

YENİDOĞANLARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİNİN ERKEN TANISI ÜZERİNE ÖN ÇALIŞMA

Dr. Cahit KARAKELLOĞLU x
Dr. Ali KUCUR xx
Dr. Sevin ALTINKAYNAK xxx
Dr. Muzaffer KÜRKÇÜOĞLU xxxx

ÖZET

Mayıs 1986-Temmuz 1987 tarihleri arasında, endemik guvatr bölgesi olarak bilinen Tortum ve köylerinden 54, Erzurum'un merkezinden 94 yenidoğanın topuğundan filtre kağıdına alınan kan örneklerinde, neonatal T4; ve TSH değerleri Radioimmünoassay metoduyla ölçüldü.

Endemik guvatr bölgesindeki yenidoğan miadındaki bebeklerin ortalama T4 değeri $10,98 \pm 4,36$ M gr/dl, TSH değeri $14,36 \pm 10,90$ M. u/ml, Erzurum merkezinde yenidoğan bebeklerin ortalama T4 değeri $13,55 \pm 4,17$ M. gr/dl, TSH değeri $14,19 \pm 7,22$ M. u/ml olarak tesbit edildi. Hipotiroidi şüphesiyle geri çağrılan 15 bebek yeniden incelendiğinde, hormon değerlerinin normal sınırlarda olduğu tesbit edildi, bu bebeklerin önceki uygun olmayan, hormon değerlerinin geçici tiroid fonksiyon bozukluğuna veya yalancı pozitifliğe bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuçlar literatür bilgileriyle karşılaştırıldı. Neonatal T4 ve TSH tayinlerinin, konjenital hipotiroidi taramasında uygun bir test olduğu kanaatine varıldı.

GİRİŞ

İntrauterin hayatta, tiroid hormonu yetersizliği sonucu meydana gelen konjenital hipotiroidizm, zeka geriliğinin belli başlı sebeplerinden birisidir(1). Zeka geriliğinin önlenmesi bakımından, hastalığın-erken teşhis ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu hastalıkta belirti semptomlar, yaşamın ilk aylarında yeterli derecede belirgin olmadığından doğumdan hemen sonra fark edilmeleri oldukça zordur (2,3). Bundan dolayı bazı ülkelerde yeni doğan bebeklerde konjenital hipotiroidi

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

(xx) SSK Erzurum Bölge Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Mütchassısı

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyesi

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

tarama programları kord kanında veya filtre kağıdına toplanan kanlarda T4, TSH veya bunlardan biri tayin edilerek uygulanmıştır (4,5,6,7).

Taramaların pahalı olması ve uygulama zorlukları nedeniyle, memleketimizde konjenital hipotiroidi ile ilgili herhangi bir tarama yapılmamıştır (8,9).

Konjenital hipotiroidinin görülme sıklığı yaklaşık olarak 1/4500 (10) olmasına rağmen, iyod eksikliğinin yaygın olduğu, endemik guatr bölgelerinde ise, bu oranın % 1-10 arasında yüksek değerlere ulaştığı belirtilmiştir. (11,12,13). Bu nedenle (14) endemik guatr bölgesi olarak belirtilen Erzurum'un Tortum kazası ve köyleriyle, Erzurum merkezde yenidoğan bebeklerde, neonatal T4 (tiroksin) TSH değerlerini belirlemek, hipotiroidi tesbit edilebilecek vakaları erken tedavi etmek ve ileride daha geniş çapta yapılabilecek tarama programlarına başlangıç olması gayesiyle bir ön çalışma planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Mayıs 1986-Temmuz 1987 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ve endemik guatr bölgesi olarak bilinen, Erzurum'un kuzey ilçesinden, Tortum merkez ve köylerinde doğan, herhangi bir rahatsızlığı olmayan, sağlıklı yeni doğan çocuklarda yapıldı.

