

## فراوانی بیش‌درمانی و کم‌درمانی در کودکان مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی استان قم

جواد شاپوری<sup>۱</sup>، مرضیه آقایی<sup>۲\*</sup>، اکرم حیدری<sup>۳</sup>، سمانه حقیقی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** کم‌کاری مادرزادی تیروئید یکی از مهم‌ترین علل عقب‌ماندگی ذهنی قابل‌پیشگیری کودکان در دنیا می‌باشد. تعداد اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی نیز به‌عنوان یکی از علل مهم اختلالات تکامل عصبی شناختی در بیماران با هایپوتیروئیدی مادرزادی، در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی بیش‌درمانی یا کم‌درمانی و میزان داروی دریافتی مربوطه در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی شهر قم انجام شد.

**روش بررسی:** در یک مطالعه متکی بر داده‌های موجود (Routine Data Base Study) در درمانگاه میره‌ای شهر قم، تعداد ۲۰۱ پرونده و ۸۲۳ آزمایش تست‌های تیروئیدی طی سالهای ۱۳۹۰-۱۳۸۶ استخراج شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی مستقل و کای‌مربع تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** از ۲۰۱ بیمار مورد بررسی که اطلاعات پرونده کامل داشتند به ترتیب ۱۷۳ بیمار (۸۶/۰۷٪) و ۶۹ بیمار (۳۴/۳٪)، حداقل یک اپیزود بیش‌درمانی و کم‌درمانی داشتند. در ۱۵۱ بیمار (۸۷/۲٪) و ۳۰ بیمار (۴۳٪) به ترتیب حداقل یک اپیزود بیش‌درمانی و کم‌درمانی، قبل از ۶ ماهگی گزارش شد. میانگین وزن و مقدار T4 اولیه بیماران مبتلا به کم‌درمانی، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. در دو گروه بیش‌درمانی و کم‌درمانی، بین دو جنس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. ۴۴۹ (۸۳٪) مورد از ۵۳۸ اپیزود بیش‌درمانی، در بیمارانی بود که دوز درمانی کمتر از دوز توصیه‌شده دریافت کرده بودند.

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج این مطالعه، شیوع بیش‌درمانی و کم‌درمانی در ۶ ماه اول درمان شایع‌تر بوده و بیشترین شیوع بیش‌درمانی در دوز درمانی پایین‌تر از میزان توصیه‌شده اتفاق می‌افتد. همچنین میزان وزن و T4 اولیه بیماران مبتلا به کم‌درمانی می‌تواند راهنمایی برای تنظیم دوز دارو در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی باشد.

**کلید واژه‌ها:** هایپوتیروئیدی؛ هایپوتیروئیدی مادرزادی؛ درمان.

<sup>۱</sup>استادیار غدد درون‌ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان حضرت معصومه (س)، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۲</sup>کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، بخش اورژانس، بیمارستان حضرت معصومه (س)، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۳</sup>دانشیار پزشکی اجتماعی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۴</sup>دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

**مرضیه آقایی**، بخش اورژانس، بیمارستان حضرت معصومه (س)، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:  
marzieh.aghaei@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۲

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Shapouri J, Aghae M, Heidari A, Haghghi S. Frequency of overtreatment and undertreatment in children with congenital hypothyroidism in Qom Province, Iran. Qom Univ Med Sci J 2014;8(5):34-39. [Full Text in Persian]

## مقدمه

کم‌کاری مادرزادی تیروئید (Congenital Hypothyroidism, CH)، یکی از مهم‌ترین علل عقب‌ماندگی ذهنی قابل‌پیشگیری کودکان در دنیا است که به‌طور متوسط ۱ در هر ۳۵۰۰ تا ۴۵۰۰ تولد زنده در جهان رخ می‌دهد (۲،۱). در ایران بروز این اختلال حدود ۱ در ۴۰۰ تا ۱ در ۹۰۰ تولد زنده گزارش شده که بسیار بالاتر از میانگین جهانی است (۴،۳). در بین استان‌های کشور از جمله قم و سیستان بلوچستان نیز میزان بروز این بیماری بالا بوده است. شیوع هایپوتیروئیدی مادرزادی در قم، ۵ - ۳ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱).

