

بررسی شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی و افزایش گذرای TSH در نوزادان متولد شده در استان مازندران

ریتا صیامی^۱، مهرانوش کوثریان^۲، ناصر ولائی^۲، حسین حاتمی^۳، محمدرضا میرزاجانی^۴

^۱ پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهرستان قائم شهر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۲ مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۳ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ مبارزه با بیماری‌ها، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چکیده

سابقه و هدف: هیپوتیروئیدی مادرزادی یکی از علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است و غربالگری و درمان به موقع می‌تواند از عوارض جبران ناپذیر مغزی - شنوایی و بار اجتماعی - اقتصادی بیماری بکاهد. هدف از انجام این مطالعه در نوزادان غربالگری شده، تعیین شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی و افزایش گذرای TSH در نوزادان استان مازندران بود.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، داده‌های ۱۱۳۹۱۱۱ نوزاد زنده متولد شده از خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۹ در استان مازندران بررسی شد. نمونه خون پاشنه پا ملاک فراخوان اولیه $TSH \geq 5 \mu\text{u/L}$ بود (نوزاد: ۸۴۳۸). تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان براساس مقادیر مرجع TSH و T_4 سرمی $T_4 < 6/5 \mu\text{g/dl}$ و $TSH \geq 10 \mu\text{u/L}$ در فراخوان دوم صورت گرفت (۲۸۷ نوزاد). در صورت تداوم بیماری تا سه سال با درمان، به عنوان هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی محسوب گردید. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS 16 تحلیل شدند. موارد شیوع هیپوتیروئیدی دائمی و افزایش گذرای TSH تعیین و نقش عوامل مرتبط از آزمون کای دو مشخص گردید.

یافته‌ها: از ۱۳۹۱۱۱۱ نوزاد غربالگری شده، ۵۱/۲٪ پسر و ۴۸/۳٪ دختر بودند و ۶/۱٪ نوزادان فراخوان شدند. شیوع هیپوتیروئیدی دائمی ۰/۴۵٪ در هر ۱۰۰۰ نفر و شیوع نوع گذرا برابر ۰/۶۲٪ در هر ۱۰۰۰ نفر بود.

نتیجه‌گیری: شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در استان مازندران از بسیاری کشورها بیشتر است که جای نگرانی دارد. به نظر می‌رسد تحقیق برای کشف علت شیوع بالاتر این بیماری در استان لازم است.

واژگان کلیدی: کم کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری، عقب ماندگی ذهنی، پیشگیری.

مقدمه

است (۱). طیف شیوع CH در دنیا طبق تحقیقات انجام شده از ۱۴/۷ در هر ۱۰۰۰ نوزاد در نیجریه (۲) تا ۰/۱۴ در هر ۱۰۰۰ نوزاد در ژاپن (۳) متفاوت است. CH در استان‌های ایران نیز از شیوع متغیری برخوردار است (۴). نوزادان هایپوتیروئید ظاهری طبیعی داشته و علائم بالینی در بدو تولد در آنها کم و غیر اختصاصی است. بنابراین در صورتی که تشخیص بر مبنای علائم بالینی صورت گیرد، تشخیص و درمان دیررس بوده و نوزاد دچار عوارض جبران ناپذیری مثل

کم کاری مادرزادی تیروئید (Congenital Hypothyroidism: CH) از علل قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی در دنیا است و تنها در صورت تشخیص و درمان به موقع قابل پیشگیری

مشخص گردید. مراحل تشکیل پرونده در مراکز بهداشت به شرح زیر می باشد: پس از اطلاع رسانی به جامعه، نوزادان زنده متولد شده در فاصله روزهای ۵-۳ بعد از تولد توسط والدین به مرکز نمونه‌گیری شهر خود آورده شدند. پس از ثبت نام نوزاد و اخذ اطلاعات لازم، نمونه خون از پاشنه پا به مقدار ۵-۴ قطره گرفته شد و بر روی کاغذ فیلتر (S&S903) چکانده و خشک شد.

سپس به همراه یک برگ از فرم اطلاعاتی و با پیک یا پست پیش‌تاز به واحد بیماری‌های شهرستان و سپس به آزمایشگاه رفرانس در استان ارسال گردید. نوزادان نارس، کم وزن ($< 2500 \text{ gr}$)، وزن بالای ۴۵۰۰ گرم، دوقلو، چندقلو و نوزادانی که به هر دلیل نیاز به بستری در بیمارستان داشتند، مجدداً بعد از دو هفته آزمایش می شدند. مبنای غربالگری اندازه گیری TSH به روش ELISA بود. نوزادانی که $10 - 5 \mu\text{g/dl} \geq \text{TSH}$ داشتند، جهت نمونه‌گیری مجدد از پاشنه پا فراخوان شده و به آزمایشگاه همکار در شهرستان که از قبل تعیین شده بود ارجاع می‌شد. اگر TSH بین ۱۰ تا $20 \mu\text{g/dl}$ بود فراخوان برای نمونه‌گیری وریدی بود.

از نمونه وریدی TSH، T_4 و $T_3\text{Ru}$ اندازه‌گیری می‌شد. تشخیص هیپوتیروئیدی براساس $4/5 \mu\text{g/dl} < T_4$ و $10 \mu\text{g/dl} \geq \text{TSH}$ و $35-25\% T_3\text{Ru}$ بود (۵). اگر در نمونه خون پاشنه $20 \mu\text{g/dl} \geq \text{TSH}$ بود، هم زمان علاوه بر درخواست آزمایشات نوبت دوم، درمان آغاز می‌شد (۷). اگر نتایج آزمایش دوم طبیعی می‌شد، مورد به عنوان هیپوتیروئیدی گذرا تلقی شده و درمان وی قطع می‌شد (۸). نوزادان هایپوتیروئید تحت درمان با لووتیروکسین با دوز $10-15 \mu\text{g/kg/day}$ قرار گرفتند.

