

پیش‌بینی میزان فراخوان در غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید

دکتر آرش اردوخانی، دکتر رضا نجفی اسدالله^۱، دکتر یداله محراب، اکبر گلدسته، مژگان پادیاپ، پروین میرمیران،
دکتر رامبد حاجی پور، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: فراخوان نوزادان با آزمون‌های اولیه غیرطبیعی در غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، اولین گام در شناسایی و درمان نوزادان هیپوتیروئید است. با توجه به اهمیت میزان فراخوان در ارزیابی هزینه - سود و قابل اجرا بودن برنامه غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، پیش‌بینی میزان فراخوان می‌تواند نقش بسزایی در بهینه‌سازی تخصیص نیروها و جلوگیری از اتلاف آن ایفا نماید. این مقاله شامل بررسی روند سری زمانی میزان فراخوان نوزادان در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید است. **مواد و روش‌ها:** از فروردین ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۰ (۴۸ ماه) نمونه‌های خون بندناف از ۸ بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی در تهران و شبکه بهداشتی - درمانی دماوند بر روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC 180) گردآوری گردید. مقادیر TSH با روش two-site IRMA اندازه‌گیری و موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ فراخوان شدند. میزان فراخوان ماهانه (نسبت تعداد موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ به تعداد کل تولدهای زنده هر ماه) برای ۴۸ ماه متوالی ثبت گردید. به منظور برازش یک مدل خطی برای پیدا کردن روند میزان فراخوان، مدل‌های خطی (ARIMA) Box-Jenkins مورد ارزیابی قرار گرفتند و در انتها مدل اتورگرسیو (Autoregressive) جهت پیش‌بینی انتخاب گردید. یافته‌ها: از ۲۹۹۰۸ نمونه بندناف، ۳۱۴ نوزاد دارای $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ (۱/۰۵٪) فراخوان شدند که از بین آنها ۳۲ نوزاد، یعنی ۱۰٪ فراخوان شده‌ها، هیپوتیروئید بودند (۱ مورد در هر ۹۳۵ تولد). داده‌های سری زمانی مورد بررسی، شرط نرمالیتی ($p = 0.716$) و ایستایی را دارا بودند. برازش حالت خاصی از مدل $AR(3)$ نشان داد که می‌توان میزان فراخوان هر ماه (Z_t) را با استفاده از میزان فراخوان سه ماه قبل از آن (Z_{t-3}) پیش‌بینی نمود. مدل خودبازگشت (اتورگرسیو) برای این پیش‌بینی به صورت $Z_t = 0.67 + 0.45 Z_{t-3} + et$ به دست آمد که پارامترهای آن معنی‌دار بودند ($p < 0.003$). نتیجه‌گیری: پیش‌بینی میزان فراخوان نوزادان از مدل اتورگرسیو تبعیت می‌نماید.

واژگان کلیدی: غربالگری نوزادان، تیروتروپین، هیپوتیروئیدیسم، کرتینیسم، سری‌های زمانی، مدل‌های آماری

مقدمه

پیش از شروع برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در میانه‌های دهه ۷۰ میلادی قرن گذشته، پیشرفت واقعی در زمینه شناسایی و درمان هیپوتیروئیدی نوزادان بسیار اندک بود^۱ و شیوع هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس یافته‌های بالینی بسیار کمتر از شیوع به دست آمده بر پایه شناسایی آن در برنامه‌های غربالگری نوزادان بود.^{۲-۴} غربالگری

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
(۲) مرکز تحقیقات هسته‌ای،
سازمان انرژی اتمی ایران
(۳) مدیر گروه آمار
موسسه آموزش عالی جهاد دانشگاهی
نشانی مکاتبه: تهران، اوین، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز
تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر آرش اردوخانی
E-mail: ordoorkhani@erc-iran.com

روش two-site IRMA صورت گرفت.^{۱۵-۱۸} حساسیت روشⁱⁱⁱ بر اساس منحنی استاندارد و برابر با ۱ mU/L محاسبه گردید. ضریب تغییرات (%CV) برای مقادیر TSH خون بندناف برابر با ۳، ۲۳، ۴۵ و ۸۲ به ترتیب ۸۰/۷، ۸/۷، ۹/۴ و ۹/۶ درصد (درون سنجش) و ۹/۱، ۱۲/۲ و ۱۰/۲ و ۱۱/۱ درصد (برون سنجش) به دست آمد.

