

مقدمه

کم کاری مادرزادی تیروئیدⁱ یکی از شایعترین بیماریهای غدد درون ریز کودکان و از علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی است.^{۱، ۲} شیوع آن به طور متوسط ۱ در هر ۳ تا ۴ هزار تولد می باشد.^{۳، ۴} عقب ماندگی ذهنی در این بیماری به دلیل نقش محوری هورمون تیروئید در رشد و نمو مغز است.^۱ هیپوتیروئیدی نوزادان تمامی ویژگیهایی که غربالگری آن می تواند توجیه پذیر و موثر باشد، را داراست: (۱) بیماری شایعی است (چهار تا پنج برابر شایعتر از بیماری فنیل کتنوری است که غربالگری آن حدود ۲۰ سال زودتر از هیپوتیروئیدی آغاز شد)؛ (۲) عقب ماندگی ذهنی ناشی از این بیماری فقط زمانی قابل پیشگیری است که تشخیص بیماری خیلی زود داده شود (به طور ایده آل در اولین روزهای زندگی)؛ (۳) در هفته های اول زندگی تشخیص بالینی بیماری مشکل است، زیرا علائم و نشانه های آن کم، نادر و غیراختصاصی است؛ (۴) آزمایشها و آزمونهای غربالگری با حساسیت و ویژگی بالا موجود است؛ (۵) درمان بیماری عملی و امکان پذیر است و ساده، ارزان و بینهایت مؤثر می باشد؛ و (۶) نسبت هزینه به سودⁱⁱ در این بیماری بسیار مطلوب و در حدود ۱ به ۷ تا ۱۱ می باشد.^۲

اولین بار غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در یک جمعیت بزرگⁱⁱⁱ در کانادا به اجرا در آمد و در حال حاضر در تمامی کشورهای پیشرفته و تعدادی از کشورهای در حال توسعه اجرا می گردد.^۵ غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید

معمولاً با روشهای اندازه گیری TSH یا T4 قطره خون خشک شده^{iv} بر روی کاغذ فیلتر انجام می شود.^۵ اندازه گیری TSH اولیه در اکثر کشورهای اروپایی، ژاپن، استرالیا و مناطقی از آمریکای شمالی انجام می گردد. T4 روش معمول در اکثر ایالات کشور آمریکا و هلند می باشد.^{۶، ۷-۱۱، ۴، ۲} غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان متأثر از وضعیت ید در منطقه می باشد، به این صورت که در مناطق با کمبود ید میزان هیپرتیروتروپینمی (و بالطبع فراخوان بر اساس TSH اولیه) و موارد با هیپوتیروئیدی گذرا افزایش می یابد.^{۱۲، ۱۳}

در ایران اولین بار دکتر عزیزی و همکاران در سال ۱۳۶۶ اقدام به غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان با روش اندازه گیری TSH خون بند ناف نمودند که بدلیل فراوانی میزان فراخوان^v ناشی از هیپرتیروتروپینمی (به علت کمبود ید در کشور)، مطالعه مذکور در سال ۱۳۶۸ متوقف گشت.^{۱۴} مطالعه دیگری توسط دکتر امیرحکیمی و همکاران در استان فارس انجام شد که در آن با روش اندازه گیری اولیه T4 خون بند ناف و سپس TSH در موارد با کاهش T4، میزان بروز بیماری ۱ در هر ۱۴۳۳ نوزاد دنیا آمده بود.^{۱۵}

با رفع کمبود ید در کشور به دنبال استفاده بیش از ۹۵٪ خانوارهای ایرانی از نمک یددار و کفایت میانه غلظت ید ادراری کودکان در تمام استانهای کشور^{۱۶-۱۹} انتظار می رفت که میزان هیپرتیروتروپینمی (و بالطبع میزان فراخوان) کاهش قابل توجهی یافته باشد. با چنین فرضی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم با همکاری سازمان انرژی اتمی ایران و آژانس بین المللی

i - Congenital Hypothyroidism

ii - Cost-benefit

iii- Mass population

iv - Dried blood spot

v- Recall rate

گردآوری و ارسال صحیح و بموقع، به منظور گردآوری نمونه‌های قابل قبول بر طبق راهکار NCCLS و مراکز معتبر غربالگری نوزادان انجام گرفت.^{۲۳،۲۱} غلظت TSH تمامی نمونه‌ها تا روز هفتم زندگی (زمان سپری شده از تولد و نمونه‌گیری تا انجام آزمایش TSH اولیه) در آزمایشگاه مرکزی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز با روش IRMA و با استفاده از کیت‌های تهیه شده در سازمان انرژی اتمی ایران (مطابق راهکار شرکت NETRIA انگلستان) و تحت نظارت آژانس بین‌المللی انرژی اتمی اندازه‌گیری شد.^{۲۴}

مقادیر $TSH \geq 20$ (mU/L) بند ناف (اولیه)، غیرطبیعی محسوب و فراخوان شدند. برای موارد با $TSH \geq 100$ (mU/L) تشخیص هیپوتیروئیدی قریب به یقین گذاشته شد و فراخوان فوری شدند. تشخیص قطعی با توجه به نتایج TSH و T4 سرمی نوزادان فراخوان شده و بر اساس جداول مرجع پارامترهای مذکور با توجه به سن نوزاد داده شد.^{۲۶،۲۵} مقادیر سرمی $TSH \geq 10$ (mU/L) و $T4 < 6/5$ ($\mu\text{g/dl}$) یا $TSH > 50$ (mU/L) به تنهایی و بدون توجه به مقادیر T4 در هفته دوم زندگی یا پس از آن هیپوتیروئید در نظر گرفته شدند.^{۲۵} مقادیر سرمی $TSH < 10$ (mU/L) و $T4 > 6/5$ ($\mu\text{g/dl}$) در هفته دوم زندگی «افزایش گذرای» TSH محسوب شد.^{۲۷} موارد هیپوتیروئیدی که پس از هفته دوم یا در هر زمان بعد از تشخیص هیپوتیروئیدی، بدون درمان یا پس از ۳۰ روز از زمان قطع درمان آزمونهای عملکرد تیروئیدی آنها طبیعی شده باشد، «هیپوتیروئید گذرا» به حساب آمدند.^{۲۷،۲۵،۶}

انرژی اتمی در سال ۱۳۷۶ اقدام به غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید با هدف بررسی میزان بروز این بیماری و قابلیت اجرای آنⁱ نمود. بررسیهای اولیه نشان‌دهنده کاهش قابل توجه میزان فراخوان بودند.^{۲۰} به دنبال این نتایج مثبت، طرح در چند بیمارستان گسترش و اهداف مذکور مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها

غربالگری در دو سیستم خارج و داخل نظام مراقبتهای اولیه بهداشتیⁱⁱ به اجرا در آمد. برای اجرا در خارج از نظام PHC از ابتدای طرح (اسفند ۱۳۷۶) بتدریج بیمارستانهای مهدیه تهران، آیت‌الله طالقانی، شهدای تجریش، لقمان حکیم، طرفه و الغدیر بر حسب امکانات موجود تحت پوشش قرار گرفتند و گردآوری نمونه‌های خون بند ناف بر روی کاغذ فیلتر در مکانهای مذکور انجام گشت. برای اجرای طرح در نظام PHC با همکاری معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، شبکه بهداشتی - درمانی دماوند انتخاب و بیمارستان سوم شعبان و مرکز تسهیلات زایمانی آسپرد مکانهای گردآوری نمونه‌ها قرار داده شدند.

