

میزان شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی و افزایش گذرای TSH در استان یزد

دکتر محمود نوری شادکام^۱، دکتر مجید جعفرزاده^{۲*}، دکتر محسن میرزایی^۳، دکتر محمد اسماعیل مطلق^۴، دکتر ضیاء اسلامی^۵، دکتر محمد افخمی اردکانی^۶، دکتر محمدحسن لطفی^۷، دکتر محمدرضا صادقیان^۸، دکتر آذر ربیعی^۹، حسین شجاعی فر^{۱۰}

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدی مادرزادی (CH) یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است. بروز کلی این مشکل از یک در ۳۰۰۰ تا ۱ در ۴۰۰۰ متغیر است. میانگین بروز این بیماری در کشور یک در ۱۰۰۰ تخمین زده می‌شود. غربالگری نوزادان و درمان به موقع طی ۲ هفته اول زندگی می‌تواند از اختلال تکامل شناختی نوزاد جلوگیری نماید. هدف از این مطالعه تعیین بروز هیپوتیروئیدی مادرزادی و افزایش گذرای TSH در نوزادان استان یزد و کسب اطلاعات لازم جهت ترسیم سیمای این بیماری و طراحی اقدامات پیشگیرانه در سطح اول و دوم می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است که به صورت مقطعی و به روش سرشماری بر روی ۱۳۰۲۲ نوزاد زنده متولد شده استان یزد شامل ۶۴۹۵ دختر و ۶۵۲۷ پسر طی سال ۱۳۸۵ انجام شد. از پاشنه نوزادان (ترجیحاً در روز ۳-۵ تولد) نمونه خون بالانست گرفته شد و پس از انتقال به فیلتر کاغذی و انجام آزمایش در صورتی که TSH مساوی یا بیشتر از ۵ $\mu\text{u/L}$ بود تست سرمی تأیید تشخیص به روش الیزا انجام و با توجه به پروتکل کشوری در صورتی که TSH بیشتر از ۱۰ $\mu\text{u/L}$ یا T4 کمتر از ۶/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بود بیماری تأیید و نوزاد تحت درمان قرار گرفت. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: تعداد بیماران شناسایی شده ۴۵ مورد شامل ۲۵ پسر (۵۵/۵٪) و ۲۰ دختر (۴۴/۵٪) بودند. شیوع بیماری در نوزادان پسر، دختر و کل به ترتیب: ۱ در ۲۶۱، ۱ در ۳۲۵ و ۱ در ۲۸۹ به دست آمد ولی اختلاف شیوع در جنس مؤنث و مذکر معنی‌دار نبود. شیوع بیماری در شهر و روستا به ترتیب: ۱ در ۳۱۵ و ۱ در ۲۱۶ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. شیوع بیماری در فصل‌های بهار تا زمستان به ترتیب: ۱ در ۹۵، ۱ در ۲۵۰، ۱ در ۱۹۳۴ و ۱ در ۳۶۹ بود که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار بود. متوسط سن نوزادان در زمان نمونه‌گیری ۷/۲ روز، میانگین TSH: ۲/۳ $\mu\text{u/L}$ ، میانگین وزن نوزادان ۳۱۳۹/۸ گرم و میانگین سن مادران ۲۵/۸ سال بود.

نتیجه‌گیری: شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی و افزایش گذرای TSH در استان یزد به طور قابل توجهی از مقادیر جهانی و کشوری بالاتر است که استمرار و تقویت برنامه غربالگری نوزادان را اجتناب ناپذیر می‌سازد. از طرفی مطالعات تکمیلی برای روشن شدن عوامل مرتبط به ویژه کمبود ید از اولویت‌های پژوهشی نظام سلامت در استان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هیپوتیروئیدی مادرزادی، نوزادان، غربالگری، شیوع، استان یزد

مقدمه

کم‌کاری مادرزادی تیروئید (Congenital Hypothyroidism) یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی در دنیا است و تنها در صورت تشخیص و درمان زودرس و به موقع قابل پیشگیری است (۱). شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در دنیا به طور متوسط ۱ مورد در هر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد است و در بعضی نژادها مانند نژاد هیسپانیک به ۱ در ۲۰۰۰ تولد می‌رسد (۲). در ژاپن و آمریکای شمالی که ید