با استفاده از نرم افزار SPSS version 16 و آمار توصیفی، شیوع و محدوده اطمینان ۹۵٪ آن، مقادیر متوسط و انحراف معیار T_4 و TSH محاسبه شد.

یافته‌ها

پوشش طرح بالای صد در صد بود، چون نوزادانی که والدینشان ساکن استان مازندران نبودند نیز غربالگری شدند. از تعداد ۱۳۹۱۱۱ نوزاد غربالگری شده، $(51/2\%)$ ۷۱۳۰۱ پسر و $(48/8\%)$ ۶۷۸۱۰ دختر بودند.

در نوزادان هایپوتیروئید میانگین و انحراف معیار TSH، T_4 و T3RU به ترتیب $36/05 \pm 33/33 \mu\text{g/dl}$ ، $9/55 \pm 8/82 \mu\text{g/dl}$ و $25/44 \pm 25/82$ درصد بود. میانه TSH $17/9 \mu\text{g/dl}$ بود.

کری و عقب‌ماندگی ذهنی خواهد شد (۵). به منظور جلوگیری از این عوارض درمان جایگزینی هرچه زودتر باید آغاز گردد (۶،۷). کم کاری مادرزادی تیروئید ممکن است به دو گروه دائمی و گذرا تقسیم گردد. هیپوتیروئیدی مادرزادی زمانی اطلاق می‌شود که TSH بیشتر از $5 \mu\text{g/dl}$ از نمونه پاشنه پا در نوزاد ۳ تا ۷ روزه و تایید با نمونه وریدی TSH بیشتر از $10 \mu\text{g/dl}$ و T_4 کمتر از $6/5 \mu\text{g/dl}$ داشته باشد و هیپوتیروئیدی گذرا، طبیعی شدن TSH (کمتر از $5 \mu\text{g/dl}$) وریدی در هیپوتیروئیدی مادرزادی نوزادی قبل از سه سالگی است (۸).

مطالعات غربالگری CH، اولین بار در سال ۱۹۷۲ (۱۳۵۱ شمسی) در آمریکا شمالی آغاز شد و به تدریج به سایر کشورها گسترش پیدا کرد. امروزه در اکثر کشورهای پیشرفته دنیا این آزمایش به صورت روتین انجام می‌شود (۹). غربالگری نوزادان برای تشخیص CH، مقرون به صرفه است (۸) و در ۴۰ سال گذشته توانسته است از بروز معلولیت‌های ذهنی در بسیاری از مبتلایان جلوگیری کند و بار اجتماعی-اقتصادی بیماری را کاهش دهد (۱۰). نتایج آزمونهای روان‌سنجی Psychometric نشان داده است که ضریب هوشی کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید به موقع درمان شده مشابه جمعیت نرمال بوده است (۱۱).

در ایران، برای اولین بار طرح غربالگری CH در سال ۱۳۶۶، توسط عزیزی و همکارانش در چند استان اجرا گردید (۱۹). غربالگری در استان مازندران از خرداد ماه ۸۵ شروع گردید. لذا به دلیل بی‌اطلاعی از وضعیت هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی و افزایش گذرای TSH، این مطالعه با هدف تعیین شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی و افزایش گذرای TSH و عوامل مرتبط به آن در استان مازندران از خرداد ۱۳۸۵ تا خرداد ۱۳۸۹ انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه به روش بررسی داده‌های موجود در معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و از خرداد ماه ۱۳۸۵ تا خرداد ماه ۱۳۸۹ که به روش سر شماری (غربالگری) برای ۱۳۹۱۱۱ نوزادان تازه متولد شده صورت گرفت، انجام شد. در هر شهر استان پرونده‌ها مورد بررسی قرارگرفت و غربالگری موارد بر مبنای TSH بیشتر از $5 \mu\text{g/dl}$ پاشنه پا در فراخوان اولیه و TSH وریدی بیشتر از $10 \mu\text{g/dl}$ و T_4 کمتر از $6/5 \mu\text{g/dl}$ صورت گرفت و شیوع آن

جدول ۱. توزیع نوزادان غربالگری شده برحسب سالهای مورد مطالعه به تفکیک شهرستان های استان مازندران از خرداد سال ۸۵ تا خرداد ۸۹

شهرستان	خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۶	خرداد ۸۶ تا خرداد ۸۷	خرداد ۸۷ تا خرداد ۸۸	خرداد ۸۸ تا خرداد ۸۹	تعداد	درصد از کل
گلوگاه	۳۹۳	۴۲۶	۳۸۳	۴۴۶	۱۶۴۸	۱/۳
نکا	۱۴۸۵	۱۶۰۶	۱۶۶۸	۱۶۱۷	۶۳۷۶	۴/۵
بهشهر	۲۲۳۵	۲۸۹۴	۳۰۶۰	۲۹۵۹	۱۱۱۴۸	۱/۸
ساری	۵۵۸۷	۷۹۳۴	۸۲۳۶	۷۵۶۴	۲۹۳۲۱	۲۱/۱
قائم شهر	۳۱۱۴	۴۱۲۳	۴۲۰۲	۴۵۴۲	۱۵۹۸۱	۱۱/۵
جویبار	۶۳۵	۱۰۴۱	۱۰۷۵	۱۰۹۸	۳۸۴۹	۲/۸
سوادکوه	۶۰۳	۷۵۳	۸۳۲	۶۹۵	۲۸۸۳	۲/۱
بابلسر	۱۹۰۴	۲۴۴۱	۲۷۶۹	۲۸۳۰	۹۹۷۱	۷/۲
آمل	۳۹۳۸	۵۷۲۳	۵۵۲۰	۶۶۰۶	۲۱۷۸۷	۱۵/۶
محمودآباد	۱۰۱۱	۱۱۱۰	۱۰۴۶	۱۰۰۳	۴۱۷۰	۳
نور	۱۳۹۲	۱۸۷۵	۱۸۶۰	۱۸۴۶	۶۹۷۳	۵/۱
نوشهر	۱۰۱۲	۱۱۲۵	۱۲۶۲	۱۳۰۶	۴۷۰۵	۳/۴
چالوس	۱۲۶۳	۱۷۷۴	۱۹۲۶	۲۲۱۰	۷۱۷۳	۵/۱
تنکابن	۲۰۱۰	۲۳۱۳	۲۴۳۵	۲۴۰۸	۹۱۶۶	۶/۵
رامسر	۸۵۳	۱۰۰۹	۱۰۶۱	۱۰۳۷	۳۹۶۰	۲/۸
جمع کل	۲۷۴۳۵	۳۶۱۴۷	۳۷۳۶۲	۳۸۱۶۷	۱۳۹۱۱۱	۱۰۰