Çalışmamızda, A bölgesi olarak adlandırdığımız Endemik guatr bölgesinden 54, B bölgesi diye adlandırdığımız, Erzurum merkezinden 94 bebekten toplanan kan örnekleri değerlendirildi. Neonatal T4 ve TSH değerleri, bebeklerin doğumlarının 3-5 günleri arasında topuklarında S.S. Grade 903 nolu filtre kağıtlarına alınan kan örneklerinden, ticari DPC (Diagnostic products Corporation' kitleri kullanılarak, Radioimmunoassay metoduyla tesbit edildi(15,16). Kan örnekleri çalışıncaya kadar + 4°C'de buz dolabında muhafaza edildi (17,18).

Bulguların ortalama değerleri standart sapmaları bulundu. Ortalamaların arasındaki farkın önemini kontrol etmek için t testi uygulandı, P cetveline bakılarak P değeri bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi T4 değeri 6,5 Mg/dl'den düşük ve TSH değeri 25 Mu/ml.den yüksek değerler konjenital hipotiroidi şüphesiyle mektupla geri çağrıldı (5). Sistemik muayeneleri yapılarak kan serumları ayrılıp -20°C'de muhafaza edildi ve ticari DPC kitleri kullanılarak T3, T4, TSH tayinleri, Radioimmunoassay metoduyla çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda; Miadında yeni doğanlarla, prematüre yenidoğanlar ayrı olarak değerlendirildi 38-41 haftalık doğum yaşına sahip bebekler miadında, 37 haftadan aşağı bebekler, prematüre bebek olarak kabul edildi (18). Bebeklerin gestasyonal yaşı ve cinslere göre dağılımı tablo 1'de gösterildi.

Tablo: 1- Bebeklerin gestasyonal yaş ve cinslere göre dağılımı

Gestasyon yaşı	A Bölgesi			B Bölgesi		
	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam
38-41 Hafta	33	20	53	35	50	85
34-37 Hafta	1	—	1	3	6	9
TOPLAM	34	20	54	38	56	94

A ve Bölgelerinde, miadında yenidoğan bebeklerin, neonatal T4 değerlerinin en düşük, en yüksek, ortalama değerleri ve istatistiki karşılaştırması yapıldı. Tablo-2.

Tablo-2: A ve Bölgelerinde miadında yenidoğan çocuklarda, en düşük en yüksek. Ort. Neo. T4 değerleri ve ist. karşılaştırması.

Gruplar.		T4 mg/dl		t	p
Bebek sayısı		en düşük ve yüksek değerler.	Ortalama $\pm$ SD		
A. Böl.	53	1,38-18,87	10,98 $\pm$ 4,36	4,89	< 0,01
BBölgesi	85	3,69-20,48	13,55 $\pm$ 4,17		

İki bölgenin ortalama T4 değerleri arasında istatistiki olarak çok önemli fark vardı ($p < 0,01$).

A ve B bölgelerinde, cinslere göre T4 değrlerinin ortalamaları hesaplandı ve istatistiki karşılaştırması tablo 3'de gösterildi, A bölgesinde, cinsler arasında ortalama T4 değerleri karşılaştırıldığında fark önemsiz ($p > 0,05$), -B bölgesinde ise önemli idi ($p < 0,05$).

Tablo-3: A ve B bölgelerinde ort. Neo. T4 değerlerinin cinslere göre dağılımı ve ist. karşılaştırması.

Gruplar		A Bölgesi		B Bölgesi	
Cinsiyeti		Kız	Erkek	Kız	Erkek
Bebek sayısı		33	20	35	50
Ort. T4 $\pm$ SD mg/dl.		10,96 $\pm$ 4,55	11,00 $\pm$ 4,25	12,60 $\pm$ 3,89	14,50 $\pm$ 4,22
t		0,03		2,15	
p		> 0,05		< 0,05	

A ve B bölgelerindeki miadında yenidoğan bebekler neonatal TSH değerlerinin en düşüğü, en yükseğı, ortalama TSH değerleri ve istatistiki karşılaştırması tablo-4'de görüldüğü gibi idi. Her iki bölgenin ortalama TSH değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak önemsizdi.

Tablo-4: A ve B bölgelerinde, miadında yeni doğanlarda en-düşük en yüksek, ort. Neo. TSH değerleri ve ist. karşılaştırması.

