

## کم کاری مادرزادی غده تیروئید

دکتر حسین دلشاد

رشد و تکامل طبیعی غده تیروئید و تولید هورمون تیروئید برای تکامل مغز در دوران جنینی و پس از آن حیاتی است (۱). غلظت هورمون‌های تیروئید در گردش خون جنین در نیمه اول بارداری پایین است. در طی این دوران جنین بطور کامل وابسته به هورمون تیروئید مادر است که از جفت عبور نموده و به جنین می‌رسد. سنتز تیروگلوبولین در هفته ۴ الی ۶، احتباس ید در هفته ۸ الی ۱۰ و تولید تیروکسین و به نسبت کمتر تری یدو تیرونین در غده تیروئید جنین در هفته ۱۲ بارداری شروع می‌شوند. بطور کلی محور هیپو تالا موس - هیپو فیز - تیروئید جنین عملکرد خود را از نیمه های بارداری شروع نموده و در اواخر بارداری و بهنگام تولد به تکامل می‌رسد (۲). کمبود هورمون تیروئید در طی دوران زندگی جنینی و یکسال اول بعد از تولد، با طیف وسیعی از اختلال های عصبی- روانی<sup>۱</sup> توام است. کم کاری مادرزادی غده تیروئید شایع ترین اختلال مادرزادی سیستم غد درون ریز بدن در کودکان و یکی از شایع ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است. ارتباط بین عدم وجود غده تیروئید یا اختلال عملکرد آن با عقب ماندگی ذهنی مقوله شناخته شده بسیار قدیمی است اما توصیف دقیق تظاهرات بالینی کرتینیسیم به عنوان تظاهر بالینی بارز کم کاری شدید غده تیروئید توسط Sir William Osler در سال ۱۸۹۷ میلادی صورت گرفت. حدود یک قرن پیش تاثیر عصاره تیروئید در بر طرف نمودن علائم فیزیکی کم کاری مادرزادی غده تیروئید به اثبات رسید. با این وجود عقب ماندگی ذهنی این بیماران به دلیل تاخیر در تشخیص و تاخیر در درمان که پس از گذشت زمان بحرانی رشد و تکامل مغز صورت می گرفت، غیر قابل بازگشت بود. اغلب نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید تظاهرات بالینی کمبود هورمون تیروئید را نداشته و یا اندک علائمی از بیماری را نشان می‌دهند (۳). بطور کلی ارتباط معکوسی بین سن زمان تشخیص و شروع درمان و ضریب هوشی (IQ) نوزاد در سال های بعد زندگی او وجود دارد.

### همه گیری شناسی (اپیدمیولوژی)

با شروع برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان که منجر به شناخت زودرس مبتلایان در روزهای اول بعد از تولد و شروع زودهنگام درمان آنها می گردد، عقب ماندگی ذهنی ناشی از این بیماری تحت کنترل درآمد است. شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید تا قبل از دوران غربالگری سیستماتیک که بر اساس یافته‌های بالینی کشف می‌شدند، یک مورد در ۷ الی ۱۰ هزار تولد متغیر بود (۴). اولین برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در سال ۱۹۷۴ در کبک کانادا آغاز شد. در اولین گزارش این برنامه که ۱۷۵۰۰۰ نوزاد را مورد غربالگری قرار داده بود

<sup>1</sup> Neuropsychological disorders

میزان بروز بیماری بطور تقریبی یک مورد در هر ۶۰۰۰ تولد تخمین زده شد. با گسترش برنامه غربالگری در کشورهای صنعتی، شرق اروپا، آمریکای جنوبی، آسیا و آفریقا میلیون‌ها نوزاد سالانه مورد غربالگری برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید قرار می‌گیرند. شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشورهای مختلف دنیا متفاوت بوده که می‌تواند ناشی از تاثیر میزان ید دریافتی مادران، تفاوت‌های نژادی، عوامل ژنتیکی و روش‌های غربالگری بکار گرفته‌شده باشد. بطور کلی شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در یک منطقه با میزان ید رسانی در آن منطقه ارتباط نزدیک و مستقیم دارد. در گزارشی از کشور فرانسه که برنامه غربالگری ۲۰ ساله خود را مورد ارزیابی قرار داده میزان بروز کم‌کاری مادرزادی دائمی غده تیروئید را یک در ۱۰۰۰۰ نوزاد ذکر نموده (۵) در حالیکه گزارش منتشر شده از کشور یونان که برنامه غربالگری خود را در طی ۱۱ سال مورد بررسی قرار داده، میزان بروز این بیماری در نوزادان یونانی را یک در ۸۰۰ مورد ذکر نموده است (۶). اخیراً گزارشی از آمریکا نشان می‌دهد که میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در این کشور از یک در ۴۰۹۴ نفر در سال ۱۹۸۷ به یک در ۲۳۷۲ نفر در سال ۲۰۰۲ تغییر یافته است (۷). دلیل یا دلایل این افزایش شیوع معلوم نیست ولی می‌تواند ناشی از تغییر استراتژی برنامه غربالگری باشد. با افزایش حساسیت و ضریب اطمینان روش‌های اندازه‌گیری TSH، بسیاری از برنامه‌ها در آمریکا و دیگر کشورهای دنیا از استراتژی اندازه‌گیری ابتدا T4 و سپس TSH به اندازه‌گیری TSH تغییر یافته است. به‌علاوه میزان بروز بیماری در بین نژادها و گروه‌های قومی متفاوت متغیر است و تجمیع این گروه‌ها نیز تغییر یافته است. چندین برنامه غربالگری در آمریکا نشان می‌دهد که میزان بروز بیماری در نژاد آسیایی، بومیان آمریکا و جمعیت اسپانیایی<sup>۱</sup> بیشتر و در جمعیت سیاه‌پوست آمریکا در مقایسه با جمعیت سفید پوست کمتر است. میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در کشورهای مختلف جهان در جدول ۱ آمده است. بطور کلی شیوع این بیماری در آسیایی‌ها بیشتر می‌باشد. تقریباً تمام برنامه‌های غربالگری میزان بروز بیماری را در نوزادان دختر بیشتر از نوزادان پسر گزارش نموده‌اند (۸). در گزارشی از کبک کانادا میزان بروز تیروئید نابجا در نوزادان دختر بیشتر بوده است (۹).

