

ازدواج‌های فAMILی، عامل احتمالی شیوع بالای هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان

دکتر آرش اردوخانی، پروین میرمیران، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: این گزارش به بررسی ارتباط ازدواج‌های فAMILی با هیپوتیروئیدی دایمی می‌پردازد. مواد و روش‌ها: از اسفند ۱۳۷۶ تا شهریور ۱۳۸۱، نمونه‌های خون بندناف خشک شده بر روی کاغذ فیلتر نوزادان زنده به دنیا آمده در تهران و دماوند و از تیر ۱۳۷۹ داده‌های مربوط به ازدواج‌های فAMILی والدین گردآوری و $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف (two-site IRMA) فراخوان شد. در ۷-۱۴ روزگی یا پس از آن، $TSH > 10 \text{ mU/L}$ و $T4 < 6/5 \mu\text{g/dL}$ سرم هیپوتیروئید محسوب گردید. بیماران تا تیر ۱۳۸۲ درمان و پیگیری شدند. دیس‌ژنری با اسکن تکنیسوم پرتکتات و/یا اولتراسونوگرافی تیروئید و دیس‌هورمون‌ژنری 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 هیپوتیروئیدی دایمی (۱ در ۱۴۰۳ تولد)، ۱۸ (۱ در ۱۹۴۸ تولد) دیس‌ژنری و ۷ (۱ در ۵۰۱۰ تولد) دیس‌هورمون‌ژنری تیروئید شناسایی شد. از تیر ۱۳۸۲ به بعد، ۲۱ نوزاد هیپوتیروئیدی دایمی و از والدین (۲۳۲۲۷ نفر)، ۶۶۴۸ نفر (۲۸/۶٪) ازدواج فAMILی داشتند. ازدواج بین First cousins در ۳۹۹۴ (۱۷/۲٪) نوزاد ثبت شد ($n=23195$). نسبت شانس ازدواج‌های فAMILی در هیپوتیروئیدی دایمی ۲/۷۵ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۲؛ ۱/۱۷-۶/۴۷؛ $p=0/02$) و در دیس‌ژنری ۳/۷۴ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۰/۵۲-۱۰/۳۳؛ $p=0/01$) بود. نسبت شانس ازدواج بین first cousins در هیپوتیروئیدی دایمی ۲/۹۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۳-۷/۱۵؛ $p=0/02$) و در دیس‌ژنری ۳/۲۱ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۱۴-۹/۰۲؛ $p=0/03$) بود. نتیجه‌گیری: ازدواج فAMILی عامل احتمالی در افزایش هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان در تهران است.

واژگان کلیدی: کرتینیسیم، غربالگری نوزادان، هیپوتیروئیدیسیم، تیروتروپین، تیروکسین، ازدواج‌های فAMILی، بندناف

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 فAMILیال آن گزارش شده است.^۲ شیوع هیپوتیروئیدی دایمی نسبتاً ثابت و بین ۱

در ۳۰۰۰-۴۰۰۰ تولد است.^۳ هیپوتیروئیدی دایمی شامل هیپوتیروئیدی اولیه (دیس‌ژنری تیروئید و دیس‌هورمون‌ژنری تیروئید) و هیپوتیروئیدی ثانویه - ثالثیه (مرکزی) است.^۴ در برنامه‌هایی که از TSH به عنوان آزمون اولیه جهت غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان استفاده می‌کنند، انواع مرکزی هیپوتیروئیدی (۱ در ۵۰/۰۰۰ تا ۱۵۰/۰۰۰ تولد) قابل شناسایی نیست.^{۵،۶}

پس از رفع کمبود ید در کشور،^۷ غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران از اسفند ۱۳۷۶ آغاز شد و گزارش‌های اولیه حاکی از شیوع بالای بیماری در منطقه بود.^۸ همچنین، ارتباط معنی‌داری بین ازدواج‌های فAMILی و

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

وقوع هیپوتیروئیدی به دست آمد و این فرض مطرح شد که دیس هورمونوزنی 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 دایمی و گذرای بیماری مشخص شد.^{۱۱} هدف از گزارش حاضر، بررسی ارتباط بین ازدواج‌های فامیلی والدین و هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان است.

