

ازدواج‌های فامیلی، عامل احتمالی شیوع بالای هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان

دکتر آرش اردوخانی، پروین میرمیران، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: این گزارش به بررسی ارتباط ازدواج‌های فامیلی با هیپوتیروئیدی دایمی می‌پردازد. مواد و روش‌ها: از اسفند ۱۳۷۶ تا شهریور ۱۳۸۱، نمونه‌های خون بدناف خشک شده بر روی کاغذ فیلتر نوزادان زنده به دنیا آمده در تهران و دماوند و از تیر ۱۳۷۹ داده‌های مربوط به ازدواج‌های فامیلی والدین گرداوری و $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ two-site TSH بدناف (IRMA) فراخوان شد. در ۷–۱۴ روزگی یا پس از آن، $10 \text{ mU/L} < TSH < 6/5 \mu\text{g/dL}$ سرم هیپوتیروئید محسوب گردید. بیماران تا تیر ۱۳۸۲ درمان و پیگیری شدند. دیسژنی با اسکن تکنیسیوم پرتکتات و / یا اولتراسونوگرافی تیروئید و دیس‌هورمونوژنی در موارد با تیروئید به جا (eutopic) با قطع درمان به مدت ۴ هفته در ۲–۳ سالگی و مقادیر غیرطبیعی TSH و $T4$ سرم شناسایی شدند. یافته‌ها: از ۳۵۰۶۷ نوزاد، ۲۵ هیپوتیروئید دایمی (۱ در ۱۴۰۳ تولد)، ۱۸ در ۱۹۴۸ تولد) دیسژنی و ۷ (۱ در ۵۰۱۰ تولد) دیس‌هورمونوژنی تیروئید شناسایی شد. از تیر ۱۳۸۲ به بعد، ۲۱ نوزاد هیپوتیروئیدی دایمی و از والدین (۷ نفر، ۶۶۴۸ نفر $23/227$ ٪) ازدواج فامیلی داشتند. ازدواج بین First cousins در ۳۹۹۴ (۱۷/۲٪) نوزاد ثبت شد ($n=23195$). نسبت شانس ازدواج‌های فامیلی در هیپوتیروئیدی دایمی $2/75$ (فاصله اطمینان $0/01$ – $0/17$ ٪) و در دیسژنی $3/74$ (فاصله اطمینان $0/05$ – $0/17$ ٪) بود. نسبت شانس ازدواج بین first cousins در هیپوتیروئیدی دایمی $2/96$ (فاصله اطمینان $0/05$ – $0/14$ ٪) و در دیسژنی $2/21$ (فاصله اطمینان $0/02$ – $0/17$ ٪) بود. نتیجه‌گیری: ازدواج فامیلی عامل احتمالی در افزایش هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان در تهران است.

واژگان کلیدی: کرتینیسم، غربالگری نوزادان، هیپوتیروئیدیسم، تیروتropین، تیروکسین، ازدواج‌های فامیلی، بدناف

در ۴۰۰۰–۳۰۰۰ تولد است.^۱ هیپوتیروئیدی دایمی شامل هیپوتیروئیدی اولیه (دیسژنی تیروئید و دیس‌هورمونوژنی تیروئید) و هیپوتیروئیدی ثانویه - ثالثیه (مرکزی) است.^۲ در برنامه‌هایی که از TSH به عنوان آزمون اولیه جهت غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان استفاده می‌کنند، انواع مرکزی هیپوتیروئیدی (۱ در ۵۰۰۰ تا ۱۵۰/۰۰۰ تولد) قابل شناسایی نیست.^۳

پس از رفع کمبود ید در کشور^۴ غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران از اسفند ۱۳۷۶ آغاز شد و گزارش‌های اولیه حاکی از شیوع بالای بیماری در منطقه بود.^۵ همچنان، ارتباط معنی‌داری بین ازدواج‌های فامیلی و

مقدمه

کمکاری تیروئید نوزادان یکی از بیماری‌های شایع آندوکرینولوژی اطفال است و به دو شکل دایمی و گذرا وجود دارد.^۱ هیپوتیروئیدی نوزادان یک بیماری اسپورادیک می‌باشد و در موارد بسیار اندکی انواع فامیلی‌آل آن گزارش شده است.^۲ شیوع هیپوتیروئیدی دایمی نسبتاً ثابت و بین ۱