۱ بود. (۴۷٪) ۱۳۵ نوزاد با زایمان طبیعی و (۵۰٪) ۱۴۵ نوزاد از طریق سزارین به دنیا آمده بودند و وضعیت تولد (۳٪) ۷ نوزاد نامعلوم بود.

از ۲۸۷ مورد، ۲۱/۶٪ از نوع دائمی و ۳۰٪ از نوع TSH با افزایش گذرا بودند (جدول ۳). از ۶۲ مورد CH قطعی (۵۳/۳٪) ۳۳ نوزاد دختر و (۴۶/۷٪) ۲۹ پسر بودند که نسبت دختر به پسر ۱/۱۳ به ۱ بود و از ۸۷ نوزاد TSH گذرا (۴۷/۱٪) ۴۱ دختر و ۴۶ (۵۲/۸٪) پسر بودند و نسبت دختر به پسر ۱ به ۱/۱۲ بود.

زمان اعلام نتایج آزمون نوزادان در جدول ۴ نشان داده شده است. محدوده سنی نوزادان در زمان نمونه گیری بین ۲ تا ۲۸ روز و میانگین آن $4 \pm 3/6$ روز بود. زمان نمونه گیری اولیه (پاشنه پا) در ۲۲۱ نوزاد از ۳ تا ۵ روزگی و ۶۱ نوزاد بین ۶ تا ۲۰ روزگی و ۴ نوزاد بعد از ۲۱ روز بود. از این تعداد نوزاد، ۷۱ نوزاد (۲۴/۷٪) والدینشان با هم نسبت فامیلی داشتند که ۵۶ مورد (۱۹/۵٪) نسبت خویشاوندی درجه سه و ۱۵ مورد (۵/۲٪) درجه چهار بود و ۲۱۱ نفر (۷۳/۵٪) نسبت خویشاوندی با هم نداشتند و نسبت فامیلی والدین ۵ نوزاد (۱/۷٪) هم نامشخص بود.

از میان مبتلایان به CH دائمی (۱۷/۷٪) ۱۱ مورد TSH μ/L ۵-۹/۹، (۲۰/۹٪) ۱۳ مورد TSH بین ۱۰ تا $19/9 \mu/L$ و (۶۱/۴٪) ۳۸ مورد TSH بیش از $20 \mu/L$ داشتند.

جدول ۱ توزیع نوزادان غربالگری شده برحسب سالهای مورد مطالعه به تفکیک شهرستانها را نشان می دهد. این توزیع نشان می دهد که بیشترین موارد در شهرهای ساری و آمل با ۲۱/۱٪ و ۱۱/۵٪ و کمترین مورد در شهر گلوگاه با ۱/۳٪ است. نوزادان غربالگری شده ۵۷/۶۲٪ ساکن شهر و ۴۲/۳۸٪ ساکن روستا بودند و نسبت شهر به روستا ۱/۳۶ بود.

در جدول ۲ توزیع نوزادان بر حسب $TSH > 5 \mu/L$ نمونه گیری پاشنه پا و نمونه گیری وریدی در غربالگری مادرزادی تیروئید به تفکیک شهرهای استان مازندران نشان داده شده است. شایعترین مکان بر حسب TSH بالای پاشنه پا نکا (۱۰/۹٪) و نوشهر (۹/۴٪) و کمترین مقدار TSH پاشنه در آمل (۱/۱٪) بود. در اندازه گیری TSH وریدی، آمل (۱۴/۱٪) و جویبار (۸/۵٪) بیشترین مقدار و نور (۰/۸٪) کمترین مقدار را نشان دادند.

از کل نوزادان غربالگری شده، ۶/۱٪ به دلیل TSH بیشتر از $5 \mu/L$ پاشنه پا فراخوان شدند. از ۸۴۳۸ نوزاد در فراخوان دوم، ۹۶/۶٪ نوزادان دارای TSH وریدی کمتر از $5 \mu/L$ بودند و (۳/۴٪) ۲۷۸ نوزاد مورد پیگیری قرار گرفتند. این نوزادان (۵۴/۷٪) ۱۵۷ پسر و (۴۵/۳٪) ۱۳۰ دختر بودند. نسبت دختر به پسر در کل این نوزادان فراخوان شده ۱/۲ به

جدول ۲- توزیع نوزادان بر حسب $TSH > 5$ نمونه گیری پاشنه پاو نمونه گیری وریدی در غربالگری مادرزادی تیروئید به تفکیک شهرهای استان مازندران از خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۹