روش های آماری

به منظور برازش یک مدل خطی برای پیدا کردن روند میزان فراخوان، مدل های خطی (ARIMA) Box-Jenkins مورد ارزیابی قرار گرفتند. در انتها مدل اتورگرسیو^{iv} جهت پیش بینی میزان فراخوان انتخاب گردید.^{۱۹،۲۰} همچنین، بررسی توزیع نرمال سری با استفاده از آزمون های کولموگروف - اسمیرنوف^v و نمودارهای P-P plot و Q-Q plot انجام گرفت.

یافته ها

تعداد ۲۹۹۰۸ نمونه خون بندناف گردآوری شد. جدول (۱) تعداد تولدهای زنده بررسی شده در این مطالعه، موارد فراخوان و میزان فراخوان را به تفکیک در سال های ۸۰-۱۳۷۷ نشان می دهد.

همچنین، میزان فراخوان به تفکیک ماه های مختلف در بین سال های ۸۰-۱۳۷۷ در نمودار (۱) نشان داده شده است. چنانچه در نمودار (۱) مشاهده می شود، سطح سرمی زمانی به نظر ثابت و غیرفصلی بود. انجام یک مرتبه تفاضل گیری غیرفصلی و افزایش واریانس سرمی از ۰/۵۷۷

جدول ۱- تعداد تولدهای زنده بررسی شده، موارد فراخوان و میزان فراخوان نوزادان در سال های ۸۰-۱۳۷۷

جمع	۱۳۸۰	۱۳۷۹	۱۳۷۸	۱۳۷۷
تعداد تولد زنده بررسی شده	۲۹۹۰۸	۱۳۹۴۲	۸۴۵۲	۴۹۰۸
تعداد فراخوان*	۳۱۴	۹۲	۹۲	۹۱
میزان فراخوان (%)	۱/۰۵	۰/۶۶	۱/۰۹	۱/۸۵

* (TSH \geq ۲۰ mU/L اولیه)

هیپوتیروئیدی مادرزادی در اغلب کشورهای صنعتی جهان از سال ها پیش به اجرا در آمده است.^۵ انتخاب نوع آزمون اولیه (TSH و/یا T₄) و نقطه حد نصابⁱ برای غیرطبیعی قلمداد نمودن آن به منظور فراخوانⁱⁱ نوزادان و انجام آزمایش های تشخیصی قطعی بر حسب کیت مورد استفاده و نوع برنامه می تواند مختلف باشد.^{۶،۷} میزان فراخوان یکی از شاخص هایی است که در بررسی سود - هزینه و ارزیابی قابلیت اجرای یک طرح مورد استفاده قرار می گیرد. افزایش میزان فراخوان ممکن است باعث توقف طرح گردد.^{۸،۹} بدین ترتیب، پیش بینی میزان فراخوان امکان توزیع بهینه منابع و جلوگیری از اتلاف آن در ماه های با فراخوان پایین یا مواجهه با کمبود نیروها در ماه های با فراخوان بالا را به همراه خواهد داشت. در این مقاله درباره مدل سری زمانی به منظور پیش بینی میزان فراخوان در طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید بحث می گردد.

مواد و روش ها

از فروردین ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۰ (۴۸ ماه) ۸ بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی در تهران و دماوند به تدریج تحت پوشش طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید قرار گرفتند، نمونه های خون بندناف نوزادان متولد شده با روش های استاندارد^{۱۰،۱۱} روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC 180) گردآوری و به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم منتقل گردید. مقادیر TSH نمونه ها و نوزادان با $TSH \geq 20$ mU/L بندناف جهت انجام آزمایش های تکمیلی و تشخیص قطعی بیماری فراخوان شدند. تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس مقادیر غیرطبیعی TSH و T₄ سرم وریدی مطرح شد.^{۱۲} جزئیات مربوط به اقدامات تشخیصی و انواع تشخیص ها در گزارش های قبلی آمده است.^{۱۳،۱۴} میزان فراخوان ماهانه، یعنی نسبت تعداد موارد با TSH بندناف غیرطبیعی به تعداد کل تولدهای زنده هر ماه، برای ۴۸ ماه متوالی ثبت شد.