در صورت عدم پیشگیری از هایپوتیروئیدی مادرزادی و عوارض ناشی از درمان نامناسب آن در کشور، هرساله تعدادی از نوزادان دچار درجاتی از کاهش ضریب هوش و اختلالات رشد خواهند شد. مروری بر اثرات ناخوشایند این عوارض به همراه بار مالی سنگین که ارائه خدمات و مراقبت از این کودکان بر اقتصاد جامعه تحمیل می‌کند، نیاز شدید به بررسی و آغاز تدابیر پیشگیرانه برای این عارضه مادرزادی را روشن ساخته است (۱).

کودکانی که غلظت  $T_4$  سرم آنها زیر ۱۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر است، به‌خصوص اگر همراه با غلظت TSH بیش از ۱۰ میلی‌یونیت بر لیتر در طول سال اول زندگی باشد، بهره‌هوشی کمتری نسبت به آنهایی خواهند داشت که غلظت  $T_4$  آنها بالای ۱۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر بوده است (۶،۵). به‌علاوه، سطح بالای غلظت  $T_4$  که برای مدتی ادامه داشته، به‌خصوص در دوز بالای ۱۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر ممکن است اثرات منفی روی تکامل مغز و رفتار داشته باشد (۷)، که خود منجر به اختلالات رفتاری (۸) و کم‌توجهی (۹) در نتیجه منجر به کرانیوسینوستوزیس زودرس می‌شود (۱۰). مطالعات جدید حاکی از آن است که نه تنها میزان بالا و مداوم  $T_4$ ؛ بلکه حتی تعداد دوره‌های بیش‌درمانی (سطح TSH کمتر از ۰/۵ میلی‌یونیت بر لیتر،  $T_4 < 16$  میکروگرم بر دسی‌لیتر) نیز ممکن است عواقبی در پی داشته باشد (۱۱، ۱۲). Simoneau در مطالعه خود عنوان نمود تعداد دفعاتی که در طی درمان پلاسما،  $TSH < 6$  میلی‌یونیت بر لیتر بوده، به‌طور مستقیم با اضطراب و عدم توجه همراه است، درحالی‌که در تعداد دفعات  $TSH > 0/8$  میلی‌یونیت بر لیتر، با توانایی کلامی پایین کودک ارتباط دارد (۱۱).

