

پزشک
و
بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

تألیف و تدوین:

دکتر علیرضا دلآوری

دکتر شهین یاراحمدی

دکتر علیرضا مهدوی هزاوه

عباس نوروزی نژاد

دکتر محبوبه دینی

زیر نظر:

دکتر محمداسماعیل اکبری

دکتر محمدمهدی گویا

دکتر بهرام دلاور

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

مرکز مدیریت بیماریها

اداره بیماری‌های غدد و متابولیک

شهریور ۱۳۸۴

قدردانی و تشکر

در اینجا لازم است از زحمات اعضای محترم کمیته کشوری برنامه غربالگری کشوری نوزادان از بابت کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH و همکاران محترم استانی که اسامی آنها در زیر آمده صمیمانه تشکر و قدرانی کنیم.

دکتر مسعود امینی	دکتر آزیتا انارکی (بوشهر)
دکتر نرجس پیشوا	دکتر فاطمه بهرامیان (بوشهر)
دکتر علی ربانی	دکتر حسن جولایی (شیراز)
دکتر رزاقی آذر	دکتر غلامرضا حیدری (بوشهر)
دکتر شاداب صالح‌پور	دکتر غلامحسین حیدری (اصفهان)
دکتر فریدون عزیزی	دکتر رضی (رانز)
دکتر حمیدرضا کازرونی	دکتر فاطمه خسروی زادگان (بوشهر)
دکتر ملیحه کدیور	دکتر معصومه داستان پور (اصفهان)
دکتر ایرج نبی‌پور	دکتر مسعود زندیه (اصفهان)
دکتر هاشمی‌پور	مهندس عبدالرسول عسگری نژاد (شیراز)
	دکتر علی عجمی (اصفهان)
	دکتر محمد غریبی (شیراز)
	مهندس علی غریبی (بوشهر)
	دکتر مهندس فرهنگ (شیراز)
	دکتر علی اکبر کدیور (شیراز)
	دکتر جلال کشاورز (اصفهان)
	امیر حسین گنج‌کریمی (شیراز)
	دکتر نقش‌بندی (اصفهان)

پیشگفتار

۲۸ روز فرصت برای تداوم لبخند کودکی، ۲۸ روز مهلت برای بقای یک خانواده و ۲۸ روز تا حفظ تلالو ستاره‌های آینده.

از مهلت ۲۸ روزه برای حفظ سرمایه های ذهنی کودکان سخن می گوئیم که به کم کاری مادرزادی تیروئید مبتلا هستند . اختلالی با میزان بروز یک در هزار تولد زنده در کشور و البته بدون هیچ علامت بالینی در بدو تولد . عوارض جبران ناپذیر مغزی و مادام العمر بودن این ضایعات نه تنها فرد مبتلا که جمع کثیری را گرفتار بار سنگین یک بیماری لاعلاج و ناتوان کننده می کند. اما این وضعیت قابل کنترل و پیشگیری است و این نقطه بسیار روشنی در سیر این اختلال ناتوان کننده است. همه نوزادان در بدو تولد قطره هایی از خون خود را اهداء خواهند کرد تا صدها دوست بیمارشان - که به کم کاری مادرزادی تیروئید مبتلا هستند - نیز در شادی

سلامت ذهنی سهیم باشند و با تشخیص و درمان به موقع بتوانند از ضریب هوشی طبیعی برخوردار گردند. میانگین بروز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید در کشورمان در حدود یک در هزار تولد زنده تخمین زده شده است که بسیار بیشتر از آمار جهانی است. با توجه به عدم وجود علائم و نشانه‌های بیماری در ماه‌های اول زندگی، امکان درمان مؤثر و ارزان قیمت بیماری در صورت تشخیص به موقع آن و مقرون به صرفه بودن غربالگری، مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تصمیم به ادغام برنامه غربالگری نوزادان در نظام سلامت کشور گرفتند.

این برنامه همچون برنامه های واکسیناسیون، مراقبت های ادغام یافته ناخوشی های اطفال و کوششی برای حفظ سلامت تمامی کودکان در معرض خطر است. در مرحله اول این برنامه، غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در نظام سلامت ادغام گردید. اهمیت دیگر این برنامه سازماندهی و مهیا شدن بستری برای تشخیص زودرس و به موقع دیگر بیماری های متابولیک مادرزادی همچون فینل کتونوردی (PKU)، G6PD، گالاکتوزمی و بسیاری بیماری های مشابه می باشد که در مراحل بعدی در نظام سلامت ادغام خواهند شد. نحوه تشخیص این بیماری ها مشابه کم کاری مادرزادی تیروئید است. با فراگیر شدن غربالگری نوزادان و دستیابی به پوشش کامل یا نزدیک به ۱۰۰٪ در کشور از یک سو و تکمیل مطالعات مرب و ط به تعیین میزان بروز و میزان هزینه اثر بخشی غربالگری هر یک از دیگر بیماری های متابولیک مادرزادی از سوی دیگر و با تأمین منابع مالی قادر خواهیم بود که برنامه غربالگری آنها را به راحتی در نظام سلامت کشور ادغام کنیم.

برق شادی چشمان صدها کودکی که از عقب ماندگی ذهنی ناشی از کم کاری تیروئید جان سالم به در برده اند روشنایی بخش این مسیر یعنی برنامه های غربالگری و پیشگیری از بروز عوارض بیماری های متابولیک نوزادان خواهد بود. /م

کارشناسان اداره غدد و متابولیک

مرکز مدیریت بیماری ها

شهریور ماه ۱۳۸۴

صفحه	فهرست
۱.....	مقدمه
۳.....	اهمیت موضوع: اپیدمیولوژی کم کاری مادرزادی تیرویید در جهان
۶.....	اقدام انجام شده برای حل مشکل کم کاری مادرزادی تیرویید
۷.....	تعریف کم کاری مادرزادی تیرویید

۱۴.....	ید و نقش آن در بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید
۱۶.....	اتیولوژی و پاتوژنز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید
۲۴.....	اصول غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید
۳۶.....	ضمیمه انواع غربالگری
۴۰.....	فرم شماره ۱: فرم نمونه گیری
۴۳.....	فرم شماره ۲: فرم غربالگری
۴۶.....	فرم شماره ۳: فرم گزارش دهی موارد مشکوک
۴۸.....	منابع

پیشرفت‌های علم پزشکی و بویژه علم ژنتیک در سال‌های اخیر، امکانات متعددی را در زمینه شناسایی علل و مداخله‌های بموقع جهت پیشگیری از عوارض مختلف بیماری‌های غیرواگیر بویژه بیماری‌های غدد و متابولیک در نوزادان بوجود آورده است.

کم‌کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم قابل پیشگیری عقب افتادگی ذهنی در نوزادان است. محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و تیروئید در اواسط دوران زندگی جنینی شروع به فعالیت کرده و تا زمان تولد ترم تکامل می‌یابد. در صورت وجود کم‌کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگانهای مهم از جمله سیستم عصبی مرکزی و اسکلتی ایجاد می‌شود. اما اغلب نوزادان در بدو تولد کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند. بدلیل این که حد و $1/3$ تیروکسین (T4) مادری از طریق بندناف به جنین انتقال یافته و از بروز علائم بالینی بارز بیماری در جنین جلوگیری می‌کند.

تا قبل از شروع برنامه‌های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری بدلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه‌های در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت می‌گرفت و این موضوع با از دست دادن ضریب هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه بود. اولین برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در جمعیت بزرگ در سال ۱۹۷۴ در Quebec کانادا و پیتزبورگ انجام شد. تا سال ۱۹۹۹ میلادی، برنامه‌های غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید بیش از ۱۵۰ میلیون نوزاد را مورد آزمون قرار داده‌اند و حدود ۴۲۰۰۰ نوزاد مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید شناسایی شده است. در حال حاضر تقریباً تمامی کشورهای صنعتی جهان برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را به‌طور سیستمیک انجام می‌دهند. کشورهای در حال توسعه نیز به تدریج غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را در مقیاس‌های مختلف انجام می‌دهند. انجام غربالگری نوزادان در هر جامعه‌ای، علاوه بر شناسایی زودرس نوزادان مبتلا به کم‌کاری و درمان سریع و جلوگیری از بروز عوارض و کاهش آلام خانواده‌ها، موجب بدست آوردن اطلاعات مهمی در زمینه‌های اپیدمیولوژی و فیزیوپاتولوژی این بیماری در آن جامعه می‌شود. با توجه به پژوهش‌های انجام شده در اصفهان، تهران و شیراز میانگین بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور $1/1000$ تخمین زده شد.

شیوع بالای بیماری در کشور و عوارض جبران‌ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که جزء با غربالگری بیماری قابل پیشگیری نمی‌باشد، مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را در سطح ملی برنامه ریزی نمایند. در سال‌های اخیر، مداخله در هر سه سطح پیشگیری (اولیه، ثانویه و ثالثیه) از بیماری‌های غیرواگیر جزء اولویت‌های بهداشتی کشور قرار گرفته است. بدین ترتیب، امید آن می‌رود که با انجام این برنامه غربالگری در کشور، زیر ساخت مناسبی جهت بررسی، شناسایی و درمان کم‌کاری مادرزادی تیروئید و بدنبال آن برای سایر بیماری‌های متابولیک نوزادان ایجاد گردد.

علت پیشگیری و غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید:

۱. میزان بروز بیماری ۱ در ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد است که حاکی از میزان بروز بالای بیماری در جهان می‌باشد.
۲. به دلیل کم و غیر اختصاصی بودن علائم و نشانه‌های کم‌کاری مادرزادی تیروئید در اوایل دوران شیرخوارگی و نوزادی، در اغلب موارد تشخیص بیماری با تأخیر صورت می‌گیرد.
۳. شناسایی و درمان با تأخیر بیماری با عوارض جبران‌ناپذیر مغزی بویژه کاهش شدید ضریب هوشی در مبتلایان همراه است.
۴. در صورت شناسایی و درمان به موقع بیماری، که در برنامه‌های غربالگری کاملاً ممکن است، از عوارض بیماری پیشگیری به عمل می‌آید.
۵. آزمون‌های غربالگری در دسترس می‌باشند و از حساسیت و اختصاصیت بالایی برخوردار هستند.
۶. درمان بیماری براحتی امکان‌پذیر است و نیاز به اقدامات بیمارستانی و پرهزینه ندارد. درمان کم‌کاری مادرزادی تیروئید در صورتی که به موقع آغاز شود، کاملاً مؤثر است.
۷. مطالعات گسترده نشان می‌دهند که غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید ایمن، مؤثر و سودمند است. نسبت هزینه به سود این برنامه از ۱ به ۷ تا ۱۱ در جهان و ۱ به ۱۵ در کشور است.

اهمیت موضوع

اپیدمیولوژی کم کاری مادرزادی تیروئید در جهان

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

۱. وجود هم خونی (Consanguinity) بیشتر، که در افراد یک قوم یا نژاد خاص وجود دارد.

۲. وجود کمبود ید در منطقه که شانس بروز کم کاری تیروئید بخصوص نوع گذرای آن افزایش می دهد.

۳. احتمالاً تغییرات خاص ژنتیکی که در افراد ساکن آسیا وجود دارد.