شهر	تعداد غربالگری	در نمونه گیری پاشنه پا $TSH > 5$		در نمونه گیری وریدی $TSH > 5$	
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
گلوگاه	۱۶۴۸	۱۳۵	۲/۸	۱۱	۱/۸
نکا	۶۳۷۶	۶۹۳	۱۰/۹	۲۳	۳/۳
بهشهر	۱۱۱۴۸	۹۰۱	۸	۲۷	۳
ساری	۲۹۳۲۱	۱۷۲۰	۵/۹	۶۳	۳/۷
قائم شهر	۱۵۹۸۱	۱۳۶۵	۸/۵	۳۷	۲/۷
جویبار	۳۸۴۹	۱۶۴	۴/۳	۱۴	۸/۵
سوادکوه	۲۸۸۳	۱۵۳	۵/۳	۱۱	۷/۲
بابلسر	۹۹۷۱	۶۵۲	۶/۵	۶	۰/۹
آمل	۲۱۷۸۷	۲۳۴	۱	۳۳	۱۴/۱
محمودآباد	۴۱۷۰	۲۹۵	۷	۷	۲/۴
نور	۶۹۷۳	۵۲۷	۷/۵	۴	۰/۸
نوشهر	۴۷۰۵	۴۴۴	۹/۴	۱۹	۴/۳
چالوس	۷۱۷۳	۹۹	۱/۴	۶	۶
تنکابن	۹۱۶۶	۷۱۲	۷/۸	۱۶	۲/۲
رامسر	۳۹۶۰	۳۳۴	۸/۷	۱۰	۲/۹
جمع کل	۱۳۹۱۱۱	۸۴۳۸	۶/۱	۲۸۷	۳/۴

از مبتلایان به CH دائمی، (۱۱/۱۷/۷) مورد $TSH > 5$ -۹/۹-۹ و mu/L (۱۳/۲۰/۹) مورد TSH بین ۱۰ تا mu/L ۱۹/۹ و (۶۱/۴) مورد TSH بیش از mu/L ۲۰ داشتند.

شیوع داخل نمونه هیپوتیروئیدی دائمی برابر با ۰/۴۵ در هر ۱۰۰۰ نفر (۱/۲۲۷۲) بود و میزان CI با اطمینان ۹۵٪ از حداقل ۳۳٪ در ۱۰۰۰ تا ۵۶٪ در ۱۰۰۰ برآورد گردید و نیز شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی گذرا برابر ۰/۶۲ در هر ۱۰۰۰ نفر (۱/۱۶۱۲) بود.

جدول ۴- توزیع نوزادان غربالگری شده بر حسب زمان اعلام نتایج آزمون اولیه و به تفکیک سال

کمتر از ۱۳ روز (٪)	۱۴ تا ۲۰ روز (٪)	بیشتر از ۲۱ روز (٪)
۹۷/۷	۲	۰/۳
۹۸/۴	۱/۴	۰/۲
۹۸	۱/۴	۰/۵
۹۹	۰/۹	۰/۱
۹۸/۲	۱/۴	۰/۲

از میان نوزادان فراخوان شده بر حسب TSH اولیه mu/L ۵-۹/۹ (۱۱/۱۵) مورد گذرا و (۱۳/۸۳) نوزاد مبتلا به CH دائمی بودند. در حالی که این رقم TSH اولیه ۱۹/۹-۱۰، (۹/۷۶) ۲۸ به نوع گذرا (۴/۵۳) ۱۱ بیمار و در $TSH > 20 \mu/L$ به ۳۸ (۱۳/۲۴) بیمار افزایش یافت و به (۹/۴۱) ۲۷ نوع گذرا کاهش یافت (جدول ۵) و این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.001$).

از ۲۸۷ نوزاد، ۱۲ مورد ناهنجاری های همراه گزارش شد که ۱ مورد مشکل شنوایی و ۷ مورد ناهنجاری های دیگر در CH قطعی و ۱ مورد ناهنجاری در CH گذرا بود.

جدول ۳- توزیع نوزادان فراخوان شده بر حسب تشخیص نهایی به تفکیک سال

سال	فوت	نامشخص	مهاجر	گذرا	دائمی
خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۶	۱	۹	۲	۱۹	۱۸
خرداد ۸۶ تا خرداد ۸۷	۱	۱۸	۱	۳۵	۲۶
خرداد ۸۷ تا خرداد ۸۸	۱	۹۶	۴	۱۹	۸
خرداد ۸۸ تا خرداد ۸۹	۲	۱۲۴	۱۲	۸۷	۶۲
جمع	۲	۱۲۴	۱۲	۸۷	۶۲

از میان نوزادان هیپوتیروئید، ۷۷/۲۷٪ نوزادان در روز ۵-۳ و ۲۲/۷۳٪ بعد از ۵ روزگی، جهت غربالگری اولیه مراجعه کرده بودند.

برای ۶۲ کودک مبتلا به CH دائمی، ۵ مورد سونوگرافی از تیروئید انجام شد که ۲ مورد بزرگی غده تیروئید و ۳ مورد دیگر طبیعی گزارش شد. برای ۵۷ نوزاد گزارشی از سونوگرافی در فرم ها ثبت نشده بود.

جدول ۵- توزیع مبتلایان به CH دائمی و گذرا برحسب مقدار TSH

TSH	دائمی	درصد	گذرا	درصد
۵-۹.۹	۱۱	۵۵	۳۲	۶۷/۶
۱۰-۱۹.۹	۱۳	۵۵	۲۸	۳۲/۱۸
>۲۰	۳۸	۵۶	۲۷	۳۱/۰۳

از ۲۶۷ نوزادی که وزن ثبت شده در فرمها داشتند محدوده وزن نوزادان بین ۹۰۰ تا ۵۴۰۰ گرم و میانگین وزن نوزادان ۳۱۲۷±۶۵۰ گرم بود. میانگین قد نوزاد درج شده در فرم ۴۹/۳۶±۴ سانتی متر بود.

بین ابتلا به هیپوتیروئیدی دائمی با سابقه بیماری تیروئید در فامیل به لحاظ آماری ارتباط معنی داری دیده نشد ($P < 0.04$). توزیع نوزادان غربالگری شده به تفکیک شهرهای استان در نوع گذرا و دائمی در جدول ۶ و نمودار ۱ آمده است.

