

میزان بروز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید در نوزادان متولد شده در استان کردستان

سیران نیلی: * کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، کارشناس بیماری‌های غیرواگیر، مرکز بهداشت استان کردستان
ناهید قطبی: استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

فصلنامه پایش

سال دهم شماره اول زمستان ۱۳۸۹ صص ۲۰-۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۳/۳

انشر الکترونیک پیش از انتشار- ۲۰ آبان ۱۳۸۹]

چکیده

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم عقب ماندگی ذهنی در نوزادان است که در صورت تشخیص و درمان به موقع عواقب آن قابل پیشگیری است.

در صورت وجود کم کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگان‌های مهم از جمله سیستم عصبی - مرکزی و اسکلتی ایجاد می‌شود. غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان یکی از برنامه‌های طب پیشگیری است.

این بررسی آنالیز داده‌های برنامه غربالگری مادرزادی تیروئید در استان کردستان به مدت ۲۹ ماه از ابتدای بهمن ۸۴ تا پایان خرداد ۸۷ است. داده ها هر سه ماه یک بار از کلیه مراکز نمونه‌گیری به سطوح بالاتر ارسال شده و در نهایت آنالیز صورت گرفت.

آنالیز داده‌های ۲۹ ماه بررسی نشان می‌دهد که از ۵۰۵۳۹ نفر غربالگری شده بر اساس نمونه تهیه شده، ۲۴۸۰۶ نفر دختر (۴۹/۱ درصد) و ۲۵۷۳۳ پسر (۵۰/۹ درصد) بوده‌اند. ۴۹۵۷۶ نوزاد (۹۸ درصد) دارای TSH زیر ۵ $\mu\text{u/L}$ بوده‌اند و ۷۷۷ نفر (۱/۵ درصد) دارای $5 < \text{TSH} < 9 \mu\text{u/L}$ (موارد مشکوک) ۱۷۵ نفر (۰/۵ درصد) نیز دارای $\text{TSH} > 10 \mu\text{u/L}$ بوده‌اند. تا پایان خرداد سال ۸۷، ۱۲۲ بیمار شناسایی شده‌اند که از این تعداد ۱۱۸ نفر (۹۷ درصد) قبل از ۲۸ روزگی و ۴ نفر (۳ درصد) در سن بیش از ۲۸ روزگی تحت درمان قرار گرفته‌اند. ارزش اخباری مثبت تست غربالگری مورد استفاده ۱۳/۳ است. تاکنون میزان بروز معادل ۱ مورد در ۴۱۴ تولد زنده در استان کردستان بدست آمده است. با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان نتیجه گرفت میزان کم کاری مادرزادی تیروئید در استان کردستان بالا است.

کلیدواژه‌ها: میزان بروز، کم کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری، نوزادان

* نویسنده پاسخگو: سنج، خیابان آبدیر، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، معاونت بهداشتی، گروه بیماری‌ها

تلفن: ۰۸۷۱-۳۲۹۱۱۰۰

E-mail: nele_sayran@yahoo.com

مقدمه

کم کاری مادرزادی تیروئید یکی از علل مهم عقب ماندگی ذهنی در نوزادان است [۱]. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید در اواسط دوران زندگی جنینی شروع به فعالیت کرده و تا زمان تولد ترم تکامل می‌یابد. در صورت وجود کم کاری تیروئید در جنین، اختلالاتی در ارگان‌های مهم از جمله سیستم عصبی - مرکزی و اسکلتی ایجاد می‌شود. اما اغلب نوزادان در بدو تولد کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند. اطلاعات علمی جدید نشان می‌دهند که حدود ۱/۳ تیروکسین (Thyroxine) (T4) مادری از طریق بند ناف به جنین انتقال یافته و از بروز علائم بالینی بارز بیماری در جنین جلوگیری می‌کند [۲].

تا قبل از شروع برنامه‌های غربالگری، تشخیص زود هنگام بیماری به دلیل کم و غیراختصاصی بودن علائم و نشانه‌های کم کاری مادرزادی تیروئید در روزهای اول زندگی معمولاً با تأخیر صورت می‌گرفت که این موضوع با از دست دادن ضریب هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه بوده است.

