

بررسی رابطه بین زردی نوزادی به عنوان علامت بالینی غیر اختصاصی و میزان بروز هیپوتیروئیدی کونژنیتال در نوزادان ارجاع شده به بیمارستان‌های آموزشی منتخب شهرستان مشهد

سعیده ترویج اسلامی^۱، حسین نصیریان^۱، سعید ابطحی^۲

^۱ دانشیار، متخصص کودکان، گروه کودکان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران
^۲ استادیار، متخصص کودکان، فوق تخصص قلب کودکان، گروه کودکان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی مشهد

چکیده

سابقه و هدف: کم کاری کونژنیتال تیروئید بیماری خطیری است که در صورت تشخیص و درمان به موقع از عوارضی مانند عقب افتادگی ذهنی پیشگیری می‌شود. اغلب در بدو تولد، بدون علائم بالینی است ولی باعث تشدید یا طول کشیدن زردی نوزادی می‌شود. هدف از انجام این مطالعه تعیین وجود رابطه بین زردی به عنوان علامت بالینی غیراختصاصی و کم کاری کونژنیتال تیروئید است. روش بررسی: این مطالعه مقطعی روی ۱۴۰ نوزاد ترم سالم با سن ۱-۲۸ روز و میزان بیلی روبین توتال بیش از 10mg/dl در چهار بیمارستان آموزشی انجام گرفت و تست‌های تیروئید در مورد آنان انجام شد. هورمون محرک تیروئید (TSH) به میزان بیش از 10mu/l و هورمون تیروکسین (T4) به میزان کمتر از 7ug/dl به عنوان کم کاری کونژنیتال تیروئید در نظر گرفته شد. یافته‌ها: در ۲/۱۴٪ نمونه‌ها (۳ نفر) سطح هورمون T4 پایین بود. با توجه به اینکه TSH در ۲ نفر 10mu/l بود، با بررسی بیشتر تشخیص هیپوتیروئیدی به میزان یک مورد در ۱۴۰ نوزاد گذاشته شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه شیوع هیپو تیروئیدی در نوزادان مبتلا به زردی، $7:1000$ بود. اکثر نوزادان مبتلا ابتدا بدون علامت بالینی اختصاصی هستند؛ بنابراین باید نسبت به تظاهرات بالینی غیر اختصاصی که زردی از زودرس ترین آنها است هشیار بود. تحت نظر داشتن این نوزادان و تکرار تست‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئیدی کونژنیتال، زردی، غربالگری نوزادی، TSH، تیروکسین.

مقدمه^۱

تیروئید با منشأ هیپوفیزی یا مرکزی می‌باشد. دیس ژنزی تیروئید عامل ۸۵٪ موارد هیپو تیروئیدی کونژنیتال دائمی اولیه است، در حالی که خطاهای متابولیک در بیوسنتز هورمون تیروئید (dyshormonogeneses) عامل ۱۵-۱۰٪ موارد است. هیپوتیروئیدی مرکزی ممکن است با کمبود ایزوله TSH تظاهر کند، ولی به صورت شایع‌تر در رابطه با کم کاری غدد پاراتیروئید، هیپوپیتوئیتاریسم (hypopituitarism) است. هیپوتیروئیدی گذرای نوزادی بیشتر در نوزادان نارس رخ می‌دهد که در مناطق آندمیک کمبود ید متولد می‌شوند (۲). تشخیص بر اساس سطوح TSH بالا و سطوح پائین T4 توتال یا T4 آزاد گذاشته می‌شود. TSH حساسیت ۹۵-۸۹ درصد و

هیپو تیروئیدی کونژنیتال بیماری خطیر و از علل مهم عقب ماندگی ذهنی است. ۷-۳ درصد مبتلایان ممکن است به اختلالات دیگری، از جمله نقائص قلبی و نقص در دیواره دهلیز و بطن، نیز دچار باشند (۱). این بیماری می‌تواند اولیه باشد که نقص در تولید هورمون تیروئیدی یا نقص در خود غده است، یا در نتیجه کاهش تحریک TSH باشد که کم کاری

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان جواهری، بخش کودکان و نوزادان، حسین نصیریان

(email: dmasririan@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۲/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۶/۵

غیراختصاصی و کم کاری کونژنیتال تیروئید در نوزادان مبتلا به زردی ارجاع شده به بیمارستان‌های آموزشی منتخب شهرستان مشهد بود.

