

غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور منظم مقالات و شواهد موجود

آرمان انصاری^۱، مهین هاشمی‌پور^۲، مجتبی کیخا^۳، رضا نجفی^۴

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدی مادرزادی (Congenital hypothyroidism یا CH) شایع‌ترین علت قابل پیشگیری کم‌کاری ذهنی در کودکان است و باید در سریع‌ترین زمان تشخیص داده شود و برای آن درمان صورت گیرد. شیوع CH در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، بسیار بیشتر است.

روش‌ها: جستجوی مقالات در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar و Scopus تا تاریخ ۳۰ فروردین سال ۱۳۹۳ انجام گرفت. جهت جستجو محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد و جستجو محدود به زبان انگلیسی بود. مقالات نامرتب پس از مطالعه‌ی عنوان، چکیده و متن کامل مقاله استخراج شد. دو پژوهشگر به صورت مجزا کار تفکیک داده‌ها را انجام دادند و نفر سوم در روند استخراج داده‌ها نظارت داشت. در نهایت، اطلاعات مورد نیاز از مقالات استخراج و گزارش گردید.

یافته‌ها: میزان TSH (Thyroid-stimulating hormone) طبیعی در روزهای سوم تا ششم تولد، دلیل بر عملکرد طبیعی تیروئید نیست. همچنین، TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l در هفته‌ی دوم تولد ارزش تشخیصی دارد و TSH بیشتر از ۱۰-۱۵ mIU/l پس از یک TSH نرمال، تشخیص Hypothyroidism with delayed TSH rise را مطرح می‌کند. مقادیر FT₄ (Free T₄) و Thyroxine (T₄) بین هفته‌ی دوم تا هشتم تولد، طبیعی می‌شود.

نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌گردد که غربالگری نوزادان پره‌ترم اعم از دوقلویی یا چندقلویی با وزن کم و بسیار کم در هفته‌های دوم، ششم و دهم پس از تولد از طریق اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ تکرار شود و حد آستانه‌ی تشخیصی TSH (۱۰ mIU/l) یا FT₄ و T₄ پایین پس از هفته‌ی سوم تا ششم تولد برای انتخاب موارد مشکوک و مثبت بیماری منظور گردد.

واژگان کلیدی: کم‌کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری، وزن کم زمان تولد، نوزاد پره‌ترم، مرور منظم

ارجاع: انصاری آرمان، هاشمی‌پور مهین، کیخا مجتبی، نجفی رضا. غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور

منظم مقالات و شواهد موجود. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۷۲۲-۱۷۰۶

است که به صورت کمبود تیروکسین (T₄) و افزایش TSH (Thyroid-stimulating hormone) تعریف می‌شود (۵) هیپوتیروئیدی در اثر اختلال در مسیر هیپوفیز یا هیپوتالاموس به ندرت اتفاق می‌افتد. نوزادان مبتلا به CH به صورت نادر علامت‌دار هستند. درمان تأخیری یا ناکافی، منجر به اختلالات شناختی و ذهنی و تأخیر رشد شیرخوار می‌شود که همگی از طریق تشخیص به موقع و جبران کمبود هورمون T₄ قابل پیشگیری می‌باشد، اما در صورت بروز این علائم، درمان آن‌ها بسیار مشکل و حتی غیر ممکن است.

مقدمه

کم‌کاری مادرزادی تیروئید (Congenital hypothyroidism یا CH) از طریق غربالگری تست تیروئید تشخیص داده می‌شود که می‌تواند ناشی از علل مختلفی همچون آژنزی تیروئید، تکامل ناکافی (هیپوپلاستیک)، تیروئید ناب‌جا و موتاسیون ژنی که باعث اختلال در مسیر سنتز هورمون‌های تیروئید می‌شود، باشد (۴-۱). میزان بروز برآورد شده‌ی این بیماری طی دو دهه‌ی اخیر افزایش چشمگیری داشته است و شایع‌ترین حالت آن، هیپوتیروئیدی اولیه

- ۱- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استاد، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت و گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران
 - ۴- دستیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: مهین هاشمی‌پور
- Email: hashemipour@med.mui.ac.ir

نیست. در سال‌های اخیر با توجه به بهبود مراقبت‌های نوزادان پس از تولد، موارد بقای نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم (۳۰ هفته‌گی < Very low birth weight یا VLBW) و نوزادان با وزن ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ گرم (۲۷ هفته‌گی < Extremely low birth weight یا ELBW) افزایش یافته است که این امر به نوبه‌ی خود موجب افزایش موارد بروز CH می‌شود و اهمیت وجود یک نظام غربالگری جامع همراه با حساسیت بالا برای تشخیص این بیماری در همه‌ی نوزادان با هر سن تولدی را بیش از پیش افزایش داده است (۲۶).

با توجه به شیوع بالای CH در جمعیت نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم و همچنین، قابل پیشگیری بودن عوارض غیر قابل جبران آن با تشخیص به موقع از طریق مرور منظم برخی مقالات و مطالعات مربوط، تصمیم بر آن شد که در پژوهش حاضر به جمع‌بندی سودمندی پیرامون چگونگی و کیفیت و زمان غربالگری در نوزادان پره‌ترم پرداخته شود تا از این طریق رویکرد جامعی جهت تبیین نظام غربالگری کارآمد برای تشخیص زودرس این بیماری در چنین نوزادانی فراهم گردد.

روش‌ها

این مطالعه، مرور منظمی بر مقالات موجود تا تاریخ ۱۹ آوریل سال ۲۰۱۴ بود. جستجو با استفاده از کلید واژه‌های Low birth weight or LBW, Atypical Hypothyroidism with delayed TSH, Preterm, Congenital hypothyroidism, hypothyroidism, T4, Rise, Very low birth weight or VLBW, FT4, Thyroxin, Extremely low birth weight or ELBW, TSH or Thyroid stimulating, Hyperthyrotropinemia, Hypothyroxinemia و Premature hormone or Thyrotropin از میان مقالات موجود در پایگاه‌های PubMed, Google Scholar و Scopus انجام گرفت. در استراتژی جستجو محدودیت زمانی اعمال نشد و فقط مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی انتخاب گردید. پس از انجام جستجو، موارد تکرار شده حذف گردید. دو نفر به صورت جداگانه عناوین و چکیده‌ی مقالات را مطالعه و مقالات مرتبط را استخراج نمودند. در موارد عدم توافق دو مرورگر، نظارت شخص سوم صورت می‌گرفت. پس از آن، متن کامل مقالات تهیه گردید. متن کامل مقالات مطالعه و مقالات مربوط جدا شد. پس از آن، اطلاعات لازم از هر مطالعه شامل نام نویسنده، کشور محل انجام مطالعه، سال مطالعه، تعداد نمونه، هدف از انجام مطالعه، متغیرهای اندازه‌گیری شده و نتایج حاصل از مطالعه در جدول ۱ جمع‌آوری گردید. در مرحله‌ی بعد بر اساس اطلاعات به دست آمده استنتاج صورت گرفت. استراتژی کلی جستجو در شکل ۱ قابل مشاهده است (شکل ۱).

ایجاد برنامه‌ی غربالگری نوزادان از نظر CH، باعث تشخیص زودرس این بیماری در آنان و آغاز درمان به موقع و پیشگیری از عواقب این بیماری و مهم تر از همه، جلوگیری از آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۱۱-۶). بررسی‌های انجام شده شرحی از عوامل مؤثر در افزایش بروز CH طی سال‌های اخیر را نشان می‌دهد که افزایش موارد تولد نوزادان زود هنگام از این دسته می‌باشد (۱۳-۱۲).

در نوزادان طبیعی، حداکثر افزایش TSH به صورت فیزیولوژیک طی ۲۴ ساعت ابتدای زندگی رخ می‌دهد (۱۵-۱۴) و بعد از این زمان در نوزادان مبتلا به CH بالا باقی می‌ماند که این امر امکان تشخیص بیماری از طریق نمونه‌گیری خون پاشنه‌ی پای نوزادان را طی برنامه‌ی غربالگری در روزهای سوم تا پنجم تولد می‌دهد. نوزادان با تست غربالگری TSH بین ۲۰-۱۰ mIU/l با عنوان مورد مشکوک برای تکرار تست در نظر گرفته می‌شوند و در صورت تست غربالگری بیش از ۲۰ mIU/l تحت عنوان مورد مثبت جهت بررسی سطح سرمی و شاید شروع درمان ارجاع می‌گردند (۱۶). البته در نوزادان پره‌ترم حالتی ایجاد می‌شود که سطح هورمون TSH ابتدا طبیعی است و بعد به صورت تأخیری افزایش می‌یابد که این حالت با نام هیپوتیروئیدی غیر معمول (Atypical hypothyroidism) شناخته می‌شود (۱۷-۵).

عدم بلوغ کافی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در این نوزادان، باعث چنین حالتی می‌گردد (۱۸). بروز تقریبی این عارضه در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، ۱ در ۴۰۰ مورد برآورد شده است که به صورت معنی‌داری از میزان بروز در نوزادان طبیعی (۱) در ۴۰۰۰ مورد) بالاتر می‌باشد و تنها یک سوم موارد از طریق برنامه‌ی غربالگری تشخیص داده می‌شوند (۱۹). بررسی‌های انجام شده در این موارد منجر به ایجاد این نظریه شده است که غربالگری در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، باید در فواصل بعدی تکرار گردد (۱۹-۱۸، ۵-۳). از این رو، برنامه‌ی غربالگری بریتانیا پیشنهاد می‌کند که تست در زمان ۳۶ هفته‌گی کامل تکرار شود (۲۰). برنامه‌ی غربالگری ژاپن در مورد نوزادان نارس در هفته‌های دوم، ششم و دهم تولد تکرار می‌گردد (۲۱). با این حال، نتایج مطالعه‌ی Korada و همکاران در بیمارستان سلطنتی ویکتوریای نیوکاسل انگلستان بر روی ۲۲۳۸ نوزاد نشان داد که تکرار تست غربالگری در صورت تعیین یک آستانه‌ی تشخیصی مناسب، ضروری نیست که در این حالت سطح سرمی TSH بیشتر از ۶ mIU/l را برای انجام بررسی بیشتر پیشنهاد می‌کند (۲۲).