جدول ۶- توزیع نوزادان غربالگری شده برحسب نسبت در هزار CH گذرا و دائمی به تفکیک شهرهای مختلف استان مازندران از خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۹

شهر	کل نوزادان	گذرا n++ نسبت در هزار	دائمی نسبت در هزار
گلوگاه	۱۶۴۸	۶/۱	۰
نکا	۶۳۷۶	۰/۵	۰/۲
بهشهر	۱۱۱۴۸	۰/۲	۱
ساری	۲۹۳۲۱	۰/۵	۰/۵
قائم شهر	۱۵۹۸۱	۱/۴	۱
جویبار	۳۸۴۹	۰/۵	۱
سوادکوه	۲۸۸۳	۱/۴	۰/۳
بابلسر	۹۹۷۱	۰/۱	۰/۱
آمل	۲۱۷۸۷	۰/۵	۰/۱
محمودآباد	۴۱۷۰	۰/۷	۰/۲
نور	۶۹۷۳	۰/۳	۰
نوشهر	۴۷۰۵	۱/۷	۱/۱
چالوس	۷۱۷۳	۰	۰
تنکابن	۹۱۶۶	۱/۳	۰/۳
رامسر	۳۹۶۰	۱/۵	۰/۳
جمع کل	۱۳۹۱۱۱	۰/۶	۰/۴

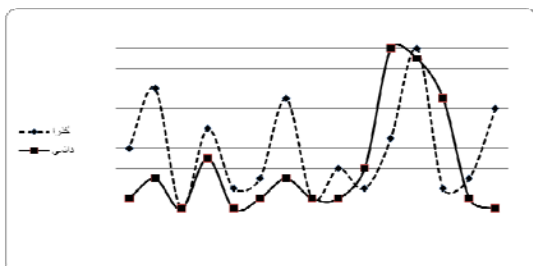
متوسط شروع درمان ۲۱±۱۰ روز بود. در ۹۵٪ نوزادان، سن شروع درمان زیر ۳۹ روزگی بود. سن شروع درمان در ۵۱٪ (۸۳٪) نوزادان کمتر از ۲۸ روز و ۱۱٪ (۱۷٪) نوزادان بین ۲۸-۴۰ روز بود. ۹۰٪ درمان در قبل از ۳۰ روزگی در مبتلایان به CH دائمی شروع شده بود. میانگین سن شروع درمان در مبتلایان نوع دائمی ۱۸±۸ روز بود. سن شروع درمان در مبتلایان به TSH گذرادار ۹۰٪ نوزادان زیر ۳۷ روزگی بود. میانگین سن شروع درمان در نوع گذرا ۱۰±۲۵ روز بود. سن نمونه گیری در ۹۵٪ موارد زیر ۱۳ روزگی بود و بیشترین زمان نمونه گیری در ۴ روزگی بوده است (میانگین). متوسط زمان نمونه گیری ۵±۳ روز بود.

در ۶۲ نوزاد مبتلا به هیپوتیروئیدی دائمی، زمان نمونه گیری اولیه پاشنه پای ۶۰ مورد ۳-۵ روزگی و ۲ مورد بین ۶-۲۰ روزگی بود. میانگین زمان نمونه گیری اولیه پاشنه پا در مبتلایان ۴±۲ روز بود.

در نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی دائمی، ۳۹ مورد نتیجه آخرین TSH کمتر از ۵ mu/L و ۶ مورد بین ۵-۹/۹ mu/L و ۳ مورد بین ۱۰-۱۹/۹ و ۷ مورد بیشتر از ۲۰ mu/L بود.

در ۷۵۴۳ نوزاد (۵/۴۲٪) آزمون TSH اولیه تکرار شد. از میان نوزادان بیمار تنها ۴۱ نفر آزمون غربالگری اولیه در آنها تکرار شده بود و وضعیت تکرار در ۲۱ نوزاد دیگر ثبت نشده بود.

والدین ۷۳/۵۲٪ نوزادان هیپوتیروئید بدون نسبت فامیلی و والدین ۲۴/۷۴٪ نوزادان دارای نسبت فامیلی بودند و نسبت والدین ۱/۷۴٪ در فرمها ثبت نشده بود.



نمودار ۱- توزیع نوزادان غربالگری شده برحسب CH گذرا و دائمی به تفکیک شهرهای مختلف استان مازندران از خرداد ۸۵ تا خرداد ۸۹

بحث

این مطالعه نشان داد شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید در مازندران ۱/۲۲۷۲ تولد زنده است که با مطالعات مشابه در استان‌های دیگر ایران متفاوت و تقریباً ۲-۳ برابر آمار ایالات متحده می‌باشد (۱). در ایران در مطالعه‌هایی که در شهر تهران توسط اردوخانی و همکاران در سال ۱۳۸۰-۱۳۷۶ انجام شد، شیوع هایپوتیروئیدی مادرزادی ۱/۹۱۴ گزارش شد (۱۳). در مطالعه دیگری که توسط هاشمی پور و امینی (۱۳۸۱) در اصفهان انجام گردید این میزان ۱/۳۷۰ گزارش شد (۱۴). همچنین در مطالعه ای در شیراز که توسط کرمی زاده و امیر حکیمی (۱۳۶۹) به انجام رسید، شیوع CH ۱/۱۴۳۳ گزارش گردید (۱۵). در مطالعه یک ساله‌ای که توسط اخی و همکاران در مازندران انجام شد، شیوع CH ۱/۶۱۹ در این استان گزارش گردید (۱۶).

در این مطالعه، شیوع هایپوتیروئیدی گذرا ۱/۱۶۱۲ به دست آمد که این تعداد ۵۸٪ کل نوزادان هایپوتیروئید بود. در مطالعه اردوخانی، فراوانی موارد کم کاری مادرزادی گذرا ۱۷/۱٪ موارد هایپوتیروئیدی را تشکیل داده بود که تقریباً مشابه با شیوع آن در مناطق دیگر با ید کافی یعنی ۱۰ تا ۱۵ درصد است (۱۷، ۱۸).

از علل آمارهای متفاوت شیوع CH در مناطق مختلف جهان می‌توان به دلایل زیر اشاره کرد:

(۱) معیارهای قراردادی که به منظور تشخیص قطعی هایپوتیروئیدی نوزادی در نظر گرفته می‌شوند، در مطالعات مختلف متفاوت است (۱۹).