اولین مطالعه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در ایران توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۶۶ و قبل از اجرای برنامه غنی‌سازی نمک با ید در تهران و دماوند صورت گرفت (۱۱). ولی در سال ۱۳۶۸ بعزت تعداد زیاد موارد فراخوان (۵٪) متوقف گردید. با افزایش ید مصرفی خانوارهای ایرانی و اصلاح کمبود ید جامعه نیاز به شروع مجدد برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید احساس گردید و مرحله اول این طرح در سال ۱۳۷۶ در ۵ بیمارستان دولتی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به مرحله اجرا درآمد (۱۲). مطالعات مشابهی نیز در شیراز و اصفهان صورت گرفت و در مجموع نتایج این مطالعات موید بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور یک مورد در هر ۱۰۰۰ تولد نوزاد زنده تخمین زده شد. شیوع بالای بیماری، عوارض جبران‌ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت

<sup>1</sup> Hispanic

درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند. بنابراین، با استفاده از نتایج و تجارب بدست آمده طرح غربالگری کم کاری مادر زادی تیروئید در سطح کشور به‌عنوان یک برنامه ملی در سال ۱۳۸۲ طراحی گردید و در سال ۱۳۸۳ در اولین برنامه کشوری به طور آزمایشی در استان های اصفهان، بوشهر و فارس اجرا شد. اجرای آموزشی برنامه نشان داد که برنامه طراحی شده قابلیت اجرای موفق در کشور را داراست. در نهایت از سال ۱۳۸۴ این برنامه در سیستم سلامت کشور ادغام شده است. جدول ۲ نتایج حاصل از اولین برنامه آزمایشی در کشور را نشان می‌دهد.

جدول ۱ - میزان بروز کم کاری مادرزادی غده تیروئید در جهان

اقیانوسیه		آفریقا		آمریکا		آسیا		اروپا	
۱:۳۳۳۱	استرالیا	۱:۱۰۰۰	جنوبی	۱:۴۴۰۷	آرژانتین	۱:۱۵۶۸	امارات	۱:۲۹۲۷	اتریش
۱:۳۴۷۵	زلاند نو	۱:۲۰۲۰	مصر	۱:۳۰۴۴	امریکا	۱:۳۴۶۹	اندونزی	۱:۴۰۹۲	بلژیک
				۱:۴۴۲۹	برزیل	۱:۲۰۴۲	بنگلادش	۱:۳۱۹۹	دانمارک
				۱:۲۵۱۴	شیلی	۱:۱۰۰۰	پاکستان	۱:۲۸۴۸	فرانسه
				۱:۱۶۰۰	کاستاریکا	۱:۳۳۱۴	تایلند	۱:۲۹۵۵	آلمان
				۱:۳۸۸۴	کانادا	۱:۵۷۸۸	تایوان	۱:۱۳۳۳	یونان
				۱:۴۴۰۰	کلمبیا	۱:۲۹۴۳	ترکیه	۱:۲۲۰۷	بلغارستان
				۱:۲۳۲۵	کوبا	۱:۳۲۰۰	چین	۱:۲۶۹۶	ایرلند
				۱:۲۴۵۸	مکزیک	۱:۵۹۰۰	ژاپن	۱:۱۷۴۸	ایتالیا
						۱:۳۰۰۰	سنگاپور	۱:۲۹۵۱	هلند
						۱:۲۰۹۷	عربستان	۱:۳۰۶۹	نروژ
						۱:۲۲۰۰	عمان	۱:۳۰۸۷	لهستان
						۱:۳۲۸۴	فیلیپین	۱:۲۵۲۵	پرتغال
						۱:۳۹۰۰	کره جنوبی	۱:۳۱۰۲	روسیه
						۱:۳۴۷۶	کویت	۱:۲۸۷۴	اسکاتلند
						۱:۳۰۲۹	مالزی	۱:۳۴۸۶	اسلوواکی
						۱:۳۰۵۷	مغولستان	۱:۳۳۸۷	اوکراین
						۱:۲۵۰۰	ویتنام	۱:۳۰۰۱	صربستان
						۱:۳۱۱۳	هنگ کنگ	۱:۱۹۲۴	اسپانیا
								۱:۳۱۷۰	سوئد
								۱:۴۴۶۱	سوئیس

## جدول ۲- نتایج حاصل از انجام آزمایشی برنامه در سه استان کشور در سال ۱۳۸۲

محل	تعداد کل نوزادان غربالگری شده	تعداد کل بیماران تشخیص داده شده
استان اصفهان به جز شهر اصفهان	۸۱۵۶	۹
استان بوشهر	۱۸۷۲	۵
استان فارس	۱۶۹۷۲	۸۳
مجموع	۲۷۰۰۰	۸۷

در پائیز سال ۱۳۸۴ استان‌های ایلام، تهران و شهر اصفهان، در زمستان همین سال استان‌های خوزستان، کردستان و کاشان به گروه مجریان برنامه پیوستند و نهایتاً تا پائیز سال ۱۳۸۵ بقیه استان‌های کشور نیز برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان را در استان‌های خود به مرحله اجرا گذاشتند. بر اساس گزارش‌های فصلی ارسالی استان‌ها به مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، نقاط قوت و ضعف برنامه ارزیابی گردیده و با اصلاح ساختارهای لازم برای غربالگری مطلوب گام‌های اساسی در شناسایی و درمان هر چه سریعتر نوزادان مبتلا در کشور برداشته شد. در جدول ۳ نتایج برنامه غربالگری کشور در سال ۱۳۸۹ به تفکیک هر استان آورده شده است. در این بررسی در مجموع ۱۲۷۳۱۹۲ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که تعداد ۲۹۶۰ نوزاد ایرانی و ۱۸ نوزاد غیر ایرانی مبتلا به کم‌کاری گذرا و دائمی غده تیروئید شناسایی شدند. بدین ترتیب میزان بروز این بیماری (گذرا و دائم با هم) یک مورد در هر ۴۲۸ نوزاد زنده و در نوزادان غیر ایرانی ۱ مورد در ۳۵۱ نوزاد زنده بود. در مطالعه مروری سیستماتیک و متا آنالیز ۲۵ مطالعه منتشر شده از سال ۱۳۷۴ تا سال ۱۳۹۲ از برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان در ایران (۱۳) که شامل ۱۴۲۵۱۲۴ نوزاد غربالگری شده می‌باشد میزان TSH خون ۱۹۶۳۳ نوزاد در اولین نمونه‌گیری بیشتر از حد آستانه (بیشتر مساوی ۵ میلی‌یونیت در لیتر) بود. بر اساس متاآنالیز انجام شده، میزان بروز کلی بیماری ۲ مورد در ۱۰۰۰ نوزاد و بر اساس آنالیز زیر گروه‌ها از استان‌ها بیشترین میزان بروز مربوط به استان مرکزی و کمترین میزان بروز مربوط به استانهای تهران، گیلان، فارس، کرمان، مازندران و زنجان بود.