هرچند مطالعات انجام گرفته بعد جهانی ندارند، اما داده‌های تحقیقات مختلف در این مورد بسیار بحث‌برانگیز و مجادله‌آمیز است (۲۳-۲۶). تفسیر نتایج غربالگری در نوزادان نارس و بسیار نارس بسیار مشکل است و امکان رسیدن به اجماع کامل برای چگونگی و انجام تکرار غربالگری با توجه به این نتایج متفاوت، امکان‌پذیر

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Sun و همکاران (۲۷)	مقادیر مرجع تیروکسین آزاد TSH و (Free thyroxine) در شیرخواران ۳-۶ هفته با وزن تولد بسیار کم با استفاده از روش Beckman Coulter Unicel DxI 800	واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان اوتادا	تمامی نوزادان VLBW که در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان اوتادا بین اول سپتامبر سال ۲۰۰۶ تا ۳۱ دسامبر سال ۲۰۱۰ بستری شده بودند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین مقادیر مرجع برای TSH و T4 آزاد در ۳-۶ هفته‌گی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم با استفاده از DXL800 Beckmemicell couler با توجه به سن، جنسیت، وزن هنگام تولد و سن حاملگی.	مقادیر مرجع TSH و FT4 برای شیرخواران VLBW در ۳-۶ هفته‌گی با استفاده از آنالیزگر ایمنو اسمی DX4 Beckmemicell couler گزارش گردید که شامل $TSH = 1/14 - 11/04 \text{ mIU/l}$ و $FT4 = 10/9 - 21/4 \text{ mIU/l}$ بود.
Slaughter و همکاران (۲۸)	تأثیرات سن حاملگی و وزن هنگام تولد بر نتایج مثبت کاذب NBS	پایگاه داده‌های بخش بهداشت اوهایو برنامه‌ی NBS	تمامی شیرخوارانی که در ایالت اوهایو در دوره‌ی مطالعه تحت غربالگری قرار گرفته بودند (سال‌های ۲۰۰۴-۲۰۰۶).	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین تفاوت‌های برنامه‌های غربالگری FPRهای نوزادان مطابق با وزن و سن حاملگی و هدف ثانویه، بررسی تأثیر سن بعد از تولد بر FPRها در نوزادان پره‌ترم بود.	میزان مثبت کاذب تست‌های غربالگری نوزادی به گونه نامتناسبی در شیرخواران VLBW افزایش می‌یابد. ممکن است FPRها با به تعویق انداختن غربالگری نوزادان تا ۳۲ هفته، ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از تولد کاهش یابد. در صورتی که موارد زیر مشاهده می‌شد. نتایج تیروئیدی/تیروکسینی به عنوان خطر متوسط در نظر گرفته شد: تیروئیدین 34 mIU/l و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت بعد از تولد تیروئیدین 34 mIU/l و 50 و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت بعد از تولد تیروئیدین 28 mIU/l و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت تیروئیدین 28 mIU/l و 50 و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت تیروئیدین $0/5 \text{ mIU/l}$ و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت مقادیر نقطه‌ی برش با خطر بالا به صورت زیر بود: تیروئیدی 34 nIU/l و 50 و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت تیروئیدی 28 mIU/l و 50 و تیروکسین 8 ng/dl در ۴۸ ساعت یا تیروئیدی 50 mIU/l
Chung و همکاران (۲۹)	بروز بالای اختلالات عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	بیمارستان اطفال دانشگاه ملی سئول و بیمارستان Budany دانشگاه ملی سئول (بین سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۶)	۱۰۵ شیرخوار پره‌ترم که در زمان کمتر از ۳۲ هفته‌گی به دنیا آمده بودند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین روایی تکرار تست عملکرد تیروئید برای شیرخواران پره‌ترم و بررسی شاخص‌هایی که بر عملکرد تیروئید شیرخواران پره‌ترم تأثیر می‌گذارد.	شیرخواران پره‌ترمی که کمتر از ۳۲ هفته به دنیا آمده بودند، میزان بالایی از بروز هیپوتیروئید را نشان دادند. تکرار تست‌های عملکرد تیروئید برای شیرخواران لازم است، حتی چنانچه عملکرد تیروئید در بررسی‌های اولیه زمان برده باشد. بیشتر شیرخوارانی که کمتر از ۲۸ هفته به دنیا آمده بودند، در طی هفته‌ی اول زندگی بعد از تولد سطح T4 آزاد پایینی داشتند.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Mengreli و همکاران (۳۰)	غربالگری برای CH	یونان	تمامی ۳۱۱۳۹۰ نوزادی که در یونان بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۰ و دسامبر سال ۲۰۰۲ مورد غربالگری قرار گرفته بودند. مؤسسه سلام کودکان در آتن	هم‌گروهی آینده نگر	درک تعداد نوزادان اضافی مبتلا به CH در صورتی که نقطه‌ی برش به ۱۰ mIU/l کاهش یابد.	سطوح T ₄ آزاد به تدریج افزایش یافت و در چهار ماهگی به سطوحی برابر با شیرخواران طبیعی رسید. نوزادان با سن حاملگی پایین، در طی هفته‌ی اول زندگی خود سطوح پایین‌تری از TSH را نشان دادند. سطوح TSH بین هفته‌های ۴-۲ در تمامی گروه‌ها به طور موقت افزایش یافت. در طی ۲ ماه اول بعد از تولد، سطوح T ₃ در تمامی گروه‌ها افزایش پیدا کرد.
Srinivasan و همکاران (۳۱)	CH دایمی و گذرا در نوزادان پره‌ترم	نواحی شمال شرق و شمال کامبریا انگلستان	TSH خون کامل از شیرخواران پره‌ترم (سن حاملگی کمتر از ۳۵ هفته) از نوزادان نواحی شمالی از پایگاه‌های داده‌ی غربالگری در طی دوره‌ی ۵ ساله (آوریل سال ۲۰۰۵ تا مارس سال ۲۰۱۰)	هم‌گروهی گذشته‌نگر	بررسی تغییرات TSH در کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید دایمی و گذرا	ممکن است عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم مبتلا به کم‌کاری تیروئید به صورت گذرا رخ دهد، اما هر دو گروه کم‌کاری تیروئید را می‌توان با استراتژی بررسی روزانه‌ی TSH با نقطه‌ی برش به نسبت اندک شناسایی کرد. شیرخوارانی که تست اولیه‌ی آنان غلظت TSH را بین ۶ mIU/l تا ۲۰ نشان داد، به عنوان حد مرزی در نظر گرفته شدند و آزمایش بر روی نمونه‌ی خون همان تست تکرار شد. چنانچه غلظت بیشتر از ۶ mIU/l باقی می‌ماند، نمونه‌ی خونی جهت آزمایش جمع‌آوری شد. چنانچه نمونه‌ی خونی نتیجه‌ای برابر با ۶ mIU/l داشت، شیرخوار به عنوان CH در نظر گرفته شد و جهت بررسی‌های بیشتر ارجاع می‌شد. سپس نوزادان پره‌ترم در سن اصلاح شده‌ی ۳۶ هفتگی با سطح نقطه‌ی برش برابر با ۸ mIU/l برای بار دوم تست شدند.
Chee و همکاران (۳۲)	مروری بر کم‌کاری تیروئید اولیه در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم در مرکز مراقبت‌های حول و حوش تولد در هنگ کنگ	هنگ کنگ، چین	تمامی نوزادان VLBW که خواه در این مرکز به دنیا آمده یا به آن انتقال یافته بودند (مطالعه از ۳۱ ژانویه‌ی سال ۲۰۰۰ تا ۳۱ دسامبر سال ۲۰۰۸)	توصیفی گذشته‌نگر که در یک هم‌گروهی VLBW دانه‌گزینه شده است (دیتابیس آکسفورد-ورمونت)	مرور بروز و بررسی عوامل خطر کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید در نوزادان با وزن تولد بسیار اندک در مرکز مربوط و بررسی نتایج تکامل ذهنی-عصبی	پروتکلی که در آن TSH سرم و FT ₄ در هفته‌های اول، دوم و چهارم و سپس هر چهار هفته یک‌بار تا زمان ترخیص یا رسیدن به وزن ۲ کیلوگرم اندازه‌گیری می‌شد (هر کدام که زودتر اتفاق می‌افتاد). این نتیجه به دست آمد که سطح TSH سرم به طور متوسط در ۲۴ هفتگی بعد از تولد به حداکثر غلظت خود می‌رسد و میزان افزایش TSH را می‌توان با انجام دادن تست‌های غربالگری در طی ۸ هفته‌ی اول زندگی متوجه شد. باید نقطه‌ی برش را به صورت یکسان‌سازی شده با جدیت بیشتر، ۱۲ پیکومول بر لیتر تعیین نمود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Corbetta و همکاران (۳۳)	تجربه‌ای هفت ساله با سطح نقطه‌ی برش پایین برای میزان خون TSH در غربالگری نوزادان، میزان غیر منتظره‌ای از CH را نشان می‌دهد.	ایتالیا، میلان	۶۲۹۰۴۲ نوزادی که در ۸۷ مرکز تولد در شلوغ‌ترین منطقه در ایتالیا به دنیا آمدند (از ژانویه سال ۱۹۹۹ تا دسامبر سال ۲۰۰۵).	گذشته‌نگر	تأثیر بر اپیدمیولوژی CH و دسته‌بندی تولید شده با معرفی نقطه‌ی برش اندک برای b-TSH	استراتژی مناسب برای جمع‌آوری نمونه‌های خونی همراه با تعیین ثانویه‌ی TSH در طی سومین هفته‌ی زندگی بعد از تولد برای غربالگری CH در اطفال پره‌ترم توصیه می‌شود. این امر باعث غلبه موانع احتمالی افزایش تأخیری TSH در بسیاری از اطفال پره‌ترم می‌گردد و باعث می‌شود درمان در طی ۴ هفته در موارد مثبت شروع شود که در نهایت، سبب بهبود نتایج می‌گردد. به کار بردن نقطه‌ی برش اندک برای b-TSH، سبب کشف تعداد غیر منتظره‌ای از کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید نوزادی شد (۱۰ mIU/l تا ۱۲).
Klein و همکاران (۳۴)	عملکرد تیروئید در شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک	لبنان	۴۷ شیرخوار VLBW و ۴۵ شیرخوار کمتر از ۲۵۰۰ گرم	مقطعی	بررسی این فرضیه که سطح پایین T ₄ در گردش که مشخصه‌ی شیرخواران VLBW می‌باشد، ناشی از کاهش میزان اتصال به پروتئین هورمون‌های تیروئید می‌باشد.	اتصال T ₄ و غلظت آن در نوزادان، در هفته‌ی دوم به کمترین حد خود رسید که در همین زمان غلظت FT ₄ افزایش و TSH کاهش می‌یابد.
Tylek-Lemanska و همکاران (۳۵)	غربالگری برای CH. ارزشی سنجشی مجدد بعد از ۴ هفته در نوزادان با وزن تولد کم و بسیار کم	لهستان	۳۸۵۴ نوزاد با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم (بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ در یکی از استان‌های لهستان)	گذشته‌نگر	TSH که در حالت عادی یک تست غربالگری قابل اعتماد برای CH می‌باشد، ممکن است نتواند مواردی را در بین شیرخوارانی که وزن تولد کم و بسیار کم دارند، تشخیص دهد. هدف از انجام این مطالعه، مشخص نمودن شیرخوارانی بود که نتیجه‌ی غربالگری منفی کاذب دارند.	در نوزادانی با وزن تولد کم و بسیار کم، سطح TSH بین روزهای سوم و ششم بعد از تولد برای اختلال عملکرد تیروئید رد کننده نمی‌باشد. اندازه‌گیری مجدد TSH در چهار هفته‌ی سبب می‌شود از موارد منفی کاذب اجتناب شود و شیرخوارانی را که نیازمند فرایند تشخیصی برای کم‌کاری اولیه‌ی دایمی یا گذرای تیروئید یا سطح بالای TSH در خون خود هستند، شناسایی کردند.
Gruneiro-Papendieck و همکاران (۳۶)	کاربرد تیروکسین و فیلترهای اندازه‌گیری تیروکسینی آزاد برای غربالگری CH در اطفال پره‌ترم	بوینس آیرس، آرژانتین	از ۱۹۳ نوزاد پره‌ترم با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۳۷ هفته، در هفته‌های اول و دوم زندگی شان در دو گروه نمونه‌گیری شد و نمونه‌ی ۱۵۳ شیرخوار طبیعی در هفته‌ی اول زندگیشان در زایشگاه بیمارستان بوینس آیرس مورد مطالعه قرار گرفت.	مقطعی	مطالعه‌ی سطوح T ₄ و FT ₄ در کاغذ خشک شده‌ی فیلتر خون نوزادان پره‌ترم و طبیعی	مقادیر T ₄ به طور قابل توجهی در شیرخواران پره‌ترم نسبت به طبیعی پایین‌تر بود که با سن حاملگی افزایش می‌یافت. شیرخواران پره‌ترم مقادیر کمتری T ₄ با سطح FT ₄ برابر داشتند. اندازه‌گیری‌های FT ₄ روی نمونه‌های کاغذ فیلتر واند برای تعیین پروفایل تیروئید در پره‌ترم‌ها کاربرد داشته باشد.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
de Moraes و همکاران (۳۷)	زمان جمع آوری هورمون‌های تیروئید و TSH در نوزادان پره‌ترم	برزیل	۸۵ نوزاد پره‌ترم که از ژوئن تا دسامبر سال ۲۰۰۴ به دنیا آمده بودند.	آینده‌نگر	سنجش زمان جمع آوری FT۴ و TSH در نوزادان پره‌ترم	مقادیر T۳ و T۴ آزاد و TSH در نوزادان پره‌ترم تفاوت داشت، اما همراه با کم کاری گذرای تیروئید در نوزادان پره‌ترم به صورت T۴ آزاد کم و TSH نرمال در ۳۰ روز اول زندگی مشخص گردید. زمان نطلوب برای خونگیری در این روش در نوزادان پره‌ترم برای TSH و T۴، از روز هفتم به بعد می‌باشد.
Niwa و همکاران (۳۸)	کمبود تیروتروپین در ۳ هفته‌گی نشان دهنده اختلال عملکرد تیروئید و پیشگویی کننده رخداد افزایشی تأخیری تیروتروپینی در شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک می‌باشد.	بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان دانشگاه کیوتوی ژاپن	۴۷ شیرخوار با وزن تولد بسیار اندک که در سن حاملگی زیر ۳۰ هفته‌گی به دنیا آمده بودند و بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۸ و مارس سال ۲۰۱۱ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان دانشگاه کیوتو پذیرش شده بودند.	گذشته‌نگر	انتخاب کردن شیرخوارانی که باید با THOP درمان شوند و از قلم نینداختن شیرخوارانی که به صورت تأخیری سطح TSH آن‌ها بالا می‌رود.	محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و تیروئید در حدود ۲ هفته‌گی بعد از تولد حتی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم و سن حاملگی زیر ۳۰ هفته نیز می‌تواند به هورمون‌های محرک شده‌ی تیروئید به خوبی پاسخ دهد. افزایش پایه‌ی سطح TSH (بیشتر از ۱۰ mIU/l) و پاسخ بیش از حد به هورمون آزاد کننده‌ی تیروتروپینی در قسمت‌های تحریکی (حداکثر افزایشی TSH تا ۴۵ mIU/l)، نشانگر اختلال باب کلینیکال عملکرد تیروئید می‌باشد. سطوح سرمی تیروتروپینی در حدود سن دو هفته‌گی می‌تواند به منظور بررسی کم کاری تیروئید گذرا ناشی از نارس بودن و نیز برای پیش‌بینی افزایش تأخیری تیروتروپین به کار رود.