هزینه های اقتصادی

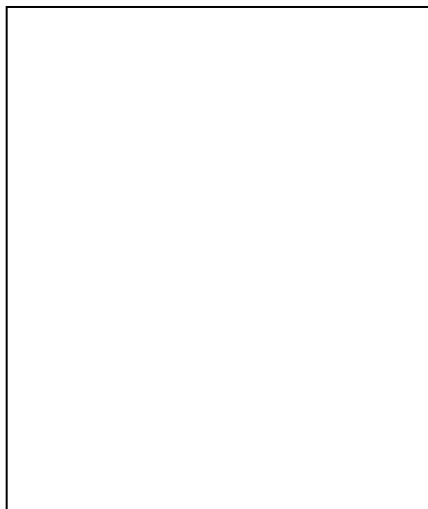
غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از برنامه های طب پیشگیری است که نسبت سود به هزینه در آن مثبت می باشد. اکثر نسبت های محاسبه شده سود به هزینه براساس بار مالی وارده بر جامعه جهت مراقبت از کودکان عقب مانده ذهنی برآورد شده اند. علیرغم این که در تمامی این مطالعات فواید غیرقابل اندازه گیری (Non-measurable)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

در سال ۱۹۷۷، دیوان محاسبات فدرال ایالات متحده آمریکای (Federal General Accounting Office) هزینه مراقبت های پزشکی و مؤسساتی

یک نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید درمان نشده را در طول عمر وی برابر با

۳۳۰/۰۰۰ دلار برآورد نموده است. بر طبق گزارش دفتر بررسی فناوری ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۸۸ به ازاء هر نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید شناسایی شده ۹۳/۰۰۰ دلار ارزش ذخیره خواهد شد و گزارش سال ۱۹۹۵ همین دفتر نشان داده است که نسبت سود به هزینه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در مقایسه با عدم انجام آن ۱۰ به ۱ می باشد. هزینه متوسط برای تعدادی از مراحل اجرایی برنامه های غربالگری در ایالات متحده با مقادیر جمع آوری نمونه برابر با ۶ دلار، انجام هر آزمون آزمایشگاهی برابر با ۱/۵ دلار و غربالگری هر نمونه بین ۴ تا ۸ دلار در نظر گرفته شده است. مقادیر مذکور برای هر برنامه غربالگری می تواند متفاوت و در برخی کشورهای در حال توسعه کمتر از هزی نه های اشاره شده باشد. نسبت سود به هزینه در برخی مطالعات دیگر در کشورهای توسعه یافته از ۱۱-۷ به ۱ مفلوت بوده است.

براساس گزارش کشور برزیل در ارتباط با برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در کشورهای در حال توسعه، حت-ی جوامعی که سوء تغذیه و بیماری های عفونی ع-ل-ع-مده



مرگ و میر هستند، هزینه غربالگری نوزادان در عمل تفاوت معنی داری با سایر هزینه های بهداشتی نداشته است و شاخص های پیشگیری از عوارض جانبی آن براحتی قابل دستیابی است. برآورد تخمین زده شده توسط معاونت غیرواگیر مرکز مدیریت بیماری ها و گروه غربلگری کم کاری مادرزادی تیروئید مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نسبت سود به هزینه در اج رای ۲۰ ساله برنامه غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان مشابه با مطالعات غربی و حدود ۷/۸ به ۱ بوده است.

جدول ۱: میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در کشورهای مختلف جهان

نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری	نام کشور	بروز بیماری
آسیا		اقیانوسیه		آفریقا		اروپا		آمریکا	
ا.م عربی	۱/۱۵۶۸	آلمان	۱/۴۰۰۰	اتیوپی	*	استرالیا	۱/۳۳۳۱	آرژانتین	۱/۴۴۰۷
رژیم اشغالگر	۱/۳۱۵۲	اتریش	۱/۴۷۲۴			استرالیا-ویکتوریا	۱/۳۵۴۱	ا.م. آمریکا	۱/۳۳۳۱
تایلند	۱/۳۰۰۰	اسپانیا	۱/۳۲۱۶			زلاندنو	۱/۴۴۹۶	برزیل	۱/۴۴۲۹
تایوان	۱/۵۷۸۸	استونی	۱/۲۳۰۰					شیلی	۱/۲۵۱۴
ترکیه	۱/۲۹۴۳	اسلوانی	۱/۶۸۷۴					کاستاریکا	۱/۱۶۰۰
چین	۱/۳۲۰۰	ایتالیا	۱/۳۱۰۰					کانادا	۱/۳۸۸۴
ژاپن	۱/۵۹۰۰	بریتانیا	۱/۳۳۹۸					کلمبیا	۱/۴۴۰۰
سنگاپور	۱/۳۰۰۰	بلژیک	۱/۳۷۵۰					کوبا	۱/۲۳۲۵
عربستان	۱/۴۰۰۰	پرتغال	۱/۳۱۳۹					مکزیک	۱/۲۴۵۸
عمان	۱/۲۲۰۰	چکسلواکی	۱/۶۰۳۷						
قبرس	۱/۲۱۰۰	دانمارک	۱/۳۷۷۷						
کره جنوبی	۱/۳۹۰۰	سوئیس	۱/۴۰۰۰						
کویت	۱/۳۴۷۶	فرانسه	۱/۴۱۳۲						
هند		فنلاند	۱/۳۹۶۹						
هنگ کنگ	۱/۳۳۰۰	لهستان	۱/۸۰۰۰						
مالزی	۱/۳۰۰۰	لیتوانی	۱/۶۴۵۰						
		مجارستان	۱/۵۴۱۰						
		نروژ	۱/۳۰۶۹						
		ویلز (UK)	۱/۳۲۷۹						
		هلند	۱/۳۷۲۳						
		یونان	۱/۳۳۱۴						

* در مطالعه‌ای که در اتیوپی انجام شد، طی برنامه غربالگری پایلوت، ۲/۶٪ کم‌کاری تیروئید گذرا دیده شد، اما هیچ موردی از کم‌کاری تیروئید پایدار تشخیص داده نشد

تذکره: مطالعات متعدد در قاره آفریقا نشان می‌دهد که در اغلب کشورها کمبود ید و کریتینیم شیوع بالایی دارد، که می‌تواند حاکی از شیوع بالای کم‌کاری مادرزادی در این قاره باشد.

اقدامات انجام شده برای حل مشکل کم‌کاری مادرزادی تیروئید عملکرد سازمان جهانی بهداشت:

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

برنامه‌های غربالگری در کشورهای مختلف می‌تواند براساس علل زیر متفاوت باشد:

- محل نمونه‌گیری (بند ناف یا پاشنه پا)؛
- زمان نمونه‌گیری (بدو تولد، ۳ تا ۵ روز بعد از تولد و یا کمی دیرتر)؛
- نوع آزمون اولیه (TSH، T4 و یا هر دو)؛
- ویژگی‌های فراخوان مثل Cut off point، دقت و حساسیت آزمون اولیه و ...

عملکرد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جمهوری

اسلامی ایران

وزارت بهداشت با حمایت مالی از پروژه های پژوهشی در چند دانشگاه علوم پزشکی، زمینه علمی لازم برای طراحی و اجرای برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را در کل کشور فراهم نمود. سپس کارشناسان اداره غدد و متابولیک، با استفاده از اطلاعات به دست آمده و با توجه به امکانات موجود در مملکت، مبادرت به طراحی پیش نویس اولیه برنامه غربالگری کم‌کاری تیروئید نمودند. پس از آن طی نشست های متعدد علمی، برنامه کشوری به تدوین نهایی رسید و به صورت پایلوت در استانهای اصفهان، بوشهر و شیراز به اجرا درآمد. در تیر ماه ۱۳۸۴، نتایج پایلوت جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در مرداد ۱۳۸۴،

برنامه کشوری مورد بازنگری قرار گرفته و در شهریور ۱۳۸۴ برای اجرا در کل کشور ابلاغ گردید.

کم کاری مادرزادی تیروئید

تعریف:

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

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

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



تقسیم‌بندی کم‌کاری مادرزادی تیروئید براساس اتیولوژی در جدول شماره ۲ آمده است.
جدول ۲: علل کم‌کاری مادرزادی تیروئید را نشان می‌دهد.

تقسیم بندی کم کاری مادرزادی تیروئید براساس اتیولوژی

- کم کاری مرکزی (هیپوفیزی)
 - موتاسیون های Pit-1
 - کمبود TSH، هورمون رشد و پرولاکتین
 - موتاسیون های Prop-1
 - کمبود TSH، هورمون رشد، پرولاکتین، LH، FSH با و یا بدون ACTH
 - کمبود TRH (Thyrotropin- releasing hormone)
 - ایزوله
 - کمبودهای چندگانه هیپوتالاموسی (مثل: کرانیو فارنژیوم)
 - عدم پاسخدهی به TRH
 - موتاسیون های گیرنده TRH
 - کمبود TSH (Thyrotropin)
 - موتاسیون های زنجیره β
 - کمبودهای چندگانه هیپوفیزی
 - عدم پاسخدهی به TSH
 - موتاسیون $GS\alpha$ (مثل: پسودو هیپوپاراتیروئیدسم نوع IA)
- کم کاری اولیه
 - اختلال در تکامل غده تیروئید
 - Aplasia
 - Ectopia (Dysgenesis)
 - اختلال در سنتز هورمون تیروئید
 - موتاسیون های آنزیم تیروئید اکسیداز (هموزیگوت- دائمی، هتروزیگوت- گذرا)
 - اختلال در نقل و انتقال ید
 - اختلال در تیروئید پراکسیداز
 - اختلال در Deiodination
 - کمبود ید (گوآتر اندمیک)
 - آنتی بادی های مادری
 - آنتی بادی های مهارکننده گیرنده TSH (TRA-ab)
 - مصرف بعضی از داروها توسط مادر باردار
 - ترکیبات ید دار، ید رادیو اکتیو، متی مازول، پروپیل تیوراسیل، آمیودارون و ...

عوامل مساعد کننده

عوامل متعددی در بروز کم کاری مادرزادی تیروئید (گذرا و دائمی) نقش دارند.

عوامل مساعد کننده کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در نوزادان

علیرغم تلاش‌های بین‌المللی در رفع این مشکل، هنوز حدود یک بیلیون نفر در جهان از کمبود ید و عوارض آن رنج می‌برند. در مناطقی که کمبود ید شدید است، کم کاری مادرزادی تیروئید آندمیک می‌باشد (کرتینیسیم آندمیک) و با عقب ماندگی ذهنی، قذکوتاه، ناشنوایی، لالی و اختلالات نورولوژیک همراه است.

کمبود ید شایع‌ترین علت کم کاری مادرزادی گذرا بوده و بر میزان بروز بیماری تأثیرگذار است به طوری که می‌تواند این میزان را تا حدود ۱ مورد در هر ۱۰ تولد افزایش دهد. نوزادان نارس نسبت به اثرات مهارکننده ازدیاد ید و ایجاد کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا حساس‌تر می‌باشند.

از طرف دیگر، ازدیاد ید نیز از علل کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا است. به طور کلی، نوزادان ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم در معرض ید زیاد قرار گیرند. مصرف موضعی بتادین (بر روی پوست یا مخاط) در نوزادان و یا مادران در دوران پری‌ناتال، استفاده از ماده حاجب، که حاوی مقادیر زیاد ید هستند، و یا استفاده از داروهای حاوی ید زیاد مانند شربت‌های اکسپکتورانت از موارد مذکور می‌باشند. عبور داروهای ضد تیروئید از جفت نیز از علل دیگر، کم کاری مادرزادی گذرای نوزادان است و می‌تواند با ایجاد گواتر در نوزاد همراه باشد.

عبور آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده تیروتروپین و مصرف گواتروژن‌ها در دوران حاملگی و پری‌ناتال نیز از علل شناخته شده در بروز کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در نوزادان هستند. در بعضی از موارد نیز علت کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در نوزادان ناشناخته باقی می‌ماند. بررسی اتیولوژی‌های بروز کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید تهران نشان داد که در نیمی از موارد کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا، ازدیاد ید وجود داشته و هیچکدام از نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید کمبود ید نداشته‌اند.

عوامل مساعد کننده کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی در نوزادان

کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی نوزادان به دو نوع اولیه (تیروئیدی) و مرکزی (هیپوفیزی، هیپوتالاموسی) دیده می شود. شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید مرکزی نادر و بین ۱ در هر ۵۰/۰۰۰ تا ۱۵۰/۰۰۰ تولد متغیر است. کم کاری مادرزادی تیروئید مرکزی در برنامه های غربالگری که از آزمون اولیه TSH استفاده می نمایند شناسایی نمی شود.

شایع ترین اتیولوژی کم کاری مادرزادی تیروئید اختلال در تکامل کامل یا نسبی غده تیروئید (Hyperplasic یا Aphasia)، یا اختلال در جایگزینی نامناسب تیروئید در دوران جنینی (Ectopic Gland) است. اتیولوژیهای دیگر می تواند شامل استفاده زن باردار از بعضی از داروها مثل داروهای ضد تیروئید، داروهای حاوی مقادیر زیاد ید و یا به علت ارثی عدم توانایی ساخت هورمون تیروئید باشند.

