

YENİDOĞAN BEBEKLERDE TİROİD VOLÜMÜ VE İDRAR İYOT DÜZEYLERİ (Kayseri ili ön çalışma raporu) Urinary iodine levels of the term newborns in Kayseri province

Selim KURTOĞLU¹, Mustafa AKCAKUŞ², Tamer GÜNEŞ², Adem KİRİŞ³

Özet

Amaç: Kayseri ilinde doğan 42 term yenidoğan bebekte tiroid volümü ve idrar iyot düzeyinin ölçülmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: İyot ölçümü için idrar örnekleri postnatal 5. günde alındı. Ayrıca anneden ve kord kanı örneklerinden T₃, T₄, TSH ve tiroglobülin (Tg) düzeyleri RIA metoduyla belirlendi. Kord kanı TSH düzeyinin 20 mU/L, Tg düzeyinin 54 ng/ml ve bebeğin tiroid volümünün 1.5 mililitreyi aşması patolojik kabul edildi. İdrar iyot düzeyinin 5 mg/dl altında olması iyot eksikliği kriteri olarak alındı.

Bulgular: İdrar iyot düzeyi 5 mg/dl altında bebek oranı % 9.52, tiroid volümü 1.5 mililitreyi geçen bebek oranı % 16.7 idi. Kord kanı TSH düzeyi % 11.9 bebekte 20 mU/L'yi geçerken, % 52.3 bebekte Tg düzeyi 54 ng/ml üzerindedi. İyot eksikliği bulunan 4 bebekten 2' sinde tiroid volümü, üçünde ise Tg yüksekti. Tiroid volümü yüksek bulunan 7 bebekten 2' sinde TSH yüksek, 5' inde Tg yüksek bulunurken ikisinde idrar iyot düzeyi düşüktü. Kord kanı Tg düzeyi yüksek bulunan 22 bebekte tiroid volümü daha yüksek ancak istatistiksel olarak önemsizdi. Buna karşılık bu gurubun idrar iyot düzeyi anlamlı şekilde daha düşük düzeyde bulundu.

Sonuç: Kayseri bölgesinde doğan bebeklerin bir bölümünde idrar iyot düzeyinin düşük, Tg ve tiroid volümünün yüksek bulunması dolayısıyla, tüm toplum yanında öncelikle gebe annelerin iyot desteğine ihtiyaç gösterdikleri sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Infant, yenidoğan; İyot; Tiroid bezi, üriner iyot düzeyi, tiroid volümü, Kayseri ili

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Pediyatri. Prof.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Radyoloji. Uzm.Dr.³.

Geliş tarihi: 23 Mayıs 2001

Abstract

Purpose: We studied the thyroid volumes and urinary iodine levels of 42 term newborns born in Kayseri.

Material and Methods: Urinary iodine levels were measured on postnatal 5th day. The levels of triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), thyrotropin (TSH) and thyroglobulin (Tg) were measured in the cord blood of newborns and in mothers' sera by RIA. The TSH levels of cord blood above 20 mU/L and levels of Tg above 54 ng/ml, and thyroid volumes of baby greater than 1.5 ml were accepted as pathological. Urinary iodine levels of newborns below 5 mg/dl were accepted as a criteria for iodine deficiency.

Results: In 9.52 % of newborns, urinary iodine concentration was less than 5 µg/dl and in 16.7 % thyroid volume was greater than 1.5 mL. Cord TSH level greater than 20 mU/L was present in 11.9 % and cord Tg level greater than 54 ng/ml was present in 52.3 % of the newborns. In 2 of the 4 babies with iodine deficiency, thyroid volumes were high and 3 of them had high Tg levels. In 2 of the 7 babies who had high thyroid volumes, TSH levels were high, in 5 babies Tg levels were high, and in 2 urinary iodine levels were low. In 22 babies with high cord blood Tg levels, the thyroid volumes were high although this was not statistically significant. However, in these cases urine iodine levels were significantly low (p<0.05).

Conclusion: This prospective study showed that in a significant number of newborns born in the Kayseri province, urinary iodine excretion was low and Tg levels and thyroid volumes were high. These data point to the need of an increased iodine supply in these pregnant women to reduce the potential consequences of low iodine intake.

