

SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA KORDON KANI TSH VE TİROİD HORMON DÜZEYLERİ

¹Ayşe Binnur ERBAĞCI, ²Sadrettin PENÇE, ¹Necat YILMAZ, ³Halime Hanım PENÇE

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Biyokimya ve Klinik Biyokimya, ²Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep ³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum.

ÖZET:Kordon kanı intrauterin yaşama ait özellikler ve doğum travmasının etkileri yanısıra yenidoğanın sağlık ve hastalık durumunu da yansıtmaktadır. Fetal gelişim ve doku farklılaşmasında rol oynayan tiroid hormonları ve Tiroid Stimulan Hormon'un (TSH) kordon kanı düzeylerinin bilinmesi fetal metabolizmanın anlaşılması ve konjenital hipotiroidizm erken tanısına alternatif bir yaklaşım getirebilme olasılığı nedeniyle önem kazanmaktadır. Çalışmamızda normal doğum ile ve son adet tarihine göre hesaplanan gestasyon yaşına göre miadında doğan (38-40 hafta) sağlıklı 202 yenidoğanda (98 K/104 E) kordon kanı TSH, total tiroksin (TT₄), serbest tiroksin (fT₄), total triiyodotironin (TT₃), serbest triiyodotironin (fT₃) düzeyleri kemiluminesans yöntemiyle saptandı. Üretici firmanın erişkinler için önerdiği referans değerler ile karşılaştırıldığında kordon kanında saptadığımız TT₄, FT₄, TSH referans değerleri yüksek, FT₃ değerleri düşük, TT₃ alt sınırı düşük, üst sınırı yüksek bulundu. İmmunoluminometrik yöntemle saptanan TSH, Radyo İmmun Analiz (RIA) ile saptanan TT₃, TT₄ ve direkt equilibrium diyaliz ile saptanan FT₃, FT₄ referans değerler ile karşılaştırıldığında sonuçlarımızın yenidoğan döneminden düşük olduğu, kordon kanında saptanan değerlerden de farklılık gösterdiği görüldü. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Fetal doku, plasenta ve uterusu tip III 5'-monodeiyodinaz aktivitesinin yüksekliği, fetusta periferik tiroksin metabolizmasının farklılığı, fetal hipofizin TT₄'e duyarlılığındaki azalma ve tiroksin bağlayıcı globulin düzeyindeki değişikliklerin kordon kanında saptanan farklı tiroid hormon paternine yol açabileceği düşünüldü. Referans değerler oluşturulmasında ve kullanılmasında yöntemsel farklılıkların ve referans birey seçiminin önemli faktörler olduğu sonucuna varıldı. Bulgularımız miadında doğan, sağlıklı bebeklerin kemiluminesans yöntemiyle saptanan kordon kanı tiroid hormon ve TSH düzeyleri için fikir oluşturmaktadır.

[Anahtar kelimeler: kemiluminesans, kordon kanı, tiroid hormonları, TSH]

ABSTRACT: Cord blood reflects health and disease of the newborn as well as features of the intrauterine life and effects of parturition trauma. Cord blood concentrations of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and thyroid hormones that contribute to fetal tissue accretion and differentiation provide insight into fetal thyroid metabolism and may offer an alternative approach for early diagnosis of congenital hypothyroidism. In this study cord blood TSH, total thyroxine (TT₄), free thyroxine (fT₄), total triiodothyronine (TT₃), free triiodothyronine (fT₃) concentrations of healthy, term (38-40 weeks according to the last menstrual period) 202 newborns (98 F/104 M) were determined by a chemiluminescence method. Our cord blood reference ranges of TSH, TT₄, fT₄ were higher, fT₃ were lower, lower and upper limits of TT₃ were lower and higher respectively than adult reference ranges supplied by the manufacturer. Compared with reference limits of immunoluminometric (TSH), radio immune analytic (TT₄, TT₃) and direct equilibrium dialysis methods, our cord blood reference ranges were lower than the newborn and variably different from cord blood. A significant difference was not observed between sexes (p>0.05). High type III 5'-monodeiodinase activity in fetal tissue, placenta and pregnant uterus, differences of periferic thyroxine metabolism in fetus, limited sensitivity of the fetal pituitary to thyroxine and variation of thyroxine binding globulin concentrations may lead to different pattern of thyroid hormones in cord blood. Methodology and selection of reference individuals is important for establishment of

reference ranges. Our results may provide insight to healthy term newborns' cord blood TSH and thyroid hormone concentrations.