روش های آزمایشگاهی

اندازه گیری مقادیر TSH خون بندناف بر کاغذ فیلتر با استفاده از کیت های تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران (پروژه RAW/6/003 آژانس بین المللی انرژی اتمی) و به

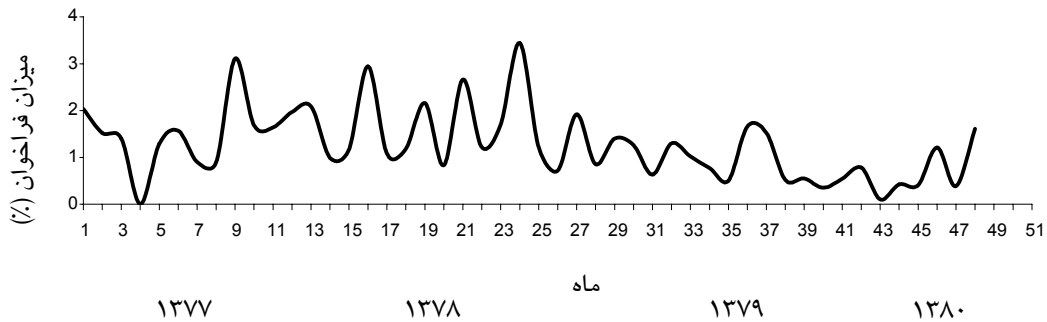
iii- Sensitivity

iv - Autoregressive

v- Kolmogrov-Smirnov test

i - Cut-off point

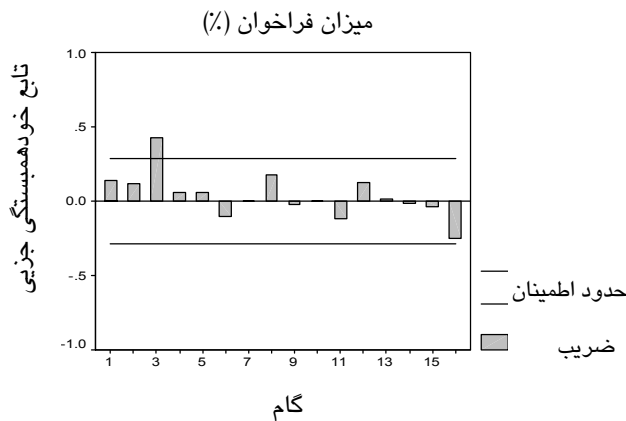
ii- Recall



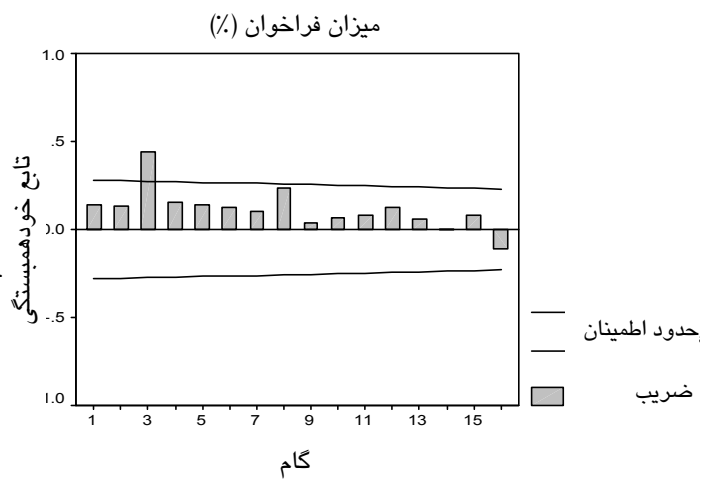
نمودار ۱- روند ماهانه میزان فراخوان در غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید (۱۳۷۷-۸۰)

همچنین، مقادیر تابع خود همبستگی جزئی (ϕ_{kk}) فقط به ازای $k=3$ خارج از حدود معنی‌داری قرار گرفتند (نمودار ۳). بنابراین مدل اتورگرسیو مرتبه ۳ برای تحلیل داده‌های تحقیق مناسب به نظر رسید. جدول (۲) نشان می‌دهد که پارامتر اول و دوم از مدل اتورگرسیو مرتبه ۳ معنی‌دار نبود و تنها پارامتر سوم از مدل باقی ماند ($p < 0.003$).