- ۱- استادیار گروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- * نویسنده مسئول: پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
تلفن: ۰۹۱۳۱۵۲۰۳۷۴ - ۰۲۵۱-۷۲۴۷۰۷۴، تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۵۲۰۳۷۴
Email: m_jafarizadeh1343@yahoo.com
- ۳، ۸- پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۴- دانشیار گروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی اهواز
- ۵- دانشیار گروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۶- دانشیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۷- استادیار گروه آمار - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۹- متخصص اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۱۰- کارشناس مبارزه با بیماری‌ها - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۵/۲۴

از پاشنه پای تمامی نوزادان (ترجیحاً در روز ۵-۳ تولد) توسط اتولانست نوزادان ۴ قطره خون تهیه و به کاغذ فیلتر Whatman 903 منتقل گردید. اخذ نمونه در ۳۸ مرکز نمونه‌گیری در سطح ۱۰ شهرستان استان انجام می‌گرفت. نمونه‌ها پس از خشک شدن، توسط پست پیشتاز به آزمایشگاه مرجع واقع در مرکز استان منتقل و به صورت متمرکز به روش الیزا از نظر TSH مورد بررسی قرار گرفتند. در مواردی که سن نوزاد موقع نمونه‌گیری ۷-۳ روز بود TSH کمتر از ۵ $\mu\text{u/L}$ و برای نوزادان با سن ۸ روزه و بیشتر TSH کمتر از ۴ $\mu\text{u/L}$ طبیعی در نظر گرفته شد. با توجه به دستورالعمل کشوری محدوده طبیعی T4، ۱۶/۳-۶/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و TSH، ۹/۹-۱/۷ $\mu\text{u/L}$ در نظر گرفته شد. برای نوزادان نارس، کم وزن، چندقلو، بستری یا دارای سابقه بستری، سابقه دریافت یا تعویض خون و سابقه مصرف داروهای خاص مثل دوپامین در هفته دوم تولد غربالگری، مجدداً از پاشنه پا نمونه‌گیری انجام شد. نوزادانی که TSH آنها بالاتر از اعداد فوق گزارش شد مشکوک تلقی گردیده برای تأیید تشخیص، از آنها نمونه‌وریدی در آزمایشگاه منتخب شهرستانی اخذ و آزمایشات سرمی شامل T4، TSH و T3RUP به روش الیزا انجام گرفت. در مورد نوزادان با TSH بین ۹/۹-۵ در ۴ هفته‌گی، ۱۹/۹-۱۰ در ۳-۲ هفته‌گی و برای نوزادان با TSH ۲۰ یا بالاتر بلافاصله آزمایش سرمی تأیید تشخیص صورت گرفت. در دوره نوزادی (هفته ۱ تا ۴) T4 کمتر از ۶/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر یا TSH بیشتر از ۱۰ $\mu\text{u/L}$ معیار تشخیص قطعی هیپوتیروئیدی مادرزادی تلقی گردید. البته تشخیص نهایی موارد بیماری به عهده پزشک اطفال آموزش دیده در هر شهرستان و بر اساس مجموعه علائم بالینی و نتایج آزمایشگاهی بود.

اطلاعات نوزادان در فرم پژوهشگر ساخته ثبت و پس از ورود به پرسشنامه در محیط Epi6، توسط برنامه SPSS و با استفاده از آزمون‌های آماری مربع کای و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

۱۳۰۲۲ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که ۶۵۲۷ (۵۰/۱٪)

به حد کافی مصرف می‌شود به ترتیب از هر ۷۰۰۰ و ۴۲۵۰ نوزاد یک نفر به کم کاری تیروئید مبتلا می‌باشد (۳،۴). ارزیابی فعالیت تیروئید در نوزادان اهمیت بسیار زیادی داشته و در سه دهه اخیر توجه زیادی به آن شده است. امروزه در بسیاری از کشورهای جهان برای تشخیص و درمان به موقع آزمون غربالگری تیروئید در بدو تولد صورت می‌گیرد (۲،۵،۶). بر حسب اتیولوژی، اختلال عملکرد تیروئید در نوزادان ممکن است گذرا و یا دائمی باشد. افزایش گذرای TSH به مواردی اطلاق می‌شود که با قطع آزمایشی درمان جایگزین بعد از سه سالگی، مقادیر سرمی TSH و T4 در محدوده طبیعی باقی بماند.

