

# SÀNG LỌC SUY GIÁP BẨM SINH, THIẾU MEN G6PD VÀ TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

*BS. Phạm Nghiêm Minh và cs  
Phòng Di truyền - Bv Từ Dũ*

## TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Chương trình sàng lọc sơ sinh nhằm mục đích phát hiện sớm, tham vấn và điều trị kịp thời các bệnh lý nội tiết, chuyển hóa và rối loạn di truyền, tránh để lại các hậu quả nặng nề về phát triển thể chất, tâm thần và góp phần nâng cao chất lượng dân số.

**Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ hiện mắc thiếu men G6PD, SGBS và TSTTBS.

**Phương pháp:** Các bé sơ sinh trên 36 giờ tuổi được các NHS tại các khoa lấy máu nhỏ lên 2 vòng tròn giấy thấm chuẩn S&S903. Mỗi bé được thực hiện 3 xét nghiệm: TSH (sàng lọc suy giáp bẩm sinh), G6PD (thiếu men G6PD) và 17OH-P (tăng sản thượng thận bẩm sinh). Các bé có kết quả sàng lọc dương tính (cao hơn so với giá trị ngưỡng) sẽ được thực hiện xét nghiệm chẩn đoán, tham vấn và gửi điều trị theo chuyên khoa phù hợp.

**Kết quả:** Từ năm 2002 đến tháng 06/2008, có 221.196 bé được sàng lọc suy giáp bẩm sinh (SGBS) và thiếu men G6PD, 24459 bé được sàng lọc tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS). Tỉ lệ tầm soát phủ hết 90% bé sơ sinh tại bệnh viện. Tỉ lệ thiếu men G6PD là 1.61% (3553), SGBS 1/5144 (43) và TSTTBS 1/8153 (3) bé sinh sống. Gia đình các bé thiếu men G6PD được tham vấn và phòng ngừa các yếu tố khởi phát tán huyết. 37 bé SGBS đang được tiếp tục theo dõi và điều trị. 3 bé TSTTBS đang điều trị tại khoa thận nội tiết BV Nhi Đồng 1. Chi phí mà gia đình và xã hội phải cung cấp cho những bé này lớn hơn nhiều so với kinh phí thực hiện chương trình tầm soát với tỉ số chi phí/lợi ích = 3:1

**Kết luận:** Sàng lọc các bệnh lý chuyển hóa, nội tiết và rối loạn di truyền không thể thiếu trong nâng cao chất lượng dân số. Chương trình SLSS đang được mở rộng ra các tỉnh thành và nghiên cứu thêm các bệnh khác có tần suất thường gặp ở Việt Nam.

# CONGENITAL HYPOTHYROIDISM, G6PD DEFICIENCY, AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA SCREENING FOR NEWBORNS

Pham Nghiem Minh, MD et al

Prenatal and Newborn Screening Unit, Genetics Division

## ABSTRACT

**Background** The newborn screening program is developed to detect metabolic, endocrine and genetic disorders. Consulting parents and giving treatment on time help involved babies to prevent them from physical and mental retardation. Therefore, the population quality improve.

**Aims** Determining the prevalence of CH, G6PD deficiency and CAH.

**Methods** Newborns were collected blood samples onto standard filter paper S&S903. Each baby was screened for TSH G6PD and 17OH-P . In the case of babies with high TSH level (cut off > 20 $\mu$ IU/mL) or low G6PD level (cut off < 4.4U/gHb) or 17OH-P level (cut off > 80 $\mu$ IU/mL), they had the second test performed for confirming diagnosis.

**Results** Totally, 221.196 babies were screened for CH ,G6PD deficiency and 24.459 neonates were screened for CAH at Tu Du Hospital from 2002 to Jun, 2008. The cover rate is nearly 90%. The prevalence of CH, G6PD deficiency and CAH are 1.61% (3553), 1/5144 (43) and 1/8153 (3), respectively. Parents of babies with G6PD deficiency received counseling to prevent their baby from acute hemolysis. Currently, 37 babies with CH and 3 ones with CAH continue to receive treatment and follow-up. The cost-benefit of the program is estimated highly. Benefits far exceed costs at a ratio of 3:1 in congenital hypothyroidism and G6PD deficiency.

