

میزان بالای فراخوان در برنامه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید رفسنجان

دکتر غلامرضا اسدی کرم^(۱)، دکتر فریبا امین‌زاده^(۱)، محمود شیخ فتح‌اللهی^(۱)، دکتر ناهید مسعودپور^(۱)،
دکتر بتول ریاحی^(۱)، دکتر نسرين یوسف‌نیا^(۱)، دکتر پریسا جمالی^(۱)، دکتر مهدی هدایتی^(۲)،
دکتر آرش اردوخانی^(۲)، دکتر مهدی محمودی^(۱)

چکیده

مقدمه: کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از شایع‌ترین علل قابل پیش‌گیری عقب‌ماندگی ذهنی است. در این مطالعه، میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در رفسنجان مورد ارزیابی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: از تمامی نوزادان متولد شده از تاریخ ۱۳۸۰/۱۰/۱ تا ۱۳۸۱/۲/۱ نمونه خون پاشنه پا بر روی کاغذ فیلتر مخصوص تهیه، مقادیر TSH با روش ELISA اندازه‌گیری و $TSH \geq 20 \text{ mIU/L}$ به عنوان ملاک فراخوان در نظر گرفته شد. در هنگام فراخوان تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان براساس مقادیر غیرطبیعی TSH سرم با استفاده از جداول مرجع بر حسب سن گذاشته شد. حد نصاب طبیعی TSH براساس بروشور کیت، $TSH < 3/98 \text{ mIU/L}$ بود. ارتباط TSH خون پاشنه پا و سرم با جنس، قد و وزن هنگام تولد، سن مادر، سن حاملگی، نوع زایمان، شغل مادر، میزان تحصیلات پدر و مادر، وجود بیماری تیروئید در مادر و خانواده و مصرف نمک یددار در خانواده مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: از ۹۵۰ نوزاد (۴۸۰ دختر و ۴۷۰ پسر)، ۲۳۰ نفر (۲۴/۲٪) دارای $TSH \geq 20 \text{ mIU/L}$ پاشنه پا بودند که از این تعداد ۲۰۶ نوزاد دارای TSH بین $20 - 49/9 \text{ mIU/L}$ و ۲۴ نوزاد دارای $TSH \geq 50 \text{ mIU/L}$ بودند. در فراخوانی موفق شدیم تنها ۱۵۲ نوزاد را مورد ارزیابی مجدد TSH قرار دهیم که از این تعداد در فاصله ۴-۱ ماه از تولد، ۹ نوزاد دارای $TSH \geq 3/98 \text{ mIU/L}$ بودند ولی مقادیر TSH سرم در هیچ کدام از موارد مذکور به قدری بالا نبود که بتواند تشخیص هیپوتیروئیدی مادرزادی را قطعی نماید. تشخیص هیپوتیروئیدی در تنها نوزادی که دارای TSH خون پاشنه پا برابر با 137 mIU/L بود نیز به دلیل عدم مراجعه نامعلوم ماند. هیچ ارتباطی بین مقادیر TSH پاشنه پا و سرم با متغیرهای ذکر شده در بالا به دست نیامد. نتیجه‌گیری: میزان بروز هیپوتیروئیدی در رفسنجان نامشخص است ولی میزان فراخوان بسیار بالا نه تنها احتمال شیوع بالای هیپوتیروئیدی را در منطقه مطرح می‌نماید، بلکه توصیه‌کننده بررسی بیشتر در مورد علل مؤثر بر افزایش هیپرتیروئیدی است.

