

بررسی تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی و میزان فراخوان در نوزادان

دکتر آرش اردوخانی^(۱)، پروین میرمیران^(۱)، مسعود محرم‌زاده^(۲)، دکتر مهدی هدایتی^(۱)، دکتر یدالله محرابی^(۱)،
دکتر فریدون عزیزی^(۱)

چکیده

مقدمه: آگاهی از توزیع میزان فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصول مختلف می‌تواند در بررسی علل آنها و همچنین بهینه‌سازی تخصیص منابع در طول اجرای طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید مؤثر باشد. در این مقاله درباره توزیع میزان فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصول مختلف اجرای طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید بحث می‌شود. مواد و روش‌ها: از فروردین ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۰ (۴۸ ماه) نمونه‌های خون بندناف از ۸ بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی در تهران و شبکه بهداشتی - درمانی دماوند بر روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC 180) گردآوری گردید. مقادیر TSH با روش two-site IRMA اندازه‌گیری و موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف فراخوان شدند. تشخیص هیپوتیروئیدی بر اساس مقادیر سرمی TSH و T4 و با استفاده از جدول‌های مرجع برای مقادیر پارامترهای مذکور بر حسب سن نوزادان گذاشته شد. نسبت شانس (Odds ratio) و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای وقوع موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصول مختلف بررسی شد. همچنین، اثر استفاده از مواد ضدعفونی‌کننده در آماده‌سازی مادران قبل از زایمان بر وقوع موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف ارزیابی شد. یافته‌ها: تعداد ۲۹۹۰۸ نمونه خون بندناف گردآوری شد که ۳۱۴ نمونه دارای $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بودند (میزان فراخوان ۱۰/۵ در هزار). میزان فراخوان در فصل زمستان و سایر فصول به ترتیب ۱۳/۱ و ۹/۵ در هزار تولد زنده بود. نسبت شانس وقوع موارد $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ در فصل زمستان نسبت به سایر فصول ۱/۳۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۱/۷۶-۱/۱۰) بود ($p < 0/01$). تأثیر مواد ضدعفونی‌کننده در افزایش موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف در زمستان نسبت به فصول دیگر معنی‌دار نبود. شانزده نوزاد (۱ در ۵۰۲ تولد) با هیپوتیروئیدی مادرزادی در فصل زمستان و پانزده نوزاد (۱ در ۱۴۵۸ تولد) در سایر فصول به دنیا آمدند. نسبت شانس وقوع هیپوتیروئیدی در زمستان ۲/۹۱ برابر سایر فصول (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۴۴-۵/۸۹) بود ($p < 0/01$). نتیجه‌گیری: وقوع موارد فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصل زمستان بیش از سایر فصول است.

واژگان کلیدی: تیروتروپین، بندناف، هیپوتیروئیدی، تغییرات فصلی، نوزاد

مقدمه

با توجه به نقش محوری هورمون تیروئید بر رشد و نمو مغز^۱، کم و غیراختصاصی بودن علائم هیپوتیروئیدی در روزهای اول زندگی و عوارض جبران‌ناپذیر مغزی ناشی از عدم درمان به موقع^۲، غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان از سال‌ها پیش در کشورهای مختلف جهان آغاز شده است.^۳

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
(۲) بخش رادیوایزوتوپ، سازمان انرژی اتمی ایران
نشانی مکاتبه: تهران، اوین، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، مرکز

بسیاری از کشورها اندازه‌گیری TSH را به عنوان آزمون اولیه قرار داده‌اند و نوزادانی که مقادیر بالاتر از حدنصاب^۱ نشان دهند، فراخوان می‌گردند.^۴ از علل شناخته شده در افزایش میزان فراخوان روش نمونه‌گیری (بندناف یا پاشنه پا)، کمبود ید و در برخی مناطق که کمبود ید داشته و نمونه‌گیری از پاشنه پا انجام شده، استفاده از بتادین بوده است.^{۵-۷} از طرف دیگر، شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی نوزادان در جهان کمبود ید^۸ و در نقاط با ید کافی دیس‌ژنزی تیروئید است.^۹ بروز بیشتر هیپوتیروئیدی نوزادان در برخی اقوام و نژادها^{۱۰-۱۱} و بروز فصلی بیماری^{۱۲} نیز از مواردی است که در برخی موارد به آنها اشاره شده است.