Bijamia و همکاران (۳۹)	غربالگری شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک برای CH: لزوم تست مجدد	نواحی ولز جنوب جدید و پایتخت استرالیا	تمامی اطفال کمتر از ۱۵۰۰ گرم که بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۶ و دسامبر سال ۲۰۰۸ در نواحی ولز جنوب جدید و پایتخت استرالیا به دنیا آمده بودند.	هم گروهی آینده‌نگر	بررسی این فرضیه که برای کشف تمامی موارد بیماری در اطفال VLBW به غربالگری ثانویه نیاز است.	افزایش تأخیری TSH مشخصه‌ی گروهی از شیرخواران VLBW است و چنانچه پروتکل غربالگری که به صورت ثانویه آن‌ها را غربالگری می‌کند به کار نرود، تشخیص داده نخواهد شد. با کاهش دادن آستانه‌ی غربالگری به ۶ mIU/l چنانچه توصیه شده است، میزان مثبت کاذب از ۱۲/۸ درصد در جمعیت افزایش می‌یابد، اما همچنان بسیاری از مواردی که دچار افزایش تأخیر TSH می‌شوند را تشخیص نخواهد داد.
Uhrmann و همکاران (۴۰)	فراوانی کم کاری تیروئید گذرا در شیرخواران با وزن تولد کم، بالقوه برای برنامه‌های غربالگری نوزادی	پنسیلوانیا، آمریکا	۵۴ شیرخوار با دز تولد اندک طی دوره‌ی سه هفته‌ای	مقطعی	تخمین زدن فراوانی کم کاری گذرای تیروئید در شیرخواران با وزن تولد اندک	با وجود بروز بالای سطوح سرمی، T۴ پایینی در این جمعیت شیرخواران ایجاب می‌کند که مقادیر T۴ کمتر از ۳ یا ۴۷ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر (۵۱-۳۹ نانومول بر لیتر) باید با اندازه‌گیری‌های مکرر تا تصمیم‌گیری برای نرمال بودن یا شروع درمان پیگیری شود. اگرچه سطوح T۴ طی ۳ هفته در برخی شیرخواران دارای سطوح بازگشت می‌باشد، اما برای مطمئن شدن از نرمال بودن، پیگیری طولانی‌تری لازم است.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Kok و همکاران (۴۱)	محدوده‌های زمان غربالگری T ₄ در شیرخواران با وزن تولد کم	آمستردام، هلند	۱۱۵ شیرخوار با وزن تولد کم	گذشته‌نگر	توصیف نمودن ارتباط بین T ₄ سرم و مقادیر غربالگری نشان می‌دهد که وزن حین تولد و سن حاملگی بر مقادیر غربالگری T ₄ در شیرخواران با وزن تولد کم مبتلا به RDS یا بدون آن تأثیری دارد. دادن مقادیر زمان برای مقادیر غربالگری T ₄ در این گونه شیرخواران	وزن کم حین تولد با مقادیر کم T ₄ ارتباط دارد و تا آن‌جایی که TSH نرمال باشد، با کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید ارتباطی ندارد. بنابراین، برای تغییر دادن مقادیر غربالگری T ₄ در شیرخوارانی با وزن تولد اندک، باید سن حاملگی و وزن حین تولد را اندازه‌گیری نمود. چنانچه مقادیر غربالگری T ₄ در نمونه‌ی روز هفتم با توجه به سن حاملگی و وزن حین تولد اصلاح گردد، قابل اطمینان‌تر خواهد بود تا این که از نمونه‌ی خون بند ناف استفاده شود. به دنبال آن، روز هفتم تا حدودی بهترین زمان برای غربالگری چنین شیرخوارانی خواهد بود. امکان این که بفهمیم آیا مقادیر غربالگری شیرخواران با وزن تولد کم در محدوده‌ی زمان است یا نه، وجود خواهد داشت. بدین ترتیب، انتظار خواهیم داشت که میزان یادآوری به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد.
Clark و همکاران (۴۲)	محدوده‌های مرجع برای تست‌های عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم بعد از هفته‌ی اول تولد	لوما، هند و کالیفرنیا، آمریکا	۱۲۰ شیرخوار پره‌ترم سالم با وزن تولد ۲۵ تا ۳۶ هفته	گذشته‌نگر	بنا نمودن مقادیر مرجع برای سنجش‌های حساس‌تر تیروتروپینی و بهترین روش موجود جهت سنجش تیروکسین آزاد در شیرخواران نارس بعد از هفته‌ی اول تولد	غلظت T ₄ آزاد بعد از هفته‌ی اول تولد به رغم تغییرات زیاد غلظت TSH، به طور قابل توجهی ثابت می‌ماند.
Mercado و همکاران (۴۳)	عملکرد تیروئید در شیرخواران بسیار نارس	ملبورن، استرالیا	۱۰۸ شیرخوار با سن حاملگی ۲۳ تا ۳۱ هفته که به مرکز پزشکی ملکه‌ی ویکتوریا در طی دوره‌ی زمانی یک ساله از ژوئن سال ۱۹۸۵ تا ژوئن سال ۱۹۸۸ پذیرفته شدند.	مقطعی	-	اندازه‌گیری سریال تست‌های عملکرد تیروئید در طی دوره‌ی سه هفته‌ای در ۵۴ شیرخوار با میانگین سن حاملگی ۳۳ هفته نشان داد که بیشترین میزان بروز کمبود تیروکسین در یک هفته‌ی اتفاق می‌افتد.
Delange و همکاران (۴۴)	خطر افزایش یافته‌ی کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	بروکسل، بلژیک	۱۰۳ نوزاد شیرخواری که به واحد نوزادان بیمارستان دانشگاهی سنت‌پیر در بروکسل در طی دوره‌ی شش دهه پذیرفته شدند.	طولی	تعیین عملکرد تیروئید و پاسخ آن به ترورتروپین در اوایل شیرخواری در ارتباط با سن حاملگی هنگام تولد	نوزادان پره‌ترم بلژیکی در مقایسه با شیرخواران طبیعی غلظت پایه‌ی TSH بالاتر، پاسخدهی بیشتر TSH به ترورتروپین و پاسخ T ₃ به ترورتروپین پایین‌تری داشتند. از بین رفتن تدریجی تفاوت‌ها بین شیرخواران پره‌ترم و طبیعی نشان می‌دهد که ظرفیت عملکردی تیروئید با سن تقویمی بهبود می‌یابد و در ۴ تا ۶ هفته‌ی مشابه شیرخواران طبیعی خواهد بود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Vincent و همکاران (۲۳)	نوزادان با وزن تولد بسیار اندک به تست‌های غربالگری تیروئید برای CH نیاز ندارند.	کبک، کانادا	تمام شیرخواران VLBW که بین اول اکتبر سال ۱۹۹۳ و ۱۵ اکتبر سال ۱۹۹۴ در ایالت کبک به دنیا آمده بودند.	گذشته‌نگر	تعیین نمودن این که آیا تکرار غربالگری CH در نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم لزومی دارد؟	نتایج از این ایده که تکرار غربالگری در شیرخواران VLBW لازم است، پشتیبانی نمی‌کند. به صورت نظام‌مند، تکرار فیلتر غربالگری با کاغذ برای CH در شیرخواران VLBW باید بر مبنای علائم و نشانه‌های نشانگر آن بدون توجه به وزن تولد یا نتایج غربالگری مورد ظن قرار گیرد.
Rapaport (۲۴)	غربالگری عملکرد تیروئید در نوزادان با وزن تولد بسیار کم؛ غربالگری مجدد یا ارزیابی مجدد؟	نیویورک، آمریکا	ارزیابی نیاز برای غربالگری مجدد جهت کشف کم‌کاری مادرزادی دایمی تیروئید در شیرخواران VLBW	مروری	مشخص شده است که تست‌های عملکرد تیروئید باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد تا موارد گذرا و یادیمی کشف شود.	
Woo و همکاران (۴۵)	بروز CH با افزایش تأخیری TSH در شیرخواران بسیار نارس و عواقب آن بر رشد و تکامل	رودآیلند، آمریکا	۹۲۸۰۰ تولد زنده در رودآیلند در طی دوره‌ی مطالعه (از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۶). ۱۸۱۴ شیرخوار با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، ۸۸۵ نوزاد وزنی بین ۱۰۰۰ تا ۱۴۹۹ گرم و ۹۲۹ نوزاد نیز وزنی زیر ۱۰۰۰ گرم داشتند.	آنالیز گذشته‌نگر	تست نمودن این فرضیه که شیرخواران با وزن تولد کم و آن‌هایی با وزن تولد به شدت کم، میزان بالاتری از بروز CH با افزایش تأخیری TSH را دارند و این که نتایج این شیرخوارگان مشابه گروه شاهد می‌باشد.	سطح متوسط T ₄ در گروه‌های VLBW و ELBW در مقایسه با شیرخوارانی با وزن تولد بیشتر از ۱۵۰۰ گرم، کمتر بود. سن متوسط افزایش آغازین سطح TSH در ۳ هفته‌گی گزارش شد. این نتایج بیان می‌کند که خطر افزایش تأخیری TSH در طی ماه اول زندگی یک شیرخوار اتفاق می‌افتد، به خصوص وقتی که به شدت بیمار باشد یا در مراحل درمان با ید و یا Dopamine/Dobutamine مواجهه داشته باشد.
ترکمان و همکاران (۴۶)	تست‌های عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم در طی پنج هفته‌ی آغازین زندگی	تهران، ایران	۱۰۰ نوزاد با سن حاملگی زیر ۳۵ هفته که در بیمارستان دانشگاهی نجمیه تهران به دنیا آمده بودند.	هم‌گروهی هم‌زمان	تحلیل اثرات شاخص‌های دموگرافیک و وجود RDS بر تغییرات تست‌های عملکرد تیروئید در طی پنج هفته‌ی اول زندگی	مقادیر هورمون‌های تیروئید در نوزادان پره‌ترم با سن حاملگی کمتر از ۲۸ هفته بعد از ۳ تا ۶ هفته به سطح طبیعی می‌رسد. ارزیابی‌های هورمون‌های سرم شامل TSH، T ₄ و FT ₄ برای اثبات نتایج غیر طبیعی تست‌های غربالگری لازم است. بنابراین، سنجش‌های غربالگری بعد از ۳ تا ۵ هفته‌گی، بار دیگر پیشنهاد می‌گردد.
Jacobsen و همکاران (۴۷)	سطوح سرمی TSH، T ₄ و T ₃ در نوزادان طبیعی با وزن کم نسبت به سن حاملگی و نوزادان پره‌ترم با وزن متعادل با سن حاملگی	کپنهاک، آلمان	۱۲ کودک طبیعی، ۳۷ کودک با وزن کم نسبت به سن حاملگی با سن حاملگی ۳۷ تا ۴۰ هفته و ۳۸ نوزاد پره‌ترم با وزن متعادل با سن حاملگی از ۲۷ تا ۳۶ هفته	هم‌گروهی آینده‌نگر	بررسی تغییرات هم‌زمان در سطوح سرمی TSH، T ₄ و T ₃ در نوزادان پره‌ترم طبیعی و نوزادان با وزن کم نسبت به سن حاملگی در مقایسه با نوزادان طبیعی در شش روز اول زندگی	در نوزادان با وزن کم حین تولد، اندازه‌گیری سطح سرمی تیروتروپین به تنهایی ممکن است به اشتباه نشانگر کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید باشد. بعد از پنج روز سطوح سرمی TSH در تمامی نوزادان نرمال بود. بنابراین، نتیجه گرفته شد که اندازه‌گیری تکمیلی TSH باید از روز پنجم زندگی برای رد کردن تشخیص CH انجام شود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Rooman و همکاران (۴۸)	و کمبود هورمون تیروکسین در اغلب نوزادان پره‌ترم رخ می‌دهد.	آنتورپ، بلژیک	۲۶۱ نوزاد با سن حاملگی ۲۶ تا ۴۱ هفته که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان پذیرش شده بودند.	مقطعی	شیوع و درجه‌ی کمبود تیروکسین در خون در روز ۱۴ زندگی در گروه بزرگی از نوزادان با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۴۱ هفته	برنامه‌ی غربالگری بر پایه‌ی TSH که در بسیاری از کشورها استفاده می‌شود، نوزادان مبتلا به کمبود گذرای تیروکسین را مجزا نمی‌نماید. بنابراین، هدف اندازه‌گیری تیروکسین آزاد و TSH با هم در تمامی نوزادان پره‌ترم با سن حاملگی کمتر از ۳۳ هفته بود. از آنجایی که نیمه‌ی عمر تیروکسین گرفته شده از مادر ۳۰۵ روز است، اندازه‌گیری تیروکسین آزاد بهتر است تا هفته‌ی دوم زندگی به تأخیر افتد.
Korada و همکاران (۴۹)	و مشکلات تعیین نمودن آستانه‌ی مناسب برای TSH جهت غربالگری نوزادی	نیو کاسل، انگلستان	۶۵۴۴۷ شیرخواری که برای CH از اول آوریل سال ۲۰۰۵ تا ۳۱ مارس سال ۲۰۰۷ غربالگری شدند.	گذشته‌نگر	بررسی نتایج غربالگری در این منطقه برای سنجش اثر به کار بردن این آستانه بر غربالگری	باور داریم که نتایج ما شواهد بیشتری دال بر این موضوع که باید آستانه‌ی توصیه شده برای TSH در غربالگری ملی را کاهش داد، فراهم می‌کند. ممکن است آستانه‌ی ۶ mIU/l تعادل بهتری بین حساسیت و ویژگی غربالگری در نوزادان طبیعی و پره‌ترم را فراهم آورد. این عملکرد ممکن است به اطمینان از این که موارد کم‌کاری تیروئید مرکزی و نوزادان با CH که در آن‌ها TSH به صورت تأخیری افزایش می‌یابد از چشم‌پوشی نمی‌افتد، فراهم کند.
Frank و همکاران (۵۰)	و عملکرد تیروئید در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم اثرات بر وزن تولد غربالگری نوزادی کم‌کاری تیروئید	ماساچوست، آمریکا	آنالیز گذشته‌نگر غربالگری T ₄ و تیروتروپین در ۹۳۲۴ نوزاد طبیعی، ۱۸۹۴۶ شیرخوار با وزن تولد کم و ۳۴۵۰ شیرخوار با وزن تولد بسیار کم در ماساچوست و مطالعه‌ی آینده‌نگر غلظت T ₄ و تیروتروپین در ۴۸ شیرخوار VLBW در ۲ هفته‌گی	گذشته‌نگر آینده‌نگر	فراهم آوردن داده‌های عرفی جهت غربالگری غلظت تیروکسین و تیروتروپین بعد از غربالگری در هفته‌ی اول، باید غربالگری اضافی حداقل در ۲ تا ۴ تا ۶ هفته‌گی با اندازه‌گیری T ₄ و تیروتروپین انجام شود. بنابراین، کم‌کاری تیروئید گذرا را می‌توان در حداقل زمان ممکن تشخیص داد.	
Mandel و همکاران (۵)	و کم‌کاری تیروئید غیر معمول و شیرخوار با وزن بسیار کم حین تولد	ماساچوست، آمریکا	۳۱۱۲۸۲ شیرخواری که از اول ژانویه‌ی سال ۱۹۹۳ تا ۳۱ دسامبر سال ۱۹۹۶ در ماساچوست به دنیا آمدند.	مطالعه گذشته‌نگر	حاصل نمودن ژرف‌نگری بیشتر نسبت به ارتباط بین وزن هنگام تولد و کم‌کاری غیر معمول تیروئید	پیشنهاد می‌شود که اندازه‌گیری روتین T ₄ در تمام شیرخواران LBW و ULBW انجام شود و نمونه‌های خون به صورت روتین جهت تکرار نیز گرفته شود.
Carrascosa و همکاران (۵۱)	و عملکرد تیروئید در ۷۵ شیرخوار سالم پره‌ترم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته؛ مطالعه‌ی آینده‌نگر طولی در طی اولین سال زندگی	بارسلونا، اسپانیا	۷۵ شیرخوار پره‌ترم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته	آینده‌نگر و طولی	ارزیابی عملکرد تیروئید در ۷۵ شیرخوار پره‌ترم سالم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته در طی اولین سال زندگی	شیرخواران پره‌ترم مقادیر میانگین TSH کمتری نسبت به نوزادان طبیعی داشتند. در ساعت اول مشابه، در ساعت بیست و چهارم کمتر و بعد از آن مشابه بود. مقادیر میانگین T ₃ و T ₄ در شیرخواران پره‌ترم تا دو ماهگی به مقادیر نوزادان طبیعی رسید.