به ۰/۹۹۵ نشان داد که سری ایستا بود و نیازی به تقاضل‌گیری نبود. در نمودار تابع خود همبستگی (ρ_k) به دلیل نزدیک نبودن ضریب خود همبستگی مرتبه اول به عدد ۱ و آهنگ تغییرات ρ_k نسبت به ρ_1 ایستایی سری تأکید شد (نمودار ۲). آزمون کولموگروف-اسمیرنوف آماره‌ای برابر با ۰/۷۰ با مقدار احتمال ۰/۷۱۶ به دست داد که مؤید نرمال بودن سری بود و نمودارهای P-P plot و Q-Q plot نیز این موضوع را تأیید نمودند. در نمودار تابع خود همبستگی (ρ_k) ، ρ_k ها با افزایش k (به ازای $k > 3$)، حالت میرایی داشتند (نمودار ۲).



نمودار ۳- تابع خودهمبستگی جزئی سری زمانی میزان فراخوان در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید (۸۰-۱۳۷۷)



نمودار ۲- تابع خودهمبستگی سری زمانی میزان فراخوان در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید (۸۰-۱۳۷۷)

بحث

در این بررسی که روی میزان فراخوان ۴۸ ماه متوالی در طرح غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند از فروردین ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۰ انجام گرفت مدل

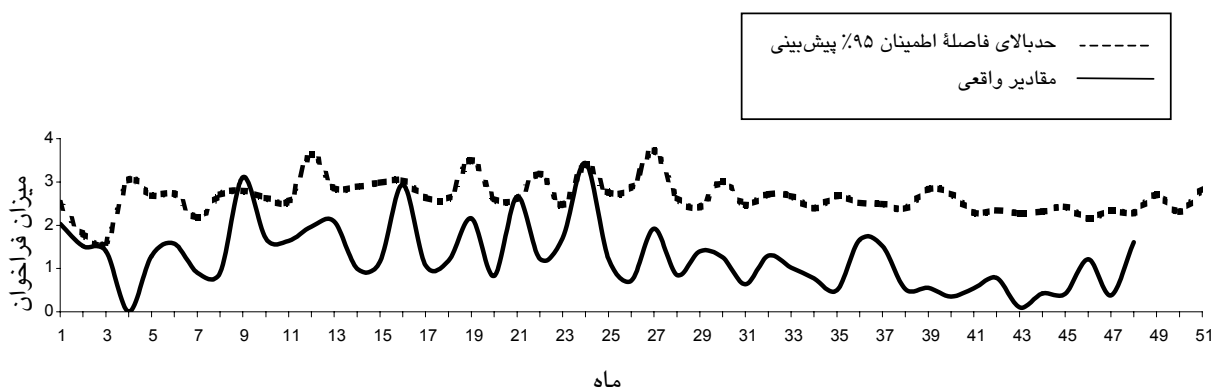
$$Z_t = 0.67 + 0.45 Z_{t-3} + e_t$$

برای پیش‌بینی میزان فراخوان برآورد شده. با توجه به مدل فوق انتظار آن می‌رود که میزان فراخوان همراه حداقل ۰/۶۷ درصد به علاوه ۰/۴۵ میزان فراخوان سه ماه قبل باشد. به عبارت دیگر، با داشتن میزان فراخوان نوزادان در هر ماه، میزان فراخوان در سه ماه بعد از آن قابل پیش‌بینی است. به طور مثال میزان بالای فراخوان در اسفند ماه سال‌های ۱۳۷۷-۷۹ با میزان بالای فراخوان در آذرماه همان سال‌ها همراه بوده است. با توجه به اینکه تقریباً تمامی مقادیر واقعی میزان فراخوان در فاصله اطمینان ۹۵٪ پیش‌بینی مدل سری زمانی به دست آمده قرار گرفتند، مدل فوق از قابلیت پیش‌بینی قابل قبولی برخوردار است. با توجه به این موضوع و همچنین ارتباط میزان فراخوان (Z_t) با میزان فراخوان سه ماه قبل (Z_{t-3}) می‌توان نتیجه گرفت که مدل مذکور از قابلیت پیش‌بینی میزان فراخوان تا سه ماه بعد برخوردار است. همچنین، جهت پیش‌بینی میزان فراخوان در صورتی که گام پیش‌بینی بیش از سه باشد، بهتر است میزان فراخوان را روزآمد نمود تا پیش‌بینی‌ها از خطای کمتری برخوردار باشند.