Key Words: Infant, newborn; Iodine; Thyroid gland, thyroid volume, Kayseri province

İyot eksikliği hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Fetal hayattan başlayarak hayatın tüm dönemlerinde iyot eksikliği hastalıkları olarak anılan bir dizi problemin kaynağını oluşturur

(1-3). Gebelik ve emzirme döneminde annenin iyot ihtiyacı arttığı için gündelik iyot alımı 200 µ g/gün altına inmemelidir (4). Gebelikte hem gebeliğin hem de fetusun ihtiyaçlarını karşılamak üzere tiroid hormon düzeyleri yükselir (5). Yapılan araştırmalarda 6. haftadan itibaren çölemik sıvıda tiroksin bulunduğu gözlenmiştir. Fetal tiroid bezi iyot yakalama yeteneğini 10-12. haftalarda kazansada fetal tiroid fonksiyonları ortalama 24. gebelik haftasında maturasyona ulaşmaktadır (5-6). Yine matür bebeklerin kord kanında bulunan tiroksinin % 20-50'sinin maternal kaynaklı olduğu anlaşılmıştır (6). Bu bulgular anne ile fetal tiroid fonksiyonlarının birbirinden bağımsız olmadığını, gebeliğin başından sonuna kadar annenin aldığı iyot miktarı ve serum tiroksin düzeyinin fetal destek için önemli olduğunu göstermektedir (7). Ancak fetal beyin gelişiminde önemli bir aşama olan 10-18. haftaların oldukça duyarlı bir dönem olduğu bilinmektedir. Bu dönemde beyinde T₃ reseptörlerinin belirmesi ve tiriiodotironinin reseptöre bağlanması yaklaşık 10 kat artmaktadır (8). Gebeliğin tüm dönemlerinde gerekli olmakla birlikte 1. trimester bitiminde başlayan bu periyotta maternal iyot veya tiroksin desteğinin yetersiz kalması kalıcı nörolojik hasarlarla ve mental retardasyonla sonuçlanmaktadır.

Anne ve fetüsün normal tiroid fonksiyonlarını sürdürmesi için yeterli iyot alımı önem taşır. İyot eksikliği gebelikte, yenidoğan ve diğer dönemlerde değerlendirilebilir. Yenidoğan araştırmaları bir bölgenin iyot durumunu yansıtabilir. Yenidoğan döneminde tiroid fonksiyonları yanında bebek idrarında ve anne sütünde iyot düzeyi ve tiroid volümü kriter olarak kullanılmaktadır (9). Kayseri ülkemizde en önemli iyot eksikliği bölgeleri arasında yer almaktadır (10). Bu nedenle Kayseri'de doğan bebeklerin iyot düzeylerinin belirlenmesi ve alınacak önlemleri yönlendirmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1995 yılının ilk altı ayı içerisinde Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesinde doğan 26'sı kız, 16'sı erkek 42 term bebekte yapıldı.

Gebelik ve doğumda önemli problemi bulunmayan ve tiroidle ilgili hastalığı olmayan anne ve bebeklerin çalışmaya katılmasına özen gösterildi. Gebelik süresince günde 10'dan fazla sigara içen anneler not edildi. Bebeklerin fizik ölçümleri kaydedildi.

Tiroid ultrasonografisi, aynı radyolog tarafından 7.5 MHz proba Toshiba Sonolayer L-SAL-77A cihazıyla yapıldı. Tiroid ultrasonografisi ile her iki lobun en-boy ve derinliği ölçülerek (a x b x c) x 0.523 formülü ile volüm hesabı yapıldı (11). Yenidoğan dönemi için 1.5ml ve üzeri tiroid hiperplaziası olarak yorumlandı (12).

Kord kanı ve anne serumunda T₃, T₄, TSH ve Tg ölçümleri RIA metoduyla ölçüldü. Kord kanı Tg düzeyinin 54 ng/ml, TSH düzeyinin 20 mU/L üzerinde olması patolojik kabul edildi (13). İdrarda iyot örnekleri bebeklerden 5. günde deiyonize tüplere alındı. İdrarda iyot düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Garry PJ. ve ark. tarafından tanımlanan yöntemle ölçüldü (14). İdrar iyot düzeyinin 5 µ g/dl altında olması iyot yetersizliği kabul edildi (9,15).

İstatistiksel değerlendirmeler student-t testi ve basit korelasyon analizi kullanılarak yapıldı (16).

BULGULAR

Anne T₃, T₄ ve TSH değerleri normal sınırlar içinde bulundu (104.7±40.7 ng/dl, 9.2±2.4 µg/dl, 1.8±1.2 mU/L). Kord kanı T₃ düzeyi anneye göre düşük, T₄ ve TSH düzeyleri ise yüksek bulundu (44.8±25.2 ng/dl, 10.7±1.8 µg/dl, 8.4±7.8 mU/L). Kız bebeklerde tiroid volümü erkeklerden daha büyük bulundu (1.09±0.31, 1.39±0.52 ml). Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İdrarda iyot düzeyi 4 bebekte (% 9.52) 5 mgr/dl altında idi (Tablo I).

