

## مقایسه میزان فراخوان و وقوع هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند

دکتر آرش اردوخانی<sup>(۱)</sup>، پروین میرمیران<sup>(۱)</sup>، موسی پورعبدی<sup>(۲)</sup>، الهه عینی<sup>(۱)</sup>، ناصر محمدی<sup>(۳)</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>(۱)</sup>

### چکیده

**مقدمه:** با گذشت ۴۹ ماه از اجرای طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، این پرسش مطرح است که آیا میزان فراخوان و بروز هیپوتیروئیدی در مناطق کلان شهری و شهری - روستایی متفاوت است؟ در گزارش حاضر پاسخ این پرسش ارزیابی شده است. **مواد و روش‌ها:** از اسفند ماه ۱۳۷۶ در تهران و از تیر ماه ۱۳۷۹ در دماوند و تا پایان اسفند ماه ۱۳۸۰، غلظت TSH نمونه‌های خون خشک شده بندناف گردآوری شده از هفت بیمارستان شهر تهران (۴۹ ماه) و شبکه بهداشت و درمان دماوند (۲۱ ماه) با روش two-site IRMA اندازه‌گیری شد. موارد با  $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$  بند ناف فراخوان شدند. هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس مقادیر مرجع برای پارامترهای TSH و T4 سرمی متناسب با سن نوزادان تشخیص داده شد. میزان فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند با آزمون‌های کای دو و دقیق فیشر مقایسه گردید. یافته‌ها: از ۳۰۰۸۵ نوزاد (تهران: ۲۸۰۰۱ و دماوند: ۲۰۸۴) ۳۱۹ نفر (تهران: ۲۹۷ و دماوند: ۲۲) دارای  $TSH \geq 20 \text{ mU/L}$  بندناف بودند. میزان فراخوان (تهران: ۱/۰۶٪ و دماوند: ۱/۰۶٪) بود. ۳۲ نوزاد (تهران: ۳۰ و دماوند: ۲) هیپوتیروئید بودند. میزان بروز هیپوتیروئیدی ۱ در هر ۹۴۰ تولد (تهران: ۱ در ۹۳۳ و دماوند: ۱ در ۱۰۴۲ تولد) به دست آمد. نسبت ازدواج‌های فامیلی به کل جمعیت بررسی شده به ترتیب برابر با ۵۱۱۹ به ۱۸۲۶۰ تولد در کل طرح (۲۸٪)، ۴۵۸۲ به ۱۶۱۷۸ تولد در تهران (۳/۲۸٪) و ۵۳۷ به ۲۰۸۲ تولد در دماوند (۸/۲۵٪) بود. میزان فراخوان و میزان بروز هیپوتیروئیدی در تهران و دماوند تفاوت معنی‌داری نداشتند. نتیجه‌گیری: یافته‌های اولیه طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید نشان می‌دهد که میزان فراخوان در تهران و دماوند یکسان است و هیپوتیروئیدی نوزادان نیز در هر دو منطقه شیوع بالایی دارد. می‌توان انتظار داشت که کم‌کاری مادرزادی تیروئید در مناطق دیگر کشور نیز چنین شیوع بالایی داشته باشد.

واژگان کلیدی: غربالگری نوزادان، کرتینیسیم، تیروتروپین، بند ناف، هیپوتیروئیدیسم.

### مقدمه

کم‌کاری مادرزادی تیروئید یکی از شایع‌ترین علل قابل پیشگیری از عقب ماندگی ذهنی است<sup>۱</sup> و تقریباً تمامی کشورهای پیشرفته غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را به صورت برنامه‌ریزی شده اجرا می‌نمایند.<sup>۲،۳</sup> برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان با مقیاس وسیع در برخی از کشورهای در حال توسعه رو به شکل‌گیری است.<sup>۴</sup> وقوع هیپوتیروئیدی نوزادان ممکن است در نقاط مختلف یک کشور

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی  
(۲) مرکز تحقیقات هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران  
(۳) مرکز توسعه علمی و تحقیقات بازار، دانشگاه شهید بهشتی  
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر آرش اردوخانی  
E-mail: ordookhani@erc-iran.com