## سبب شناسی (اتیولوژی)

همانند کم‌کاری اکتسابی غده تیروئید، نوع مادرزادی آن را نیز می‌توان بصورت کم‌کاری اولیه (اختلال در غده تیروئید)، ثانویه (اختلال در غده هیپوفیز) و ثالثیه (اختلال در غده هیپو تالاموس) تقسیم بندی نمود. کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید می‌تواند بصورت گذرا و یا دائم باشد.

جدول ۳- نتایج برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان کشور در سال ۱۳۸۹ به تفکیک هر استان

ردیف	استان	تعداد بیماران	میزان بروز	نسبت فراخوان (%)
۱	آذربایجان شرقی	۱۱۳	۱:۵۷۲	۲/۹
۲	آذربایجان غربی	۱۵۱	۱:۳۸۹	۲/۶
۳	اردبیل	۲۶	۱:۹۱۶	۱/۱
۴	اصفهان	۹۷	۱:۶۸۸	۲/۵
۵	ایلام	۲۴	۱:۴۰۳	۱/۷
۶	بوشهر	۴۲	۱:۴۷۴	۲/۹
۷	تهران	۲۹۷	۱:۴۱۱	۴/۷
۸	خراسان رضوی	۲۱۱	۱:۵۸۸	۴/۵
۹	خراسان شمالی	۵۷	۱:۴۵۷	۳/۵
۱۰	خراسان جنوبی	۲۶	۱:۶۵۱	۴/۸
۱۱	خوزستان	۳۴۳	۱:۲۹۳	۴/۵
۱۲	چهار محال و بختیاری	۷۸	۱:۲۳۱	۲/۸
۱۳	زنجان	۷۳	۱:۲۶۶	۳/۷
۱۴	سمنان	۲۳	۱:۳۱۷	۱/۷
۱۵	سیستان و بلوچستان	۱۴۷	۱:۳۷۱	۱/۷
۱۶	فارس	۱۲۸	۱:۶۲۰	۱
۱۷	قزوین	۱۰۳	۱:۲۱۱	۵
۱۸	قم	۵۶	۱:۳۴۰	۵/۹
۱۹	کاشان	۲۹	۱:۳۰۹	۴
۲۰	کردستان	۹۴	۱:۲۷۹	۳/۹
۲۱	کرج	۴۳	۱:۷۱۱	۳/۴
۲۲	کرمان	۲۰۷	۱:۲۶۲	۴/۱
۲۳	کرمانشاه	۳۵	۱:۸۸۲	۱/۶
۲۴	کهگیلویه و بویر احمد	۳۴	۱:۴۰۸	۱/۵
۲۵	گلستان	۴۸	۱:۷۱۹	۱/۵
۲۶	گیلان	۴۹	۱:۶۱۶	۱/۹
۲۷	لرستان	۱۱۳	۱:۲۸۰	۵/۵
۲۸	مازندران	۵۵	۱:۹۲۸	۱/۹
۲۹	مرکزی	۷۸	۱:۲۸۱	۵
۳۰	هرمزگان	۶۴	۱:۴۹۹	۲/۶
۳۱	همدان	۵۸	۱:۴۹۳	۱/۸
۳۱	یزد	۸۶	۱:۲۴۹	۳/۲
۳۲	کشور	۲۹۷۸	۱:۴۲۸	۳/۲

### کم کاری اولیه (اختلال در غده تیروئید)

نوع اولیه و دائم شایع‌ترین نوع کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان بوده و در حقیقت شایع‌ترین اختلال مادرزادی سیستم آندوکراین می‌باشد. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد علت کم کاری مادرزادی دائم غده تیروئید بصورت تک گیر (اسپورادیک) و ناشی از اختلال تکاملی غده تیروئید تحت عنوان دیسژنزی تیروئید می‌باشد. این عنوان آژنزی کامل یا همی آژنزی، تیروئید نابجا (اکتوبی)<sup>۱</sup> و هیپوپلازی تیروئید را شامل می‌شود.

**اکتوبی غده تیروئید:** اکتوبی غده تیروئید یا غده تیروئید نابجا مسئول دو سوم موارد بیماری در دنیا محسوب می‌شود. مطالعه بر روی ۲۳۰ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید از نوع اولیه و دائمی که در طی سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۷ میلادی در کبک کانادا در برنامه غربالگری مورد تشخیص واقع شده بودند نشان می‌دهد که ۶۱ درصد دچار تیروئید نابجا، ۱۶ درصد آژنزی تیروئید، ۴ درصد تیروئید در اندازه طبیعی و ۱۸ درصد نیز گواتر داشتند (۱۴). دختران بیشتر از پسران دچار اکتوبی تیروئید بودند (۱۰۴ دختر در مقابل ۳۷ پسر). هر چند اکثر موارد از دیسژنزی غده تیروئید بصورت تک گیر بروز می‌کند اما شواهدی بنفع فامیلی و ژنتیکی بودن این اختلال نزد برخی از بیماران وجود دارد. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۲۴۷۲ نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید ناشی از دیسژنزی غده تیروئید که در برنامه غربالگری بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۸ کشور فرانسه مورد تشخیص قرار گرفته بودند، ۴۸ بیمار (۲ درصد) مبتلا به دیسژنزی فامیلی بودند (۱۵ و ۱۶). نوزادان دچار سندرم داون، شانس بیشتری برای ابتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید داشته و میزان بروز آن در برنامه غربالگری ۱ در ۵۰ نوزاد گزارش شده است (۱۷).

**مقاومت به تیروتروپین (TSH):** موتاسیون در گیرنده تیروتروپین می‌تواند بصورت کم کاری اولیه تیروئید با افزایش TSH سرم و کاهش تیروکسین سرم بروز نماید (۱۸). در گزارشی از ژاپن موتاسیون در گیرنده ای TSH در ۴/۳ درصد از بیماران دچار کم کاری مادرزادی تیروئید وجود داشته است (۱۹). در گزارش دیگری از انگلستان موتاسیون در گیرنده TSH در ۵ درصد از نوزادانی که دچار کم کاری غده تیروئید بوده و والدین آنها ازدواج فامیلی داشته‌اند مشاهده شده است (۲۰).

**اختلال در سنتز و ترشح هورمون تیروئید:** اختلال توارثی در تمام مراحل سنتز هورمون تیروئید گزارش شده که تماماً بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می‌شوند و مجموعاً ۱۵ درصد موارد کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان را شامل می‌شوند. شایع‌ترین آنها اختلال در فعالیت آنزیم پر اکسیداز تیروئید است که منجر به بروز اختلال در اکسیداسیون و معدنی شدن (ارگانیفیکاسیون) ید می‌گردد. سایر موارد با شیوع کمتر عبارتند از:

- اختلال در حمل و نقل ید که ناشی از موتاسیونی در ژن گیرنده مشترک سدیم/اید (Na/I symporter) است.