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳، مرکز
تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر آرش اردوخانی
E-mail: ordookhani@erc.ac.ir

پریودیک غلظت TSH و T4 سرم در فواصل زمانی توصیه شده در مراجع تنظیم شد.^{۱۷-۱۹} «دیس هورمونوژنی تیروئید» در نوزادان با تیروئید بجا پس از ۴ هفته قطع درمان در سن ۲-۳ سالگی و مقادیر غیرطبیعی TSH و T4 سرمی شناسایی شد، در حالی که مقادیر طبیعی پارامترهای مذکور نشان دهنده «هیپوتیروئیدی گمرا» بودند.^{۲۰,۲۱} در این مطالعه نوزادان از لحاظ هیپوتیروئیدی دائمی و انواع آن به سه گروه مورد شامل گروه هیپوتیروئیدی دائمی (دیسژنی) و دیس هورمونوژنی تیروئید، گروه دیسژنی و گروه دیس هورمونوژنی تیروئید و سه گروه شاهد شامل گروه بدون هیپوتیروئیدی دائمی (موارد بدون هیپوتیروئیدی و هیپوتیروئیدی گمرا)، گروه بدون دیسژنی تیروئید (موارد بدون هیپوتیروئیدی، هیپوتیروئیدی گمرا و دیس هورمونوژنی تیروئید) و گروه بدون دیس هورمونوژنی تیروئید (موارد بدون هیپوتیروئیدی، هیپوتیروئیدی گمرا و دیسژنی تیروئید) تقسیم شدند. همچنین، نوزادان از لحاظ ازدواج‌های فامیلی والدین به دو گروه با و بدون ازدواج‌های فامیلی و دو گروه با ازدواج فامیلی نزدیک (ازدواج بین First cousins) و بدون ازدواج فامیلی نزدیک (ازدواج های غیرفامیلی و ازدواج‌های فامیلی دورتر از First cousins) تقسیم شدند. جهت انجام آزمایش‌های سرمی، اسکن رادیوایزوتوپ و اولتراسونوگرافی تیروئید از والدین نوزادان، شیرخواران و کودکان هیپوتیروئید رضایت نامه کتبی گرفته شد.

روش‌های آزمایشگاهی

مقادیر TSH بدناف بر روی کاغذ فیلتر با روش two-site IRMA و با استفاده از کیت تهیه شده توسط سازمان انرژی اتمی ایران (پروژه RAW/6/003)، آژانس بین المللی انرژی اتمی) اندازه‌گیری شد. ضریب تغیرات، حساسیت و ویژگی کیت مذکور در گزارش‌های قبلی آمده است.^{۲۰} اندازه‌گیری غلظت TSH (IRMA) و T4 (RIA) سرم با استفاده از کیت‌های Spectria (Orion Diagnostica, Finland) انجام شد.

روش‌های آماری

برای محاسبه نسبت شانس، خطر نسبی و فاصله اطمینان ۹۵٪ ازدواج‌های فامیلی و ازدواج‌های فامیلی نزدیک

وقوع هیپوتیروئیدی به دست آمد و این فرض مطرح شد که دیس هورمونوژنی تیروئید که یک بیماری اتوزومال مغلوب است، ممکن است متأثر از شیوع بالای ازدواج‌های فامیلی در منطقه و یکی از عوامل شیوع بالای بیماری در گزارش مذکور باشد.^{۹,۱۰} با پیگیری کودکان هیپوتیروئید تا سن ۲-۳ سالگی انواع دائمی و گذرای بیماری مشخص شد.^{۱۱} هدف از گزارش حاضر، بررسی ارتباط بین ازدواج‌های فامیلی والدین و هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان است.