مواد و روشها

این مطالعه مقطعی آینده نگر، روی ۱۴۰ نوزاد ترم مبتلا به زردی که در سال‌های ۸۹-۸۸ در بیمارستان‌های جنرال آموزشی ۲۲ بهمن، ۱۷ شهریور، آریا وابسته به واحد پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و بیمارستان قائم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد پذیرش شده بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: نوزادان ترم سالم (۳۸-۴۲ هفته)، محدوده سنی ۱ تا ۲۸ روز و میزان بیلی‌روبین توتال بیشتر از ۱۰ mg/dl. معیارهای حذف از مطالعه عبارت بودند از: نوزادان پره ترم (کمتر از ۳۸ هفته)، سن بیشتر از ۲۸ روز، نوزادان بیمار و میزان بیلی‌روبین توتال کمتر از ۱۰ mg/dl. روش نمونه‌گیری از نوع غیراحتمالی و به روش آسان انجام پذیرفت.

در صورت در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ و $d=0/01$ و P بر اساس متوسط مطالعات ۰/۰۰۳، با استفاده از فرمول زیر حداقل حجم نمونه ۱۱۵ نفر به دست آمد.

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{d^2} = 115$$

با وجود حداقل حجم نمونه لازم (۱۱۵ نفر) در شروع بررسی، ۱۴۳ نوزاد از ۴ بیمارستان معیارهای ورود را داشته و وارد مطالعه شدند. والدین ۳ نوزاد ۱۰،۱۶ و ۱۸ روزه حاضر به انجام تست‌های تیروئید نشده و از مطالعه حذف گردیدند و بررسی روی ۱۴۰ نوزاد انجام گرفت.

زردی با هر علتی همزمان با وجود هیپوتیروئیدی، تشدید می‌شود (۷،۳)، بنابراین کلیه بیماران با علل دیگر زردی با میزان بیلی‌روبین بیشتر از ۱۰ mg/dl وارد مطالعه و از نظر تست‌های تیروئید (T4 توتال و TSH سرم) بررسی شدند.

از آنجا که برای نوزادان ترم سالم بر اساس راهنمای منحنی بوتانی میزان بیلیروبین سرم بین ۱۵-۱۰ mg/dl در محدوده منحنی ریسک متوسط (Medium risk) قرار دارد، میزان بیلی‌روبین سرم بیش از ۱۰ mg/dl به عنوان معیار انتخاب شد. اندازه‌گیری میزان بیلیروبین سرم به روش کالریمتری با دستگاه انجام شد.

نوزادانی که بر اساس راهنمای بوتانی میزان بیلی‌روبین سرم روی منحنی ریسک متوسط بود، تحت فوتوتراپی قرار گرفتند (۸).

اختصاصیت ۹۶-۹۰ درصد در تشخیص را داراست. برای غربالگری در آمریکا، ابتدا T4 و در صورت پائین بودن آن TSH اندازه‌گیری می‌شود. مزیت آن آشکار کردن هیپوتیروئیدی اولیه، هیپوفیزی و مرکزی و نیز در آنها که تاخیر در افزایش TSH دارند می‌باشد. در اروپا و ژاپن ابتدا TSH اندازه‌گیری می‌شود که هیپوتیروئیدی نوع اولیه و نیز انواع تحت بالینی (T4 طبیعی و TSH بالا) را مشخص می‌کند ولی آنها را که تاخیر در افزایش TSH دارند و هیپوتیروئیدی هیپوفیزی و مرکزی را که البته بسیار نادر است مشخص نمی‌کند. در هیپوتیروئیدی، میزان TSH به بیشتر از ۱۰۰ mu/l می‌رسد. باید در تشخیص افراد دو قلو توجه خاصی کرد و ممکن است تشخیص آنان تا ۵-۴ ماهگی به تاخیر افتد، زیرا ترانسفوزیون خون از قل سالم، سطح سرمی T4 و TSH را در قل مبتلا طبیعی می‌سازد (۳).