مواد و روش‌ها

غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید از اسفند ماه ۱۳۷۶ در تهران آغاز شد و نمونه‌های خون خشک شدهٔ بندناف نوزادان زنده به دنیا آمده در هشت بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی در تهران و دماوند گردآوری 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 بندناف بر روی کاغذ فیلتر با روش two-site IRMA اندازه‌گیری گردید. نمونه‌های با غلظت $TSH < 20 \text{ mU/L}$ بندناف به عنوان گروه با «تیروئید درستکار» در نظر گرفته و موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف غیرطبیعی محسوب و فراخوان شد. در زمان فراخوان پس از شرح حال و معاینه فیزیکی، سرم خون وریدی 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 ۷-۱۴ روزگی یا پس از آن، نوزادان با مقادیر $T4 > 10 \text{ mU/L}$ و TSH و $4 < 6/5 \text{ } \mu\text{g/dL}$ سرم یا $TSH > 30 \text{ mU/L}$ سرم به تنهایی «هیپوتیروئید» محسوب شدند.^{۱۴} موارد با تیروئید درستکار و موارد با $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$ بندناف و TSH 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 «دیس ژنزی» یا بجا بودن تیروئید از اسکن تکنسیوم پرتکتات تیروئید (99mTc) استفاده و درمان با لووتیروکسین آغاز شد. آژنزی تیروئید با اولتراسونوگرافی تیروئید قطعی گردید.^{۱۴-۱۶} دوزاژ دارو با اندازه‌گیری‌های

پریودیک غلظت TSH و $T4$ سرم در فواصل زمانی توصیه شده در مراجع تنظیم شد.^{۱۷-۱۹} «دیس هورمونوزنی 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 گذرا» بودند.^{۲۰،۲۱} در این مطالعه نوزادان از لحاظ هیپوتیروئیدی دایمی و انواع آن به سه گروه مورد شامل گروه هیپوتیروئیدی دایمی (دیس ژنزی و دیس هورمونوزنی تیروئید)، گروه دیس ژنزی و گروه دیس هورمونوزنی تیروئید و سه گروه شاهد شامل گروه بدون هیپوتیروئیدی دایمی (موارد بدون هیپوتیروئیدی و هیپوتیروئیدی گذرا)، گروه بدون دیس ژنزی تیروئید (موارد بدون هیپوتیروئیدی، هیپوتیروئیدی گذرا و دیس هورمونوزنی تیروئید) و گروه بدون دیس هورمونوزنی تیروئید (موارد بدون هیپوتیروئیدی، هیپوتیروئیدی گذرا و دیس ژنزی 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 (ازدواج‌های 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 نامهٔ کتبی گرفته شد.

روش‌های آزمایشگاهی

مقادیر TSH بندناف بر روی کاغذ فیلتر با روش two-site IRMA و با استفاده از کیت تهیه شده توسط سازمان انرژی اتمی ایران (پروژهٔ RAW/6/003، آژانس بین المللی انرژی اتمی) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات، 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 محاسبهٔ نسبت شانس، خطر نسبی و فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ ازدواج‌های فامیلی و ازدواج‌های فامیلی نزدیک

به ترتیب در سه گروه هیپوتیروئید دایمی، دیس‌ژنزی تیروئید و دیس‌هورمونوزنزی تیروئید در مقایسه با گروه‌های بدون هیپوتیروئیدی دایمی، بدون دیس‌ژنزی تیروئید و بدون دیس‌هورمونوزنزی تیروئید از نرم‌افزار SPSS 9.05 (SPSS, Inc., Chicago, IL) استفاده شد.

یافته‌ها

تا پایان مردادماه ۱۳۸۱ از ۳۵۰۶۷ نمونه بندناف، ۳۷۳ نمونه دارای $TSH \geq 20$ mU/L (میزان فراخوان ۱/۰۶٪) و ۳۵ نوزاد دارای هیپوتیروئیدی بودند (۱ در ۱۰۰۲ تولد). پیگیری نوزادان هیپوتیروئید تا پایان خرداد ماه ۱۳۸۲، تشخیص هیپوتیروئیدی دایمی را در ۲۵ کودک قطعی نمود (۱ در ۱۴۰۳ تولد زنده). از موارد هیپوتیروئیدی دایمی، والدین ۱۳ نفر (۵۲٪) ازدواج‌های فامیلی داشتند. دیس‌ژنزی