[Key Words: chemiluminescence, cord blood, thyroid hormones, TSH]

GİRİŞ

Kordon kanı fetal yaşama ait özellikleri ve doğum travmasının etkilerini taşımakla birlikte yenidoğanın sağlık ve hastalık durumunu da yansıtmaktadır. Bu nedenle, özellikle erken tanının önem kazandığı hastalıklar açısından kordon kanı ile ilgili normal verilerin oluşturulması gereği duyulur (1).

Fetusta dolaşımdaki tiroid hormon paterni erişkindekinden farklılık gösterir. Fetal serumda tiroid stimulan hormon (TSH), total tiroksin (TT_4), serbest tiroksin (fT_4), total ve serbest triiyodotironin (TT_3 , fT_3) düzeyleri gestasyonel yaşla artarak hipofiz ve tiroid bezlerinin maturasyonunu yansıtmaktadır. Artan TSH varlığında tiroid hormon düzeylerinin de yükselmesi fetal hipofizde negatif feed-back etkinin sınırlı olduğunu veya hipotalamustan tiotropin-salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyonu ile dengelendiğini düşündürmektedir (2). Fetal TSH/ fT_4 molar oranları gestasyonel yaşla azalmaktadır. Bu oran gebeliğin orta dönemindeki fetusta 15 iken miadında yenidoğanda 4.7 ve erişkinde 0.97'ye düşmektedir. Doğum sırasında soğukla indüklenen TRH-TSH piki 2-20 haftada yeniden dengeye ulaşmaktadır. Postnatal olgunlaşma fazı çocukluk ve ergenlik döneminde TT_4 sekresyon hızında progresif bir azalma göstermekte ve olasılıkla azalan TRH sekresyonundan kaynaklanmaktadır (3).

Konjenital hipotiroidizme ortalama her 3000-4000 canlı doğumda bir rastlanılmakta, erken hormon replasman tedavisi ile yol açabileceği geri dönüşümsüz nörolojik hasar önlenebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde konjenital hipotiroidizmin erken tanısı amacıyla tarama programları oluşturulmuştur. Kuzey Amerika ülkelerindeki programlar genellikle ilk basamak olarak fT_4 analizini (< %10-20), sonraki aşamada TSH analizini kapsamaktadır. Avrupa ülkeleri ve Japonya'da ise ilk basamak TSH analizi (>40mIU/L), TT_4

ölçümleri ile desteklenmektedir. Ultrasensitif TSH ölçüm yöntemlerinin gelişimi ile tüm tarama programları primer TSH analizini esas almaya başlamıştır. Tedavinin izlenmesinde ise fT_4 düzeyleri daha erken yanıt verdiği için tercih edilmektedir (1).

Doğumdan sonra TSH düzeylerinin yükselerek 30. dakikada pik yaptığı, ilk 24 saatte hızlı daha sonra yavaşlayarak düştüğü ve yaklaşık beşinci günde durağanlaştığı bilinmektedir (4). Bu nedenle en erken örnek alımı beşinci günle sınırlanmaktadır. Ancak tiroid dışı hastalıklar da doğum sonrası hormon düzeylerini etkileyebilmektedir. Doğum sonrası adaptasyon sorunları olan bebeklerde beşinci gün TSH düzeyleri sağlıklı bebeklere oranla düşük bulunmuştur (5). Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise TSH yüksek, TT_4 düzeyleri düşük seyretmektedir. Bu bebeklerde düşük TT_4 konsantrasyonlarının düşük tiroksin bağlayan globulin düzeylerinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve hipotiroidizm tanısının teyit edilmesi için 2., 4., 6. haftalarda testlerin tekrar edilmesi önerilmiştir (6,7). Kordon kanı TSH ve fT_4 düzeylerinin bölgesel iyot eksikliği olan yörelerde farklılık gösterdiği ve profilaktik iyot tedavisi için biyolojik bir indeks oluşturabileceği ileri sürülmüştür (8).