Gruplar	Bebek sayısı	TSH	mu/ml	t	p
		En düşük ve en yüksek d.	ortalama $\pm$ SD		
A bölgesi	53	4,27-71,91	14,36 $\pm$ 10,97	p>0,05	
B bölgesi	85	5,25-53,76	14,19 $\pm$ 7,22		

(p> 0,05) A ve B bölgelerinde ort. TSH değerlerinin cinslere göre karşılaştırılmasında istatistiki olarak önemli fark olmadığı görüldü. Tablo-5: (p>0'05).

Tablo-5: A ve B bölgelerinde miadında yenidoğanlarda TSH değerlerinin cinslere göre dağılımı ve ist. karşılaştırması.

Gruplar	A Bölgesi		B Bölgesi	
Cinsiyeti	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Bebek sayısı	33	20	35	50
Ort. TSH $\pm$ mu/ml	12,34 $\pm$ 6'82	17,70 $\pm$ 15,24	13,37 $\pm$ 6,29	14,76 $\pm$ 7,81
t	1,48		0,91	
p	>0,05		>0,05	

A bölgesinde, miadında yenidoğan bebeklerden 26'sının (% 49,1) annesi guvatrılı, 27'sinin annesi (% 50,89) ise guvatsızdı. Guvatrılı ve guvatsız anneden doğan çocukların ortalama T4 ve-TSH değerleri ve istatistiki karşılaştırması-tablo 6'da gösterildi.

Tablo-6: A bölgesi, guvatrılı ve guvatsız anne yenidoğan çocukların ort. Neo. T4 TSH değerleri ve ist. karşılaştırması.

	Say.	T4 $\pm$ SD mg/dl	TSH $\pm$ SD mu/ml
Guvatrılı anne çocuğu	26	9,76 $\pm$ 4,11	17,57 $\pm$ 14,22
Guvatsız anne çocuğu	27	12,50 $\pm$ 3,97	11,26 $\pm$ 5,10
TOPLAM	53		
t		2,49	2,13
p		<0,05	<0,05

İki grubun T4 ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p < 0,05$). B bölgesindeki bebeklerin 10'u nun ortalama T4 değerleri $14,87 \pm 3,9$ mik. gr/dl, TSH değeri $9,40 \pm 4,41$ mik u/ml olarak tesbit edildi. Bu değerler guvartrsız anneden doğan bebeklerin hormon değerlerinden farklı değildi.

B bölgesinde sezeryanla doğan 22 bebekten 3'ünde hipotroidiyi düşündürecek yükseklikte geçici TSH değerleri tesbit ettik. Bu bebekler TSH değerleri yüksek olduğundan dolayı yeniden geri çağrıldı ve tahlilleri normal sınırlarda tesbit edildi.

Çalışmamızda bulunan prematüre bebeklerin ortalama doğum yaşı, ağırlıkları, ortalama T4 ve TSH değerleri tablo-7'de gösterildi.

Tablo-7- Prematüre bebeklerin, ortalama doğum yaşı, ağırlık T4 ve TSH değerleri.

Bebek sayısı	10
Ort. Doğum yaşı (hafta $\pm$ SD	$34,4 \pm 0,84$
Ort. Ağırlık (gr) $\pm$ SD	2295 ± 212
Ort. T4 mg/dl $\pm$ SD	$9,21 \pm 4,90$
Ort. TSH mu/ml $\pm$ SD	$10,43 \pm 3,43$

Ayrıca prematüre bebeklerle miadındaki bebeklerin ortalama T4 ve TSH değerleri ve istatistiki karşılaştırması Tablo-8'de gösterildi.

Tablo-8: B bölgesinde, prematüre ve miadında bebeklerin, ort. neo. T4, TSH değerleri ve ist. karşılaş tırılmaları.