İdrar iyot düzeyi 5 mg/dl altında olan bebeklerin 2'sinde tiroid volümü 1.5 ml üzerinde ve üçünde Tg düzeyi 54 ng/ml üzerinde bulunurken kord kanı

TSH düzeyi hiç birinde yüksek değildi (Tablo II). Kord kanı TSH düzeyi 20 mU/L üzerinde olan 5 bebekten (% 11.93) 2'sinde tiroid hiperplazisi varken, hiç birinde idrar iyot düzeyi düşük bulunmadı (Tablo III). Tiroid volümü 7 bebekte yüksekti ve bebeklerin % 16.7'sini oluşturuyordu. Tiroid volümü 1.5 ml'yi geçen 7 bebekten 2'sinde üriner iyot düzeyi düşüktü. Beş bebekte ise Tg düzeyi 54 ng/ml'yi aşıyordu ve iki bebekte TSH düzeyi 20 mU/L üzerinde bulundu (Tablo IV). Kord kanı TSH düzeyi ile Tg, kord kanı TSH ile tiroid volümü arasında korelasyon bulunamadı (r: 0.011

p>0.05, r: 0.068 p>0.05). Bebeklerin 22'sinde (% 52.3) kord kanı Tg düzeyi 54 ng/ml üzerinde idi. Kord kanı Tg düzeyi yüksek (54 ng/ml üzeri) ve düşük (54 ng/ml altı) olan bebeklerin T₃, T₄, TSH ve idrar iyot düzeyi ve tiroid volümleri kıyaslandığında, sadece idrar iyot düzeylerinin istatistiksel anlamlı farklı olduğu gözlemlendi (Tablo V). Yani, kord kanı Tg düzeyi yüksek olan bebeklerin üriner iyot düzeyinin düşük olduğu göze çarpıyordu. Ayrıca istatistiksel olarak anlamsız olsa da Tg yüksek grupta tiroid volümlerinin daha fazla olduğu görüldü.

Tablo I. Bebeklerin idrar iyot düzeylerine göre dağılımı

Üriner iyot düzeyi	n	Yüzde (%)
5 µg/dl üzerinde	38	90.48
5 µg/dl altında	4	9.52
3.1-5 µg/dl arasında	2	4.76
1.5-3 µg/dl arasında	2	4.76

Tablo II. İdrar iyot düzeyi 5 mg/dl'nin altında olan bebeklerin özellikleri

Bebek	Cins	Üriner iyot (µg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (µg/dl)	TSH (mU/L)	T.Volümü (ml)	Tg (ng/ml)
1	E	2	58.1	12.63	5.66	1.54	57.68
2	K	2,5	42.9	15.37	5.04	1.819	25.96
3	K	3	31.08	10.49	3.26	0.966	69.83
4	E	4	43.36	11.36	5.45	0.878	61.44

Tablo III. Kord kanı TSH düzeyi 20 mU/L üzerinde olan 5 bebeğin özellikleri

Bebek	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mg/dl)	TSH (mU/L)	Tg (ng/ml)	T.Volümü (ml)	Üriner iyot (µg/dl)
1	48.53	13.2	34.74	25.85	1.195	44
2	148.3	14.21	22.72	56.87	1.076	11
3	61.52	11.9	28.11	36.65	1.524	15
4	97.52	11.51	29.64	44.27	0.982	31
5	45.99	10.03	22.93	76.87	2.065	15

Tablo IV. Tiroid volümü 1.5 mililitrenin üzerinde olan 7 bebeğin özellikleri

Bebek	Cinsiyet	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (µg/dl)	TSH (mU/L)	Tg (ng/ml)	T.Volümü (ml)	Üriner iyot (µg/dl)
1	E	45.99	10.03	22.93	76.87	2.065	15
2	K	36.26	9.39	4.23	68.73	2.331	35
3	K	61.52	11.9	28.11	36.65	1.524	15
4	E	58.1	12.63	5.66	57.68	1.54	2
5	K	42.9	15.37	5.04	25.96	1.819	2.5
6	K	30.19	7.22	4.48	70.33	2.323	30
7	K	35.32	12.72	4.2	61.82	2.055	18