توجه به توزیع میزان فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصول مختلف می‌تواند در بررسی علل آنها و همچنین، تخصیص بهینه منابع در طول اجرای طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید مؤثر باشد. هدف این مقاله بررسی بروز میزان فراخوان و همچنین هیپوتیروئیدی نوزادان در فصول مختلف در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید است.

مواد و روش‌ها

از فروردین ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۰ (۴۸ ماه) در طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، نمونه‌های خون بندناف تمامی نوزادان زنده به دنیا آمده در ۷ بیمارستان انتخاب شده از نقاط مختلف تهران و تنها بیمارستان دماوند و یک مرکز تسهیلات زایمانی دماوند (پوشش‌دهنده تقریباً تمامی زایمان‌های منطقه مذکور) بر روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC 180) با روش‌های استاندارد گردآوری^{۱۳،۱۴} و به همراه اطلاعات نوزادان که بر فرم‌های اطلاعاتی ثبت شده بود به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم انتقال داده شد. غلظت TSH نمونه‌های خون خشک شده اندازه‌گیری و موارد با مقادیر TSH غیرطبیعی ($TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف) فراخوان شدند. تشخیص هیپوتیروئیدی در نوزادان فراخوان شده بر اساس مقادیر سرمی TSH و T_4 و با استفاده از جداول مقادیر طبیعی برای پارامترهای فوق بر حسب سن نوزاد مطرح شد.^{۱۵} جزئیات اقدامات تشخیصی و انواع تشخیص‌ها در گزارش‌های قبلی آمده است.^{۱۶،۱۷} به طور خلاصه، نوزادان با مقادیر سرمی TSH و T_4 به ترتیب بزرگتر از 10 mU/L و کمتر از

روش‌های آزمایشگاهی

برای اندازه‌گیری مقدار TSH خون بندناف بر روی کاغذ فیلتر از کیت‌های تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران (پروژه RAW/6/003 آژانس بین‌المللی انرژی اتمی و دستورالعمل شرکت NETRIA انگلستان) استفاده شد.^{۱۸-۲۰} حساسیتⁱⁱ روش بر اساس دو انحراف معیار از میانگین ۱۰ تکرار استاندارد صفر، برابر 1 mU/L محاسبه گردید. ضریب تغییرات (%CV) برای مقادیر TSH خون بندناف برابر 3 mU/L ، 23 ، 45 و 82 به ترتیب $10/7$ ، $8/7$ ، $9/4$ و $9/6$ (درون‌سنجش) و $12/2$ ، $9/1$ ، $10/2$ و $11/1$ (برون‌سنجش) به دست آمد.

روش‌های آماری

برای بررسی عوامل تأثیرگذار بر میزان فراخوان و بروز هیپوتیروئیدی نوزادان در فصل زمستان در مقایسه با سه فصل دیگر و همچنین بررسی اثر استفاده از مواد ضدعفونی یددار در آماده‌سازی مادران قبل از زایمان بر میزان فراخوان در فصول مختلف در طول چهار سال اجرای طرح، از رگرسیون لجستیک استفاده شد. پردازش داده‌ها با استفاده از برنامه نرم‌افزار SPSS صورت گرفت.

یافته‌ها

از تعداد ۲۹۹۰۸ نمونه بندناف، ۳۱۴ نمونه دارای $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بودند. بدین ترتیب، میزان فراخوان در کل طرح $10/5$ در هزار بود. تعداد تولدهای زنده و همچنین تعداد و میزان فراخوان (در هزار) به تفکیک فصول در جدول (۱) آمده است. نسبت شانسⁱⁱⁱ وقوع فراخوان در فصل زمستان $1/39$ برابر وقوع آن در سه فصل دیگر با فاصله اطمینان 95% برابر با $1/76-1/10$ بود ($p < 0/01$). آماده‌سازی مادران

ii- Sensitivity

iii- Odds ratio

i- Cut-off

نسبت شانس: ۰/۷۱-۱/۲۷). ۳۱ نوزاد مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیروئید بودند. میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان در چهار سال اجرای طرح، فصل زمستان و سایر فصول به ترتیب برابر با ۱ در هر ۹۶۵، ۵۰۲ و ۱۴۵۸ تولد زنده بود (نمودار ۱).