غربالگری نوزادان برای تشخیص این بیماری هزینه بهره‌وری دارد (۷) و در ۴۰ سال گذشته توانسته است از بروز معلولیت‌های ذهنی در بسیاری از مبتلایان جلوگیری کرده و بار اجتماعی-اقتصادی بیماری را کاهش دهد (۸). برنامه‌های غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی که به طور گسترده در کشورهای توسعه یافته به اجرا در آمده این فرصت را فراهم آورده است تا اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری تحت مطالعه قرار گیرد (۹،۱۰).

بررسی‌های انجام شده در نقاط مختلف ایران، شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی را متفاوت گزارش نموده‌اند. برای مثال بررسی‌های تهران، شیراز و اصفهان شیوع هیپوتیروئیدی نوزادی را به ترتیب ۱ در ۹۱۴، ۱ در ۱۴۳۳ و ۱ در ۳۷۰ تولد اعلام نموده‌اند (۱۱) که وجه مشترک آنها شیوع بالا نسبت به متوسط جهانی است.

هدف از این مطالعه بررسی شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در نوزادان زنده متولد شده استان یزد طی سال ۱۳۸۵ می‌باشد تا با استفاده از اطلاعات به دست آمده برنامه ریزی لازم برای اقدامات پیشگیرانه در سطح اول و دوم به عمل آید.

روش بررسی

این بررسی یک مطالعه توصیفی تحلیلی است که به صورت مقطعی و به روش سرشماری بر روی ۱۳۰۲۲ نوزاد زنده متولد شده استان یزد از اردیبهشت ماه ۱۳۸۵ تا پایان سال ۱۳۸۵ انجام شده است.

تست سرمی انجام و ۴۵ مورد بیمار تشخیص داده شد (شیوع: ۱ در ۲۸۹ تولد) که از این میان ۲۵ نوزاد پسر (شیوع: ۱ در ۲۶۱ تولد) و ۲۰ نوزاد دختر (شیوع: ۱ در ۳۲۵ تولد) بودند. بدین ترتیب شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در پسران بیشتر از دختران است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($P=0/465$). تشخیص ۱ بیمار مستقیماً توسط تست سرمی انجام گردید.

از نوزادان غربالگری شده ۸۳/۲٪ ساکن مناطق شهری و ۱۶/۸٪ روستایی بودند. شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در مناطق شهری ۱ در ۳۱۵ تولد و در مناطق روستایی ۱ در ۲۱۶ به دست آمد. هر چند شیوع در مناطق روستایی بالاتر است اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/295$).

نفر پسر و ۶۴۹۵ (۴۹/۹٪) دختر بودند. محدوده وزن نوزادان بین ۱۰۰۰ تا ۵۸۰۰ گرم و میانگین ۳۱۳۹/۸ گرم بود. سن مادران به طور میانگین ۲۵/۸ سال، با انحراف معیار ۵ سال بود. محدوده سن نوزادان در زمان نمونه‌گیری بین ۱ تا ۱۸۰ روز و میانگین ۷/۲ روز بود. محدوده TSH بین ۰/۱ و ۷۰ و میانگین آن ۲/۳ μL بود. جدول ۱ توزیع فراوانی مقادیر TSH را بر حسب جنس نشان می‌دهد. در مورد ۱۸۱ نوزاد که تنها گروه TSH آنها مشخص گردیده ($\text{TSH} < 5$) ولی مقدار آن ثبت نشده بود با توجه به سالم بودن آنها تنها در بخش مقایسه گروه‌های TSH از اطلاعات آنها استفاده نگردید.

میزان Recal Rate ۶/۲٪ بود و بدین ترتیب برای ۸۰۳ نوزاد

جدول ۱: توزیع فراوانی مقادیر TSH بر حسب جنس

گروه‌های TSH	مذکر		مؤنث		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
TSH < 4	۵۶۸۶	۸۸/۲	۵۷۳۲	۸۹/۶	۱۱۴۱۸	۸۸/۹
5 > TSH ≥ 4	۴۰۶	۶/۳	۳۶۱	۵/۶	۷۶۷	۶
9.9 > TSH ≥ 5	۳۲۵	۵/۱	۲۹۲	۴/۶	۶۱۷	۴/۸
19.9 > TSH ≥ 10	۱۴	۰/۲	۱۰	۰/۱۵	۲۴	۰/۲
TSH ≥ 20	۱۲	۰/۲	۳	۰/۰۵	۱۵	۰/۱
کل	۶۴۴۳	۱۰۰	۶۳۹۸	۱۰۰	۱۲۸۴۱	۱۰۰