تیروئید در ۱۸ نوزاد (۷۲٪ موارد با هیپوتیروئیدی دایمی) شناسایی شد (۱ در هر ۱۹۴۸ تولد زنده) که والدین ۱۰ مورد (۵۵/۶٪) ازدواج‌های فامیلی داشتند. همچنین، دیس‌هورمونوزنزی تیروئید در ۷ کودک تشخیص داده شد (۱ در هر ۵۰۱۰ تولد زنده) که ۳ نفر (۴۲/۹٪) ازدواج‌های 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 دایمی شناسایی شده از ابتدای طرح ($n=25$) مربوط به این مدت زمان است. نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ ازدواج‌های فامیلی و ازدواج‌های فامیلی نزدیک و هیپوتیروئیدی دایمی و دیس‌ژنزی و دیس‌هورمونوزنزی تیروئید در این گروه از نوزادان در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- نسبت شانس (و خطر نسبی) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ازدواج‌های فامیلی و ازدواج‌های فامیلی نزدیک در موارد با هیپوتیروئیدی دایمی و دیس‌ژنزی و دیس‌هورمونوزنزی تیروئید

هیپوتیروئیدی دایمی و انواع آن						
هیپوتیروئیدی دایمی	بدون هیپوتیروئیدی	دیس‌ژنزی	بدون دیس‌ژنزی	دیس - هورمونوزنزی	بدون دیس - هورمونوزنزی	جمع
۱۱	۶۶۳۷	۹	۶۶۳۹	۲	۶۶۴۶	۶۶۴۸
۱۰	۱۶۵۶۹	۶	۱۶۵۷۳	۴	۱۶۵۷۵	۱۶۵۷۹
۲۱	۲۳۲۰۶	۱۵	۲۳۲۱۲	۶	۲۳۲۲۱	۲۳۲۲۷
نسبت‌شانس (خطر نسبی)	۲/۷۵ (۲/۷۴)	۳/۷۴ (۳/۷۴)	۱/۲۵ (۱/۲۵)			
۹۵٪ CI نسبت شانس	۱/۱۷-۶/۴۷*	۱/۳۳-۱۰/۵۲ *	۰/۲۳-۶/۸۱			
(خطر نسبی)	(۱/۱۷-۶/۴۶)	(۱/۳۳-۱۰/۵۱)	(۰/۲۳-۶/۸۱)			
مقدار P	۰/۰۱۶ ‡	۰/۰۱۱ †	۰/۵۵۰ †			
۸	۳۹۸۶	۶	۳۹۸۸	۲	۳۹۹۲	۳۹۹۴
۱۳	۱۹۱۸۸	۹	۱۹۱۹۲	۴	۱۹۱۹۷	۱۹۲۰۱
۲۱	۲۳۱۷۴	۱۵	۲۳۱۸۰	۶	۲۳۱۸۹	۲۳۱۹۵
نسبت‌شانس (خطر نسبی)	۲/۹۶ (۲/۹۶)	۳/۲۱ (۳/۲۱)	۲/۴۰ (۲/۴۰)			
۹۵٪ CI نسبت شانس	۱/۲۳-۷/۱۵ *	۱/۱۴-۹/۰۲ *	۰/۴۴-۱۳/۱۳			
(خطر نسبی)	(۱/۲۳-۷/۱۳)	(۱/۱۴-۹/۰۰)	(۰/۴۴-۱۳/۱۲)			
مقدار P	۰/۰۱۹ †	۰/۰۳۲ †	۰/۲۷۷ †			

* وقوع هیپوتیروئیدی نوزادان به طور معنی‌داری در گروه با ازدواج‌های فامیلی بالاتر از ازدواج‌های غیرفامیلی است.

† با استفاده از آزمون دقیق فیشر

‡ با استفاده از آزمون مربع کای

بحث

با گذشت ۵ سال از اجرای طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و پیگیری نوزادان هیپوتیروئید به مدت کافی، انواع دایمی و گذرای هیپوتیروئیدی نوزادان مشخص شد و گزارش مذکور نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی دایمی در تهران حدود ۲-۳ برابر شیوع آن در جهان است.^{۱۱} جهت بررسی این موضوع که آیا میزان بالای ازدواج‌های فAMILIAL در منطقه^{۸،۱۰} با شیوع بالای هیپوتیروئیدی دایمی و انواع آن ارتباط دارد گزارش حاضر تهیه و نشان داده شد که ازدواج‌های فAMILIAL و فAMILIAL نزدیک با وقوع هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان و دیس ژنزی تیروئید ارتباط معنی‌داری داشت.