آموزش کادر مامایی مکانهای مذکور بر اساس راهکار مراکز معتبر غربالگری^{۲۱-۲۳} صورت گرفت. نمونه‌های خون بند ناف بر روی کاغذ فیلتر از نوع Whatman BFC 180 گردآوری شد. نمونه‌ها در بیمارستانهای تهران بوسیله موتور سوار مرکز تحقیقات غدد و در شبکه بهداشتی درمانی دماوند توسط وسایل نقلیه شبکه مذکور به آزمایشگاه مرکزی مرکز تحقیقات غدد ارسال گشت. روش

i - Feasibility

ii - Primary Health Care

به بیمارستانهای تهران (۳۷ ماه) و تعداد ۸۶۹ نمونه (۵/۴٪) مربوط به شبکه بهداشتی درمانی دماوند (۹ ماه) بود. میزان پوشش دهی کل طرح (نسبت نمونه‌های قابل قبول ارسالی به کل نوزادان زنده دنیا آمده در مراکز زایمانی تحت پوشش طرح) طی سال اول اجرا افزایش و به حدود ۹۰٪ کل زایمانها رسید و میزان مذکور در طول طرح در همین حد ثابت ماند. میزان پوشش دهی در سیستم بهداشتی در طول ۹ ماه اجرای طرح بالغ بر ۹۵٪ بوده است. در کل، تعداد ۲۵ مورد نمونه غیر قابل قبول بدست آمد که ۱۶ مورد (۰/۱٪) بدلیل کیفیت غیر قابل قبول نمونه گیری و ۱۱ مورد (۰/۱٪) بدلیل تأخیر در ارسال نمونه اولیه از مرکز زایمانی به آزمایشگاه مرکزی بوده است. میانگین و انحراف معیار برای زمان سپری شده از روز تولد تا شروع درمان در نوزادان هیپوتیروئید به طور کلی در هر دو سیستم داخل و خارج از PHC برابر با 5 ± 11 روز (۲۳-۵ روز) بوده است (بدون در نظر گرفتن ۱ نوزاد با شروع درمان در ۴۶ روزگی بدلیل تأخیر در گزارش دهی کارکنان آزمایشگاه مرکزی).

جمعیت شناختی

از تعداد ۱۶۰۷۴ داده ثبت شده، ۸۱۹۱ (۵۱٪) نوزاد پسر و ۷۸۸۳ (۴۹٪) دختر بودند. از تعداد ۱۶۰۴۴ نوزاد، ۱۴۸۷۲ (۹۲/۷٪) نوزادان رسیده (مساوی یا بیشتر از ۳۷ هفته) و ۱۱۷۲ (۷/۳٪) نارس بودند. میانگین \pm انحراف معیار وزن و قد کل نوزادان بترتیب برابر با 3154 ± 526 گرم و $49/4 \pm 2/5$ سانتیمتر بوده است. مقادیر مذکور در پسران رسیده 3279 ± 450 گرم و $49/9 \pm 2/1$ سانتیمتر و در پسران نارس 2289 ± 624 گرم و $46/2 \pm 2/8$ سانتیمتر؛ در دختران رسیده 3171 ± 431 گرم و $49/4 \pm 2/1$ سانتیمتر و در

نوزادان با $TSH \geq 20$ (mU/L) بند ناف که به هر دلیلی نمونه وریدی از آنها بدست نیامد جزو «تشخیص نامعلوم» قرار گرفتند.

نوزادان فراخوان شده با تشخیص «هیپوتیروئیدی قریب به یقین» بر اساس $TSH \geq 100$ (mU/L) اولیه یا «هیپوتیروئیدی قطعی»ⁱ بر اساس نتایج TSH و T4 وریدی غیرطبیعی، تحت معاینه بالینی توسط متخصص غدد درون ریز قرار گرفتند، سپس رادیوگرافی هر دو زانو جهت بررسی تأخیر سن استخوانی و اسکن تکنیسیوم تیروئید (^{99m}Tc) انجام شد. درمان در روز مراجعه و تا حد امکان قبل از روز ۱۴ زندگی شروع شد و انجام اسکن تیروئید یا رادیوگرافی زانوها هرگز شروع درمان را به تعویق نینداخت.^۱ تحلیل آماری عبارت بود از برآورد گرایشهای مرکزی و پراکندگی شامل میانگین، انحراف معیار، خطای معیار، فاصله اطمینان ۹۵٪ و میانه برای متغیرهای کمی به تفکیک جنس، وضعیت نوزاد (رسیده، نارس) و دیگر متغیرهای کیفی. همچنین، برآورد نقطه‌ای و فاصله ای برای نسبت موارد غیرطبیعی TSH اولیه نوزادان و وقوع هیپوتیروئیدی محاسبه گشت. لازم به ذکر است که برای ورود داده‌ها و آنالیز آنها از برنامه آماری SPSS version 9.05 استفاده شد.

نتایج

عملکرد واحد غربالگری

از اسفند ۱۳۷۶ لغایت اسفند ۱۳۷۹ (۳۷ ماه) تعداد ۱۶۱۲۴ نمونه قابل قبول خون بند ناف برای کم‌کاری مادرزادی تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفت. از این تعداد ۱۵۲۵۵ (۹۴/۶٪) نمونه مربوط

i- Confirmed Neonatal Hypothyroidism

نوزادان مذکور جزو نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم در هنگام تولد^۱ نبودند. تعداد موارد با $TSH \geq 20$ (mU/L) اولیه در شبکه دماوند ۹ نفر و میزان فراخوان ۱/۰٪ بود.

انواع تشخیصها

جدول (۲) انواع تشخیصهای بدست آمده در طرح غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید نوزادان را نشان می‌دهد.

جدول (۲) انواع تشخیصهای مربوط به نوزادان غربالگری شده در طول طرح

انواع تشخیصها	تعداد	درصد (%)
۱ تیروئید درستکار	۱۵۸۹۹	۹۸/۶۰
۲ افزایش گذرای TSH	۱۵۹	۰/۹۹
۳ هیپوتیروئیدی	۱۷	۰/۱۱
۴ نامعلوم	۴۹	۰/۳۰
جمع	۱۶۱۲۴	۱۰۰/۰۰

نامعلوم

۴۹ نوزاد دارای تشخیص نامعلوم بودند. از کل نوزادان متولد شده که قبل از ترخیص از بیمارستان فوت نموده بودند، تنها ۱ مورد (۲/۱٪) دارای TSH اولیه برابر با (mU/L) ۲۰/۹ بود (در نتیجه تشخیص نهایی مورد مذکور به دلیل گفته شده نامعلوم ماند). دلایل تشخیص نامعلوم در ۴۸ نوزاد باقیمانده عبارت بود از: ۳۰ مورد نشانی اشتباه یا ناکافی (۶۱٪)، ۱۲ مورد عدم رضایت والدین به مراجعه (۲۴/۵٪)، ۳ مورد مرگ نوزاد بعد از ترخیص از بیمارستان (۶/۱٪)، ۲ مورد (۴/۲٪) مربوط به اوایل اجرای طرح است که اطلاعات کافی

دختران نارس 2193 ± 627 گرم و $4/0 \pm 45/4$ سانتیمتر بوده است.