کل تولدهای زنده) تا پایان خرداد ماه ۱۳۸۰ مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه‌های خون بند ناف با  $TSH \geq 20$  mU/L غیر طبیعی محسوب و فراخوان شدند. میزان فراخوان برابر با نسبت موارد با  $TSH \geq 20$  mU/L بندناف به تعداد کل نمونه‌های بندناف بود. هدف از فراخوان بررسی مقادیر  $TSH$  و  $T_4$  سرمی در هفته دوم زندگی نوزادان بود و تشخیص هیپوتیروئیدی نوزادان بر اساس مقادیر  $TSH$  و  $T_4$  سرمی در مقایسه با مقادیر مذکور در جدول‌های مرجع متناسب با سن کودک مطرح شد.<sup>۱۶</sup> در هفته دوم زندگی یا پس از آن،  $TSH$  بزرگتر از ۱۰ mU/L و  $T_4$  کمتر از  $6/5$   $\mu\text{g/dL}$  یا  $TSH \geq 30$  mU/L به تنهایی، موارد با «هیپوتیروئیدی نوزادی» محسوب شدند.<sup>۱۷</sup> تعداد موارد هیپوتیروئیدی به تعداد کل نوزادان زنده به دنیا آمده نیز نسبت بروز هیپوتیروئیدی محسوب شد. همچنین، داده‌های مربوط به ازدواج‌های فامیلی و غیر فامیلی در والدین نوزادان به دنیا آمده گردآوری و نسبت ازدواج‌های فامیلی به کل ازدواج‌ها محاسبه شد. نمونه‌گیری‌های سرمی از نوزادان، پس از آموزش والدین و اخذ آذانه رضایت نامه کتبی از آنان صورت گرفت.

#### روش‌های آزمایشگاهی

غلظت  $TSH$  خون بند ناف با روش two-site IRMA (کیت تولید شده در سازمان انرژی اتمی ایران تحت نظارت آژانس بین‌المللی انرژی اتمی، پروژه RAW/6/003) اندازه‌گیری شد.<sup>۱۸</sup> حساسیت روش بر اساس دو انحراف معیار از میانگین ده تکرار استاندارد صفر برابر با ۱ mU/L محاسبه گردید. ضریب تغییرات<sup>۱</sup> برای مقادیر  $TSH$  خون بندناف ۰/۸، ۰/۳، ۰/۲۳، ۰/۴۵ و ۰/۸۲ در آزمون درون‌سنجش ۰/۷، ۰/۸، ۰/۹، ۰/۹۶ و ۰/۹۹ درصد و در آزمون برون‌سنجش ۰/۱، ۰/۲، ۰/۴ و ۰/۱۱ درصد به دست آمد.<sup>۱۹</sup> غلظت  $TSH$  و  $T_4$  سرم با استفاده از کیت Spectria و به ترتیب با روش‌های IRMA و RIA (Orion Diagnostica, Finland) اندازه‌گیری شد.

#### تحلیل‌های آماری

به منظور مقایسه میزان فراخوان در تهران و دماوند از آزمون کای دو استفاده شد و مقایسه نسبت هیپوتیروئیدی در تهران و دماوند با استفاده از آزمون دقیق فیشر<sup>۱۱</sup> ارزیابی

توزیع یکسانی نداشته باشد. کمبود ید و تفاوت‌های نژادی از عوامل مؤثر بر این ناهمگونی است. همچنین، استفاده از آزمون‌های مختلف غربالگری ( $TSH$  و / یا  $T_4$ ) می‌تواند به تفاوت در بیماریابی در مناطق مختلف یک کشور منجر گردد.<sup>۵،۶</sup> با این وجود، شیوع بیماری به طور کلی در کشورهای مختلف جهان نسبتاً ثابت و در حدود ۱ در هر ۳۰۰۰-۴۰۰۰ تولد است.<sup>۷</sup>