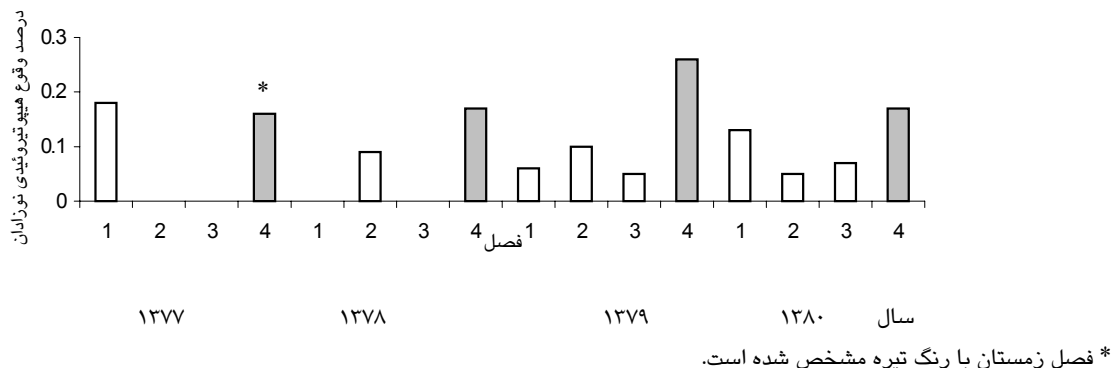
نسبت شانس وقوع هیپوتیروئیدی نوزادان در زمستان ۲/۹۱ برابر سایر فصول، با فاصله اطمینان ۹۵٪ برابر با ۵/۸۹-۱/۴۴ بود ($p < 0.01$). در نمودار (۱) میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان بر حسب فصول مختلف نشان داده شده است.

برای زایمان - با و بدون استفاده از مواد ضدعفونی یددار- به ترتیب در ۲۵۰۵۹ و ۴۸۴۹ نفر از کل نمونه‌ها، ۲۶۰ (۸۲/۸٪) و ۵۴ (۱۷/۲٪) نوزاد با $TSH \geq 20$ mU/L بندناف، ۶۵۱۲ (۸۱/۱٪) و ۱۵۲۱ (۱۸/۹٪) نوزاد به دنیا آمده در فصل زمستان و ۱۸۵۴۷ (۸۴/۸٪) و ۳۳۲۸ (۱۵/۲٪) نوزاد به دنیا آمده در سایر فصول انجام گرفته بود. استفاده از مواد ضدعفونی یددار در سایر فصول بیش از زمستان بود ($p < 0.001$). تأثیر استفاده از مواد ضدعفونی یددار در زمستان نسبت به فصول دیگر در افزایش موارد با $TSH \geq 20$ mU/L بندناف معنی‌دار نبود (فاصله اطمینان ۹۵٪).

جدول ۱- تعداد تولدهای زنده، تعداد و میزان فراخوان (در هزار)، تعداد نوزادان هیپوتیروئید و میزان بروز هیپوتیروئیدی

(در هزار) به تفکیک فصول - طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید (۸۰-۱۳۷۷)

۸۰-۱۳۷۷						
بهار	تابستان	پاییز	جمع ۳ فصل	زمستان	جمع	
۷۰۹۳	۷۹۵۳	۶۸۲۹	۲۱۸۷۵	۸۰۳۳	۲۹۹۰۸	تعداد تولدهای زنده
۷۲	۷۱	۶۵	۲۰۸	۱۰۶	۳۱۴	تعداد فراخوان
۱۰/۲	۸/۹	۹/۵	۹/۵	۱۳/۲	۱۰/۵	میزان فراخوان (در هزار)
۷	۵	۳	۱۵	۱۶	۳۱	تعداد نوزادان هیپوتیروئید
۰/۹۹	۰/۶۳	۰/۴۴	۰/۶۹	۱/۹۹	۱/۰۴	بروز هیپوتیروئیدی نوزادان (در هزار)



نمودار ۱- میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان بر حسب فصول مختلف سال (۸۰-۱۳۷۷)

بحث

در این مطالعه که به منظور غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید نوزادان در بیمارستان‌های تهران و شبکه بهداشت و درمان دماوند به مدت ۴۸ ماه انجام شد، ملاحظه گردید که وقوع موارد فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در فصل زمستان به ترتیب ۱/۳۹ و ۲/۹۱ برابر آن در مجموع سه فصل دیگر بود. میزان فراخوان از شاخص‌های ارزیابی عملکرد یک برنامه غربالگری است^{۲۱} و افزایش آن به دنبال ازدیاد هزینه‌بری در طرح می‌تواند باعث توقف آن گردد. این مورد در زمان کمبود ید در کشور در سال ۶۸-۱۳۶۶ اتفاق افتاد.^{۲۲} با رفع کمبود ید،^{۲۳} طرح غربالگری در سال ۱۳۷۶ آغاز شد و به دلیل کاهش میزان فراخوان^{۲۴} به فعالیت خود ادامه داد.^{۲۵} از موارد قابل توجه در ارتباط با میزان فراخوان، توزیع آن در فصول مختلف سال است که در طرح مذکور به این مهم توجه شده است.