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

به علاوه، دیس هورمونوزنزی تیروئید که یک بیماری اتوزومال مغلوب محسوب می شود، معمولاً در جوامع سنتی که ازدواج های فامیلی بیشتر است، شیوع بالاتری دارد. پژوهش انجام شده در تهران نشان داد که بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در نوزادان ۲-۳ برابر میزان بروز آن در جهان است و بروز بالای بیماری نیز با شیوع بالای ازدواج های فامیلی ارتباط معنی داری دارد. بدین ترتیب، ازدواج های فامیلی را می توان به عنوان یکی از عوامل مساعد کننده در بروز بالاتر بیماری در کشور ایران در نظر گرفت. نقش عوامل التهابی و سایر علل دیگر در بروز دیس ژنزی و دیس هورمونوزنزی تیروئید هنوز اثبات نشده باقی مانده است.

علائم و نشانه‌های کم‌کاری مادرزادی تیروئید

کم‌کاری مادرزادی تیروئید معمولاً بیماری است کم علامت و فقط در حدود ۵٪ موارد ابتدا در روزهای اولیه پس از تولد دارای علائم و نشانگان بیماری هستند. این علائم کم و غیراختصاصی هستند و معمولاً تشخیص بالینی بیماری در روزهای اولیه زندگی بندرت داده می‌شود. بعبارت دیگر براساس یافته‌های بالینی، تنها ۱۰٪ نوزادان در ماه اول، ۳۵٪ در سه ماه اول، ۷۰٪ در طول ۱ سال و ۱۰۰٪ در طول ۳-۴ سال زندگی شناسایی می‌شوند.



علائم و نشانه‌های بالینی کم‌کاری مادرزادی تیروئید و اوایل دوران شیرخوارگی بسته به علت و شدت بیماری و مدت زمان کمبود هورمون تیروئید قبل از تولد متغیر است. (جدول ۳)

جدول ۳: علائم و نشانه‌های بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

تظاهرات بیماری در طول سه ماه اول زندگی	تظاهرات بیماری در طول اولین ماه زندگی	تظاهرات بیماری در ابتدای دوران نوزادی
<ul style="list-style-type: none"> * فتق نافی * بیوست * پوست خشک و sallow * بزرگی زبان * میکزدم ژنرالیزه * گریه خشن * سوفل قلبی و کاردیومگالی * پلورال افیوژن بدون علامت * کم خونی ماکروسیتیک * رشد جسمی کم 	<ul style="list-style-type: none"> * سیانوز محیطی و mottling انتهاها * ادم در دستگاه تناسلی خارجی * دیسترس تنفسی * وزن نگرفتن و مک‌زدن ضعیف * بیوست * اتساع شکمی * ضربان قلب کند * کاهش فعالیت * خواب آلودگی * اختلال تنفسی ناشی از بزرگ بودن زبان 	<ul style="list-style-type: none"> * زردی طول کشنده * ادم (خیز) در صورت و بدن * مدت حاملگی بیش از ۴۲ هفته * وزن زمان تولد بیش از ۴ کیلوگرم * کم اشتها بی و شیرخوردن ناکافی * هیپوترمی (اغلب زیر ۳۵ درجه) * کم تحرکی و حرکات آهسته * اتساع شکمی * بیوست * فوتتانل خلفی بزرگ (بیش از ۵ mm) * آپنه و تنفس صدادار

نکته: معمولاً در کم کاری مادرزادی تیروئید اولیه هیپربیلیروبینمی غیبرکنزوگه و در کم کاری مادرزادی تیروئید ثانویه، ثالثیه هیپربیلیروبینمی کنزوگه و غیرکنزوگه دیده می شود. در موارد شدید در سنین بالاتر، دهان شیرخوار بدلیل بزرگی زبان باز می ماند. چشمها بیش از حد طبیعی فاصله دارند و صورت پف آلوده است. دندانها دیرتر از زمان معمول پدیدار شده، گردن کوتاه و کلفت، دستها پهن و انگشتان کوتاه هستند. پوست خشک و پوسته پوسته و با تعریق کم است. پوست بدن زرد رنگ اما اسکلرا سفید باقی می ماند. موها خشک، شکننده و کم پشت هستند و پیشانی کوتاه و چین خورده است.

به طور کلی، رشد و تکامل در شیرخواران مبتلا به کم کاری تیروئید کند بوده، صدا خشن و قدرت یادگیری کلمات و سخن گفتن در آنها کم است. درجه عقب افتادگی ذهنی و جسمی با افزایش سن بیشتر می شود. به علاوه، تکامل جنسی می تواند دیر و یا هرگز اتفاق نیفتد. عضلات در کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید هیپوتون است، اما در موارد نادری نیز، عضلات دچار پسود و هیپرتروفی می شوند. در این موارد شیرخواران ظاهر ورزشکاری دارند بخصوص در عضلات ساق پاها. علت این پدیده (پسود و هیپرتروفی) ناشناخته بوده و با درمان جایگزینی، تغییرات عضلات به حالت طبیعی بر می گردد.

شدت بیماری در نوزادانی که در دوران جنینی کم کاری مادرزادی تیروئید طولانی داشته اند بیشتر است. به طور مثال، در نوزاداری که آتیروئیدی و یا نقص کامل سنتز هورمون دارند و یا در مواقعی که جنین در طول دوران حاملگی تحت تأثیر آنتی بادی های بلوک کننده گیرنده TSH با تی-تر بالا قرار دارد، چنین نوزادانی هیپوترمی، poor feeding، برادی کاردی و زردی را نشان می دهند. اکثر آنها فونتانل خلفی بزرگ و بسیاری از آنها فتق نافی دارند. در این نوزادان پس از انجام آزمایشات لازم، نباید وقت را از دست داده و درمان باید به طور سریع شروع شود.

ولی اکثر نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید، قبل از مرخص شدن از زایشگاه، علائم و نشانه های بسیار کم دارند و یا حتی فاقد علامت هستند و فقط توسط آزمایشات غربالگری قابل شناسایی هستند و علائم بالینی در آنها معمولاً تا سن ۳-۲ ماهگی ظاهر نمی گردد.

بندرت نوزادی با دیس ژنزی تیروئید عملکرد نرمال تیروئید را نشان می‌دهد و در غربالگری شناسایی نشده و تیروئید در دوران کودکی به صورت توده بدون علامت در ناحیه زیر فکی، قسمت خارجی گردن یا در ناحیه Foramen Cecum زبان ظاهر می‌گردد. شناسایی بزرگی تیروئید در اولین معاینه فیزیکی بسیار با اهمیت است زیرا اطلاعات بدست آمده از آن در تعیین علت کم‌کاری مادرزادی تیروئید مؤثر است. حدود غده تیروئید یک شیرخوار زمانی که گردن وی در حالت Extended باشد براحتی قابل لمس است. اگر هیچگونه بافت تیروئیدی لمس نگردد باید وجود غده تیروئید نابجا (اکتوپیک)، با استفاده از روش‌های تصویربرداری چون سونوگرافی و اسکن، مورد بررسی قرار گیرد.

ید و نقش آن در بیماری کم‌کاری مادرزادی تیروئید

ید یک Trace Element است که در بدن انسان به میزان ۱۵ mg تا ۲۰mg وجود دارد ($10^{-3} \times 0.2\%$ وزن بدن). تنها نقش مشخص شده ید در سنتز هورمون‌های تیروئید می‌باشد. در نتیجه، کمبود ید می‌تواند تولید هورمون‌های تیروئید را تحت تأثیر قرار دهد. میزان مجاز روزانه ید در رژیم غذایی طبق توصیه خورد غذا و تغذیه انجمن تحقیقات ملی آمریکا برای شیرخواران ۶ - ۱۲ ماهه $50 \mu\text{g/d}$ و تا سن ۶ ماهه $40 \mu\text{g/d}$ می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مقدار مجاز روزانه توصیه شده رژیم غذایی برای شیرخواران با سن کمتر از یک سال در مناطق با دریافت ید نزدیک به مرز کفایت (Marginally Low) باید تا $90 \mu\text{g/d}$ افزایش یابد.

طیف بیماری‌های ناشی از کمبود ید در نوزادان به شکل گواتر و کم‌کاری تیروئید به اشکال آشکار یا تحت بالینی است و زمانی که کمبود ید شدید باشد گواتر آندمیک و کرتینیسم رخ می‌دهد. مهم‌ترین عوارض کمبود ید صدمه جبران ناپذیر مغزی و عقب ماندگی ذهنی است که نتیجه کمبود ید و نارسایی تیروئید در دوران جنینی و اوایل دوران بعد از تولد است. هورمون‌های تیروئید نقش عمده‌ای را در رشد و تکامل تمام اعضای بدن به خصوص سیستم عصبی مرکزی هر فرد به عهده دارند. این نقش از هفته یازدهم دوران جنینی آغاز شده و تا آخر دوران رشد و بلوغ جسمی، فیزیکی و روانی فرد ادامه می‌یابد. در دوران جنینی، اگر غده تیروئید بنا به هر علتی تشکیل نگردد مقدار اندکی هورمون T4 از مادر به جنین منتقل می‌شود

که ممکن است برای رشد طولی و جسمی و نیز رشد سلولهای عصبی جنین تا حدودی کفایت نماید. در دوران بعد از تولد در صورت ادامه وضعیت فوق و عدم درمان به موقع و سریع، فقدان یا کمبود هورمون تیروئید تأثیر شدیدی بر رشد سلولهای عصبی و سیناپس های ما بین سلولهای عصبی می گذارد. شناخت و درمان به موقع نوزادان مبتلا در هفته های اول زندگی مانع بروز عقب ماندگی ذهنی و یا سایر صدمات به سیستم اعصاب مرکزی می گردد (ب) طور مثال عصب شنوا (ص) می گردد. در جنین انسان، بلوغ عملکرد تیروئید در تمامی طول دوران حاملگی رخ می دهد و در دوران نوزادی ادامه می یابد.

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

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

در اوایل زندگی جنینی، غده تیروئید اگر چه قادر به تشکیل هورمون ها است، ولی نقش مهمی را در رشد و نمو جنین ایفا نمی کند. با نزدیک شدن به انتهای دوران داخل رحمی و در دوران نوزادی، نقش هورمون تیروئید برای رشد و نمو سیستم اسکلتی و عصبی ضروری می گردد. کمبود هورمون تیروئید در دوران داخل رحمی باعث تأخیر در بلوغ استخوانی می شود. اگر نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید در هفته های اول زندگی درمان نگردد به عقب ماندگی ذهنی منتهی خواهد شد. همان طور که قبلاً توضیح داده شده است، کم کاری تیروئید در نوزادان، در اثر نقص

در تولید هورمون تیروئید یا نقص در فعالیت و عملکرد گیرنده هورمون تیروئید ایجاد می شود و برای مواردی از کم کاری تیروئید بکار می رود که قبل از و یا در زمان تولد وجود داشته باشند . کم کاری مادرزادی تیروئید ممکن است به دو گروه داخلی و گذرا تقسیم گردد. شایع ترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید در جهان کمبود ید است، که می تواند با ید رسانی رفع گردد. خوشبختانه، براساس گزارش دفتر مدیریتانه شرقی سازمان جهانی بهداشت ، ایران کشور عاری از کمبود ید اعلام شده است. در نواحی با ید کافی، دیس ژنزی تیروئید شایع ترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید است. به عبارتی دیگر دیس ژنزی تیروئید شایع ترین عامل اتیولوژیک در نوزادان با کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی است. شیوع انواع کم کاری مادرزادی تیروئید، براساس اتیولوژی در جدول ۴ آمده است.