(۲) استفاده از T4 یا TSH جهت غربالگری (۲۰).

(۳) کمبود ید در بعضی مناطق جهان از علل کم کاری تیروئید در نوزادان شناخته شده است (۲۱، ۲۲)، مثلاً در نیجریه از هر ۶۷ نوزاد یکی کم کاری تیروئید دارد (۲).

(۴) درصد متفاوت ازدواج‌های فامیلی، چون انواع ارثی با توارث اتوزومال مغلوب منتقل می‌شوند.

(۵) تفاوت قومی و نژادی؛ به طور مثال در ترکیه شیوع CH ۱/۲۹۴۳ نوزاد (۲۳)، در عربستان ۱/۲۷۵۹ نوزاد (۲۴)، در ژاپن ۱/۷۰۰۰ نوزاد (۳) و در عرب‌های ساکن فلسطین اشغالی ۱/۱۴۴۷ نوزاد گزارش شده که نسبت به پهلویان ساکن آن کشور (۱/۲۰۷۰) شیوع بیشتری دارد (۲۱، ۲۵).

شایعترین علت کم کاری مادرزادی تیروئید گذرا در جهان، کمبود ید است (۲۶، ۲۷)، ولی دفتر مدیران شرقی سازمان بهداشت جهانی از سال ۱۳۷۵، کشور ایران را به عنوان کشور

"عاری از کمبود ید" اعلام کرده است (۲۸). بنابراین نقش کمبود ید به عنوان علت آمار بالای هایپوتیروئیدی گذرا کمتر شده و مسائل دیگری مانند زیادی ازدواج فامیلی، ازدیاد ید، آنتی بادی ضد گیرنده تیروتروپین و داروهای موثر بر عملکرد تیروئید را می‌توان مطرح کرد که نیازمند بررسی جداگانه‌ای است (۲۹، ۱۸). مصرف زیاد آنتی سبتیک دارای ید، در عمل سزارین به ویژه در نوزادان نارس و همچنین نوزادان بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، یکی از علل تفاوت در شیوع کم کاری گذرا است (۳۰).

در مطالعه حاضر، نسبت ازدواج فامیلی به غیر فامیلی در والدین نوزادان هایپوتیروئید ۲۵ به ۷۵ درصد بود. در مطالعه یک ساله مازندران ۲۰ به ۸۰ درصد بود (۳۱) و در مطالعه کاشان این نسبت ۴۵ به ۵۵ درصد بود (۳۲). این نسبت‌ها تاثیر ازدواج فامیلی را مطرح نمی‌کنند، اما در مطالعه تهران و دماوند این نسبت ۷۰ به ۳۰ درصد بود (۱۳).

در غربالگری استان مازندران میزان فراخوان ۶/۱ درصد بود. در کشورهای دیگر میزان فراخوان نمونه گیری از پاشنه پا ۰/۳-۰/۱ درصد و در نمونه گیری از بند ناف ۰/۱۰۵-۰/۱۶ درصد بود (۳۳، ۳۱). میزان فراخوان در کشورهای دیگر با روش معمول غربالگری بین روزهای ۳-۵ بعد از تولد، از ۰/۱۶ درصد در فلپین (۳۴) و ۲/۳ درصد در ترکیه (۲۳) تا ۳/۳ درصد در استونی (۳۵) متفاوت است.

یکی از علل میزان فراخوان بالا در مطالعه ما این است که $TSH > 5 \mu/L$ مبنای فراخوان در نظر گرفته شد. در حالی که حد نصاب معمول در غربالگری هایپوتیروئیدی نوزادی $TSH > 10 \mu/L$ می‌باشد (۳۶). در مطالعه حاضر، تنها ۳/۸۳٪ از نوزادان فراخوان شده با $TSH 5-9.9 \mu/L$ بیمار بودند که البته در مطالعه اخی و همکاران این مقدار ۲٪ گزارش شد (۱۶). ولی به علت اهمیت این بیماری و هزینه اقتصادی که به جامعه تحمیل خواهد کرد، در نظر گرفتن $TSH > 5 \mu/L$ به عنوان مبنای فراخوان، منطقی‌تر به نظر می‌رسد.

از علل دیگر فراخوان زیاد، تفاوت در نوع نمونه گیری و روش اندازه گیری نمونه می‌باشد. باید توجه داشت که نمونه گیری پس از روز ۳ از موارد فراخوان به دلیل افزایش فیزیولوژیک و گذرای TSH جلوگیری می‌نماید، ولی اگر خون زیادی روی کاغذ ریخته و خشک شود، چون مقدار حلال ثابت است، TSH بالاتر از مقدار واقعی گزارش می‌شود. در شروع طرح در بعضی شهرستان‌ها فراخوان بیشتر بود. این موضوع نشان می‌دهد که انتخاب TSH به عنوان مبنای غربالگری عاقلانه است، زیرا در

زمان شروع درمان که هدف نهایی غربالگری است، در مطالعه ما تقریباً ۲۱ روزگی بود. در یونان و بریتانیا که غربالگری با نمونه گیری از پاشنه پا است به ترتیب ۱۷ و ۲۸ روز است (۴۲،۴۱). در ترکیه ۲۳ روز (از ۷ تا ۳۵ روز) است (۲۳). در مطالعه ۵ ساله غربالگری هایپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند با استفاده از نمونه بند ناف، زمان شروع درمان طبعاً کوتاه تر یعنی ۱۱ روز (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۱۱-۱۷ روز) بود (۴۳). به دلیل هم زمانی غربالگری برای بیماری فنیل کتونوری که لازم است نوزاد چند روزی از شیر تغذیه کرده باشد، نمونه گیری از پاشنه پا انجام میشود. در پروتکل، زمان ایده آل و قابل قبول جهت تشخیص و درمان بیماری در دستورالعمل، به ترتیب ۱۴ و ۴۵ روزگی اعلام شده است (۴۴،۳۶).