تست‌های تشخیصی دیگر مانند اسکن و برداشت رادیونوکلئید توسط تیروئید (thyroid radionuclide uptake)، سونوگرافی تیروئید یا تعیین تیروگلوبولین سرم برای تشخیص علل زمینه‌ای مفید بوده، ولی نباید شروع درمان را به تأخیر بیندازند (۲). هیپوتیروئیدی کونژنیتال بیماری مهم و از علل شایع عقب ماندگی ذهنی است و تشخیص به موقع آن در روزهای اول تولد و درمان آغازین پس از تولد، از آسیب مغزی غیر قابل برگشت پیشگیری خواهد کرد. باید توجه داشت که برخی نوزادان در غربالگری تشخیص داده نمی‌شوند و پزشکان باید نسبت به تظاهرات بالینی هشیار باشند. در کمتر از ۵٪ موارد علائم بالینی اختصاصی در روزهای اول تولد وجود دارد، زیرا در طی دوران جنینی مقدار کمی از تیروکسین از جفت عبور می‌کند و نیز مقداری تولید تیروکسین وجود دارد که همین مقدار می‌تواند رشد مغزی جنین را تامین نماید، ولی مقدار آن در حدی نیست که مانع از تشخیص هیپوتیروئیدی کونژنیتال شود. ممکن است طولانی شدن زردی فیزیولوژیک زودرس-ترین نشانه غیراختصاصی هیپوتیروئیدی باشد (۴-۲). همچنین در هیپوتیروئیدی تشدید زردی نوزادی با هر علتی که ایجاد شده باشد و نیز طولانی شدن آن دیده می‌شود (۵،۶). این امر ناشی از بلوغ تأخیری کونژوگاسیون گلوکونوید است. در هیپوتیروئیدی اولیه بیلیروبین غیر مستقیم و در نوع با منشاء هیپوفیزی و مرکزی بیلیروبین مستقیم و غیرمستقیم هر دو بالاست. از آنجایی که اکثر نوزادان مبتلا بدون علامت بالینی اختصاصی می‌باشند و زردی ممکن است زودرس‌ترین نشانه غیراختصاصی بیماری باشد، هدف از انجام این مطالعه تعیین وجود رابطه بین زردی به عنوان علامت بالینی

یافته‌ها

در ۳۹/۹۴٪ موارد شروع زردی پس از روز چهارم تولد بود و در ۲/۸۵٪ موارد در محدوده زردی فیزیولوژیک قرار داشتند (آخر هفته اول کمتر از ۱۲mg/dl). ۷/۷۷٪ نوزادان بیلی روبین بیش از ۱۶ mg/dl داشتند. ۷/۶۵٪ نوزادان مبتلا به زردی، دختر و ۳/۳۴٪ پسر بودند. میزان بروز زردی در جنس دختر ۱/۹ برابر پسر و به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P < 0.01$). حدود یک چهارم موارد سابقه ایکتر در نوزادان قبلی وجود داشت، ولی سابقه هیپوتیروئیدی وجود نداشت. در ۸۶/۹۷٪ نمونه‌ها سطح T4 طبیعی و در ۱۴/۲٪ (۳ نفر) سطح T4 کمتر از محدوده طبیعی بود؛ در واقع ۱ نفر (۷۲/۰٪) از نوزادان ۷-۱ روزه و ۲ نفر (۴۲/۱٪) از نوزادان ۲۸-۱۵ روزه دارای میزان T4 کمتر از ۷mg/dl بودند. مورد شناخته شده هیپوتیروئید در این محدوده قرار داشت (جدول ۱). با توجه به اینکه در ۴۳/۱٪ موارد (۲ نفر) TSH در محدوده طبیعی نبود و بیشتر از ۱۰ $\mu\text{u/ml}$ بود (جدول ۲)، حداقل ۲ مورد به ازای ۱۴۰ مورد مشکوک به هیپوتیروئیدی بودند، ولی در یک مورد سطح TSH، ۱۱/۴ $\mu\text{u/ml}$ ولی سطح T4 طبیعی بود که البته هیپوتیروئیدی تحت بالینی رد نمی‌شود. در مورد دوم، سطح سرمی TSH، ۳۶/۸ $\mu\text{u/ml}$ و سطح سرمی T4، ۳/۷ $\mu\text{g/dl}$ بود که تشخیص هیپوتیروئیدی حداقل به میزان ۱ مورد در ۱۴۰ نوزاد دچار زردی گذاشته شد.