**Conclusions** The newborn screening program for metabolic, endocrine and genetic disorders play an important role in improving population quality and its expansion is necessary. Other high prevalence screening diseases have been researched in Vietnam.

## I. GIỚI THIỆU

Một trong những mục tiêu góp phần nâng cao chất lượng dân số hiện nay là đảm bảo cho các bé sơ sinh sau khi chào đời phát triển khỏe mạnh. Trên thế giới, chương trình tầm soát bệnh lý sơ sinh ra đời nhiều thập niên qua với mục đích phát hiện, chẩn đoán và điều trị sớm các rối loạn về nội tiết, chuyển hóa và di truyền ở trẻ sơ sinh (thường khó phát hiện trên lâm sàng) giúp các bé phát triển tốt về tâm thần, thể chất. Các nước ở châu Á bắt đầu thực hiện chương trình tầm soát bệnh lý sơ sinh từ thập niên 90. Một số nước như Hàn quốc, Philippines, Thái Lan đã thiết lập được chương trình sàng lọc sơ sinh quốc gia. Hiện nay, nhiều rối loạn chuyển hóa sơ sinh được quan tâm đưa thêm vào chương trình sàng lọc như rối loạn acid amin, acid béo. Đứng trước tình hình này, việc nghiên cứu áp dụng chương trình tầm soát ở Việt Nam là một tiêu chí cần thiết để nâng cao chất lượng dân số. Bệnh viện Từ Dũ đã thực hiện chương trình sàng lọc cho SGBS và thiếu men G6PD từ năm 2002, TSTTBS năm 2008. Chương trình vẫn tiếp tục duy trì cho đến nay.

Thiếu năng tuyến giáp bẩm sinh là một trong những nguyên nhân thường gặp gây nên chậm phát triển thể chất và tâm thần ở trẻ. Bệnh này thường ít được phát hiện sớm hoặc chỉ được chỉ định tầm soát khi mẹ có bệnh lý về tuyến giáp (cường giáp đang điều trị thuốc). Những bé thiếu năng giáp bẩm sinh nếu được phát hiện sớm trong vòng 2 tuần đầu sau sinh, điều trị chuyên khoa nội tiết bổ sung nội tiết tố tuyến giáp kịp thời sẽ hồi phục và phát triển như những bé bình thường khác vì các chức năng, tế bào thần kinh được biệt hóa dần trong các năm đầu đời do có đủ nội tiết giáp trạng. Ngược lại nếu phát hiện quá trễ, bé sẽ bị ảnh hưởng bởi những hậu quả do thiếu năng tuyến giáp để lại và nếu được điều trị cũng không phục hồi hoàn toàn. Tỷ lệ thiếu năng tuyến giáp hiện nay xuất hiện ở các nước trên thế giới từ 1/3500 đến 1/4000 trẻ mới sinh ra.

Thiếu hụt men G6PD (**G**lucose-**6**-**P**hosphate **D**ehydrogenase) là bệnh lý thường gặp nhất trong nhóm bệnh lý về men chuyển hóa ở người. Men G6PD là một men chuyển hóa cần thiết trong hồng cầu giúp bảo vệ hồng cầu bền vững không bị vỡ trước các tác nhân stress oxy hóa từ bên ngoài và được tổng hợp từ gen nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X. Sự thiếu hụt men có thể đưa đến các đợt thiếu máu tán huyết cấp khi dùng một số thuốc trị bệnh, thức ăn, bị nhiễm trùng, tiểu đường toan chuyển hóa (acidosis) và giai đoạn vàng da sinh lý sơ sinh. Hiện nay trên thế giới có khoảng 400 triệu người mắc bệnh này. Bệnh có phân bố dịch tễ học khác nhau theo nhiều vùng trên thế giới, thường gặp nhất ở người có nguồn gốc từ châu Phi, vùng Địa Trung Hải và các dân tộc ở vùng Đông Á. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ học thiếu men G6PD từ 3.0 – 6.9%. Thiếu men G6PD là một trong những nguyên nhân chính gây vàng da sơ sinh bệnh lý. Chính vì vậy, việc phát hiện sớm các trường hợp thiếu men G6PD và tham vấn các yếu tố khởi phát tán huyết trên cơ địa bệnh nhân thiếu men G6PD giúp tránh được cơn tán huyết cấp xảy ra về sau.