Tablo V. Kord kanı Tg düzeyleri ile tiroid volümü, T₃, T₄, TSH ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	n	Tg değeri 54 ng/ml altında olanlar	n	Tg değeri 54 ng/ml üzerinde olanlar	t	p
T.Volümü (ml)	20	1.092±0.325	22	1.326±0.484	-1.854	>0.05
T ₃ (ng/ml)	20	41.780±22.652	22	48.072±28.026	-0.804	>0.05
T ₄ (µg/ml)	20	10.852±1.704	22	10.602±1.869	0.454	>0.05
TSH (mU/ml)	20	8.928±9.398	22	7.86±5.807	0.438	>0.05
Üriner iyot (µg/dl)	20	29.955±11.921	22	21.25±13.041	2.26	<0.05

TARTIŞMA

İyot eksikliği hastalıklarının değerlendirilmesi ve yorumlanmasında gebe anneler ve yenidoğan bebeklerin de tiroid fonksiyonları, tiroid volümleri ve idrar iyot düzeyleri yön gösterici olarak kabul edilmektedir (15,17,18).

Gebelik süresinde Tg değerlerinin 30 ng/ml üzerine çıkması tiroid stimülasyon kriteri olarak alınmaktadır (18). Yine gebelerde tiroid volümünün 18 ml üzerine çıkması tiroid uyarımını, 22 ml üzerine çıkması ise tiroid hiperplazisini göstermektedir (19). Çalışmamızda gebe annelerde Tg ve tiroid volümü ölçülmediği için bu yönde yorum yapılamamaktadır.

Bir bölgenin iyot açısından değerlendirilmesinde kord kanı Tg düzeyinin 54 ng/ml ve TSH düzeyinin 20 mU/L üzerinde olması önemli kriterler arasında yer almaktadır (13). Nitekim bebeklerin 22/42' sinde kord Tg, 5/42' sinde ise TSH düzeyi normalin üstünde bulundu.

Kord kanı TSH düzeyinde yükselme, iyot eksikliği, konjenital primer hipotiroidi, doğumda maternal iyot yüklenmesi ve antitiroid ilaç kullanılmasında gözlenebilir (12,18-22). Yüksek kord TSH düzeyi saptanan bebeklerimizin hiçbirisinde iyot eksikliği bulunmaması diğer etkenleri akla getirmektedir. Ancak bu bebeklerin ikisinde tiroid hiperplaziası olması anneden geçen guatrojenlerin rol alabileceğini akla getirmektedir. Ortalama kord TSH düzeyinin (8.42±7.82 mU/L), endemik bölgelerde elde edilen 15.37 ± 8.20 mU/L değerinin altında olması, Kayseri'nin belirgin bir endemik bölge olmadığını göstermektedir (23).

Kord kanı Tg düzeyi atiroidi vakalarında düşük iken, iyot eksikliği, Graves hastalığı, neonatal tirotoksikoz, ektoptik tiroid, TBG eksikliği ve dishormonogenetik hipotiroidi de yüksek bulunur (24,25). Kord kanı Tg düzeyi ortalama 24 ng/ml olup, 2 ile 54 ng/ml arasında değişebilir (13). Kayseri bölgesinde elde ettiğimiz Tg değeri 49.39 ± 18.37ng/ml olup, normal ortalama değerden yüksektir. Ayrıca % 52.3 bebekte kord kanı Tg değerinin 54 ng/ml üzerinde bulunması göze çarpan bir bulgudur. Çünkü Tg yüksek bebeklerin ikisinde

üriner iyot düzeyi önemli ölçüde düşüktü ve normal TSH düzeyi göstermekteydi. Ayrıca kord kanı TSH yüksekliği olan bebeklerin sadece 2/5'inde tiroglobulin düzeyi de yüksek bulunmuştur. Bu bulgular iyot eksikliğini yansıtmaması açısından TSH yerine tiroglobulinin daha değerli bir kriter olduğu görüşünü desteklemektedir (26).

