می‌رود. بیماری کم کاری تیروپیید گذرا در دوران نوزادی می‌تواند به صورت کم کاری تیروپییدی اولیه گذرا (Transient Hyperthyrotriponemia)، هیپرتیروپیونمی گذرا (Transient Primary Hypothyroidism) ، هیپوتیروکسینمی گذرا (Transient Hypothyroxinemia) و سندرم کمبود T3 باشد. تشخیص گذرا یا دائمی بودن کم کاری تیروپیید 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 آمریکاست (۱ در ۵۰۰۰۰) و شیوع جغرافیایی آن با میزان ید دریافتی روزانه ارتباط دارد.

شایع‌ترین علت بیماری کم کاری تیروپیید گذرا در جهان کمبود ید گزارش شده است. حتی در مناطق با گواتر غیرآندمیک، این میزان به طور 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 بلوك کننده گیرنده تیروپیون مادری
- ✓ مصرف داروهای ضد تیروپیید توسعه مادر در دوران بارداری
- ✓ در معرض مقدار بالای ید قرار گرفتن

در مواردی که مادر باردار مبتلا به بیماری‌های خود اینمی تیروپید (تیروپیدیت ها شیموتو و یا بیماری گریوز و ...) است و یا به علت کم کاری تیروپید تحت درمان می باشد، تیتر آنتی‌بادی‌های ضد تیروپید در نوزاد بالابوده و اسکن نیز بافت تیروپید را نشان نمی‌دهد (مثل موارد آژنژی تیروپید). اما پس از این که آنتی‌بادی‌ها از بدن نوزاد دفع شدند و تیروپید فعالیت طبیعی خود را بازیافت، اسکن بافت طبیعی تیروپید را نشان می‌دهد. کم کاری تیروپید 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 تیروپید نوزادان است.

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

همانژیوم مادرزادی کبدی با تولید بیش از حد آنزیم Type 3 Iodothyronine Deiodinase کم کاری تیروپید گذرا گزارش شده است که با درمان همانژیوم بهبود می‌یابد. در این موارد غلظت سرمی T4 کم و غلظت‌های reverse T3 و TSH افزایش یافته است.

## اتیولوژی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

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

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

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

تقسیم بندی بیماری کم کاری تیروپید بر اساس اتیولوژی	
<b>کم کاری تیروپید اولیه</b>	
○ اختلال در تکامل غده تیروپید	
■ Aplasia, Dysgenesis, Ectopia, Hemiagenesis	
■ موتاسیون ها ( فقط در ۲٪ موارد عامل دیس ژنی تیروپید هستند)	
○ اختلال در سنتز هورمون تیروپید	
■ اختلال در انتقال ید (Sodium/Iodine Symporter Defects)	
■ اختلال در ارگانیفیکاسیون (اختلال در Thyroid Peroxidase)	
■ اختلال در سنتز تیروگلوبولین	
■ کمبود آنزیم Iodotyrosine Deiodinase	
■ کمبود آنزیم Iodothyronine Monodeiodinase	
■ اختلال در گیرنده هورمون تیروپید	
○ مقاومت به هورمون تیروپید	
■ در سطح هیپوفیز	
■ در سطح محیطی (سیستمیک)	
○ کمبود ید	
<b>کم کاری تیروپید مرکزی (ثانویه)</b>	
○ کمبود TSH	
■ موتاسیون های زنجیره $\beta$	
○ کمبود TRH	
■ ایزوله	
■ Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)	
■ ضایعات هیپوталاموس	
○ مقاومت به TRH	
■ موتاسیون های گیرنده TRH	
○ کمبود Transcription Factors مربوط به تکامل و فعالیت غده هیپوفیز (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)	
<b>علل دیگر</b>	
○ اختلال در انتقال هورمون تیروپید	
○ مقاومت به هورمون تیروپید (موتاسیون در گیرنده $\beta$ تیروپید)	
○ انتقال آنتی بادی های مادری از طریق جفت به جنین	
○ آنتی بادی های مهار کننده گیرنده TSH	
■ آنتی بادی های تحریک کننده	
○ مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار (ترکیبات یددار، ید رادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و (...)	

جدول ۲: اتیولوژی انواع مختلف بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

### اتیولوژی‌های بروز بیماری کم کاری تیروپیید اولیه گذرا در نوزادان

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

اتیولوژی‌های بروز بیماری کم کاری تیروپیید اولیه گذرا	
فакتورهای مادری	فакتورهای جنینی
فاكتورهای مادری	فاكتورهای جنینی
- کمبود ید دریافتی روزانه	- اختلالات ید
- در معرض ید زیاد قرار گرفتن (صرف زیاد غذاهای حاوی مقادیر بالای ید مثل جلبک‌های دریایی خوراکی، ید رادیواکتیو، بتادین، شربت اکسپکتورانت و ...)	- در معرض ید زیاد قرار گرفتن (بتادین، کلسیم کربنات، نوراپی نفرین، آدرنالین، ید رادیواکتیو و ...)
- انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین (آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده TSH)	- Congenital Liver Hemangiomas
- مصرف بعضی از داروها توسط مادر (متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون، اینترفرون، داروهای ضد صرع، دوبامین، داروهای حاوی ید، لیتیوم، فنی و بین، ریفامپین و استروپیدها، سیتوکین‌ها، دوبامین و آگونیست‌های آن)	- اختلالات ژنتیکی (the genes encoding for DUOX and DUOXA2)
- سن مادر (بیش از ۴۰ سال) در زمان زایمان، تعداد زایمان‌های مادر و روش زایمان (سزارین)	- نوزادان با وزن کم (کم تر از ۲۰۰۰ گرم) و وزن بالا (بیش تر و یا مساوی ۴۵۰۰۰ گرم) در بد تولد
- ابتلا مادر به کم کاری تیروپیید و یا گواتر، بیماری‌های اتوایمیون تیروپیید، دیابت، پره اکلامپسی، بیماری‌های مقاربی در دوران بارداری و نژاد آسیایی)	- جنس (در دختران بیش تر از پسران)
عوامل محیطی همچون پرکرات نیز نقشی منفی و واپسنه به دوز بر تیروپیید دارند. به علاوه، سمومی که در حشره‌کش‌ها مصرف می‌شوند (همچون <u>Organochlorine</u> )	عوامل محیطی همچون پرکرات نیز نقشی منفی و واپسنه به دوز بر تیروپیید دارند. به علاوه، سمومی که در حشره‌کش‌ها مصرف می‌شوند (همچون <u>Organochlorine</u> )

جدول ۳: اتیولوژی‌های شیوع کم کاری تیروپیید اولیه گذرا

## علایم بالینی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

در اکثر موارد بیماری معمولاً "علامت اختصاصی وجود ندارد، که علت آن عبور هورمون تیروپید مادری از جفت و ورود آن به جنین است. به دلیل این که علایم 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 علایم بیماری در اوایل تولد بارز نیستند و فقط با انجام غربالگری نوزادان شناس 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 علایم بیماری به شدت آن بستگی دارد. علایم شایع در بیماران در سه ماه اول تولد، در جدول شماره ۴ آمده است.

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

جدول ۴ : علایم شایع بیماری کم کاری تیروپید 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 کونزوگه شدن بیلیروین است. در مبتلایان معمولاً "وزن و قد در حد نرمال است، اما ممکن است دور سر، به علت میگزودم مغز، مختصه افزایش داشته باشد. اختلال در شیرخوردن (کم اشتهاي، Choking، ضعف در مکيدن و ...)، اختلالات تنفسی (آپنه و تنفس صدادار و گرفتگی بینی) ناشی از بزرگی زبان، دیسترس تنفسی تپیک، خواب آلودگی، کم گریه کردن، کم

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



شکل ۲: بعضی از علایم بالینی شایع بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان

در سنین بالاتر، رشد کودک کند شده و نسبت به همسالان خود کوتاهتر خواهد بود. دور سر نرمال و یا مختصری افزایش نشان می‌دهد. فونتانل خلفی بازتر از نرمال ( فقط ۳٪ از نوزادان طبیعی فونتانل خلفی بزرگ تر از حد نرمال دارند) می‌تواند از اولین علایم ابتلاء به CH باشد.