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه که بر روی ۱۳۰۲۲ نوزاد متولد شده طی سال ۱۳۸۵ در استان یزد انجام شد شیوع هیپوتیروئیدی نوزادی و افزایش گذرای TSH، ۱ در ۲۹۰ نوزاد به دست آمد. از آنجا که تا قبل از ۳ سالگی نمی‌توان در مورد دایمی یا گذرا بودن این مشکل اظهار نظر قطعی نمود لذا شیوع ذکر شده مربوط به مجموع این دو حالت می‌باشد. برآورد شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در کشورهای دارای برنامه تثبیت شده غربالگری بین ۱:۳۰۰۰ تا ۱:۴۰۰۰ می‌باشد (۱۲) که بدین ترتیب شیوع به دست آمده در استان یزد حدود ۱۰/۳ تا ۱۳/۸ برابر کشورهای فوق می‌باشد.

شیوع هیپوتیروئیدی نوزادی در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده به طوری که از ۱:۶۷ در نیجریه (۱۳)، ۱:۷۸۱ در پاکستان (۱۴) و ۱:۲۷۳۶ در ترکیه (۱۵) تا ۱:۱۰۰۰۰ در سیاه‌پوستان آمریکا (۱۶) گزارش شده است.

میانگین وزن نوزادان سالم و بیمار به ترتیب ۳۱۳۹ و ۳۲۰۳ گرم بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/357$).

میانگین سن مادران نوزادان سالم و بیمار به ترتیب ۲۵/۸۵ و ۲۶/۲۲ سال بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/634$).

جدول ۲ فراوانی بیماری را بر حسب فصول مختلف سال نشان می‌دهد. با توجه به جدول، بیشترین شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در فصل بهار و تابستان و کمترین آن در فصل پاییز و زمستان است که این اختلاف از نظر آماری معنی دار می‌باشد ($P=0/000$).

جدول ۲: فراوانی CH بر حسب فصول مختلف سال

فصل سال	بیماری	
	تعداد	شیوع
بهار	۱۸	۱ در ۹۵ تولد (۱/۰۵ درصد)
تابستان	۱۵	۱ در ۲۵۰ تولد (۰/۴ درصد)
پاییز	۲	۱ در ۱۹۳۴ تولد (۰/۰۵ درصد)
زمستان	۱۰	۱ در ۳۶۹ تولد (۰/۲۷ درصد)
کل	۴۵	۱ در ۲۸۹ تولد (۰/۳۴ درصد)

تعداد قطعی موارد افزایش گذرای TSH بعد از سال سوم می‌توان قضاوت نمود لذا هر چند انتظار می‌رود بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به افزایش گذرای TSH باشند با این وجود شیوع بیماری هیپوتیروئیدی مادرزادی در استان یزد بسیار بالا بوده و برای مشخص شدن دلایل آن نیاز به مطالعات تکمیلی و به ویژه یک مطالعه Case-Control می‌باشد. هر چند که آمارهای مربوط به برنامه IDD کشور و استان را عاری از کمبود ید اعلام نموده‌اند (۲۰) اما به نظر می‌رسد با توجه به شیوع بالای بیماری و به ویژه نوع گذرای آن لازم است تا بررسی‌های کامل‌تری به منظور اطمینان از عدم دخالت کمبود ید به عنوان یکی از علل مهم بیماری انجام شود.

در اکثر مطالعات انجام شده، شیوع بیماری در جنس مؤنث بیشتر از مذکر می‌باشد به طوری که در عربستان سعودی نسبت مؤنث به مذکر ۱/۸ (۲۱) در کشور استونی ۴ به ۱ (۲۲) و در کشور چین ۳ به ۲ (۲۳) می‌باشد. اما در مطالعه حاضر نسبت شیوع جنسی مؤنث به مذکر ۱ به ۱/۲۵ به دست آمد هر چند که از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه اصفهان نیز شیوع در جنس مؤنث کمتر از مذکر بود (۱) به ۱/۴۵ (۱۹) که علت این موضوع را در این دو مطالعه می‌توان به کم بودن حجم نمونه و کوتاه بودن زمان بررسی نسبت داد.

در مطالعه حاضر بیشترین شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در فصل بهار و تابستان و کمترین آن در فصل پاییز و زمستان دیده شد.

