

Prevalence of Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Mazandaran Province

Zahra Beheshti¹,
Rozita Rezaei¹,
Abbas Alipour²,
Mehmoosh Kosarian³,
Sussan Saatsaz⁴

¹ Nursing Instructor, Department of Nursing, Amol Faculty of Nursing and Midwifery, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Mazandaran

² Assistant Professor, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Pediatrics, Thalassemia Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Midwifery Instructor, Department of Nursing, Amol Faculty of Nursing and Midwifery, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 3, 2016 ; Accepted January 11, 2018)

Abstract

Background and purpose: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common preventable causes of mental disabilities. The present study was conducted to determine the prevalence of permanent and transient congenital hypothyroidism in Mazandaran province, Iran.

Materials and methods: This retrospective descriptive survey was done based on medical records of children with primary diagnosis of congenital hypothyroidism between 2006 and 2014.

Results: Until March 2012, 176250 infants were screened for congenital hypothyroidism of whom 389 were diagnosed with the disease (1 per 453 births). Among these cases, 169 had permanent CH (1 per 1043 births) and 220 had transient CH (1 per 801 births). Until 2014 a total of 269088 newborns was screened by which 548 case of primary congenital hypothyroidism were diagnosed (1 per 491 births) but their definitive diagnosis are not available until the next three years. The girl/boy ratio in permanent CH group was higher than that in transient CH ($P=0.08$).

Conclusion: This study showed a high prevalence of transient and permanent hypothyroidism in Mazandaran, but transient CH was found to be more prevalent. Therefore, the factors affecting the development of transient CH and its higher incidence among male infants in Mazandaran province are required to be specifically investigated in future researches.

Keywords: neonate, congenital hypothyroidism, permanent congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (160): 133-145 (Persian).

شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی گذرا و دائمی در استان مازندران

زهرا بهشتی^۱رزیتا رضایی^۱عباس علی پور^۲مهرنوش کوثریان^۳سوسن ساعت ساز^۴

چکیده

سابقه و هدف: هیپوتیروئیدی از علل شایع و قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی می باشد. نظر به این امر مطالعه حاضر با هدف تعیین شیوع هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا در استان مازندران انجام گردیده است.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر از نوع توصیفی گذشته نگر بوده که بر اساس پرونده های پزشکی کودکان با تشخیص اولیه هیپوتیروئیدی مادرزادی بین سال های ۸۵ تا ۹۴ انجام پذیرفت.

یافته ها: تا فروردین ۹۱، حدود ۱۷۶۲۵۰ نوزاد غربالگری شده اند که تشخیص قطعی نوع هیپوتیروئیدی مادرزادی برای ۳۸۹ کودک داده شده است (با شیوع ۱ به هر ۴۵۳ تولد) که از این تعداد ۱۶۹ نفر از نوع هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی (با شیوع ۱ به هر ۱۰۴۳ تولد) و ۲۲۰ نفر از نوع گذرا (با شیوع ۱ به هر ۸۰۱ تولد) بوده اند. از مجموع ۲۶۹۰۸۸ غربالگری شده تا فروردین سال ۹۴، ۵۴۸ مورد هیپوتیروئیدسم مادرزادی اولیه شناسایی گردیدند (۱ به ازای ۴۹۱ تولد). از آنجایی که تشخیص قطعی ظرف ۳ سال میسر می گردد نوع کم کاری هنوز برای این نوزادان مشخص نیست. نسبت دختر به پسر در نوزادان هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی بیش تر از گروه گذرا بوده است ($p=0/08$).

استنتاج: نتایج مطالعه ما نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا در مازندران بسیار بالاست. البته شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی گذرا بسیار بیش تر از هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی می باشد و این می طلبد که فاکتورهای مؤثر بر ایجاد هیپوتیروئیدی مادرزادی گذرا و شیوع بیش تر آن در نوزادان پسر در تحقیقات آتی به طور ویژه مورد بررسی قرار گیرد تا دلایل این شیوع بالا در بیش تر مناطق ایران از جمله استان مازندران مشخص گردد.

واژه های کلیدی: نوزاد، هیپوتیروئیدی مادرزادی، هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی، هیپوتیروئیدی مادرزادی گذرا

مقدمه

هیپوتیروئیدی مادرزادی Congenital hypothyroidism (CH) با شیوع ۱ به هر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد از شایع ترین اختلالات اندوکراین مادرزادی است. این بیماری از علل اصلی عقب ماندگی های ذهنی بوده که قابل پیشگیری

می باشد (۱). بیماری به دو صورت گذرا و دائمی دیده می شود (۲). در نوع گذرا، نوزادان دارای سطح سرمی T_4 طبیعی یا پایین و افزایش غلظت سرمی TSH می باشند (۳) که ممکن است با و یا بدون درمان بهبود یابند (۴) ولی

E-mail: s.saatsaz@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: سوسن ساعت ساز: آمل: دانشکده پرستاری و مامایی حضرت زینب آمل

۱. مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. مربی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۰/۲۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳

نوع دائمی شرایطی است که فرد برای تمام عمر به درمان هورمونی نیاز دارد (۵). چون تشخیص و درمان زود هنگام CH، منجر به تکامل طبیعی کودک در بسیاری از موارد شناخته شده هیپوتیروئیدی می شود (۶) لذا غربالگری این نوزادان ضروری است (۷). بر این اساس، غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی یکی از موفقیت های بزرگ پزشکی است که به دلیل شیوع متفاوت و تأثیر گذاری عوامل محیطی بر آن، باید در هر منطقه از جهان انجام گیرد (۶).