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

در بسیاری از موارد، اپیفیزهای تحتانی فمور و بالایی تیبیا در نوزادان مبتلا به CH تشکیل نشده‌اند (Epiphyseal Dysgenesis) و یا کوچک‌تر از نرمال هستند (شکل ۴).



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

در حدود ۱۰ درصد از بیماران، آنومالی‌های مادرزادی دیگری نیز دیده می‌شود. شایع‌ترین آنها آنومالی‌های قلبی است، اما اختلالات شنوایی، سیستم عصبی، شکاف کام (Cleft Palate)، اختلالات تناسلی ادراری، نیز، نادر نیست. بیماری CH در مبتلایان به سندروم داون (Down's Syndrome) شیوع بالایی دارد.

## عوارض مهم بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

بیماری کم کاری تیروپید در صورت عدم تشخیص، تشخیص دیرهنگام و یا درمان دیررس و یا نامناسب می‌تواند عوارض جدی،

مهمن و بسیار هزینه‌بر ایجاد نماید، از جمله:

- عقب‌ماندگی ذهنی
- اختلال در رشد و نمو
- مشکلات اقتصادی – اجتماعی

## تشخیص‌های افتراقی

➤ در مواردی که یک نوزاد مبتلا به CH در برنامه غربالگری نوزادان تشخیص داده شده است (ابتدا غربالگری شده و

سپس با انجام آزمون‌های تایید تشخیص سرمی، شناسایی شده است)، تشخیص افتراقی بالینی مطرح نیست.

➤ اما در نوزادانی که غربالگری نشده‌اند، علایم بالینی بیماری تدریجی بروز می‌کند. بسته به شدت بیماری، علایم و نشانه‌های بالینی، تشخیص افتراقی‌های متعددی مطرح می‌شوند.

○ 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 اپی‌فیزی در کلی شهه‌های

رادیوگرافی، تشخیص افتراقی اختلالات اسکلتی و Pituitary Dwarfism مدنظر قرار می‌گیرد.

○ 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، سندروم داون و Glycogen Storage Disease در

لیست تشخیص افتراقی‌ها قرار می‌گیرند.

○ از دیگر تشخیص‌های افتراقی می‌توان به تاخیر رشد سرشته، کوتاهی قد، سندروم سوچذب، سوتغذیه،

یبوست، اختلالات خلقی (افسردگی) اشاره کرد.

## تشخیص بیماری کم کاری تیروپید 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. علایم و نشانه های بالینی بیماری بسیار کم و غیر اختصاصی است. بر اساس علایم بالینی به تنها ۱۰٪ بیماران در سن یک ماهگی، ۳۵٪ تا سن ۳ ماهگی، ۷۰٪ تا یک سالگی و ۱۰۰٪ آن ها بین ۴-۳ سالگی، شناسایی خواهند شد. تشخیص قطعی بیماری کم کاری تیروپید نوزادان، با اندازه گیری غلظت های سرمه TSH و T4 (یا free T4) داده می شود. اندازه گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم کاری تیروپید در نوزادان دارد.

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

آزمایش	سن	مقدار
TSH mU/L	نوزاد ترم در هفته اول تولد	۱-۳۸/۹
	۲-۲۰ هفته تولد	۱/۷-۹/۱
	۵ ماهگی تا ۳ سالگی	۰/۷-۶/۴
T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	۱-۳ روزگی	۸/۲-۱۹/۹
	۱۵ ماهگی 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	۴-۲/۹ ( $\text{ng}/\text{dl}$ )
	۴ روزگی تا ۲ ماهگی	۰/۲-۸/۲ ( $\text{ng}/\text{dl}$ )
	۲ ماهگی تا قبل از بلوغ	۰/۲-۸/۳ ( $\text{ng}/\text{dl}$ )
T3 ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	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 تیروپید در نوزادان ترم

غلظت TBG "معمول" در نوزادان مبتلا به آنژری تیروپید و یا اختلال در ساخت و ترشح تیروگلوبولین کم است، اما در موارد با غده اکتوپیک و اختلالات سنتز هورمون تیروپید **زیاد** است.

**توجه:** به دلیل تغییرات فیزیولوژیک، بروز بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید را مطرح می کند، انجام آزمایش های تایید تشخیص سرمی، در اسرع وقت، ورد و یا تایید وجود بیماری ضروری است.

### یافته های پاراکلینیک در اتیولوژی های مختلف بیماری کم کاری تیروپید نوزادان

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

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

Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies (TRB-Ab)

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

## تابلوهای مختلف آزمایش‌های هورمونی تایید تشخیص

مهمترین آزمایش‌های تایید تشخیص شامل اندازه‌گیری غلظت‌های Free T4 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 نمونه گیری وریدی توجه شود.

### غلظت کم T4 و غلظت بالای TSH

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

در این موارد، می‌بایست، درمان جایگزینی با لووتیروکسین در اسرع وقت، شروع و با پیگیری‌های مستمر، دوز دارو تعديل 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 سندروم داون شایع‌تر بوده و نوع گذرای آن ممکن است تا ۱۰ سالگی ادامه داشته باشد.

مهمترین علل شیوع Hyperthyrotriponemia شامل موارد خفیف کم کاری تیروپید اولیه، تاخیر در تکامل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس، در معرض ید زیاد قرار گرفتن (در حدود ۵٪ موارد)، اختلالات TSH و گیرنده آن، اختلالات سنتر هورمون تیروپید، اختلال در "سیستم کنترل فیدبک TSH" است. همه صاحب‌نظران شروع درمان برای این موارد را لازم نمی‌دانند. اما به دلیل این که 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 ۴-۶ 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 ۴-۶ 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. بهمین 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 $10\text{mU/L}$ 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 لوتیروكسین 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 ۳-۲ 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  $10\text{\mu g/dl}$ ") و غلظت TSH طبیعی در نوزادان می‌تواند نشان‌دهنده وجود اختلالات غده تیروپیید باشد. این تابلو در موارد زیر دیده می‌شود:

- ۵-۳ درصد کل نوزادان
- ۱۲ درصد نوزادان نارس (به دلیل عدم تکامل هیپوپotalamus)
- نوزادان بیمار
- نوزادان با کمبود TBG (۱ در  $5000$  نوزاد زنده)
- نوزادان با کم کاری تیروپیید مرکزی (ثانویه) (۱ در  $50000-25000$  نوزاد زنده)
- نوزادان با کم کاری تیروپیید اولیه و تاخیر در افزایش TSH (۱ در  $100000$  نوزاد زنده)
- در موارد مصرف داروهای مهارکننده TSH (که منجر به کاهش غلظت T4 می‌شوند) مثل دوپامین و کورتیکوستروپیید با دوز بالا

## کمبود گذرای T4 (Transient Hypothyroxinemia) T4

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 می‌شود که به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است و می‌تواند از چند روز تا چند هفته‌ها (تا ۸ هفته) ادامه داشته باشد. در نوزادان نارس، غلظت سرمی Free T4 و T4 کم تر از نوزادان ترم، ولی غلظت TSH، معمولاً مشابه نوزادان ترم دیده می‌شود.