مقادیر TSH اولیه و فراخوانها

میانگین \pm انحراف معیار، میانه و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI ۹۵٪) برای مقادیر TSH اولیه (بدون محاسبه ۲۵ نوزاد با $TSH \geq 50$ mU/L اولیه) بترتیب در کل نوزادان (mU/L) $4/1 \pm 5/8$; ۵/۳؛ ۵/۷۶-۵/۸۸، در نوزادان پسر (mU/L) $4/1 \pm 5/9$ ؛ ۵/۴؛ ۵/۸۰-۵/۹۸ و در نوزادان دختر (mU/L) $4/0 \pm 5/8$ ؛ ۵/۳؛ ۵/۸۴-۵/۶۶ بوده است. جدول (۱) نحوه توزیع مقادیر TSH اولیه را نشان می‌دهد. تعداد ۲۲۵ نمونه اولیه (بند ناف) دارای (mU/L) $TSH \geq 20$ بودند و فراخوان شدند، بنابراین، میزان فراخوان برابر با ۱/۴٪ بود. از این میان، ۱۲۵ (۵۵/۶٪) نوزاد پسر و ۱۰۰ (۴۴/۴٪) نوزاد دختر، ۲۱۱ (۹۴/۲٪) نوزاد رسیده و ۱۳ مورد (۵/۸٪) نارس بودند.

جدول (۱) توزیع مقادیر TSH اولیه (بند ناف) کل نمونه‌های قابل قبول گردآوری شده

توزیع مقادیر TSH (mU/L)	تعداد	درصد	درصد تجمعی
۰-۴/۹	۷۰۹۲	۴۴/۰	۴۴/۰
۵-۹/۹	۷۳۷۷	۴۵/۸	۸۹/۷
۱۰-۱۹/۹	۱۴۳۰	۸/۹	۹۸/۶
۲۰-۲۹/۹	۱۵۴	۱/۰	۹۹/۶
۳۰-۳۹/۹	۳۰	۰/۲	۹۹/۷
۴۰-۴۹/۹	۱۶	۰/۱	۹۹/۸
۵۰-۹۹/۹	۱۲	۰/۱	۹۹/۹
≥ 100	۱۳	۰/۱	۱۰۰/۰
جمع	۱۶۱۲۴	۱۰۰/۰	

بدین ترتیب میزان فراخوان در نوزادان رسیده و نارس بترتیب ۱/۴٪ و ۱/۱٪ بود. هیچکدام از

i- Very Low Birth Weight

از آنها در دست نیست، ۱ مورد (۲/۱٪) به دلایل دیگر (مانند مهاجرت یا تغییر مکان و...) نمونه با نشانی اشتباه در منطقه دماوند گزارش نشد.

افزایش گذرای TSH

۱۵۹ نوزاد دارای افزایش گذرای TSH بودند. میانگین \pm انحراف معیار TSH بند ناف در آنها، بدون در نظر گرفتن یک نوزاد با TSH اولیه (mU/L) $107/6 \pm 9/5$ برابر با (mU/L) $28/3 \pm 9/5$ بود. در ۱۴۵ مورد با تشخیص افزایش گذرای TSH مقادیر TSH و T4 وریدی در هفته دوم زندگی نوزاد به محدوده طبیعی بازگشت و میانگین \pm انحراف معیار TSH و T4 وریدی بترتیب برابر با (mU/L) $1/9 \pm 3/4$ و ($\mu\text{g/dl}$) $2/1 \pm 12/2$ شد.

۱۴ مورد باقی مانده از ۱۵۹ نوزاد با تشخیص افزایش گذرای TSH در بین روزهای ۱۴-۷ زندگی دارای TSH غیر طبیعی بین (mU/L) $10-19/5$ و T4 طبیعی بین ($\mu\text{g/dl}$) $8/2-13/6$ و یا دارای TSH طبیعی بین (mU/L) $0/8-7/5$ و T4 غیر طبیعی بین ($\mu\text{g/dl}$) $4/8-6/4$ بودند. پیگیریهای بعدی حاکی از بازگشت مقادیر TSH و T4 وریدی در هفته سوم و چهارم زندگی به محدوده طبیعی (بدون درمان یا پس از قطع درمان کوتاه مدت با دوز کم لووتیروکسین) بود.

کم کاری مادرزادی تیروئید

تعداد ۱۷ نوزاد دارای تشخیص هیپوتیروئیدی (۱۴ مورد ایرانی و ۳ مورد افغانی؛ ۱ مورد از منطقه دماوند و ۱۶ مورد از بیمارستانهای تهران) بودند که یک مورد از نوع گذرا بود. در جدول (۳) مقادیر TSH اولیه، TSH و T4 وریدی آنها در زمان تشخیص، معمولاً بین روزهای ۱۴-۷ زندگی (۴۶ - ۵ روزگی)، آمده است.

میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید ۱ در هر ۹۵۰ تولد بدست آمد. نسبت خانوادگی در والدین نوزادان هیپوتیروئید ۱۱ به ۱۶ که ۷ مورد آن بصورت first cousins و ۴ مورد بقیه first cousin / second cousin بود. والدین هر ۳ نوزاد افغانی با کم کاری مادرزادی تیروئید نسبت فAMILی نزدیک (پسر عمو- دختر عمو؛ پسرخاله - دخترخاله؛ پسردایی - دختر عمه) داشتند.

بحث

این بررسی که در ۶ بیمارستان شهر تهران و یک شبکه بهداشتی درمانی استان تهران بر ۱۶۱۲۴ نوزاد انجام گرفته است، نشان می دهد که میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید حدود ۱ در هر ۹۵۰ تولد و فراخوان بر اساس مقادیر (mU/L) $20 \geq \text{TSH}$ برابر ۱/۴٪ است. عملکرد ۳۷ ماهه در چند بیمارستان تهران و ۹ ماهه در نظام مراقبتهای اولیه بهداشتی (PHC) منطقه دماوند حاکی از پایین بودن درصد نمونه های اولیه غیر قابل قبول (تأخیر در ارسال یا کیفیت بد نمونه خون) می باشد. میانگین و انحراف معیار فاصله زمانی سپری شده از تولد تا شروع درمان نوزادان هیپوتیروئید 5 ± 11 روز بدست آمد.