غربالگری CH ابتدا در سال ۱۹۷۴ در کبک کانادا انجام شد (۱) و در سال ۱۹۹۳ توسط آکادمی کودکان امریکا توصیه گردید و مشخص شد که شیوع در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است (۸). به طور مثال در یک بررسی ۲۰ ساله در فرانسه، نشان دهنده شیوع ۱ به ۱۰۰۰۰ (۹) و در امریکا ۱ به ۳۹۸۵ در سال ۱۹۸۷ و در سال ۲۰۰۲ به ۱ به ۲۲۷۳ و در سال ۲۰۰۵ به ۱ در هر ۱۴۱۵ تولد افزایش یافته است (۱۱). غربالگری در ایران نیز در سال ۱۹۸۷ به صورت پایلوت شروع شد ولی به دلیل میزان بالای بیماری ناشی از کمبود ید در کشور متوقف گردید. پس از رفع کمبود ید، مجدداً غربالگری از سال ۱۹۹۷ در تهران و دماوند آغاز شد (۱۰) و سپس با گسترش در دیگر مناطق ایران، شیوع بیماری، ۱ به ۹۱۴ در تهران (۱۱)، ۱ به ۷۴۸ در اصفهان (۱۲) و در سال ۲۰۰۸ در استان مازندران ۱ به هر ۶۲۵ تولد زنده برآورد شده است که از آمارهای جهانی بسیار بالاتر است (۱۳). با این حال هنوز برخی سؤالات در مورد اپیدمیولوژی CH و یا این که چه تعداد از موارد شناخته شده مبتلا به نوع دائمی یا گذرا هستند وجود دارد (۱۴). مطالعات بالینی نشان داده اند که برخی عوامل نقش اساسی در تعیین پیامدهای طولانی مدت بیماری دارند (۱۵) که در این میان اطلاعات اپیدمیولوژیک می تواند شناخت بیش تری را از روند بیماری CH، درمان و غربالگری ارائه دهد. با توجه به آن که اکثر مطالعات اخیر شیوع بالایی را در برخی مناطق ایران نشان داده اند، هدف از این مطالعه گذشته نگر بررسی شیوع موارد CH

با تکیه بر شیوع موارد گذرا و دائمی، همراه با اطلاعات دموگرافیک موارد تشخیص داده شده در استان شمالی ایران (مازندران) از فروردین ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۹۴ می باشد تا نتایج این پژوهش بتواند راهگشای مسئولین کشور، برای برنامه ریزی های آینده غربالگری در ایران قرار گیرد.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی گذشته نگر با هدف تعیین شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی و گذرا و برخی اطلاعات دموگرافیک مربوط به نمونه های مورد پژوهش انجام گردید. پس از تأیید طرح در حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه، محقق از طرف معاونت بهداشتی دانشگاه به مراکز بهداشت کلیه شهرستان های استان مازندران معرفی شده تا دسترسی لازم به اطلاعات پرونده ای مربوط به کودکان تشخیص داده شده را داشته باشد. برخی از اطلاعات در پرونده ها ثبت نشده بود که محقق با تماس با خانواده ها در شهرهای مختلف و یا دعوت از والدین به مراکز بهداشتی نسبت به تکمیل اطلاعات پرونده ای اقدام نمود. در برخی از موارد از ابتدای تشخیص و یا در برخی دیگر برای ادامه درمان به مطب های خصوصی پزشکان در شهرها و یا حتی به استان های دیگر از جمله تهران مراجعه می کردند که به علت عدم دسترسی به خانواده ها، بعضی از اطلاعات پرونده ای ناقص و دستیابی به آن ها امکان پذیر نبود. اکثر اطلاعات پرونده ای موجود بر اساس پروتکل کشوری وزارت بهداشت ایران تنظیم شده بود که برای همه کودکان زنده متولد شده در روزهای ۳ تا ۵ تولد، آزمایش اول پاشنه پا انجام شده است. نمونه های کاغذ فیلتر تهیه شده از پاشنه پا در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی مازندران از نظر TSH به روش الیزا و با کیت شرکت کیمیا پژوهان ایران اندازه گیری شده اند. در صورتی که در غربالگری اولیه سطح $TSH \geq 5-9.9 \text{ mU/L}$ بوده باشد، برای

آزمایش دوم پاشنه پا، در روزهای ۸ تا ۱۴ تولد فراخوان می شدند. در صورت مقدار $TSH \geq 5-19.9$ mU/L در نمونه دوم پاشنه پا، برای نمونه گیری وریدی جهت اندازه گیری $TSH, T3RU, T4/Free T4$ ارجاع می شدند. در صورتی که در نمونه دوم پاشنه پا $TSH \geq 20$ mU/L بوده باشد، همراه با انجام نمونه گیری وریدی، درمان فوری با قرص لووتیروکسین شروع شده، بدون آن که منتظر نتایج تست های وریدی باشند. نقطه برش TSH در ایران 5 mU/L می باشد و لذا بر اساس دستورالعمل برنامه غربالگری وزارت بهداشت، همه نوزادان دارای TSH وریدی مساوی و بالاتر از این مقدار در آزمون وریدی، به عنوان نوزاد هیپوتیروئید اولیه توسط پزشک فوکال پوینت هر شهرستان، تحت درمان با $10-15$ $\mu g/kg/day$ قرص لووتیروکسین قرار گرفتند. هدف درمانی بر اساس برنامه غربالگری نوزادان در ایران، طبیعی شدن هورمون ها به مدت ۲ هفته برای $T4$ و ۱ ماه برای TSH می باشد. بر همین اساس اولین مراجعه نوزاد ۲ هفته بعد از شروع درمان و سپس هر ماه طی ۶ ماه اول زندگی، هر ۲ ماه در ۶ ماه دوم و هر ۳ ماه از ۱ تا ۳ سالگی انجام می شده است. بعد از ۳ سال با کاهش دوز مصرفی دارو به نصف و یا قطع دارو و انجام آزمایشات TSH و $T4$ بعد از ۴ هفته، موارد هیپوتیروئیدی گذرا از دائمی تشخیص داده می شد. بر اساس پروتکل کشوری، آزمایش های بعدی هورمونی ۲ تا ۳ ماه بعد و سپس هر سال تکرار شده است. در صورت طبیعی بودن معاینات بالینی و هم چنین سطح سرمی TSH و $T4$ این کودکان بعد از قطع دارو، به عنوان هیپوتیروئیدی گذرا ثبت شده و در فواصل ذکر شده جهت آزمایش ها و تعیین وضعیت تیروئید به پزشک فوکال پوینت مراجعه نموده اند. در غیر این صورت با تشخیص هیپوتیروئیدی دائمی و هم چنین انجام اسکن برای تشخیص وضعیت تیروئید، به مصرف هورمون جایگزین تا پایان عمر ادامه می دهند. از آن جا که بر اساس پروتکل تشخیص قطعی CH در پایان ۳ سالگی تعیین می شود و در زمان اجرای تحقیق، تشخیص قطعی