جدول ۱. توزیع سنی سطوح T4 سرمی نوزادان

سطوح سرمی T4 ($\mu\text{g/dl}$)	۱-۷ روز	۸-۱۴ روز	۱۵-۲۸ روز	مجموع
>۷	۱ (۰/۷۲) ^o	۰	۲ (۱/۴۲)	۳ (۲/۱۴)
۷-۲۲/۶	۴۱ (۲۹/۲۸)	۸۶ (۶۱/۴۲)	۱۰ (۷/۱۶)	۱۳۷ (۹۷/۸۶)
مجموع	۴۲ (۳۰)	۸۶ (۶۱/۴۲)	۱۲ (۸/۵۸)	۱۴۰ (۱۰۰)

^o تعداد (درصد)

جدول ۲. توزیع سطوح TSH سرمی در نوزادان

سطح TSH سرم ($\mu\text{u/ml}$)	تعداد	درصد
۰-۴	۸۶	۶۱/۴۳
۴-۱۰	۵۲	۳۷/۱۴
>۱۰	۲	۱/۴۳
مجموع	۱۴۰	۱۰۰

در این مطالعه، درصدهای جداول که استاندارد شده‌اند با آمار خاورمیانه مقایسه گردید. میزان بروز بیماری در خاورمیانه ۲۰۰۰-۱۴۰۰:۱ (۱۰۰۰:۵۸) یا ۵۸/۰ مورد بروز بیماری در ۱۰۰۰ تولد زنده است (۱۱). میزان بروز هیپوتیروئیدی در

درهنگام تولد، TSH به طور ناگهانی آزاد می‌شود و حداکثر غلظت سرمی آن در نوزادان ترم در عرض ۳۰ دقیقه به ۶۰ $\mu\text{u/ml}$ می‌رسد. در ۲۴ ساعت بعد، یک کاهش سریع در میزان TSH رخ داده و سپس میزان آن دچار کاهش تدریجی تا کمتر از ۱۰ $\mu\text{u/ml}$ می‌شود. افزایش ناگهانی TSH باعث افزایش سطح T4 تا ۱۶ $\mu\text{g/ml}$ و سطح T3 حدود ۳۰۰ ng/dl در عرض ۴ ساعت می‌شود که ناشی از تبدیل محیطی T4 به T3 می‌باشد. سطح T4 در ۲ هفته ابتدای زندگی به تدریج به کمتر از ۱۶ $\mu\text{g/dl}$ کاهش می‌یابد (۳). بنابراین غربالگری شیرخواران باید در روز دوم تا چهارم تولد انجام گیرد. در نمونه‌های ۲۴-۴۸ ساعت اول تولد افزایش کاذب در میزان TSH ممکن است یافت شود. به دلایل فوق، در این مطالعه در مورد نوزادانی که در همان بیمارستان متولد شده بودند، تست‌های تیروئید به روش ELISA در ۳-۵ روز اول تولد انجام گردید و در نوزادان بزرگتر در زمان پذیرش انجام شد.

نتایج منفی کاذب نیز ممکن است در نوزادان شدیداً بیمار یا بعد از تزریق خون گزارش شود. بنابراین باید غربالگری قبل از تزریق خون مد نظر باشد و به نوزادان شدیداً بیمار از نظر احتمال عدم تشخیص توجه خاص شود (۹).