واژگان کلیدی: کم کاری تیروئید نوزادان، غربالگری نوزادان، تیروئیدین، خون پاشنه پا، رفسنجان

مقدمه

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز کودکان و یکی از علل قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی محسوب می‌شود.^(۱) ارزیابی فعالیت تیروئید در نوزادان از اهمیت بسیار بالایی برخوردار بوده، در سه دهه اخیر توجه زیادی به آن شده است. امروزه در بسیاری از

(۱) دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی رفسنجان
(۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: رفسنجان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی،
کدپستی ۷۷۱۹۶۱۱۱۶۷، دکتر غلامرضا اسدی کرم
E-mail: asadi_ka@yahoo.com

توجه به گزارش‌هایی که درباره شیوع گواتر در کشور داده شده و شیوع آن ۸۸-۱۶٪ اعلام شده است^{۱۳} و با عنایت به پژوهش ما در منطقه راویز رفسنجان در سال ۱۳۷۴ که نشان داد شیوع گواتر در پسران ۸۱٪ و در دختران ۸۷٪ است^{۱۴} و نیز شیوع بالای گواتر (۶۴٪) در بین دانش آموزان شهر رفسنجان در سال ۱۳۷۹^{۱۴} انجام غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در این منطقه ضروری به نظر می‌رسید و از این رو مطالعه حاضر طراحی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی - مقطعی بر ۹۵۰ نوزاد متولد اول دی ماه ۱۳۸۰ تا پایان فروردین ماه ۱۳۸۱ در زایشگاه‌های شهر رفسنجان، انجام شد. نمونه‌گیری خون از پاشنه پای نوزادان (که با الکل اتیلیک ۷۰٪ ضد عفونی شده بود) پس از ۲۴ ساعت یا قبل از ترخیص از زایشگاه (حداکثر ۷۲ ساعت پس از تولد) بر روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC 180) توسط پرسنل نوزادان براساس راهکارهای مراکز معتبر غربالگری صورت گرفت. خون خشک شده در پاکت‌های پلاستیکی نگهداری و به آزمایشگاه ارسال گردید.^{۱۵،۱۶} اندازه‌گیری مقادیر TSH نمونه‌ها توسط کیت‌های کمپانی GmbH آلمان - آمریکا در سازمان انتقال خون رفسنجان به روش ELISA توسط دستگاه الیزا ریدر مدل ۳۰۶۰۰۳۳ Tecan صورت گرفت. مقادیر $TSH \geq 20$ mIU/L پاشنه پای به عنوان ملاک فراخوانی در نظر گرفته شد و با توجه به نشانی موجود در پرسشنامه جهت آزمایش فراخوان شدند. در هنگام فراخوان، اندازه‌گیری TSH سرم به وسیله کیت شرکت کاوشیار ایران (IRMA) توسط دستگاه مینی گاما کانتر مدل ۱۲۷۵ LKB انجام شد. تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان براساس مقادیر غیرطبیعی TSH با استفاده از جداول مرجع متناسب با سن نوزادان مطرح شد.^{۱۷،۱۸} طبق بروشور کیت مذکور مقادیر $TSH \leq 3/98$ mIU/L طبیعی در نظر گرفته شد. برای بررسی ارتباط بین TSH پاشنه پای و سرم نوزادان با متغیرهای قد و وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نوع زایمان، میزان تحصیلات پدر و مادر، سن مادر، جنس نوزاد، بیماری شناخته شده در مادر یا بستگان درجه یک خانواده، مصرف داروی تیروئید توسط مادر و نیز مصرف نمک ید دار در خانواده، از آزمون‌های t ، ضریب همبستگی و آزمون کای دو

کشورهای جهان آزمون غربالگری تیروئید در بدو تولد صورت می‌گیرد.^{۲-۴} شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در دنیا به طور متوسط یک مورد در هر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد است و در بعضی نژادها مانند نژاد هیسپانیکی^۱ به یک در هر ۲۰۰۰ تولد می‌رسد.^۲ در کشورهای صنعتی، آزمون غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید و درمان بهنگام نوزادان مبتلا در روزهای اول زندگی سبب رشد طبیعی جسمی و مغزی آنها شده است. تأخیر در درمان یا عدم درمان به اختلالات شدید در رشد و عقب ماندگی ذهنی غیر قابل برگشت منجر می‌شود. از دست دادن ضریب هوشی ناشی از این بیماری فقط زمانی قابل پیشگیری است که بیماری بسیار زود و به طور ایده‌آل در اولین روزهای زندگی تشخیص داده شود.^{۵،۶} اغلب نوزادان با کم‌کاری تیروئید در هفته‌های اول زندگی هیچ‌گونه علائم بالینی اختصاصی ندارند. علائم در اغلب موارد کم و غیراختصاصی است، بنابراین تنها راه تشخیص و درمان مؤثر، انجام غربالگری با روش‌های آزمایشگاهی است.^۶ غربالگری این اختلال معمولاً با روش‌های اندازه‌گیری TSH و/یا T_4 قطره خون خشک شده بند ناف یا پاشنه پای نوزاد بر روی کاغذ فیلتر انجام می‌شود. اندازه‌گیری TSH اولیه در اکثر کشورهای اروپایی، ژاپن، استرالیا و مناطقی از آمریکای شمالی انجام می‌گیرد اما T_4 روش معمول در اکثر ایالات کشور آمریکا و هلند است.^{۶-۸}