	Bebek sayısı	Ortalama T4 $\pm$ SD Ug/dl	Ortalama TSH $\pm$ mu/ml
Prematüre bebek	10	$9,21 \pm 4,90$	$10,43 \pm 3,43$
Miadında bebek	85	$13,55 \pm 4,17$	$14,19 \pm 7,22$
t		2,70	2,82
p		$< 0,01$	$< 0,01$

A ve B bölgelerinde' $6,5$ mg/ μ l olan düşük T4 ve 25 Mu/ml'den yüksek TSH değerlerine sahip 15 bebek, kongenital hipotroidi şüphesiyle yeniden değerlendirilmek üzere geri çağrıldı. Çağrılan miadındaki 6 bebek (% 11,32) A bölgesinden , 6 (% 7,04) bebek B bölgesinden idi. 3 prematüre bebekten biri A, diğer 2 kişi B bölgesinden idi (% 30).

Yapılan ilk tahlillerde A bölgesinden 6 bebeğin T4 değerleri düşüktü (% 11'32). Bunların 4'ünde, aynı zamanda TSH değerleride (% 7,55) yükselmiş,

2 bebeğin (% 3,77) yalnız T4 değerleri düşüktü. Bunlardan 5'inin annesinde guvatr mevcuttu. Annelerin ancak ikisinde T4 değerleri normalden, düşük TSH değerleri normal sınırlarda tesbit edildi. B bölgesinden 3 bebek (% 3,53) yalnız düşük T4, 3 bebek (% 3,53) yalnız yükselmiş TSH değerlerine sahipti. T4 değeri düşük bebeklerden biri (% 1,18) aynı zamanda yükselmiş-TSH değerine sahipti.

Geri çağrılan bebeklerin geldikleri günlerde (ort. 97,35) gün yapılan muayenelerinde hiç birinde hipotiroidiyi şüphelendirecek birbulgu görülmedi. Kontrol hormon değerlerinde, düşük T4 ve yüksek TSH değerlerinin normal seviyelere ulaştığı tesbit edildi.

TARTIŞMA

Çocuklarda, erken teşhis ve tedavi edilmediğinde, kalıcı zeka geriliğine sebep olan konjenital hipotiroidinin semptom ve belirtileri, yaşamın ilk aylarında yeterli derecede bariz olmadığından hastalığın doğumdan sonra hemen farkedilmesi oldukça zordur(2,3). Erken teşhis yenidoğan konjenital hipotroidi tarama programlarıyla mümkün olmaktadır. Zira, Kuzey Amerikada yapılan taramalar sonucunda konjenital hipotiroidi tanısı konulan 277 olgunun ancak 8'inde (% 2,9) hayatın ilk 4-8 haftasında, hastalığı düşündürecek klinik bulgular tesbit edilmiştir(3). Bazı ülkelerde yapılan tarama programlarının yanı sıra, endemik guvatr bölgelerinde sınırlı çapta olsa, bizim çalışmamıza benzer, yeni doğanlarda neonatal T4 ve TSH değerlerini belirleyen ön çalışma (15) ve konjenital hipotiroidi tarama çalışmaları yapılmıştır (18,20,21).

Yapılan çalışmalarda, konjenital hipotiroidide en fazla görülen şikayet ve bulguların kabızlık, hipotoni, letarji, göbek fıtığı, uzamış sarılık olduğu rapor edilmiştir(22,23). Biz çalışmamızda hipotiroidili bebek tesbit edemediğimizden, herhangi bir bulguda elde edemedik.

Çalışmamızda; A ve B bölgelerinde yenidoğan miadında bebeklerin ortalama neonatal T4 değerleri arasında fark istatistiki olarak çok önemli ($p < 0,01$). TSH değerleri arasında ki farkı önemsiz olarak ($p > 0,05$) tesbit ettik. Constantinescu ve arkadaşları (15) Sava ve arkadaşları (21) tarafından yapılan çalışmalarda ise Endemik guvatr bölgesinde doğan bebeklerin ortalama T4 ve TSH değerlerinde, normal bölgede doğanlara nazaran çok önemli fark bulunduğu rapor edilmiştir.

Yapılan değerlendirmelerde, cinsler arasında ortalama T4 değerleri arasındaki istatistiki fark, A bölgesinde önemsiz ($p > 0,05$) , bulunurken, B bölgesinde önemli bulundu. ($p < 0,05$) fakat bu farkın sebebi izah edilemedi. Her iki bölgenin yeni doğanlarında, cinsler arasında ortalamaTSH değerleri bakımından ise önemli fark bulunmadı $p > 0,05$. Constantinescu ve arkadaşları, endemik guvatr bölgesinde ve guvatsız bölgede yaptıkları çalışmada,cinsler arasında T4 ve TSH değerleri bakımından önemli fark bulamadıklarını)belirttiler (15).