مواد و روش‌ها

غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید از اسفند ماه ۱۳۷۶ در تهران آغاز شد و نمونه‌های خون خشک شده بدناف نوزادان زنده به دنیا آمده در هشت بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی در تهران و دماوند گرداوری گردید.^{۱۲} از تیرماه ۱۳۷۹ داده‌های مربوط به ازدواج‌های فامیلی والدین و ازدواج‌های والدین بین First cousins (ازدواج‌های فامیلی نزدیک) نیز ثبت شد. غلظت TSH نمونه‌های خون خشک شده بدناف بر روی کاغذ فیلتر با روش TSH < ۲۰ mU/L اندازه‌گیری گردید. نمونه‌های با غلظت two-site IRMA موارد با $20 \leq \text{TSH} \text{ mU/L}$ بدناف غیرطبیعی محسوب و فراخوان شد. در زمان فراخوان پس از شرح حال و معاینه فیزیکی، سرم خون و رییدی نوزادان به منظور تعیین غلظت TSH و T4 جمع‌آوری و هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس مقادیر غیرطبیعی TSH و T4 سرم در مقایسه با مقادیر طبیعی متناسب با سن نوزادان تشخیص داده شد.^{۱۳} بین $7-14$ روزگی یا پس از آن، نوزادان با مقادیر $\text{TSH} > 10 \text{ mU/L}$ و $\text{T4} < 6/5 \mu\text{g/dL}$ سرم یا $\text{TSH} > 30 \text{ mU/L}$ به تنها «هیپوتیروئید» محسوب شدند.^۶ موارد با تیروئید درستکار و موارد با $\text{TSH} \geq 20 \text{ mU/L}$ و T4 سرمی نرمال در هنگام فراخوان مجموعاً به عنوان موارد «بدون هیپوتیروئیدی» در نظر گرفته شدند.

بلافاصله بعد از قطعی شدن تشخیص هیپوتیروئیدی و به منظور تشخیص «دیسژنی» یا بجا بودن تیروئید از اسکن تکنیسیوم پرتکنکات تیروئید (99mTc) استفاده و درمان با لووتیروکسین آغاز شد. آژنی تیروئید با اولتراسونوگرافی تیروئید قطعی گردید.^{۱۴-۱۶} دوزاژ دارو با اندازه‌گیری‌های

تیروئید در ۱۸ نوزاد (۷۲٪) موارد با هیپوتیروئیدی دائمی شناسایی شد (۱ در هر ۱۹۴۸ تولد زنده) که والدین ۱۰ مورد (۵۵٪) ازدواج های فامیلی داشتند. همچنین، دیس‌هورمونوژنی تیروئید در ۷ کودک تشخیص داده شد (۱ در هر ۵۰۱۰ تولد زنده) که ۳ نفر (۴۲٪) ازدواج های فامیلی داشتند.

از تیر ماه ۱۳۷۹ تا پایان مرداد ماه ۱۳۸۱، ۲۳۲۲۷ داده مربوط به ازدواج فامیلی والدین در تمامی نوزادان غربالگری شده ثبت شد. ۲۱ نفر از کل موارد با هیپوتیروئیدی دائمی شناسایی شده از ابتدای طرح ($n=25$) مربوط به این مدت زمان است. نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ ازدواج های فامیلی و ازدواج های فامیلی نزدیک و هیپوتیروئیدی دائمی و دیس‌ژنی و دیس‌هورمونوژنی تیروئید در این گروه از نوزادان در جدول (۱) نشان داده شده است.

به ترتیب در سه گروه هیپوتیروئید دائمی، دیس‌ژنی تیروئید و دیس‌هورمونوژنی تیروئید در مقایسه با گروه های بدون هیپوتیروئیدی دائمی، بدون دیس‌ژنی تیروئید و بدون دیس‌هورمونوژنی تیروئید از نرم افزار SPSS, Inc.,) SPSS 9.05 (Chicago, IL استفاده شد.

یافته ها

تا پایان مردادماه ۱۳۸۱ از ۳۵۰۶۷ نمونه بندناه، ۳۷۳ نمونه دارای $\geq 20 \text{ mU/L}$ TSH (میزان فراخوان ۱۰٪) و ۳۵ نوزاد دارای هیپوتیروئیدی بودند (۱ در ۱۰۰۲ تولد). پیگیری نوزادان هیپوتیروئید تا پایان خرداد ماه ۱۳۸۲، تشخیص هیپوتیروئیدی دائمی را در ۲۵ کودک قطعی نمود (۱ در ۱۴۰۳ تولد زنده). از موارد هیپوتیروئیدی دائمی، والدین ۱۳ نفر (۵٪) ازدواج های فامیلی داشتند. دیس‌ژنی