هیپوتیروئیدی برای کودکان تأیید شده بود، لذا شیوع واقعی در بین کودکان متولد شده در استان مازندران تا تاریخ فروردین ۱۳۹۱ محاسبه گردیده است. اطلاعات دیگری که از پرونده ها استخراج گردید شامل جنس کودک، سن حاملگی بهنگام تولد نوزاد، نوع زایمان، تعداد قل ها، نسبت فامیلی مادر و پدر، وجود بیماری مشابه در خانواده، وزن، قد و دور سر کودک از تولد تا ۵ سالگی، ناهنجاری های همراه کودک، مقادیر آزمایش نمونه اول و دوم پاشنه پا، سطح آزمایش های نمونه وریدی، سن شروع درمان، اولین دوز هورمون شروع شده در نوزادی، زمان طبیعی شدن آزمایش ها بعد از شروع هورمون، نوع هیپوتیروئیدی و ثبت موارد منفی کاذب بود. وضعیت رشد در این تحقیق بر اساس فرم پایش رشد کودکان ایرانی محاسبه شده که با استفاده از اندازه های جسمی کودک که در مراجعات وی به مراکز بهداشتی در پرونده ها ثبت شده بود استخراج گردید. این چارت برگرفته از چارت رشد مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها (CDC) {Centers for Disease Control and Prevention} است (۱۶) و توسط وزارت بهداشت با کمی تعدیل از سال ۱۳۸۰ به عنوان راهنمای رشد کودک در ایران به مراکز بهداشتی و درمانی و والدین داده می شود و مبنای تعیین وضعیت رشد کودکان در ایران است.

جهت توصیف داده های کمی از میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی از تعداد (درصد) استفاده شد. جهت مقایسه گروه های مورد مطالعه (نوع CH) از نظر متغیرهای کمی از آزمون تی (t -test) و متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوار (χ^2) بهره برده شد. جهت بررسی ارتباط هم زمان بین نوع CH با متغیرهای مورد بررسی از رگرسیون لجستیک دوگانه ($binary logistic regression$) استفاده گردید. کلیه متغیرهایی که در آنالیز تک متغیره در سطح معنی داری زیر ۰/۰۵ با نوع CH مرتبط بودند، وارد مدل گردیدند. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲

انجام شد و مقدار p کم تر از $0/05$ به عنوان سطح معنی دار آماری و کم تر از $0/1$ به صورت حاشیه ای معنادار آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها

از خرداد ۱۳۸۵ که غربالگری در استان مازندران شروع شد تا فروردین ۱۳۹۴ مجموعاً ۲۶۹۰۸۸ نوزاد زنده تحت بررسی غربالگری CH قرار گرفتند. ۵۴۸ نوزاد مبتلا به کم کاری تیروئید اولیه تشخیص داده شدند (۱ به هر ۴۹۱ تولد). البته تا فروردین ۹۱، حدود ۱۷۶۲۵۰ نوزاد غربالگری شده اند که تشخیص قطعی نوع CH برای ۳۸۹ کودک داده شده است (با شیوع ۱ به هر ۴۵۳ تولد) که از این تعداد ۱۶۹ نفر از نوع دائمی (با شیوع ۱ به هر ۱۰۴۳ تولد) و ۲۲۰ نفر از نوع گذرا (با شیوع ۱ به هر ۸۰۱ تولد) بوده اند. به دلیل این که تشخیص قطعی هیپو تیروئیدی ظرف سه سال میسر می گردد لذا هنوز نوع کم کاری تیروئید در ۱۴۱ کودک در حال درمان تا زمان انجام تحقیق مشخص نشد.

۸ نوزاد (۱/۵ درصد) قبل از تشخیص نوع CH فوت نمودند. تشخیص نوع CH برای ۷ نوزاد (۱/۳ درصد) به دلیل مهاجرت و ۲ نوزاد نیز به دلیل عدم همکاری والدین با مراکز بهداشتی - درمانی میسر نگردید. ۸۰ نوزاد (۱۴/۸ درصد) زیر ۳۷ هفته به دنیا آمدند. در ۶ مورد سندرم داون، ۵ مورد ناهنجاری قلبی، ۱ مورد ناهنجاری اسکلتی، ۲ مورد اختلال شنوایی و در ۵ مورد اختلال بیش از ۲ اندام وجود داشت. دوقلویی در ۳۷ مورد مشاهده شد که از این تعداد در ۱۶ مورد، هر دو قل دچار کم کاری تیروئید بودند و سه قلویی در ۳ زایمان گزارش شده که در یک مورد دو قل از ۳ قل مبتلا بودند. وضعیت رشد کودکان مبتلا نشان می دهد که ۶۵/۷ درصد از نظر رشد جسمی در وضعیت مطلوب، ۱۳/۱ درصد کندی رشد و ۶/۶ درصد دارای اضافه وزن بودند. مقایسه خصوصیات دموگرافیک و بالینی پایه نوزادان مبتلا به CH بر حسب تشخیص نوع CH در جدول

شماره ۱ آمده است. همان طور که مشاهده می شود در حالی که میانگین وزن نوزادان در هنگام تولد در گروه CH دائمی بیش تر از نوع گذرا بود ($p = 0/09$) ولی وزن گیری طبیعی در گروه CH دائمی کم تر از گروه گذرا دیده می شود ($p = 0/04$). نسبت دختر به پسر در نوزادان CH دائمی بیش تر از گروه گذرا بوده است ($p = 0/08$). نتایج نشان می دهند که نسبت زایمان به روش سزارین در گروه CH دائمی بیش تر از CH گذرا می باشد ($p = 0/03$). هم چنین داشتن نسبت فامیلی بین پدر و مادر در گروه CH دائمی بیش تر از گروه گذرا بوده است ($p = 0/03$).