در ایران تا به حال مطالعه ای با این وسعت انجام نشده است. اولین مطالعه (۶۸-۶۶) در بیمارستان مهدیه تهران بدلیل میزان بالای هیپرتیروتروپینمی و فراخوان (۵٪) ناشی از کمبود ید در کشور متوقف گشت. در آن بررسی نمونه هیپوتیروئید یافت نشد. ۱۴ دومین مطالعه در سال ۷۹ بر روی ۴۳۰۰

جدول ۳- غلظت TSH بندناف و وریدی و T4 وریدی و سن شروع درمان در نوزادان با تشخیص هیپوتیروئیدی مادرزادی و نسبت والدین آنها

ردیف	جنس	نسبت خانوادگی والدین	TSH بند ناف (mU/L)	TSH وریدی (mU/L)	T4 وریدی (µg/dl)	سن شروع درمان (روز)
۱	دختر	نامشخص	۱۰۵	۷۶/۵	۲/۲	۹
۲	دختر	دختر خاله-پسر خاله	۱۲۲	۱۳	۵/۶	۹
۳	دختر	نوه خاله	۴۹۳	۱۳۰	۲/۸	۱۱
۴	پسر	ندارد	۲۳/۲	۱۱	۵/۷	۱۳
۵	دختر	ندارد	۱۰۵	۲۲۰	۲/۳	۱۹
۶	پسر	پسردایی-دختر عمه	>۲۰۰	۲۰۸	۱	۷
۷	دختر	ندارد	۱۹۳	۲۳۴	۷/۹	۷
۸	دختر	نوه عمو	۷۴/۱	۱۶/۱	۱۵/۴	۱۴
۹	دختر	دختر عمه - پسردایی	۱۳۰	۵۵	۲	۲۳
۱۰	دختر	پسر عمو - دختر عمو	۲۵	۹۰	۰/۷	۱۳
۱۱	دختر	نوه عمه	۲۴۱/۵	>۱۰۰	۳	۷
۱۲	دختر	ندارد	۸۶/۷	۹۰	۰/۷	۱۵
۱۳	پسر	پسر خاله-دختر خاله	>۲۰۰	۵۵	۱	۸
۱۴	پسر	ندارد	>۲۰۰	۵۵	۱	۵
۱۵	دختر	دختر خاله-پسر خاله	>۲۰۰	۹۰	۱/۷	۵
۱۶	دختر	پسردایی-دختر عمه	۱۱۲	۱۶/۸	۲/۶	۱۲
۱۷	پسر	نوه عمو	۲۳/۳	۹۰	۱/۷	۴۶

نوزاد شماره ۴ هیپوتیروئیدی گذرا داشت.

نوزاد شماره ۸ با توجه به مقادیر TSH و T4 وریدی در هفته دوم زندگی هیپوتیروئید محسوب نمی‌شد و زمانی که با توجه به آزمونهای عملکرد تیروئید در پیگیری، درمان با دوز کم L-T4 در حال tapering بود افزایش TSH و کاهش T4 در ۴ ماهگی تشخیص هیپوتیروئیدی را مسجل نمود.

نوزاد شماره ۱۷ در زمان تعیین شدن TSH اولیه در بیمارستان مهدیه بستری بود و سرم وی در ۱۴ روزگی به آزمایشگاه مرکزی تحویل داده شد. متأسفانه با وجود پیگیریهای کارشناسان واحد غربالگری، تأخیر در گزارش دهی بموقع کارکنان آزمایشگاه مرکزی به کارشناسان مذکور از نتایج آزمونهای عملکرد تیروئید حاکی از هیپوتیروئیدی نوزاد، باعث شد تا نوزاد در روز ۴۶ زندگی به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز آورده شود و تحت درمان با لووتیروکسین بمیزان ۵۰ میکروگرم در روز قرار گیرد.

پائین‌تر از حد نصابⁱⁱ انجام شد. میزان بروز هیپوتیروئیدی ۱ در هر ۱۴۳۳ بدست آمد.^{۱۵}

نوزاد در پنج شهر استان فارس با روش T4 اولیه و TSH بعدیⁱ بر روی نمونه‌های با T4 اولیه

ii -Cut-off

i - Sequential

روشهای غربالگری به سه طریق اندازه‌گیری اولیه TSH و / یا T4 می‌باشد. هر کدام از روشهای اولیه TSH یا T4 به تنهایی ممکن است موارد اندکی از انواع نوزادان هیپوتیروئیدی را شناسایی نکنند. به طور کلی هر کدام از روشهای مذکور به تنهایی نسبت به یکدیگر ارجحیت قابل توجهی ندارند.^۲

استفاده از هر دو روش بر روی یک نمونه نیز حدود ۱۰-۵٪ موارد با هیپوتیروئیدی نوزادان را شناسایی نمی‌نماید.^{۲۸} علاوه بر این، هر کدام از روشهای غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان، مواردی از مثبت کاذب و بالطبع افزایش موارد فراخوان را به دنبال دارد. بدلائیل اقتصادی و امکانات موجود و همین طور بار روانی وارد بر والدین نوزادان فراخوان شده، میزان فراخوان در هر نوع از برنامه‌های غربالگری باید به حداقل ممکن، همراه با حفظ اهداف طرح، برسد.^{۲۹}

بدین منظور در اکثر کشورهای جهان بر روی نمونه با مقادیر غیرطبیعی آزمون اولیه، آزمون بعدی یا پشتیبانیⁱ انجام می‌شود. به طور معمول، آزمونهای مذکور برای روش TSH اولیه، انجام تست T4 بر روی همان نمونه با TSH اولیه بالاتر از نقطه حدنصابⁱⁱ است و برای روش T4 اولیه انجام تست TSH بر روی همان نمونه با T4 پائین‌تر از دهمین تا بیستمین صدک برای میانگین همان روز یا مقدار حدود ۹ میکروگرم در دسی لیتر می‌باشد. در مورد انتخاب حد نصاب برای روش T4 اولیه بحث فراوانی است. از طرفی افزایش صدکهای مذکور در مقایسه با مقادیر حد نصاب در گذشته (پنجمین تا دهمین صدک) احتمال عدم شناسایی هیپوتیروئیدی را کاهش می‌دهد، ولی از

طرف دیگر موارد فراخوان افزایش می‌یابد. بدین منظور عده‌ای از صاحب‌نظران بجای دهمین صدک از «۲/۱ - انحراف معیار» برای میانگین هندسی مقادیر T4 همان روز (که حدود ۷ μg/dl است) استفاده می‌نمایند و معتقدند که بیماریابی، مناسب و میزان فراخوان در حد قابل قبولی است.^{۳۰} در برخی از برنامه‌های غربالگری با روش TSH اولیه مقادیر TSH به سه گروه (۵۰ - ۲۰، ۱۰۰ - ۵۰ و مساوی یا بزرگتر از ۱۰۰ تقسیم و بر روی همان نمونه کاغذ فیلتر با مقادیر TSH اولیه بین (mU/L) ۵۰ - ۲۰ که اکثریت موارد با آزمون اولیه غیر طبیعی را تشکیل می‌دهند و اغلب آنها هیپوتیروئید نمی‌باشند، آزمون T4 بعدی انجام می‌شود. فراخوان والدین و نوزاد در این نوع برنامه‌های غربالگری محدود به موارد با T4 بعدی غیر طبیعی (بطور مثال $T4 < 6/5 \mu g/dl$) یا موارد با $TSH \geq 50 (mU/L)$ اولیه می‌شود. بدین ترتیب مقادیر فراخوان در این نوع برنامه‌های غربالگری کاهش قابل توجه (تا حدود ۰/۲٪) می‌یابد.^{۳۰،۳۱} در برخی از مناطق، TSH اولیه با مقادیر ۵۰ - ۲۰ میلی یونیت در لیتر با انجام آزمون مجدد TSH بر روی همان نمونه خون خشک شده همراه است.^۵ اکثر آزمایشگاهها در اروپا و ژاپن غربالگری را با اندازه‌گیری TSH اولیه سپس تعیین مقادیر T4 بر روی همان نمونه کاغذ فیلتر با TSH اولیه بالاتر از نقطه حدنصاب انجام می‌دهند.^۳