جدول ۱- نسبت شانس (و خطر نسبی) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ازدواج های فامیلی و ازدواج های فامیلی نزدیک در موارد با هیپوتیروئیدی دائمی و دیس‌ژنی و دیس‌هورمونوژنی تیروئید

هیپوتیروئیدی دائمی و انواع آن									
جمع	بدون دیس-	دیس-	بدون	بدون	بدون	بدون	هیپوتیروئیدی دائمی	هیپوتیروئیدی دائمی	ازدواج فامیلی
	دیس‌هورمونوژنی	هورمونوژنی	دیس‌ژنی	دیس‌ژنی	دیس‌ژنی	دیس‌ژنی	دیس‌ژنی	دیس‌ژنی	ازدواج غیرفامیلی
۶۶۴۸	۶۶۴۶	۲	۶۶۳۹	۹	۶۶۳۷	۱۱			
۱۶۵۷۹	۱۶۵۷۵	۴	۱۶۵۷۳	۶	۱۶۵۶۹	۱۰			
۲۲۲۲۷	۲۲۲۲۱	۶	۲۲۲۱۲	۱۵	۲۲۲۰۶	۲۱			
	(۱/۲۵)	(۱/۲۵)		(۳/۷۴)	(۳/۷۴)		(۲/۷۴)	(۲/۷۵)	نسبت شانس (خطر نسبی)
	۰/۲۲-۶/۸۱		۱/۳۳-۱۰/۵۲*		۱/۱۷-۶/۴۷*				نسبت شانس (خطر نسبی) ۹۵٪ CI
	(۰/۲۲-۶/۸۱)		(۱/۳۳-۱۰/۵۱)		(۱/۱۷-۶/۴۶)				(خطر نسبی)
	۰/۵۵۰ †		۰/۰۱۱ †		۰/۰۱۶ ‡				P مقدار
۳۹۹۴	۳۹۹۲	۲	۳۹۸۸	۶	۳۹۸۶	۸			ازدواج فامیلی نزدیک
۱۹۲۰۱	۱۹۱۹۷	۴	۱۹۱۹۲	۹	۱۹۱۸۸	۱۲			ازدواج غیرفامیلی نزدیک
۲۳۱۹۵	۲۳۱۸۹	۶	۲۳۱۸۰	۱۵	۲۳۱۷۴	۲۱			جمع
	(۲/۴۰)	(۲/۴۰)		(۳/۲۱)	(۳/۲۱)		(۲/۹۶)	(۲/۹۶)	نسبت شانس (خطر نسبی)
	۰/۴۴-۱۳/۱۳		۱/۱۴-۹/۰۲*		۱/۲۳-۷/۱۵*				نسبت شانس (خطر نسبی) ۹۵٪ CI
	(۰/۴۴-۱۳/۱۲)		(۱/۱۴-۹/۰۰)		(۱/۲۳-۷/۱۲)				(خطر نسبی)
	۰/۰۷۷ †		۰/۰۳۲ †		۰/۰۱۹ †				P مقدار

* وقوع هیپوتیروئیدی نوزادان به طور معنی داری در گروه با ازدواج های فامیلی بالاتر از ازدواج های غیرفامیلی است.

† با استفاده از آزمون دقیق فیشر

‡ با استفاده از آزمون مربع کای

بحث

حاضر وجود دارد؛ فرضیه‌ای که تا به حال در جای دیگر گزارش نشده است. دیسژنزو تیروئید یک بیماری اسپورادیک است^{۲۴} و در موارد نادری از دیسژنزو های فامیلیا، انتقال ژنتیک از نوع اتوزومال غالب با نفوذ ناقص^{۲۵} مشاهده شده است.^{۲۵} چesh های^{۴۷} در گیرنده‌های تیروتروپین، تنها شکل بیماری با انتقال اتوزومال مغلوب^{۲۶} و دیسژنزو از نوع هیپوپلازی (نه آژنزو یا اکتوپی) تیروئید است.^{۲۷،۲۸} ولی شیوع این چesh ژنی به قدری نادر است که نمی‌تواند به عنوان توضیح قانع کننده‌ای برای اتیولوژی بیشتر موارد دیسژنزو تیروئید، به ویژه در انواع با تیروئید نابجا و آژنزو، محسوب گردد.^{۲۹-۳۱} بنابراین، مطالعات بیشتری به ویژه در زمینه ژنتیک، برای بررسی اتیولوژی های دیسژنزو تیروئید و نحوه انتقال ژنتیک آن در موارد هیپوتیروئیدی مطالعه حاضر که بیشتر آنها دارای تیروئید نابجا بودند، مورد نیاز است.^{۱۱}