غلظت TBG در نوزادان نارس معمولاً در سطح نرمال است؛ اما می‌تواند مختصراً کاهش داشته باشد. در این نوزادان سطح سرمی T4 بتدريج افزایش یافته و به حد مناسب سن (بعد از تولد) می‌رسد. 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 می‌شود. در این نوزادان آزمایشات پیگیری توصیه می‌شود. در این موارد باید Free T4 و T3RU چک شود. در صورت طبیعی بودن غلظت Free T4 و بالا بودن T3RU کمبود TBG مطرح می‌شود و نیاز به درمان جایگزینی ندارد.

وجود هیپوگلیسمی (ناشی از کمبود هورمون رشد و آدنوكورتیکوتروپین)، پرادراری (ناشی از کمبود هورمون آنتی دیورتیک)، ناهنجاری‌های خط میانی صورت، Microphallus (ناشی از کمبود گونادوتروپین‌ها)، نیستاتگموس مادرزادی و اختلالات بی‌نایی، همراه با Hypothyroxinemia می‌تواند از علایم ابتلا به بیماری کم کاری تیروپیید مرکزی (Central Hypothyroidism) باشد. در روند تولید غده هیپوفیز در زمان جنینی، اختلالات ژنتیکی نیز می‌توانند از علل بروز باشند.

## کمبود ایزوله TRH (TSH Releasing Hormone)

این موارد می‌توانند با تابلوی غلظت سرمی کم تا نرمال TSH دیده شود، باید به "کم کاری تیروپیید مرکزی" مشکوک شد. زایمان سخت و آنکوسی می‌تواند از علل کمبود مادرزادی TSH و هورمون رشد (ناشی از Hypoxic-Ischemic Encephalopathy) باشند.

## غلظت کم T4 و افزایش تاخیری TSH

با شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰ نوزاد زنده در نوزادان LBW و VLBW و شدیداً بیمار (narss و ترم) دیده می‌شود و افزایش غلظت TSH معمولاً در چند هفته اول عمر نوزاد مبتلا اتفاق می‌افتد. تعداد قابل توجهی از این موارد دچار کم کاری تیروپیید اولیه و

یا مرکزی هستند. این تابلو در موارد اختلال در تنظیم فیدبک هیپوفیز- تیروپیید، موارد خفیف کم کاری تیروپیید اولیه و کم کاری تیروپیید گذرا (مثالاً) به علت اختلالات ید) و انواع خفیف کم کاری تیروپیید دائمی دیده می شود. شانس شیوع افزایش تاخیری TSH در نوزادان نارس، LBW، VLBW، 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 غیر طبیعی غربالگری دارند، آزمایشات تایید ت شخیص 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 ۵۰۰۰ نوزاد زنده) ولی در "مناطق با کمبود ید" شیوع بالای دارد و در نوزادان نارس شایع تر بوده، اما در نوزادان ترم هم دیده می شود. شیوع این پدیده در ایران بالا (۱ در ۱۱۴ نوزاد زنده) گزارش شده است.

در این موارد غلظت تیروپریین (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 قرار گرفتن در دوران جنینی و بعد از تولد (صرف بتادین، مصرف مواد رنگی تصویربرداری و (...))
- آنتی بادی های ضد تیروپرییدی مادری
- اختلال در ساختمان TSH و یا گیرنده آن
- اختلال در سیستم فیدبک TSH
- اختلال خفیف در سنتز هورمون تیروپریید

بعضی از صاحب نظران درمان جایگزینی با لوتیروکسین 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 تو صیه 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 بی بدن به "دایمی" و یا "گذرا" بودن بیماری کم کاری تیروپیید، 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 تیروپیید دارد (صرفنظر 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 تیروپید 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 تیروپید 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 فعالیتهای زیر مورد نیاز است:

- ویزیت نوزاد بیمار توسط پزشک فوکال پوینت برنامه در شهرستان ها و یا اولین پزشک در دسترس در روستاهای 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 تیروپیدی در مادر و فامیل درجه یک، سابقه دیابت و پره اکلامپسی در مادر، سابقه انجام رادیوگرافی در مادر و نوزاد، سابقه تصویربرداری با مواد حاچب در مادر و نوزاد و ...)
- معاینه فیزیکی (اندازه گیری قد، وزن، دور سر، پرسش در ارتباط با وجود گریه خشن، بررسی فونتانل ها، بررسی شکم، وجود فتق نافی، هیپوتونی، بررسی زبان، وجود گواتر، سمع قلب، و ...)
- در صورت امکان انجام آزمایشات آنتی بادی های Blocking آموزش والدین با تاکید بر اتیولوژی بیماری، عدم ارتباط بین روش زندگی والدین با علل بیماری، محاسن تشخیص زودرس بیماری در پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی، اهمیت پیروی از دستورات پزشک معالج، اهمیت انجام آزمایشات هورمونی به طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه، روش مصرف درست قرص لوتیروکسین، عدم مصرف همزمان قرص لوتیروکسین 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 تیروپید (در صورت امکان)
  - سونوگرافی تیروپید (در صورت امکان)

- اندازه گیری منظم غلظت های سرمی T4 و Free T4 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 دائمی بودن بیماری (در صورت لزوم) در سه سالگی

### بررسی اتیولوژی های بیماری کم کاری تیروپید 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 صاحبنظران در ارتباط با میزان "خطر به سود" (Risk to Benefit)، انجام زودرس اسکن تیروپید برای کلیه بیماران مبتلا به کم کاری تیروپید هم عقیده نیستند. بعضی از گزارشات اسکن را بر انجام سونوگرافی ارجح می دانند، در صورتی که سونوگرافی توانایی تشخیص مورفولوژی بافت تیروپید و تغییرات ساختمانی غده تیروپید را دارد.

انجام اسکن با ید رادیواکتیو ( $I^{123}$ ) و یا تکنیوم پرتکننات ( $^{99m}TC$ ) ارجح است. نیمه عمر  $I^{123}$  حدود  $\frac{1}{3}/\frac{1}{3}$  ساعت است. گرچه اسکن با ید رادیواکتیو ( $I^{123}$ ) تصویر دقیق تری ارایه می دهد اما در همه بیمارستانها وجود ندارد. در صورتی که اسکن با تکنیوم پرتکننات ( $^{99m}TC$ ) 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، دائمی بودن بیماری کم کاری تیروپید محرز می شود.
- عدم وجود غده تیروپید در اسکن (عدم جذب ید رادیواکتیو) می تواند نشان دهنده Aplasia تیروپید باشد (مشروط بر این که سونوگرافی نیز آن را تایید کند).
- در صورت عدم جذب ید رادیواکتیو (در اسکن) و وجود غده تیروپید نرمال در سونوگرافی، احتمال اختلال در گیرنده TSH، اختلال در انتقال ید و یا انتقال آنتی بادی های ضد تیروپید مادری از جفت به جنین وجود دارد.

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

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

### زمان مناسب انجام اسکن تیروپیید

نکته بسیار مهم این است که هیچگاه نباید برای انجام اسکن تیروپیید، شروع درمان را به تعویق انداخت. اسکن تیروپیید می تواند در چند روز اول بعد از شروع درمان انجام شود. البته تا زمانی که TSH بیمار بالای ۵۰ است می توان اسکن تیروپیید انجام داد. میزان دوز م صرفی ید رادیواکتیو ( $I^{123}$ ) برای انجام اسکن در نوزادان و کودکان حدود  $1\text{ }\mu\text{Ci}$  است که مقدار ا شعه زیادی نیست و تقریباً برابر با مقدار ا شعه دریافتی بدن از ۲۳ 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 تیروپیید را در ۳ سالگی و در زمان قطع دارو (برای ارزیابی دائمی بودن بیماری)، بدون خطر صدمه به سیستم عصبی مرکزی انجام داد.