Bebeklerin tiroid volüm ortalaması 1.21 ± 0.42 ml (0.56-2.33 ml) idi. Kayseri'de daha önce yapılan bir çalışmada yenidoğan tiroid volümleri ortalaması 1.26 ± 0.36 ml bulunması son iki yılda Kayseri bölgesinde önemli bir değişimin olmadığını göstermektedir (27). Kayseri için elde ettiğimiz değer normal bölgelerden yüksek, ancak ağır iyot eksikliği bölgelerinden düşüktür. Chanoine ve ark. (11) orta derecede iyot eksikliği olan Brüksel'de yenidoğan tiroid volümünü 0.83 ± 0.38 ml olarak saptanmıştır. Klingmüller ve ark. (28) ise iyot alımı yetersiz Almanya-Giessen bölgesinde ortalama tiroid volümünü 1.13ml olarak ölçmüşlerdir. Ares ve ark.(29) normal term bebeklerde 0.92 ± 0.18 ml tiroid volümü elde etmişlerdir. Diğer çalışmalara göre kıyaslandığında Kayseri bölgesinin hafif iyot eksikliği bölgesi olduğunu söyleyebiliriz. Neonatal tiroid volümü 1.5 ml'yi geçerse tiroid hiperplaziası olarak kabul edilir. Yenidoğanda tiroid hiperplaziası kabul edilen 1.5 ml'yi geçen bebek oranı % 16.7 idi. Bu bebeklerin 2/7' sinde üriner iyot düzeyinin 5 mg/dl altında olması ve beş bebekte Tg düzeyinin yüksek olması bebeklerde iyot eksikliği ve guatrojenik etkenlerin birlikte bulunduğunu göstermektedir. Annelerin gebelik döneminde sigara içmesi fetal ve neonatal tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir. Chanoine ve ark. sigara içen anne bebeklerinde tiroid volümünü arttığını göstermişlerdir (30). Nitekim günde 10'dan fazla sigara içen 6 annenin 4 bebeğinde tiroid volümü normalden yüksek bulunmuştur. Yine 3 bebekte Tg düzeyi yüksekti. Bu bulgular gebelikte sigara içilmesinin fetal tiroid bezine olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır.

Yeni doğan bebeklerde ve annelerde iyot düzeyleri postnatal beşinci günden sonra ölçülmelidir (18). Adultlerde sınır düzeyin 10 mg/dl olmasına karşılık, yenidoğan idrar iyot düzeylerinin 5 mg/dl üzerinde olması normaldir. Bir bölgede ortalama değer 3.1-5 ise hafif, 1.5-3 arasında ise orta, 1.5

mg/dl altında ise ağır derecede iyot eksikliği bölgesini yansıtmaktadır (9). Aynı kriterler anne sütü iyot düzeyi için de kullanılmaktadır. Çalışmamızda bebeklerin ortalama idrar iyot düzeyi 25.81 ± 13.08 µg/dl bulunurken, 4 bebekte (% 9.52) idrar iyot düzeyi 5 µg/dl'nin altında idi. Bu bulgu oranı düşük olsada Kayseri merkezinde yaklaşık % 10 bebekte yetersiz iyot tablosu bulunduğunu göstermektedir. Maternal iyot eksikliği gebelikte anemi, preeklampsi ve postpartum hemorajiye yol açarken, fetusta düşükler, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, menengomyelose, mikrosefali, perinatal mortalite artışı, guatr ve kretinizm gibi önemli problemlere yol açmaktadır (1-3). Yenidoğan döneminde ise guatr, neonatal hipotiroidi veya konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırılma oranında yükselmeye sebep olabilir. Yenidoğan döneminde iyot eksikliği genellikle fetal hayatın devamı şeklinde olabilir. Doğumdan sonra anne sütünde de iyot yetersizliği sonucu yenidoğan bebekte iyot ihtiyaçları karşılanamaz. Bunun dışında iyottan fakir formulalarla beslenen, uzun süre total parenteral beslenme verilen bebeklerde postnatal iyot eksikliği oluşabilir. İyot eksikliği yenidoğan döneminde guatr, yenidoğanın geçici hipertropinemisi veya hipotiroidi tablosuyla karşımıza çıkabilir (6,15,19,23). Orta-ağır iyot eksikliği bölgelerinde yenidoğan bebeklerin % 10'unda konjenital hipotiroidi görülebilir. Sonuç olarak iyot eksikliği yenidoğanda geçici neonatal hipotiroidi tablosuna yol açmaktadır. Genellikle 1-3 ay sürer. Geçici neonatal hipotiroidi vakaları ya ortaya konulmaz, ya da izleminde gerekli titizlik gösterilmez. Calaciura ve ark. (31) İtalya'nın iyot eksikliği bölgesinde yaptığı bir araştırma bu vakaların ciddi olarak tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Konjenital hipotiroidi taramasında saptanan 9 çocukla, aynı bölgeden taramada normal bulunan 9 çocuk, 7-9 yaş civarında karşılaştırılınca, geçici hipotiroidi vakalarının yaklaşık 12 puan global IQ düşüklüğü gösterdiği anlaşılmıştır. Bu bulgu iyot eksikliğine bağlı geçici neonatal hipotiroidi vakalarının gözden kaçırılmaması ve tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. İyot eksikliği ile mücadelede doğurganlık çağındaki kadınlar, gebeler ve çocuklar hedef kitle olarak seçilmiştir (2). Gebe annelere iyot desteği yapılıncaya fetal neonatal tiroid volümleri