پس از رفع کمبود ید - شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی نوزادان در جهان - در ایران،<sup>۸،۹</sup> غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید در سال ۱۳۷۶ در تهران آغاز شد و در سال ۱۳۷۹ مرکز بهداشت و درمان شهرستان دماوند نیز تحت پوشش این برنامه قرار گرفت. نتایج اولیه، شیوع بالای بیماری (۱ در ۹۴۵ تولد) و همچنین میزان فراخوان نسبتاً بالا ولی قابل قبولی (۱/۳٪) را در کل مطالعه (تهران و دماوند) در مقایسه با مطالعات انجام شده در کشورهای غربی نشان می‌داد.<sup>۱۰-۱۲</sup> ولی این نکته را نباید نادیده گرفت که با وجود پوشش‌دهی تقریباً کامل در دماوند، تعداد داده‌های گردآوری شده در تهران حدود ۱۶/۴ برابر نمونه‌های گردآوری شده از شهرستان دماوند بود.<sup>۱۳</sup> بدین ترتیب، با توجه به شیوع نسبتاً ثابت هیپوتیروئیدی نوزادان در جهان، میزان فراخوان پایین در مطالعات غربی، شیوع بالای بیماری و میزان فراخوان نسبتاً بالا در گزارش‌های اولیه طرح غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان، نابرابر بودن حجم نمونه گردآوری شده در تهران در مقایسه با دماوند و گذشت ۴۹ ماه از اجرای غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، این پرسش مطرح بود که آیا توزیع فراوانی موارد فراخوان و هیپوتیروئیدی در تهران و دماوند غیریکسان است؟ هدف از این گزارش بررسی موارد مذکور است.

#### مواد و روش‌ها

از اسفند ۱۳۷۶، ۷ بیمارستان شهر تهران و از تیرماه ۱۳۷۹، یک بیمارستان و یک مرکز تسهیلات زایمانی شبکه بهداشت و درمان شهرستان دماوند تحت پوشش طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید قرار گرفتند. تا پایان اسفندماه ۱۳۸۰، نمونه‌های خون خشک شده بند ناف روی کاغذ فیلتر (Whatman BFC180) توسط پرسنل آموزش دیده گردآوری و به همراه فرم‌های اطلاعاتی نوزادان تحت شرایط استاندارد به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد ارسال شد.<sup>۱۴،۱۵</sup> پوشش‌دهی طرح (نسبت تعداد نمونه‌های بند ناف به

i- Coefficient of variations

ii- Fisher's exact test

جدول ۱- تعداد نوزادان و درصد فراخوان، هیپوتیروئیدی و ازدواج‌های فامیلی در والدین در کل نمونه‌ها - طرح غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید، ۸۰-۱۳۷۶

محل غربالگری	تعداد نوزادان	درصد فراخوان*	درصد هیپوتیروئیدی نوزادان*	درصد ازدواج‌های فامیلی (تعداد نمونه‌های بررسی شده)
تهران	۲۸۰۰۱	۱/۰۶	۰/۱۱	۲۸ (۱۶۱۷۸)
دماوند	۲۰۸۴	۱/۰۶	۰/۱۰	۲۶ (۲۰۸۲)
کل طرح	۳۰۰۸۵	۱/۰۶	۰/۱۱	۲۸ (۱۸۲۶۰)

\* میزان فراخوان و بروز کم‌کاری تیروئید نوزادان در دو منطقه تفاوت معنی‌داری نداشت.

شد. به منظور انجام تحلیل‌های آماری، نرم‌افزار SPSS نسخه ۹/۰۵ مورد استفاده قرار گرفت.