دوره‌های بیش‌درمانی می‌تواند عامل خطری در کاهش سطح توجه کودکان محسوب شود، اما دوز لووتیروکسین بی‌تأثیر است (۱۲). اپیزودهای درمان ناکافی ( $TSH < 5$  میلی‌یونیت بر لیتر) که ۴ بار یا بیشتر تکرار شود بعد از سن ۶ ماهگی، از مهم‌ترین متغیرهای مؤثر در پیش‌بینی تأخیر در یادگیری در سنین مدرسه می‌باشد (۱۳). بنابراین، به‌نظر می‌رسد بررسی فراوانی بیش‌درمانی و کم‌درمانی با دوزهای فعلی به‌کار برده‌شده در کودکان مورد بررسی مبتلا به هایپوتیروئیدی (با توجه به شیوع بالای هایپوتیروئیدی مادرزادی در قم) دارای اهمیت ویژه‌ای است؛ چراکه در صورت بالا بودن تعداد دوره‌های بیش‌درمانی و کم‌درمانی و با توجه به اهمیت این موضوع، باید در پی تعدیل هرچه بیشتر دوزها و کنترل هرچه بیشتر عوامل مؤثر بر دوز لووتیروکسین بود. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی بیش‌درمانی ( $TSH > 0/5$  میلی‌یونیت بر لیتر) و کم‌درمانی با ( $TSH < 5$  میلی‌یونیت بر لیتر) در کودکان مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی ثبت‌شده در قم انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه متکی بر داده‌های موجود (Routine Data Base Study)، پرونده تمامی بیماران شناخته‌شده هایپوتیروئیدی مادرزادی از سال ۱۳۹۰-۱۳۸۶ در درمانگاه میره‌ای به‌صورت سرشماری مورد بررسی قرار گرفت. تعداد ۲۰۱ پرونده و ۸۲۳ آزمایش تست‌های تیروئیدی استخراج شد (از ۸۲۳ آزمایش، ۱۵۰ آزمایش طبیعی و ۶۷۳ آزمایش دارای بیش‌درمانی و یا کم‌درمانی بود). پرونده‌های ناقص از مطالعه حذف گردید. بیش‌درمانی به‌صورت  $TSH > 0/5$  میلی‌یونیت در لیتر و کم‌درمانی به‌صورت  $TSH < 5$  میلی‌یونیت در لیتر تعریف شد (۱۲). اطلاعات دموگرافیک مانند سن، جنس، وزن بیماران و نتایج آزمایشهای تیروئید بیماران که دوره پیگیری را انجام داده بودند از پرونده‌های موجود استخراج شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری تی‌تست و کای‌مربع تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه از ۲۰۱ بیمار با پرونده کامل، ۱۸ کودک هیچ‌یک از بیش‌درمانی یا کم‌درمانی نداشتند. همچنین ۱۷۳ و ۶۹ بیمار به ترتیب حداقل یک دوره بیش‌درمانی و کم‌درمانی را گذرانده بودند که در کل ۱۸۳ پرونده و ۶۷۳ آزمایش بررسی شد. تعداد ۵۵ بیمار در دوره پیگیری خود، هر دو نوع عارضه بیش‌درمانی و کم‌درمانی را تجربه کرده بودند و ۱۱۴ بیمار فقط بیش‌درمانی و ۱۰ بیمار نیز کم‌درمانی داشتند. در ۱۵۱ (۸۷/۲٪) و ۳۰ کودک بیمار (۴۷٪) به ترتیب حداقل یکی از اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی، قبل از ۶ ماهگی بود. در ۱۶۲ (۹۳/۶٪) و ۴۹ (۷۱٪) کودک نیز به ترتیب حداقل یکی از اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی قبل از ۱۲ ماهگی و در ۱۷۱ (۹۸/۸٪) و

۶۱ (۸۸/۴٪) کودک به ترتیب حداقل یکی از اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی، قبل از ۲۴ ماهگی اتفاق افتاده بود. از ۶۷۳ آزمایش مورد مطالعه، در ۵۳۸ (۸۰٪) اپیزود، بیش‌درمانی دیده شد که ۴۴۹ مورد (۸۳/۵٪) زمانی بود که کودکان تحت درمان با دوز کمتر از میزان توصیه‌شده قرار داشتند و فقط ۱۲ مورد (۲/۲٪) در زمانی رخ داده بود که بیمار تحت درمان با دوز بیش از میزان توصیه‌شده قرار داشت. همچنین از ۱۳۵ اپیزود کم‌درمانی، ۹۸ مورد (۷۲/۶٪) در زمانی اتفاق افتاده بود که بیمار تحت درمان با دوز کمتر از میزان توصیه‌شده قرار داشت و فقط ۳ مورد (۲/۲٪) در زمانی بود که بیمار تحت درمان با دوز بیش از حد معمول قرار داشت. ۲۵ مورد (۱۸/۵٪) نیز زمانی رخ داد که دارو به نادرستی استفاده شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع دوز درمانی بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی ثبت‌شده در استان قم از سال ۱۳۸۶، در دو گروه بیش‌درمانی و کم‌درمانی\*

بیماران	دوز کمتر از میزان توصیه‌شده	دوز توصیه‌شده	دوز بیشتر از میزان توصیه‌شده	دوز فراموش شده	کل
بیش‌درمانی	تعداد	۴۴۹	۷۷	۱۲	۵۳۸
	درصد در بین گروه	۸۳/۵	۱۴/۳	۲/۲	۱۰۰
کم‌درمانی	تعداد	۹۸	۹	۳	۱۳۵
	درصد در بین گروه	۷۲/۶	۶/۷	۲/۲	۱۰۰
کل	تعداد	۵۴۷	۸۶	۱۵	۶۴۸
	درصد در بین گروه	۸۱/۳	۱۲/۸	۲/۲	۱۰۰

\*تعداد آزمایشها با بیش‌درمانی یا کم‌درمانی یا هر دو ملاک محاسبه شده است.