<sup>1</sup> Ectopic

- اختلال در انتقال از غشای راسی (آپیکال) که ناشی از موتاسیون ژن Pendred می‌باشد. موتاسیون این ژن هم در غده تیروئید و هم در Cochlea گوش اتفاق می‌افتد که منجر به کری عصبی می‌گردد و تحت عنوان syndrome Pendred نامیده می‌شود (۲۱).
  - اختلال در تولید پراکسید هیدروژن که سوبسترای برای آنزیم پراکسیداز تیروئید در اکسیداسیون ید می‌باشد. این اختلال ناشی از موتاسیون در ژن دوگانه اکسیداز ۲ (DUOX2) است (۲۲).
  - موتاسیون در ژن تیروگلوبولین که منجر به تولید تیروگلوبولین معیوب می‌گردد (۲۳).
  - موتاسیون در ژن DEHAL 1 که منجر به کمبود آیدوتیروزین د آیودیناز می‌شود (۲۴).
- اختلال در حمل و نقل هورمون تیروئید:** ورود هورمون تیروئید به داخل سلول توسط ناقل‌های غشای پلاسمایی تسهیل می‌شود. موتاسیون در ژن یکی از این ناقل‌ها بنام ناقل مونوکربوکسیلات ۸ که بر روی کروموزوم X واقع شده است در بیش از ۱۰۰ بیمار دچار عقب ماندگی ذهنی وابسته به جنس<sup>۱</sup> گزارش شده است. اختلال این ناقل منجر به عدم ورود T3 به داخل نوروها می‌گردد. این سندرم با افزایش T3 سرم و عقب ماندگی روانی - حرکتی<sup>۲</sup> مشخص می‌شود (۲۵).
- مقاومت به هورمون تیروئید:** این مقاومت ناشی از موتاسیون در ژن گیرنده های هورمون تیروئید (عمدتا ژن گیرنده بتای هورمون تیروئید) حاصل می‌شود. میزان بروز آن ۱ در ۴۰۰۰۰ نوزاد است. این اختلال با افزایش تیروکسین تام (Total T4)، تیروکسین آزاد (Free T4) تری یدو تیرونین تام و آزاد (Total and Free T3) سرم با سطح طبیعی یا مختصر افزایش یافته TSH سرم همراه است. بیماران مبتلا معمولا تظاهرات بالینی پرکاری تیروئید را نداشته و در اکثریت موارد درمان بخصوصی هم نیاز ندارند.

### کم کاری نوع مرکزی (اختلال در هیپوفیز یا هیپوتالاموس)

نوزادان مبتلا به نوع مرکزی کم کاری مادرزادی غده تیروئید معمولا در برنامه غربالگری که ابتدا T4 وبه دنبال آن TSH اندازه‌گیری می‌شود، مورد تشخیص قرار می‌گیرند. این اختلال در ۱ در ۲۵۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد اتفاق می‌افتد (۲۶). این نوع از کم کاری ممکن است با سندرم های مادرزادی بخصوص اختلال در محور میانی بدن از جمله دیسپلازی سپتو اپتیک یا شکاف کام و لب شکری میانی همراه باشد.

### کم کاری مادرزادی غده تیروئید گذرا

این نوع کم کاری در اروپا شایع‌تر از آمریکا است. در یک بررسی ۲۰ ساله از برنامه غربالگری نوزادان در فرانسه کم کاری مادرزادی غده تیروئید در ۴۰ درصد موارد گذرا بوده است (۵). علل شایع این نوع از کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان عبارتند از کمبود ید، عبور آنتی بادی‌های مهار کننده گیرنده TSH از جفت به جنین در زنان دچار بیماری خود ایمنی تیروئید که میزان بروز آن ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نوزاد است، عبور داروهای ضد تیروئید از جفت

<sup>1</sup> Allen-Herndon-Dudley syndrome

<sup>2</sup> Psychomotor

به جنین، تماس جنین یا نوزاد با مقادیر زیاد ید و همانژیوم‌های بزرگ کبدی که آنزیم دی‌ویدیناز ۳ تولید نموده و منجر به بروز کم کاری از نوع مصرفی<sup>۱</sup> می‌گردند.

### تظاهرات بالینی کم کاری مادرزادی غده تیروئید

اکثر نوزادان (بیش از ۹۵ درصد) مبتلا<sup>۲</sup> تظاهرات بالینی ناچیزی به هنگام تولد دارند (۳). علت آن عبور تیروکسین مادری از طریق جفت است به طوری که غلظت تیروکسین خون بند ناف نوزادانی که قادر به سنتز هیچگونه هورمون تیروئید نیستند معادل ۲۵ تا ۵۰ درصد نوزادان طبیعی است (۲۷). قد و وزن موقع تولد این نوزادان در محدوده طبیعی است. اندازه دور سر ممکن است افزایش یافته باشد. اپی فیز زانو‌ها کلسیفیکاسیونی نشان نمی‌دهند. لتارژی، گریه خشن، اشکال در تغذیه، خواب آلودگی، یبوست، صورت پف آلود، زبان بزرگ، هیپو ترمی، فتق نافی، فونتانل‌های بزرگ، هیپو تونی، پوست خشک و یرقان طولانی مدت در نوزادان مبتلا که دیر تشخیص داده می‌شوند شایع می‌باشند (۲۸ و ۲۹). گواتر در برخی از نوزادان مبتلا که دچار اشکال در سنتز هورمون تیروئید هستند ممکن است وجود داشته باشد. در صورت شک بالینی به کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان، بلافاصله اندازه گیری TSH و تیروکسین آزاد حتی اگر نوزاد بهنگام تولد تحت غربالگری قرار گرفته باشد، انجام شده و تا آماده شدن جواب، نوزاد تحت درمان با قرص تیروئید قرار می‌گیرد. نوزادان مبتلا به نوع مرکزی کم کاری مادرزادی غده تیروئید معمولاً دچار هیپوگلیسمی (به علت کمبود ACTH و هورمون رشد) یا میکرو پنیس و کریپتورکیدیسم (بعلت فقدان گونادو تروپین‌ها) می‌باشند. وجود اختلال تکاملی مثل شکاف کام یا لب شکری و هیپوپلازی عصب اپتیک نیز ممکن است حاکی از اختلال در غده هیپوفیز باشند. شکل ۱ تظاهرات بالینی کم کاری مادرزادی غده تیروئید را در دو نوزاد مبتلا نشان می‌دهد.