### یافته‌ها

تا پایان اسفند ماه ۱۳۸۰ (تهران ۴۹ ماه و دماوند ۲۱ ماه)، ۲۸۰۰۱ نمونه بند ناف از بیمارستان‌های تهران و ۲۰۸۴ نمونه بند ناف از دماوند گردآوری شد (۳۰۰۸۵ نمونه در کل طرح). پوشش دهی طرح در مدت ۴۰ ماه اجرای طرح در تهران و ۱۲ ماه در دماوند (پایان خرداد ماه ۱۳۸۰) برابر با ۸۱٪ در تهران (۱۸۹۵۰ نمونه از ۲۳۴۸۹ تولد) و ۹۹٪ در دماوند (۱۱۵۷ نمونه از ۱۱۶۹ تولد) بود. ۳۱۹ نمونه دارای  $TSH \geq 20$  mU/L بودند که به ترتیب ۲۹۷ و ۲۲ نمونه مربوط به تهران و دماوند بود. ۳۲ نوزاد هیپوتیروئید شناسایی شدند که ۳۰ مورد مربوط به تهران و ۲ مورد مربوط به دماوند بود. در نتیجه، میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید به ترتیب در کل طرح، تهران و دماوند برابر با ۱ در هر ۹۴۰، ۹۳۳ و ۱۰۴۲ تولد محاسبه شد. نسبت ازدواج‌های فامیلی به غیرفامیلی در والدین نوزادان بررسی شده به ترتیب برابر با ۵۱۱۹ به ۱۳۱۴۱ تولد در کل طرح، ۴۵۸۲ به ۱۱۵۹۶ تولد در تهران و ۵۳۷ به ۱۵۴۵ تولد در دماوند بود. جدول (۱) تعداد نوزادان و درصد فراخوان، هیپوتیروئیدی و ازدواج‌های فامیلی والدین در کل نمونه‌ها را نشان می‌دهد.

### بحث

در این مطالعه که بر بیش از سی هزار نوزاد متولد شده در شهر تهران و دماوند انجام گرفت، نشان داده شد که اگر

چه تعداد نمونه‌های گردآوری شده در تهران ۱۳/۴ برابر تعداد نمونه‌های گردآوری شده در دماوند بود، میزان فراخوان و میزان بروز کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند تفاوت قابل توجهی ندارند. به عبارت دیگر، شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان در مطالعه حاضر و گزارش‌های قبلی<sup>۲۰</sup> تنها مربوط به تهران و به دلیل تعداد زیاد نمونه‌های گردآوری شده از این شهر نبوده است بلکه شیوع هیپوتیروئیدی نوزادان در شهرستان دماوند نیز رقم قابل توجهی است. در این مطالعه شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند حدود ۱ در هر ۹۵۰-۱۰۰۰ تولد به دست آمد که سه تا چهار برابر میزان آن در مطالعات حاصل از کشورهای توسعه یافته است.<sup>۲۱</sup> همچنین، توزیع فراوانی موارد فراخوان در دو منطقه نیز یکسان بوده است.

گزارش‌های اولیه طرح حاضر حاکی از شیوع بالای بیماری (۱ در ۹۵۰ تولد) و میزان فراخوان نسبتاً زیاد (۱/۴٪) بود.<sup>۱۰</sup> از طرفی تعداد نمونه‌های گردآوری شده در تهران ۱۶/۴ برابر تعداد نمونه‌های دماوند بود.<sup>۱۳</sup> در نتیجه، با توجه به شیوع نسبتاً ثابت این بیماری در جهان به میزان ۱ در هر ۳۰۰۰-۴۰۰۰ تولد،<sup>۷</sup> این پرسش مطرح شد که آیا میزان بروز بیماری و فراخوان به دست آمده در گزارش‌های قبلی طرح<sup>۲۰</sup> تنها بازتابی از شیوع هیپوتیروئیدی و فراخوان در تهران به سبب حجم نمونه بالاتر بوده است یا میزان فراخوان و بروز بیماری توزیع یکسانی در دو منطقه دارد؟ از طرف دیگر، مقایسه اولیه میزان فراخوان و بروز بیماری در حجم کوچکتری از نمونه‌ها نیز حاکی از توزیع نسبتاً یکسان موارد فراخوان و بیماری در دو منطقه تهران و دماوند بود.<sup>۱۳</sup> در این مطالعه با ادامه طرح و گردآوری حجم بزرگتری از نمونه‌ها، مقادیر مذکور ارزیابی شدند.