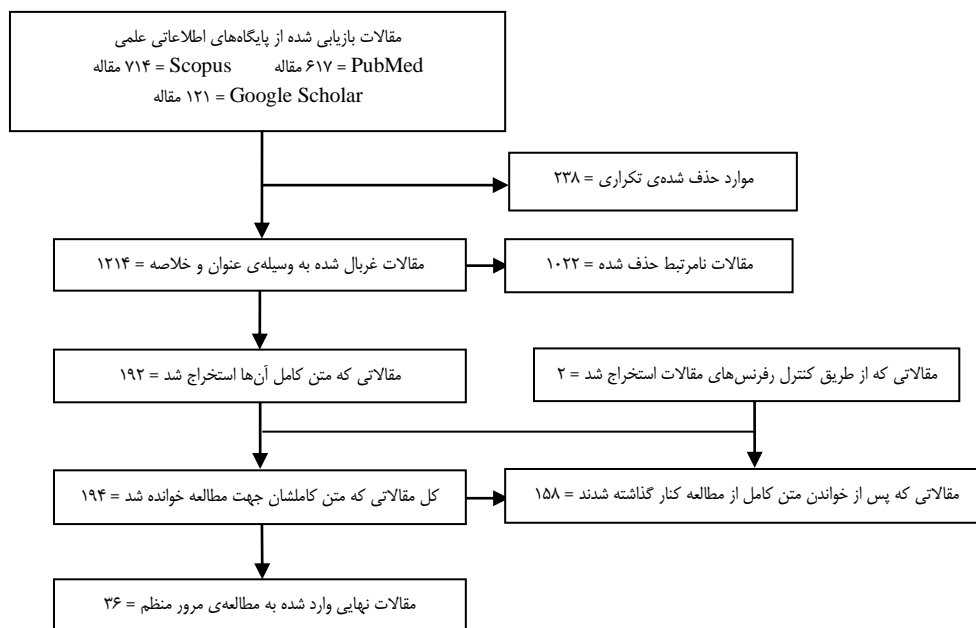
جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Adams و همکاران (۵۲)	مقادیر مرجع برای تست‌های جدیدتر عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	سومالیندا، کالیفرنیا، آمریکا	۱۰۴ شیرخوار پره‌ترم با سن حاملگی تخمینی ۲۵ تا ۳۶ هفته که در بیمارستان دانشگاهی سومالیندا بین مارس سال ۱۹۹۰ تا اکتبر سال ۱۹۹۳ به دنیا آمدند یا به آن انتقال یافتند.	آینده‌نگر	بنیان گذاشتن مقادیر مرجع برای آزمایش‌های تیروئید که به‌تازگی معرفی شده‌اند در شیرخواران پره‌ترم	مقادیر مرجع برای T ₄ آزاد سرم در طی هفته‌ی اول زندگی تفاوت داشت. سن ۲۵ تا ۲۷ هفته: T ₄ آزاد بین ۲۸/۳-۷/۷ پیکومول بر لیتر (۲۰۲-۰/۶ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۲-۳۰/۳ mIU/l سن ۲۸ تا ۳۰ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۷/۷-۴۳/۸ پیکومول بر لیتر (۳/۴-۰/۶ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۷-۲۷/۹ mIU/l سن ۳۱ تا ۳۳ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۱۲/۹-۴۸/۹ پیکومول بر لیتر (۳/۸-۱/۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۷-۲۷/۹ mIU/l سن ۳۴ تا ۳۶ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۱۵/۶-۵۶/۶ پیکومول بر لیتر (۴/۴-۱/۲ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۱/۲-۳۱/۶ mIU/l
Langham و همکاران (۵۳)	غربالگری برای CH. مقایسه‌ی نقاط مرزی برش غربالگری و اثر آن بر تعداد کودکان درمان شده با لووتیروکسین	لندن، انگلستان	۲۲۳۶۵۸ شیرخواری که توسط بیمارستان خیابان گریت اورموند برای CH بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۶ تا دسامبر سال ۲۰۰۷ غربالگری شدند.	گذشته‌نگر	برای استفاده از عدم هماهنگی در نقاط برش و ارزیابی تعاریف عملکرد مرکز برنامه‌ی غربالگری نوزادی انگلستان	تعداد قابل توجهی از شیرخواران مبتلا به کم‌کاری گذرای تیروئید واقعی با نقطه‌ی برش غربالگری ۱۰ mIU/l از دست می‌روند. نتایج نشان داد که نقطه‌ی برش مناسب، ۶ mIU/l است.
Korada و همکاران (۲۲)	تکرار آزمایش برای غربالگری کم‌کاری تیروئید در شیرخواران پره‌ترمی که آستانه‌ی مناسبی از TSH دارند، لزومی ندارد.	نیوکاسل، تاین، انگلستان	۲۲۳۸ شیرخوار پره‌ترمی که طی مدت زمان بیش از دو سال و از آوریل سال ۲۰۰۵ تا مارس سال ۲۰۰۷ به دنیا آمده بودند.	آینده‌نگر	بررسی نتایج برنامه‌ی غربالگری منطقه‌ای برای دریافت این که آیا در غلظت TSH در نمونه‌های گرفته شده در روز پنجم و نمونه‌ی گرفته شده در حدود ۳۶ هفته‌گی بعد از تولد افزایش مشاهده می‌شود.	آستانه‌ی غربالگری ۱۰ mIU/l ممکن است نتواند برخی کودکان مبتلا به اختلال دائم عملکرد تیروئید را نشان دهد. چنانچه آستانه‌ی پایین‌تری مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است بر غربالگری ثانویه‌ی عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم مؤثر نباشد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که چنانچه آستانه‌ی غربالگری ۶ mIU/l مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است به نمونه‌ی ثانویه نیازی نباشد.
Silva و همکاران (۵۴)	غربالگری برای CH در نوزادان به شدت پره‌ترم و یا با وزن تولد بسیار اندک، اهمیت یک پروتکل مشخص	میناس گرایس، برزیل	تمامی نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته و یا با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم در محدوده‌ی زمانی اکتبر سال ۲۰۰۴ تا سپتامبر سال ۲۰۰۶	مقطعی	سنجش کارایی پروتکل پیشنهادی توسط برنامه‌ی غربالگری ایالت میناس گرایس برزیل برای CH در نوزادان شیرخوار پره‌ترم مبتلا به وزن تولد بسیار اندک و مقایسه‌ی شیوع افزایش تأخیری TSH و تغییرات عملکرد تیروئید در گروه هدف	ما پروتکلی را پیشنهاد می‌کنیم که بر دو نمونه‌ی خون بنا نهاده شده باشد؛ ابتدا در هفته‌ی اول و دوم در حدود ۳۰ روزگی