A bölgesinde; 6,5 M gr/dl'den düşük-T4 (% 11,32) ve 25 M.u/ml'den yüksek TSH (% 7,55) değerlerine sahip bebekler, B bölgesindeki düşük T4 (% 3,53) ve yüksek TSH (% 4,71) değerlerine sahip bebeklerden fazla idi. Daha önce yapılan çalışmaların incelenmesinde, bizim bulduğumuz neticelere uygun sonuçlar elde edildiği tesbit edildi (15,21).

Abölgesinde, guvatrılı annelerden doğan bebeklerin neonatal T4 ve TSH değerlerinde, guvatsız annelerdendoğan bebeklerin T4 ve TSH değerlerine nazaran istatistiki olarak önemli fark bulunması ($p < 0,05$), guvatrılı annelerden doğan bebeklerin, hamilelik sırasında anneden yeterli iyodu temin edemediklerini göstermektedir. Bulgularımızı Thilly ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışma desteklemektedir. Thilly ve arkadaşları (13) Endemik guvatr bölgesinde, hamileliklerinde 1ml. yağlı iyod uygulanan annelerin yeni doğanlarının T4 değerlerinde, yağlı iyod uygulanmayan annelerin ve yeni doğan çocuklarının T4 değerlerine nazaran önemli yükseklik, TSH değerlerinde ise önemli derecede düşüklük tesbit etmişler ve iyod alımıyla hormon değerlerininilişkisini göstermişlerdir.

Sezeryanla doğanlarda geçici TSH yükselmesi olabileceğini rapor eden Larsson ve arkadaşlarının (24) bulgularına benzer şekilde bizde, B bölgesinde sezeryanla doğan 22 bebeğin 3. ünde hipotroidiyi düşündürecek yükseklikte, geçici TSH değerleri tesbit ettik. Bu yükselmenin, sezeryan veya kullanılan anestetik maddelerin etkisine bağlı stresin, hipotalamusu aşırı uyarıp TSH salgılanmasını artırdığına bağlı olabileceği açıklanmıştır (24).

Çalışmamızda, hipotroidi şüphesiyle geri çağrılan bebek sayısı, endemik guvatr bölgesinde (% 11,32) Erzurum merkezine nazaran (% 7,06) fazla idi. Geri çağrılan bebeklerin yapılan kontrollerinde hormon değerlerinin normal olması, önceki değerlerin yalancı pozitiflik veya geçici hipotiroidizm olabileceğini düşündürdü. Bu durum, daha önceki yapılan çalışmalarda tesbit edilen bulgularla uygunluk gösteriyordu(19), 21). Sava ve arkadaşları, Endemik guvatr bölgesinde yaptıkları çalışmalarda Endemik guvatr olmayan bölgeye nazaran tiroid bozukluğu veya yalancı pozitiflik oranlarını fazla bulduklarını, yüksek TSH ve düşük T4 değerlerine sahip bebeklerin fazla olduğunu, geri çağırılma oranının bu bölgede yüksek tesbit edildiğini, bu yüksekliğin iyod eksikliğinin derecesiyle ilgili olduğunu rapor ettiler (21).

Kuzey Amerikada endemik guvatr olmayan bölgede, T4 değerlerine dayalı bir çalışmada yalancı pozitiflik % 2-3 oranında, TSH testi ile yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik % 0,3-1,1 oranında tesbit edilmiştir (3). Bizde Erzurum merkezin de T4 ve TSH değerlerinde ayrı ayrı olarak % 3,53 oranında yalancı pozitiflik tesbit ettik. Bizdeki yalancı pozitiflik fazla isede sağlıklı bir değerlendirmenin geniş tarama programlarıyla mümkün olacağı kanaatindeyiz.