عده ای از صاحب‌نظران معتقدند که در عمل، غربالگری برای شناسایی مقادیرافزایش یافته TSH، به عنوان قابل اعتمادترین اندیکاتور هیپوتیروئیدی اولیه می‌باشد.^{۳۵}

مطالعات اولیه طرح حاضر حاکی از کفایت کیت‌های اندازه‌گیری TSH اولیه و در عوض عدم

i - Back up test

ii - Cut - off

بیماریابی هیپوتیروئیدی نوزادان حساستر و علاوه بر آن میانگین روزهای سپری شده از زمان تولد تا شروع درمان را کمتر از روش نمونه‌گیری از پاشنه پا می‌دانند. در مطالعه^{۲۶} والفیش میانگین زمان تشخیص تا شروع درمان در روش نمونه‌گیری از خون بند ناف ۸ (۷-۱۸) روز و در روش نمونه‌گیری از پاشنه پا ۱۶ (۱۲-۲۰) روز بوده است.^{۲۶} در مطالعه^{۲۶} حاضر با توجه به میانگین فاصله زمانی تولد تا شروع درمان برابر 5 ± 11 روز، عملکرد طرح مناسب می‌باشد. همچنین، نباید فراموش کرد که سیاست کلی و هدف ایده آل در برنامه‌های غربالگری نمونه‌گیری از تمامی نوزادان دنیا آمده است.^{۳۴} در نتیجه، روش غربالگری بر اساس سیاستهای کلی و امکانات منطقه‌ای انتخاب می‌گردد. این موضوع در سالیان اخیر با افزایش ترخیص مادران و نوزادان در ۴۸ - ۲۴ ساعت بعد از زایمان بیشتر مد نظر قرار گرفته است. به منظور کاهش تعداد نوزادانی که غربالگری نشده اند می‌باید قبل از ترخیص نوزاد از وی نمونه‌گیری بعمل آمده باشد.^{۳۷} در کشور ایران با توجه به احتمال عدم دستیابی به بسیاری از نوزادان در هفته اول زندگی، بهتر است تا قبل از ترخیص آنان اقدام به نمونه‌گیری گردد. بدین منظور تا نهادینه شدن سیاستهای اجرایی دیگر در کشور به نظر می‌رسد نمونه‌گیری از بند ناف بهترین گلوگاه برای گردآوری نمونه خون از تمام نوزادان به دنیا آمده باشد.

انتخاب نقطه حد نصاب برای فراخوان نوزادان نیز با مسایل فرهنگی، اجتماعی، منطقه‌ای و روش غربالگری مرتبط است. برنامه‌های غربالگری بیماریهای متابولیک فی نفسه مسایل و هزینه‌هایی را شامل هزینه‌های اقتصادی، اضطراب والدین و

کفایت کیت‌های اندازه‌گیری T4 بر روی نمونه خون خشک شده بود که در گزارشهای پیشرفت طرح ارایه شده اند. در نتیجه، روش غربالگری بر اساس TSH اولیه ولی بدون آزمون بعدی T4 انتخاب و پس از فراخوان، آزمونه‌های قطعی شامل TSH و T4 وریدی بر روی تمامی نوزادان با TSH اولیه غیرطبیعی ($TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ اولیه) انجام شد.

محل نمونه‌گیری پیشنهادی و معمول در اکثر مناطقی که غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را اجرا می‌نمایند، پاشنه پای نوزادان^۱ و زمان آن روزهای ۳-۵ یا ۶-۲۸ زندگی نوزادان می‌باشد. بدین ترتیب افزایش فیزیولوژیک TSHⁱⁱ متعاقب تولد که در عرض ۳۰ دقیقه به حداکثر مقدار خود (حتی تا 60 mU/L) می‌رسد، باعث افزایش موارد مثبت کاذب نمی‌گردد.^{۳۱} روش دیگری که کمتر بکار گرفته می‌شود نمونه‌گیری از بندناف است^۹ و در برخی از مناطق جهان استفاده می‌گردد.^{۳۲،۳۳} خونگیری از بندناف برای فنیل کتونوری یا بیماریهای متابولیک دیگر که به تجمع متابولیتها ی بعد از تولد نیاز دارند مناسب نمی‌باشد.^{۳۴} همچنین در این روش بدلیل نمونه‌گیری در ۲۴ ساعت اول زندگی و افزایش فیزیولوژیک TSH، موارد مثبت کاذب و بالطبع موارد فراخوان بیشتر می‌گردد.^{۲۵} از طرف دیگر، این روش محاسنی را نیز به دنبال دارد. برای مثال، در برخی کشورها باعث افزایش پوشش غربالگری (نسبت تعداد نمونه‌های گردآوری و ارسال شده به کل نوزادان زنده بدنیا آمده) و کاهش موارد عدم نمونه‌گیریⁱⁱⁱ می‌گردد.^{۳۵} برخی از صاحب‌نظران، نمونه‌گیری از بندناف را برای

i- Heel prick method

ii - TSH surge

iii - Missing cases

احتمال عوارض درمان‌زاد، را به دنبال دارد. با توجه بیشتر به همه‌گیر و جهانی شدن غربالگری نوزادان (تمامی بیماری‌های متابولیک)، حتی با وجودیکه ۳-۱ درصد موارد مثبت کاذب برای هر برنامه غربالگری قابل قبول می‌باشد. هزینه روانی و اقتصادی وارده بر طرح‌های مختلف غربالگری می‌تواند مسأله‌ساز باشد. این موضوع بویژه با نامشخص بودن اثربخشی درمان به موقع در نوزادان مبتلا به برخی از بیماری‌های متابولیک بیشتر مورد بحث است.^{۳۷} البته مؤثر بودن درمان بموقع و کافی در طبیعی نگهداشتن ضریب هوشی (IQ) نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی کاملاً مشخص شده است^{۳۸،۳۵} و این موضوع بیشتر در ارتباط با برخی از بیماری‌های متابولیک مطرح می‌باشد. در مطالعه حاضر بدلیل اینکه هدف، بدست آوردن میزان بروز و به حداقل رساندن موارد کشف نشده بود، پایین‌ترین و معمول‌ترین نقطه حد نصاب انتخاب شد.^۲