آزمون تی مستقل میانگین وزن و مقدار T4 اولیه کودکان مبتلا به کم‌درمانی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (جدول شماره ۲).

در این بررسی اختلاف معنی‌داری از نظر ابتلا به بیش‌درمانی و کم‌درمانی با جنس و مقدار TSH اولیه مشاهده نشد. اما براساس

جدول شماره ۲: ویژگی‌های دموگرافیک، T4 و TSH جمعیت مورد مطالعه (انحراف معیار ± میانگین)\*

متغیر	pvalue	
	کم‌درمانی (n=۱۳۵)	بیش‌درمانی (n=۵۳۸)
سن (ماه)	۱۴/۰۴±۱۰/۲۷	۶/۹۵±۶/۳۳
وزن (کیلوگرم)	۹/۲۰±۳/۱۵	۷/۲۱±۲/۵۳
جنس (دختر٪)	٪۴/۲	٪۴۵/۵
T4 اولیه (میکروگرم بر دسی لیتر)	۷/۰۷±۳/۳۶	۶/۰۲±۳/۲۹
TSH اولیه (میلی‌یونیت بر لیتر)	۳۶/۸۵±۲۶/۶۷	۳۸/۲۷±۲۶/۷۵

\*تعداد آزمایشهای با بیش‌درمانی یا کم‌درمانی یا هر دو ملاک محاسبه شده است.

\*\* داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.

## بحث

در مطالعه حاضر که بر روی پرونده ۲۰۱ کودک مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید انجام شد، تنها ۱۸ بیمار، اپیزودی از بیش‌درمانی یا کم‌درمانی نداشتند. همچنین ۱۷۳ و ۶۹ کودک بیمار به ترتیب حداقل یک دوره بیش‌درمانی و کم‌درمانی را گذرانده بودند. بنابراین، شیوع حداقل یک دوره بیش‌درمانی و کم‌درمانی، بالا گزارش شد که براساس نتایج حاضر، شیوع بیش‌درمانی بیش از دو برابر کم‌درمانی محاسبه گردید. در یک مطالعه دیگر، طی سال اول درمان در ۲۸٪ کودکان اپیزود، کم‌درمانی اتفاق افتاده بود (۱۴). همچنین در مطالعه Brown از ۵۹ کودک مبتلا به هایپوتیروئیدیسم مادرزادی که با دوز روزانه ۹/۸ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تحت درمان قرار داشتند، ۶۵٪ بیماران دچار بیش‌درمانی شده بودند (۱۵). لذا به نظر می‌رسد شیوع یک دوره بیش‌درمانی و کم‌درمانی در شهر قم به‌عنوان نمونه‌ای از جامعه ایرانی، بالاتر از سایر تحقیقات انجام‌شده باشد. علت این اختلاف را در جامعه مورد مطالعه با سایر تحقیقات می‌توان در تفاوت‌های نژادی و مسایل اقلیمی افراد دانست (۳).