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Muhammad و Irshad (۵۵)	مقایسه‌ی سطوح سرمی TSH و T ₄ در نوزادان پره‌ترم و طبیعی برای غربالگری CH	پیشاور، پاکستان	۱۰۱ نوزاد با سن ۳ تا ۷ روز که طبق امتیاز Ballard برای سن ۲۸ تا ۳۷ هفتگی به هر دو گروه پره‌ترم و طبیعی تعلق داشتند (۵۲ نوزاد پره‌ترم و ۴۹ نوزاد طبیعی)	گذشته‌نگر	مقایسه‌ی سطح TSH و T ₄ سرم در نوزادان پره‌ترم و طبیعی به جهت غربالگری CH	کم کاری گذرای تیروئید بدون افزایش سطح تیروئین در خون نوزادان پره‌ترم نسبت به طبیعی شایع‌تر است. استراتژی ترکیب نمودن TSH و T ₄ برای غربالگری جهت کشف نوزادان مبتلا به CH کاراثر است. باید سطوح B ₄ و T ₄ در شش ماه اول زندگی هر یک تا ۲ ماه و پس از آن هر ۳ تا ۴ ماه اندازه‌گیری شود.
Chan و همکاران (۵۶)	مقادیر مرجع هورمون‌های تیروئیدی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم در زمان ترخیص	بیمارستان عمومی سنگاپور، سنگاپور	۱۲۹ کودکی که در بیمارستان عمومی سنگاپور بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۹ و دسامبر سال ۲۰۱۱ با وزن تولد بسیار کم (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) به دنیا آمدند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	ارتباط بین سطح هورمون‌های تیروئیدی و سن بعد از قاعدگی در یک هم‌گروهی از بیماران پایدار VLBW	این مطالعه یک وابستگی معقول معکوس بین FT ₄ و سن بعد از حاملگی را در هم‌گروهی بزرگی از شیرخوارانی که در گذشته VLBW بودند و در حال رشد بودند را نشان داد که با بلوغ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، تیروئید نیز سازگار شد. نتایج اشاره دارد که بهتر است سطح FT ₄ در شیرخواران در حال رشد با فرم‌های اختصاصی شده برای سن بعد از قاعدگی مقایسه شوند تا این که تنها با تصاویر مرجع.
Zhu و همکاران (۵۷)	مقادیر مرجع برای سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در شیرخواران پره‌ترم بستری شده در بیمارستان	بیجینگ، چین	۲۴۷ شیرخوار بستری شده با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۶ هفته	گذشته‌نگر	بنیان‌گذاران مقادیر مرجع برای سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در شیرخواران پره‌ترم با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۶ هفته بستری شده در روزهای ۸ تا ۱۵ بعد از تولد	مقادیر مرجع برای FT ₄ ، FT ₃ ، T ₄ و TSH در سنین مختلف حاملگی $FT_3 = 51-1/61$ پیکومول بر لیتر تا ۳۰ هفتگی $FT_4 = 58-8/44$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر تا ۳۱ هفتگی $FT_3 = 97-4/84$ پیکومول بر لیتر $FT_4 = 25-26/47$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر تا ۳۴ هفتگی $FT_3 = 100-6/88$ پیکومول بر لیتر $FT_4 = 87-34/28$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر
Larson و همکاران (۱۸)	عوامل خطر مرتبط با افزایش تأخیری تیروئیدین در CH	ماساچوست، آمریکا	مرور گذشته‌نگر پایگاه داده‌های غربالگری نوزادان نیوانگلند (ژانویه‌ی سال ۱۹۸۹ تا ژوئن سال ۲۰۰۲) نوزادانی که برای کم کاری تیروئید غربالگری شدند.	مروری گذشته‌نگر	تعیین نمودن عوامل خطر مرتبط با افزایش تأخیری تیروئیدین در نوزادان مبتلا به CH با هدف تعیین این که آیا غربالگری مجدد شیرخواران مبتلا به وزن تولد بسیار کم و اطفال بستری در مرکز مراقبت‌های ویژه به صورت متعادل صورت می‌گیرد؟	سن متوسط شروع افزایش تیروئیدین برای نوزادان VLBW، ۳۰ روز بود.