میزان فراخوان در کشورهای اروپایی با روش معمول غربالگری بین ۵-۳ روزگی نوزاد در حدود ۰/۲٪ تا ۳/۳٪ متغیر است. برای مثال، این میزان در اتریش (۰/۳۵٪)، بلژیک (۰/۲٪)، یونان (۰/۳٪)، مجارستان (۰/۲۹ - ۰/۲۸٪)، ترکیه (۰/۲٪) و استونی (۰/۳٪) بوده است.^{۳۹-۴۱، ۱۲، ۵۲} در مطالعه‌ای در تایلند با وجود نقطه حد نصاب برای TSH بندناف بزرگتر از (۳۰ mU/L)، میزان فراخوان برابر با ۱/۱٪ است.^{۴۲} مطالعه‌ای در هند با روش TSH سرم میزان فراخوان ۲/۸۱٪^{۴۳} و در سنگاپور با روش TSH اولیه بندناف ۲/۲۷٪ گزارش شده است.^{۲۲}

در بسیاری از برنامه‌های غربالگری با روش TSH اولیه، مقدار حد نصاب بر اساس مقادیر مساوی یا بزرگتر از ۲۵-۲۰ میلی یونیت در لیتر گذاشته شده است.^{۲۵} این حد نصاب در برخی از طرح‌هایی که از روش بندناف استفاده می‌کنند. بدلیل افزایش فیزیولوژیک TSH (TSH surge) و برای جلوگیری از افزایش موارد مثبت کاذب، در مقادیر بالاتری قرار گرفته است. والفیش حد مذکور را بالاتر از (۳۵ mU/L) در نظر گرفت.^{۴۴} در مطالعه‌ای در تایلند بهمین خاطر برای مقادیر TSH بند ناف، افزایش حد نصاب از (۳۰ mU/L) به ۴۰ پیشنهاد شده است.^{۴۲} در مطالعات اولیه طرح حاضر فقدان هیپوتیروئیدی در نوزادان با TSH بند ناف کمتر از (۳۵ mU/L) این نظریه را تقویت نمود که بتوان مقدار حد نصاب را برای طرح غربالگری در تهران بر اساس (۳۵ mU/L) \geq TSH گذاشت.^{۲۰} شناسایی موارد هیپوتیروئید با TSH اولیه (بند ناف) برابر با ۳۳/۲ و ۳۵ و ۲۳/۳ میلی یونیت در لیتر بر این فرضیه خط بطلان کشید (جدول ۲).

در مطالعه دکتر عزیززی و همکاران بر اساس TSH اولیه بندناف، میزان بالای فراخوان (۵٪) باعث توقف طرح شد.^{۱۴} در مطالعه دکتر امیر حکیمی و همکاران بر اساس T4 اولیه، ۷/۳٪ نوزادان دارای T4 پایین و نیازمند به آزمایش TSH بعدی شدند.^{۱۵} نتایج اولیه مطالعه حاضر حاکی از کاهش قابل توجه ($P < 0/05$) هیپرتیروتروپینمی و میزان فراخوان (۱/۵٪) نسبت به مطالعه دکتر عزیززی و همکاران^{۱۴} به دنبال رفع کمبود ید در کشور بود و ادامه طرح را عملی می‌نمود.^{۲۰} میزان فراخوان در مطالعه حاضر ۱/۴٪ و همچنان یکی از دلایل عملی بودن اجرای طرح می‌باشد.

میزان بروز واقعی کم‌کاری مادرزادی تیروئید در سطح جهان بر اساس نتایج غربالگری در پاره‌ای از مناطق که برنامه غربالگری در آنها اجباری است، بنا نهاده شده است. این مناطق تا چندی پیش عبارت بودند از اکثریت کشورهای اروپا، ایالات متحده آمریکا، کانادا، کوبا، استرالیا، زلاندنو و ژاپن. در مناطق دیگر جهان تعدادی از میزانها بر پایه مطالعات پایلوت گزارش شده اند. در اروپا میزان بروز کلی از ۱۹۹۰-۱۹۸۵ عبارت بود از ۱ در هر ۲۸۰۱ تولد: اتریش ۱ در هر ۳۹۳۰ تولد، بلژیک ۱ در هر ۳۷۵۰ تولد، چکسلواکی ۱ در هر ۶۰۳۷ تولد، دانمارک ۱ در هر ۳۷۷۷ تولد، فنلاند ۱ در هر ۳۹۶۹ تولد، فرانسه ۱ در هر ۴۱۳۲ تولد، آلمان غربی ۱ در هر ۳۸۲۷ تولد، یونان ۱ در هر ۳۳۱۴ تولد، مجارستان ۱ در هر ۵۶۳۲ تولد، اسرائیل ۱ در هر ۳۱۵۲ تولد، ایتالیا ۱ در هر ۳۱۵۰ تولد، هلند ۱ در هر ۲۷۲۳ تولد، نروژ ۱ در هر ۳۰۶۹ تولد، پرتغال ۱ در هر ۳۱۳۹ تولد، اسپانیا ۱ در هر ۳۲۱۶ تولد، سوئیس ۱ در هر ۳۹۱۳ تولد، بریتانیا ۱ در هر ۳۳۹۸ تولد و ترکیه (مطالعه پایلوت) ۱ در هر ۲۹۴۳ تولد.^{۴۴} البته با گذشت زمان تغییراتی در میزان بروز برخی کشورها مشاهده شده است. بطور مثال، در سال ۱۹۸۴ در فنلاند میزان بروز ۱ در هر ۲۶۳۷ تولد گزارش شده است^{۴۵} که با گزارش جدید در سال ۱۹۹۲ تفاوت دارد.^{۴۴} میانگین کلی در ایالات متحده آمریکا (۱ در هر ۴۱۱۹ تولد) با میانگین اروپا تفاوت چندانی ندارد، ولی تغییرات بزرگی در میزان بروز بین ایالات مختلف در آمریکا مشاهده شده است که به دلیل مسایل تکنیکی یا به سبب زمینه‌های نژادی در هر ایالت می‌باشد. در کانادا و ژاپن تغییرات انجام شده در فرایند غربالگری باعث شد تا تفاوت‌های قبلی در میزان

بروز هیپوتیروئیدی در آنها نسبت به مناطق دیگر از میان برداشته شده، شبیه به بقیه مناطق گردد.^{۴۴} با گذشت زمان و تشخیص موارد با هیپوتیروئیدی گذرا و همچنین قرار دادن مقادیر بالاتری از T4 به عنوان نقطه حد نصاب جهت انجام آزمایش TSH بر روی همان نمونه (که موارد هیپوتیروئیدی بیشتری را شناسایی می‌کرد) دیگر همانند گذشته میزان بروز مناطق تفاوت‌های فاحشی ندارند. در ایالات متحده قرار دادن دهمین صدک برای T4 به منزله نقطه حد نصاب، میزان بروز را ۲۰٪ یعنی از ۱ در ۴۵۰۰ به ۱ در ۳۷۵۰ افزایش داد. میزان بروز گزارش شده در ژاپن در سال ۱۹۹۰ از ۱ در ۵۷۰۰ به ۱ در ۳۹۰۰ تولد افزایش یافت که بدلیل تغییر در تکنیک غربالگری بود. بیشترین میزان گزارش شده در اروپا ۱ در ۳۳۰۰ بود که از سال ۱۹۹۰-۱۹۸۶ برابر با ۱ در هر ۳۷۷۰ تولد بوده است. میزان بروز بیماری بطور متوسط بین ۱ در هر ۲ تا ۴ هزار تولد می‌باشد.^{۴۶}