اگر چه سطوح TSH سرم در مقادیر بیشتر از ۲۰ $\mu\text{u/ml}$ تشخیصی است، ولی مقادیر بیشتر از ۷ $\mu\text{u/ml}$ مبین شرایط کاهش متابولیسم است (۱۰). در این مطالعه، میزان TSH بیشتر از ۱۰ $\mu\text{u/ml}$ و میزان T4 کمتر از ۷ $\mu\text{g/dl}$ معیار بیماری در نظر گرفته شد (۳).

متغیرهای سن، جنس، روز شروع زردی، علائم بالینی مطابق با هیپوتیروئیدی و در موارد مشکوک رادیوگرافی انتهای فمور نیز بررسی گردیدند.

در مورد ملاحظات اخلاقی، دستورالعمل و راهنمای هلسینکی (guidelines of Helsinki) در مورد تحقیقات پزشکی در کودکان لحاظ شد. والدین در مورد روش مطالعه آگاه شدند و رضایت نامه از آنان اخذ گردید. ملاحظات اخلاقی چاپ مقاله نیز بر اساس راهنمای کمیته اخلاقی چاپ "Committee on Publication Ethics (COPE) رعایت گردیده است.

اطلاعات توسط پرسشنامه از طریق مصاحبه با والدین و بررسی پرونده جمع آوری شد و توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه نتایج به دست آمده از آزمون پارامتریک (T-Test) و آزمون نان پارامتریک Mann-Whitney استفاده گردید. سطح معنی‌دار $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

تیروکسین برطرف شد (۴). در مطالعه ووتساکیس و همکاران در یک نوزاد همراهی زردی و هیپوتیروئیدی با موتاسیون ژن (Q83X) در ارتباط بود (۱۶).

قبل از شروع غربالگری نوزادی، میزان بروز (Incidence) هیپوتیروئیدی کونژنیتال بر اساس علائم بالینی ۱:۷۰۰۰ تا ۱:۱۰۰۰۰ تولد زنده گزارش شده بود. با شروع و پیشرفت در تست‌های غربالگری، میزان بروز ۱:۳۰۰۰ تا ۱:۴۰۰۰ اعلام شد (۱۷، ۲). با تجربیاتی که از برنامه‌های غربالگری ملی و منطقه-ای نقاط مختلف جهان به دست آمد، مشخص شد که میزان بروز بیماری بر حسب منطقه جغرافیایی، اقوام و نژادهای مختلف، متفاوت است. گزارشی از برنامه غربالگری نوزادان فرانسوی در طی یک دوره ۲۰ ساله، میزان بروز هیپوتیروئیدی دائمی را ۱:۱۰۰۰۰ تولد زنده ارائه داد (۱۸، ۲). در حالی که گزارشی از برنامه غربالگری در یونان، در طی یک دوره ۱۱ ساله، میزان بروز هیپوتیروئیدی را ۱:۸۰۰ ارائه نمود (۲). مطالعه‌ای مشابه، میزان بروز هیپوتیروئیدی در آمریکا را از ۱:۴۰۹۴ در سال ۱۹۸۷ به ۱:۲۳۷۲ در سال ۲۰۰۲ اعلام کرد.

علت افزایش میزان بروز، نا معلوم و شاید ناشی از تغییر در استراژی تست باشد. با افزایش حساسیت و دقت متد غربالگری TSH، ممکن است در آمریکا و سایر برنامه‌های غربالگری در دنیا، روش اندازه‌گیری اولیه T4 و به دنبال آن TSH به اندازه گیری اولیه TSH تغییر یابد. در این صورت، اکثر شیرخواران با بیماری خفیف‌تر تشخیص داده می‌شوند. برنامه‌های غربالگری متعددی میزان بروز بالاتری از بیماری را در آسیا (۱:۱۰۱۶) و اسپانیا (۱:۱۵۵۹) گزارش می‌کنند و میزان بروز پائینتری را در سیاهان آمریکائی نسبت به سفید پوستان ارائه می‌دهند.