### اولتراسونوگرافی تیروپیید

در موارد بسیاری به منظور پیشگیری از رادیاسیون از اولتراسونوگرافی برای اثبات وجود و یا عدم وجود تیروپیید در محل و چگونگی ساختمن آن، استفاده می شود. اما اولتراسونوگرافی Gray Scale دقیقی به مراتب کم تر از اسکن دارد (بخصوص 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 تیروپیید

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

## انجام شنوایی سنجی

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

## انجام مشاوره‌های لازم

با توجه به این که بیماران مبتلا به CH شناس 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 گردد.

## درمان

هورمون تیروپیید 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 به طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروپیید، حداقل، تا ۳ سالگی مورد نیاز است. به همین دلیل هر چه مدت زمان کمبود هورمون تیروپیید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر خواهد بود. بدین ترتیب شروع درمان سریع از شیوع صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم‌کاری تیروپیید 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 تیروپیید، باید در سریع‌ترین زمان ممکن و با دوز کافی قرص لووتیروکسین درمان شوند.

موفقیت در پیشگیری از عوارض جدی و غیرقابل بازگشت بیماری کم‌کاری تیروپیید 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 تیروپیید 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 تیروپیید T3 است، اما بیشترین T3 مورد استفاده مغز از تبدیل T4 به T3 (در مغز) بسته 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، عدد و داخلی) شروع شود. چنانچه پزشک شروع کننده درمان، فوکال پوینت برنامه نباشد، باید به طور غیرفوری نوزاد توسط فوکال پوینت برنامه (در

شهرستان) ویزیت شده و درمان ارزیابی گردد. سپس ادامه درمان، در صورت عدم دسترسی مطلوب به فوکال پوینت، می‌تواند توسط پزشک عمومی، متخصص کودکان و نوزادان ادامه یابد.

### دوز لووتیروکسین

❖ دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین  $15 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ - $10 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$  است. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 دارند (کم تر یا مساوی  $5 \text{ }\mu\text{g/dl}$ )، با دوز  $50 \text{ }\mu\text{g/day}$  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 می‌یابد. اصلاح دوز دارو باید به صورت جزیی (Minor Adjustment) انجام گیرد. بهترین راهنمای برای تنظیم دوز دارو، مقادیر سرمی Free T4/T4 و TSH نوزاد و یا شیرخوار مبتلا است. بهدلیل این‌که دوز مورد نیاز در هر نوزاد قابل پیش‌بینی نیست، باید سطح سرمی TSH و T4 (یا در صورت امکان T4 free) بعد از شروع درمان، به طور مستمر و بر اساس دستورالعمل کشوری، اندازه‌گیری شود. مقادیر طبیعی و مناسب آزمایش‌ها در شیرخواران و کودکان باید بر اساس سن تعیین گردد و با مقادیر بزرگ سالان متفاوت است.

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

**تذکر مهم:** در برخی از بیماران که دارو را به درستی مصرف نمی‌شود، 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 نشانه‌های بالینی کم کاری تیروپیید ظاهر گردد یا غلظت‌های هورمون‌های 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 T4 و یا Free T4 در نیمه بالایی محدوده نرمال (The Upper Half of The Reference Range) نگاه داشته شود. همچنین، غلظت سرمی TSH باید در نیمه پایینی محدوده نرمال (The Lower Half of The Reference Range) قرار گیرد.

**بهترین محدوده غلظت سرمی TSH در حین درمان، در شیرخواران کم تر از ۳ سال،  $mU/L$  ۰-۵ 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  $5 mU/L$  داشته‌اند، 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.

### علایم درمان بیش از حد (Overtreatment)

درمان بیش از حد می‌تواند علایم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته‌هایی که پیشنهاد کننده تیروپوکسیکوز هستند را بوجود آورد. دوزهای بیش از حد، در مدت زمان طولانی، ممکن است باعث Craniosynostosis، افزایش بیش از حد سن استخوانی و بروز اختلالات خلقی-سر شتی گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد

همراه با دیگر نشانه‌های تیروپید ممکن است ناشی از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد. باید آزمایش‌های سرمی TSH و free T4 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 T4، غلظت سرمی TSH به مقدار مورد نظر کاهش نمی‌یابد و بالا می‌ماند، که می‌تواند به علت کندی تغییراتی که در آستانه فیدبک هیپوفیز- تیروپید (در بیماران مبتلا به کم کاری تیروپید داخل رحمی بوجود می‌آید) رخ می‌دهد باشد. غلظت بالا و پایدار TSH به عنوان شاخص حساس و مناسبی برای کمبود هورمون T4 در سیستم مغزی عصبی شناخته شده است. این وضعیت معمولاً "با افزایش سن برطرف می‌شود. در این موارد باید از بیش ترین دوز ممکن لووتیروکسین استفاده کرد و باید بیمار را از نظر بالینی در شرایط Eutryroid نگاه

داشت

به علاوه، والدین را در ارتباط با وجود علایم توکسیسیتی (اختلالات خواب، گریه زیاد، اسهال، تعریق غیر طبیعی، بی قراری، کاهش وزن و ...) آگاه ساخت

### مراقبت و پیگیری بیماران

ویزیت بیماران باید به طور منظم و مستمر شامل ارزیابی رشد و نمو و انجام آزمایش‌های T4 و Free T4 در سه سال اول زندگی، انجام شود. در هر ویزیت باید والدین به رعایت توصیه‌های موجود در کتابچه آموزشی تشویق شوند.

به دلیل شанс بالای مبتلایان به CH برای شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی خارج تیروپیدی بخصوص مشکلات قلبی- عروقی، شناوبی، دندانپزشکی (Tooth Agenesis) گلوکوما، انجام بررسی‌های لازم در این خصوص اهمیت دارد.

## ویزیت‌های منظم و مستمر بیمار توسط پزشک

دستورالعمل کشوری انجام آزمایش‌های سرمی تیروپیید 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 دائمی بودن بیماری)

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

## بررسی رشد و تکامل بیمار تحت درمان

درمان به موقع و دستیابی به کنترل متابولیک مناسب و حفظ 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 بخصوص قد و وزن اندازه گیری شده و در کارت مراقبت بیمار ثبت گردد. وجود هر گونه اختلال در شاخص‌ها باید به‌طور جدی پیگیری گردد.

## رادیوگرافی از زانو

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

## بررسی گذرا و یا دائمی بودن بیماری کمکاری تیروپیید در بیماران تحت درمان

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

- (۱) قطع قرص لووتیروکسین و انجام آزمایش‌های سرمی TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) بعد از ۴ هفته

- ✓ در صورت غیرطبیعی بودن آزمایش‌های هورمونی، شیرخوار مبتلا به کم کاری دائمی تیروپید 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 کم کاری تیروپید 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 کم کاری تیروپید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین و مراقبت‌های مستمر دارد.
- ✓ اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروپید 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 فوکال 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 کم کاری تیروپید نوزادان تحت درمان قرار گرفته و سپس پزشک معالج درمان را در آنها قطع کرده است (بعد از ۳ سال درمان و یا کمتر)، باید آزمایشات هورمونی عملکرد تیروپید (TSH و/یا free T4 و/یا T4) انجام شده و شیرخوار از نظر بروز مجدد علایم 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
- ۳-۲ ماه بعد از قطع دارو
- هر سال بعد از قطع دارو {تا ۵ سالگی (در مبتلایان به سندرم داون تا ۱۰ سالگی)}

## پیش آگهی

همان طور 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 تیروپید، 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. شناسن 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-تعادلی و حرکات ظرفی، 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 (یکسان‌سازی 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 فوکال پوینت برنامه (در صورتی که پزشک معالج بیمار فوکال پوینت برنامه نیست)
- ✓ ارتباط مستمر با کارشناس برنامه
- ✓ همکاری در اجرای پروژه‌های تحقیقاتی
- ✓ همکاری و شرکت در برگزاری دوره‌های بازآموزی



## مسایل قانونی

- عدم انجام غربالگری نوزادان تو سط والدین غیرقانونی نبوده و انجام آن نیز اجباری نیست، اما آموزش همکانی 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 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 تیروپیید از ارکان مهم مراقبت درست و موثر در بیماران است. آموزش حضوری و ارایه "کتابچه آموزشی ویژه والدین" به والدین ضروری است.