Tăng sản thượng thận bẩm sinh là một bệnh lý di truyền gen lặn nằm trên cánh ngắn NST số 6 gây ra hậu quả thiếu hụt men 21-Hydroxylase trong chu trình chuyển hóa tạo ra Cortison

cho cơ thể. Sự thiếu hụt Cortison sẽ gây tăng tiết ACTH làm cho tuyến thượng thận phì đại và dư thừa các chất tiền sinh của Cortison. Các sản phẩm dư thừa được sẽ chuyển hóa qua con đường khác, kết quả tạo ra nhiều Testosteron. Các dạng lâm sàng xuất hiện do hậu quả của nguyên nhân trên như: thể nam hóa đơn thuần, mất muối nước, thể không điển hình.

## II. MỤC TIÊU

Xác định tỉ lệ thiếu men G6PD, SGBS và TSTTBS ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Từ Dũ.

Tham vấn cho gia đình trẻ thiếu men G6PD phòng ngừa các đợt tán huyết cấp. Tham vấn, chẩn đoán và điều trị SGBS, TSTTBS kịp thời.

## III. PHƯƠNG PHÁP

Các em bé sơ sinh đủ 36 giờ tuổi sẽ được NHS ở mỗi khoa chọn lấy máu vào vào mẫu giấy thấm đã in sẵn có các thông tin liên quan vào buổi sáng. Các mẫu máu được để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng trên mặt phẳng ngang. Khoảng 10 giờ 15, nhân viên phụ trách lấy máu mang mẫu máu xuống phòng xét nghiệm. Tại đây, nhân viên khoa xét nghiệm sẽ kiểm tra mẫu lấy có đạt yêu cầu không, đánh số mẫu, sắp xếp và chờ khô. Sau đó tiến hành bấm các đĩa giấy trên vòng tròn mẫu máu vào các giếng (wells) trên plate làm xét nghiệm. Đối với mẫu tầm soát thiếu men G6PD, đầu giờ chiều sẽ thực hiện xét nghiệm trong vòng 2 giờ, nhập các số liệu OD đã đo và các thông tin của bé vào máy vi tính và in ra hoạt độ men G6PD, các bé bị thiếu men G6PD sẽ được lọc ra để thực hiện lại xét nghiệm một lần nữa vào sáng hôm sau bằng một xét nghiệm của hãng khác, nếu kết quả phù hợp sẽ ra kết quả. Các bé thiếu men G6PD sẽ có tờ rơi kèm theo phiếu kết quả xét nghiệm và nhân viên trên khoa sẽ tư vấn cho gia đình và cấp thẻ thiếu men G6PD. Đối với mẫu tầm soát thiếu năng tuyến giáp. Nhỏ dung dịch trích ly mẫu máu và chờ khoảng 3 tiếng. Chiều thực hiện xét nghiệm định lượng TSH trong vòng 3 tiếng rưỡi và tính kết quả. Các bé nào có nồng độ TSH mẫu máu tăng cao so với ngưỡng quy định sẽ được là thêm một xét nghiệm TSH lần 2 của một hãng khác, nếu cả 2 đều tăng, nhân viên phòng xét nghiệm sẽ thông báo xuống trại để lấy máu tĩnh mạch của bé để làm tiếp xét nghiệm Free T4 trong ngày tiếp theo, nếu kết quả T4 giảm sẽ gửi thư mời người nhà lên tham vấn và chuyển lên khoa dưỡng nhi để giới thiệu điều trị và theo dõi ở tuyến chuyên khoa nhi và nội tiết.