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک و بالینی نوزادان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید

متغیرها	نوع کم کاری تیروئید			معنی داری
	دائمی	گذرا	نسبت	
جنسیت (پسر/دختر) تعداد (درصد)	۸۷/۸۲ (۰/۹)	۹۰/۱۳۰ (۰/۷)	۷۲/۶۹ (۱/۰۴)	۰/۰۸
وزن (انحراف معیار/میانگین)	۳۲۰۲ ± ۶۲۹/۱۴	۳۰۸۵/۷ ± ۷۱۱/۲	۳۰۹۳/۹ ± ۶۲۹/۵	۰/۰۹
قد (انحراف معیار/میانگین)	۴۹/۱ ± ۳/۵۳	۴۹ ± ۳/۸	۴۹/۴ ± ۵/۳	۰/۷۲
دور سر (انحراف معیار/میانگین)	۳۴/۵ ± ۱/۸	۳۴/۱ ± ۲/۳۷	۳۴/۲ ± ۲/۱	۰/۱۵
رشد طبیعی تعداد (درصد)	۱۱۱ (۳۱)	۱۴۰ (۳۹/۱)	۱۰۷ (۲۹/۹)	۰/۰۴۳
ترم بودن تعداد (درصد)	۱۲۰ (۳۳/۳)	۱۴۸ (۷۴)	۹۸ (۲۴/۱)	۰/۰۴
تک قلو تعداد (درصد)	۱۶۰ (۹۵/۲)	۱۹۱ (۹۱/۴)	۱۲۷ (۹۱/۴)	۰/۲۹
نوع زایمان				
سزارین تعداد (درصد)	۱۱۴ (۶۸/۳)	۱۱۹ (۵۸/۳)	۹۴ (۶۷/۶)	۰/۰۳
طبیعی تعداد (درصد)	۵۳ (۳۱/۷)	۸۵ (۴۱/۷)	۴۵ (۳۲/۴)	
ارتباط فامیلی والدین				
نزدیک	۱۱ (۶/۶)	۲۳ (۱۱/۱)	۱۱ (۷/۹)	۰/۰۳
دور	۴۵ (۲۶/۹)	۳۵ (۱۶/۸)	۱۵ (۱۰/۷)	
غیر فامیل	۱۱۳ (۶۶/۸۶)	۱۶۲ (۷۳/۶۳)	۱۳۳ (۸۳/۶۵)	
سابقه بیماری های تیروئید				
مادر	۰	۴	۱	NA
پدر	۸	۱۱	۹	
برادر یا خواهر	۴	۱	۲	
میانگین سطح TSH (mIU/L)				
نمونه اول پاشنه پا	۴۸/۳ ± ۴۱/۱	۳۰/۵ ± ۱۸/۸	۵۰/۱ ± ۳۴/۳	> ۰/۰۰۱
نمونه دوم پاشنه پا	۵۰/۳ ± ۱۰/۴	۴/۱ ± ۹/۷	۳۱/۷ ± ۱۴/۷	۰/۷۳
نمونه وریدی	۵۵ ± ۵۱/۴	۲۷/۸ ± ۲۲/۷	۵۱/۶ ± ۴۷/۷	> ۰/۰۰۱
میانگین میزان وریدی T4 (μg/dl)	۱۵/۶ ± ۷/۵	۶/۹ ± ۷/۸	۱۲/۹ ± ۸/۸	۰/۰۸
متوسط سن زمان شروع درمان بر حسب روز	۶۱/۴ ± ۲۸/۳	۲۹/۴ ± ۲۸	۲۵/۸ ± ۲۴	۰/۹۵
دوز اولیه لو تیروکسین (μg/kg/day)	۳/۷ ± ۱۲	۳/۵ ± ۱۱/۱	۳/۵ ± ۱۱/۸	۰/۰۱

NA: not applicable

نتایج سطح TSH پاشنه پا اول، اولین TSH وریدی و دوز اولیه داروی تجویز شده در نوزادان مبتلا به CH دائمی بیش تر از گروه گذرا بوده که از نظر آماری نیز معنی دار بوده است ($p < 0/05$). در مرحله بعد و پس از کنترل اثر متغیرهای وارد شده به مدل آنالیز چند متغیره

مشخص گردید که نوع CH با سطح TSH وریدی اولیه و زایمان سزارین ارتباط معنی داری داشته است (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: ارتباط میان نوع کم کاری مادرزادی تیروئید و متغیرهای مستقل در Multiple Logistic Regression Model.

متغیر	SE	OR (95% CI)	سطح معنی داری
وریدی TSH	۰/۰۰۴	۰/۹۷۶ (۰/۹۵۹-۰/۹۸۴)	<۰/۰۰۰۱
نوع زایمان	۰/۲۴۷	۰/۶۰۸ (۰/۹۶۹-۰/۹۸۶)	۰/۰۴۴

بحث

CH در منطقه شمال ایران (استان مازندران) ۱ به هر ۴۹۱ تولد زنده برآورد شده است که نسبت به مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر از جمله کشورهای آسیایی (۱۴، ۱۷-۲۱)، اروپایی (۲۲-۲۴) و آمریکایی (۲۵-۲۷) بسیار بالاست. برخی از کشورهای همسایه ایران نیز شیوع بالایی را نسبت به دیگر کشورها گزارش نموده‌اند ولی در مقایسه با این تحقیق شیوع پایین تری داشته‌اند. به طور مثال در ترکیه ۱ به ۶۵۰ (۲۸)، در پاکستان ۱ به ۱۶۰۰ (۲۹) و در عربستان سعودی ۱ به ۳۶۹۲ تولد (۳۰) می‌باشد. هر چند در دهه‌های اخیر، روندی افزایشی در میزان شیوع CH در برخی از کشورها مشاهده می‌شود (۱، ۳۱، ۳۲) و برخی منابع این افزایش را به تشخیص زودهنگام در غربالگری و هم‌چنین اضافه شدن تشخیص موارد خفیف و گذرای CH نسبت می‌دهند (۱) با این حال میزان شیوع CH در ایران هم‌چنان نسبت به دیگر کشورها بالاتر است (۳۳-۳۵). لازم به ذکر است، در ابتدای غربالگری نقطه برش TSH در برخی از کشورها، ۱۵-۲۵ mU/L > در نظر گرفته می‌شد که در سال‌های اخیر به ۱۵-۲۵ mU/L > کاهش یافته و این مسئله را یکی از دلایل افزایش شیوع در سال‌های اخیر مطرح نموده‌اند (۳۳) و این در حالی است که در ایران، نقطه برش ۵ mU/L $\geq$ حتی در نمونه اول پاشنه پا در روزهای ۳ تا ۵ تولد می‌باشد (۳۶). با این حال میزان شیوع CH در مناطق مختلف ایران نیز نسبت به هم بسیار متفاوت گزارش