میزان بروز در مطالعه حاضر ۱ در هر ۹۵۰ تولد است. تشخیص قطعی کم‌کاری مادرزادی تیروئید بر اساس مقادیر TSH و T4 سرمی نوزادان تعیین می‌گردد. در دوران نوزادی (۴-۱ هفته‌گی) سطوح سرمی $TSH > 10 \text{ (mU/L)}$ و $T4 < 6/5 \text{ (}\mu\text{g/dl)}$ پیشنهاد کننده هیپوتیروئیدی مادرزادی است. در اطفال با هیپوتیروئیدی اثبات شده، ۹۰ درصد از موارد سطح سرمی $TSH > 50 \text{ (mU/L)}$ و ۷۵٪ غلظت $T4 < 6/5 \text{ (}\mu\text{g/dl)}$ دارند. احتمالاً ۲۰٪ نوزادان هیپوتیروئید دارای T4 در محدوده ۱۳ - ۶/۵ (میکروگرم در دسی لیتر) و معمولاً با افزایش واضح در مقادیر TSH (بیش از ۳۰ میلی یونیت در لیتر) هستند. تعداد

تحقیقات آورده و درمان وی شروع شود و این جزو اشتباهات انسانی در اجرای طرح می باشد. البته با توجه به مصونیت نسبی مغز نوزادان هیپوتیروئید نسبت به کمبود T4 در دو هفته اول زندگی به دلیل انتقال جفتی T4 از مادر به جنین قبل از شروع درمان،^۲ ضریب هوشی (IQ) طبیعی نوزادان هیپوتیروئیدی که ظرف ۴۵ روز اول زندگی تحت درمان مناسب قرار گرفته اند^{۲۵} و همچنین زمان شروع درمان در برنامه های غربالگری در مناطقی مانند ایالت واشنگتن در کشور آمریکا بین ۲-۳۷ روز به نظر می رسد عملکرد طرح همچنان قابل قبول باشد،^{۴۸} ولی تلاش بر این خواهد بود تا نوزادان در ۱۴-۱۳ روزگی تحت درمان قرار بگیرند.^{۲۸} برای جلوگیری از بروز چنین اشتباهاتی، طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید نوزادان نیازمند کارکنانی است که منحصراً در اختیار طرح مذکور باشند.

۲- ۳۰ نفر (۶۱٪) از کل ۲۲۵ نوزاد نیازمند به فراخوان دارای نشانی محل سکونت اشتباه یا ناقص بر روی فرمهای اطلاعاتی نوزادان بودند که منجر به عدم دستیابی به والدین و نوزاد و تشخیص نامعلوم گشت.

۳- والدین ۱۲ نوزاد نیازمند به فراخوان (۵/۲۴٪ کل موارد فراخوان) نسبت به مراجعه و انجام آزمایشهای قطعی کننده تشخیص بر روی نوزاد عدم رضایت نشان دادند. این موضوع بیانگر این مطلب است که آگاهی مردم نسبت به شیوع بیماری، خطرات عدم کشف و اثرات درمان بموقع بیماری کافی نیست.

دو مورد اخیر از شایعترین علل تشخیص نامعلوم و همچنین جلوگیری از محاسبه دقیق میزان

معدودی از نوزادان دارای محدوده پایین طبیعیⁱ از مقادیر T4 (۱۳ - ۶/۵ میکروگرم در دسی لیتر) و تنها افزایش خفیف TSH (۳۰ - ۱۰ میلی یونیت در لیتر) می باشند. چنین نوزادانی ممکن است به تکرار آزمایشهای مذکور جهت تشخیص کم کاری تیروئید نیازمند باشند.^{۲۵} برخی صاحب نظران این گونه موارد را هیپوتیروئیدی مرزیⁱⁱ می نامند و پیشنهاد می کنند تا اینگونه نوزادان تحت درمان جایگزینی با لووتیروکسین قرار گیرند.^{۴۷}

به نظر میرسد که میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید حدود سه تا چهار برابر متوسط میزان مذکور در اروپا و آمریکا باشد. البته عدد دقیقتر نیازمند غربالگری حدود ۴ برابر حجم نمونه فعلی و همچنین ادامه طرح جهت تشخیص موارد با هیپوتیروئیدی گذرا از دایمی است. میزان بدست آمده فعلی با توجه به رفع کمبود ید در کشور^{۱۹} توجه را به دیگر علل اتیولوژیک ایجاد کننده هیپوتیروئیدی نوزادان معطوف می دارد.^{۳۱،۲۵} بررسی اتیولوژیک و ارزیابی دیگر علل نیازمند مبحثی جداگانه می باشد.

از مشکلات پیش آمده در مدت زمان اجرای طرح می توان به موارد ذیل اشاره نمود :

۱- پرداختن کارکنان آزمایشگاه مرکزی مرکز تحقیقات غدد به فعالیتهای آزمایشگاهی طرحهای تحقیقاتی دیگر به طور همزمان باعث شد تا یک نوزاد هیپوتیروئید که در هفته دوم زندگی نمونه سرم وی ارسال و مقادیر TSH و T4 وی و تشخیص هیپوتیروئیدی مشخص شده بود، با تأخیر فراوان به کارشناسان واحد غربالگری گزارش و نوزاد مذکور در روز ۴۶ زندگی به مرکز

i- Low normal range

ii- Borderline hypothyroidism

طریق رسانه‌های گروهی را طلب می‌نماید تأکیدی بر نیاز به گسترش طرح به مناطق دیگر و ملی نمودن آن است.

همچنین، با توجه به رفع کمبود ید به عنوان یکی از شایعترین علل هیپوتیروئیدی نوزادان در مناطق با کمبود ید، نیاز به بررسی دیگر علل اتیولوژیک هیپوتیروئیدی مادرزادی مانند دیس‌ژنزی، دیس‌هورمون‌ژنز و هیپوتیروئیدی گذرا و مطالعهٔ عامل‌های احتمالی مؤثر بر میزان بروز بیماری مانند عامل‌های نژادی - قومی یا ازدواجهای خانوادگی احساس می‌گردد.

سپاسگزاری

این پروژه تحقیقاتی از طرح ملی تحقیقات، شماره ۱۱۵ و با حمایت شورای پژوهش‌های علمی کشور انجام یافته است.