Với phương pháp xét nghiệm đang thực hiện là đo hoạt độ men G6PD có hiệu chỉnh theo nồng độ Hemoglobin nên việc lấy mẫu máu mao mạch hay tĩnh mạch đều không có sự khác biệt về kết quả. Phương pháp lấy máu tĩnh mạch vùng mu tay bằng kim, sau đó nhỏ giọt máu vào giữa vòng tròn giấy thấm. Mỗi bé sơ sinh được lấy 2 vòng giấy thấm máu. Các mẫu máu phải đạt yêu cầu sau: máu thấm phải đủ chu vi vòng tròn của giấy thấm, nhỏ giọt máu trên một mặt nhưng máu phải thấm đủ cả 2 mặt giấy thấm. Các mẫu máu không đạt yêu cầu khi: máu thấm không đủ chu vi vòng tròn, mẫu máu lấy có bờ nham nhở do dùng ống capillary nhỏ quá nhiều lần, mẫu máu chưa khô khi thực hiện xét nghiệm, nhỏ quá nhiều máu hoặc nhỏ lên cả 2 mặt giấy thấm, để giấy đã lấy mẫu máu dính cồn hoặc các dung dịch khác, chạm vùng lấy mẫu (có cục máu đông) lên giấy thấm nhiều lần, quên lấy mẫu.

Xét nghiệm sàng lọc sử dụng kỹ thuật đo hoạt độ enzym (men G6PD), ELISA (SGBS và TSTTBS)






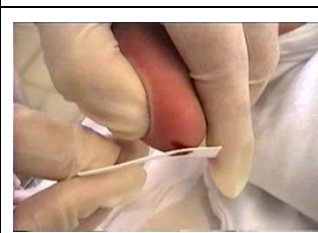
Giá trị ngưỡng cut-off của men G6PD:  $\geq 4.4$  U/gHb (bình thường)  
 $< 4.4$  U/gHb (thiếu men)







Giá trị ngưỡng cut-off của TSH:  $< 20$   $\mu$ IU/mL (bình thường)  
 $\geq 20$   $\mu$ IU/mL (SGBS)

Giá trị ngưỡng cut-off của 17OH-P:  $< 80$   $\mu$ IU /mL (bình thường)  
 $\geq 80$   $\mu$ IU/mL (TSTTBS) CN  $\geq 2500$ g  
 $\geq 100$   $\mu$ IU/mL (TSTTBS) CN  $<$

2500g

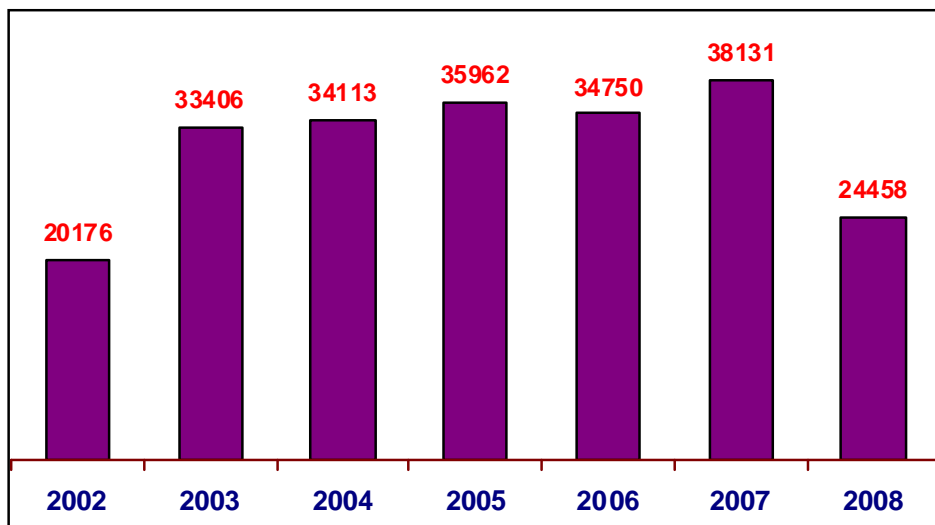
Các bệnh nhân thiếu men G6PD sẽ được thực hiện lại xét nghiệm chẩn đoán với bộ thuốc thử G6PD của Nhật. Suy giáp được xác định qua bộ chức năng tuyến giáp TSH, FT3, FT4. TSTTBS được thực hiện chẩn đoán bằng xét nghiệm 17OH-P. Nội kiểm tra (Internal Quality Check) bằng mẫu giấy thử chứng. Ngoại kiểm tra chất lượng (Interlaboratory Quality Insurance of G6PD Neonatal Screening) với các trung tâm sàng lọc khác mỗi 3 tháng với 10 mẫu máu gửi từ Đài Loan và mỗi 6 tháng theo chương trình ngoại kiểm CDC Mỹ.