شیوع دیس ژنزی تیروئید در تهران حدود ۲ برابر شیوع تقریبی آن (۱ در هر ۴۰۰۰ تولد) در مناطق دیگر است.^{۲۱} ازدواج‌های فAMILIAL و فAMILIAL نزدیک والدین در موارد با دیس ژنزی تیروئید به ترتیب ۳/۷۴ و ۳/۲۱ برابر موارد بدون دیس ژنزی تیروئید بود. از طرف دیگر، ازدواج‌های فAMILIAL والدین در ۵۵/۶٪ کودکان دیس ژنتیک وجود داشت که تقریباً دو برابر شیوع ازدواج‌های فAMILIAL در کل جمعیت (۲۸/۶٪) بود. به دلیل ریسک پایین بیماری در کل جمعیت (کمتر از ۱٪) نسبت شانس ازدواج‌های فAMILIAL می‌تواند به عنوان خطر نسبی^۱ در وقوع بیماری مذکور محسوب گردد.^{۲۲} در جدول (۱) نشان داده شد که مقادیر نسبت شانس و خطر نسبی برای وقوع هیپوتیروئیدی در ازدواج‌های فAMILIAL نسبت به ازدواج‌های غیرفAMILIAL با یکدیگر برابر است. این بدان معنی است که ازدواج‌های فAMILIAL را می‌توان به عنوان عامل خطر احتمالی در افزایش دیس ژنزی تیروئید در نظر گرفت. این یافته‌ها با دانش امروز ما، تا به حال در مطالعه دیگری گزارش نشده است و احتمالاً نشان دهنده شیوع بیشتر جهش‌های ژنی در ژن‌های مسئول اونتوژنی^{۱۱} تیروئید در جامعه است. اگرچه ازدواج‌های فAMILIAL شایع‌ترین توضیح برای انتقال ژنی اتوزومال مغلوب نیست، ازدواج‌های فAMILIAL در یک بیماری ژنتیک مدرکی قوی برای این نوع انتقال ژنتیک است.^{۲۳} بنابراین، احتمال وجود انتقال ژنتیک از نوع اتوزومال مغلوب در تعدادی از موارد با دیس ژنزی تیروئید در مطالعه

حاضر وجود دارد؛ فرضیه‌ای که تا به حال در جای دیگر گزارش نشده است. دیس ژنزی تیروئید یک بیماری اسپورادیک است^{۲۴} و در موارد نادری از دیس ژنزی‌های فAMILIAL، انتقال ژنتیک از نوع اتوزومال غالب با نفوذ ناقص^{۱۱} مشاهده شده است.^{۲۵} جهش‌های^{۱۷} در گیرنده‌های تیروتروپین، تنها شکل بیماری با انتقال اتوزومال مغلوب^{۲۶} و دیس ژنزی از نوع هیپوپلازی (نه آژنزی یا اکتوبی) تیروئید است.^{۲۷،۲۸} ولی شیوع این جهش ژنی به قدری نادر است که نمی‌تواند به عنوان توضیح قانع کننده‌ای برای اتیولوژی بیشتر موارد دیس ژنزی تیروئید، به ویژه در انواع با تیروئید نابجا و آژنزی، محسوب گردد.^{۲۹-۳۱} بنابراین، مطالعات بیشتری به ویژه در زمینه ژنتیک، برای بررسی اتیولوژی‌های دیس ژنزی تیروئید و نحوه انتقال ژنتیک آن در موارد هیپوتیروئیدی مطالعه حاضر که بیشتر آنها دارای تیروئید نابجا بودند، مورد نیاز است.^{۱۱}