### برنامه کشوري غربالگری بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان

دانستنی های ویژه والدین



نویسندها:

دکتر شهریں یاراحمدی

دکتر نسرین آذنگ

## 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](http://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, Woudes 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 doocrinol 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, Haghghi 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, Haghghi 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, Dalcy 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, Olivier 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, pages124–134 .
- 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) 153 765–773199
- 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, Kusuda7K, 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 LeónComprehensive 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 آزنگ نسرین. برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان: دستورالعمل ویژه کارشناس. ۱۳۹۶.
- (۵۸) یاراحمدی شهین و آزنگ نسرین. گزارش پیشرفت اجرای برنامه کشوری غربالگری بیماری کم کاری نیروپیید نوزادان ۱۳۹۹.-

## خودآزمایی بخش نوزادان قرم

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

الف: نوزاد بیمار نیست.

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

ج: نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری تیروپید 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 تیروپید 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  $2 - 5$  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 تیروپید نوزادان دارد.

۳- نوزادی در سن ۲۰ روزگی با تشخیص کم کاری تیروپید 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  $T4 = 8 \mu\text{g/dl}$  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  $10$ ، درمان شروع شود.

ج: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود  $TSH$  بیش از  $20$ ، درمان شروع شود.

د: آزمایشات باید ۲ هفته دیگر مجدداً چک شود و در صورت وجود  $TSH$  بیش از  $20$  و  $T4$  کمتر از  $3$ ، درمان شروع شود.

۵- نوزادی ۱۴ روزه با وزن  $1300$  گرم  $TSH = 8 \mu\text{u/L}$  و  $T4 = 4 \mu\text{g/dl}$  با توجه به  $T4$  پائین و  $TSH$  بالا پزشک معالج

تشخیص کم کاری تیروپید 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  $10$  لازم است. تکرار آزمایشات در

هفته‌های  $6$  و  $10$  تولد ضروریست.

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

د: باید برای نوزاد سونوگرافی تیروپید انجام داد.

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

ترتیب  $TSH = 3 \text{ mU/L}$ ,  $T4 = 5 \text{ ug/dl}$ ,  $T3RU = 1 \text{ mU/L}$  و  $T4 = 3 \text{ ug/dl}$  گزارش شده است. نظر شما در مورد

تشخیص و درمان وی چیست؟

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

ب: باید آزمایشات  $T4$  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 غلاظت  $T4$ ، بدون در نظر گرفتن غلاظت  $TSH$ ، قبل از سن ۳ ماهگی نیاز به درمان دارد.

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

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

الف: باید دوز داروهای ضد تشنجه را افزایش داد.

ب: بهدلیل تداخل داروهای ضد تشنجه 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 تیروپید تحت درمان بود. در سن ۳ سالگی درمان قطع شد. ۶

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

الف: می‌بایست ۶ ماه دیگر آزمایشات تیروپید 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 مجدد شروع شود.

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

$\text{mU/L}$  می‌باشد. 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 غلاظت 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 آنتی بادی های ضدتیروپییدی مادری از جفت و وارد شدن آنها به بدن جنین و طول عمر کوتاه این آنتی بادی ها، نباید برای نوزادان مادران مبتلا به کم کاری تیروپیید 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 تیروپیید نوزادان در پسران شایع تر است.

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

د: بیماری کم کاری تیروپیید نوزادان در خاورمیانه شایع تر از اروپا است.

پاسخ نامه خودآزمایی نوزادان ترم

(۱) ج

(۲) ب

(۳) د

(۴) ب

(۵) ب

(۶) ب

(۷) د

(۸) د

(۹) ب

(۱۰) ب



## غربالگری نوزادان، ضامن سلامتی کودکان

## غربالگری بیماری کم کاری تیروئید در نوزادان نارس



نویسنده‌گان:

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

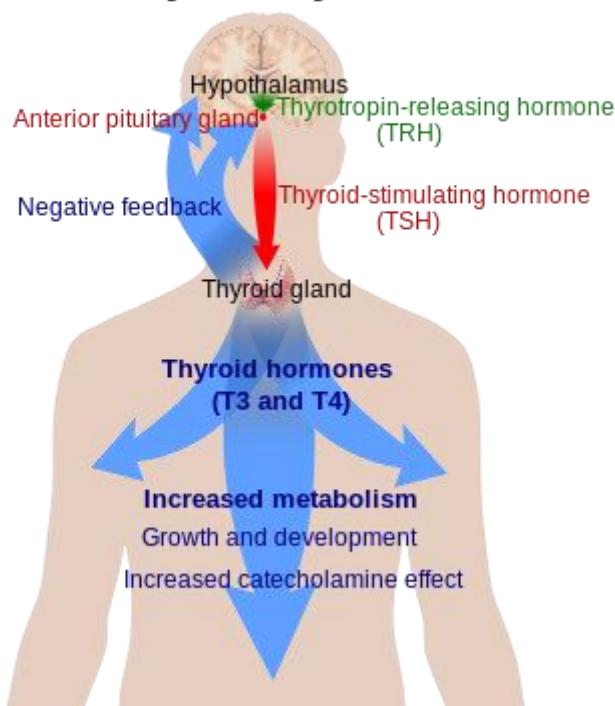
## اهداف آموزشی

آشنایی با:

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

بیماری کم کاری غده تیروپیید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون ریز در شیرخواران و کودکان است. هورمون تیروپیید روی عملکرد اکثر اعضای بدن اثر می‌گذارد. به همین جهت می‌توان ادعا کرد که هیچ بیماری درمان نشده‌ای نمی‌تواند به شدت کم کاری تیروپیید 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.

## Thyroid system



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

### تفییرات فیزیولوژیک هورمون های تیروپییدی در نوزادان با سن حاملگی طبیعی

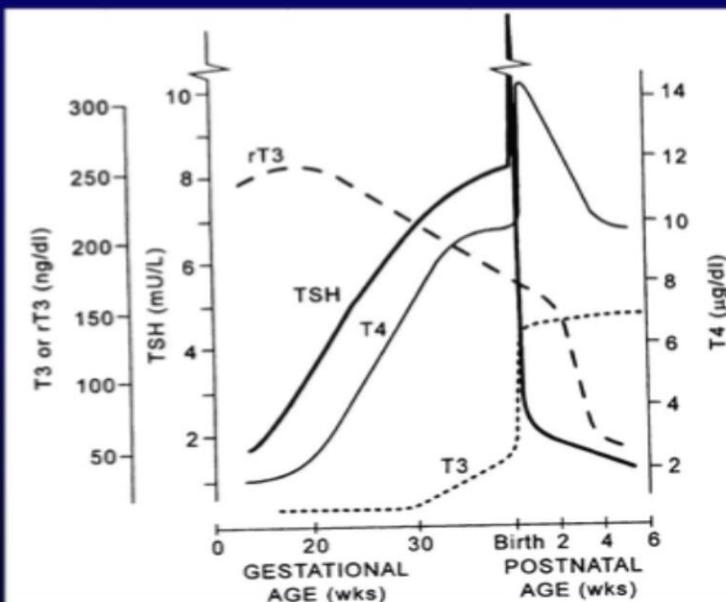
غده تیروپیید در طول زندگی جنینی شروع به کار می کند، در حدود هفته ۱۲ بارداری T4 شروع به افزایش می کند. ولی در هفته های ۱۶ تا ۱۸ فعالیت تیروپیید و میزان ترشح تیروپیید به حد مناسبی می رسد. افزایش عملکرد تیروپیید، تا هنگامی که جنین کامل شود ادامه می یابد و عملکرد تیروپیید در ۴ هفته بعد از زایمان، کامل می شود.