	<p>1. Giấy lấy mẫu</p>		<p>7. Mẫu gót chân</p>
	<p>2. Sát khuẩn mu tay</p>		<p>8. Thấm máu</p>
	<p>3. Lấy mẫu máu</p>		<p>9. Thấm máu</p>

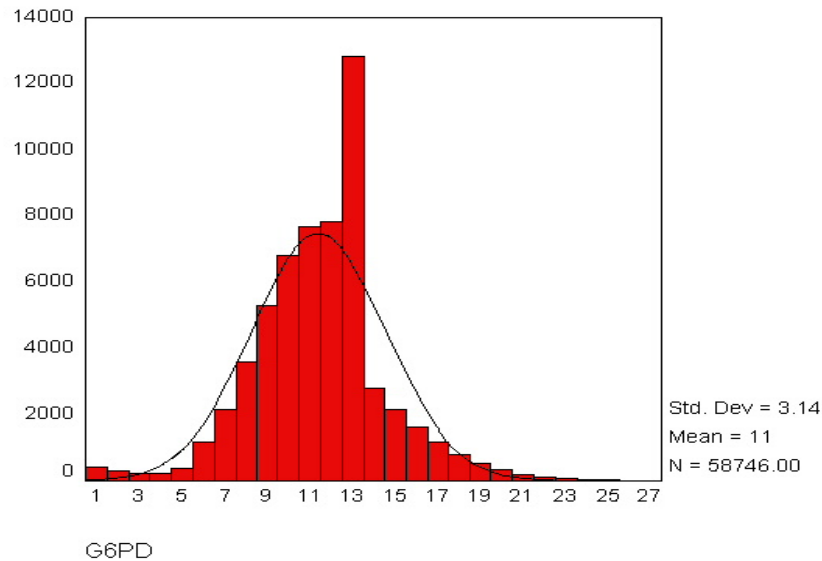
 <p>4. Lấy mẫu máu</p>	 <p>10. Thấm máu</p>
 <p>5. Lấy mẫu máu</p>	 <p>11. Ghi thông tin</p>
 <p>6. Thấm máu</p>	 <p>12. Phơi mẫu</p>

#### IV. KẾT QUẢ

Tổng số bé sơ sinh được sàng lọc SGBS và thiếu men G6PD cho đến tháng 06/2008 là 221.196. Số trẻ được sàng lọc TSTTBS là 24.459. Tỷ lệ tầm soát phủ hết 90% bé sơ sinh tại bệnh viện. Tỷ lệ thiếu men G6PD là 1.61% (3553 bé), SGBS 1/5144 (43 bé) và TSTTBS 1/8153 (3) bé sinh sống. Số lượng trẻ được xét nghiệm sàng lọc theo từng năm được minh họa trong biểu đồ 1. Tổng số bé thiếu năng tuyến giáp là 43. Số trẻ SGBS theo dõi và điều trị được là 37, tỷ lệ mất theo dõi là 13.7%. Nồng độ TSH các trẻ SGBS tại thời điểm sàng lọc > 60  $\mu$ IU/mL. Phân phối các trường hợp thiếu men G6PD được trình bày trong biểu đồ 2.



Biểu đồ 1. Số lượng trẻ được xét nghiệm SLSS qua các năm



**Biểu đồ 2. Hoạt độ men G6PD phân bố theo biến thiên sinh học**

Parametric (ngưỡng dưới BT: < 4.4U/gHb)

Non parametric (ngưỡng dưới BT: < 4.6 U/gHb)

Khi phân tích giải trình tự các kiểu đột biến gen ở thể hệ bố mẹ của 27 trẻ thiếu men: Canton: 4/27; Chinese-5: 2/27; Kaiping: 6/27; Qing Yuan: 2/27; Union: 2/27; Viangchan: 11/27. Kiểu đột biến gen G6PD thể Viangchan gặp nhiều nhất (40,7%).