از محدودیت های این طرح، عدم مستندسازی دقیق داده های موجود در مراکز بهداشتی شهرستان های استان بود که ناقص بودن اطلاعات اختلال در آنالیز بعضی از داده ها را سبب گردید. در ضمن پایایی (reliability) آزمایشات و آزمایشگاه در بعضی شهرها یا بعضی زمان ها به دلیل عدم تناسب برخی اطلاعات کسب شده در تجزیه و تحلیل داده ها جای شک دارد. از مزیت های این مطالعه حجم بالای نمونه و همچنین روش سرشماری است. در ضمن، تمام روش های استاندارد بر مبنای سازمان بهداشت جهانی انجام گرفت (۱۱). با توجه به اهمیت درمان زود هنگام و تجربه فعلی توصیه می شود این زمان ها کوتاه تر شوند تا کارکنان بهداشتی سعی بیشتری در شروع درمان سریع تر داشته باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت و اعضای محترم شورای پژوهشی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب طرح سپاسگزاریم. همچنین از مسئولین و کارشناسان طرح در معاونت بهداشتی استان و شهرستان ها به دلیل اهمیت ویژه ای که برای درمان سریع و پیگیری نوزادان قائل هستند و نیز برای همکاری در جمع آوری اطلاعات، تشکر و قدردانی می نمایم.

REFERENCES

1. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and Management. Thyroid 1999; 9: 735-40.
2. Ojule AC, Osotimehin BO. Maternal and neonatal thyroid status in Saki, Nigeria. Afr J Med Sci 1998; 27: 57-61.
3. Irie M, Nakijima H, Inomata H, Naruse H, Suwa S. Screening of neonatal Hypothyroidism in Japan. In : Therrell BL, Editor. Advances in neonatal screening Amsterdam. London: Elsevier; 1987. P.41-47.

صورتی که T4 به عنوان مبنا در نظر گرفته می شود، این اشکال باعث تشخیص ندادن گروهی از نوزادان کم کار می شد.

همچنین میزان فراخوان بالای مطالعه حاضر، احتمال قرارگیری در معرض ید زیاد و انتقال آنتی بادی بلوک کننده گیرنده تیروتروپین از مادر به جنین را مطرح کرد (۳۷). در مطالعه ای که در ساری توسط غفاری و همکاران با هدف تعیین ید ادرار خانم های باردار انجام شد، تنها در یک سوم موارد سطح ید مطلوب دیده شد و بیش از ۵۰٪ موارد ید بالا و حدود ۷٪ ید پایین داشتند. این هم می تواند توجیه فراخوان زیاد و کم کاری گذرا باشد (۳۸).

میزان فراخوان در تهران، قبل از طرح ید رسانی ۵٪ و پس از آن به ۱/۶٪ تقلیل یافت. البته $TSH > 20 \mu/L$ مبنای فراخوان بود که البته اگر مبنا ۵ باشد حتماً فراخوان بیشتر بود (۳۹).

همچنین شیوع CH در شهرهای مختلف استان متفاوت است که کمبود ید به عنوان یکی از علل احتمالی آن مطرح است. با توجه به اینکه مطابق دستور العمل آشپزخانه های مرکزی و نانوبی ها از نمک بدون ید استفاده می کنند و غذای غالب اصلی مردم نان می باشد، به مسئله کمبود ید نیز باید توجه داشت.

از نظر شیوع جنسی کم کاری مادرزادی تیروئید در مطالعات انجام شده در کشور عربستان سعودی، نسبت مؤنث به مذکر ۱.۸ به ۱ (۱۴)، در کشور استوانی ۴ به ۱ (۳۵) و در کشور چین ۳ به ۲ (۴۰) گزارش شده است. در مطالعه یک ساله در مازندران این نسبت تقریباً برابر بود (۱۶). در مطالعه ما نیز این نسبت تقریباً برابر بود.

در مطالعه ما میانگین اندازه T4 در آزمون تایید تشخیص $13/82 \pm 18/9 \mu\text{g}/\text{dl}$ بود، ولی این مقدار در مطالعه اصفهان $8/3 \pm 2/42 \mu\text{g}/\text{dl}$ ، در کاشان $5/04 \pm 3/2 \mu\text{g}/\text{dl}$ و در مطالعه اخی $6/96 \pm 2/42 \mu\text{g}/\text{dl}$ بود (۱۶،۱۴،۳۲).

مقدار TSH در آزمون تایید تشخیصی $35/33 \pm 36/05 \mu\text{u}/\text{L}$ بود که توزیع ناهمگن داشته است که البته در مطالعه اصفهان $36/85 \pm 45/05 \mu\text{u}/\text{L}$ ، در کاشان $89/2 \pm 28/8 \mu\text{u}/\text{L}$ و در مطالعه اخی $35/20 \pm 42/14 \mu\text{u}/\text{L}$ هم از چنین توزیعی برخوردار بود (۱۶،۳۲، ۱۴).