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

علت	شیوع	درصد از کل
دیس ژنزی تیروئید	۱:۴۰۰۰	٪۷۵
دیس هورمونوزنز	۱: ۳۰/۰۰۰	٪۱۰
کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا	۱: ۴۰/۰۰۰	٪۱۰
کم کاری مادرزادی تیروئید هیپوتالامیک - هیپوفیزی	۱:۱۰۰/۰۰۰	٪۵

اتیولوژی و پاتوژنز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید:

دیس ژنزی تیروئید

اتیولوژی دیس ژنزی تیروئید به درستی شناخته نشده است. اصطلاح دیس ژنزی تیروئید برای مواردی از کم کاری مادرزادی تیروئید بکار می رود که به هر علتی رشد و نمو غده تیروئید دچار اختلال باشد. این موارد عبارتند از : عدم تشکیل غده (آژنزی) تیروئید یا موارد با تیروئید هیپوپلاستیک، که می تواند با یا بدون اکتوپی تیروئید باشد. گرچه اغلب موارد دیس ژنزی تیروئید به صورت اسپورادیک شناسایی شده اند، ولی در حدود ۲٪ موارد فامیلیال بوده اند. شیوع بالاتر دیس ژنزی تیروئید در نژاد Hispanics و شیوع پایین تر آن در نژاد

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

دیس هورمونوزنزی تیروئید

با پیشرفت اخیر علم ژنتیک، آگاهی بشر نسبت به اختلالات ژنتیکی در زمینه سنتز هورمون‌های تیروئیدی افزایش چشمگیری داشته است. بیماری‌های این دسته از اختلالات تیروئید که به دیس هورمونوزنزی تیروئید معروف هستند، در جریان غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید با شناسایی تیروئید بجا با اندازه نرمال یا بزرگ از انواع دیس ژنتیک تمیز داده می‌شوند. اکثریت بیماری‌های این دسته از انواع کم کاری مادرزادی تیروئید از نوع اتوزومال مغلوب می‌باشند و جهش‌های هوموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب (Compound Heterozygous) متعددی در ژن‌های مربوط به سمپورتر سدیم - ید (Sodium-Iodide Symporter)، پراکسیداز تیروئید و تیروگلوبولین شناسایی شده که با اختلال در بدام انداختن ید، ارگانیفیکاسیون ید و سنتز و ذخیره نمودن تیروگلوبولین همراه بوده است. جهش در ژن Pendrin و THOX-2 نیز با مواردی از اختلالات بیوسنتز هورمون تیروئید همراه بوده است. نوزادان مبتلا به نقص مادرزادی متابولیسم تیروئید حدود ۱۰٪ نوزادان

با کم کاری مادرزادی تیروئید غیراندمیک را شامل می شوند. نقص‌ها (Defects) در این بیماران شامل موارد ذیل هستند:

کاهش پاسخ‌دهی تیروئید به TSH¹

کاهش به دام انداختن ید توسط تیروئید²

نقص در ارگانیفیکاسیون ید به دام افتاده³

کاهش ظرفیت "یدوتیروزین‌های Deiodinating"

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

1) Decreased TSH responsiveness (TSH Unresponsiveness)

2) Decreased thyroid iodide trapping

3) Defective organification of trapped iodide

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

(۱) کاهش و یا عدم پاسخ‌دهی به TSH

(TSH Unresponsiveness)

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

(۲) عدم توانایی در تغلیظ ید

(Failure to Concentrate Iodide)

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

۳) نقص در سیستم پراکسیداز (نقص در ارگانیفیکاسیون)

این نقص شایع ترین علت اختلال در سنتز T4 است. پس از اینکه ید توسط تیروئید به دام افتاد به سرعت اکسیده می شود. تا به حال حدود ۲۰۰ بیمار با نقص در ارگانیفیکاسیون ید گزارش شده اند. اختلالات شامل کم بودن مقدار پراکسیداز تیروئید (TPO)، پراکسیداز غیرطبیعی با نقص در عملکرد آن و یا کمبود در تولید پراکسید هیدروژن بوده است. پراکسیداز تیروئید گلیکوپروتئینی است که در غشاء آپیکال سلول های فولیکولار تیروئید وجود دارد. ژن آن بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد و دارای ۱۷ اکزون می باشد که پروتئین ۹۳۳ آمینو اسیدی را کانس می کنند. نقص های گزارش شده شامل موتاسیون های missense، موتاسیون های frameshift، دوپلیکاسیون در base-pairs و جایگزینی یک نوکلئوتید می باشد. موتاسیون در اکزون های ۸، ۹ و ۱۰ به تولید پروتئین های غیرفونکسیونل منجر می شود.

۴) نقص در سنتز تیروگلوبولین (Tg)

تیروگلوبولین ماده ضروری در ارگانیفیکاسیون است، بیشترین جزء پروتئینی کلوئید تیروئید را تشکیل می دهد و گلیکوپروتئین ید داری است که وزن مولکولی تقریبی ۶۵۰/۰۰۰ دالتون دارد. ژن تیروگلوبولین بر روی کروموزوم ۸ قرار دارد. نقص های ژنتیکی می توانند به کمبود

تیروگلوبولین یا ناهنجاری های ساختمانی / عملکردی پروتئین منجر شوند. میزان بروز نقص در سنتز تیروگلوبولین حدود ۱ در هر ۸۰/۰۰۰ تا ۱۰۰/۰۰۰ تولد است. معمولاً در هنگام تولد گواتر و کم کاری تیروئید وجود دارد ولی اختلالات خفیف تر بیماری در سنین بالاتر ظاهر خواهد شد.

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

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

۶) نقص در سنتز T4

نقص در سنتز T4 نیز با شدت های مختلف بروز می کند. در شرایط نقص شدید هورمون تیروئید، علائم کم کاری معمولاً در هفته اول بروز می کند اما در موارد خفیف تر، بروز علائم می تواند تا ماهها و حتی سالها طول بکشد. تقریباً همیشه گواتر وجود دارد و این اختلال در حدود ۱/۳ تا ۱/۵ تولد زنده است. این اختلال به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می یابد.

۷) دریافت ید رادیواکتیو

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

تذکرات مهم:

۱. قبل از مصرف ید رادیواکتیو در زنان در سنین باروری (بدون توجه به روش جلوگیری از بارداری)، باید تست معتبر بارداری انجام و منفی بودن آن تأیید گردد.
۲. مصرف ید رادیواکتیو در زنان در دوران شیردهی نیز ممنوع است، زیرا می تواند از طریق شیر انتقال یابد.

مقاومت به هورمون تیروئید (Thyroid Hormone Resistance)

بیمارانی وجود دارند که مقاومت به هر دو نوع اگزوزن و آندوژن T_3 و T_4 دارند. اغلب مبتلایان گواتر و غلظت سرمی بالای $Free\ T_3$ و $Free\ T_4$ و T_3 و T_4 دارند و غلظت سرمی TSH طبیعی و یا افزایش یافته است. این تابلو می تواند موجب اشتباه در تشخیص بیماری با پرکاری تیروئید شود، در صورتی که مبتلایان می توانند از نظر بالینی Euthyroid باشند. یافتن علائم کم کاری تیروئید در مبتلایان مستلزم دقت کافی است. در این بیماران باید به وجود عقب افتادگی خفیف ذهنی و اختلال در رشد قدی و جسمی توجه داشت. شانس ابتلا به بیش فعالی در این کودکان بالاست.

شیوع دقیق این بیماری هنوز مشخص نیست ولی تا به حال بیش از ۷۰۰ بیمار گزارش شده است. چنین نوزادی ممکن است در برنامه های غربالگری که از TSH به عنوان آزمون اولیه استفاده می کنند، شناسایی گردند. سطح TSH به طور خفیف تا متوسطی افزایش یافته است ولی در برنامه های با آزمون اولیه T_4 بدلیل سطح نرمال یا افزایش یافته تیروکسین این بیماری قابل شناسایی نیست. اطلاعات ابتدایی از برنامه های غربالگری منطقه ای شیوع ۱ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نوزاد را پیشنهاد می کنند. این بیماری دارای ۳ فنوتیپ می باشد:

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

در تمامی انواع فامیلیال (به غیر از یک مورد)، انتقال وراثتی از نوع اتوزوم مال غالب بوده است. در ۱۵-۲۰ درصد موارد بیماری به صورت اسپورادیک تظاهر می نماید. گیرنده هورمون تیروئید (TR) به عنوان فاکتورهای DNA transactivating جهت تحریک یا مهار ژن های

پاسخ دهنده عمل می‌نمایند. دو ژن که پروتئین‌های TR را کد می‌نمایند شرح داده شده‌اند: ژن آلفا (α) بر روی کروموزوم ۱۷ و ژن بتا (β) بر روی کروموزوم ۳. حداقل دو گیرنده TR β (TR β_1 و TR β_2) و سه گیرنده TR α (Tra α_1 ، Tra α_2 -v1 و Tra α_2 -v2) وجود دارند. مطالعات در تمامی بیماران، اختلالات، ژن TR β_1 بر روی کروموزوم ۳ را نشان می‌دهد. تا به حال بیش از ۷۰ رقص ژنی مشخص شده است. در بعضی از مبتلایان، هیپوتیروئیدسم وجود دارد که نیازمند درمان جایگزینی با لووتیروکسین هستند.

کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در نوزادان

کم کاری تیروئید گذرا عبارت است از علائم تشخیصی کم کاری مادرزادی تیروئید در زمان تولد که به طور خود بخود و کامل در عرض چند هفته یا ماه از بین می‌رود در این موارد غلظت سرمی T4 پایین و میزان TSH افزایش یافته است. تشخیص گذرا یا دائمی بودن کم کاری مادرزادی تیروئید و در واقع تشخیص نهایی در هر نوزاد نیاز به پیگیری جدی و مستمر دارد. شایع‌ترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در جهان کمبود ید گزارش شده است. حتی در مناطق با گواتر غیرآندمیک، این میزان به طور قابل ملاحظه ای متغیر است و بستگی به تعریف آن، روش غربالگری و سن نوزاد در زمان غربالگری دارد. بیماری گذرای عملکرد و تنظیم تیروئید در دوران نوزادی می‌تواند به صورت کم کاری مادرزادی تیروئید اولیه گذرا، هیپرتیروئیدیسمی گذرا، هیپوتیروکسینمی گذرا و سندرم کمبود T3 باشد.

کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در نوزادان ۵ تا ۱۰٪ موارد کم کاری مادرزادی تیروئید را شامل می‌شود. این قبیل نوزادان مقادیر کم یا نرمال تیروکسین را همراه با مقادیر متفاوتی از TSH افزایش یافته نشان می‌دهند. شایع‌ترین علل کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در آمریکای شمالی عوامل گواتروژن و آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH با منشأ مادری است.

آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید که ایمونوگلوبولین‌های مهارکننده تیروئید نیز نامیده می‌شوند می‌توانند موجب کم کاری تیروئید شوند. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید از طریق جفت به جنین منتقل شده و از باند شدن TSH به گیرنده اش جلوگیری می‌کند. شیوع این عارضه ۱/۵۰/۰۰۰ تا ۱/۱۰۰/۰۰۰ است.

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

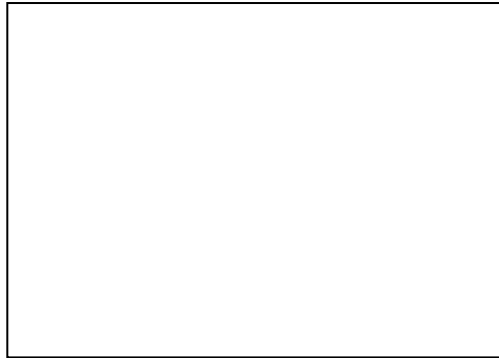
از دیادید و داروهای ضد تیروئید از علل دیگر می باشند. وجود گواتر در نوزادان مدرک مثبتی بر له کم کاری مادرزادی تیروئید گذرای ناشی از دیادید و گواتروژن ها است. دوره بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا به علت داروها (۱ تا ۲ هفته) کوتاهتر از کم کاری مادرزادی تیروئید به علت آنتی بادی های بلوک کننده با منشاء مادری (۱ تا ۴ ماه) است.

اگر کم کاری مادرزادی تیروئید بیش از ۲ هفته طول بکشد، درمان ضرورت دارد.

عدم درمان کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در اوایل زندگی می تواند منجر به کاهش ظرفیت هوشی در بچه ها گردد.