Riêng 3 trường hợp TSTTBS, có 1 trường hợp song sinh khác trứng, bé gái bị phì đại âm vật. Cả 2 đều có biểu hiện da sẫm màu do ảnh hưởng của Androgen và da hơi nhăn do mất muối, mất nước (Hình 1).



**Hình 1. Cặp song sinh khác trứng bị TSTTBS. Bé gái TSTTBS bị phì đại âm vật (bên trái)**

Lợi ích chương trình được phân tích trong bảng 1,2. Tỉ số chi phí: lợi ích = 1:3

**Bảng 1. Chi phí cho chương trình sàng lọc sơ sinh**

<b>Đề mục</b>	<b>Tổng số</b>	<b>Tiền Việt Nam</b>
Xét nghiệm tầm soát TSH+G6PD+17OHP	221196 bé	14.005.500.000
Xét nghiệm theo dõi cho 1 bé	278 XN cho 1 bé	22.240.000
Tái khám theo dõi bệnh cho 1 bé	278 XN cho 1 bé	5.560.000
Thuốc điều trị Levothyroxine cho 1 bé	Cả đời	46.220.000
Trắc nghiệm chỉ số thông minh IQ – 1 bé	1 lần	500.000
Xác định tuổi xương cho 1 bé		4.160.000
Điện não đồ cho 1 bé		1.500.000
	37 bé	80.180.000
		2.966.660.000
<b>Tổng số</b>		<b>17.000.000.000</b>

**Bảng 2. Chi phí gia đình, xã hội và y tế phải cung cấp cho các trẻ SGBS, thiếu men G6PD và TSTTBS**

<b>Đề mục chi phí</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Thành tiền Việt Nam</b>
Mất khả năng lao động	37 bé	37 x 720.000.000
Chi phí gia đình nuôi nấng	37 bé	37 x 489.600.000
Chi phí chăm sóc giáo dục	37 bé	37 x 81.600.000
Chi phí y tế cho các đợt tán huyết cấp ở các bé thiếu men G6PD	3553 bé	Không xác định
<b>Tổng chi phí</b>		<b>47.774.400.000</b>

\* Số liệu được tính dựa trên tuổi thọ trung bình của người Việt Nam là 68 tuổi, thu nhập bình quân đầu người năm: 1.500.000 (tháng x 12). Thời gian lao động trung bình cho một đời người là 40 năm. Chi phí nuôi 1 bé bị thiếu năng giáp không điều trị trung bình 1 tháng là 600.000 đồng và chi phí chăm sóc, giáo dục là 100.000 đồng. Như vậy tỉ lệ lợi ích chi phí thu được khi thực hiện chương trình là 3:1.