در هنگام تولد، ترشح TSH ناگهان افزایش می یابد، به طوری که نیم ساعت پس از تولد غلظت آن به ۱۰۰ میکروواحد در میلی لیتر می رسد. غلظت TSH تا پنج روز پس از تولد کاهش یافته و به کمتر از ۱۰ میکرو واحد 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 تیروپیید در نوزاد شود.

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



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

### فیزیولوژی غده تیروپیید در نوزادان نارس

در نوزادان نارس اختلالات عملکرد غده تیروپیید 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 تیروپیید و افزایش استفاده از T4 در بافت‌ها است. این تغییرات همچنین به علت مشکلات ناشی از

نارس بودن، مانند سندروم دیسترنس تنفسی (Respiratory Distress Syndrome) و Non-thyroidal illness تشدید می شود (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 حداقل ۱۲ هفته پس از تولد طبیعی می شود، ولی FT4 در هفته ۱-۲ بعد از تولد به میزان طبیعی می رسد (۶-۴).

### تغییرات فیزیولوژیک تیروپنی 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 نقاوت، در نوزادان نارس، TSH به تدریج افزایش می یابد،

در نوزادان نارس نیز برای تطابق با شرایط بیماری، این پروسه ها اتفاق می افتد. 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 تیروپنی
- Obtund Neonatal TSH Surge (محدودیت در افزایش ناگهانی TSH)
- کاهش تبدیل T4 به T3
- عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروپنی

- استفاده از برخی داروها در نوزاد از جمله دوپامین، آمینوفیلین، دگرامتازون 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 نوزادن نارس، افزایش فیزیولوژیک TSH با تاخیر اتفاق می افتد، به این دلیل توصیه می شود غربالگری تیروپید (با استفاده از آزمون غربالگری TSH) به فاصله ۱ تا ۲ هفته تاریخ سیدن 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 تیروپید در این نوزادان نیست (۶، ۱۰-۱۳).

حساس ترین آزمایش برای تشخیص بیماری TSH است و بالای  $10 \text{ mIU/L}$  بودن آن، ارزش تشخیصی داد (۶، ۱۰، ۱۳).

## تغییرات غلظت سرمی Free T4 و 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 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 (Low birth weight) در ۱۲-۴ هفته بعد از تولد نرمال می شود. نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۰۰۰ گرم یا (Extreme Low Birth Weight) 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	سن بارداری کم تر از ۳۰ هفته	۴ هفته بعد از تولد
زمان طبیعی شدن Free T4	سن بارداری بیش تر از ۳۰ هفته	۱-۲ هفته بعد از تولد
بر اساس وزن تولد	نوزادان با وزن تولد بین ۲۵۰۰ - ۱۵۰۰ گرم	نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۵۰۰ گرم
	نوزادان با وزن تولد کم تر از ۱۰۰۰ گرم	
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.

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

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.

TSH (miu/L)	T3 (ng/dl)	T4 ( $\mu$ g/dl)	Free T4 (ng/dl)	سن نمونه	سن بارداری (هفته)
۶.۸ ± ۲.۹	۲۰ ± ۱۵	۵.۴ ± ۲.۰	۱.۲۸ ± ۰.۴	بند ناف	۲۷ - ۲۳ هفته
۳.۵ ± ۲.۶	۲۳ ± ۲۰	۴.۰ ± ۱.۸	۱.۴۷ ± ۰.۶	روزگی ۷	
۳.۹ ± ۲.۷	۴۱ ± ۲۵	۴.۷ ± ۲.۶	۱.۴۵ ± ۰.۵	روزگی ۱۴	
۳.۸ ± ۴.۷	۶۳ ± ۲۷	۶.۱ ± ۲.۳	۱.۵۰ ± ۰.۴	روزگی ۲۸	
۷.۰ ± ۳.۷	۲۹ ± ۲۱	۶.۳ ± ۲.۰	۱.۴۵ ± ۰.۴	بند ناف	۳۰-۳۸ هفته
۳.۶ ± ۲.۵	۵۶ ± ۲۴	۶.۳ ± ۲.۱	۱.۸۲ ± ۰.۷	روزگی ۷	
۴.۹ ± ۱۱.۲	۷۲ ± ۲۸	۶.۶ ± ۲.۳	۱.۶۵ ± ۰.۴	روزگی ۱۴	
۳.۶ ± ۲.۵	۸۷ ± ۳۱	۷.۵ ± ۲.۳	۱.۷۱ ± ۰.۴	روزگی ۲۸	
۷.۹ ± ۵.۲	۳۵ ± ۲۳	۷.۶ ± ۲.۳	۱.۴۹ ± ۰.۳	بند ناف	۳۴-۳۱ هفته
۳.۶ ± ۴.۸	۹۲ ± ۳۶	۹.۴ ± ۳.۴	۲.۱۴ ± ۰.۶	روزگی ۷	
۳.۸ ± ۹.۳	۱۱۰ ± ۴۱	۹.۱ ± ۳.۶	۱.۹۸ ± ۰.۴	روزگی ۱۴	
۳.۵ ± ۳.۴	۱۲۰ ± ۴۰	۸.۹ ± ۳.۰	۱.۸۸ ± ۰.۵	روزگی ۲۸	
۶.۷ ± ۴.۸	۶۰ ± ۳۵	۹.۲ ± ۱.۹	۱.۴۱ ± ۰.۳	بند ناف	۳۷ هفته و بیشتر
۲.۶ ± ۱.۸	۱۴۸ ± ۵۰	۱۲.۷ ± ۲.۹	۲.۷۰ ± ۰.۶	روزگی ۷	
۲.۵ ± ۲.۰	۱۶۷ ± ۳۱	۱۰.۷ ± ۱.۴	۲.۰۳ ± ۰.۳	روزگی ۱۴	
۱.۸ ± ۰.۹	۱۷۶ ± ۳۲	۹.۷ ± ۲.۲	۱.۶۵ ± ۰.۳	روزگی ۲۸	