Prematürelerin tiroid fonksiyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda, geçici T4 düşüklüğüne (hipotiroksinemia) yüksek oranlarda rastlandığı rapor edildi

(25,26,27). Hadeed ve arkadaşları (28) 34-36 haftalık prematürelerde yaptıkları çalışmalarda, T4'ü 4,5 m.gr/dl den düşük bebek sayısını % 11,9 oranında tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda T4'ü 6,5 M. gr/dl'den düşük prematüreleri geri çağırdığımızdan dolayı blz düşük T4 değerlerini % 30 civarında bulduk. Ayrıca prematüre bebeklerle, miadındaki bebeklerin T4-ve TSH değerleri arasında istatistik olarak çok önemli fark tesbit ettik ($p<0,01$).

Yayınlanan bilgilere göre, prematürelerin düşük T4 değerlerinin, yaşamın 4-6 haftası içinde normale döneceği, serum T4 seviyesindeki kendiliğinden yükselmeyi ölçmek için serum T4 ve TSH değerlerinin her hafta incelenmesinin gerektiği belirtilmiştir(29). Bizde T4 değerleri düşük 3 prematüre bebeğin kontrole geldiklerinde (ort. 97,3 gün) T4 değerlerinin kendiliğinden normal seviyelere yükseldiğini tesbit ettik.

Sonuç olarak, Endemik guvatr bölgesindeki bebeklerde, diğer bölgedeki bebeklere nazaran geçici tiroid fonksiyon bozukluğu veya yalancı pozitiflik, geri çağırılma oranında yükseklik fazla idi. Yapılan çalışmalarda, endemik guvatr bölgelerinde konjenital hipotiroidi görülme şansının fazla olduğu belirtildiğinden, memleketimizde iyodlu tuz programlarının düzenli ve bilinçli uygulanması gerekmektedir. Ayrıca imkanlar dahilinde bu bölgelerde geniş bir şekilde hipotiroidi tarama programlarının uygulanmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

A PRELIMINARY STUDY EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN NEWBORN INFANTS.

S U M M A R Y

Between May 1986 and July 1987, 54 Newborn infants from endemic goitre area and 94 cases from Erzurum were included in this study. Blood Samples absorbed in filter paper were analyzed by radioimmunoassay with respect to neonatal T4 and TSH.

The endemic goitre newborn infants and the other group had T4 and TSH values of $10,98 \pm 4,36$ M. gr/dl and $14,356 \pm 10,97$ Mu/ml, and $13,55 \pm 4,17$ M.gr/dl and $14,19 \pm 7,22$ Mu/ml respectively.

When T4 and TSH values were reanalyzed in 15 hypothyroidism-suspected infants, they were within normal ranges. However the previous subnormal values could be due either to transient thyroid dysfunction or to false positivity (or false negative results.)

The results were evaluated in the light of previous studies and it was concluded that the determinations neonatal T4 and TSH could be helpful in screening of congenital hypothyroidism.

KAYNAKLAR

- 1- Hatemi SG: Pediatrik Endokrinoloji İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul, 1983, 41-66.
- 2- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al: Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. J. Pediatr. 86: 670, 1975.
- 3- Fisher, DA, Dussault JH, Foley TP, et al: Screening for congenital hypothyroidism. Results of screening, one million North American infant. J. pediatr. 94: 700, 1979.
- 4- Walgish PG, Ginsberg J, Rosenberg RA, Howard NJ: Result of regional cord-blood screening programme for detecting neonatal hypothyroidism. Arc. Dis. Child. 54: 171, 1979.
- 5- Le Franchi SH, Murphey WH, Foley TP, et al: Neonatal Hypothyroidism detected by the Northwest regional screening program Pediatrics. 63: 180, 1979.
- 6- Dussault JH: Parlowa, Letarte J. et al: TSH measurement from blood spots on filter paper: A discriminatory test for neonatal hypothyroidism. J. pediatr. 89, 550, 1976.
- 7- Leger J, Lemerrer, M, Briord ML, Czernichow P: Hypothyroidism in children with filter paper TSH of 30 to 50 Uu/ml at initial screening Acta paediatr Scand. 76(599, 1987.
- 8- Öcal G, Berkir Türkmen T, Turhanoglu I ve ark: Birincil hipotiroidinin erken tanınması A.Ü. Tıp Fakültesi Mecm. 31. 883, 1978.
- 9- Teziç T, Gedik Y ve ark. : A. Goitrous neonate of a hypothyroidal family living in northern Turkey where this condition is endemic. Turkish J. Pediatrics. 25: 259, 1983.
- 10- Fisher, DA, Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism. Prevalence of missed cases Ped. Clin. North Am. 34: 881, 1987.
- 11- Goslings BM, Dyokomoelyanto R. et al: Hypothyroidism in an area of, endemic goiter and cretinism in central Java, Indonesia, J. Clin. Endocrinol Metab. 44: 481, 1977.
- 12- Tai. M. Tizhang L, Yubin T, et al: The present status of endemic, goitre and endemic cretinism in China Food Nutr. Bull. 4: 13, 1982.
- 13- Thilly CH, Delange F, Lagasse R, et al: Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. J. Clin. Endocrinol Metab. 47: 354, 1978.