شیوع دیس هورمون‌ژنزی تیروئید که یک بیماری اتوزومال مغلوب است^{۳۱} می‌تواند در جوامع با شیوع بالای ازدواج‌های فAMILIAL افزایش یابد.^{۲۳،۳۲،۳۳} در مطالعه حاضر، ازدواج‌های فAMILIAL والدین در ۴۲/۹٪ از موارد با دیس هورمون‌ژنزی 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 ۳۰۰۰ تولد) در جهان است.^{۲۱} این یافته‌ها ممکن است نشان‌دهنده شیوع بیشتر جهش‌های ژنی در ژن‌های مسئول سنتز هورمون‌های تیروئید در جامعه باشد. بدین ترتیب، با وجودی که ارتباط معنی‌دار آماری بین ازدواج‌های فAMILIAL و دیس هورمون‌ژنزی تیروئید به دست نیامد، با توجه به یافته‌های ذکر شده در بالا به نظر می‌رسد که تعداد نمونه‌های دیس هورمون‌ژنتیک در مطالعه هنوز برای نتیجه‌گیری قابل قبول در مورد ارزیابی ارتباط ازدواج‌های فAMILIAL با دیس هورمون‌ژنزی تیروئید ناکافی باشد.

شیوع بالای هر دو نوع هیپوتیروئیدی نوزادان شامل دیس ژنزی و دیس هورمون‌ژنزی تیروئید در جمعیت بزرگی از نوزادان تهرانی، شیوع بالای ازدواج‌های فAMILIAL و فAMILIAL نزدیک و ارتباط معنی‌دار ازدواج‌های فAMILIAL با وقوع

iii- Incomplete penetrance

iv- Loss-of-function mutations

i- Relative risk

ii- Ontogeny

سیاسگزاری

بخشی از بودجه این طرح از پروژه ۱۱۵ شورای پژوهش های علمی کشور و بخشی از آن از پروژه «طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید و افزایش گذرای TSH نوزادان» مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است. نویسندگان این مقاله از تمامی پرسنل کادر زایمانی و پرستاری همکار با طرح سپاسگزاری می کنند.

هیپوتیروئیدی دایمی و دیسژنزی تیروئید هشدار برای اقدام هرچه سریعتر نسبت به ملی نمودن طرح غربالگری کم کاری تیروئید نوزادان، افزایش آگاهی عمومی در ارتباط با پیامدهای ازدواج های فامیلی و آموزش کادر پزشکی به منظور توجه بیشتر به شناسایی هیپوتیروئیدی در نوزادان متولد شده به ویژه نوزادان با ازدواج های فامیلی و فامیلی نزدیک والدین است. انجام مطالعات ژنتیک برای بررسی اتیولوژی های انواع هیپوتیروئیدی دایمی نوزادان از اهداف مطالعات بعدی خواهد بود.

References

1. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
2. Fisher DA. Congenital hypothyroidism. In: Hennemann G, Krenning EP, editors. *Thyroid international*. Darmstadt: Merck KgaA; 2002: P. 1-12.
3. 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.
4. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical pediatric endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. P. 288-320.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ordoorkhani 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.
9. 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.
10. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr* 2003;70:625-8.
۱۱. اردوخانی آرش، میرمیران پروین، پورافکاری مارینا، نشاندار اصل عیسی، فتوحی فریدون، هدایتی مهدی، عزیزی فریدون. کم کاری مادرزادی تیروئید دایمی و گذرا در تهران و دماوند. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*. زیر چاپ.
12. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Hedayati M, Hajipour R, Azizi F. Screening for congenital hypothyroidism: strategies, obstacles and future perspectives. *Eastern Mediterranean Health Journal*. In Press.
13. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996;42:135-9.
14. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999;9:735-40.
15. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991;150:395-9.
16. Verelst J, Chanoine JP, Delange F. Radionuclide imaging in primary permanent congenital hypothyroidism. *Clin Nucl Med* 1991;16:652-5.
17. Fisher DA. Clinical Review 19: Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:523-9.
18. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
19. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
۲۰. نجفی اسدالهی رضا، محرم زاده مسعود، اولیا عباس، اردوخانی آرش، پورعبیدی موسی، مهدیانی بهزاد و همکاران. ارزیابی اولین کیت تولید شده در جمهوری اسلامی ایران برای اندازه گیری TSH با روش IRMA بر روی کاغذ فیلتر: طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۸۱، سال ۴، شماره ۴، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۱.
21. 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.
22. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. *Epidemiology, Biostatistics, and preventive medicine*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: p. 90-104.
23. 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, Bonaïti-Pellié 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, Grüters 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. Gruters 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.