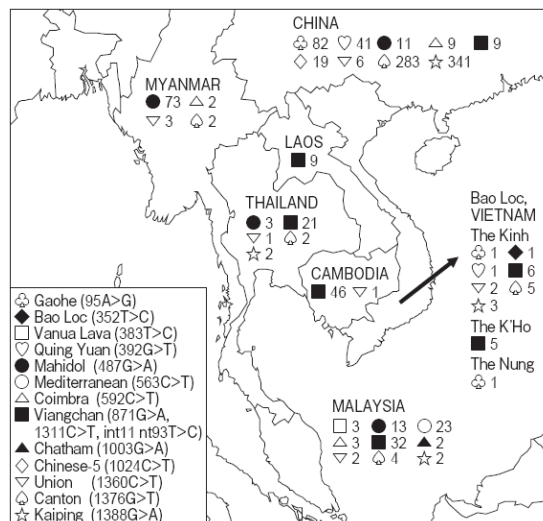




**Hình 2. Một số trường hợp SGBS theo dõi và điều trị cho đến nay**

## BÀN LUẬN

Tỉ lệ bé sơ sinh bị thiếu men G6PD ở bệnh viện Từ Dũ là 1.61% (3553 bé), tỉ lệ này giảm so với tỉ lệ trong nghiên cứu dẫn đường trước đây do chúng tôi thực hiện (Pilot study) là 5.5%. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu dẫn đường, số bé được chọn tầm soát không mang tính chất ngẫu nhiên, phần lớn từ khoa sơ sinh và các bé vàng da đang điều trị chiếu đèn. Ở giai đoạn nghiên cứu thật sự, tất cả các khoa có bé sơ sinh đều lấy mẫu máu để tầm soát, nên tỉ lệ thiếu men G6PD mang tính chất ngẫu nhiên hơn và không thiên lệch do chọn mẫu. So với bản đồ phân bố thiếu men G6PD theo các vùng địa dư trên thế giới, tỉ lệ này tương đối phù hợp với khoảng dao động từ 3.0% đến 6.9%. Tỉ lệ thiếu men G6PD cũng gần giống với các nước Singapore (3.2%), Hàn Quốc (3.1%), Trung Quốc (3.94%), Malaysia (2.95%). Tỉ lệ thiếu men G6PD ở Thái Lan cao hơn (9.1%). Các kiểu đột biến gen G6PD (gặp nhiều nhất là G6PD Viangchan) gần giống với người Campuchia và Lào. (Xem hình 3). Chính vì vậy khi khảo sát các kiểu đột biến gen G6PD có thể biết ít nhiều về nguồn gốc nhân chủng học. Gia đình các trẻ bị thiếu men G6PD được tham vấn về thuốc ảnh hưởng, theo dõi trẻ trong giai đoạn vàng da sơ sinh và thức ăn tránh để xảy ra các đợt tán huyết cấp.



### Hình 3. Phân tích các kiểu đột biến gen G6PD ở vùng Đông Nam Á

Với phương pháp tầm soát sử dụng xét nghiệm TSH trước rồi T4 sau, chương trình đã phát hiện được 37 bé thiếu năng tuyến giáp và đã tham vấn gửi điều trị ở tuyến chuyên khoa. Tỷ lệ thiếu năng tuyến giáp là 1/5144 bé sinh sống gần giống như tỷ lệ ở các chương trình sàng lọc ở các nước khác. Theo một số tài liệu nghiên cứu, phương pháp này sẽ bỏ sót khoảng 1/10000 – 1/ 50000 bé sơ sinh bị suy tuyến yên, nếu tính trên số lượng bé được sàng lọc trong thời gian qua là từ 2 đến 8 bé. Tỷ lệ bỏ sót do tầm soát =  $6/43 = 13.9\%$  tương đối cao so với chương trình sàng lọc ở Mỹ là 6 – 12%.

Lợi ích về chi phí đối với gia đình và xã hội khi thực hiện chương trình tầm soát bệnh lý sơ sinh là 3:1 so với Hàn Quốc là 7:1. Tỷ số này ít hơn do chúng tôi chưa tính chi phí mất đi cho các trường hợp TSTTBS và thiếu men G6PD nếu không được sàng lọc bệnh.

## V. KẾT LUẬN

Tầm soát thiếu men G6PD ở trẻ sơ sinh để phát hiện sớm 3553 bé bị thiếu men G6PD. Tư vấn cho cha mẹ, người thân gia đình của bé phòng ngừa đột tán huyết xảy ra do dùng một số thuốc có liên quan, các bệnh và các thức ăn có liên quan có thể xảy ra trong suốt cuộc đời. Nhờ vậy, bé có thể phát triển như các bé bình thường khác và giảm thiểu viện phí mà gia đình phải chi trả cho các đột tán huyết có thể phòng ngừa được do một số nguyên nhân đã nêu trên cơ địa thiếu men G6PD. Tỷ lệ SGBS là 1/5144 bé sinh sống. Tỷ lệ TSTTSBS là 1/8153 trẻ sinh sống. Các bé đang được tiếp tục theo dõi và điều trị. Chương trình đã giúp tiết kiệm được một khoảng chi phí rất lớn mà gia đình và xã hội phải cung cấp cho các bé bị SGBS, thiếu men G6PD, TSTTBS.

## LỜI CẢM ƠN

Chân thành cảm ơn các cộng tác viên ở các khoa phòng bệnh viện có liên quan đã góp phần làm cho chương trình thành công trong các công tác: lấy mẫu máu, thực hiện xét nghiệm, quản lý số liệu, trả kết quả, tham vấn cho gia đình bé sơ sinh và công ty Gamma đã hỗ trợ trong công tác xét nghiệm.