بروز بیماری در دوقلوها دو برابر (۱:۸۷۶ در مقابل ۱:۱۷۶۵) و حتی در چندقلوها بالاتر است (۱:۵۷۵ در مقابل ۱:۱۷۶۵). مادران مسن‌تر بیشتر از ۳۹ سال میزان بروز بالاتری از ابتلاء نوزادشان را در مقایسه با مادران جوان‌تر کمتر از ۲۰ سال دارند (۱:۱۳۲۸ در مقابل ۱:۱۷۳۰). میزان بروز در نوزادان نارس بیشتر از نوزادان ترم است (۱۹).

اخیراً گرایش میزان بروز این بیماری به مناطق و ملیت‌های مختلف، اثر تکرار و ممارست غربالگری نوزادی بر آمار بروز هیپوتیروئیدی کونژنیتال و تداخل هیپوتیروئیدی گذرا با آمار بروز هیپوتیروئیدی کونژنیتال مورد توجه قرار گرفته است (۲۰).

در مطالعه حاضر، فراوانی هیپوتیروئیدی ۷ مورد در ۱۰۰۰ تولد زنده بود (۷:۱۰۰۰)، که به صورت معنی‌داری بیشتر از میزان بروز بیماری در خاورمیانه است ($P < 0/001$). بر طبق

نوزادان مبتلا به زردی، ۷ مورد در هزار تولد زنده (۷:۱۰۰۰) بود که به صورت معنی‌داری بیشتر از میزان بروز بیماری در خاورمیانه است ($P < 0/001$).

در مطالعه حاضر در یک مورد مبتلا، علائم بالینی مطابق با هیپوتیروئیدی و در رادیوگرافی اپی فیز دیستال استخوان فمور به صورت دوطرفه تشکیل نشده بود. این نوزاد مبتلا پسر ۶ روزه با وزن ۳۴۸۰ گرم با شروع زردی از روز دوم و با بیلی روبین ۲۴/۳ mg/dl در زمان پذیرش بود. در معاینه بالینی، فونتanel‌های قدامی و خلفی باز و هرنی نافی وجود داشت.

بحث

در تمام برنامه‌های غربالگری، میزان بروز هیپوتیروئیدی در جنس مونث بیشتر از مذکر و این نسبت ۲:۱ بوده است و این فزونی در جنس مونث بیشتر به صورت اکتوپی تیروئید و کمتر آژنزی گزارش شده است (۱۲، ۳).

در مطالعه حاضر، ۶۵٪ نوزادان مبتلا به زردی دختر و ۳۴/۳٪ پسر بودند. میزان بروز زردی در جنس دختر ۱/۹ برابر پسر و به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P < 0/001$). در سایر مطالعات مشابه نیز میزان بروز زردی در جنس دختر بیشتر بوده است؛ مانند آمریکا که میزان بروز زردی در جنس دختر ۱/۵۶، در کالیفرنیا ۲/۲ و در مکزیک ۲ برابر پسر بود (۱۳).

هیپر بیلی‌روبینمی کونژوگه زودرس یا هیپر بیلی‌روبینمی فیزیولوژیک طول کشیده در نوزادان مبتلا به هیپو تیروئیدی گزارش می‌شود (۷، ۴، ۱۴).

در محدوده طبیعی، دلیل نقص در اتصال تیروئید با گلوبولین سرم TSH توتال پائین یا در حداقل طبیعی با T4 همراهی Thyroid-binding globulin (TBG) می‌باشد. این اختلال کونژنیتال پیامد مرضی نداشته، ولی برای خودداری از هورمون درمانی باید شناسایی شود (۱).