جدول ۲- برآورد پارامترهای مدل $AR(3)$ سری زمانی میزان فراخوان در غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید تهران (۸۰-۱۳۷۷)

پارامتر	برآورد پارامتر	خطای معیار پارامتر	مقدار آماره t	P-value
AR(1)	۰/۰۷۵۳	۰/۱۳۴۲	۰/۵۶	NS
AR(2)	۰/۰۰۶	۰/۱۳۷۰	۰/۴۳	NS
AR(3)	۰/۴۲۱۵	۰/۱۳۷۲	۳/۰۷	۰/۰۰۳
Constant	۱/۲۸۶۳	۰/۲۱۷۹	۶/۰۶	۰/۰۰۱

بنابراین مدل پیشنهاد شده برای داده‌های مورد تحقیق عبارت بود از $Z_t = \alpha + \phi_3 Z_{t-3} + e_t$ که در آن Z_t میزان فراخوان در زمان t ، Z_{t-3} میزان فراخوان در سه ماه قبل از زمان t ، α و ϕ_3 پارامترهای مدل رگرسیونی و e_t مؤلفه‌های خطا می‌باشند. برای برآورد پارامترهای مدل فوق، آنالیز رگرسیون بر روی Z_t با استفاده از Z_{t-3} صورت گرفت. برآورد پارامتر مدل (ϕ_3) برابر با ۰/۴۵ ($p < 0.02$) و عدد ثابت (α) برابر با ۰/۶۷ به دست آمد. در نتیجه، مدل $Z_t = 0.67 + 0.45 Z_{t-3} + e_t$ جهت پیش‌بینی میزان فراخوان نوزادان ارایه شد. نمودار (۴) مقادیر واقعی میزان فراخوان و حد بالای فاصله اطمینان ۹۵٪ پیش‌بینی میزان فراخوان با استفاده از مدل سری زمانی فوق را نشان می‌دهد.



نمودار ۴- مقادیر واقعی و حد بالای فاصله اطمینان ۹۵٪ پیش‌بینی میزان فراخوان با استفاده از مدل خودبازگشت (اتورگرسیو)

در مطالعه حاضر از نقطه حدنصاب $TSH \geq 20$ mU/L در بندناف استفاده شد که با میزان فراخوان نسبتاً بالا ولی در حد قابل قبول $1/0.5\%$ همراه بود.^{۲۲-۲۴} در مطالعاتی که با نمونه‌گیری از پاشنه پا در روزهای ۲ تا ۵ زندگی، غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را انجام می‌دهند، میزان فراخوان پایین‌تر (0.2%) از مقادیر مطالعه حاضر است.^۹ بدین ترتیب باید خاطر نشان کرد که مدل اتورگرسیو به دست آمده در ارتباط با روش غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان با استفاده از خون بندناف روی کاغذ فیلتر و با احتساب نقطه حدنصاب $TSH \geq 20$ mU/L مورد استفاده است.

استفاده از چنین مدلی ممکن است در پیش‌بینی میزان فراخوان هنگام گسترش طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید به مقیاس بزرگتر در بهینه‌سازی و توزیع صحیح نیروها و جلوگیری از اتلاف آن در ماه‌های با میزان کمتر فراخوان کمک کننده باشد. در ضمن، برآزش مدل دقیق‌تر نیازمند بررسی میزان فراخوان ماهانه بر روی مجموعه بزرگتری از نمونه‌های اولیه و مدت زمان طولانی‌تری است.

تشکر و قدردانی

این پروژه تحقیقاتی از طریق طرح ملی تحقیقات شماره ۱۱۵ NRCI و با حمایت شورای پژوهش‌های علمی کشور انجام گرفته است.

References

1. Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology. A comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. New York: The Parthenon Publishing Group; 1993 p. 365-400.
2. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. Arch Dis Child 1981; 56:134-6.
3. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:1171-5.
4. LaFranchi S. Hypothyroidism, Congenital and Acquired. In: Kaplan S, editor. Clinical pediatric and adolescent endocrinology. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1982 p. 82-95.
5. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001 p. 288-320.
6. Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. Clin Obstet Gynecol 1997; 40:117-23.