در مطالعه‌ای طی سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۱ در ژاپن انجام شد، بیشترین بروز هیپوتیروئیدی مادرزادی در فوریه (بهمن و اسفند) و کمترین بروز در می (اردیبهشت و خرداد) دیده شد. تفاوت فصلی در بروز هیپوتیروئیدی مادرزادی نشان دهنده آن است که تنها فاکتورهای درون‌زا مثل نقایص ژنتیکی در ایجاد این بیماری نقش ندارند بلکه عوامل محیطی (نظیر تماس با دیوکسین، عفونت‌های ویروسی و غذا) نیز می‌توانند مؤثر باشند از آنجا که تغییرات اساسی در تکامل غده تیروئید به طور عمده در سه ماهه اول بارداری اتفاق می‌افتد بنابراین در صورتی که فاکتورهای محیطی در ایجاد هیپوتیروئیدی مادرزادی نقش داشته باشد باید در سه

در ایران نیز با توجه به مطالعات محدودی که انجام شده شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی متفاوت اما در مقایسه با متوسط جهانی بالا گزارش شده است. در مطالعه‌ای که در شهر تهران طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۶ توسط اردوخانی و همکاران انجام شد شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی ۱ در ۹۱۴ گزارش شد (۱۷). در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۶۹ توسط کرمی زاده و امیر حکیمی در شیراز به انجام رسید شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی ۱ در ۱۴۳۳ گزارش گردید (۱۸). مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۱ توسط هاشمی پور و همکاران بر روی ۲۰۰۰۰ نوزاد شهر اصفهان انجام شد. در این مطالعه شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی، ۱ در ۳۷۰ به دست آمد (۱۹).

دلایل متعددی برای تفاوت آمارهای شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در مناطق مختلف جهان بیان شده است (۱۹):

الف) استفاده از تست‌های T4 یا TSH به تنهایی جهت غربالگری

ب) تفاوت معیارهای قراردادی برای تشخیص قطعی هیپوتیروئیدی نوزادی در مطالعات مختلف

ج) کمبود ید در بعضی از نقاط جهان که از علل کم کاری تیروئید و به ویژه نوع گذرای آن در نوزادان شناخته می‌شود.

د) تفاوت‌های قومی و نژادی و وراثتی - فامیلی: مثلاً در ترکیه شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی، ۱ در ۲۹۴۳ نوزاد، در عربستان ۱ در ۲۷۵۹ نوزاد، در ژاپن ۱ در ۷۰۰۰ نوزاد و در عرب‌های ساکن اسرائیل ۱ در ۱۴۴۷ گزارش شده که نسبت به یهودی‌های ساکن آن کشور شیوع بیشتری دارد (۱ در ۲۰۷۰ نوزاد).

ه) مصرف زیاد آنتی‌سپتیک‌های حاوی ید به ویژه در نوزادان نارس از علل تفاوت در شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید به طور گذراست.

و) عوامل محیطی که از علل افزایش موارد کم کاری مادرزادی تیروئید در بعضی از جمعیت‌ها است.

در مطالعه حاضر تا زمان تهیه مقاله، درمان حدود ۴۰٪ نوزادان بیمار با توجه به طبیعی ماندن آزمایشات پس از قطع آزمایشی درمان جایگزینی، متوقف گردیده است و بنابراین جز گروه افزایش گذرای TSH قرار می‌گیرند. بدیهی است که در مورد

مدت زمان طولانی و با حجم نمونه بزرگ می‌باشد. ارایه آمار دقیق تر میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادی در استان یزد و عوامل مرتبط نیازمند اجرای برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و تکرار بررسی با حجم نمونه زیادتر و همچنین مشخص شدن موارد افزایش گذرای TSH نوزادی طی ۳ سال از شروع طرح می‌باشد. مطالعات تکمیلی تصویر روشن تری از فاکتورهای خطر این بیماری در نوزادان استان در اختیار پژوهشگران قرار خواهد داد.