در مطالعه حاضر، ۱۵۱ (۸۷/۲٪) و ۳۰ (۴۷٪) کودک بیمار، به ترتیب حداقل یکی از اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی را قبل از ۶ ماهگی داشتند، در ۱۶۲ (۹۳/۶٪) و ۴۹ (۷۱٪) کودک نیز به ترتیب حداقل یکی از اپیزودهای بیش‌درمانی و کم‌درمانی قبل از ۱۲ ماهگی بود. مطالعات نشان داده‌اند تعداد اپیزودهای بیش‌درمانی در ۶ ماه اول درمان با کاهش توجه مبتلایان در آینده ارتباط دارد (۱۲). در ۱۶/۹٪ از کودکان، ۳ اپیزود بیش‌درمانی؛ در ۱۰/۹٪، ۴ اپیزود بیش‌درمانی و در ۳/۹٪، ۵ اپیزود بیش‌درمانی در طول ۶ ماه اول اتفاق افتاده بود. این درحالی است که اگر سطح بالای غلظت  $T4 < 16$  میکروگرم بر دسی‌لیتر برای مدتی ادامه داشته باشد می‌تواند بر روی تکامل مغز و رفتار، تأثیرات منفی بگذارد (۱۰). لذا نه تنها میزان بالا و مداوم  $T4$ ؛ بلکه حتی تعداد دوره‌های بیش‌درمانی نیز ممکن است عواقبی در پی داشته باشد. همچنین تعداد دفعات  $TSH > 0.8$  میلی‌یونیت بر لیتر نیز با مهارت کلامی پایین در کودک ارتباط دارد (۱۱). در مطالعه حاضر اپیزودهای بیش‌درمانی در ۸۳/۵٪ بیماران تحت درمان با دوز کمتر از حد معمول اتفاق افتاد (جدول شماره ۱).

در مطالعه Vaidyanathan نیز بیش‌درمانی با دوز کمتر از معمول، ۳۷٪ یافت شد و ۷۵ مورد بیش‌درمانی با دوزهای بیشتر از معمول اتفاق افتاده بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت (۱۶). در یک مطالعه دیگر توسط Campos بر روی ۵۸ کودک مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید مشخص گردید در یک دوره پیگیری ۵۹ ماهه، ۸ کودک با نصف دوز معمول درمانی نیز دچار بیش‌درمانی شده‌اند (۱۷). اگرچه Brown در مطالعه خود نشان داد بین میزان  $TSH$  و  $T4$  اولیه در کودکان مبتلا، با میزان بیش‌درمانی شدن آنها در دوز درمانی پیشنهادشده، ارتباطی وجود ندارد (۱۵). فاکتورهای مؤثر بر روی متفاوت بودن پاسخ به داروها، بسیار پیچیده و به‌طور معمول با هم مرتبط هستند، همچنین داروها و مواد غذایی زیادی موجود است که با لووتیروکسین تداخل داشته و باید به آنها دقت شود. از طرفی، فاکتورهایی نیز وجود دارد که خود باعث می‌گردد تنظیم دوز دارو سخت‌تر شود. ژنتیک، عوامل محیطی و فرهنگ استفاده بی‌مورد از دارو، خوددرمانی و کم‌بودن اطلاعات جامعه نسبت به عوارض خوددرمانی نیز جزئی از این عوامل است (۱۸). مطالعات بر روی دوقلوها و گروه‌های خونی نشان داده است ژنتیک اصلی‌ترین مشخصه بیولوژیکی بوده که بر روی پاسخ به دارو می‌تواند مؤثر باشد (۱۹). در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری از نظر ابتلا به بیش‌درمانی و کم‌درمانی با جنس و مقدار  $TSH$  اولیه مشاهده نشد. همچنین میانگین سنی، وزن و مقدار  $T4$  اولیه بیماران مبتلا به کم‌درمانی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. در مطالعه Wong بر روی ۱۴۰ نوزاد با هدف "بررسی عوامل پایین‌آورنده  $TSH$  در شیرخواران هیپوتیروئید مادرزادی"، عوامل مؤثر بر پایین آمدن  $TSH$ ، اتیولوژی هیپوتیروئیدیسم و غلظت  $T4$ ، بالا گزارش شد که نشان می‌دهد در این مطالعه مقدار  $T4$  اولیه در مبتلایان به کم‌درمانی مؤثر بوده است (۲۰). در مطالعه حاضر نیز بین بیش‌درمانی و کم‌درمانی با دوز دارو ارتباطی یافت نشد. همچنین Bongers در مطالعه خود نشان داد غلظت ثابت  $T4$ ، ارتباطی با میزان لووتیروکسین تجویز شده ندارد (۲۱).