### پیشگیری سطح اول

کم کاری مادرزادی غده تیروئید با میزان بروز ۱ در ۱۰۰۰ الی ۱ در ۴۰۰۰ نوزاد، یکی از شایع ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است. عدم درمان به موقع کم کاری مادرزادی غده تیروئید، خطر آسیب غیر قابل بازگشت مغز نوزاد را افزایش می‌دهد. اغلب نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید تظاهرات بالینی کمبود هورمون تیروئید را نداشته و یا اندک علائمی از بیماری را نشان می‌دهند. با توجه به این مطلب و اینکه اکثر موارد کم کاری مادرزادی غده تیروئید بصورت تک‌گیر می‌باشد، لذا نمی‌توان پیش بینی نمود که کدام نوزاد درگیر بیماری می‌شود. برای تشخیص زودرس بیماری و پیشگیری از بروز عوارض جبران ناپذیر، غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید به عنوان مناسب ترین روش تشخیص زودرس این بیماری در اکثر کشورهای جهان محسوب می‌شود. اولین برنامه غربالگری کم کاری غده تیروئید نوزادان در سال ۱۹۷۴ میلادی در کبک کانادا صورت

<sup>1</sup> Consumptive Hypothyroidism



گرفت. امروزه حدود یک میلیون نوزاد در سال در دنیا مورد غربالگری قرار گرفته و تعداد ۲۸۰۰ نوزاد مبتلا به کم کاری مادر زادی غده تیروئید مورد تشخیص قرار می گیرند.



شکل ۱- دو نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید با چهره میکسدمی، زبان بزرگ، اتساع شکم و فتق نافی

در سال ۱۹۷۱ میلادی Raiti و Newns (۳۰) و Klein و همکاران (۳۱) اطلاعاتی را منتشر نمودند که نشان می داد درمان کم کاری مادر زادی غده تیروئید در طی ۳ ماه اول پس از تولد مانع بروز عقب ماندگی ذهنی می شود. با توجه به اینکه تنها یک سوم بیماران در این گزارش مورد تشخیص قرار گرفته بودند Klein و همکاران نشان دادند که اندازه گیری T4 و TSH در سرم خون بند ناف نوزاد قادر به تشخیص بیماری در مرحله زودرس است. در اواخر سال ۱۹۷۱ و اوایل سال ۱۹۷۲ میلادی اندازه گیری T4 به روش رادیو ایمنو اسی (RIA) در قطره خون خشک شده بر روی کاغذ فیلتر توسط Dussault و همکاران ابداع گردید. در آپریل سال ۱۹۷۴ میلادی برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید با برنا مه غربالگری بیماری فنیل کتونوری و تیروزینمی در کبک کانادا ادغام شده و تمام نوزادان این استان مورد غربالگری برای هر سه بیماری قرار گرفتند. به دنبال آن برنامه ارائه شده در انگلستان، اورگوئه و فرانسه نیز بکار گرفته شد. غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید در نوزادان امروزه در اکثر کشورها از جمله ایران، آمریکا، کانادا، اروپا، ژاپن، استرالیا و زلاندنو انجام می شود و در بسیاری دیگر از کشورهای جهان در حال پیشرفت است بطوریکه از ۱۳۰ میلیون تولد نوزاد زنده در سال، ۳۷ میلیون نوزاد (۲۹ درصد) در دنیا تحت غربالگری قرار می گیرند و ۱۲ هزار نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید در سال شناسایی می شوند.

اولین مطالعه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۶۶ در تهران و دماوند صورت گرفت (۱۱). مطالعات پراکنده سالهای بعد موید شیوع بالای بیماری در کشور بود. با توجه به عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان

به موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا بر نامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند. لذا با استفاده از نتایج و تجارب بدست آمده طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در سطح کشور به‌عنوان یک برنامه ملی طراحی گردید و در سال ۱۳۸۲ در اولین برنامه کشوری به طور آزمایشی در استانهای اصفهان بوشهر و شهر شیراز اجرا شد و نهایتاً از سال ۱۳۸۴ این برنامه در سیستم سلامت کشور ادغام شده است.

## روش غربالگری

۲ تا ۵ روز پس از تولد نوزاد، یک قطره خون از پاشنه پا بر روی کاغذ فیلتر مخصوص قرار گرفته و خشک می‌شود. کاغذهای فیلتر آغشته به خون نوزاد به آزمایشگاه‌های مرکزی برنامه غربالگری ارسال می‌گردند. سه نوع روش غربالگری شامل: ۱- اندازه گیری تیروکسین (T4) خون و در صورت پایین بودن آن اندازه‌گیری TSH ۲- اندازه‌گیری TSH خون و ۳- اندازه‌گیری همزمان تیروکسین و TSH خون می‌باشند. چنانچه مقدار TSH خون بیش از ۱۵ میلی‌یونیت در لیتر باشد نوزاد فراخوانده شده و بین هفته اول تا دوم پس از تولد اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید و TSH در سرم خون نوزاد انجام می‌شود. با استفاده از این روش، میزان فراخوان ۰/۱ درصد نوزادان بوده که نیمی از آنها دچار کم کاری مادر زادی غده تیروئید خواهند بود. بنابراین از دو نوزاد فراخوان شده یک نوزاد مبتلا به بیماری می‌باشد. در روش غربالگری که تنها بر اساس اندازه‌گیری تیروکسین خون انجام می‌شود میزان فراخوان ۰/۳ درصد است. در برنامه غربالگری ملی ایران TSH خون بیش از ۵ میلی‌یونیت در لیتر، ملاک فراخوان نوزاد می‌باشد.

## بررسی‌های تشخیصی تکمیلی

نوزادانی که در برنامه غربالگری نتیجه تست غیر طبیعی دارند فراخوان می‌شوند و بین هفته اول تا دوم عمر پس از معاینه بالینی دقیق، یک نمونه خون برای اندازه‌گیری TSH و تیروکسین آزاد (Free T4) سرم از نوزاد گرفته می‌شود. چنانچه تشخیص کم‌کاری تیروئید اثبات شود مطالعات دیگر (از جمله جذب ید رادیو اکتیو، تصویر برداری، اندازه‌گیری تیروگلوبولین سرم، آنتی بادی‌های ضد تیروئید و غلظت ید ادرار) ممکن است برای مشخص کردن علت بیماری ضروری باشد.

## آزمون سرمی عملکرد غده تیروئید

نتایج این آزمون را می‌توان به شرح زیر مورد تفسیر قرار داد:

- کم کاری اولیه غده تیروئید: افزایش TSH و کاهش T4 آزاد یا تام سرم دلیل کم کاری اولیه تیروئید است. غلظت TSH سرم نوزاد پس از تولد بطور ناگهانی افزایش یافته و در عرض ۳۰ دقیقه به حداکثر مقدار خود (۶۰ تا ۸۰ میلی‌یونیت در لیتر) می‌رسد و سپس در عرض ۲۴ ساعت پس از تولد به سرعت

کاهش یافته و به ۲۰ میلی یونیت در لیتر رسیده و با کاهش تدریجی خود تا یک هفته پس از تولد به مقدار ۶ تا ۱۰ میلی یونیت در لیتر پایدار می ماند. افزایش TSH سرم نوزاد به بیش از ۱۰ میلی یونیت در لیتر یک هفته پس از تولد غیر طبیعی تلقی می شود.