در حال حاضر تقریباً تمامی کشورهای صنعتی و بسیاری از کشورهای در حال توسعه جهان برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان را به طور نظام‌مند انجام می‌دهند [۳].

غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان یکی از برنامه‌های طب پیشگیری است که نسبت سود به هزینه در آن مثبت است. برآورد هزینه در برنامه‌های غربالگری مشابه یکدیگر و تقریباً بین ۰/۷۰ تا ۱/۶۰ دلار به ازای غربالگری هر نوزاد است. با در نظر گرفتن متوسط ۱/۲۵ دلار برای هر نوزاد و میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان برابر با ۱ در هر ۴۰۰۰ تولد، هزینه شناسایی هر نوزاد هیپوتیروئید ۵۰۰۰ دلار است. نسبت سود به هزینه در برخی مطالعات در کشورهای توسعه یافته از ۷ تا ۱۱ به ۱ متفاوت بوده است [۴] و در ایران نسبت ۱۵ به ۱ به دست آمده است [۵].

هدف از انجام این بررسی، تعیین میزان بروز بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید در استان کردستان بود.

مواد و روش کار

این بررسی حاصل تحلیل داده‌های برنامه غربالگری مادرزادی تیروئید در استان کردستان به مدت ۲۹ ماه از ابتدای بهمن ۸۴ لغایت پایان خرداد ۸۷ بود. در روزهای ۳-۵ بعد از تولد از کلیه نوزادان متولد شده به وسیله لانسست چند قطره خون از پاشنه

پا گرفته شده بر روی کاغذ فیلتر مخصوص و مورد تأیید وزارت بهداشت به نام S&S ۹۰۳ گسترده شد. نمونه‌های خون در کلیه مراکز روستایی سطح استان و مراکز منتخب شهری توسط افراد آموزش دیده که شامل کاردان بهداشتی ویا پزشکان مراکز است گرفته شده است. نمونه‌های خون تهیه شده دردمای اتاق خشک شده وبا پست پیشتاز به آزمایشگاه غربالگری استان ارسال شد. درآزمایشگاه، نمونه‌ها در دمای محدوده ۲۵-۲۰ درجه حفظ و دقیقاً قبل از انجام آزمایش پانچ شدند و جهت انجام آزمایش در چاهک قرار داده شده و باقیمانده کاغذ فیلتر درکیسه مخصوص در یخچال گذاشته شد. جهت اندازه گیری TSH (Thyroid stimulating hormone) از روش ایمونوآنزیماتیک (Assay Enzyme Linked Immunosorbent) (ELISA) استفاده شد. نهایتاً نتایج برحسب سن نوزاد قرائت و مقادیری که طبق جدول ذیل غیر طبیعی تلقی می‌شدند، تعیین گردید [۶].

نقطه برش آزمون اولیه TSH (بر کاغذ فیلتر)	
سن در هنگام نمونه گیری	مقادیر مثبت آزمون بر کاغذ فیلتر
۳-۷ روز تولد	مساوی و یا بیش از ۵ mu/L
۸ روز تا پنج ماهگی	مساوی و یا بیش از ۴ mu/L
بیش از پنج ماهگی	مساوی و یا بیش از ۳ mu/L

نوزادان با مقادیر TSH بالاتر از حد نصاب فراخوان شدند. این فرا خوان به صورت فوری و از طریق نمابر به مراکز بهداشت شهرستان‌ها اعلام شد. نوزاد مشکوک (با تست اولیه بیش از حد نصاب) در اسرع وقت به متخصص مشاور برنامه در شهرستان ارجاع شد. در صورتی که نوزاد فراخوان شده، در نمونه غربالگری TSH کمتر از ۵ mu/L داشت، طبیعی تلقی می‌شد، در صورتی که ۵ mu/L < TSH < ۹/۹ بود مشکوک به بیماری تلقی و در سن ۴ هفتگی نمونه ورییدی برای تعیین غلظت T4، T3 و T3RUP، T4، T3RUP و TSH گرفته می‌شد و پس از دریافت جواب آزمایش‌ها، در صورت بیمار بودن، درمان براساس دستورالعمل کشوری شروع می‌شد.