۴. نوری شادکام محمود، جعفریزاده مجید، میرزائی محسن، مطلق محمد اسماعیل، اسلامی ضیا، افخمی اردکانی محمد و همکاران. میزان شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی و گذرا در استان یزد. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دوره ۱۶، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۷، صفحات ۱۵-۲۰.
5. Buvukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1291-98.
6. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell F, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994; 331: 1739-44.
7. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis child* 1981; 56: 134-36.
۸. دلاوری علیرضا، یاراحمدی شهین، اردوخانی آرش، نوروز نژاد عباس، مهدوی هزاوه علیرضا، صفائی افشین و همکاران. برنامه کشوری غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH در نوزادان. تهران: وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها؛ ۱۳۸۴، صفحه ۵.
9. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, Lafranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million north American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-705.
10. Van Vliet G, Czernichow P. screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol* 2004; 9:75-85.
۱۱. دلاوری علیرضا، یاراحمدی شهین، مهدوی هزاوه علیرضا، نوروزی نژاد عباس، دینی محبوبه، نویسندگان. پزشک و بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید. تهران: وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماریها؛ ۱۳۸۴، صفحات ۷-۹.
۱۲. عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نقرآبادی ماه طلعت، حاجی پور رامبد. غربالگری برای شناسایی کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۸، شماره ۱، ۱۳۷۵، صفحات ۳۸-۲۴.
۱۳. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی پور رامبد، عزیزی فریدون. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند: گزارشی از یافته‌های توصیفی و اتیولوژیک، ۸۰-۱۳۷۶. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۴، شماره ۳، ۱۳۸۱، صفحات ۱۵۳ تا ۱۶۰.
۱۴. هاشمی پور مهین، امینی مسعود، ایرانپور رامین، جوادی عباسعلی، صدیقی غلامحسین، جواهری نرگس، ستاری گشتاسب، حقیقی ساسان، هوسپیان سیلوا. شیوع بالای کم کاری مادرزادی تیروئید در شهر اصفهان. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۶، شماره ۱، ۱۳۸۳، صفحات ۱۹-۱۳.
15. Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *Iran J Med Sci* 1992; 17: 78-80.
۱۶. اخی عذرا، کوثریان مهرنوش، غفاری وجیهه، خادم‌لو محمد، شعبانی مظفر، سجادی ساروی ندا. بررسی شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید در استان مازندران از دی ۸۶ تا دی ۸۷. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دوره ۲۱، شماره ۱۳۸۹، ۸۴، صفحات ۶۳ تا ۷۰.
۱۷. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، پورافکاری مارینا، نشاندار اصل عیسی، فتوحی فریدون، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی و گذرا در تهران و دماوند. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۶، شماره ۱، ۱۳۸۳، صفحات ۱۱-۵.
18. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, Editors. *Clinical pediatric endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell science; 2001. p.228-320.
19. Editorial. Screening for congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2003;13:87-94.
20. Olivieri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D'Archivio M, et al. Congenital forms of hypothyroidism; study of risk factor al preventive intervention. *Ann Ist Super Sanita* 1999;35:273-82.
21. Kaiserman I, Siebner R, Sack J. Regional and temporal fluctuations in the incidence of congenital hypothyroidism in Israel. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 595-601
22. Sander J, Neiehaus C. Congenital hypothyroidism: result of screening 3000 neonates in lower Saxony. *MMW Munch Med Wochenschr* 1980; 122: 309-12.
23. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 614-16.
24. Henry G, Sobki SH, Othman JM. Screening for congenital hypothyroidism. *Saudi Med J* 2002; 23: 529-35.
25. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. *Horm Res* 1998; 50: 151-54.
26. Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. In: Bbraverman LE, Utiger RD, editors. *Fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2000. P.977-83.
27. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998;1185-92.

28. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial result of the implementation of mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 23:409-13.
29. Fisher DA, Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Spring MA, Editor. *Pediatric endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders co; 1996. P.51-70.
30. Delange F. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 637-52.
۳۱. اردوخانی آرش، پروین میرمیران، محرم زاده مسعود، هدایتی مهدی، محرابی یداله، عزیزی فریدون. بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان نوزادان، مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، سال چهارم، شماره ۴، زمستان، ۱۳۸۱، صفحات ۲۴۳-۲۴۷.
۳۲. هاشمی پور مهین، عباس تقوی، زیبا مسیبی، محسن کریمی دانا، مسعود امینی، رامین ایرانیپور، خسرو طیبی. بررسی غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در شهر کاشان: سال ۸۱-۸۲، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال چهارم، شماره ۴۵، زمستان ۸۳، صفحه ۸۳-۹۰.
33. Walfish PG. Cord vs. heel blood screen for neonatal hypothyroidism. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, Editors. *Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. Proceedings of a Satellite Meeting held in conjunction with 9th International Thyroid Congress*; 1985 Agu 30-31; Sao Paulo: Ache Laboratorios Farmaceuticos; 1986. pp195-202.
34. Fagela-Domnigo C, Padilla CD, Cutiongco EM. Screening for congenital hypothyroidism among Filipino newborn infant Philippine newborn screening study group. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30:20-22.
35. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjavitseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *J Med screen* 1998; 5: 20-21.
36. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Spring MA, Editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p.161-85.
۳۷. اسدی کرم غلامرضا، امین زاده فریبا، شیخ فتح الهی محمود، مسعود پور ناهید، ریاحی بتول، یوسف نیا نسرین، جمالی پریسا، هدایتی مهدی، اردوخانی آرش، محمودی مهدی. میزان بالای فراخوان در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید رفسنجان. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، سال ۶، شماره ۱۳۸۳، صفحات ۲۱-۲۶.
۳۸. غفاری وجیهه، مهدوی محمد رضا، مرادی علیرضا. بررسی شیوع کمبود ید زنان باردار مراجعه کننده به مراکز بهداشت شهرستان ساری در سال ۸۶. دوره دکترای حرفه ای رشته پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۱۳۸۷.
۳۹. اردوخانی آرش، میرسعید قاضی علی اصغر، حاجی پور رامبد، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. غربالگری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. مجله غدد درون ریز و متابولیسم، سال ۲، شماره ۲، ۱۳۷۹.
۴۰. عزیزی فریدون. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید: شروعی دیر هنگام ولی نوید بخش. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۳، سال ششم، شماره ۳-۱، ۱-۳.
41. Komianou F, Makaronis G, Lambadaridis J, Sarafidou E, Vrachni F, Mengreli C, et al. Psychomotor development in congenital hypothyroidism. The Greek screening programme. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 275-78.
42. Grant DB, Smith I. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales, and Northern Ireland 1982-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1355-58.
۴۳. اردوخانی آرش، پروین میرمیران، محرم زاده مسعود، هدایتی مهدی، محرابی یداله، عزیزی فریدون. بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان در نوزادان، مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، سال چهارم، شماره ۴، زمستان، ۱۳۸۱، صفحات ۲۴۳-۲۴۷.
44. Delange F. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism: Result and perspectives. *Horm Res* 1997; 48:51-61.