نوزادان نارس شانس بیشتری برای بروز کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH دارند. فعالیت تیروئید در نوزادان نارس در مقایسه با نوزادان ترم، از نظر کیفی مشابه و از نظر کمی متفاوت است. افزایش سریع TSH، که بعد از تولد اتفاق می افتد، در نوزادان نارس کمتر است. بسیاری از نوزادان نارس توام با دیسترس تنفسی، اغلب کاهش غلظت T4 را در هفته اول زندگی تجربه می کنند. اما غلظت T4 در حد طبیعی باقی می ماند. غلظت T4 بتدریج افزایش یافته و در حدود ۶ هفتگی به میزان طبیعی می رسد. نوزادان نارس با سن کمتر از ۲۸

هفته، اغلب اختلالاتی در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و تیروئید و همج‌نین کاهش در دریافت هورمونهای مادری دارند. در نتیجه بعضی از صاحب نظران، درمان جایگزینی با لووتیروکسین را در این نوزادان توصیه می‌کنند.



اصول غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید :

در حال حاضر، روش عملی در اجرای وسیع برنامه های غربالگری استفاده از نمونه‌های خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر است که نسبت به نمونه های سرمی آسان‌تر، عملی‌تر و ارزان‌تر است. همچنین، نیمه عمر آنالیت بویژه در دمای اتاق (Room Temperature) بر روی کاغذ فیلتر طولانی‌تر از نمونه سرمی می‌باشد.

به طور کلی، دو آزمون TSH و T4 بر روی کاغذ فیلتر برای غربالگری این بیماری استفاده می‌شود. حساسیت هر دو آزمون در شناسایی کم‌کاری مادرزادی تیروئید برابر است، ولی برخی معتقدند که حساسیت آزمون اولیه TSH بالاتر است. به علاوه غلظت TSH مدت زمان طولانی‌تری نسبت به T4 بر روی کاغذ فیلتر ثابت می‌ماند. به همین دلایل اندازه‌گیری TSH، به عنوان آزمون اولیه غربالگری در این برنامه برگزیده شد.

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

۱. T4 به عنوان آزمون اولیه غربالگری :

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

۲. TSH عنوان آزمون اولیه غربالگری :

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

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

۳. انجام توام TSH و T4 به عنوان آزمون های اولیه:

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

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

نمونه گیری:

یکی از عوامل مهم در موفقیت برنامه غربالگری، نمونه گیری درست و دقیق است. در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران، نمونه گیری از پاشنه پا در روزهای ۳ تا ۵ بعد از تولد بر کاغذ فیلتر مخصوص و مورد تأیید وزارت بهداشت انجام می شود. نمونه های تهیه شده

در دمای اتاق خشک شده (نباید با حرارت خشک شوند)، سپس در پاکت مخصوص گذاشته شده و با پست پیشتاز و یا روشی دیگر (بر اساس برنامه عملیاتی استان) به آزمایشگاه غربالگری استان ارسال می‌گردد. نمونه‌ها نباید در محل مرطوب قرار داده شده و یا با مواد دیگر آلوده شوند. نمونه‌های مخدوش شده، آلوده، تا شده و ... غیر قابل استفاده بوده و باید از نوزاد مجدداً نمونه‌گیری به عمل آید.

نمونه‌ها باید با دقت فراوان و بر اساس دستورالعمل نمونه‌گیری تهیه شوند تا احتمال خطا کاهش یابد.

Cut-Off Point

براساس نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در کشور و حساسیت و ویژگی های کیت های موجود، ارزیابی و روش برخورد با غلظت های متفاوت TSH به عنوان آزمون غربالگری در سنین مختلف نوزاد در زمان اولین نمونه‌گیری از پاشنه پا در جدول ۵ آمده است.

جدول ۵: ارزیابی و روش برخورد با غلظت‌های متفاوت TSH به عنوان آزمون غربالگری

سن نوزاد در هنگام اولین نمونه‌گیری	غلظت TSH mu/L	روش برخورد
۳-۷ روز تولد	<۵	طبیعی تلقی شود.
	۵ - ۹/۹	در سن ۴ هفتگی، آزمایش های سرمی T4، T3Rup و TSH انجام شده و براساس نتایج نوزاد سالم یا بیمار شناخته شود

<p>در سن ۳-۲ هفتگی نوزاد، نمونه وریدی برای تعیین غلظت T4، T3Rup و TSH اخذ شده و پس از دریافت جواب آزمایش ها، در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان براساس دستورالعمل شروع شود.</p>	<p>۱۰ - ۱۹/۹</p>	
<p>اخذ نمونه وریدی برای تعیین غلظت T4، T3Rup و TSH و <u>شروع درمان</u> براساس دستورالعمل</p> <p>* پس از دریافت پاسخ آزمایشات:</p> <p>- در صورت بیمار بودن نوزاد، درمان براساس دستورالعمل ادامه می یابد</p> <p>- در صورت سالم بودن نوزاد، درمان قطع می گردد</p>	<p>> ۲۰</p>	
<p>نمونه وریدی برای تعیین غلظت T4، TSH و T3Rup اخذ شده و پس از دریافت نتایج براساس دستورالعمل اقدام شود</p>	<p>≥ ۴</p>	<p>۸ روز تا ۴ ماه و ۲۹ روزگی</p>

* **تذکر مهم:** در نوزادانی که براساس دستورالعمل نیاز به نمونه گیری مجدد از پاشنه پا دارند، نتایج نوبت دوم غربالگری مورد ارزیابی قرار گرفته و براساس جدول بالا اقدام می شود.

معیارهای تشخیصی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید

اکثر مؤلفین معتقدند که علائم و نشانه های بالینی تقریباً همگی غیر قابل اعتماد هستند و نقش بسیار اندکی در بیماریابی دارند و به طور کلی، تنها ۱۰٪ نوزادان مبتلا در عرض یک ماه، ۳۵٪ در عرض ۳ ماه، ۷۰٪ در عرض یک سال و ۱۰۰٪ آن ها بین ۳ تا ۴ سال براساس علائم بالینی شناسایی می گردند.

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

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

۱. موارد با علائم بالینی مشکوک

۲. موارد بدون علائم بالینی مشکوک توسط غربالگری

در مورد اول در اسرع وقت آزمایشات کامل عملکرد تیروئید و تصویر برداری‌های تیروئید (در صورت امکان) انجام شود. در مورد دوم نتایج آزمایشات غربالگری غیرطبیعی موارد ابتلا را مشخص می کند. بدلیل اینکه ضریب هوشی نوزادان کم کاری مادرزادی تیروئید درمان شده قبل از دوران غربالگری سیستمیک بسیار پایین بوده است، روش شناسایی و درمان به موقع بیماری راهی به جزء اجرای برنامه غربالگری کم کاری تیروئید در نوزادان ندارد.

نوزادان با مقادیر TSH بالاتر از حد نصاب فراخوان می شوند. این فراخوان به صورت فوری و از طریق سیستم گزارش تلفنی شبکه بهداشت انجام خواهد شد. در بعضی از موارد (در شهرها) علاوه بر این، مستقیماً با خانواده نوزاد با آزمایش غربالگری مشکوک، تماس گرفته می شود. نوزاد مشکوک (با تست اولیه بیش از حد نصاب) در اسرع وقت به آزمایشگاه منتخب برنامه در شهرستان مراجعه و مورد آزمایش های T_4 , TSH, T3RU قرار می گیرد.

استفاده کوتاه مدت قرص لووتیروکسین در این نوزادان عارضه خاصی ایجاد نمی کند.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید از طریق اندازه گیری غلظت های سرمی TSH و T_4 داده می شود. در دوران نوزادی (هفته ۱ تا ۴)، مقادیر TSH و T_4 به ترتیب کمتر از $6/5 \mu\text{g/dl}$ و بیشتر از 10 mU/L پیشنهاد کننده ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است.

در نوزادان با تشخیص قطعی کم کاری مادرزادی تیروئید، ۹۰٪ دارای مقادیر TSH بیش از 50 mU/L و ۷۵٪ دارای مقادیر T_4 کمتر از $6/5 \mu\text{g/dl}$ هستند. ۲۰٪ نوزادان با کم کاری مادرزادی تیروئید، مقادیر T_4 بین $13 - 6/5 \mu\text{g/dl}$ و معمولاً همراه با مقادیر افزایش یافته TSH (بیش از 30 mU/L) هستند. تعداد کمی از نوزادان مقادیر سرمی T_4 در محدوده

پایین نرمال ($13 - 6/5 \mu\text{g/dl}$) را به همراه مقادیر افزایش یافته TSH در حد متوسط ($10 - 30 \text{ mU/L}$) نشان می‌دهند.

اندازه‌گیری غلظت T3 ارزش عملی محدودی در تشخیص کم‌کاری تیروئید در نوزادان دارد. مقادیر نرمال تعدادی از پارامترهای عملکرد تیروئید در جدول ۶ آورده شده است.

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

محدوده طبیعی	آزمون
$6/5 - 16/3 \mu\text{g/dl}$	T4
$100 - 300 \text{ ng/dl}$	T3
$0/9 - 2/2 \text{ ng/dl}$	Free T4
$1/7 - 9/9 \text{ mU/L}$	TSH
$1 - 4/5 \text{ mg/dl}$	TBG
$10 - 250 \text{ ng/mL}$	Tg

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

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

* در برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، نوزادان دو قلو و یا چند قلو نیازمند توجه بیشتری هستند. زیرا ممکن است یکی از قل‌ها کم‌کاری داشته باشد اما در اثر تداخل خون این جنین با جنین سالم، نتیجه غربالگری اولیه مثبت دیده نشود و غلظت‌های TSH و T4 در

محدوده طبیعی گزارش شوند. به همین دلیل نوزادان دو و یا چند قلو علاوه بر غربالگری در روز ۳ تا ۵ تولد ممکن است در هفته دوم تولد نیز نیاز به غربالگری مجدد داشته باشند.

* در نوزادان با وزن کمتر از ۲۰۰۰ گرم (Low Birth Weight) و ماکروزومی (وزن تولد بیش از ۴۵۰۰ گرم) شانس بروز کم کاری مادرزادی بیش از نوزادان با وزن طبیعی است. این نوزادان نیز باید پس از یک هفته مجدداً از طریق پاشنه پا غربالگری شوند.

در ۶۰٪ نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدسم، عقب افتادگی رشد استخوانی دیده می شود. استفاده از روش های تصویربرداری رادیوایزوتوپ و سونوگرافیک از تیروئید، رادیولوژیک از زانو، اندازه گیری تیروگلوبولین و آنتی بادی های ضد گیرنده تیروتروپین سرم و ید ادرار تنها در ارزیابی اتیولوژی کم کاری مادرزادی تیروئید کمک کننده خواهند بود. در صورت عدم وجود اسکن با I 125، می توان از TC 99 استفاده کرد.

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

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

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

اهداف درمانی

هورمون تیروئید در نمو اولیه و عملکرد مغز نقش اساسی دارد. هورمون تیروئید در تمام مراحل نمو مغزی تأثیر اساسی دارد. بسیاری از فرایندهای نمو مغزی در دوران پس از تولد ادامه دارند و به طور کلی برای بدست آمدن ضریب هوشی نرمال مقادیر کافی از هورمون تیروئید تا ۳ سالگی مورد نیاز است. یافته های مذکور بیانگر این موضوع هستند که کمبود هورمون تیروئید

در دوران پس از تولد با اختلالاتی در عملکرد مغزی مثل ارتباطات و انتقال نورونی همراه می‌باشند. دلیل نقش هورمون تیروئید در نمو مغزی در دوران ابتدایی پس از تولد، هر چه مدت زمان کمبود ید طولانی‌تر باشد، صدمه مغزی شدیدتر و وسیع‌تر خواهد بود. رشد و نمو فیزیکی نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید معمولاً با درمان زود هنگام و کافی، طبیعی خواهد شد و نوزادان با تأخیر بلوغ استخوانی در زمان تشخیص بیماری در بدو تولد، در ۱ تا ۲ سالگی سن استخوانی طبیعی خواهند داشت. میزان ضریب هوشی و نمو مغزی و حرکتی نیز در اکثر نوزادان با کم کاری تیروئید درمان شده، طبیعی خواهد شد. اما در گروه کوچکی از نوزادان بیمار که سطح سرمی خیلی پایین تیروکسین با تأخیر سن استخوانی در زمان تولد داشته اند، سطوح ضریب هوشی در حد پایین نرمال (Low Normal) و یا حتی کمتر از نرمال مشاهده می‌شود. چنین نتایجی بیشتر در برنامه‌های غربالگری که از دوزهای نسبتاً کم لووتیروکسین در درمان جایگزینی استفاده می‌کنند یا در آنها درمان با تأخیر شروع شده، مشاهده می‌شود. چنین کاهش، حدوداً ۵ امتیاز به ازا تأخیر یا عدم درمان در هر ماه خواهد بود. بدین ترتیب، شروع درمان سریع از بروز صدمات مغزی در نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید جلوگیری می‌کند. شروع درمان تا حدود دو هفته پس از تولد ایده آل می‌باشد. اما مطالعات نشان داده‌اند که اگر درمان قبل از پایان سن ۴ هفته پس از تولد (روز ۲۸ تولد) شروع شود، ضریب هوشی طبیعی خواهد بود.