در صورتی که TSH بالاتر از ۲۰ mu/L بود، نمونه ورییدی برای تعیین T4، T3RUP و TSH گرفته شده و پس از اخذ نمونه، بلافاصله درمان با لووتیروکسین شروع می‌شد و بعد از دریافت

نوزاد (۳/۲ درصد) مبتلا به بیماری شناسایی شدند (منفی کاذب) که این افراد به علت زردی طول کشیده به عنوان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید شناسایی و تحت درمان قرار گرفته بودند (جدول شماره ۲).

بر اساس آزمایش غربالگری و آزمون سرمی به عنوان استاندارد طلایی، حساسیت و ویژگی تست مورد استفاده با توجه به نتایج غربالگری، به ترتیب ۹۷ و ۹۸ درصد و ارزش اخباری مثبت ۱۳/۳ درصد به دست آمده است. جهت جبران این مقدار پایین ارزش اخباری میزان و همچنین صرفه جویی در وقت و هزینه، پس از اعلام مواردی که $TSH < 9/9$ دارند، برای گرفتن نمونه دوم فیلتر پیپر، ارجاع می‌شوند که مقدمات انجام آن از ابتدای سال ۸۷ فراهم شده است.

تاکنون میزان بروزی معادل ۱ مورد در ۴۱۴ تولد زنده در استان به دست آمده است. لازم به ذکر است میزان‌های بروز به دست آمده به تفکیک شهرستان از ۱ مورد در ۲۰۲ تولد زنده در شهرستان سقز تا ۱ مورد در ۹۲۸ در شهرستان بانه متغیر بوده است که لزوم بررسی عوامل خطر بیماری را در نقاط مختلف استان دو چندان کرده است.

بحث و نتیجه گیری

میزان بروز در این بررسی از نتیجه تقسیم تعداد بیماران شناسایی شده (مثبت واقعی+منفی کاذب) بر تعداد کل نوزادان غربالگری شده به دست آمده است که این میزان ۱ مورد در ۴۱۴ تولد زنده است، با توجه به مطالعه دکتر کرمی زاده وامیر حکیمی که میزان بروزی معادل ۱ مورد در ۱۴۳۳ تولد زنده را عنوان کرده بودند [۹]، میزان بروز بالاتری را نشان داده است. مطالعه دیگری در هفت بیمارستان تهران (به مدت ۴۰ ماه) و یک بیمارستان عمومی و یک مرکز روستایی دماوند (به مدت ۱۲ ماه) انجام شد که در پوششی حدود ۸۸/۸ درصد از نوزادان متولد شده بروز ۱ مورد در ۹۱۴ به دست آمده است [۱۰]. تفاوت در میزان بروز این مطالعه‌ها با مطالعه حاضر، شاید به دلیل کوهستانی بودن منطقه و کمبود ید، تفاوت در روش نمونه گیری مورد استفاده در غربالگری (پاشنه پا و بند ناف)، تفاوت‌های نژادی - قومی یا ازدواج‌های فامیلی در این منطقه باشد. همانطور که در هر آزمون غربالگری با توجه به میزان حساسیت و ویژگی آزمون، تعدادی منفی و مثبت کاذب وجود دارد، در این آزمون نیز با توجه به حساسیت ۹۷٪ و ویژگی ۹۸٪ تعداد ۴

نتیجه آزمایشات وریدی در صورت اثبات کم کاری مادرزادی تیروئید، درمان بر اساس دستورالعمل کشوری ادامه می‌یافت و در صورت طبیعی بودن جواب آزمایشات وریدی، درمان قطع می‌شد. اگر سن نوزاد در زمان اولین نمونه گیری ۸ روز تا ۴ ماه و ۲۹ روزگی بود، TSH بالاتر از ۴ را جهت اخذ نمونه وریدی برای تعیین غلظت T4، T3RUP و TSH ارجاع و پس از دریافت نتایج بر اساس دستورالعمل اقدام می‌شد.