küçülmekte ve neonatal tiroid fonksiyonları normal sınırlar içinde bulunmaktadır (17). Çalışmamızda Kayseri il merkezinde doğan 42 term bebekte tiroid volümleri, fonksiyonları ve idrarda iyot düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre il merkezinde bile iyot eksikliğinin bulunduğu görülmektedir. Buna karşılık Erciyes dağı eteklerinde ve Toros dağlarında bulunan yerleşim merkezlerinde iyot eksikliği sorunu daha da derinleşmektedir. Nitekim Yordam ve arkadaşlarının Yahyalı Büyükçakır köyünde 232 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada % 92 oranında guatr, % 77 tiroglobulin yüksekliği ve % 37 TSH yüksekliği saptamışlardır (10). Kayseri il merkezinde yaptığımız ön çalışma ve kırsal kesimde yapılan diğer çalışmalar, iyot eksikliği sorununun ciddiye alınmasını, anne-bebek iyot destek programlarına öncelik verilmesini gündeme getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boyages SC. Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:587-591
2. Kurtoğlu S. İyot eksikliği hastalıkları ve korunma. *Erciyes Tıp Dergisi* 1995;17:1-4
3. Lamberg BA. Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:1-8
4. WHO, Trace elements in Human Nutrition and Health, Geneva: World Health Organisation. 1996; 62
5. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-1078
6. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77:217-220
7. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999; 341:601-602
8. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2620-2623
9. Delange F, Burgi H. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull World Health Organ* 1989; 67:317-325
10. Yordam N, Özön A, Alikashişoğlu A, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999;158:501-505.

11. Brunn J, Block U, Ruf J et al. Volumetric der schilddrüsenslappen mittels real-time-sonographie. *Dtsch Med J* 1983; 287:1206-1207.
12. 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;150:395-399.
13. Delange F, Fisher DA. The thyroid gland. In: Brook CGD and Prader A (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Oxford: Blackwell Sci Ltd 1995, pp: 397-433.
14. Garry PJ, Lashley DW, Owen GM. Automated measurement of urinary iodine. *Clin Chem* 1973;19 :950-953.
15. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, et al. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol Neonate* 1986;49:322-330.
16. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik (3. Baskı)*. Hatipoğlu Yayınları 1990.
17. Glinöer D, De Nayer P, Delange F, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 258-269.
18. Hetherington AM, O'Herlihy C, Ryan R, Smyth PP. Assessment of maternal and neonatal iodine status. *J Endocrinol* 1992; 90 (Supp): 324.
19. Glinöer D, Delange F, Laboureur I, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:800-805.
20. Caron P, Hoff M, Bazzi S, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997; 7: 749-754.
21. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981 26;304: 525-528.
22. Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child* 1987;62:295-296.
23. Beckers C, Cornette C, Georgoulis A, et al. The effects of mild iodine deficiency on neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol* 1981;14:295-299.
24. Pacini F, Lari R, La Ricca P et al. Serum thyroglobulin in newborns' cord blood, in childhood and adolescence: a physiological indicator of thyroidal status. *J Endocrinol Invest* 1984;7:467-471.
25. Sava L, Tomaselli L, Runello F, Belfiore A, Vigneri R. Serum thyroglobulin levels are elevated in newborns from iodine-deficient areas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:429-432.
26. Mibler U, Gutekunst R, Wood WG. Thyroglobulin is a more sensitive indicator of iodine deficiency than thyrotropin: development and evaluation of dry blood spot assays for thyrotropin and thyroglobulin in iodine-deficient geographical areas. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:137-143.
27. Kurtoğlu S, Çöviüt İE, Kendirci M, Üzüüm K, Durak AC, Kırış A: Normal thyroid volume of children in Turkey. A pilot study in Kayseri province. *IDD Newsletter* 1995;11: 41-42.
28. Klingmüller V, Fiedler C, Otten A, Egidi R, Koch C. Sonography of the thyroid gland in children. *Z Kinderchir* 1989;44:135-138.
29. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatr* 1995;84:58-62.
30. Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:65-68.
31. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995;43:473-477.