در ایران براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۱ بر روی ۴۰۰۰ نوزاد تهرانی انجام شد. ۲۰٪ نوزادان دارای $TSH \geq 20$ mIU/L بودند.^۹ در پژوهش دیگری، عزیزی و همکاران در سال‌های ۶۸-۱۳۶۶ با اندازه‌گیری TSH خون بند ناف و غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در بیمارستان‌های مهدیه و آیتا... طالقانی تهران ۵٪ از ۱۷۲۴ نوزاد مورد مطالعه را دارای $TSH \geq 20$ mIU/L گزارش کردند.^{۱۰} مطالعه دیگری توسط کرمی‌زاده و امیرحکیمی در استان فارس با استفاده از اندازه‌گیری T_4 خون بند ناف به عنوان آزمون غربالگری انجام گرفت و میزان فراخوان اولیه ۷/۳٪ و کم‌کاری مادرزادی تیروئید، یک در هر ۱۴۳۳ نفر گزارش شد.^{۱۱} در مطالعه‌ای که اردوخانی و همکاران اخیراً بر ۱۶۱۲۴ نوزاد در تهران انجام دادند، میزان فراخوان ۱/۴٪ و میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید یک در ۹۵۰ تولد حاصل شد که ۳-۴ برابر شیوع بیماری در جهان است.^۵ با

(۱۰/۴٪) دارای بیماری شناخته شده تیروئید در خانواده بودند.

از میان ۲۳۰ نوزاد نیازمند به فراخوان، موفق شديم ۱۵۲ نوزاد (۶۶/۱٪) را در فاصله ۱-۴ ماه پس از تولد فراخوان نموده، TSH سرم آنها را اندازه‌گیری نماییم. از این تعداد ۸۶ نفر (۵۶/۶٪) دختر و ۶۶ نفر (۴۳/۴٪) پسر بودند. از ۱۵۲ نوزاد فراخوان شده، ۹ نوزاد (۱ در هر ۱۰۶ تولد)، ۱-۴ ماه پس از تولد، دارای TSH سرمی بالاتر از حد نصاب ثبت شده در بروشور کیت (۳/۹۸ mIU/L) بودند (جدول ۳). متأسفانه، نمونه سرمی نوزادی که دارای TSH پاشنه پا بیش از ۱۰۰ mIU/L بود، به دست نیامد. مقادیر TSH سرم در هیچ‌کدام از نوزادان فراخوان شده به اندازه‌ای نبود که تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان را قطعی نماید.

در بررسی به عمل آمده، ارتباط آماری معنی‌دار بین قد، وزن و جنس نوزاد و نیز سن حاملگی، نوع زایمان، سن مادر، شغل مادر، میزان سواد پدر و مادر، بیماری شناخته شده در مادر یا خانواده، مصرف داروهای مؤثر بر تیروئید توسط مادر و مصرف نمک یددار در خانواده (تقریباً ۱۰۰٪ مادران نمک یددار مصرف می‌کردند) با میزان TSH پاشنه پا در نوزادان به دست نیامد. مقایسه میانگین TSH سرمی (TSH در هنگام فراخوان) نیز در نمونه‌های مورد مطالعه بر حسب جنس، نوع زایمان و وزن هنگام تولد از نظر آماری معنی‌دار نبود.

استفاده و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS استفاده گردید.