- کم کاری تحت بالینی تیروئید: افزایش غلظت سرمی TSH در حضور غلظت سرمی تیروکسین توتال یا آزاد نرمال دلیل بر کم کاری تحت بالینی غده تیروئید است.
- کم کاری تیروئید مرکزی: غلظت سرمی TSH طبیعی یا پایین در صورت پایین بودن تیروکسین آزاد سرم، احتمال مرکزی بودن کم کاری تیروئید را مطرح می کند. چون TSH ممکن است در محدوده طبیعی باشد این نوع از کم کاری غده تیروئید در برنامه غربالگری که ابتدا از اندازه گیری TSH خون استفاده می شود ممکن است قابل تشخیص نباشد.

### تصویر برداری از غده تیروئید

اولتراسونوگرافی تیروئید و اسکن غده با رادیو نوکلئوتید اطلاعات خوبی در مورد علت کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای مثال دیس ژنزی یا یک نوع از اختلال در سنتز هورمون تیروئید را فراهم می کند (۳۳ و ۳۲). انجام این آزمون ها در موارد زیر ممکن است اندیکاسیون داشته باشد:

- نوزادان دچار اختلال جزئی در آزمون عملکرد تیروئید ( برای مثال TSH بین ۵ تا ۱۰ میلی یونیت در لیتر با تیروکسین در محدوده طبیعی برای سن نوزاد). در چنین نوزادانی یافتن دیس ژنزی تیروئید برای مثال تیروئید نابجا از شروع درمان با لوتیروکسین حمایت می کند.
- نوزادان با گواتر کوچک که احتمال اختلال در سنتز هورمون تیروئید مطرح است. در اکثر این نوزادان، تیروئید در محل طبیعی خود قرار گرفته و برداشت ماده رادیونوکلئوتید طبیعی یا افزایش یافته است.
- نوزادانی که احتمال کم کاری گذرای تیروئید در آنها مطرح است. کاهش برداشت ماده رادیو نوکلئوتید توسط غده تیروئیدی که در محل طبیعی خود قرار گرفته به تشخیص کمک می کند.

### اندازه گیری ید ادرار

چنانچه تاریخچه تماس نوزاد با ید مثبت بوده و یا اینکه نوزاد در منطقه دچار کمبود ید به دنیا آمده باشد اندازه گیری غلظت ید ادرار نوزاد می تواند در نشان دادن افزایش و یا کاهش ید دریافتی وی کمک کننده باشد.

### پیشگیری سطح دوم

زمان بحرانی برای رشد و تکامل مغز سه سال اول زندگی است. با توجه به اینکه این رشد و تکامل وابسته به هورمون تیروئید می باشد لذا تشخیص به موقع و شروع هر چه سریعتر درمان نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی غده تیروئید حیاتی است. درمان مناسب و به موقع این نوزادان به عنوان پیشگیری ثانویه می تواند از بروز پیامدهای ناگوار مغزی-روانی جلوگیری نموده و ضریب هوشی طبیعی آنها را تضمین نماید. اهداف کلی درمان کم کاری

مادرزادی غده تیروئید حفظ رشد و نمو طبیعی و توانایی‌های پسکومتربیک با حفظ غلظت تیروکسین خون در محدوده نرمال و یوتیروئید کردن هرچه سریعتر نوزاد و سپس پیگیری‌های بالینی و بیوشیمیایی نوزاد می‌باشد. لوتیروکسین خوراکی (L-T4) درمان انتخابی است. هر چند T3 از نظر بیولوژیکی هورمون فعال شناخته می‌شود اما از آنجایی که مغز T3 مورد نیاز خود را از دیودیناسیون موضعی T4 تامین می‌نماید بنابراین مصرف T3 لزومی نخواهد داشت. برای اصلاح هرچه سریعتر کم کاری تیروئید نوزاد، درمان با لوتیروکسین بلافاصله پس از دریافت نمونه خون برای ارزیابی هورمون تیروئید سرم در نوزادی که آزمون غربالگری مثبت داشته، شروع می‌شود. ادامه یا قطع درمان بستگی به نتایج آزمون سرمی خواهد داشت. در مواردی که نتیجه آزمون غربالگری بینابینی است برای شروع درمان می‌توان منتظر نتایج آزمون سرمی بود. تمام نوزادان دچار کم کاری مادرزادی غده تیروئید باید هر چه سریعتر با تجویز هورمون تیروئید در وضعیت یوتیروئید قرار گیرند. هدف درمان، طبیعی نمودن غلظت تیروکسین سرم نوزاد در طی ۲ هفته و TSH در طی یک ماه می‌باشد. دوز اولیه قرص لوتیروکسین ۱۰ تا ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد بوده که پس از خرد نمودن قرص، پودر آن در آب یا شیر مادر حل شده و به نوزاد خورانده می‌شود. از مصرف همزمان ترکیبات آهن و مکمل‌های غذایی با قرص لوتیروکسین باید اجتناب نمود. با اندازه گیری تیروکسین آزاد سرم نوزاد یک هفته پس از شروع درمان، می‌توان افزایش مناسب غلظت سرمی آن را ارزیابی نمود.

## پیگیری

معاینات بالینی شامل ارزیابی رشد و نمو در طی ۳ سال اول شروع درمان باید هر چند ماه یک بار انجام شوند. نوزادان دچار کم کاری مادرزادی غده تیروئید در معرض خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی هستند (حدود ۱۰ درصد در مقایسه با ۳ درصد نوزادان سالم). ناهنجاریهای قلبی- عروقی شامل تنگی پولمونر، سوراخ بین دهلیزها یا بطن‌ها شایع‌ترین این ناهنجاریها می‌باشند. در طول پیگیری غلظت تیروکسین سرم و TSH بشرح زیر اندازه‌گیری می‌شوند:

- ۱- در هفته ۲ بعد از شروع درمان و سپس هر ۲ هفته تا طبیعی شدن TSH سرم
- ۲- هر ۱ تا ۳ ماه در طول ۱۲ ماه اول زندگی
- ۳- هر ۲ تا ۴ ماه بین یک تا ۳ سالگی
- ۴- هر ۶ تا ۱۲ ماه تا کامل شدن رشد
- ۵- ۲ هفته پس از هر گونه تغییر در دوز لو تیروکسین