ببندر و همکاران، هپاتیت کولستاتیک را غالباً ناشی از همراهی با کمبود هورمون در هیپوفیزی دانند (۱۵). سیکلار و همکاران در بررسی ۱۱۰ نوزاد مبتلا به زردی طول کشیده، ۶ نوزاد دچار هیپوتیروئیدی اولیه اثبات شده گزارش کردند. تست تحریکی TSH در ۴۳ نوزاد با سطح TSH مختصری بالا (بین ۵ و ۲۰ $\mu\text{u/ml}$) و در ۷ نوزاد حداکثر مقادیر TSH بیشتر از ۳۵ $\mu\text{u/ml}$ بود و به عنوان جوابی بیش از حد (Exaggerated) و هیپوتیروئیدی بینابینی (Borderline Hypothyroidism) تلقی شد (۱۰). کورتوگلو و همکاران، یک مورد هیپوتیروئیدی کونژنیتال همراه زردی و تشکل سنگ (لجن) در کیسه صفرا را گزارش کردند که بعد از درمان با ال-

که ممکن است از اولیه‌ترین علایم غیراختصاصی هیپوتیروئیدی نوزادی باشد، تست تیروئید انجام شود. همان گونه که انجام تست شنوایی در هیپربیلیروبینمی لازم است. در مناطقی که غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادی انجام می‌گیرد، نوزادان با زردی شدید یا طول کشیده در صورت تست طبیعی پی‌گیری شوند. علاوه بر پی‌گیری شیرخواران مشکوک، پیگیری شیرخواران مبتلا نیز در ۲ و ۶ هفته و ۳ ماه بعد و سپس هر ۲-۳ ماه برای سال اول لازم است. در هر ویزیت، تست‌ها تکرار و دوز جدید در صورت لزوم تعیین می‌گردد. پیش مداوم رشد و تکامل لازم است. انجام تست‌های شنوایی در ۴-۸ هفته و سپس هر ۳ ماه در سال اول در صورت وجود دیس هورمونوزن لازم است (۲۱).

برای اطمینان از رشد و تکامل طبیعی، غلظت T4 سرم باید در سال اول در حد نیمه فوقانی میزان رفرنس و میزان TSH در حد مقادیر رفرنس حفظ شود. اگر T4 تا دو هفته به حد فوق افزایش نیافت، یا اگر غلظت TSH به کمتر از ۲۰ mU/L در عرض ۴ هفته کاهش نیافت، پزشک باید مصرف دارو، دوز و روش تجویز را بررسی کند. به عوارض جانبی افزایش دوز نیز توجه شود و غلظت T4 در فواصل کوتاه پیش شود (۹).

تشکر و قدردانی

در این مطالعه، از نظر اخلاقی راهنمای هلسینکی و کپ (Helsinki and COPE guidelines) در نظر گرفته شد که بدین وسیله از طراحان این بیانیه‌های اخلاقی قدردانی می‌شود. از سیستم پرستاری و کارمندان NICU چهار بیمارستان آموزشی مورد اشاره در شهر مشهد تشکر می‌کنیم و نیز از مادرانی که در انجام این مطالعه ما را یاری دادند سپاسگزاریم.

پژوهشی در مرکز طبی کودکان در تهران، در ۱۰۱۴ نوزاد مبتلا به زردی، ۷ مورد هیپوتیروئیدی یافت شده است (۹:۱۰۰۰/۶) (۶).

مناسب‌ترین مراقبت و رسیدگی تشخیص بیماری قبل از ۱۳- روز اول زندگی است و طبیعی شدن سطح خونی هورمون تیروئید تا سن سه هفتگی ایده‌آل است (۱).

مصرف خوراکی سدیم L تیروکسین درمان انتخابی است. دوز دارو در شروع ۱۵ ug/kg/day - ۱۰ یا دوز کل ۵۰ ug/day - ۳۷/۵ است. دوز مورد نیاز در کودکان ۴ ug/kg/day است (۳). هدف فوری درمان، افزایش سریع سطح T4 به ۱۰ ug/dl (۱۳۰ nmol/l) و طبیعی شدن سطح سرمی TSH است.