تشخیص قطعی بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید از طریق اندازه گیری غلظت‌های سرمی TSH و T4 و T3RUP انجام می‌شد. بر اساس پروتکل کشوری در دوران نوزادی (هفته ۴-۱)، مقادیر T4 و TSH به ترتیب کمتر از $6/5 \mu g/dl$ و بیشتر از $10 mU/L$ نشان دهنده ابتلا به بیماری کم کاری تیروئید است [۸].

یافته‌ها

تحلیل داده‌های ۲۹ ماه بررسی نشان می‌دهد که از ۵۰۵۲۸ نوزاد غربالگری شده، ۲۴۸۰۶ نفر دختر (۴۹/۱ درصد) و ۲۵۷۳۳ پسر (۵۰/۹ درصد) بوده‌اند. ۷۱/۸ درصد از نمونه‌ها در ۳-۵ روزگی و ۲۶/۷ درصد در ۶-۲۱ روزگی گرفته شده بودند و تنها ۱/۵ درصد بعد از ۲۲ روزگی اخذ شده بود. ۴۹۵۸۷ نوزاد دارای TSH زیر ۵ بوده و ۷۷۷ نفر (۱/۵ درصد) دارای $TSH < 9/9$ (موارد مشکوک) و ۱۷۵ نفر (۰/۵ درصد) نیز دارای $TSH > 10$ بودند. کلیه نوزادان مشکوک و مثبت پی‌گیری شده و به مرکز محوری برنامه ارجاع شدند که از این تعداد ۱۱۸ نفر قبل از ۲۸ روزگی، ۲ نفر در ۴۰-۲۸ روزگی و تنها دو مورد در سن بالاتر از ۴۱ روز تحت درمان قرار گرفتند (جدول شماره ۱). درمان و مراقبت بیماران، تحت نظر متخصص شاغل در مرکز محوری شهرستان و بر اساس دستورالعمل انجام می‌شد. طبق گزارش مراکز محوری برنامه، روال درمانی کلیه بیماران به خوبی صورت گرفته و همگی از نظر رشد و تکامل در حد نرمال برای سن و جنس بوده‌اند و والدین همکاری مناسبی را جهت درمان کودکانشان داشته‌اند.

بر اساس آمار سازمان ثبت احوال استان، تعداد ۵۲۱۰۲ شناسنامه جهت موالید طی ۲۹ ماه مورد بررسی صادر شده بود که با محاسبه ۵۰۵۳۹ نوزاد غربالگری شده، پوشش برنامه ۹۷ درصد به دست آمد. از میان ۹۵۲ نوزادی که TSH بالاتر از ۵ داشتند، ۱۱۸ مورد (۹۶/۸ درصد) واقعاً بیمار بودند (مثبت واقعی) و در میان کلیه نوزادان غربالگری شده که نتیجه فیلتر پیپر منفی داشتند، تنها ۴

بیماری به جای می‌گذارد، لازم است پزشکان طی معاینات، علائم بالینی را جدی گرفته تا در صورت بیمار بودن، هر چه سریع‌تر به درمان این بیماران منجر شود.

نفر که در آزمون غربالگری به عنوان منفی کاذب بودند، در جریان مراقبت‌های دوران نوزادی و با توجه به علائم بالینی، توسط متخصصان اطفال شناسایی شدند. با عنایت به عوارض جدی که این

جدول شماره ۱- نتایج غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در استان کردستان

نوزادان غربالگری شده	تعداد	درصد
جنسیت		
دختر	۲۴۸۰۶	۴۹/۱
پسر	۲۵۷۳۳	۵۰/۹
سن در زمان گرفتن نمونه (بر حسب روز)		
۳-۵	۳۶۳۳۱	۷۱/۸
۶-۲۱	۱۳۴۶۸	۲۶/۷
۲۲ و بیشتر	۷۴۰	۱/۵
مقادیر TSH (mu/L)		
>۵	۴۹۵۸۷	۹۸
۵-۹ و ۹	۷۷۷	۱/۵
۱۰ و بیشتر	۱۷۵	۰/۵
جمع	۵۰۵۳۹	۹۷