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد شیوع بیش‌درمانی و کم‌درمانی در ۶ ماه

با این حال مطالعات بیشتر جهت بررسی عوامل مؤثر بر پاسخ متفاوت به درمان در افراد مختلف پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله از تمامی بیماران و والدین محترم آنها کمال تشکر را دارند. همچنین از زحمات و راهنمایی‌های ارزشمند جناب آقای دکتر ابوالفضل محمدبیگی استادیار اپیدمیولوژی دانشگاه در تهیه مقاله سپاسگذاری می‌نماییم.

اول درمان شایع‌تر بوده و بیشترین شیوع بیش‌درمانی در دوز درمانی پایین اتفاق می‌افتد. همچنین نظر به اینکه میزان وزن و T4 اولیه کودکان مبتلا به کم‌درمانی بالاتر از میزان آن در کودکان بیش‌درمانی بوده است، بنابراین، می‌توان آن را به‌عنوان راهنمایی برای تنظیم و شروع دوز دارودرمانی در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی مادرزادی توصیه نمود. همچنین از آنجا که ژنتیک به‌عنوان اصلی‌ترین مشخصه بیولوژیکی شناخته شده که بر روی پاسخ به دارو نیز مؤثر است، لذا در ۸۳٪ از موارد، بیش‌درمانی با دوزی کمتر از حد معمول رخ می‌دهد. بنابراین، تنظیم دوز دارو در بیماران توجه ویژه‌ای را می‌طلبد.

### References:

- Osooli M, Haghdoost AA, Yarahmadi SH, Foruzanfar MH, Dini M, Holakouie Naieni K. Spatial distribution of congenital hypothyroidism in Iran using geographic information system. *Iran J Epidemiol* 2009;5(1):1-8. [Full Text in Persian]
- Beardsal K, Ogilvy-Stuart AL. Congenital hypothyroidism. *Curr Pdiatr* 2004;14(5):422-9.
- Ordookhani A, Mirmirani P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pdiatr Endocrinol Metab* 2004 Aug; 17(9):1201-9.
- Hashempour M, Amini M, Iranpour R, Sadri GH, Javadi N, Haghighi S, et al. Prevalence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran; Result of a survey on 20000 neonates. *Horm Res* 2004;62(2):79-83.
- Heyerdah L, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxin treatment. *J Pdiatr* 1991;118(6):850-7.
- Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pdiatr* 1984;104(4):539-44.
- Weichsel ME Jr. Thyroid hormone replacement therapy in the perinatal period: Neurologic considerations. *J Pdiatr* 1978;92(6):1035-8.
- Rovet JF, Eherlic RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone levels on treatment in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pdiatr* 1989;114(1):63-8.
- Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pdiatr Endocrin Metab* 1996;9(1):63-6.
- Lafranchi S, Kirkland J, Hopping A. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism. Uptodate. Sun Jan 31. 2009. Available From: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-congenital-hypothyroidism>. Accessed December 10, 2014.
- Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pdiatr* 2004 Jun; 144(6):747-52.
- Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, DulínLñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010;74(2):114-20.
- Rose SR, Brown RS, Foely T, et al. Uptodate of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290-303.

14. Raza J, Hindmarsh P, Brook CG. Factors involved in the rate of fall of thyroid stimulating hormone in treated hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1997 Dec; 77(6):526-7.
15. Brown JJ, Datta V, Sutton AJ, Swift PG. Suppression of TSH in congenital hypothyroidism is significantly related to serum levels and dosage of thyroxine. *Horm Res* 2003;59(2):85-90.
16. Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12µg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(9-10):849-52.
17. Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* 1995 Oct; 34(10):514-20.
18. Stou BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2010:633-9.
19. Bakker B, Bikker H, Vulmsa T. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3708-12.
20. Ng SM, Wong SC, Isherwood DM, Smith CS, Didi M. Multivariate analysis on factors affecting suppression of thyroid-stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2004;62(5):245-51.
21. Bongers-Schokking JJ, de Ridder MA, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SM. Experience in treating congenital hypothyroidism: Implications regarding free thyroxine and thyrotropin steady-state concentrations during optimal levothyroxine treatment. *Thyroid* 2013 Feb; 23(2):160-5.