- 14- Yeğin, M.-Değer, O. Bakan N. Ağbaş A ve arkadaşları: Erzurum ve havali-sinde ikamet etmekte olan şahısların tiroid fonksiyonlarının incelenerek tiroid hastalıklarının Erzurum bölgesinde konumunun tesbiti. *Erz.* 1987i (Biokimya Anabilim dalı, TAEK proje No: 84600903).
- 15- Constantinescu, A. Belei N, Ciorglrdiac. et al.: Total blood thyroxine and TSH levels in the newborn of an endemic goiter area in Romania *Rew Roum. MED-Endocrinol* 19131: 189,
- 16- Delange F. Beckersc, Höfer R. et al: Neonatal screening for congenital hy-pothyroidism in Europa. Report of the Newborn Committe of the Europea Thyroid association. *Acta Endocrinol (supp. 223).* 90: 1-29, 1979.
- 17- Neonatal T4 Coat -A- Count DPC. Cat. No: TKKNNL 5700 West 96 th. Street Los Angeles, CA 99045.
- 18- Neonatal TSH Double Antibody DPC Cat No: KNTDI 5700 West 96 th Street Los Angeles, CA 90045.
- 19- Chaouki ML , Delange F, et al: Neonatal Hypothroidism in endemic goiter in Algeria *Pen. Res.* 19: 614, 1985.
- 20- Pandow CS, Kochupillai N. et al: Screening for neonatal hypothyrodism in india Preliminary results. *Proceeding of Europeanthyroid assoction Madrid,* July 1983, 20 A.
- 21- Saval' Delange F, Belgiore' A et al: Transient impairment of thyroid function in newburn from an area of endemic goister *J. Clin. Endocrinol Metab.* 59: 90, 1984.
- 22- Alm. J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypophyroidism in Sweden: Incidence and age at diagnosis. *Acta paediatr. Scand,* 67. 1. 1978.
- 23- Smith DW, Klein AM, et al: Congenital hypothyroidism-Sing and Sym-toms in the newburn Period. *J. Pediatr.* 86. 958, 1975.
- 24- Larsson A, Ekman, K. et al.: Screening for congienital hypothyroidism 11. Clinical Findings in infants with positive Screening, tests. *Acta paediatr Scand.* 70: 147, 1981.
- 25- Mercado M, Szymonowicz W, Yu, YH. et al: Symptomatic hypothyroxine-mia with normal TSH levels in preterm infants. *Clin. Pediatr.* 26: 2463, 1987.
- 26- De Vries LS, Heckmatt YZ Burrin JM. et al.: Low serum thyroxine concen-trations and neural maturation in preterm infants. *Arch. Dis. Child* 61: 862, 1986.

- 27- Uhrman S, Marks KH, Maids MJ, et al: Frequency of transient hypothyroxinemia in low birthweight infants. Arch. Dis. Child. 56: 21, 1981.
- 28- Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA: Significance of transient. Postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome Pediatrics 68: 494, 1981.
- 29- Erenberg A: Thyroid function in the preterm infant. Ped. Clin. North Am. 29: 1205, 1982.