جدول شماره ۳- نتایج غربالگری نوزادان متولد شده در استان کردستان بر اساس استاندارد طلایی (آزمایشات سرمی)

استاندارد طلایی			
آزمایش غربالگری	بیمار	سالم	جمع
مثبت	۱۱۸	۸۳۴	۹۵۲
منفی	۴	۴۹۵۸۳	۴۹۵۸۷
جمع	۱۲۲	۵۰۴۱۷	۵۰۵۳۹

طور کلی میزان فراخوان ۰/۱-۰/۳ درصد با نمونه گیری از پاشنه پا در مقایسه با ۰/۱۶-۰/۵ درصد با نمونه گیری از بندناف است. میزان فراخوان ۱-۳ درصد در هر برنامه غربالگری قابل قبول است که در بررسی انجام شده ۱/۷۸ بوده است.

میزان بروز کم کاری مادرزادی تیروئید در استان کردستان بسیار بالا است و چون تشخیص زود هنگام بیماری به دلیل غیراختصاصی بودن علائم و نشانه‌های بیماری در روزهای اول زندگی مقدور نیست، منجر به عقب ماندگی ذهنی و جسمی کودکان می‌شود. لذا بر انجام برنامه غربالگری و پی‌گیری سریع بیماران شناسایی شده تأکید می‌شود. به نظر می‌رسد میزان بروز بالا در استان کردستان تحت تأثیر علل متفاوتی از جمله وضعیت اقلیمی و جغرافیایی منطقه داشته باشند.

از مشکلات عمده در جریان اجرای برنامه، عدم بررسی آزمایشات سرمی در آزمایشگاه‌های برخی شهرستان‌ها جهت نوزادان فراخوان شده است که والدین را مجبور می‌کند نوزادان را به مرکز استان یا شهرستان‌های مجاور منتقل نمایند. امید است با راه اندازی آزمایشگاه متمرکز، از شهرستان محل اقامت نوزاد نمونه‌های خون اخذ و با رعایت زنجیره سرما به آزمایشگاه مرجع استان منتقل گردد.

از دیگر مشکلات اجرایی، عدم انجام به موقع آزمایش غربالگری در سنین ۳-۵ روزگی نوزاد است که مهم‌ترین علت آن عدم مراجعه والدین به دلیل نداشتن اطلاع کافی از انجام به موقع آزمایش است و لزوم اطلاع رسانی مناسب را در زنان باردار، دو چندان می‌کند.

سهم نویسندگان

سیران نیلی: طراحی طرحنامه، جمع‌آوری و ورود داده‌ها به رایانه، تحلیل داده‌ها، تهیه و تدوین مقاله
ناهید قطبی: تهیه و تدوین مقاله

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است از مساعدت‌ها و همکاری اعضای محترم هسته‌های علمی برنامه، مدیران و کارشناسان محترم و همچنین کارکنان متعهد آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده پزشکی که در پیشبرد مطلوب این برنامه فعالیت نموده‌اند تشکر و قدردانی به عمل آید.

شروع درمان از ابتدای شروع برنامه تاکنون ۱۱۸ مورد (۹۷ درصد) قبل از ۲۸ روزگی صورت گرفته است. در نتیجه شاخص درمان قبل از ۲۸ روزگی، در مقایسه با میانگین کشوری (حدود ۸۷/۱ درصد) میزان بالاتری را نشان می‌دهد و میانه شروع درمان در یونان و بریتانیا (که غربالگری بطور سیستمیک و با روش نمونه گیری از پاشنه پا در حال اجراست) به ترتیب ۲۸ و ۱۷ روز بوده است و در مطالعات پایلوت در ترکیه با نمونه گیری از پاشنه پا میانه شروع درمان ۲۳ روز گزارش شده است [۹] که با مطالعه ما همخوانی دارد.

حدود ۷۲ درصد از نمونه‌ها در فاصله ۳ تا ۵ روز بعد از تولد اخذ شده‌اند که در مقایسه با ۶۸/۲ درصد میانگین کشوری، در حد بالاتری است. با این حال ارتقای این شاخص یکی از اهداف مهم اجرایی است.