شده است. به‌طور مثال در استان مرکزی ۱ به ۳۰۷ (۳۵)، اصفهان ۱ به ۳۵۷ (۳۷)، استان آذربایجان شرقی ۱ به ۶۶۶ (۳۴)، تهران ۱ به ۹۱۴ (۳۸)، شیراز ۱ به ۱۴۶۵ (۳۹) و استان یزد ۱ به ۱۶۰۸ تولد زنده (۴۰)، می‌باشد. این همه اختلاف را نمی‌توان به تفاوت در شیوه‌های غربالگری نسبت داد چرا که در ایران غربالگری به واسطه یک پروتکل ابلاغی لازم‌الاجرا توسط وزارت بهداشت انجام می‌گیرد. بدین صورت که TSH به روش Elisa بررسی می‌شود. و چون تهیه و دسترسی کیت‌های آزمایشگاهی تست Elisa به نسبت شیوه RIA، ساده‌تر و کم‌هزینه‌تر است لذا برای پیشگیری از رخداد موارد منفی کاذب، نقطه برش TSH در آزمون غربالگری در همه مناطق ایران ≥ 5 mU/L در نظر گرفته شده است (۴۱). به نظر می‌رسد که هرچه به سمت استان‌های نیمه جنوبی کشور که آب و هوای گرم‌تری دارد، نزدیک می‌شویم موارد ابتلا کم‌تر می‌شود. نتایج این پژوهش و پژوهش‌های دیگر انجام شده در سال‌های اخیر در ایران به وضوح نشان می‌دهد که افزایش شیوع CH، تا حد زیادی به افزایش موارد CH گذرا مرتبط است (۴۲). در این تحقیق میزان شیوع موارد CH گذرا ۵۶/۶ درصد برآورد شده است که با شیوع مربوط به استان فارس ۴۶/۴ درصد، استان اصفهان ۷۹/۴ درصد و بابل که یکی از شهرهای استان مازندران است ۷۸/۶ درصد بسیار تفاوت دارد (۳۹، ۴۲-۴۴). ولی با نتایج منتج شده از یکی دیگر از استان‌های همجوار مازندران یعنی گیلان ۵۶/۸ درصد تقریباً مشابه است (۴۵). گزارش‌ها حاکی از آن است که شیوع CH گذرا نسبت به نوع دائمی در بیش‌تر مواقع ۱۰ تا ۱۵ درصد می‌باشد (۱۴) و این در حالی است که این شیوع در برخی کشورها از جمله مصر (۱۷/۷ درصد) (۱۴)، فرانسه (۳۸ درصد) (۴۶)، ایالات متحده آمریکا (۲۸ درصد) (۲۷) متفاوت و البته بسیار پایین‌تر از تحقیق حاضر گزارش شده است. البته برخی مطالعات دیگر نیز در ایران نشان داده‌اند که شیوع هیپوتیروئیدی گذرا بیش‌تر از نوع دائمی است (۴۲، ۴۳). در حالی که علل CH دائمی، بیش‌تر به فقدان و یا عدم رشد

مناسب و یا غده نابجای تیروئید مربوط می‌شود (۱۴). برای CH گذرا علل متفاوتی مطرح هستند که غیر از عوامل ژنتیکی و محیطی (۴۷) علت‌های اصلی این مشکل وجود آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده رسپتورهای TSH با منشأ مادری، قرار گرفتن در معرض ید موضعی، مصرف داروهای ضد تیروئید توسط مادر (۴۸)، کمبود ید، افزایش ید، مصرف مواد گواتروژن، نوزادان با وزن خیلی پایین (زیر ۱۵۰۰ گرم) و نوزادان نارس (زیر ۳۷ هفته) و گاه ناشناخته می‌باشد (۴۹، ۱۲، ۱۱). ولی با توجه به بررسی‌های انجام شده مشاهده می‌شود که کمبود ید از سال ۱۹۷۷ به بعد در ایران مطرح نیست (۴۲). البته عزیزی و همکاران در مطالعه خود که در سه استان ایران انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که علی‌رغم مصرف نمک یددار توسط خانواده‌های ایرانی و رفع کمبود ید، ممکن است این میزان ید برای یک مادر باردار کافی نباشد و مشکلات خاص همراه با کمبود ید را به وجود بیاورد (۵۰). این در حالی است که برخی از کشورها هنوز علل CH را به کمبود ید ارتباط می‌دهند (۵۱، ۱۴). اردوخانی و همکاران در مطالعه خود، علل CH گذرا را به آلودگی با ید و افزایش ید ادرار نسبت می‌دهند هر چند ارتباط آماری معنی‌داری بین گروه CH گذرا و گروه نرمال پیدا نمی‌کنند و همچنین رابطه‌ای بین جنس، ارتباط فامیلی والدین، نوع زایمان، مصرف مواد گواتروژن و یا دارو ملاحظه نکردند. بدین جهت وقوع CH گذرا را بیش‌تر به فاکتورهای محیطی و یا ژنتیکی نسبت می‌دهند (۴۹). در مورد افزایش ید، هاشمی‌پور و همکاران مطالعه‌ای را در اصفهان روی ۶۹ کودک مبتلا به CH و گروه کنترل در سال ۲۰۱۰ انجام دادند و افزایش شیوع CH را در منطقه به افزایش ید ارتباط می‌دهند (۵۲). ولی پژوهش‌های دیگر در ایران آن را تایید نمی‌کنند (۵۳، ۵۴). به نظر می‌رسد مطالعه هاشمی‌پور و همکاران (۵۲) ضمن توجه به تعداد نمونه‌های کم تحقیق، سال‌ها بعد از مصرف نمک یددار در کشور انجام شده و از طرفی نسبت به زمان انجام تحقیقات دیگر جدیدتر است. لذا این نیاز احساس می‌شود که تحقیقات

بیش‌تری با گروه‌های بزرگ‌تر در سطح مناطق مختلف ایران به خصوص از نظر وضعیت مصرف ید، میزان ید ادرار و همچنین دیگر فاکتورهای محیطی و ایمونولوژیکی انجام گیرد تا برخی از دلایل منطقه‌ای افزایش CH در ایران و از جمله در مازندران کشف شوند.