TSH: Thyroid-stimulating hormone; FT₄: Free T₄; VLBW: Very low birth weight; ELBW: Extremely low birth weight; NBS: Newborn screening; CH: Congenital hypothyroidism; RDS: Respiratory distress syndrome; THOP: Transient hypothyroxinemia of prematurity; FPR: False-positive rates



شکل ۱. جستجو و روند غربالگری مقالات مربوط به اختلال عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم

این جمعیت از نوزادان جهت از دست ندادن موارد Delayed TSH rise می‌باشد. همچنین، برخی بررسی‌ها اختصاصی کردن محدوده‌های طبیعی مرجع هورمون‌های تیروئیدی را منطبق بر سن حاملگی قرار داده‌اند (۵۲، ۲۸-۲۷).

در حال حاضر، غربالگری هیپوتیروئیدی از طریق روش‌های تعیین TSH اولیه، تعیین T₄ اولیه همراه با پیگیری TSH و یا تعیین TSH و T₄ اولیه صورت می‌گیرد. همان‌گونه که اشاره شد، فقط یک بار اندازه‌گیری TSH، شانس تشخیص موارد Delayed TSH rise را کاهش می‌دهد.

Gruneiro-Papendieck و همکاران با بررسی ۱۹۳ نوزاد با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۳۷ هفته در دو هفته‌ی اول زندگی‌شان، اظهار داشتند که اندازه‌گیری FT₄ در کنار TSH می‌تواند در تشخیص موارد بیماری کم‌کننده باشد (۳۶). Rooman و همکاران در مطالعه‌ی خود با بررسی ۲۶۳ نوزاد با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۴۱ هفته، به این نتیجه رسیدند که غربالگری مبتنی بر اندازه‌گیری TSH به تنهایی که در بسیاری از کشورها انجام می‌شود، توانایی تشخیص موارد هیپوتیروئیدی گذرا را ندارد. از این‌رو، اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ را جهت شناسایی موارد مشکوک پیشنهاد دادند (۴۸). بنابراین، اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ در غربالگری اولیه و تست‌های مجدد بعدی جهت بالا رفتن حساسیت تست و تشخیص موارد Delayed TSH rise منطقی به نظر می‌رسد (۵۵، ۴۸، ۴۶، ۳۴، ۳۲، ۲۹، ۲۷).

تحقیقات Sun و همکاران (۲۷) و Slaughter و همکاران (۲۸) و Adams و همکاران (۵۲) استفاده از رفرنس‌های منطبق با سن

یافته‌ها

نتایج حاصل از مرور منظم مقالات مربوط به موضوع مورد بررسی به صورت خلاصه در جدول ۱ ارائه شده است.

بحث

CH شایع‌ترین علت قابل پیشگیری کم‌کاری ذهنی در نوزادان به شمار می‌رود و باید در سریع‌ترین زمان تشخیص داده شود و درمان گردد. این موضوع نه تنها در مورد نوزادان طبیعی، بلکه در مورد نوزادان پره‌ترم نیز صدق می‌کند. شیوع این عارضه در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، بسیار بیشتر است. هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، به صورت نرمال بودن مقادیر TSH در حضور مقادیر متفاوت FT₄ (Free T₄) در بدو تولد در تست غربالگری پنهان می‌ماند. این حالت که با افزایش تأخیری TSH پس از تکامل محور مذکور همراه است، Hypothyroidism with delayed TSH rise یا Atypical hypothyroidism نامیده می‌شود. از این‌رو، به تعیین یک نظام غربالگری با حساسیت بالا برای از دست ندادن چنین مواردی نیاز است که به صورت کلی قابل اجرا و پیگیری باشد. واضح است که نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، از نظر ابتلا به این بیماری نیاز به توجه ویژه و پیگیری دقیق دارند (۴۸، ۴۳، ۴۰، ۳۵، ۳۳، ۲۵، ۱۸).

تاکنون چند رویکرد برای رسیدن به این منظور پیش رو قرار گرفته است. یک رویکرد، کاهش میزان نقطه‌ی برش برای افزایش حساسیت تست غربالگری و رویکرد دیگر، تکرار تست غربالگری در

حاملگی را در زمان تست پیشنهاد کردند. این نتایج در بین مطالعات مختلف انجام شده اختلافاتی دارد. بنابراین، نتیجه‌ی کاربردی موفقیت‌آمیزی نداشته است. البته استفاده از این رفرنس‌ها و ملزم بودن به استفاده و تفسیر آن‌ها دشوار به نظر می‌رسد.

Srinivasan و همکاران پس از بررسی نتایج سیستم غربالگری نوزادان انگلستان در یک دوره‌ی پنج ساله، با پایین قرار دادن مرز تشخیص TSH (6 mIU/l) و مشکوک قلمداد کردن مقادیر بین 6 mIU/l تا 20 ، پیشنهاد کردند که می‌توان با کاهش حد آستانه‌ی تشخیصی، غربالگری را فقط در یک نوبت در بدو تولد انجام داد و در صورت پیدا شدن مورد مشکوک در تست اول، باید غربالگری را دوباره در سن ۳۶ هفتگی حاملگی تکرار نمود (۳۱). همچنین، Korada و همکاران با بررسی جداگانه بر روی ۲۲۳۸ و ۶۵۴۶ نوزاد متولد شده در انگلستان پیشنهاد کردند که با کاهش مرز تشخیص TSH (6 mIU/l)، مواردی از بیماری از چشم نظام غربالگری پنهان نمی‌ماند و دیگر نیازی به تکرار تست غربالگری نیست (۲۲، ۴۹).

نتایج تحقیق Mengreli و همکاران بر روی ۳۱۱۳۹۰ نوزاد غربالگری شده در یونان، نشان داد که اگر مرز تشخیص در TSH بالاتر قرار گیرد (20 mIU/l)، ۴۰ درصد موارد از نوزادان پره‌ترم تشخیص داده نمی‌شوند (۳۰). Bijarnia و همکاران در پژوهش خود بر روی نوزادان متولد شده با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم در استرالیا، اظهار داشتند که با افزایش احتمال Hypothyroidism with delayed TSH rise در نوزادان پره‌ترم، احتمال بروز هر دو حالت گذرا و دائمی از هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد، اما تشخیص قطعی این موارد در صورتی امکان‌پذیر است که تست غربالگری مجدد صورت گیرد. آن‌ها بر خلاف Korada و همکاران (۲۲، ۴۹) ادعا کردند که با کاهش آستانه‌ی تشخیصی TSH به 6 mIU/l ، مقادیر مثبت کاذب تست در مطالعه‌ی انجام شده حدود ۲۸ برابر گردید و با این حال، همچنان موارد زیادی از بیماری تشخیص داده نشد (۳۹).