## Tài liệu tham khảo

1. Beutler, E: *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *New England Journal of Medicine*; 1991, 324(3), pp169-174
2. Cecil, K (1992). *Textbook of Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders.
3. Chiang SH, Wu SJ, Wu KF, Hsiao KJ. *Neonatal screening for G6PD deficiency in Taiwan*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 30 Suppl 2:70-1
4. Cohen G and Hochstein P. *Generation of hydrogen peroxide in erythrocytes by haemolytic agents*. *Biochemistry*, 3:895, 1964

5. Fern R. Potvin. *Testing for Disorders at Birth. Newborn Screening - Special Report - part one.* Copyright ©2002 by Psy-Ed Corp.
6. H. Franklin Bunn, Wendell Rosse. *Hemolytic Anemias And Acute Blood Loss. Harrison Principles of Internal medicine 15<sup>th</sup> Ed*
7. Joseph R, Ho LY, Gomez JM, Rajdurai VS et al. *Mass newborn screening for G6PD deficiency in Singapore. Department of neonatology, national University Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30 Suppl 2:28-32*
8. *Newborn Screening Fact Sheets (RE9632). American Academy Of Pediatrics. Pediatrics Volume 98, Number 3 September, 1996, pp.473-501*
9. Ratrisawadi V, Horpaopan S, Chotigeat U et al, *Neonatal screening program in Rajavithi Hospital, Thailand. Indian J Biochem Biophys 1994 Aug; 31(4): 358-60*
10. *Report of a WHO meeting. Primary health care approaches for prevention an control of congenital and genetic disorders. Cairo, Egypt, 6-8 Decembre 1999.*
11. *Country reports of IAEA workshop for newborn screening. Vietnam. 2005.*
12. Chiang SH, Wu SJ, Wu KF, Hsiao KJ. *Neonatal screening for G6PD deficiency in Taiwan. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 30 Suppl 2:70-1.*
13. Rehman H, Khan MA, Hameed A et al. *Erythrocyte glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice. Department of Paediatrics, Hayat Shaheed Teaching Hospital, Peshawar.*
14. Toncheva D. *Variants of glucose 6 phosphate dehydrogenase in a Vietnamese population. PMID: 3793116 [PubMed – indexed for Medline].*
15. Beutler, E.: *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PDG), in: Red cell metabolism: a manual of biochemical methods, 2nd ed.; New York, Grune & Stratton; 1975, pp66-69.*
16. Stern A: *Red cell oxidative damage, in: Oxidative stress: Sies, H. ed; London, Academic Press Inc; 1985, pp331-349.*
17. Luzzatto L, Mehta A: *Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and Molecular bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, Inc. P.3367, 1995.*
18. Schuell, P.O. Box 2012, Keene, New Hampshire .
19. *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: Periodic health examination, 1990 update: 1. Early detection of hyperthyroidism and hypothyroidism in adults and screening of newborns for congenital hypothyroidism. Can Med Assoc J 1990; 142: 955-961.*
20. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, et al: *Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr 1979; 94: 700-705.*
21. Postellon DC, Abdallah A: *Congenital hypothyroidism: diagnosis, treatment, and prognosis. Compr Ther 1986; 12: 67-71.*

22. Klein RZ: *Infantile hypothyroidism then and now: the results of neonatal screening. Curr Probl Pediatr* 1985; 15: 1-58.
23. Dussault JH, Morissette J, Letarte J, et al: *Modification of a screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr* 1978; 92: 274-277.
24. Jorge H. Mestman, *Perinatal Thyroid Dysfunction: Prenatal Diagnosis and Treatment, University of Southern California, Medscape General Medicine* 1(2), 1999. © 1999 Medscape.
25. Anita W. Finkelman, *Mental Health Policy: Implications for Newborns, Infants, and Families, NBIN* 3(1):18-26, 2003. © 2003 W.B. Saunders, Posted 05/07/2003.
26. *Thyroid Tests for the Clinical Biochemist and Physician, Total Thyroxine (TT4) and Total Triiodothyronine (TT3) Methods, Thyroid* 13(1):19-20, 2003. © 2003 Mary Ann Liebert, Inc.
27. *Congenital Hypothyroidism, Michael J Bourgeois et al, eMedicine, last updated March, 2003.*