شیوع دیس هورمونوژنزو تیروئید که یک بیماری اتوزومال مغلوب است^{۳۰،۳۱} می‌تواند در جوامع با شیوع بالای ازدواج های فامیلی افزایش یابد.^{۳۲،۳۳} در مطالعه حاضر، ازدواج های فامیلی والدین در ۴۲/۹٪ از موارد با دیس هورمونوژنزو تیروئید مشاهده شد که ۱/۵ برابر شیوع آن در کل جمعیت مورد مطالعه (۲۸/۶٪) بود. همچنین، میزان بروز بیماری (۱ در هر ۵۰۱۰ تولد) حدود ۶ برابر شیوع تقریبی بیماری (۱ در هر ۳۰۰۰۰ تولد) در جهان است.^{۱۱} این یافته‌ها ممکن است نشان دهنده شیوع بیشتر چesh های ژنی در ژن های مسؤول سنتز هورمون های تیروئید در جامعه باشد. بدین ترتیب، با وجودی که ارتباط معنی دار آماری بین ازدواج های فامیلی و دیس هورمونوژنزو تیروئید به دست نیامد، با توجه به یافته های ذکر شده در بالا به نظر می‌رسد که تعداد نمونه های دیس هورمونوژنزو تیروئید در مطالعه هنوز برای نتیجه گیری قابل قبول در مورد ارزیابی ارتباط ازدواج های فامیلی با دیس هورمونوژنزو تیروئید ناکافی باشد.

شیوع بالای هر دو نوع هیپوتیروئیدی نوزادان شامل دیسژنزو و دیس هورمونوژنزو تیروئید در جمعیت بزرگی از نوزادان تهرانی، شیوع بالای ازدواج های فامیلی و فامیلی نزدیک و ارتباط معنی دار ازدواج های فامیلی با وقوع

با گذشت ۵ سال از اجرای طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و پیگیری نوزادان هیپوتیروئید به مدت کافی، انواع دائمی و گذرای هیپوتیروئیدی نوزادان مشخص شد و گزارش مذکور نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی دائمی در تهران حدود ۲-۳ برابر شیوع آن در جهان است.^{۱۱} جهت بررسی این موضوع که آیا میزان بالای ازدواج های فامیلی در منطقه^{۳۰} با شیوع بالای هیپوتیروئیدی دائمی و انواع آن ارتباط دارد گزارش حاضر تهیه و نشان داده شد که ازدواج های فامیلی و فامیلی نزدیک با وقوع هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان و دیس ژنزو تیروئید ارتباط معنی داری داشت.