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

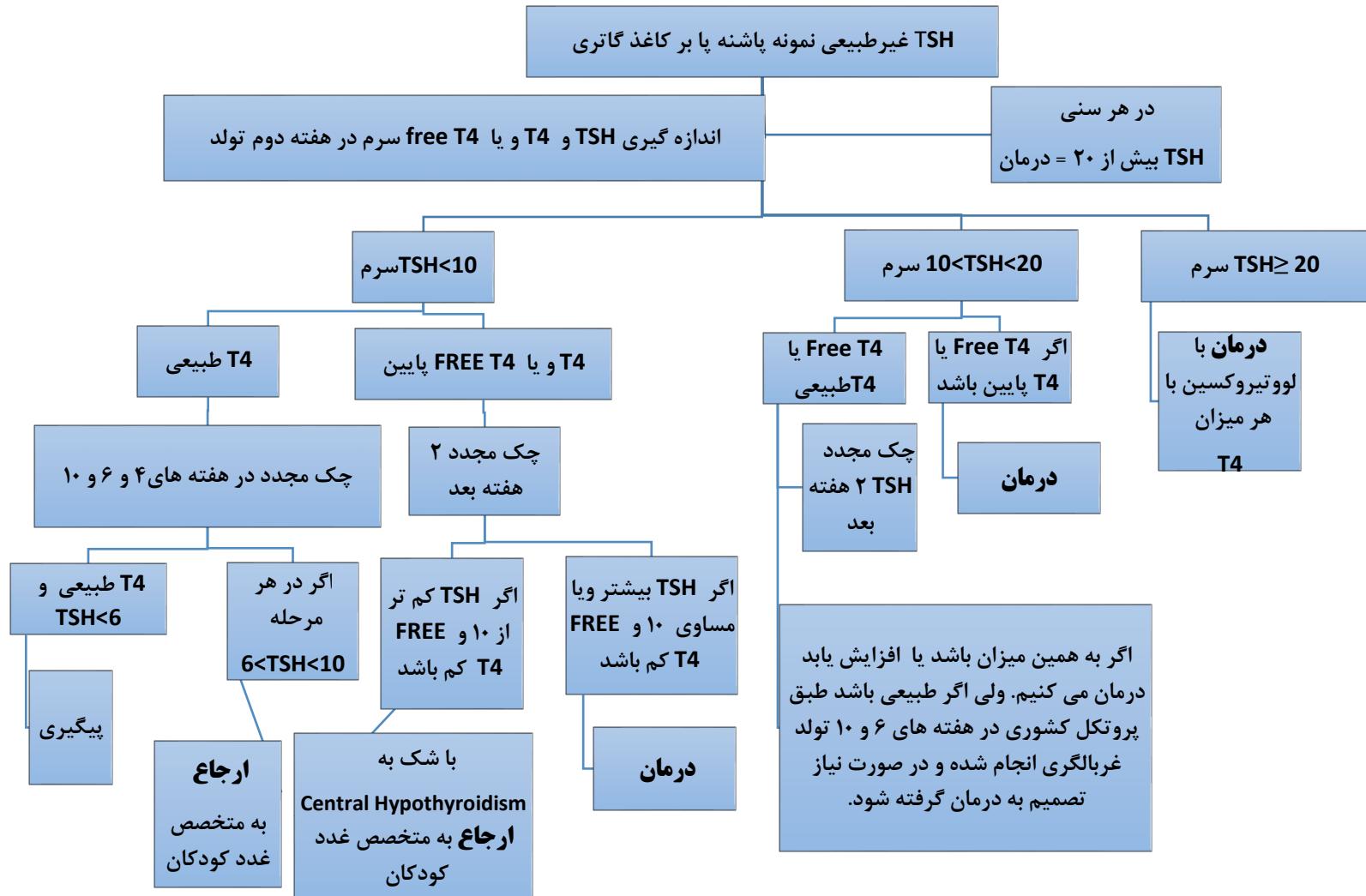
اگر غلظت T4 یا FreeT4 ۲ انحراف معیار کم تر از میانگین باشد، می توان آن را غیرطبیعی در نظر گرفت (۹).

به طور مثال، اگر در یک نوزاد ۳۲ هفته، غلظت  $T4 = 1.5 \text{ ug/dl}$  و میزان نرمال آن در جدول،  $9/1 \pm 3/6$  باشد، عدد  $3/6$  (انحراف معیار) را در عدد ۲ ضرب شده و حاصل از عدد کلی کم می گردد. بر این اساس، غلظت T4 کم تر از  $1/9$  و غیرطبیعی است.

#### اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروپیید در نوزادان نارس

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

### اندیکاسیون های درمان بیماری کم کاری تیروپید در نوزادان نارس



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

### موارد شروع درمان در نوزادان نارس

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

TSH بیشتر از ۲۰ با هر میزان T4 Free یا T4 (۱۶) ✓

TSH بیشتر از ۱۰ به خصوص پس از هفته ۳-۶ تولد (۱۵، ۲۱) ✓

TSH بیشتر از ۱۰ همراه با Total T4 کمتر از ng/dl ۰/۸ و یا T4 Free کمتر از ۰/۸ Total T4 دو انحراف معیار کمتر از میانگین نسبت

به سن بارداری (بر اساس جدول بالا) با شک به هیپوتیروپیدی اولیه

TSH بین ۱۰ تا ۲۰، با T4 Free یا T4 طبیعی، ۲ هفته بعد تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروپید. اگر جواب

آزمایش دوم شبیه اول بود، شروع درمان.

اگر  $TSH = 6-10 \text{ mU/L}$  و  $T4 = \text{Free T4}$  نرمال باشد، می‌باشد ۲ هفته بعد آزمایش سرمی عملکرد تیروپید تکرار

شود:

- اگر نتیجه شبیه اول بود، باید از تیروپید بیمار تصویربرداری شود.
- اگر تیروپید کوچک یا اکتوپیک بود یا مشکل ساختمانی در آن وجود داشت، درمان شروع شده و بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه مراقبت‌های لازم انجام گردد.
- اگر ساختمان تیروپید طبیعی بود، تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروپید هر ۴-۲ هفته تا طبیعی شدن لازم است (۱۹، ۲۰).
- اگر غلظت Free T4 پایین بود، ۲ هفته بعد تکرار آزمایش سرمی عملکرد تیروپید و اگر جواب آزمایش دوم شبیه اول بود، شروع درمان توصیه می‌شود.
- اگر غلظت TSH زیر ۱۰ باشد، با شک به هیپوتیروپیدی مرکزی درمان شروع شود.
- اگر غلظت TSH بیش از ۱۰ باشد، با شک به هیپوتیروپیدی اولیه درمان شروع شود (۱۵ و ۱۷).

بعضی از صاحب نظران درمان با لووتیروکسین به میزان  $\mu\text{g/kg/day}$  ۴ به مدت ۶ هفته درمان را در نوزادان با وزن کمتر از

۱۰۰۰ گرم و سن بارداری کمتر از ۲۸ هفته توصیه می‌کنند. اما این موضوع مورد بحث است (۱۴، ۱۸).

## معرفی چند نوزاد نارس بیمار

مورد ۱: نوزاد ۱۵ روزه‌ای با سن بارداری ۲۳ هفته، با وزن ۱۰۰۰ گرم با آزمایش‌های 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 می‌کنید؟

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 می‌کنید؟

با دوز ۴  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  به مدت ۶ هفته درمان توصیه می‌شود.

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

- **Free T4= 0.5 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 هیپرتیروپینی تاخیری در نوزادان نارس، هفتۀ "MCT4" ۶-۱۰ هم در مدت ۲ تا ۴ هفته نرمال شود.

✓ نوزاد فوق در سن ۳۰ روزگی با آزمایش های تیروییدی 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 هیپرتیروپینی 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 هیپرتیروپینی تاخیری را پیش بینی می کنید؟

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

البته قابل ذکر است که آزمایش TSH کاپیلری (نمونه پا شنہ 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 تیروییدی 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 معمولاً ۳ تا ۵ هفته وقت نیاز دارد. چون Free T4 در سن ۲ هفتگی و، Total T4، ۳ تا ۸ هفته (نهایتاً ۱۲ هفته بعد) طبیعی می شود باید صبر کرد و ۲ هفته بعد آزمایش ها را تکرار کرد اگر Free T4 مجدداً پایین بود و یا TSH افزایش یافت، درمان شروع شود.

✓ شیرخوار فوق در سن ۴۰ روزگی با آزمایش های سرمی تیرویید 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 تیروییدی 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 TSH= ۱۶ دارد، باید درمان با لووتیروکسین شروع شود.