آگاهی از افزایش میزان فراخوان در فصل زمستان نسبت به فصول دیگر، می‌تواند در ادامه اجرای طرح و به خصوص در زمان گسترش آن به مقیاس بزرگتر با توزیع مناسب منابع و جلوگیری از اتلاف آن در ماه‌های با فراخوان پایین نقش مهمی را ایفا نماید. همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، با رفع کمبود ید در کشور یکی از مهمترین عوامل تأثیرگذار بر تفاوت در توزیع منطقه‌ای میزان فراخوان (به دلیل یکسان نبودن ید مصرفی در بین افراد تحت بررسی) کنار گذاشته شد. در برخی مطالعات استفاده از مواد ضدعفونی‌ی‌دار در آماده‌سازی مادران به هنگام زایمان، نیز بر افزایش میزان فراخوان در غربالگری اثر داشته است. باید توجه نمود که این مطالعات در برنامه‌های با نمونه‌گیری از پاشنه پا در ۵-۳ روزگی انجام شده است که در آنها جذب ید مواد ضد عفونی‌کننده در مادران و انتقال آن از طریق شیر، باعث افزایش میزان فراخوان در نوزادان شده است.^۷ در مطالعه حاضر نمونه‌گیری از بندناف و قبل از شیردادن بوده است. همچنین، مطالعات مشابه نیز در کشورهای اروپایی انجام شده است که در آن زمان دچار کمبود ید بوده‌اند. کمبود ید، نوزادان را به اختلالات هر چند گذرای عملکرد تیروئید در برابر افزایش ید حساس و آسیب‌پذیر می‌نماید.^{۲۶}

در مطالعه حاضر، استفاده از مواد ضدعفونی‌کننده ی‌دار در آماده‌سازی مادران قبل از زایمان - به عنوان یکی از عوامل احتمالی مؤثر بر میزان فراخوان در فصول مختلف -

ارزیابی شد و نتایج نشان داد که افزایش میزان فراخوان در فصول زمستان در مقایسه با سایر فصول متأثر از این فاکتور محیطی نیست. همچنین میزان استفاده از مواد ضدعفونی‌ی‌دار در زمستان (۸۱/۱٪) کمتر از سایر فصول (۸۴/۸٪) بود. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد که افزایش میزان فراخوان در زمستان علل دیگری داشته باشد. یکی از علل مذکور ممکن است عدم رعایت دمای مناسب در بخش‌های زایمانی و تشدید پدیده افزایش فیزیولوژیک TSH باشد. چنین فرضی نیاز به بررسی و مطالعه بیشتری دارد.

کمبود ید، به عنوان یک عامل تأثیرگذار بر تفاوت در توزیع منطقه‌ای هیپوتیروئیدی نوزادان (به دلیل یکسان نبودن ید مصرفی در بین افراد)، در کشور رفع شده است. در نتیجه، تغییرات فصلی هیپوتیروئیدی نوزادان را نمی‌توان متأثر از این عامل دانست. استفاده از مواد ضدعفونی‌ی‌دار و افزایش ید ناشی از آن یکی از علل احتمالی بروز هیپوتیروئیدی نوزادان است؛^۲ با وجود این، مطالعات اخیر، استفاده روتین از این مواد را علت شایعی در بروز کم‌کاری تیروئید نوزادان در مناطق با ید کافی نمی‌دانند؛^{۲۷}

در نتیجه، استفاده روتین از مواد ضدعفونی‌ی‌دار در آماده‌سازی مادران قبل از زایمان و تأثیر قطعی آن بر افزایش بروز هیپوتیروئیدی هنوز مورد بحث است. از طرف دیگر، همان‌طور که در بالا اشاره شد، نسبت استفاده از مواد ضدعفونی‌ی‌دار در زمستان کمتر از سایر فصول بوده است. مطالعات معدودی در جهان بروز فصلی هیپوتیروئیدی نوزادان را گزارش نموده‌اند^{۱۲،۲۸} و علل این تغییرات فصلی به درستی مشخص نیست. عده‌ای وقوع بیشتر بیماری را در فصل پاییز و ارتباط عوامل ویرال را با آن مطرح کرده بودند؛^{۲۹} با وجود این، بررسی افزایش بروز هیپوتیروئیدی به علل متعددی وابسته است^{۱۰} که شناسایی این عوامل و کشف ارتباط آنها با تغییرات فصلی به مطالعات بیشتری نیاز دارد. ولی همان‌طور که برای مسأله افزایش فراخوان نیز گفته شد، آگاهی از چنین توزیعی به تنهایی می‌تواند در طول اجرای طرح و به خصوص در زمان گسترش آن به مقیاس بزرگتر تخصیص بهینه منابع نقش مهمی ایفا نماید.