در این مطالعه، ۴۳/۴ درصد از موارد تشخیص قطعی داده شده CH در استان مازندران از نوع دائمی بوده‌اند (۱ به هر ۱۰۴۳ تولد) که در مقایسه با شیوع دیگر مناطق جهان، بالاتر است. شیوع CH دائمی در ایتالیا ۱ به ۲۳۲۰ تولد (۵۵)، آرژانتین ۱ به ۲۳۶۷ تولد (۷) و بحرین ۱ به ۲۹۶۷ (۵۶) گزارش شده است. این همه اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت‌های محیطی، ژنتیکی و یا ایمونولوژیکی باشد (۱۴). از طرفی شیوع CH دائمی در مطالعات دیگر انتشار یافته در مناطق مختلف ایران حاکی از آن است که در استان مرکزی ۱ به ۵۸۱ (۳۵)، اصفهان ۱ به ۱۱۳۳ (۵۷)، تهران ۱ به ۱۴۰۳ (۵۸) و در استان یزد ۱ به ۳۵۳۷ (۴۰) گزارش شده است. بر اساس مطالعات انجام شده، شیوع CH در نژادها و قومیت‌های مختلف فرق می‌کند (۳۳) و این میزان در میان نوزادان آسیایی بیش‌تر از دیگران است، با این حال یکی از دلایل اصلی این شیوع در ایران را میزان بیش‌تر ازدواج‌های فامیلی مطرح می‌نمایند (۵۹، ۲). هر چند نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۷۰/۷ درصد از والدین نوزادان مبتلا به CH در مازندران هیچ‌گونه نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند ولی داشتن نسبت فامیلی دور در گروه CH دائمی بیش‌تر از گروه CH گذرا بوده و این تفاوت نیز از نظر آماری معنی‌دار بوده است. نسبت دختر به پسر در این مطالعه ۰/۸ به ۱ بوده است. البته در مطالعات ایرانی نسبت دختر به پسر در گروه CH گذرا کم‌تر بوده است (۴۲). گزارشات مطالعات مختلف در سطح کشورهای اروپایی، استرالیایی و کانادایی نسبت ابتلا دختر به پسر را ۲ به ۱ بیان می‌کنند (۳۲) که با اندکی تفاوت در مطالعات اخیر، این نسبت در ایالات متحده ۱/۵۶ به ۱ (۳۲) در ماسدونی ۱/۸۶ به ۱ (۶۰)، اسکاتلند ۲/۱ به ۱ (۶۱) و در استرالیا ۲/۵ به ۱ (۶۲) می‌باشد که با

مطالعه ما تناسب ندارد. علت این که چرا جنس زن بیش تر از مرد مستعد CH است مشخص نیست (۶۳). اگرچه Hinton و همکاران شیوع بیش تر CH را در نوزادان پسر در برخی از نژادها و قومیت ها بیان کرده اند (۳۱) ولی شیوع موارد ابتلا در پسران از دختران پیشی نگرفته است. با این حال در ایران نسبت ابتلا زن به مرد در مناطق مختلف نیز متفاوت است. به طور مثال در اصفهان ۰/۷ (۱۲)، شیراز ۱/۱۹ (۳۹) و همدان ۱/۲ (۶۴) می باشد که بیش تر موارد ابتلا نوزادان پسر مربوط به گروه گذرا می باشد و در این مطالعه، نسبت زن به مرد در گروه گذرا و دائمی به ترتیب ۰/۷ (۹۰/۱۳۰) و ۰/۹ (۸۲/۸۷) بوده است. هرچند این نسبت در دو گروه تفاوت دارد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد. به نظر می رسد در سال های اخیر در ایران، تعداد نوزادان پسری که با تشخیص CH متولد شده اند بیش تر از نوزادان دختر بوده است. این افزایش در گروه گذرا، به نسبت بیش تر است. این موضوع به طور واضح در مطالعات برخی مناطق ایران به خصوص مطالعه قاسمی و همکاران که نسبت زن به مرد در گروه گذرا ۰/۷ و گروه دائمی ۰/۱ (۴۲) و در مطالعه هاشمی پور و همکاران که نسبت زن به مرد در هر دو گروه گذرا و دائمی ۰/۷ برآورد شده است (۱۲) دیده می شود. لذا افزایش نوزادان پسر مبتلا به CH در سال های اخیر، نیاز به تحقیقات بیش تر به خصوص در زمینه ژنتیکی و محیطی دارد.

در این تحقیق دو سوم موارد شناسایی شده به روش سزارین به دنیا آمدند (۵۹ درصد از موارد دائمی و ۴۱ درصد گذرا). البته نرخ سزارین در ایران نسبت به آمارهای جهانی بسیار بالاتر است (۶۵). یک مطالعه در بیمارستان های تهران این میزان را بیش از ۵۰ درصد برآورد نموده است که با رقم ۱۵ درصد پیش بینی شده توسط WHO بسیار تفاوت دارد (۶۶). با این حال مطالعه McElduff و همکاران حاکی از آن است که روش زایمان سزارین موجب افزایش مقدار TSH نوزادان متولد شده در مقایسه با روش زایمان واژینال می شود (۶۷) ولی گودرزی و همکاران در بررسی ۸ ساله خود در استان

کردستان و قاسمی و همکاران در استان اصفهان ارتباطی بین نوع زایمان و هیپوتیروئیدی مادرزادی مشاهده نکردند (۴۲،۲) با این که استفاده از مواد ضد عفونی کننده ید دار موضعی در اعمال جراحی اجتناب ناپذیر است لذا به نظر می رسد افزایش موارد CH گذرا در سال های اخیر در ایران دور از انتظار نباشد. ولی در این تحقیق نوزادان مبتلا به CH دائمی در مقایسه با نوع گذرا بیش تر به روش سزارین متولد شده اند و این از نظر آماری معنی دار نیز بوده است که با توجه به این که این تحقیق به صورت بررسی پرونده ای انجام گرفته نیاز به بررسی بیش تر می باشد. میانگین TSH پاشنه پا اول و اولین نمونه وریدی به طور معنی داری در مبتلایان به CH دائمی نسبت به گذرا بیش تر بود که چنین یافته هایی در مطالعات دیگر از جمله Bekhit و همکاران در مصر (۱۴) و هاشمی پور و همکاران در اصفهان (۴۳) مشاهده می شود.