یافته‌ها

از ۹۵۰ نوزاد غربالگری شده، ۴۸۰ نوزاد (۵۰/۵٪) دختر و ۴۷۰ نوزاد (۴۹/۵٪) پسر، و ۲۶ نوزاد (۲/۷٪) نارس و مابقی رسیده (ترم) بودند. معیارهای گرایش به مرکز در مورد وزن و قد نوزادان، سن مادران و مقادیر TSH پاشنه پا در جدول (۱) آمده است.

جدول ۱- معیارهای گرایش به مرکز مقادیر وزن، قد و TSH پاشنه پا در نوزادان و سن مادران، رفسنجان ۱۳۸۰-۸۱

متغیرهای کمی	میانگین (SEM)	حداقل	حداکثر	میانه
وزن (gr)	۳۱۱۹/۵ (۱۶)	۱۴۰۰	۴۶۵۰	۳۱۰۰
قد (cm)	۵۰/۰ (۰/۱)	۳۳	۵۷	۴۸
TSH (mIU/L)	۱۴/۸ (۰/۴)	۰	۱۳۷	۲۹
سن مادر (سال)	۲۵/۸ (۰/۲)	۱۶	۴۲	۲۳

۲۳۰ نوزاد (۲۴/۲٪) دارای $TSH \geq 20$ mIU/L بودند و به عنوان موارد فراخوان در نظر گرفته شدند. توزیع فراوانی مقادیر TSH پاشنه پا به تفکیک جنس نوزادان در جدول (۲) آمده است. تنها یک نوزاد دختر دارای مقدار TSH پاشنه پا بیش از ۱۰۰ mIU/L (برابر با ۱۳۷ mIU/L) بود. از میان نوزادان نیازمند به فراخوان، مادران ۹ نوزاد (۳/۹٪) بیماری شناخته شده تیروئید داشتند و تنها مادران ۳ نوزاد (۱/۳٪) داروی مؤثر بر عملکرد تیروئید مصرف می‌کردند. ۲۴ نوزاد

جدول ۲- توزیع فراوانی مقادیر TSH پاشنه پا در ۲۳۰ نوزاد فراخوان شده

جمع		دختر		پسر		مقادیر TSH (mIU/L)
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۲۰۶	۱۰۰	۱۰۴	۵۰/۵	۱۰۲	۴۹/۵	۲۰-۴۹/۹
۲۳	۱۰۰	۱۴	۶۰/۹	۹	۳۹/۱	۵۰-۹۹/۹
۱	۱۰۰	۱	۱۰۰	۰	۰	≥ 100
۲۳۰	۱۰۰	۱۱۹	۵۱/۷	۱۱۱	۴۸/۳	جمع

جدول ۳- مقادیر TSH سرم نوزادان فراخوان شده بین ۱-۴ ماه پس از تولد

ردیف	جنس نوزاد	TSH (mIU/L)
۱	پسر	۴/۱
۲	پسر	۶/۱
۳	پسر	۴/۱
۴	پسر	۴/۷
۵	دختر	۴/۵
۶	پسر	۴/۱
۷	دختر	۴/۷
۸	پسر	۴/۱
۹	دختر	۵/۹

بحث

در این پژوهش که به منظور ارزیابی میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در نوزادان متولد شده در شهرستان رفسنجان به مدت چهار ماه انجام شد، نمونه‌ای با تشخیص قطعی کم‌کاری مادرزادی تیروئید به دست نیامد ولی شیوع بسیار بالای هیپرتیروتروپینی در نمونه‌های اولیه هشدار دهنده فاکتور(های) مؤثر بر ایجاد وضعیت مذکور در منطقه است.

هیپوتیروئیدی اولیه نوزادان با شیوع نسبتاً ثابت ۱ در هر ۳-۴ هزار تولد یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی، به ویژه در ممالک پیشرفته است. غربالگری نوزادان به منظور شناسایی مبتلایان، تنها راه مؤثر در تشخیص و درمان زودهنگام بیماری است.^۶ مطالعات اولیه در ایران در زمان کمبود ید در کشور، حاکی از میزان بالای فراخوان و شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان بود.^{۱۱} پس از رفع کمبود ید در کشور،^{۱۹} غربالگری بیماری مجدداً با شیوع بالای بیماری ولی کاهش قابل توجه در میزان فراخوان همراه بود.^۵ با دلایل فوق و به دلیل شیوع گواتر در منطقه رفسنجان^{۱۳،۱۴} مطالعه حاضر طراحی شد و به مرحله اجرا درآمد.