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

قرص لووتیروکسین درمان انتخابی در درمان کم کاری مادرزادی تیروئید است. فقط باید از فرم قرص لووتیروکسین استفاده کرد. بقیه اشکال دارویی لووتیروکسین توسط FDA تأیید نشده و توصیه نمی‌شود. اکثر هورمون تیروئید سلول‌های مغز از تبدیل موضعی T4 به T3 حاصل می‌شود. تقریباً ۷۰٪ از T3 در کورتکس مغز از Monodeiodination موضعی T4 بدست می‌آید.

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

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

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

دوز پیشنهادی برای شروع درمان با قرص لووتیروکسین $10 - 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ است. به بیانی دیگر برای نوزاد ترم با وزن بین $3 - 4/5$ کیلوگرم، دوز شروع 50 میکروگرم (نصف قرص) در روز مناسب است. البته بهتر است در نوزادانی که غلظت خیلی کم T4 (کمتر یا مساوی $5 \mu\text{g}/\text{dl}$) سر می دارند، از دوز $50 \mu\text{g}/\text{day}$ شروع کرد.

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

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

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

سن	دوزاژ L-T4 (µg/d)	دوزاژ L-T4 (µg/kg/d)
۰ - ۶ ماه	۳۷ - ۵۰ معادل (۱/۲ تا ۱/۳ قرص)	۱۰ - ۱۵
۶ - ۱۲ ماه	۵۰ - ۷۵ معادل (۳/۴ تا ۱/۲ قرص)	۶ - ۸
۱ - ۵ سال	۷۵ - ۱۰۰ معادل (۱ - ۳/۴ قرص)	۵ - ۶

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

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

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

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

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

پیگیری:

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

به علاوه، مطالعات نشان داده است که مبتلایان به کم کاری مادرزادی تیروئید شانس بیشتری (۱۰٪ در مقابل ۳٪) برای بروز آنومالی‌های مادرزادی بخصوص مشکلات قلبی - عروقی دارند. توجه به این مسئله در این نوزادان اهمیت بسزایی دارد. در حدود ۲۰٪ از نوزادان مبتلا به

کم کاری مادرزادی تیروئید کاهش شنوایی نیز دیده می شود، که ارزیابی شنوایی و تشخیص مشکلات شنوایی، می تواند باعث ارتقاء کیفیت زندگی در این موارد باشد.

دستورالعمل پیشنهادی انجام آزمایش های هورمونی تیروئید و ویزیت نوزاد مبتلا به بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران به شرح زیر است :

- ۲ و ۴ هفته بعد از شروع درمان با قرص لووتیروکسین
- هر ۱ ماه در طول ۶ ماه اول زندگی
- هر ۲ ماه بین سنین ۶ و ۳۶ ماهگی
- هر ۶ ماه بعد از ۳۶ ماهگی (در صورت ابتلا کودک به کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی)

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

درمان بیش از حد می تواند علائم پاتولوژیکی چون تاکی کاردی، عصبی بودن بیش از حد، اختلال در خواب و سایر یافته هایی که پیشنهاد کننده تیروتوکسیکوز هستند ، را بوجود آورد . دوزهای بیش از حد در مدت زمان طولانی ممکن است باعث، **Craniosynostosis**، اوسیتوپوروز، افزایش بی-ش از حد س-ن استخ -وانی و مسائ -ل خلقی - سرشستی (**Tempra-Mental Problems**) گردد. وزن نگرفتن در اکثر موارد همراه با نشانه های تیروتوکسیکوز ممکن است نشانه ای از درمان بیش از حد با لووتیروکسین باشد و باید به وسیله اندازه گیری سطح سرمی TSH و free T4 تشخیص آن را مورد ارزیابی قرار داد.

ارزیابی کم کاری مادرزادی تیروئید:

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

۱. بعد از سه سالگی، به مدت ۲ تا ۴ هفته قرص لووتیروکسین قطع شده و پس از این مدت، غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) اندازه گیری شود. در صورت

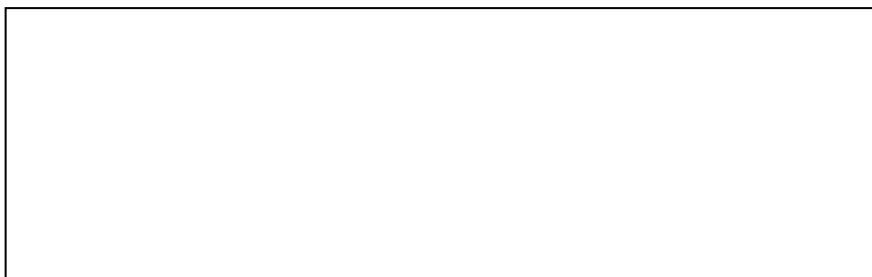
غیرطبیعی بودن آزمایشه‌ا، شیرخوار مبتلا به کم کاری دائمی تیروئید بوده و تا پایان عمر نیاز به درمان با قرص لووتیروکسین و مراقبت دارد . اگر نتایج آزمایش در حد طبیعی بود نشان می‌دهد که کم کاری از نوع گذرا بوده و نیازی به شروع درمان مجدد وجود ندارد . منطقی است که حتی در مورد دوم نیز تا چند سال کودک تحت نظر بوده و ارزیابی بالینی و در صورت لزوم ارزیابی آزمایشگاهی شود.

۲. روش دیگر برای این ارزیابی، کاهش دوز قرص لووتیروکسین به ۱/۲ دوز مصرفی و انجام آزمایشهای هورمونی تیروئید بعد از ۴ هفته. اگر غلظت TSH و T4 (و یا در صورت امکان Free T4) در حد طبیعی بود یعنی کم کاری تیروئید دائمی نیست و می‌توان دارو را به تدریج کم و ارزیابی آزمایشگاهی را ادامه داد تا در نهایت دارو را قطع کرد . اما اگر غلظت TSH از حد طبیعی بیشتر و یا غلظت T4 از حد طبیعی کمتر شد، یعنی کم کاری تیروئید دائمی بوده و کودک تا پایان عمر نیاز به درمان دارد.

پس، به طور معمول درمان جایگزینی در کودک با تشخیص کم کاری تیروئید تا ۳ سالگی ادامه خواهد داشت و پس از آن درمان به مدت ۴ هفته قطع می‌گردد. سپس تست‌های عملکرد تیروئید انجام می‌شود. مقادیر غیرطبیعی TSH و T4 تشخیص کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی را قطعی می‌نماید و کودکان مذکور باید به ۵۰۰ میکروگرم (برای همه عمر) قرص لووتیروکسین استفاده نمایند. مقادیر طبیعی پارامترهای مذکور نشان دهنده کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا است و درمان جایگزینی متوقف می‌شود.

پیش آگهی:

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



آموزش وسیع و مداوم جامعه و کلیه کارکنان درگیر در اجرای برنامه و ضمانت
اجرای قوی برای پوشش دهی قابل قبول غربالگری کم کاری مادرزادی تیرویید
بسیار مهم است.

ضمیمه:

انواع غربالگری و مقایسه آن‌ها:

انواع غربالگری را می‌توان به براساس "محل نمونه‌گیری" و "آزمون اولیه" مورد ارزیابی قرار داد.

محل نمونه‌گیری:

به منظور نمونه‌گیری از نوزادان می‌توان از پاشنه پا، بندناف و ورید بهره جست. خون‌گیری از ورید به دلیل تهاجمی بودن آن، به عنوان روش غربالگری؛ مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. شایع‌ترین روش نمونه‌گیری در اکثر مناطق جهان نمونه‌گیری از پاشنه پا است. نمونه‌گیری از بند ناف نیز در برخی مناطق جهان مورد استفاده قرار گرفته است.

نمونه‌گیری از پاشنه پا این امکان را می‌دهد که سایر بیماری‌ها نظیر فنیل کتونوری و G6PD نیز مورد بررسی قرار گیرد. این امکان در مورد نمونه‌گیری از بندناف وجود ندارد.

از طرفی نمونه‌گیری از پاشنه پا در روز ۳ تا ۸ زندگی از فراخوان غیرضروری، موارد با هیپرتیروتروپینی فیزیولوژیک جلوگیری می‌کند، در صورتی که نمونه‌گیری از بندناف با تعداد

زیادی از هیپرتیروتروپینی فیزیولوژیک همراه است. به طور کلی میزان فراخوان بین ۰/۳ - ۰/۱ درصد با نمونه‌گیری از پاشنه پا در مقایسه با ۰/۱۶ تا ۱/۰۵ درصد با نمونه‌گیری از بندناف می‌باشد. افزایش ترخیص مادران و کودکان در جوامع غربی در سال‌های اخیر با افزایش میزان فراخوان در روش نمونه‌گیری از بندناف (بدلیل افزایش فیزیولوژیک TSH در مدت ۲۴ ساعت اول پس از تولد) منجر شده است. در یک مطالعه نسبت موارد مثبت کاذب به کم‌کاری مادرزادی تیروئید قطعی، بدلیل ترخیص زود هنگام مادران، از ۱:۲/۵ به ۱:۵ افزایش یافته است. بدین ترتیب، روش پاشنه پا زمانی حداکثر استفاده را خواهد داشت که بعد از روز ۳ زندگی

(نه قبل از آن) مورد استفاده قرار گیرد. به طور کلی میزان فراخوان بین ۱٪ تا ۳٪ در هر برنامه غربالگری قابل قبول است.

حساسیت و میزان شناسایی (Detection Rate) کم‌کاری مادرزادی تیروئید در هر دو روش نمونه‌گیری از پاشنه پا و بندناف یکسان گزارش شده است.

مطالعه Walfish (اونتاریو، کانادا) نشان داد که شروع درمان در روش نمونه‌گیری از بندناف در مقایسه با روش نمونه‌گیری از پاشنه پا حدود ۸ - ۵ روز زودتر است.

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

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

یکی از مهمترین شاخص‌های بررسی موفقیت در اجرای برنامه غربالگری پوشش دهی کامل برنامه می‌باشد. این بدان معناست که از تمامی نوزادان زنده به دنیا آمده باید نمونه‌گیری به عمل آید. در برنامه‌های بزرگ به دلیل اینکه تعداد نمونه بسیار بالایی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، در صورتی که حتی درصد کوچکی از جمعیت غربالگری نشویند، دست دادن (Miss) تعداد قابل توجهی از بیماران همراه هستند. به طور مثال، در صورتی که تنها ۵٪ جمعیت نوزادان در کانادا و ایالات متحده مورد غربالگری قرار نگیرند، حداقل ۴۳ مورد کم‌کاری مادرزادی تیروئید شناسایی نخواهد شد.

بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی، غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در هر کشور باید طبق نیاز آن کشور انجام شود و طراحی یک الگوی واحد برای همه کشورها عملی نیست. تجربه مکزیک بیانگر موفقیت این استراتژی است. غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید از سال ۱۹۸۸ در مکزیک برای تمامی نوزادان به صورت اجباری در آمد. از سال ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۳ در چند شهر و از ۱۹۹۳ به بعد در تمامی کشور به اجرا درآمد، اما بدلیل تخصیص زودرس مادران، مسائل فرهنگی مردم و عدم هماهنگی و یکپارچه بودن عملکرد بخش‌های بهداشتی، محدوده زمانی نمونه‌گیری از پاشنه پا بین ۳۰ - ۲ روز بود. همچنین، تا سال ۱۹۹۶ پوشش

برنامه کمتر از ۵۰٪ کل جمعیت بود. از سال ۱۹۹۶ تا پایان ۱۹۹۷ (حدود ۲ سال) با اضافه نمودن نمونه گیری از بندناف به این برنامه ، پوشش به ۸۷/۹٪ کل جمعیت نوزادان متولد شده در مراکز بیمارستانی رسید و نمونه گیری بندناف ۳۹/۸٪ میزان پوشش دهی را ارتقا داد. خوشبختانه نتایج حاصل از اجرای آزمایشی برنامه در کشور نشان داد که طراحی برنامه با توجه به شرایط کشور عزیزمان ایران بخوبی انجام شده و پوشش بالای ۹۰٪ قابل دستیابی است. لازم به ذکر است که با توجه به گوناگونی ویژگی های جغرافیایی، آب و هوایی و فرهنگی در کشور تفاوت های اندکی در برنامه عملیاتی استان های مختلف قابل پیش بینی است که در جهت اجرای بهتر و افزایش پوشش برنامه خواهد بود.

مقایسه دو محل نمونه‌گیری خون برای غربالگری بیماری کم کاری مادرزادی

تیروید

متغیر	پاشنه پا	بند ناف
زمان	۳-۵ روز اول تولد	در بدو تولد
عوارض تکنیکی	احتمال بسیار نادر پریوستیت و سلولیت	ندارد
هزینه آزمایش	هزینه لانست و پنبه الکل	هزینه سرنگ، نیدل، لوله آزمایش
میزان فراخوان	۲/۱۰۰۰	۶/۱۰۰۰ (سه برابر بیشتر انجام آزمایشات تأیید و هزینه‌های مربوط به آن و همچنین افزایش هزینه فراخوان مثل هزینه های پرسنلی و تلفن، نامه یا پست)
Coverage Trend Estimation		
متغیر	پاشنه پا	بند ناف
براساس محل زایمان: زایمان خارج از بیمارستان (۱۵٪) زایمان در بیمارستان (۸۵٪)	ممکن تابع نظام ثبت و صدور شناسنامه	غیر ممکن ۱۰۰٪
براساس محل سکونت شهر روستا	تابع نظام ثبت و صدور شناسنامه سریع و کامل	۱۰۰٪ ۵۰٪
ادغام با سایر برنامه	قابل ادغام با برنامه مراقبت کودک سالم	غیر قابل ادغام
ادغام با سایر برنامه نوزادان امکان	امکان پذیر با هزینه کمتر	غیر ممکن

نتیجه‌گیری مقایسه دو روش نمونه‌گیری:

نمونه‌گیری از پاشنه پا می‌تواند احتمال پوشش قابل قبول برنامه را کم کند، که رفع این مشکل نیاز به اندیشیدن تدابیر خاص و احتمالاً وضع قوانین دارد. عوارض تکنیکی در دو روش تفاوت زیادی ندارد. هزینه آزمایش در روش استفاده از خون بندناف به طور معنی داری بیشتر از روش استفاده از خون پاشنه پا است. روش استفاده از خون بندناف قابل ادغام در برنامه‌های مراقبت و غربالگری دیگر نیست. به نظر می‌رسد که اگر با اتخاذ سیاست‌هایی بتوان سطح پوشش را افزایش داد، استفاده از روش نمونه‌گیری از پاشنه پا مناسب‌تر است.

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

فرم شماره ۱: فرم نمونه گیری

- این فرم برای کلیه نوزادان زنده بدنیا آمده که مورد غربالگری واقع می‌شوند، تکمیل می‌شود.
- فرم در دو نسخه تنظیم می‌گردد:
 - نسخه اول همراه کاغذ فیلتر به آزمایشگاه غربالگری استان با پست پیشتاز ارسال شود.
 - نسخه دوم به والدین بیمار داده می‌شود.

گردش کار تکمیل فرم:

- اولین سطح تکمیل کننده این فرم، مراکز نمونه گیری می‌باشد.
- ابتدا نام دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی، نام شبکه بهداشت و درمان شهرستان و نام مرکز بهداشت شهرستان نوشته می‌شود.
- سپس برحسب اینکه محل نمونه گیری کدام یک از محل های مراکز بهداشتی درمانی شهری / روستایی، پایگاه بهداشتی، خانه بهداشت، می‌باشد نام آن محل ذکر می‌شود.
- شماره کلفذ فیلتر با توجه به شماره چاپ شده در بالای کاغذ فیلتر نوشته می‌شود.
- با توجه به تاریخ تولد نوزاد و تاریخ انجام نمونه گیری، سن نوزاد بر حسب روز محاسبه و نوشته می‌شود (سن نوزاد نباید کمتر از ۷۲ ساعت باشد).

- نام و نام خانوادگی نوزاد بنا بر گفته والدین نوشته می شود (در صورتیکه نام نوزاد معین نباشد، کلمه نوزاد همراه با نام خانوادگی پدر نوزاد نوشته شود).
- جنس نوزاد به تفکیک دختر و پسر علامت × گذاشته می شود.
- طبق دستورالعمل کشوری برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید، انجام مجدد آزمایش غربالگری از پاشنه پا در نوزادان زیر هفته دوم تولد، ضروری دارد:
 - نوزادان نارس ؛
 - نوزادان کم وزن (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) ؛
 - دو یا چند قلوها ؛
 - نوزادان بستری و یا با سابقه بستری در بیمارستان ؛
 - نوزادان با سابقه دریافت و یا تعویض خون ؛
 - نوزادانی که داروهای خاص مصرف می نمایند: مثل دوپامین.
- در صورتی که نوزاد حداقل یک مورد از موارد فوق را داشته باشد، در قسمت بله و در غیر این صورت در قسمت خیر علامت × گذاشته می شود.
- شماره خانوار (در صورتی که مشخص باشد) و آدرس پستی کامل والدین نوزاد و دو شماره تلفن تماس با والدین نوزاد (حداقل ۲ شماره تلفن با ذکر کد محل) نوشته می شود.
- شماره تلفن ستاد پیگیری بیماری های شهرستان با کد شهرستان به صورت خوانا نوشته شود (بهتر است شماره تلفن روی فرمها چاپ شود).
- در قسمت شماره تلفن محل نمونه گیری، شماره تلفن محل نمونه گیری و یا شماره تلفنی که از طریق آن بتوان مستقیماً با نمونه گیر نقاس حاصل کرد، همراه با کد محل، نوشته می شود. در صورتی که محل نمونه گیری فاقد تلفن است شماره تلفن مرکز بهداشتی درمانی شهری / روستایی که محل نمونه گیری زیر مجموعه آن است نوشته می شود.
- نمونه گیر نام و نام خانوادگی خود را به طور خوانا، در قسمت پایین فرم، نوشته شده و پس از درج تاریخ دقیق نمونه گیری، امضا می نماید.

فرم شماره ۲: فرم غربالگری

- این فرم در محل‌های نمونه‌گیری تکمیل می‌شود.
- ابتدا در بالای فرم نام دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی، شبکه بهداشت و درمان شهرستان و مرکز بهداشت شهرستانی که محل نمونه‌گیری زیر مجموعه آن است نوشته می‌شود.
- سپس برحسب اینکه محل نمونه‌گیری کدام یک از محل‌های مرکز بهداشتی درمانی شهری یا روستایی / خانه بهداشت یا پایگاه بهداشتی است، این قسمت با ذکر نام محل نمونه‌گیری تکمیل می‌شود.
- ردیف : شماره ردیف به ترتیب ۱ و ۲ و ... نوشته می‌شود.
- ملح‌آوری می‌شود که اگر به هر دلیل از نوزاد، نمونه دوم تهیه گردد، شماره جدیدی به وی تعلق نمی‌گیرد، بلکه شماره قبلی نوزاد با ممیز و شماره ۱ نوشته می‌شود. با عنوان مثال : چنانچه یک بار نوزاد با شماره ۱۱۰ مورد نمونه‌گیری قرار گرفت و به هر علتی نیاز به نمونه‌گیری مجدد پیدا کرد، شماره‌ای که به او داده می‌شود شماره ۱۱۰/۱ خواهد بود (جهت انجام این امر تعدادی کارت نمونه‌گیری سفید بدون شماره تحویل مراکز نمونه‌گیری خواهد شد).
- نام و نام خانوادگی: اسامی نوزادانی که نمونه‌گیری شده‌اند بنا به گفته والدین نوشته می‌شود.
- در صورتیکه نام نوزاد معین نباشد، کلمه نوزاد همراه با نام خانوادگی پدر نوزاد نوشته می‌شود.
- جنسیت : براساس جنسیت نوزاد، در ستون دختر و یا پسر علامت × زده می‌شود.
- شماره کاغذ فیلتر (نمونه‌گیری): شماره‌ای است که به صورت چاپی روی کاغذ فیلتر (نمونه‌گیری) نوشته شده با دقت و با طور خوانا نوشته می‌شود.

- آیا نوزاد به نمونه‌گیری مجدد نیاز دارد؟ در صورت نیاز به نمونه‌گیری مجدد طبق دستورالعمل براساس فرم شماره ۱ نمونه‌گیری در قسمت بلی یا خیر علامت × زده می‌شود.
- تاریخ تولد نوزاد، براساس روز و ماه و سال ثبت می‌شود.
- زمان انجام نمونه‌گیری برحسب سن نوزاد به روز : این زمان نباید کمتر از ۷۲ ساعت باشد و برحسب روز نوشته می‌شود.
- زمان دریافت نتیجه آزمایش برحسب سن نوزاد به روز : یعنی زمانی که نتیجه آزمایش غربالگری به محل نمونه‌گیری اعلام شده است (نتایج به صورت تلفنی، کتبی و یا شفاهی توسط مقام مافوق محل نمونه‌گیری به نمونه‌گیر ابلاغ می‌گردد).
- نتیجه آزمایش غربالگری : برحسب میزان TSH و براساس دستورالعمل، در دو ستون سالم و مشکوک علامت × گذاشته می‌شود.
- زمان اعلام نتیجه آزمایش تأیید تشخیص برحسب سن نوزاد به روز : یعنی زمانی که نتیجه آزمایش تأیید تشخیص توسط ستاد پیگیری بیماری های شهرستان به محل نمونه‌گیری اعلام می‌شود (پزشک اپیدمیولوژیست مرکز بهداشت شهرستان و یا پزشک مرکز بهداشتی درمانی جواب آزمایش تأیید تشخیص نوزاد را اعلام خواهد کرد).
- نتیجه آزمایش تأیید تشخیص : نتیجه آزمایش تشخیص توسط پزشک اپیدمیولوژیست مرکز بهداشت شهرستان و یا پزشک مرکز بهداشتی درمانی با تعیین سالم یا بیمار بودن نوزاد اعلام خواهد شد.
- در سه ستون سالم، بیمار و عدم انجام آزمایش مجدد علامت × گذاشته می‌شود.
- زمان شروع درمان برحسب سن نوزاد به روز : یعنی زمانی که نوزاد اولین دوز قرص لووتیروکسین را دریافت کرده است و بایستی زمان مربوطه در فرم مراقبت اطفال (بیماری‌ها) ثبت شود.

فرم شماره ۳: فرم گزارش دهی موارد مشکوک

- ابتدا در بالای فرم نام دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی، شبکه بهداشت و درمان شهرستان و مرکز بهداشت شهرستان تکمیل کننده فوم نوشته می شود.
- در صورتی که محل گزارش دهی همان محل نمونه گیری باشد، برحسب اینکه محل گزارش دهی کدام یک از محل های / مرکز بهداشتی درمانی شهری یا روستایی / خانه بهداشت یا پایگاه بهداشتی است، این قسمت، با ذکر نام محل، تکمیل می شود.
- ردیف: برای هر محل نمونه گیری، مرکز بهداشتی درمانی و یا شهرستان مربوطه یک ردیف مشخص تعیین می گردد.
- نام شهرستان / محل نمونه گیری: در گزارشات داخل شهرستان نام محل نمونه گیری و در گزارشات استانی نام شهرستان نوشته می شود.
- از ستون تعداد نوزادان غربالگری شده تا ستون زمان شروع درمان برحسب سن نوزاد به روز، تعداد نوزادان غربالگری شده در آن سن خاص، نوشته می شود.
- در انتهای ستون های هر قسمت جمع کل موارد مربوطه نوشته می شود.
- در قسمت انتهایی فرم نام و نام خانوادگی گزارشگر همراه با تاریخ و امضاء و نام و نام خانوادگی بلیید کننده همراه با تاریخ و امضاء نوشته می شود.