در مطالعه حاضر، با این که میانگین وزن نوزادان با CH دائمی بیش تر از CH گذرا بود ولی روند وزن گیری در نوع دائمی کم تر از گروه گذرا بوده است. همین نتیجه در تحقیقی که فیضی و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام داده بودند به دست آمده است. در این پژوهش رشد کودکان مبتلا به CH با کودکان طبیعی مورد مقایسه قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که روند رشد کودک مبتلا با توجه به رشد سنی بهبود می یابد ولی نسبت به کودکان طبیعی پایین تر است (۶۸)، ولی این مقایسه بین دو گروه دائمی و گذرا انجام نگرفته است. هر چند دلیلی و همکاران هم در تحقیق خود اختلافی بین دو گروه تجربی و شاهد از نظر وضعیت رشد پیدا نمی کنند (۴۵). به نظر می رسد روند رشد کودکان مبتلا به CH به عواملی از جمله مقدار دوز داروی لووتیروکسین و سن شروع درمان بستگی دارد (۶۹). با این حال میانگین داروی تجویز شده و سن شروع درمان در دو گروه تقریباً برابر بوده است و اختلاف معنی دار آماری نداشت. هرچند در ۴۴ مورد از موارد تشخیص داده شده در این استان، به دلیل منفی کاذب بودن، نسبت به دیگر موارد زود تشخیص

داده شده، هم زمان تجویز دارو دیرتر انجام شده و هم به دلیل سن بیش تر کودک در زمان تشخیص، دوز اولیه داروی کم تری دریافت نمودند. پیگیری وضعیت این ۴۴ کودک در استان از نظر جسمی و هوشی در حال بررسی است.

از نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که نتایج به دست آمده مربوط به یک دوره طولانی ۸ ساله یعنی از زمان شروع غربالگری CH تا سال ۹۴ در استان مازندران می باشد و برای تعیین دقیق شیوع CH در استان، کلیه موارد متولد شده در استان، حتی مواردی که از استان مهاجرت کردند و یا برای درمان به خارج از سیستم بهداشتی- درمانی مراجعه نمودند و یا همکاری لازم را با محقق نداشتند و هم چنین کودکانی که فوت نمودند، محاسبه گردیدند. ولی چون تحقیق به صورت بررسی پرونده ای و بر اساس داده های ثانویه انجام شده و

دسترسی به همه نمونه ها به دلیل کامل نبودن تعداد کمی از پرونده ها در مراکز بهداشتی به دلایلی مانند، مهاجرت به خارج از استان و عدم همکاری خانواده با سیستم بهداشتی- درمانی برای درمان و تشخیص نوع هیپوتیروئیدی، مانع از دستیابی به این کودکان جهت بررسی علل و زمینه های همراه با بیماری شده است.

مطالعه حاضر همانند نتایج تحقیق در مناطق دیگر ایران نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی دائمی و گذرا در مازندران بسیار بالاست. البته شیوع CH گذرا بسیار بیش تر از CH دائمی می باشد و این می طلبد که فاکتورهای مؤثر بر ایجاد CH گذرا و شیوع بیش تر آن در نوزادان پسر، در تحقیقات آتی به طور ویژه مورد بررسی قرار گیرد تا دلایل این شیوع بالا در بیش تر مناطق ایران از جمله استان مازندران مشخص گردد.

References

- Ahmad N, Irfan A, Al Saedi S. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonat* 2017; 6(2): 64-70.
- Goodarzi E, Ghaderi E, Khazaei S, Alikhani A, Ghavi S, Mansori K, et al. The prevalence of transient and permanent congenital hypothyroidism in infants of Kurdistan Province, Iran (2006-2014). *Int J Pediatr* 2017; 5(2): 4309-4318 (Persian).
- Fisher DA, Grueters A. *Sperling: Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
- Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrin Metab* 2011; 15(Suppl2): S117- S120.
- Rastogi MV, Lafranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
- Grüters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2): 369-382.
- Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruneiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr* 2013; 80(3): 185-192.
- American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, Health aATACoP. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91(6):1203-1209.
- Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger L. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland:

- a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(4): 444-448.
10. Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism: Late start but promising. *Iran J Endocrinol Metab* 2004; 6(21): 1-3 (Persian).
 11. Ordoookhani A, Mirmiran P, Walfish PG, Azizi F. Transient neonatal hypothyroidism is associated with elevated serum anti-thyroglobulin antibody levels in newborns and their mothers. *J Pediatr* 2007; 150(3): 315-317.
 12. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009; 16(1): 11-16.
 13. Akha O, Shabani M, Kosaryan M, Ghafari V, Sajadi-Saravi SN. Prevalence of congenital hypothyroidism in Mazandaran province, Iran, 2008. *J Mazndaran Univ Med Sci* 2011; 21(84): 63-70 (Persian).
 14. Bekhit OE, Yousef RM. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Fayoum, Egypt: a descriptive retrospective study. *PLoS One* 2013; 8(6): e68048.
 15. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical Monitoring Guidelines for Congenital Hypothyroidism: Laboratory Outcome Data in the First Year of Life. *J Pediatr* 2011; 158(4): 532-537.
 16. Clinical Growth Charts with 5th and 95th percentiles. Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Available at: http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm. Accessed June 4, 2014.
 17. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(12 Suppl): 107-114.
 18. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 829-838.
 19. Padilla CD, Krotoski D, Therrell BL Jr. Newborn screening progress in developing countries--overcoming internal barriers. *Semin Perinatol* 2010; 34(2): 145-155.
 20. Al-Hosani H, Salah M, Saade D, Osman H, Al-Zahid J. United Arab Emirates National Newborn Screening Programme: an evaluation 1998-2000. *East Mediterr Health J* 2003; 9(3): 324-332.
 21. Al-Maghamsi MS, Al-Hawsawi ZM, Ghulam GN, Okasha AM. Screening for congenital hypothyroidism in North-West region of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23(12): 1518-1521.
 22. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 430-438.
 23. Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(9): 1597-1610.
 24. Kumorowicz-Czoch M, Tylek-Lemanska D, Starzyk J. Thyroid dysfunctions in children detected in mass screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(3-4): 141-145.
 25. Deladoey J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3158-3161.

26. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2422-2429.
27. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I; Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol* 2011; 75(6): 806-810.
28. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and Development of a National Newborn Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2): 73-79.
29. Afroze B, Humayun KN, Qadir M. Newborn screening in Pakistan - lessons from a hospital-based congenital hypothyroidism screening programme. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(12 Suppl): 114-123.
30. Abduljabbar M, Al Shahri A, Afifi A. Is umbilical cord blood total thyroxine measurement effective in newborn screening for hypothyroidism? *J Med Screen* 2009; 16(3): 119-123.
31. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics* 2010; 125(Supplement 2): S37-S47.
32. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010; 125(Supplement 2): S54-S63.
33. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(2): 175-187.
34. Zeinalzadeh AH, Talebi M. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in East Azerbaijan, Iran: the first report. *J Med Screen* 2012; 19(3): 123-126.
35. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Ped Endocrinol* 2014; 6(2): 105-110.
36. Shamshiri AR, Yarahmadi S, Forouzanfar MH, Haghdoost AA, Hamzehloo G, Holakouie Naieni K. Evaluation of current guthrie TSH cut-off point in Iran congenital hypothyroidism screening program: a cost-effectiveness analysis. *Arch Iran Med* 2012; 15(3): 136-141.
37. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009; 16(1): 11-16.
38. Ordoorkhani A, Minniran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003; 70(8): 625-628.
39. Karamizadeh Z, Dalili S, Sanei-far H, Karamifard H, Mohammadi H, Amirhakimi G. Does congenital hypothyroidism have different etiologies in iran? *Iran J Pediatr* 2011; 21(2): 188-192 (Persian).
40. Ordooei M, Rabiei A, Soleimanizad R, Mirjalili F. Prevalence of Permanent Congenital Hypothyroidism in Children in Yazd, Central Iran. *Iran J Public Health* 2013; 42(9): 1016-1020 (Persian).
41. Osooli M, Haghdoost A, Yarahmadi S, Forouzanfar M, Dini M, K HN. Spatial Distribution of Congenital Hypothyroidism in Iran using Geographic Information System. *Iran J Epidemiol (IRJE)* 2009; 5(1): 1-8 (Persian).

42. Ghasemi M, Hashemipour M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. *J Res Med Sci* 2013; 18(8): 699-703.
43. Hashemipour M, Ghasemi M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Prevalence of Permanent Congenital Hypothyroidism in Isfahan-Iran. *Int J Prev Med* 2013; 4(12): 1365-1370.
44. Haghshenas M, Pasha YZ, Ahmadpour-Kacho M, Ghazanfari S. Prevalence of permanent and transient congenital hypothyroidism in Babol City-Iran. *Med Glas* 2012; 9(2): 341-344.
45. Dalili S, Rezvani SM, Dalili H, Amiri ZM, Mohammadi H, Kesh SA, et al. Congenital Hypothyroidism: Etiology and Growth-Development Outcome. *Acta Med Iran* 2014; 52(10): 752-756 (Persian).
46. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(4): 444-448.
47. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Greenawalt-Rodríguez S, Chacón-Rey J, Calzada-León R, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Susana Monroy-Santoyo a, Isabel Ibarra-González b. Early Hum Dev* 2012; 88(1): 61-64.
48. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144(5): 643-647.
49. Ordoorkhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE. Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(1): 29-34.
50. Azizi F, Aminorroya A, Hedayati M, Rezvanian H, Amini M, Mirmiran P. Urinary iodine excretion in pregnant women residing in areas with adequate iodine intake. *Public Health Nutr* 2003; 6(01): 95-98.
51. Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Pesevska M, Taseva E, Kocova M. Regional Variation in the Incidence of Congenital Hypothyroidism in Macedonia. *Int J Neonatal Screen* 2017; 3(3): 22.
52. Hashemipour M, Nasri P, Hovsepian S, Hadian R, Heidari K, Attar HM, et al. Urine and milk iodine concentrations in healthy and congenitally hypothyroid neonates and their mothers. *Endokrynol Pol* 2010; 61(4): 371-376.
53. Bazrafshan HR, Mohammadian S, Ordoorkhani A, Abedini A, Davoudy R, Pearce EN, et al. An assessment of urinary and breast milk iodine concentrations in lactating mothers from Gorgan, Iran, 2003. *Thyroid* 2005; 15(10): 1165-1168.
54. Ordoorkhani A, Pearce EN, Hedayati M, Mirmiran P, Salimi S, Azizi F, et al. Assessment of thyroid function and urinary and breast milk iodine concentrations in healthy newborns and their mothers in Tehran. *Clin Endocrinol* 2007; 67(2): 175-179.
55. Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple Factors Influencing the Incidence of Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(2): 86-93.
56. Golbahar J, Al-Khayyat H, Hassan B, Agab

- W, Hassan E, Darwish A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: a retrospective hospital based study from Bahrain. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2): 39-44.
57. Hashemipour M, Ghasemi M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Etiology of congenital hypothyroidism in Isfahan: Does it different? *Adv Biomed Res* 2014; 3: 21.
 58. Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(9): 1201-1209.
 59. Hashemipour M, Amini M, Talaie M, Kelishadi R, Hovespian S, Iranpour R, et al. Parental consanguinity among parents of neonates with congenital hypothyroidism in Isfahan. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2007; 13(3): 567-574.
 60. Kocova M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Tanaskoska M, Taseva E. Clinical Practice: Experience with newborn screening for congenital hypothyroidism in the Republic of Macedonia-a multiethnic country. *Eur J Pediatr* 2015; 174(4): 443-448.
 61. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child* 2006; 91(8): 680-685.
 62. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(2): 187-191.
 63. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrin* 2005; 153(6): 765-773.
 64. Rezaeian S, Moghimbeigi A, Esmailnasab N. Gender differences in risk factors of congenital hypothyroidism: an interaction hypothesis examination. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(2): e13946.
 65. Ahmad-Nia S, Delavar B, Eini-Zinab H, Kazemipour S, Mehryar A, Naghavi M. Caesarean section in the Islamic Republic of Iran: prevalence and some sociodemographic correlates. *East Mediterr Health J* 2009; 15(6): 1389-1398.
 66. Laluei A, Kashanizadeh N, Teymouri M. The Influence of Academic Educations on Choosing Preferable Delivery Method in Obstetrics Medical Team: Investigating their Viewpoints. *Iran J Med Edu* 2009; 9(1): 69-78 (Persian).
 67. McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6361-6363.
 68. Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Yazdi M, et al. Growth and specialized growth charts of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in isfahan, iran. *International Scholarly Research Notices (ISRN) Endocrinology*. 2013; 2013.
 69. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovef JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116(1): 33-37.