Tiroid hormonlarının fetal gelişimle ilgisi de araştırılmıştır. Kız bebeklerde kordon kanı fT_3 düzeylerinin büyüme hormonu (BH) ile negatif, baş çevresi, ağırlık ve boy ile pozitif korelasyonu saptanmış, BH'unun perinatal gelişim sırasında fT_3 aracılığı ile büyümeyi yavaşlatıcı bir etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Bu çalışmada, sağlıklı miadında yenidoğanlarda kordon kanı TSH ve tiroid hormon düzeyleri için referans değerlerin oluşturulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 1997 ile Ocak 1998 tarihleri arasında Erzurum Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğan sağlıklı 202 bebekte (98 K/104 E) yapılmıştır. Normal doğum ile ve son adet tarihine göre hesaplanan gestasyon yaşına göre miadında doğan (38-40 hafta) bebekler çalışma kapsamına alınmıştır. Gebelik dönemi ve travay sırasında fetusu etkileyebilecek komplikasyon (kanama, preeklampsi, eklampsi, intrauterin veya perinatal asfiksi vb.) gelişen bebekler çalışma dışı tutulmuştur.

Travay sırasında alınan kordon kanı örnekleri serumları ayrıştırılarak çalışma tarihine dek -70°C 'ta saklandı. TSH, TT_4 , TT_3 , fT_4 , fT_3 düzeyleri kemiluminesans yöntemle (ACS-180 plus) saptandı.

Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (OSH) olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda student-t

testi kullanıldı. İki yönlü $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uygunluk χ^2 testi ile saptandı. Referans değerler uç değerlerin atılmasından sonra %95 intersantil aralık yöntemi ile belirlendi. En büyük veya en küçük iki veri (veya eleman sayısının %5'inden az sayıdaki veri grupları) arasındaki fark o analizdeki veri dağılımının 1/3'ünü aştığında uç değer olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde ve grafiklerin hazırlanmasında Med-Calc (Mariakerke, Belçika) istatistiksel program paketi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan miadında doğmuş, sağlıklı 98 kız ve 104 erkek yenidoğanın baş çevresi, boy ve ağırlıkları, plasenta ağırlığı ve plasenta çapları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo1).

Tablo 1. Kız ve erkek yenidoğanların baş çevresi, boy ve ağırlıkları, plasenta ağırlığı ve plasenta çapları (Ort \pm OSH).

	Kız (n:98)	Erkek (n:104)
Baş çevresi (cm)	34.8 \pm 0.24	35.1 \pm 0.26
Boy (cm)	49.6 \pm 0.29	50.1 \pm 0.23
Ağırlık (g)	3141 \pm 71	3257 \pm 59
Plasenta ağırlığı (g)	585 \pm 21.9	599 \pm 19.6
Plasenta çapı (cm)	18.4 \pm 0.3	19.3 \pm 0.4

Kız ve erkek yenidoğanların kordon kanında saptanan TT_3 , TT_4 , fT_3 , fT_4 , TSH düzeyleri cinsiyete bağlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Sağlıklı 202 yenidoğanın kordon kanı hormon düzeylerinin dağılımı Tablo 2'de ve Şekil 1-5'te, uç değerlerin atılmasından sonra 2.5 ve 97.5 persantillerle saptanan referans aralıkları Tablo 3'te görülmektedir. Çalışmamızda kordon kanında saptanan TT_4 , fT_4 , TSH referans değerleri üretici firmanın

erişkinler için önerdiği referans değerlerden yüksek, fT_3 değerleri düşük, TT_3 alt sınırı düşük, üst sınırı yüksek bulunmuştur. İmmunoluminometrik yöntemle saptanan TSH, Radyo İmmun Analiz (RIA) ile saptanan TT_3 , TT_4 ve direkt equilibrium dializ ile saptanan fT_3 , fT_4 referans değerler ile karşılaştırıldığında yenidoğan dönemine göre tüm referans sınırların düşük olduğu, kordon kanında saptanan değerlerden de farklılık gösterdiği görülmüştür (1)

Tablo 2. Kız ve erkek yenidoğanların kordon kanında saptanan total triiyordotironin (TT₃), total tiroksin (TT₄), serbest triiyordotironin (FT₃), serbest tiroksin (FT₄), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin dağılım özellikleri.