در مطالعه حاضر میزان موارد با هیپرتیروتروپینی در نمونه‌های خون خشک شده ۲/۲۴٪ بود که حاکی از شیوع بسیار بالای میزان فراخوان در رفسنجان است. مقادیر به دست آمده از برخی کشورهای اروپایی (میزان فراخوان کمتر از ۰/۵ تا ۳/۳٪)، حتی در مناطق دارای کمبود خفیف تا

متوسط ید، بسیار کمتر از میزان فراخوان به دست آمده در مطالعه حاضر است.^{۲۱،۲۲،۲۳} از علل احتمالی در بالا بودن میزان فراخوان در مطالعه حاضر، می‌توان به خونگیری از پاشنه پا در ۴۸-۲۴ ساعت اول زندگی اشاره نمود. افزایش فیزیولوژیک تیروتروپین به دنبال قرارگیری نوزاد در فضای بیرون رحم به افزایش ناگهانی در مقادیر تیروتروپین می‌انجامد که در ۳۰ دقیقه به اوج خود می‌رسد.^{۲۲} به دنبال افزایش مذکور مقادیر تیروتروپین ممکن است تا ۷۲-۴۸ ساعت به مقادیر پایه باز نگردد؛ به همین دلیل اغلب کشورهای جهان نمونه‌گیری را بین ۳-۵ روز پس از تولد انجام می‌دهند.^{۱۷،۱۸} توجه به این نکته بسیار مهم است که نمونه‌گیری در ۲۴ ساعت اول زندگی، حتی با احتمال افزایش موارد فراخوان، بهتر از عدم نمونه‌گیری و ترخیص نوزاد به امید مراجعه مجدد در ۳-۵ روزگی است، چرا که مورد اخیر موجب عدم غربالگری در تعداد زیادی از نوزادان مذکور می‌شود. نکته دیگر در مطالعه حاضر، مراجعه با تأخیر در تعدادی از والدین (و نوزادان) بین ۴-۱ ماهگی پس از تولد است که با توجه به زمان ایده‌آل و قابل قبول به ترتیب ۱۴ و ۴۵ روز برای تشخیص و شروع درمان جایگزینی در نوزادان هیپوتیروئید،^{۱۷،۱۸} به نظر می‌رسد که این مهم نیاز به آموزش عمومی جهت همکاری مناسب و به موقع دارد. در صورت ملی شدن برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان و استفاده از نمونه‌گیری از پاشنه پا، حمایت دولت باید در جهت لازم الاجرا بودن نمونه‌گیری از تمامی نوزادان (در صورت امکان بین روزهای ۳-۵ زندگی) و مراجعه به موقع در هنگام فراخوان در هفته دوم زندگی باشد.

مقادیر تیروتروپین سرم در هیچ‌کدام از ۹ موردی که در زمان فراخوان (بین ۴-۱ ماهگی) مراجعه نمودند به اندازه‌ای نبود که بتوان به طور قطعی آنها را به عنوان نمونه مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی قلمداد نمود.^{۱۸} همچنین، عدم اندازه‌گیری تیروکسین سرم^{۱۷} بر عدم قطعیت تشخیص هیپوتیروئیدی در ۹ شیرخوار مذکور افزوده بود. در این بررسی تنها یک نوزاد با تیروتروپین پاشنه پا بیش از ۱۰۰ mIU/L شناسایی شد که احتمال وجود هیپوتیروئیدی مادرزادی در وی بسیار بالا بود، ولی به دلیل عدم دستیابی به نوزاد مذکور مقادیر سرمی نوزاد به دست نیامد و تشخیص قطعی بیماری امکان‌پذیر نشد. اگر تشخیص هیپوتیروئیدی در این نوزاد قطعی می‌شد، میزان بروز به

سپاسگزاری

این پژوهش طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان و تحت حمایت مالی این دانشگاه بوده است. بر خود لازم می‌دانیم که از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر مجید محمدی معاونت آموزشی و پژوهشی وقت دانشگاه و دیگر مسئولان بهداشتی شهر که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند صمیمانه تشکر نماییم. همچنین از آقایان محمود حدادیان و مهدی محمد حسینی که بدون کمک آنان انجام این تحقیق ممکن نبود، سپاسگزاری می‌شود.