شیوع دیس ژنزو تیروئید در تهران حدود ۲ برابر شیوع تقریبی آن (۱ در هر ۴۰۰۰ تولد) در مناطق دیگر است.^{۱۱} ازدواج های فامیلی و فامیلی نزدیک والدین در موارد با دیس ژنزو تیروئید به ترتیب ۳/۷۴ و ۳/۲۱ برابر موارد بدون دیس ژنزو تیروئید بود. از طرف دیگر، ازدواج های فامیلی والدین در ۵۵/۶٪ کودکان دیس ژنزو تیروئید وجود داشت که تقریباً دو برابر شیوع ازدواج های فامیلی در کل جمعیت (۲۸/۶٪) بود. به دلیل ریسک پایین بیماری در کل جمعیت (کمتر از ۱٪) نسبت شانس ازدواج های فامیلی می‌تواند به عنوان خطر نسبی در وقوع بیماری مذکور محسوب گردد.^{۲۲} در جدول (۱) نشان داده شد که مقادیر نسبت شانس و خطر نسبی برای وقوع هیپوتیروئیدی در ازدواج های فامیلی نسبت به ازدواج های غیر فامیلی با یکدیگر برابر است. این بدان معنی است که ازدواج های فامیلی را می‌توان به عنوان عامل خطر احتمالی در افزایش دیس ژنزو تیروئید در نظر گرفت. این یافته ها با دانش امروز ما، تا به حال در مطالعه دیگری گزارش نشده است و احتمالاً نشان دهنده شیوع بیشتر چesh های ژنی در ژن های مسؤول اوتونوژنی^{۳۳} تیروئید در جامعه است. اگرچه ازدواج های فامیلی شایع ترین توضیح برای انتقال ژنی اتوزومال مغلوب نیست، ازدواج های فامیلی در یک بیماری ژنزو تیروئید مدرکی قوی برای این نوع انتقال ژنزو تیروئید است.^{۳۳} بنابراین، احتمال وجود انتقال ژنزو تیروئید از نوع اتوزومال مغلوب در تعدادی از موارد با دیس ژنزو تیروئید در مطالعه

iii- Incomplete penetrance

iv- Loss-of-function mutations

i- Relative risk

ii- Ontogeny

سپاسگزاری

بخشی از بودجه این طرح از پروژه ۱۱۵ شورای پژوهش‌های علمی کشور و بخشی از آن از پروژه «طرح غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای نوزادان» مرکز تحقیقات عدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است. نویسندهای این مقاله از تمامی پرسنل کادر زایمانی و پرستاری همکار با طرح سپاسگزاری می‌کنند.

هیپوتیروئیدی دائمی و دیسژنژی تیروئید هشداری برای اقدام هرچه سریعتر نسبت به ملی نمودن طرح غربالگری کمکاری تیروئید نوزادان، افزایش آگاهی عمومی در ارتباط با پیامدهای ازدواج‌های فامیلی و آموزش کادر پزشکی به منظور توجه بیشتر به شناسایی هیپوتیروئیدی در نوزادان متولد شده به ویژه نوزادان با ازدواج‌های فامیلی و فامیلی نزدیک والدین است. انجام مطالعات ژنتیک برای بررسی اتیولوژی‌های انواع هیپوتیروئیدی دائمی نوزادان از اهداف مطالعات بعدی خواهد بود.

References

- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997;48:51-61.
- Fisher DA. Congenital hypothyroidism. In: Hennemann G, Krenning EP, editors. Thyroid international. Darmstadt: Merck KgaA; 2002: P. 1-12.
- 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;16:369-82.
- Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical pediatric endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. P. 288-320.
- Klein RZ, Mitchell ML. Neonatal screening. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: P. 973-977.
- Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 1st ed. Philadelphia : W.B .Saunders Company; 1996: P. 51-70
- Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of mandatory law on salt iodization. J Endocrinol Invest 2002;25:409-13.
- Ordoonkhani 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. Eur J Pediatr 2003;162:202-3.
- Hung W. Thyroid disorders of infancy and childhood. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: p. 462-71.
- Ordoonkhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism. Indian J Pediatr 2003;70:625-8.
- اردوخانی آرش، میرمیران پروین، پورافکاری مارینا، نشاندار اصل عیسی، فتوحی فریدون، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. کمکاری مادرزادی تیروئید دائمی و گذرای در تهران و دماوند. مجله غدد درون و متابولیسم ایران ۱۳۸۱، ۴۰، شماره ۴، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۱.
- Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology, 2nd ed. Philadelphia: WR Saunders; 2002: p. 161-185.
- Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. Epidemiology, Biostatistics, and preventive medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: p. 90-104.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson, Genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.

24. Chiovato L, Lapi P, Zannini M, Di Lauro R. Congenital hypothyroidism: searching for its genetic basis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;6:277-81.
25. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009-14.
26. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069-71.
27. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1997;99:3018-24.
28. Biebermann H, Schöneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Grütters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3471-80.
29. Gagné N, Parma J, Deal C, Vassart G, van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1771-5.
30. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Ambrugger P, Grüters A. Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1:12-8.
31. Grütters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:24-9.
32. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 Suppl 4: 19-23.
33. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995;154:614-6.