تناوب گزارش دهی

- فرم شماره ۳ به تناوب زیر به سطوح بالاتر ارسال می شود:
- چنانچه محل نمونه گیری خانه بهداشت و یا پایگاه بهداشتی باشد، این فرم هر ماه تکمیل

- شده و به مرکز بهداشتی درمانی مربوطه ارسال می گردد.
- مرکز بهداشتی درمانی نیز مجموع فعالیت های فرم مذکور را در منطقه تحت پوشش، یک کاسه نموده و هر ماه به مرکز بهداشت شهرستان ارسال می نماید.
 - مرکز بهداشت شهرستان هم فرم شماره ۳ را، هر سه ماه یک بار تکمیل نموده و به گروه بیماری های مرکز بهداشت استان ارسال می نماید.
 - در نهایت، مرکز بهداشت استان نیز، هر ۳ ماه یک بار مجموع فعالیت ها را به مرکز مدیریت بیماری ها گزارش می نماید.

منابع:

1. Brook CGD, The consequences of congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol 1995; 42:431-2.
2. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997;48:51-61.
3. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larson PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr 1979; 94:700-5.
4. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4332-4.
5. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical pediatric endocrinology, 4th ed. Oxford:Blackwell Science; 2001:pp.288-320.

6. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-6.

7. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. *Horm. Res* 1998; 50:151-4.

8. Elbualy M, Bold A, De Silva V, Gibbons U. Congenital hypothyroid screening: the Oman experience. *J. Trop. Pediatr.* 1998, 44: 81-3.

9. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999; 6:77-9.

۱۰. عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نفرآبادی ماه طلعت ، حاجی پور رامبد . غربالگری برای شناسایی کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران : اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۸، شماره ۱، صفحات ۳۸-۳۴ ، ۱۳۷۳.

11. Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Iran J Med Sci* 1992; 17:78-80.

12. Hashemipoor M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javaheri N, Haghghi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran: results of a survey on 20000 neonates. *Horm Res* 2004; 62(2):79-83.

13. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. An interim report of the pilot study of screening for

congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand using cord blood spot samples. *Eur J Pediatr* 2003; 162:202-3.

14. Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003; 70:625-8.

15. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-5.

16. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol diabetes* 1997;105 (Suppl 4):19-23.

۱۷. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی پوررامبد، عزیزی فریدون
غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند : گزارشی از یافته های توصیفی و
اتیولوژیک. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، سال چهارم ، شماره ۳، صفحات ۱۶۰-۱۵۳،
۱۳۸۱.

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

19. Barden HS, Kessel R. The cost and benefits of screening for congenital hypothyroidism in Wisconsin, USA. *Soc Biol* 1984; 31:1-17.

20. La Franchi S. Hypothyroidism, congenital and acquired. In: Kaplan SA, editor. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1982.pp.82-95.

21. Newborn screening for congenital disorders. In: Health Children: Investing in the Future. Pub. No / OTA-H-345, 1988;pp. 103-16.

22. Leutwyler K. The price of prevention. Sci Am 1995; 10(4): 122-9.

23. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics 1989; 83:449-64.

24. Hannon H, Therrell B. Guidelines on the prevention and control of congenital hypothyroidism. WHO/HDP/CON.HYPO/GL/90.4, 1991

25. Laberge C. Cost-benefit evaluation of neonatal thyroid screening: The Quebec Experience 1973-1982. In: Dussault JH, editor. Congenital Hypothyroidism. New York: Dekker, 1983;pp.209-16.

26. Schmidt BJ. Problems in the initiation of a newborn screening programme in developing countries. In: Advances in neonatal screening. Therrell BL Jr, ed. Elsevier Science Publishers: New York, 1987.pp.449-52.

۲۷. دلاوری علیرضا، یاراحمدی شهین، نوروزی نژاد عباس، مهدوی هزاوه علیرضا، دینی محبوبه، برآورد نسبت سود به هزینه غربالگری بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان در ایران - گزارش داخلی مرکز مدیریت بیماریها. پاییز ۱۳۸۴

28. Hung W. Thyroid disorders of infancy and childhood. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 462-71.

29. La Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of pediatrics, 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000.pp.1696-1703.

30. Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.pp. 977-83.

31. Delange F, Fisher DA. The thyroid gland. In Brook CGD, ed. Clinical paediatric endocrinology, 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1995:397-433.

32. Dunn JT. Iodine deficiency: consequences and prevention. Thyroid Today 1997; 20:1-9.

33. Boyages SC. Clinical review 49: Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:587-91.

34. Boyages SC, Halpern JP. Endemic cretinism: towards a unifying hypothesis. Thyroid 1993; 3:59-69.

35. 34-Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid 1998; 8:1185-92.

36. Rose SR. Thyroid disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant, 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002.pp. 1392-1467.

- 37.** Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-8.
- 38.** Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1147-51
- 39.** La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9:735-40
- 40.** Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002.pp.161-85.
- 41.** Fisher DA. Congenital hypothyroidism. In: Hennemann G, Krenning EP, editors. *Thyroid international*. Darmstadt: Merck KGaA; 2002. p. 1-12.
- 42.** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson, *Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
- 43.** Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-6.
- 44.** Hall SK, Hutchesson ACJ, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr* 1999; 88:212-5.

- 45.** Jacobsen BB, Brabdt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark: incidences, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children 1970-1975. *Arch Dis Child* 1981; 56:134-6.
- 46.** Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984; 289:1171-5.
- 47.** Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obstetr Gyn* 1997; 40:117-23.
- 48.** Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's, The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.pp.988-94.
- 49.** Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. US National Research Council. Iodine. In: *Recommended dietary allowances*, 10th ed. Washington DC: National Academy Press Publishers; 1989.
- 50.** Delange F. Requirements of iodine in humans. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editors. *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. New York: Plenum Press; 1993.pp.1-491.
- 51.** Delange FM, Ermans AM. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's. The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.pp.296-316.

52. Stanbury JB, Hetzel BS. Endemic goiter and cretinism: iodine nutrition in health and disease. New York: John Wiley & Sons; 1980.pp.1-606.

53. Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders, 2nd ed. Delhi: Oxford University Press; 1997.pp.1-55.

54. Dussault JH. Neonatal screening and congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's. The Thyroid. 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott

55. Company; 1991.pp.1219-28.
Congenital hypothyroidism and hearing loss. Washington State Department of Health.
<http://www.doh.wa.gov/phl/newborn/hearin97.htm>

56. Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. Bailliers Clin Endocrinol Metab 1989; 3:627-57.

57. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarde J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1975; 86:670-9.

58. Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1984; 59:23-30.

59. Boyages SC. Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:587-91.

60. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine

deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:409-13.

61. Regional meeting for the promotion of iodized salt in the Eastern Mediterranean, Middle East and North African Region, Dubai, United Arab Emirates, 10-21 April 2000.

62. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:881-90.

63. Delange F, deVijlder JJ, Morreale de Escobar G. Significance of early diagnostic data in congenital hypothyroidism: report of the Subcommittee on Neonatal Hypothyroidism of the European Thyroid Association. In: Delange F, Fisher DA, Glinoe D, editors. *Research in congenital hypothyroidism*. New York: Plenum Press; 1989.pp.225-34.

64. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4069-71.

65. Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2002; 143:2019-24.

66. Moreno JC, Bikker H, Kempers JE, van Trotsenburg P, Baas F, Vulsma T, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Inactivation mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347:95-102.

- 67.** Lever EG, Medeiros-Neto GA, DeGroot LJ. Inherited disorders of thyroid metabolism. *Endocr Rev* 1983; 4:231-39.
- 68.** Fisher DA. The thyroid gland. In: Brook CGD, editor. *Clinical pediatric endocrinology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Publications; 1989.pp. 309-37.
- 69.** de Vijlder JJM, Vulsma T. Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid, A fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.pp. 733-42.
- 70.** Pannain S, Weiss RE, Jackson CE, Dian D, Beck JC, Sheffield VC, Cox N, Refetoff S. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1061-71.
- 71.** Mederos-Neto G, Stanbury JB. Inherited disorders of the thyroid system. Boca Raton:CRC; 1994.pp.1-218.
- 72.** Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. In: Braverman Le, Utiger RD, eds. *The Thyroid, A fundamental and clinical text*. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2000.pp. 1028-43.
- 73.** Dussault JH, Walker P. Congenital hypothyroidism. New York: Marcel Dekker. 1993; pp. 1-473.
- 74.** Miyai K. Defects in hypothalamic-pituitary function. In: Delange F, Fisher D, Malvaux P, editors. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger AG; 1985.pp. 143-53.

75. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L, Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:473-7.

۷۶. اردوخانی آرش، میرسعید قاضی علی اصغر، حاجی پور رامبد، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. مجله غدغد درون ریز و متابولیسم ایران. سال دوم، شماره ۲، صفحات ۹۸-۹۳، ۱۳۷۹.

77. Desai MP, Colaco MP, Ajgaonkar AR, Mahadik CV, Vas FE, Rege C, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in a developing country: problems and strategies. *Indian J Pediatr* 1987;54:571-81.

78. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-Current Perspectives. *Endocr Rev* 1993;14:94-106.

79. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133:390-8.

80. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia:Saunders. 1997..

81. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7

82. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American

Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993;91:1203-9.

83. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T, et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-5.

84. Mahachoklertwattana P, Phuapradit W, Siripoonya P, Charoenpol O, Thuvasethakul P, Rajatanavin R. Five-year thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1999;82 Suppl 1:S27-32.

85. Majeed-Saidan MA, Joyce B, Khan M, Hamam HD. Congenital hypothyroidism: the Riyadh Military Hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:191-5.

۸۶. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، محرم زاده مسعود، هدایتی مهدی، محرابی یدا ... عزیز فویدون. بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان در نوزادان. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. سال چهارم، شماره ۴، صفحات ۲۴۷-۲۴۳، ۱۳۸۱.

87. Walfish PG. Cord vs. heel blood screening for neonatal hypothyroidism. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, editors. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. Proceedings of a Satellite Meeting held in conjunction with 9th International Thyroid Congress; 1985 Aug 30-31; Sao Paulo, Brazil. Sao Paulo: Ache Laboratorios Farmaceuticos. 1986. pp.195-202.

- 88.** American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets (RE9632). *Pediatrics* 1996;98:473-501.
- 89.** Komianou F, Makaronis G, Lambadaridis J, Sarafidou E, Vrachni F, Mengreli C, Pantelakis S. Psychomotor development in congenital hypothyroidism. The Greek screening programme. *Eur J Pediatr* 1988;147:275-8.
- 90.** Grant DB, Smith I. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales, and Northern Ireland 1982-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1355-8.
- 91.** Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: A test case for screening in developing regions. *Horm Res* 1998;50:151-154.
- 92.** Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breastfed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch. Dis. Child* 1988,63:1207-10.
- 93.** Chanoine JP, Bourdoux P, Pardou A, Delange F. Iodinated skin disinfectants in mothers at delivery and impairment of thyroid function in their breastfed infants. In: Medeiros-Neto GA, Gaitan E, eds. *Frontiers in thyroidology*. Plenum Press:New York; 1986.pp.1055-60.
- 94.** Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988; 63:1297-8.
- 95.** Ordoorkhani A, Mirmiran P, Najafi R, Azizi F. An assessment of the mode of delivery and povidone-iodine

disinfection at delivery on cord blood spot thyrotropin levels. Proceedings of the 12th Congress of the Asean Federation of Endocrine Societies - the 7th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 30 November-4 December 2003, Singapore.

96. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Issues in newborn screening (RE9243). Pediatrics 1992;89:345-9.

97. Waite KV, Maberly GF, Eastman CJ. Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. Clin Chem 1987;33:853-5.