این بررسی، نشان دهنده این است که فقط از ۱/۵۱ درصد از موارد در مقایسه با ۴/۵ درصد میانگین کشوری در ۲۲ روزگی و بیشتر نمونه گیری انجام شده است و ۹۸/۵ درصد از نمونه‌ها در سن کمتر از ۲۱ روز تولد نوزادان اخذ شده است، در حالی که مطالعه پایلوت در منطقه West Bank نشان می‌دهد فقط ۹۳ درصد از نوزادان در عرض ۲۱ روز پس از تولد مورد غربالگری قرار گرفتند [۱۱]. در حال حاضر پوشش غربالگری در استان به بیش از ۹۷ درصد در مقایسه با ۹۰ درصد کشوری رسیده است. یکی از مهم‌ترین شاخص‌های بررسی موفقیت در اجرای برنامه غربالگری، پوشش دهی کامل برنامه است. این به آن معناست که از تمامی نوزادان زنده به دنیا آمده باید نمونه گیری به عمل آید. در بررسی حاضر به علل مختلف از جمله مراجعه نوزادان متولد شده روستاهای تحت پوشش به شهرستان‌های همجوار پوشش به ۱۰۰ درصد نرسیده است که لازم است هماهنگی‌های لازم در این زمینه به عمل آید. شایع‌ترین روش نمونه گیری در اکثر مناطق جهان نمونه گیری از پاشنه پا است. نمونه گیری از بند ناف نیز در برخی مناطق جهان مورد استفاده قرار گرفته است. نمونه گیری از پاشنه پا این امکان را می‌دهد که سایر بیماری‌ها نظیر فنیل کتونوری و G6PD نیز مورد بررسی قرار گیرد. در حالی که این امکان در مورد نمونه گیری از بند ناف وجود ندارد. از طرفی نمونه گیری از پاشنه پا در روز ۳-۸ زندگی از فراخوان غیرضروری، موارد با هیپرتیروتروپینمی فیزیولوژیک جلوگیری می‌کند، در صورتی که نمونه گیری از بند ناف با تعداد زیادی از هیپرتیروتروپینمی فیزیولوژیک همراه است. به

منابع

1. Buyukgebiz A. Congenital hypothyroidism: clinical aspects and late consequences. *Pediatric Endocrinology Review* 2003; 1: 185-90
2. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 1997; 105: 19-23
3. Delavari AR, Yarahmadi Sh, Mahdavi Hazaveh AR, Noroozinezhad A, Dini M. Guidline of neonatal hypothyroidy. Disease Control Center, 2004 [Persian]
4. Laberge C. Cost-benefit evaluation of neonatal thyroid screening: the Quebec experience 1973-1982. In: Dussault JH, editor. *Congenital Hypothyroidism*. 1st Edition, Dekker: New York, 1983: 209-16
5. Delavari AR, Yarahmadi Sh, Birjandi R, Mahdavi AR, Norouzi Nejad A, Dini M. Cost-Benefit analysis of the neonatal screening program implementation for congenital hypothyroidism in Iran. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006; 4: 84-87 [Persian]
6. Delavari AR, Yarahmadi Sh, Yazdani Z. Laboratory protocol of neonatal thyroid screening. Disease Control Center, 2004 [Persian]
7. Delavari AR, Yarahmadi Sh, Mahdavi Hazaveh AR, Noroozinezhad A, Dini M. Physicion and neonatal hypothyroidy. Disease Control Center, 2004 [Persian]
8. Karamizadeh Z, Amirhakimi Gh. Incidence of congenital hypothyroidism in Fars Province, Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences* 1992; 17: 78-80 [Persian]
9. Ordookhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. An interim report of the pilot study of screening for congenital hypothyroidism in Tehran and Damavand using cord blood spot samples. *European Journal of Pediatric* 2003; 162: 202-3
10. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Hormone Research* 1992; 38: 230-5
11. Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. *Hormone Research* 1998; 50: 151-4