	Kız (n:98)			Erkek (n:104)		
	Ortalama	SD	X ²	Ortalama	SD	X ²
TT ₃ (nmol/l)	1.32	0.89	p<0.0005	1.33	0.78	p<0.0001
TT ₄ (ug/dl)	12.2	3.8	p>0.05	12.7	3.1	p>0.05
FT ₃ (pmol/l)	2.10	0.67	p<0.0001	2.14	0.76	p<0.001
FT ₄ (ng/dl)	1.47	0.28	p>0.05	1.51	0.25	p>0.05
TSH (mU/l)	7.2	3.8	p>0.05	8.5	6.4	p<0.0001

Tablo 3. Kız ve erkek yenidoğanların kordon kanı total triiyordotironin (TT₃), total tiroksin (TT₄), serbest triiyordotironin (FT₃), serbest tiroksin (FT₄), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri için kemiluminesans analiz ve %95 intersantil aralık yöntemi ile saptanan referans değerlerin yenidoğan ve erişkin referans değerleri ile karşılaştırılması.

	Kız (n:98) 2.5 -97.5 pers.	Erkek (n:104) 2.5-97.5 pers.	^a Kordon Kanı Referans aralık	^a Yenidoğan Referans aralık	^b Erişkin Referans aralık
TT ₃ (nmol/l)	0.54-4.15	0.59-3.88	0.08-2.17*	1.54-11.4*	0.92-2.78
TT ₄ (ug/dl)	4.8-20.7	6.1-19.8	7.4-13.0*	11.8-22.6*	4.5-10.9
FT ₃ (pmol/l)	1.36-3.92	1.34-4.35	0.2-6.0**	3.54-6.50**	3.54-6.5
FT ₄ (ng/dl)	0.95-1.96	0.86-1.87	1.7-4.0**	2.2-5.3**	0.8-1.5
TSH (mU/l)	1.5-16.3	1.7-24.7	2.3-13.2***	1.0-39.0***	0.35-5.35

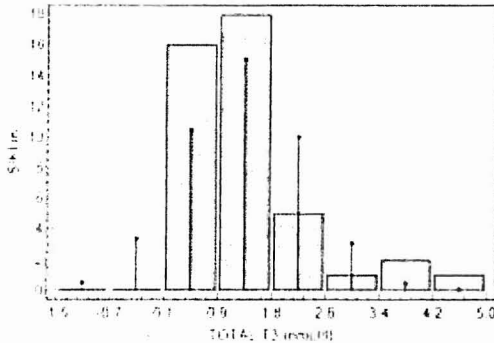
a (1)

b üretici firmanın oluşturduğu erişkin referans değerleri (kemiluminesans analiz)

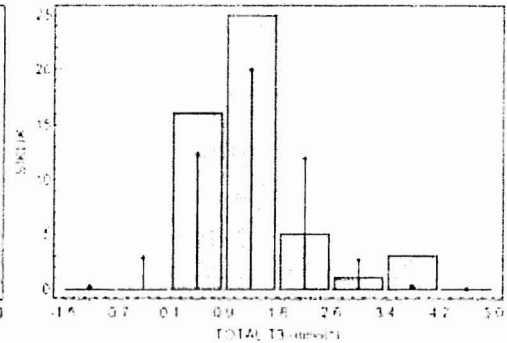
*Direkt equilibrium dializ ile saptanmış referans değerler

**RIA (Radyo İmmun Analiz) ile saptanmış referans değerler

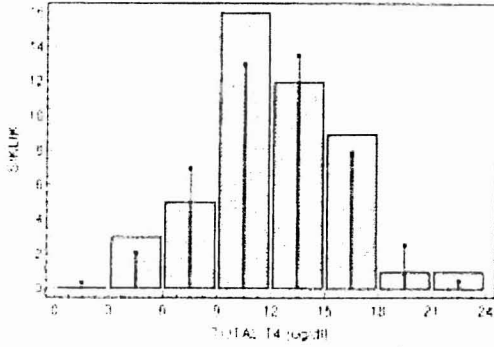
***İmmunoluminometrik analiz ile saptanmış referans değerler



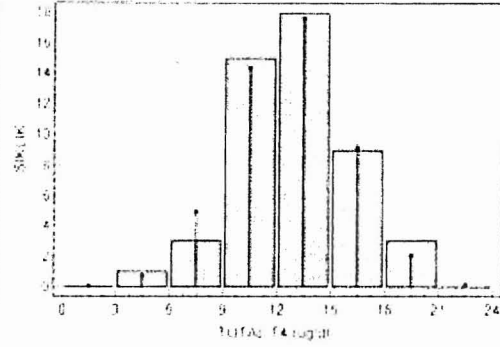
Şekil 1a- Sağlıklı kız yenidoğanlarının kordon kanı TT₃ düzeylerinin dağılımı.