از عوامل مؤثر بر میزان فراخوان و / یا بروز هیپوتیروئیدی نوزادان و در نتیجه تفاوت‌های مشاهده شده در گزارش‌های مختلف می‌توان به کمبود ید در منطقه، روش نمونه‌گیری مورد استفاده در غربالگری (پاشنه یا یا بندناف)، نوع آزمون اولیه (TSH یا T<sub>4</sub>) برای غربالگری، تفاوت‌های نژادی - قومی، ازدواج‌های فامیلی و حجم نمونه مورد بررسی اشاره نمود.<sup>۵،۲۲-۲۷</sup>

به دلیل یکسان بودن روش نمونه‌گیری (بندناف)، آزمون اولیه (TSH) و کیت مورد استفاده (سازمان انرژی اتمی ایران) در کل طرح و همچنین رفع کمبود ید در کشور<sup>۹</sup> می‌توان انتظار داشت که توزیع یکسان میزان فراخوان و بروز هیپوتیروئیدی در تهران و دماوند بازتابی از مقادیر واقعی میزان‌های مذکور در دو منطقه باشند. توزیع نابرابر ید مصرفی یکی از عوامل تفاوت در میزان بروز هیپوتیروئیدی در مناطق مختلف ساحل غربی رود اردن است.<sup>۵</sup>

تفاوت‌های نژادی موجود در برخی جمعیت‌ها (برای نمونه ایالات متحده آمریکا) یکی از دلایل اختلاف در میزان بروز هیپوتیروئیدی است<sup>۱</sup> چرا که بروز هیپوتیروئیدی در نوزادان سیاهپوست،<sup>۱</sup> یک در هر ۳۲۰۰۰ تولد و در جمعیت هیسپانیک،<sup>۱۱</sup> یک در هر ۲۰۰۰ تولد گزارش شده است.<sup>۲۸</sup> اگرچه در مطالعه حاضر تفاوت‌های نژادی - قومی بررسی نشده است، به نظر نمی‌رسد که مانند کشورهای مثل ایالات متحده آمریکا یا کانادا تفاوت‌های نژادی - قومی بارزی در جمعیت تهران و دماوند وجود داشته باشد. به طور کلی احتمال تأثیر و تداخل عوامل نژادی - قومی بر توزیع موارد هیپوتیروئیدی در ایران کم به نظر می‌رسد.

دیس‌هورمونوزنز تیروئید (علت ۱۵-۱۰٪ موارد هیپو- تیروئیدی نوزادان در مناطق با ید کافی) یک بیماری اتوزومال مغلوب است و وقوع آن می‌تواند با ازدواج‌های فامیلی افزایش یابد.<sup>۲۸،۲۹</sup> مطالعه حاضر حاکی از درصد بالای ازدواج‌های فامیلی در تهران (۲۸/۳٪) و دماوند (۲۵/۸٪) بود که احتمال شیوع بالای این نوع ازدواج‌ها را در سایر نقاط کشور خاطر نشان می‌سازد و می‌توان انتظار داشت که بر میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان در سایر نقاط کشور نیز تأثیرگذار باشد.

برآورد آماری دقیق میزان بروز هیپوتیروئیدی نوزادان در تهران و دماوند نیازمند حجم نمونه‌ای حدوداً ۱۰ برابر