مورد ۴: نوزاد ۱۸ روزه‌ای با سن بارداری ۳۲ هفته با آزمایش‌های 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 می‌کنید؟

با توجه به غلظت نرمال T4 و Free T4، دو هفته بعد، اندازه TSH گیری شود و اگر مجدداً 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 سرمهی تیروپییدی زیر، در بخش نوزادان بستری است. بیمار چه اقداماتی نیاز دارد؟

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

چون سطح T4 پایین است، ۲ هفته بعد مجددا آزمایش ها چک شود. اگر مجددا 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 مجددا آزمایش های بیمار چک شد و نتایج زیر آمد، چه اقدامی می کنید؟

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

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

**مورد ۶:** شیرخوار ۳۶ روزه ای با سن یارداری ۳۰ هفته و با وزن ۱۴۰۰ گرم، به علت م شکل قلبی، در NICU بستره 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 روزه‌ای با سن بارداری ۳۰ هفته و با وزن ۱۲۰۰ گرم با آزمایش‌های سرمی تیروئیدی زیر در بخش نوزادان بستری و با ما مشاوره شده است. چه اقدامی لازم است؟**

- **Free T<sub>4</sub>**= 0.6 ng /dl                  (0.8 to 2.6)
- **T<sub>4</sub>** = 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 فارس

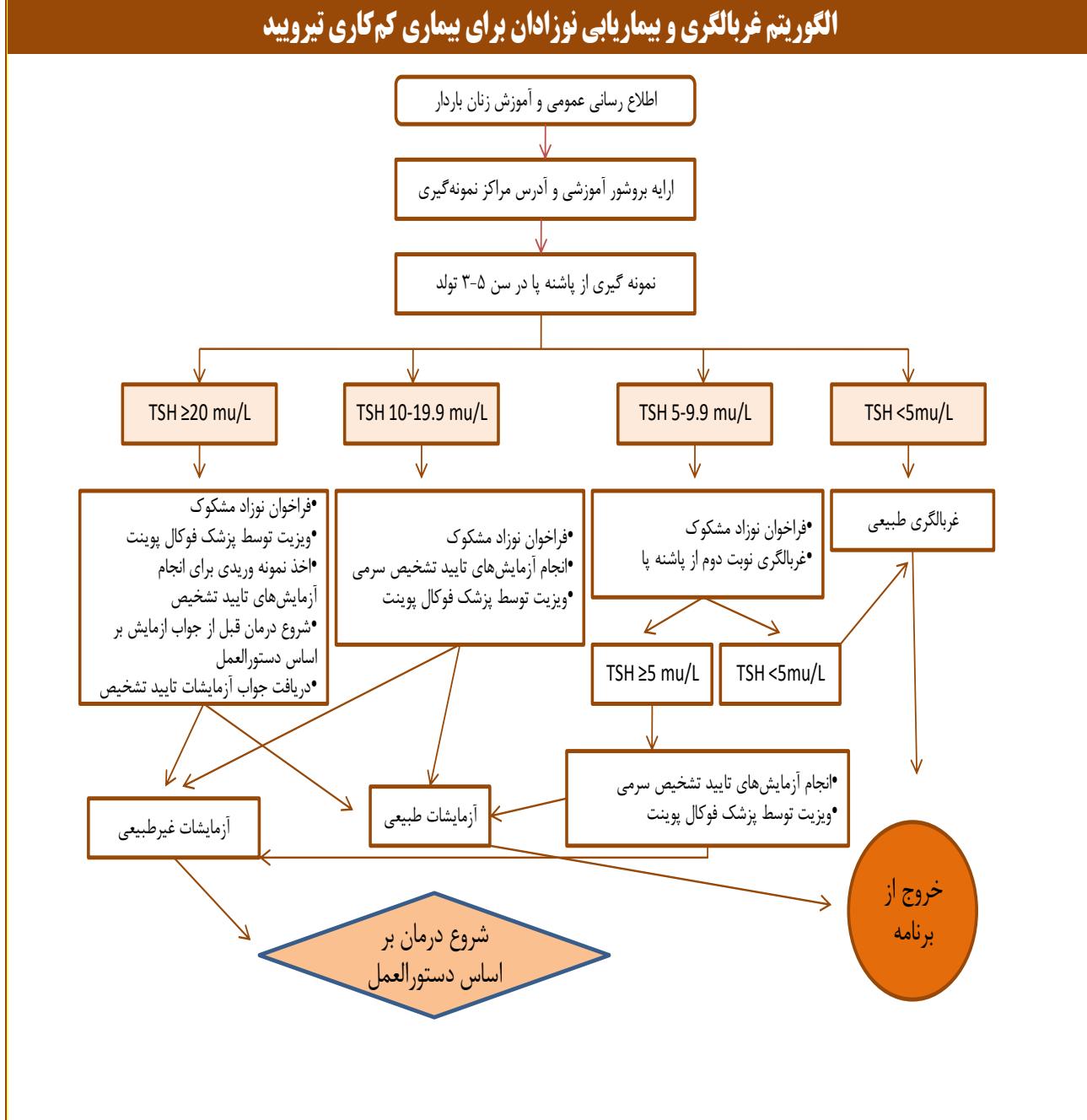
- 1) Chung ML, Yoo HW, Kim K-S, Lee BS, Pi S-Y, Lim G, et al. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome1). Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2013; 26 (5-6): 449-55.
- 2) Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. The Journal of 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 inLondon 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 T 4 methods in premature infants. The Journal of Pediatruics. 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 Endocrinologyand Metabolism.* 2007;20(4):501-10.
- 14) La Gamma EF, van Wassenaer 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.



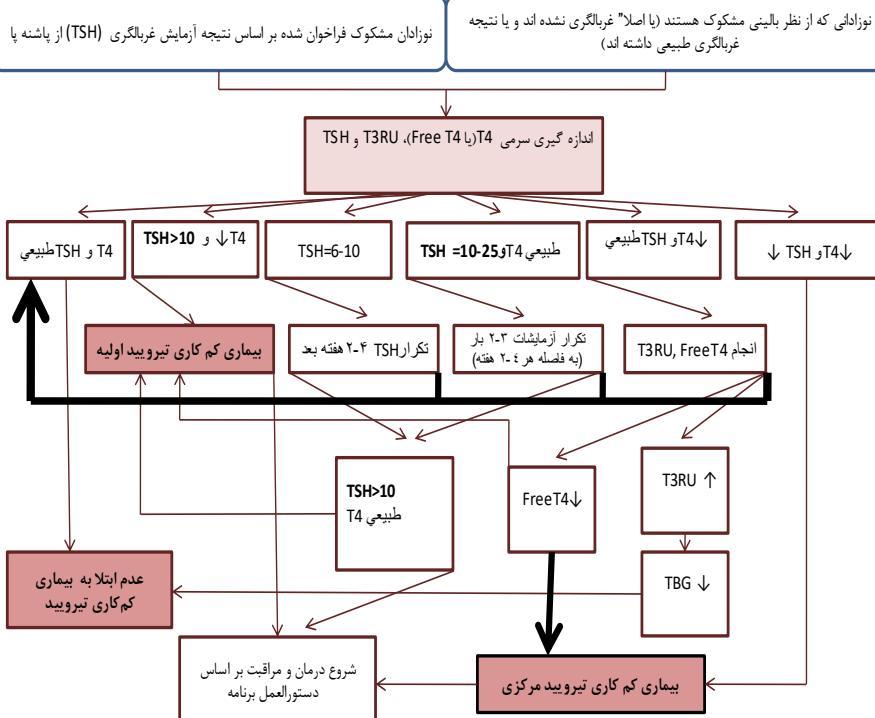
## الگوریتم غربالگری و بیماریابی نوزادان برای بیماری کم کاری تیروئید نوزادان

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



## الگوریتم تشخیص بیماران مبتلا به کم کاری تیروپید نوزادان

### الگوریتم تشخیص و درمان بیماری کم کاری تیروپید نوزادان



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

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