References

- Bernal J, Nunez J: Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 390-398.
- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48: 51-61
- Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 523-529.
- Toublanc JE: Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with two other parts of the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-235.
- Nursen Yordam, Ali Suha Calikoglu, Sukru Hatun, Nurgun Kandemir, Hava Oguz, Tahsin Tezic, Imran Ozalp. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 614-614.
- Klein RZ, Mitchell ML. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia - New York, Lippincott-Williams & Wilkins; 2000. pp: 973-977.
- Delange F. Neonatal hypothyroidism: Recent developments. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 637-652.
- Delange F, Beckers C, Hofer R, Konig MP, Monaco F, Varrane S. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow GN, Dussault JH (eds). *Neonatal thyroid screening*. New York, Raven press, 1980, pp: 107-131.

بروز هیپوتیروئیدی و افزایش گذرای TSH نوزادان در جمعیت تحت مطالعه بودند.

بدین ترتیب با توجه به میزان بالای بروز بیماری در ایران (۱ در هر ۹۵۰ تولد)؛ عوارض غیرقابل جبران مغزی، اثر نامطلوب بر رشد طولی، صدمه به عصب شنوایی و دیگر عوارض در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع بیماری؛ درمان نسبتاً ساده، ارزان و مؤثر بیماری در صورت تشخیص زودهنگام و بموقع؛ عملی بودن طرح مذکور در داخل و خارج از نظام مراقبت‌های اولیه بهداشتی کشور با توجه به: الف) میزان فراخوان ۱/۴٪، ب) عملکرد مناسب کارکنان طرح بر اساس درصد پایین نمونه‌های غیرقابل قبول (۰/۲٪ کل نمونه‌ها) درکنار پوشش دهی مناسب (۹۰٪) نوزادان دنیا آمده، ج) میانگین زمان سپری شده از تولد تا درمان در حد مناسب، و د) درصد بالای نشانی اشتباه یا عدم رضایت والدین در نوزادان نیازمند به فراخوان که افزایش آگاهی مردم از

- Gruters A, Delange F, Giovannelli T, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T, et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1994; 41: 1-2.
- Verkerk P, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement: Recommendations from The Netherlands. *Am J Public Health* 1993; 83: 868-871.
- Wisconsin newborn screening, Wisconsin state laboratory of hygiene. <http://www.slh.wisc.edu/newborn/index.html> (9/1/98).
- Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S. The screening programme for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. *Acta Paediatr* 1994; Suppl 394: 47-51.
- Rybakowa M, Ratajczak R, Tylek D. Thyroid dysfunction in newborns and infants living in an iodine-deficient area. *Folia Med-Cracow* 1993; 34: 59-63.
۱۴. عزیزی ف، اولادی ب، نفرآبادی م، حاجی پور ر. غربالگری برای شناسایی کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. مجلهٔ دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۸، شماره ۱، صفحات ۲۴-۳۴، ۱۳۷۳.
- Karimzadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *Iran J Med Sci* 1992; 17: 78-80.

۱۶. عزیزی ف. موفقیت در پیشگیری از اختلالات ناشی از کمبود ید، مجله پزشکی هسته‌ای، سال سوم، شماره چهارم، صفحات ۱-۳، ۱۳۷۵.
۱۷. عزیزی ف، شیخ الاسلام ر. برنامه کشوری مبارزه با کمبود ید. طب و تزکیه، شماره ۲۰، صفحات ۱۸-۲۲، ۱۳۷۵.
۱۸. عزیزی ف، شیخ الاسلام ر، ملک افضلی ح، کریمی م، پژوهی م، کیمیاگر م. پایش پیشگیری از کمبود ید در ۱۳ استان کشور. چهارمین کنگره بین المللی بیماریهای غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۵.
19. Azizi F. Iodine deficiency disorders (IDD) in Middle East and Eastern Mediterranean Region (ME & EMR). <http://www.erc-iran.com/idd/summary/iddinemr/index.html>
۲۰. اردوختانی ا، میرسعید قاضی ع ا، حاجی پور ر، میرمیران پ، هدایتی م، عزیزی ف. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و پس از اصلاح کمبود ید. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، شماره ۲، صفحات ۹۳-۹۸، ۱۳۷۹.
21. VHGI, Vermont newborn screening program. http://fahc.vtmednet.org/vhgi/vhgi_mem/nbsman (8/26/98).
22. Wadsworth center, New York state department of health, the newborn screening program. <http://www.wadsworth.org/newborn/index.html> (9/1/98).
23. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs; Approved Standard- 3rd edition, NCCLS document LA4-A3, 1997. pp: 1-23.
24. IAEA Regional training course on reagent production methods for neonatal hypothyroid screening by RIA, 6-10 July 1996, Damascus, Syria.
25. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology 1st ed. W.B.Saunders Company; 1996, pp: 51-70.
26. Hung W. Thyroid disorders of infancy and childhood. In: Becker KL (ed). Principles and practice of Endocrinology and Metabolism 2nd ed, Philadelphia: J.B.Lippincott Company. 1995; pp: 421-430.
27. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid 1998; 12: 1185-1192.
28. The AAP newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines (RE 9316). Pediatrics. 1993; 6: 1203-1209.
29. Bodegard G, Fryo K, Larsson A. Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. Acta Paediatr Scand 1983; suppl 304: 1-21.
30. Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. Clin Obstetr Gyn 1997; 40(1): 117-123.
31. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2000. pp: 1696-1703.
32. Wu LL, Sazali BS, Adeeb N, Khalid BA. Congenital hypothyroid screening using cord blood TSH. Singapore Med J 1999; 40: 23-26.
33. Sajous C, Goto M, Fitzgerald M, Anderson CL, Craft W, Hurley RM, Zeller WP. Cord blood thyrotropin screening for congenital hypothyroidism. Three years' experience on the island of Saint Lucia. Annals Clin Lab Sci 1991; 6: 426-429.
34. The AAP issues in newborn screening (RE 9243). Pediatrics 1992; 2: 345-349.
35. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies 1999; 6: 77-79.
36. Walfish PG. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpren A (eds). International symposium on iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism, Sao Paulo. 1986; pp 194-202.
37. The AAP newborn screening fact sheets (RE 9632), Policy statement. Pediatrics 1996; 3: 473-501.
38. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, MPF de Munick Keizer-Schrama S. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 292-297.
39. Péter F, Blatniczky L, Kovacs L, Tar A. Experience with neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hungary. Endocrinol Exp 1989; 23: 143-151.
40. Moslinger D, Frisch H, Strobl W, Stockler-Ipsiroglu S. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Acta Med Austriaca 1997; 24: 162-164.
41. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjajtseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. J Med Screen 1998; 5: 20-21.
42. 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: S27-32.
43. Desai Mp, Colaco Mp, Ajaonkar AR, Mahadik CV, Vas FE, Rege C, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in a developing country: problems and strategies. Indian J pediatr 1987; 54: 571-581.
44. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 1992; 38: 230-235.
45. Virtanen M, Perheentupa J, Maenpaa J, Pitkanen L, Pikkarainen J. Finnish national screening for hypothyroidism. Eur J Pediatr 1984; 143: 2-3.
46. Foley, Jr TP. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbars' The Thyroid. A fundamental and clinical text, 8th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000. pp: 973-977.
47. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136: 53-56.
48. Infants detected by county of birth and age at treatment. 1999 Washington newborn screening. <http://www.doh.wa.gov/phl/newborn/99TAB.HTML>