دست آمده در رفسنجان مشابه با میزان بروز مطالعه تهران بود.^۵

میزان فراخوان بسیار بالای مطالعه حاضر، احتمال قرارگیری در معرض ید زیاد یا کمبود ید و مصرف سایر گواتروژن‌ها در مادر و انتقال آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده گیرنده تیروتروپین از مادر به جنین را مطرح می‌نماید.^{۳۳،۳۷} این میزان فراخوان پیشنهاد کننده احتمال شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادی در منطقه است و انجام غربالگری بیماری را در سطح استان به عنوان یک اولویت بهداشتی مطرح می‌نماید. بررسی علل احتمالی در بالا بودن میزان فراخوان در رفسنجان توصیه می‌شود.

References

- Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133:390-8.
- 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.
- Dreimane D, Varma SK. Common childhood thyroid disorders. *Indian J Pediatr* 1997;64:3-10.
- 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.
- اردوخوانی آرش، هدایتی مهدی، میرمیران پروین، حاجی‌پور رامبد، عزیزی فریدون: شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران: نیاز برای ملی نمودن طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۷۹؛ سال دوم، شماره ۴، صفحات ۲۶۳ تا ۲۷۷.
- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-5.
- Delange F. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;2:637-52.
- IDD Prevalence and control program data, Iran. http://WWW.People.Virginia.Edu/Jtd/iccidd/mi/idd_077.htm (10/11/2002).
- عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نفرآبادی ماه‌طلعت، حاجی‌پور رامبد. غربالگری برای شناسایی کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی*، ۱۳۷۳؛ سال ۱۸، شماره ۱، صفحات ۳۴ تا ۳۸.
- Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *J Med Sci* 1992;17:78-80.
- عزیزی فریدون، شیخ‌الاسلام ربابه، هدایتی مهدی، میرمیران پروین، ملک‌افضلی حسین، کیمیاگر مسعود، و همکاران. پایش شیوع گواتر و میزان ید ادرار در دانش آموزان ۸ تا ۱۰ ساله کشور در سال ۱۳۷۵؛ طب و تزکیه، ۱۳۸۰؛ شماره ۴۰، صفحات ۴۴ تا ۵۰.
- اسدی کرم غلامرضا، سجادی سیدمحمد علی، رضائیان محسن، وفا محمدرضا، اسماعیلی عباس، مرادی محمد. گواتر هیپراندمیک در راویز رفسنجان، احتمال وجود گواتروژن‌های ناشناخته. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*، ۱۳۸۱؛ سال اول، شماره ۲، صفحات ۷۹ تا ۸۴.
- زنگی‌آبادی امیرحسین، نعیمی لیلی. پایان‌نامه درجه دکترای حرفه‌ای تعیین شیوع گواتر و ارتباط آن با میزان ید ادراری و هورمون‌های تیروئیدی در دانش آموزان ۱۸-۶ ساله شهر رفسنجان در سال ۱۳۷۹. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان؛ ۱۳۷۹.
- Wisconsin newborn screening. Wisconsin state laboratory of hygiene <http://WWW.SLn.Wisc.edu/newborn/index.html> (9/1/1998).
- Blood collection on filter paper for neonatal screening programs; Approved standard - 3rd edition, NCCLS. document L A₄-A₃, 1997: 1-23.

17. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002.p.161-85.
18. Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2002. p.187-209.
19. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002;25:409-13.
20. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjajtseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *J Med Screen* 1998;5:20-1.
21. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995;154:614-6.
22. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical pediatric endocrinology*, 4th ed. Oxford:Blackwell Science;2001.p.288-320.
23. Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:167-75.