آنچه مشخص است این که کاهش سطح تشخیصی TSH به 6 mIU/l ، باعث افزایش شدید موارد مثبت کاذب و در نتیجه، تحمیل بار اضافی مالی و روانی بر دوش نظام سلامت و خانواده‌های نوزادان می‌شود. بنابراین، انتخاب این آستانه مقرون به صرفه نیست. با این حال، بررسی‌های بسیاری کاهش آستانه‌ی تشخیصی را جهت از دست ندادن موارد بیماری ضروری دانسته‌اند (۵۳، ۴۹، ۳۹-۳۸، ۳۵، ۳۳-۳۲، ۳۰، ۲۷، ۲۳).

بسیاری از پژوهش‌ها مانند Chee و همکاران (۳۲) و Corbetta و همکاران (۳۳)، کاهش حد تشخیصی TSH به حدود ۱۰ یا ۱۲ mIU/l را پیشنهاد داده‌اند که باعث کاهش موارد منفی کاذب تست می‌شود (۳۸، ۳۵، ۳۰، ۲۷). Corbetta و همکاران با بررسی ۶۲۹۰۴۲ نوزاد بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ در ایتالیا و پیگیری این موارد، ادعا نمودند که کاهش حد تشخیصی به 10 mIU/l ، باعث تشخیص تعداد زیادی از موارد غیر مشکوک، اما مبتلا به هیپوتیروئیدی می‌شود (۳۳).

اگرچه کاهش مقدار نقطه‌ی برش TSH به مقادیر پایین‌تر از 20 mIU/l برای از دست ندادن موارد بیماری اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد، اما با این حال تعیین سطح TSH برابر با 6 mIU/l با توجه به افزایش چشمگیر موارد مثبت کاذب، سودمند نیست. از این رو، انتخاب آستانه‌ی TSH در نقطه‌ی برش 10 mIU/l جهت تشخیص بیماری، می‌تواند تست غربالگری CH را چه در نوزادان طبیعی و چه نوزادان پره‌ترم بهبود بخشد.

راهکار دیگر عرضه شده، انجام تست‌های غربالگری مجدد در زمان دیگری است که قادر باشند موارد Delayed TSH rise مواردی را که در غربالگری اولیه پنهان مانده‌اند، تشخیص دهد. با این حال، در مورد زمان انجام این تست‌ها تاکنون اختلاف نظر وجود داشته است.

Chung و همکاران با بررسی ۱۰۵ نوزاد پره‌ترم در کره‌ی جنوبی، گزارش نمودند که تکرار تست غربالگری تیروئید برای نوزادان پره‌ترم ضروری می‌باشد؛ چرا که ممکن است این نوزادان در ابتدای زندگی به صورت موقت پروفایل نرمال تیروئید داشته باشند. آنان بهترین زمان برای اندازه‌گیری TSH را بین هفته‌های دوم تا چهارم زندگی عنوان کردند (۲۹). Chee و همکاران با بررسی نوزادان دارای وزن تولد بسیار کم و اندازه‌گیری TSH و FT 4 در اولین، دومین و چهارمین هفته‌ی زندگی‌شان، به این نتیجه رسیدند که سطح TSH در میانگین ۲/۴ هفته پس از تولد، به حداکثر میزان خود می‌رسد (۳۲).

Niwa و همکاران با بررسی ۴۷ نوزاد دارای وزن تولد بسیار کم متولد شده در بیمارستان کیوتوی ژاپن، به این نتیجه دست یافتند که سطح سرمی TSH در سن ۲ هفتگی، می‌تواند در ارزیابی هیپوتیروکسینمی موقت پره‌مچوریتی (THOP) و پیش‌بینی (Transient hypothyroxinemia of prematurity) افزایش تأخیری TSH کمک کننده باشد (۳۸).

نتایج مطالعه‌ی Delange و همکاران بر روی ۱۰۳ نوزاد متولد شده حاکی از آن بود که ظرفیت عملکردی تیروئید نوزادان پره‌ترم در حدود ۴ تا ۶ هفتگی، به سطحی برابر با نوزادان طبیعی می‌رسد (۴۴). تحقیق Tylek-Lemanska و همکاران بر روی ۳۸۵۴ نوزاد لهستانی با وزن تولد کم (۳۵) نیز نتایجی مشابه با تحقیق Delange و همکاران (۴۴) داشت.

نتایج تحقیق Mengreli و همکاران بر روی ۳۱۱۳۹۰ نوزاد غربالگری شده در یونان، نشان داد که اگر مرز تشخیص در TSH بالاتر قرار گیرد (20 mIU/l)، ۴۰ درصد موارد از نوزادان پره‌ترم تشخیص داده نمی‌شوند (۳۰). Bijarnia و همکاران در پژوهش خود بر روی نوزادان متولد شده با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم در استرالیا، اظهار داشتند که با افزایش احتمال Hypothyroidism with delayed TSH rise در نوزادان پره‌ترم، احتمال بروز هر دو حالت گذرا و دائمی از هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد، اما تشخیص قطعی این موارد در صورتی امکان‌پذیر است که تست غربالگری مجدد صورت گیرد. آن‌ها بر خلاف Korada و همکاران (۲۲، ۴۹) ادعا کردند که با کاهش آستانه‌ی تشخیصی TSH به 6 mIU/l ، مقادیر مثبت کاذب تست در مطالعه‌ی انجام شده حدود ۲۸ برابر گردید و با این حال، همچنان موارد زیادی از بیماری تشخیص داده نشد (۳۹).

آنچه مشخص است این که کاهش سطح تشخیصی TSH به 6 mIU/l ، باعث افزایش شدید موارد مثبت کاذب و در نتیجه، تحمیل بار اضافی مالی و روانی بر دوش نظام سلامت و خانواده‌های نوزادان می‌شود. بنابراین، انتخاب این آستانه مقرون به صرفه نیست. با این حال، بررسی‌های بسیاری کاهش آستانه‌ی تشخیصی را جهت از دست ندادن موارد بیماری ضروری دانسته‌اند (۵۳، ۴۹، ۳۹-۳۸، ۳۵، ۳۳-۳۲، ۳۰، ۲۷، ۲۳).

بسیاری از پژوهش‌ها مانند Chee و همکاران (۳۲) و Corbetta و همکاران (۳۳)، کاهش حد تشخیصی TSH به حدود ۱۰ یا ۱۲ mIU/l را پیشنهاد داده‌اند که باعث کاهش موارد منفی کاذب تست می‌شود (۳۸، ۳۵، ۳۰، ۲۷). Corbetta و همکاران با بررسی ۶۲۹۰۴۲ نوزاد بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ در ایتالیا و پیگیری این موارد، ادعا نمودند که کاهش حد تشخیصی به 10 mIU/l ، باعث تشخیص تعداد زیادی از موارد غیر مشکوک، اما مبتلا به هیپوتیروئیدی می‌شود (۳۳).

اگرچه کاهش مقدار نقطه‌ی برش TSH به مقادیر پایین‌تر از 20 mIU/l برای از دست ندادن موارد بیماری اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد، اما با این حال تعیین سطح TSH برابر با 6 mIU/l با توجه به افزایش چشمگیر موارد مثبت کاذب، سودمند نیست. از این رو، انتخاب آستانه‌ی TSH در نقطه‌ی برش 10 mIU/l جهت تشخیص بیماری، می‌تواند تست غربالگری CH را چه در نوزادان طبیعی و چه نوزادان پره‌ترم بهبود بخشد.

راهکار دیگر عرضه شده، انجام تست‌های غربالگری مجدد در زمان دیگری است که قادر باشند موارد Delayed TSH rise مواردی را که در غربالگری اولیه پنهان مانده‌اند، تشخیص دهد. با این حال، در مورد زمان انجام این تست‌ها تاکنون اختلاف نظر وجود داشته است.

تولد طبیعی می‌شود.

- FT₄ پس از هفته‌ی اول بین ۰/۵ تا ۳/۳ نانوگرم بر دسی‌لیتر است و تا پایان هفته‌ی دوم طبیعی می‌شود.
- TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l تا ۱۵ پس از یک TSH نرمال، تشخیص Delayed TSH rise را مطرح می‌کند.
- TSH بیشتر از ۱۰ تا ۱۰۰ mIU/l در هفته‌ی دوم تولد، ارزش تشخیصی دارد.

• میانگین سن شروع افزایش TSH در هفته‌ی چهارم تولد است.

• TSH طبیعی روز سوم تا ششم تولد، دلیل بر عملکرد طبیعی تیروئید نیست.

• TSH در پنج هفته‌ی اول در نوزادان پره‌ترم افزایش می‌یابد.

• TSH بین هفته‌های ۵ تا ۱۴ پس از تولد کاهش می‌یابد.

پیشنهادهایی در خصوص زمان و نحوه‌ی شروع درمان

پیشنهاد می‌شود اساس شروع درمان بر اساس موارد ذکر شده انجام شود:

۱- TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l یا FT₄ یا T₄ پایین نسبت به سن حاملگی: شروع درمان

۲- TSH بیشتر از ۲۰ mIU/l با هر سطح سرمی FT₄ یا T₄: شروع درمان

۳- TSH بین ۱۰ تا ۲۰ mIU/l با همراه FT₄ یا T₄ نرمال: ارسال مجدد آزمایش عملکرد تیروئید در دو هفته‌ی بعد. در صورتی که نتایج آزمایش تکرار شده نیز همچنان مانند نتایج آزمایش اول بود، درمان آغاز شود.

۴- در صورت پایین بودن FT₄ تا هفته‌ی ششم به همراه آزمایش TSH طبیعی: برای بررسی تکمیلی به فوق تخصص غدد ارجاع شود.