پایش مکرر آزمایشگاهی در شیرخوارگی برای بررسی پیش آگهی عصبی شناختی لازم است. در صورت تشخیص بیماری با غربالگری نوزادی و شروع سریع درمان پیش آگهی عالی و بهره هوشی (IQ) شبیه سایر افراد خانواده است. در موارد تأخیر در شروع درمان (بیشتر از ۳۰ روزگی پس از تولد)، تجویز دوز کمتر دارو و وجود بیماری شدید پیش آگهی عصبی شناختی ضعیف‌تر است (۲). میزان بروز هیپوتیروئیدی در آمریکا از ۴۰۹۴:۱ در سال ۱۹۸۷ به ۲۳۷۲:۱ در سال ۲۰۰۲ اعلام شده است. علت افزایش میزان بروز، نامعلوم یا ناشی از تغییر در استراژی تست است که در طول زمان تکنیک‌های نوین باعث افزایش تشخیص مبتلایان بوده است (۱۹). بدون توجه به نوع رویکرد مورد استفاده در غربالگری به دلیل اشتباهات فنی یا انسانی، هیپوتیروئیدی در برخی شیرخواران تشخیص داده نمی‌شود. توصیه می‌شود در کشورهایی که غربالگری برای هیپوتیروئیدی کونژتیتال انجام نمی‌گیرد یا در مکان‌هایی دور افتاده که امکانات تکنیکی و استراتژیک غربالگری قابل اعتماد نیست، پزشکان نسبت به تظاهرات بالینی هوشیار باشند و برای هر نوزاد بدون علایم بالینی اختصاصی، ولی با زردی شدید یا طول کشیده نوزادی

REFERENCES

1. Maala SD, Postellon DC, Rosenbloom AL. Congenital hypothyroidism. Updated: Apr3, 2014. Available from: URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/919758-overview>.
2. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism *Orphanet J Rare Dis* 2010; 10:17.
3. Lafranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Schor NF, Stanton BF, eds. *Nelson text book of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. P.1894-900.
4. Kurtoğlu S, Çoban D, Akın MA, Akın Leyla, Yıkılmaz A. Neonatal sludge: a finding of congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 197-200.
5. Kulkarni ML, Naveen RC. Persistent unconjugated hyperbilirubinemia in an infant with Crigler- Najjar syndrome type I. *Indian Pediatrics* 2003; 40:1209-10.

6. Bostan T, Ashtiani H, Rabani M, Mostafavi A. Evaluation of thyroid tests in one thousand newborn with hyperbilirubinemia. 5th International Congress of Pediatrics, Tehran, Iran: Tehran University of Medical Sciences; 1993.
7. Tiker F, Gurakan B, Tarcan A, Kinik S. Congenital hypothyroidism and early severe hyperbilirubinemia. *Clin Pediatr* 2003; 42:365–66.
8. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:843-61.
9. Liz, S. Updated AAP guidelines on newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Am Fam Physician* 2007; 76:439-44.
10. Siklar Z, Tezer H, Dallar Y, Tanyer G. Borderline congenital hypothyroidism in the neonatal period. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:817-21.
11. Selim S. Consultant at BIRDEM Academy, Dhaka. Congenital hypothyroidism.[Health] Available from:<http://www.hawker.com.bd/news>
12. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van VG. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid digenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2502-506.
13. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld LM, Drummond BM, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics* 2010; 125: S37-47.
14. Köklü E, Kurtoğlu S, Akçakuş M, Güneş T, Öztürk MA, Büyükkayhan D. Cholestatic hepatitis like syndrome and congenital hypothyroidism. *Erciyes Medical Journal* 2007;29:168–71.
15. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:695–702.
16. Voutetakis A, Christidi MM, Gantenbein CK, Dracopoulou M, Argyropoulou M, Livadas S, et al. Prolonged jaundice and hypothyroidism as the presenting symptoms in a neonate with a novel Prop1 gene mutation (Q83X). *Eur J Endocrinol* 2004;150:257–64.
17. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983;102:653-54.
18. 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; 62:444-48.
19. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 268-77.
20. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism—current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics* 2010; 125:S31-36.
21. Hypothyroidism in neonates. Neonatal e-handbook, Newborn conditions. Last updated: 3 April, 2014. Available from:URL:<http://www.health.vic.gov.au/neonatalhandbook/conditions/hypothyroidism.htm>