حجم نمونه کل مطالعه حاضر در هر منطقه است<sup>۲۷</sup> در صورتی که اهمیت اصلی مقایسه میزان فراخوان و هیپوتیروئیدی نوزادان در دو شهر تهران و دماوند در گزارش حاضر از نظر اپیدمیولوژیک و استراتژیک بیشتر مطرح است تا از لحاظ آماری. شیوع بالای هیپوتیروئیدی در دو شهر تهران و دماوند اهمیت برنامه ملی غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید را خاطر نشان می‌سازد. نکته مهم عملیاتی در این گزارش نیز «پوشش‌دهی کامل طرح» در شهرستان دماوند است. میزان ۱۹٪ عدم پوشش‌دهی در تهران که ممکن است تا حدودی باعث تخمین کمتر از واقع<sup>۱۱</sup> در میزان فراخوان و بروز هیپوتیروئیدی شده باشد با حجم بالای نمونه‌های گردآوری شده در تهران تا حدودی جبران شده است. اگر میزان پوشش‌دهی طرح در دماوند نیز مانند تهران کامل نبود، خطر عدم شناسایی هر کدام از دو مورد هیپوتیروئید در دماوند با تغییر فاحش در برآورد میزان بروز بیماری در آن منطقه همراه می‌گشت. به عبارت دیگر، در مطالعه حاضر یکی از مهمترین عوامل در برآورد شیوع بالای هیپوتیروئیدی نوزادان - با وجود تعداد کم نمونه‌های گردآوری شده - در دماوند، نمونه‌گیری از تمامی نوزادان به دنیا آمده در مراکز زایمانی آن شهرستان بود. بدین ترتیب، اگرچه نمونه‌گیری از تمامی نوزادان به دنیا آمده - چه در شهرهای بزرگ و چه در شهرهای کوچک - یکی از اصلی‌ترین اهداف هر برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان است، تأکید بر پوشش‌دهی کامل نمونه‌گیری در هنگام طراحی برنامه غربالگری در شهرهای کوچک یکی از مهمترین نکات استراتژیک در موفقیت آن برنامه است.

این بررسی نشان می‌دهد که تفاوت عمده‌ای بین میزان فراخوان در برنامه غربالگری و نیز شیوع کم‌کاری تیروئید در نوزادان متولد شده در کلان شهر تهران در مقایسه با شهر کوچک دماوند و روستاهای اطراف آن وجود ندارد. اگرچه تعمیم کامل این یافته به سایر نقاط کشور بی‌اشکال نیست، به نظر می‌رسد که افزایش شیوع کم‌کاری مادرزادی تیروئید در کشور را باید پیش‌بینی نمود و این امر اقدامات سریع جهت کشوری شدن برنامه غربالگری را تأکید می‌کند.

i- African-American

ii- Hispanic

iii- Underestimation

## سپاسگزاری

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

## References

- Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4069-71.
- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4332-4.
- Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2002: p. 161-185.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999; 6: 77-9.
- Sack J, Feldman I, Kaiserman I. Congenital hypothyroidism screening in the West Bank: a test case for screening in developing regions. *Horm Res* 1998; 50: 151-4.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-5.
- Gruters 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.
- Foley TP Jr. Congenital hypothyroidism. 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. 977-83.
- 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 mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 409-13.
- 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 درون ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۷۹؛ شماره ۴، صفحات ۲۶۳ تا ۲۷۶.
- Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48: 51-61.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. *Newborn Screening Fact Sheets (RE9632)*. Pediatrics 1996; 98: 473-501.
- Ordookhani 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.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Blood collection on filter paper for neonatal screening programs*. Approved Standard. NCCLS publication LA4-A3, 3rd ed. Villanova, PA: National Committee for Laboratory Standards; 1997, p 1-23.
- American Academy of Pediatrics. *Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316)*. Pediatrics 1993; 91: 1203-9.
- 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. 462-7.
- 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.
- 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>
- نجفی اسداللهی رضا، محرمزاده مسعود، اولیا عباس، اردوخانی آرش، پورعبدی موسی، مهدیانی بهزاد و همکاران. ارزیابی اولین کیت تولید شده در جمهوری اسلامی ایران با روش IRMA بر روی کاغذ فیلتر: طرح غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*، شماره ۴، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۱.
- اردوخانی آرش، میرمیران پروین، هدایتی مهدی، حاجی‌پور رامبد، عزیزی فریدون. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند: گزارشی از یافته‌های توصیفی و اتیولوژیک، ۸۰-۱۳۷۶. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*، شماره ۳، صفحات ۱۵۳ تا ۱۶۰.
- LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
- Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998; 8: 1185-92.
- Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 19-23.
- John R. Screening for congenital hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 1-12.
- 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. 973-7.

26. Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 117-23.
27. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. Chichester: John Wiley & Sons (WHO); 1990: p. 1-239.
28. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001: p. 288-320.
29. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF 6th ed. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Philadelphia; W. B. Saunders Company; 2001: p. 56-60.