از لحاظ آماری دوره‌ای بودن عبارت است از مشاهده الگوی مشابهی از رخداد یک واقعه در زمان‌های ویژه‌ای از سال که در سری‌های متعددی مشاهده می‌شود، چه به صورت هفته‌ای، ماهانه، فصلی، یا سالانه اندازه‌گیری شده باشند.^{۲۰}

وقوع بیشتر میزان فراخوان در فصل زمستان نسبت به میزان فراخوان مجموع سه فصل دیگر در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید قبلاً گزارش شده است.^{۲۱} اما پدیده دوره‌ای بودن میزان فراخوان به صورت ماهانه در این مطالعه مشاهده نشد. دلیل آن شاید این باشد که ماه‌های یکسان در سال‌های متوالی دارای میزان فراخوان‌های مشابهی نیستند. بررسی و اظهارنظر دقیق‌تر راجع به دوره‌ای بودن فراخوان ماهانه نیاز به نمونه‌های بیشتر و زمان طولانی‌تری دارد. باید خاطر نشان کرد که تعداد نمونه‌های مورد نیاز برای بررسی یک سری زمانی در این مطالعه نزدیک به حداقل تعداد نمونه کافی یعنی ۵۰ نمونه بود.^{۱۹}

تغییرات شدید میزان فراخوان در چند ماه اول طرح، به احتمال زیاد به دلیل تعداد کم نمونه‌ها در آن ماه‌ها بوده است (جدول ۱). با افزایش تعداد نمونه‌های اولیه ماهانه در سال‌های ۷۹ و ۸۰، از تغییرات شدید میزان فراخوان کاسته شد (نمودار ۱) و همچنین افزایش میزان فراخوان در ماه‌های اسفند سال‌های مذکور به طور واضح‌تر ملاحظه گردید.

7. Hannon H, Therrell B. General principles for the formulation of national programmes for congenital hypothyroidism screening in developing countries. Guidelines on the prevention and control of congenital hypothyroidism. Geneva, World Health Organization, 1991. (Document WHO/HDP/CON.HYPO/GL/90.4).
۸. عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نفرآبادی ماه‌مطالع، 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 ۲۴ تا ۳۸.
9. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997; 48:51-61.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs. Approved Standard – NCCLS document LA4-A3, 3rd ed. Villanova, PA: NCCLS publication; 1997.

11. American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993; 91: 1203-9.
12. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996; 42:135-9.
۱۳. اردوخانی 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 ۲۷۶.
14. Ordoookhani A, Mirmiran P, Hajipour R, Hedayati M, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism: strategies, obstacles, and future perspectives. *East Mediterr Health J*, In Press.
۱۵. نجفی اسداللهی رضا، محرم‌زاده مسعود، اولیا عباس، اردوخانی آرش، پورعبدی موسی، مهدیانی بهزاد و همکاران. ارزیابی اولین کیت تولید شده در جمهوری اسلامی ایران برای اندازه‌گیری TSH با روش IRMA بر روی کاغذ فیلتر: طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۸۱؛ سال چهارم، شماره ۴، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۱.
16. IAEA regional training course on reagent production methods for neonatal hypothyroid screening by RIA, 6-10 July, 1996, Damascus, Syria.
17. Edwards R, editor. *Immunoassay. Essential data (NETRIA)*. Chichester: John Wiley & Sons ;1996.
18. Screening of newborns for thyroid deficiency (RAW/6/003 Project). Division of Human Health. NAHU. International Atomic Energy Agency (IAEA). Available from: URL: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/external/e1/TCProj.asp>
۱۹. مشکانی محمدرضا. در ترجمه تحلیل سری‌های زمانی: پیش‌بینی و کنترل (جلد اول)، باکس جی‌ای‌پی، جنکینز جی ام. (مؤلف). تهران: انتشارات دانشگاه شهید بهشتی، ۱۳۷۱.
20. Chatfield C, editor. *Time-series forecasting*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2000.
۲۱. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، محرم‌زاده مسعود، هدایتی مهدی، محرابی یداله، عزیزی فریدون. بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان در نوزادان. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۸۱؛ سال چهارم، شماره ۴، صفحات ۲۴۳ تا ۲۴۷.
22. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperlina MA, editor. *Pediatric Endocrinology 1st ed*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p. 51-70.
23. Walfish PG. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, editors. *International symposium on iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism*, Sao Paulo, Brazil, 1986.
24. Newborn screening fact sheets. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. *Pediatrics* 1996; 98:473-501.