## ارزیابی کم کاری مادرزادی غده تیروئید

برخی از نوزادان دچار کم کاری مادرزادی گذرای غده تیروئید می‌باشند. کم کاری گذرا بیشتر در جمعیت دچار کمبود ید و یا وجود بیماری خود ایمنی تیروئید مادر بروز می‌کند. وجود هر یک از موارد زیر دلیل کم کاری دائمی خواهد بود:

- اسکن رادیونوکلئوتید و یا اولتراسونوگرافی تیروئید دال بر اکتوی تیروئید و عدم وجود کامل غده تیروئید بوده و یا مطالعات انجام شده نوعی اختلال در سنتز هورمون تیروئید را نشان دهند.
- افزایش TSH سرم به بالاتر از ۲۰ میلی یونیت در لیتر بعد از یک سالگی.
- چنانچه کم کاری دائمی با اقدامات فوق اثبات نشده باشد پس از سه سالگی قرص لوتیروکسین کودک قطع شده و یک ماه بعد آزمون عملکرد تیروئید انجام می شود. چنانچه در این آزمون غلظت سرمی تیروکسین تام یا آزاد سرم پائین و غلظت سرمی TSH بالاتر از محدوده طبیعی باشند دلیل بر کم کاری مادرزادی دائمی غده تیروئید بوده و مصرف قرص لوتیروکسین برای تمام طول عمر بیمار ضروری است.

## پیش آگهی

در چندین برنامه از جمله در آمریکای شمالی، اروپا و استرالیا که پیگیری طولانی مدت نوزادانی که با غربالگری، تشخیص کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای آنها مطرح شده و بهنگام تحت درمان قرار گرفته بودند نشان می دهد که این نوزادان بطور طبیعی رشد و نمو می نمایند و پیامدهای پسیکومتریک نیز نسبت به سالهای اولیه شروع غربالگری بهبودی قابل توجهی نشان می دهد. اما برخی از نوزادان دچار کم کاری شدید غده تیروئید و یا نوزادان مبتلا که در طی اولین و دومین سال زندگی بطور کافی درمان نشده بودند از ضریب هوشی کمتری نسبت به نوزادان طبیعی برخوردار بودند.

## پیشگیری سطح سوم

تشخیص و درمان بهنگام کم کاری مادرزادی غده تیروئید برای حفظ رشد و نمو جسمانی و فعالیت های عصبی- روانی، حیاتی است. در غیر این صورت نوزادان مبتلا، درجات متفاوتی از معلولیت های فیزیکی و عصبی - روانی از جمله کاهش ضریب هوشی، عدم تطابق فعالیت های حرکتی، آتاکسی، کاهش یا افزایش تونسیسته عضلانی، اختلال در تکلم و استرابیسم و در مجموع دچار بیماری کرتینیسم می شوند که مراقبت های ویژه ای به منظور پیشگیری ثالثیه از بروز عواقب ناشی از این معلولیتها برای نگهداری این افراد ضرورت پیدا می کند.

## برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید در ایران

اولین برنامه غربالگری در ایران بین سال های ۶۸-۱۳۶۶ در بیمارستان های آیت الله طالقانی و مهدیه تهران انجام گرفت. ۵ درصد کل نوزادان دارای TSH بالاتر از ۲۰ و ۰/۷ درصد بالاتر از ۵۰ میلی یونیت در لیتر بودند (۱۱). در مطالعه ای در شیراز و پنج شهر اطراف آن کم کاری مادرزادی غده تیروئید به میزان ۱ در هر ۱۴۳۳ نوزاد زنده وجود داشت و این میزان ۲ تا ۳ برابر آمارهای بدست آمده از مناطق با دریافت کافی ید است (۳۴). در سال ۱۳۶۸ به علت تعداد زیاد موارد فراخوان که به کمبود ید در کشور نسبت داده شد، برنامه غربالگری متوقف گردید. با افزایش ید مصرفی و اصلاح کمبود ید جامعه ایران (۳۶ و ۳۵) نیاز به شروع مجدد برنامه احساس شد. در سال

۱۳۷۶ مرحله اول این برنامه پس از ید رسانی همگانی در کشور، در ۵ بیمارستان دولتی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به مرحله اجرا درآمد که در طی ۱۴ ماه حدود ۳۰۰۰ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که منجر به کشف ۳ مورد کم‌کاری مادرزادی تیروئید گردید. در مجموع بر اساس مطالعات اولیه غربالگری در تهران، شیراز و اصفهان، میانگین بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور یک مورد در هر ۱۰۰۰ تولد نوزاد زنده تخمین زده شد (۱۱). شیوع بالای بیماری و اهمیت تشخیص و درمان زودرس بیماری منجر به تدوین برنامه‌ای در سال ۱۳۸۲ برای غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در سطح ملی در اداره بیماریهای غدد و متابولیک مرکز مدیریت بیماریهای وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی گردید و این برنامه بصورت پایلوت در ۸ بیمارستان شهر تهران و یک مرکز تسهیلات زایمانی در شهرستان دماوند به مرحله اجرا درآمد. در این مطالعه از ۲۰۱۰۷ نوزاد غربالگری شده، ۲۵۶ نوزاد TSH خون بند ناف مساوی و یا بیشتر از ۲۰ میلی‌یونیت در لیتر داشتند. میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در این بررسی ۱ در هر ۹۱۴ نوزاد زنده بوده و فراخوان برنامه نیز ۱/۳٪ بود (۳۷). موفقیت این مطالعه نشان داد که برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در سطح ملی قابل اجرا بوده و ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به میزان بروز بالای بیماری در کشور، عوارض جبران ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون به صرفه بودن اجرای برنامه در کشور، مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا در آورند و در نهایت این برنامه از مهر ماه سال ۱۳۸۴ در سیستم سلامت کشور ادغام شده است. بر اساس گزارشات پیشرفت منتشر شده واحد مدیریت بیماریهای غیر واگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، از شروع برنامه (مهر ۱۳۸۴) تا پایان سال ۱۳۸۸ تعداد ۴۱۲۰۳۰۱ نوزاد در کشور تحت غربالگری قرار گرفته و تعداد ۱۰۰۱۹ نوزاد مبتلا به کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید (گذرا و دائمی) مورد شناسایی و درمان قرار گرفتند. گزارشات حاصل از اجرای برنامه در کشور از مهر ماه سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۸۹ نشان می‌دهد که ۱ در هر ۶۷۰ تولد زنده دچار کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید می‌باشند. فراخوان نوزادان مشکوک به بیماری از ۴/۲ در صد (در ابتدای اجرا برنامه) به ۳/۵ درصد (در پایان سال ۱۳۸۸) رسید و برنامه به پوشش ۹۳/۲ درصد دست یافت. در سال ۱۳۸۹ تعداد نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید ۲۹۷۸ نوزاد از بین ۱۲۷۳۱۹۲ نوزاد غربالگری شده گزارش گردید. در این سال میزان بروز کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید (گذرا و دائمی) در کشور برابر ۲۳۴ بیمار در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده و به بیان دیگر ۱ مورد در ۴۲۸ تولد زنده بود. بیشترین میزان بروز به ترتیب در رفسنجان ۱ مورد در ۱۵۷، استان قزوین ۱ مورد در ۲۱۱، شهرستان دزفول ۱ مورد در ۲۱۵، استان چهار محال و بختیاری ۱ مورد در ۲۳۱، استان یزد و کرمان ۱ مورد در ۲۴۹ تولد زنده بود. کمترین میزان بروز به ترتیب به شاهرود ۱ مورد در ۱۹۳۱، فسا ۱ مورد در ۱۳۰۶، مازندران ۱ مورد در ۹۲۸، اردبیل ۱ مورد در ۹۱۶ و کرمانشاه ۱ مورد در ۸۸۲ تولد نوزاد زنده تعلق داشت. در مجموع بازده نهایی برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در کشور، کاهش هزینه‌های اقتصادی، کاهش ناتوانایی‌های ناشی از بیماری، ارتقا کیفیت زندگی بیماران و خانواده آنها و ارتقا ضریب هوشی افراد جامعه از طریق شناسایی و درمان هرچه سریعتر بیماری و حفظ طبیعی فعالیت‌های پسیکوموتور و نورولوژیک کودکان مبتلا است. مطالعات اقتصاد پزشکی متعددی در