۵- نوزادان کمتر از ۲۷ هفته بدون توجه به TSH بهتر است به مدت ۶ هفته درمان شوند، هرچند در خصوص این مورد هنوز اتفاق نظری وجود ندارد و مطالعات مروری بیشتری در جهت تأیید آن نیاز است.

بر اساس توصیه‌ی متخصصان غدد و نوزادان، تشخیص سریع‌تر بیماری و شروع درمان در صورت مشخص شدن تشخیص هیپوتیروئیدی هرچه سریع‌تر و در صورت امکان حداکثر تا هفته‌ی دوم زندگی، از اولویت برخوردار است (۲). بنابراین، به تعویق انداختن تست غربالگری مجدد به بعد از هفته‌ی چهارم زندگی با توجه به احتمال شروع بروز عوارض ذهنی جبران‌ناپذیر در نوزادان، منطقی به نظر نمی‌رسد.

Rooman و همکاران با بررسی ۲۶۳ نوزاد با سن حاملگی ۲۶ تا ۴۱ هفته، اظهار داشتند که بهترین زمان برای اندازه‌گیری مجدد FT₄ و TSH، پس از سن دو هفتگی می‌باشد (۴۸). Niwa و همکاران نیز گزارش نمودند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در نوزادان با وزن تولد کم، تا حدود ۲ هفته پس از تولد به تکامل می‌رسد و از این‌رو، پیشنهاد کردند که غربالگری مجدد در این زمان صورت گیرد (۳۸).

با توجه به نتایج مطالعات قبلی و مرور منظم مقالات و بررسی‌های صورت گرفته، انجام تست غربالگری پس از هفته‌ی دوم تولد به علت بلوغ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و از بین رفتن مقادیر مادری T₄ در خون نوزاد و در صورت تشخیص بیماری، زمان طلایی آغاز درمان برای جلوگیری از بروز عوارض مطلوب می‌باشد.

غربالگری بدو تولد نوزادان از نظر وجود اختلال CH، مهم‌ترین راهکار در شروع جایگزینی کمبود هورمون مربوط و پیشگیری از بروز صدمات جبران‌ناپذیر این بیماری می‌باشد. از این‌رو، بهینه کردن تست غربالگری از نظر حساسیت تشخیص موارد بیماری اهمیت زیادی دارد. شیوع CH در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم و بسیار کم نسبت به نوزادان طبیعی بسیار بیشتر است و عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در این نوزادان، موجب بروز حالتی از این بیماری به نام Delayed TSH rise می‌شود. این حالت به دلیل نرمال بودن مقادیر TSH در هنگام انجام تست غربالگری روتین پنهان می‌ماند. بنابراین، تدوین یک پروتکل مشخص و ویژه برای این جمعیت از نوزادان ضروری به نظر می‌رسد. پس از مرور منظم مقالات منتشر شده پیرامون این موضوع، ذکر نکاتی در ادامه ضروری به نظر می‌رسد.

- پیشنهاد می‌شود که غربالگری نوزادان پره‌ترم و با وزن کم و بسیار کم در زمان دو، شش و ده هفتگی پس از تولد از طریق اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ تکرار گردد و میزان TSH سرمی برای انتخاب موارد مشکوک و مثبت بیماری، ۱۰ mIU/l منظور گردد.
- T₄ هفته‌ی دوم تا هشتم حداکثر در هفته‌ی دوازدهم پس از

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از شورای پژوهشی مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، به جهت حمایت از این پروژه تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91(3): 268-77.
2. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2290-303.
3. Maniatis AK, Taylor L, Letson GW, Bloch CA,

- Kappy MS, Zeitler P. Congenital hypothyroidism and the second newborn metabolic screening in Colorado, USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(1): 31-8.
4. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF, Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics* 2010; 125(Suppl 2): S31-S36.
 5. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10(8): 693-5.
 6. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2(8255): 1095-8.
 7. Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(4): 501-10.
 8. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. J Pediatr* 1990; 116(1): 27-32.
 9. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147(6): 775-80.
 10. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 222-7.
 11. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147(6): 768-74.
 12. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, 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(Suppl 2): S37-S47.
 13. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010; 125(Suppl 2): S54-S63.
 14. DeLong GR. Observations on the neurology of endemic cretinism. In: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG, editors. *Iodine and the brain*. Boston, MA: Springer; 1989. p. 231-8.
 15. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2824-31.
 16. Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol* 2009; 26(5): 383-5.
 17. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128(4): 548-54.
 18. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143(5): 587-91.
 19. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 1998; 132(1): 70-4.
 20. UK Newborn Screening Programme Centre (UKNSPC) [Online]. [cited 2008 Apr 14]; Available from: URL: <http://www.ucl.ac.uk/ich/research/population-policy-practice/research/right-column-items/collaborations/UK-Newborn-Screening-Programme-Centre>
 21. Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10(Suppl 1): 79-88.
 22. Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(4): F286-F288.
 23. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 140(3): 311-4.
 24. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate? *J Pediatr* 2002; 140(3): 287-9.
 25. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334(13): 821-7.
 26. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4(4): 317-28.
 27. Sun X, Lemyre B, Nan X, Harrold J, Perkins SL, Lawrence SE, et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone reference intervals in very low birth weight infants at 3-6 weeks of life with the Beckman Coulter Unicel DxI 800. *Clin Biochem* 2014; 47(1-2): 16-8.
 28. Slaughter JL, Meinen-Derr J, Rose SR, Leslie ND, Chandrasekar R, Linard SM, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics* 2010; 126(5): 910-6.
 29. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci* 2009; 24(4): 627-31.
 30. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in

- false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4283-90.
31. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101(4): e179-e182.
 32. Chee YY, Wong KY, Low L. Review of primary hypothyroidism in very low birthweight infants in a perinatal centre in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2011; 47(11): 824-31.
 33. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5): 739-45.
 34. Klein RZ, Carlton EL, Faix JD, Frank JE, Hermos RJ, Mullaney D, et al. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(4): 411-7.
 35. Tylek-Lemanska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen* 2005; 12(4): 166-9.
 36. Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000; 7(2): 78-81.
 37. de Moraes SM, Espiridiao S, Fonseca FA, de Abreu LC, Valenti VE, do Souto RP. Collection time of Thyroid hormones and TSH in preterm newborns. *Health Med* 2011; 5(3): 627-32.
 38. Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(2): 255-61.
 39. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(3): 827-33.
 40. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Potential pitfall for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981; 56(3): 214-7.
 41. Kok JH, Hart G, Endert E, Koppe JG, de Vijlder JJ. Normal ranges of T4 screening values in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1983; 58(3): 190-4.
 42. Clark SJ, Deming DD, Emery JR, Adams LM, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for thyroid function tests in premature infants beyond the first week of life. *J Perinatol* 2001; 21(8): 531-6.
 43. Mercado M, Yu VY, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1988; 16(2-3): 131-41.
 44. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeer D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105(3): 462-9.
 45. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011; 158(4): 538-42.
 46. Torkaman M, Ghasemi F, Amirjalali S, Abyazi M, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, et al. Thyroid Function Test in Pre-term Neonates During the First Five Weeks of Life. *Int J Prev Med* 2013; 4(11): 1271-6.
 47. Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen AB, Dige-Petersen H, Hummer L. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in fullterm, small-for-gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66(6): 681-7.
 48. Rooman RP, Du Caju MV, De Beeck LO, Docx M, Van Reempts P, Van Acker KJ. Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 211-5.
 49. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010; 95(3): 169-73.
 50. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128(4): 548-54.
 51. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004; 14(6): 435-42.
 52. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126(1): 122-7.
 53. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 180-6.
 54. Silva SA, Chagas AJ, Goulart EM, Silva GA, Marcal LV, Gomes MN, et al. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2): 45-52.
 55. Muhammad Z, Irshad M. Comparison of serum TSH and T4 levels in preterm and term neonates for screening of congenital hypothyroidism. *J Med Sci* 2013; 21(4): 194-7.
 56. Chan DK, Tagamolila V, Ardhanari J, Lim XY, Wong J, Yeo CP. Reference range of thyroid hormones in very low birth weight infants at the time of discharge. *Thyroid* 2014; 24(1): 73-7.
 57. Zhu L, Zhang X, He X, Yang X, Wang Y, Wang C, et al. Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 463-7.

Thyroid Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Premature Neonates: A Systematic Review of Published Evidence

Arman Ansari¹, Mahin Hashemipour², Mojtaba Keikha³, Reza Najafi⁴

Review Article

Abstract

Background: Congenital hypothyroidism is the most common preventable cause of mental retardation in children and should be diagnosed and treated at the earliest time. The prevalence of congenital hypothyroidism is high in preterm infants with low and very low birth weight.

Methods: A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus and Google Scholar databases to 19 April 2014. We did not consider any time limitation; English-language papers were included. Irrelevant studies were set aside after studying their title, abstract, and full text. Two reviewers extracted the data; besides, the third reviewer checked their extracted data. In final, the data extracted from related studies.

Findings: Normal serum thyroid-stimulating hormone (TSH) at third to sixth days of birth in low- and very-low-birth-weight preterm infants did not indicate normal thyroid function. In addition, TSH level of more than 10 mIU/l at the second week of the birth did not have a diagnostic value. A TSH level of 10-15 mIU/l, after a normal TSH value, posed the diagnosis of hypothyroidism with delayed TSH rise. Serum levels of free-T4 (FT4) and T4 would be normal at 2 to 8 weeks after the birth.

Conclusion: It is recommended to repeat the screening of preterm newborns with low and very low birth weight by measuring TSH and FT4 levels simultaneously at two, six and ten weeks after the birth; the threshold of TSH = 10 mIU/l should be considered to select positive and suspected cases of the disease.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Premature birth, Low birth weight, Screening, Systematic review

Citation: Ansari A, Hashemipour M, Keikha M, Najafi R. **Thyroid Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Premature Neonates: A Systematic Review of Published Evidence.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1706-22.

1- Student of Medicine, Students Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Center for Health Related Social and Behavioral Sciences Research AND Department of Epidemiology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

4- Resident, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahin Hashemipour, Email: hashemipour@med.mui.ac.ir