ماه اول بارداری اثر خود را اعمال کند و از آنجا که بالاترین بروز در فوریه بود فاکتورهای محیطی باید بیشترین تأثیر خود را در بین آوریل و ژوئن اعمال کنند. این بحث می‌تواند کلید شناسایی فاکتورهای خطر هیپوتیروئیدی مادرزادی باشد (۲۴).
الگوی فصلی مطالعه حاضر با مطالعه ژاپن متفاوت است و از آنجا که در مورد نقش تغییرات فصلی در بروز هیپوتیروئیدی مادرزادی اختلاف نظر وجود دارد و در مطالعات دیگر تفاوت معنی داری در بروز فصلی هیپوتیروئیدی مادرزادی مشاهده نشده است، نیاز به بررسی‌های بیشتر در مناطق جغرافیایی مختلف،

References

- 1- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'donnel K, et al. *Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism*. N Engl J Med 1994;331: 1739-44.
- 2- Dreimane D, Varma SK. *Common childhood thyroid disorders*. Indian J Pediatr 1997; 64:3-10.
- 3- Irie M, Nakijima H, Inomata H, Naruse H, Suwa S. *Screening of Neonatal Hypothyroidism in Japan*. In : *Therrell BL (ed.) Advances in Neonatal Screening*. Amsterdam: Elsevier, 1987:41-7.
- 4- Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. *Screening for Congenital Hypothyroidism: results of Screening one Million North American Infants*. J Pediatr 1979; 94: 700-5.
- 5- Tylek-Lemanska D, Ratajczak R, Szczepaniak B, Dziatkowiak H, Rybakowa M. *Mass screening program for congenital hypothyroidism in south-eastern Poland*. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 653-7.
- 6- Mahachoklertwattana P, Phuapradit W, Siripoonya P, Charoenpol O, Thuvasethakul P, Rajatanavin R. *Five-year thyrotropin screening for congenital hypothyroidism in Ramathibodi Hospital*. J Med Assoc Thai 1999; 82 Suppl 1:27-32.
- 7- Clague A, Thomas A. *Neonatal biochemical screening for disease*. Clin Chim Acta 2002; 315: 99-110.
- 8- Van Vliet G, Czernichow P. *Screening for neonatal endocrinopathies: rational, methods and results*. Semin Neonatal 2004; 9: 75-85.
- 9- Toublanc JF. *Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism*. Working Group for Neonatal Screening in Paediatric Endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. Acta Paediatrica 1999; 88 (Suppl): 3-14.
- 10- Gruters A, Biebermann H, Krude H. *Neonatal thyroid disorders*. Hormone Research 2003; 59: 24-9.
- ۱۱- عزیزی فریدون. *غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید: شروعی دیر هنگام ولی نوید بخش*. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۳؛ سال ششم، شماره ۱، ۳-۱.
- 12- Toublanc JE. *Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world*. Horm Res 1992; 38: 230.

- 13- Ojule AC, Osotimehin BO. *Maternal and neonatal thyroid status in Saki, Nigeria*. Afr J Med Sci 1998;27:57-61.
- 14- Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. *Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England*. Acta Paediatr 1999;88: 212-5.
- 15- Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. *Screening for congenital hypothyroidism in Turkey*. Eur J Paediatr 1995;154: 614-6.
- 16- Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. *Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992*. Am J Med Genet 1997;71:29-32.
- ۱۷- اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی پور رامبد، عزیزی فریدون. *نرخ بالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند: گزارشی از یافته های توصیفی و اتیولوژیک، ۱۳۷۶-۸۰*. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. ۱۳۸۱؛ سال ۴، شماره ۳: ۶۰-۱۵۳.
- 18- Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. *Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran*. Iran J Med Sci 1992; 17: 78-80.
- ۱۹- هاشمی پور مهین، امینی مسعود، ایرانپور رامین، جوادی عباسعلی، صدری غلامحسین، جواهری نرگس و همکاران. *شیوع بالای کم کاری مادرزادی تیروئید در اصفهان، ۱۳۸۱*. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران. ۱۳۸۳؛ سال ۶، شماره ۱، ۱۹-۱۳.
- ۲۰- عزیزی فریدون، شیخ الاسلام ربابه. *پایش شیوع گواتر و میزان ید ادرار در دانش آموزان ۷-۱۰ ساله ایران، ۸۱-۱۳۸۰*: ۱۵۲-۱۵۹.
- 21- *Screening for congenital hypothyroidism* [editorial]. Thyroid 2003; 13:87-94.
- 22- Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjajtseva G. *Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia*. J Med Screen 1998;5: 20-1.
- 23- Zhang YQ, Cao QX. *Experience in neonatal screening for congenital hypothyroidism*. Chin Med J (Engl) 1993;106: 216-9.
- 24- Nakamizo M, Toyabe S H, Asami T, Akazawa K. *Seasonality in the incidence of congenital Hypothyroidism in japan*. J paediatr child health 2005; 41:390-1.