ارتباط با اجرای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی غده تیروئید نوزادان که در کشورهای مختلف دنیا انجام شده نشان می‌دهد که این برنامه توجیه اقتصادی داشته و نسبت هزینه به سود، مقرون به صرفه است. نسبت هزینه به سود برنامه در جهان از ۱ به ۳/۴ تا ۱ به ۱۳/۸ گزارش شده است. در ایران نیز در فاز اجرای آزمایشی برنامه با نگاهی ۲۰ ساله به اجرای برنامه غربالگری در کشور نسبت هزینه به سود این برنامه حدود ۱ به ۱۴ محاسبه شد. اما پس از اجرای برنامه این نسبت ۱ به ۲۲ به دست آمد که نشان می‌دهد به دلیل میزان بروز بالای این بیماری در نوزادان، انجام برنامه غربالگری در کشور بسیار سودمند است. از زمان اجرای برنامه در سطح ملی تاکنون مجموعاً شش میلیون و هفتصد هزار نوزاد (۴۹ درصد نوزاد دختر و ۵۱ درصد نوزاد پسر) تحت غربالگری قرار گرفته که پانزده هزار نفر آزمون غربالگری مثبت داشته و اقدامات تشخیصی و درمانی بر طبق دستورالعمل کمیته علمی کشوری برای آنان انجام شده است. این برنامه در مجموع حدود ۹۵ درصد زایمان‌های شهری و روستایی را تحت پوشش قرار داده و میزان فراخوان برنامه ۲/۹ درصد است. بروز بالای بیماری در کشور چند عاملی بوده و برای آشکار شدن وزن هر عامل خطر در بروز بیماری و طراحی برنامه مداخله ای برای کنترل آنها می‌بایست مطالعات کاربردی لازم انجام شود.

## منابع

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar de Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151:U25-37
2. Thorpe Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and Thyroid stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324:532-6.
3. Kaplan SA: Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: Saunders Solomon A Kaplan, 2 1990, 1990.
4. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102(5):653-4.
5. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:444-8.
6. Skordis N, Toumba M, Savva SC, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990- 2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18:453-61.
7. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91:268-77.
8. La Franchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63(2):180-91.
9. Devos H, Rodd C, Gagne N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-6.
10. Ordoookhani A, Hedayati M, Mirmiran P, Hajipour R. The high prevalence of congenital hypothyroidism: a necessity for the national screening program in Iran. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (suppl. 7): 96 [P 121].
11. Ordoookhani A, Mirmiran P, Hajipour R, et al. screening for congenital hypothyroidism in Iran: strategies, obstacles, and future perspectives. *East Mediterr Health* 2002; 8:480-9.

۱۲. اردوخانی، میرسعید قاضی ع، حاجی پور ر و همکاران. غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. پنجمین کنگره بین المللی بیماریهای غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۸.
13. Veisani Y, Sayehmiri K, Rezaeian Sh, Delpisheh A. Congenital Hypothyroidism Screening Program in Iran; a Systematic Review and Meta analysis. *Iran J Pediatr* 2014; 24(6): 665-72.
  14. Devos H, Rodd C, Gagné N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-6.
  15. Castanet M, Polak M, BonaïtiPellié C, 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; 86:2009-14.
  16. Castanet M, Lyonnet S, BonaïtiPellié C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000;343:441-2.
  17. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27:485-9.
  18. Sunthornthepvarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332:155-60
  19. Narumi S, Muroya K, Abe Y, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1317-23.
  20. Cangul H, Morgan NV, Forman JR, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital non-goitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:671-7.
  21. Ladsous M, VlaeminckGuillem V, Dumur V, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and non syndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 2014; 24:639-48.
  22. Vigone MC, Fugazzola L, Zamproni I, et al. Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings. *Hum Mutat* 2005; 26:395.
  23. Pardo V, Rubio IG, Knobel M, et al. Phenotypic variation among four family members with congenital hypothyroidism caused by two distinct thyroglobulin gene mutations. *Thyroid* 2008; 18:783-6.
  24. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008; 358:1811-8.
  25. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364:1435-7.
  26. 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 (Clin Res Ed)* 1984; 289:1171-5.
  27. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13-6.
  28. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:201-7.
  29. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, et al. Sex specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2009-13.
  30. Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and treatment on neonatal prognosis. *Arch Dis Child.* 1971; 46: 692-694



31. Klein AH, Meltzer S, Kenney FH. Improved *prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months*. J Pediatr. 1972; 89:912-5.
32. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child 1988; 142:214-6.
33. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics 2004; 114:e683-8.
34. Karimzadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. Iran J Med Sci: 1992; 17: 78-80.
۳۵. عزیزی ف، شیخ‌الاسلام ر، ملک‌افضلی ح و همکاران. پایش پیشگیری از کمبود ید در ۱۳ استان کشور. چهارمین کنگره بین‌المللی بیماریهای غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۵.
۳۶. عزیزی ف، شیخ‌الاسلام ر. برنامه کشوری مبارزه با کمبود ید. طب و تزکیه، شماره ۲۰، ص ۱۸-۲۲، ۱۳۷۵.
37. Ordokhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. Indian J Pediatr. 2003; 70(8): 625-8.