سپاسگزاری

این پروژه تحقیقاتی از طریق طرح ملی تحقیقات شماره ۱۱۵ (NRCI 115) و با حمایت شورای پژوهش‌های علمی کشور انجام گرفته است.

References

- 1- Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol*. 2000; 165:1-8.
- 2- Brook CG. The consequences of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 1995; 42:431-2.
- 3- Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science; 2001: p. 288-320.
- 4- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res*. 1997; 48:51-61.
- 5- John R. Screening for congenital hypothyroidism. *Ann Clin Biochem*. 1987; 24:1-12.
- 6- Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 105:19-23.
- 7- Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1988; 63:1297-8.
- 8- Foley TP, Jr. Congenital hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: p. 977-83.
- 9- Fisher DA. Clinical review 19: Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72:523-9.
- 10- Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*, 1st ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. p. 51-70
- 11- Rosenthal M, Addison GM, Price DA. Congenital hypothyroidism: increased incidence in Asian families. *Arch Dis Child*. 1988; 63:790-3.
- 12- LaFranchi S. Hypothyroidism, congenital and acquired. In: Kaplan SA, editor. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. W. B. Saunders Company: Philadelphia 1982: p. 82-95.
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs. Approved Standard. NCCLS publication LA4-A3, 3rd ed. Villanova, PA. 1997.
- 14- American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993; 91: 1203-9.
- 15- Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996; 42: 135-9.
- 16- Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hajipour R, Hedayati M, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism: strategies, obstacles, and future perspectives. *East Mediterr Health J*. In Press.
- ۱۷- اردوخانی آرش، هدایتی مهدی، میرمیران پروین، حاجی‌پور رامبد، عزیزی فریدون. شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران: نیاز برای ملی نمودن طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۷۹؛ شماره ۴، صفحات ۲۷۶-۲۶۳.
- 18- IAEA regional training course on reagent production methods for neonatal hypothyroid screening by RIA, 6-10 July, 1996, Damascus, Syria.
- 19- Edwards R, editor. *Immunoassay. Essential data (NETRIA)*. Chichester: John Wiley & Sons: 1996.
- 20- Screening of newborns for thyroid deficiency (RAW/6/003 Project). Division of Human Health. NAHU. International Atomic Energy Agency (IAEA). Available from: URL: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/external/e1/TCProj.asp>
- 21- Hannon H, Therrell B. General principles for the formulation of national programmes for congenital hypothyroidism screening in developing countries. *Guidelines on the prevention and control of congenital hypothyroidism*. Geneva, World Health Organization, 1991. (Document WHO/HDP/CON.HYPO/GL/90.4).
- ۲۲- عزیزی فریدون، اولادی بلقیس، نقرآبادی ماه‌طاعت، حاجی‌پور رامبد. غربالگری برای شناسایی کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران: اثر کمبود ید در افزایش گذرای TSH در نوزادان. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی*، ۱۳۷۳. سال ۱۸، شماره ۱، صفحات ۳۴-۲۸.
- 23- Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, Pajouhi M. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25:409-13.
- ۲۴- اردوخانی آرش، میرسعیدقاسمی علی‌اصغر، حاجی‌پور رامبد، میرمیران پروین، هدایتی مهدی. غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید: مقایسه نتایج قبل و بعد از اصلاح کمبود ید. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۷۹؛ شماره ۲، صفحات ۹۸-۹۳.
- ۲۵- اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی‌پور رامبد، عزیزی فریدون. غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند: گزارشی از یافته‌های توصیفی و اتیولوژیک، ۸۰-۱۳۷۶. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۸۱؛ سال چهارم، شماره ۳، صفحات ۱۶۰-۱۵۳.
- 26- Roti E, Vagenakis AG. Effect of iodide: clinical aspects. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 316-29.
- 27- Brown RS, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in North America: a prospective controlled study. *Thyroid*. 1997; 7:395-400.
- 28- Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr*. 1999; 88:212-5.
- 29- Miyai K, Ichihara K, Amino N, Nose O, Yabuuchi H, Tsuruhara T, et al. Seasonality of birth in sporadic cretinism. *Early Hum Dev*. 1978; 3: 85