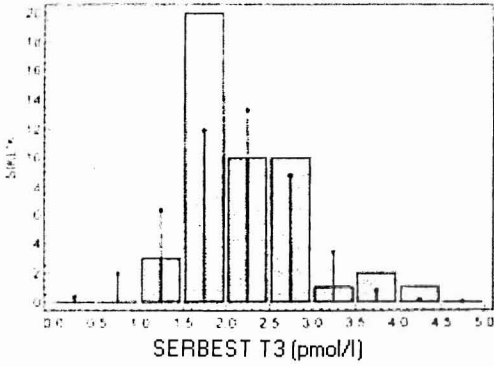
Şekil 1b- Sağlıklı erkek yenidoğanların kordon kanı TT₃ düzeylerinin dağılımı.



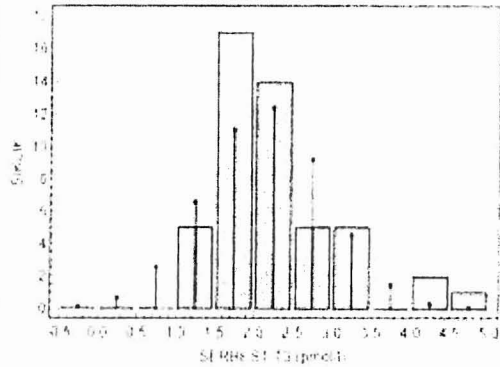
Şekil 2a- Sağlıkli kız yenidoğanların kordon kanı TT₄ düzeylerinin dağılımı.



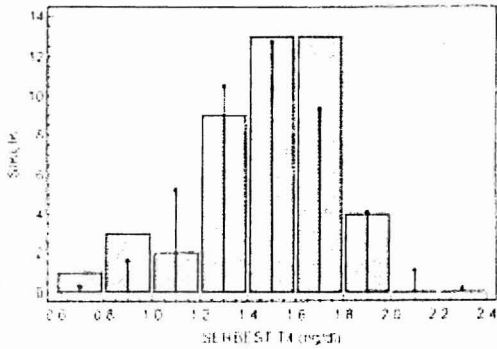
Şekil 2b- Sağlıkli erkek yenidoğanların kordon kanı TT₄ düzeylerinin dağılımı.



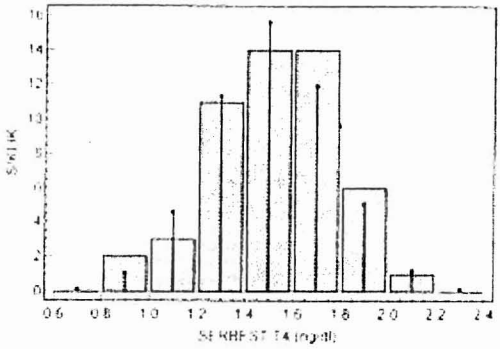
Şekil 3a- Sağlıkli kız yenidoğanların kordon kanı fT₃ düzeylerinin dağılımı.



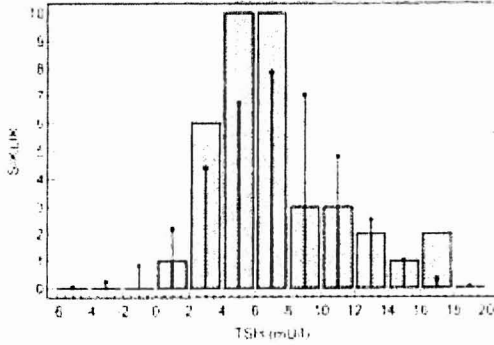
Şekil 3b- Sağlıkli erkek yenidoğanların kordon kanı fT₃ düzeylerinin dağılımı.



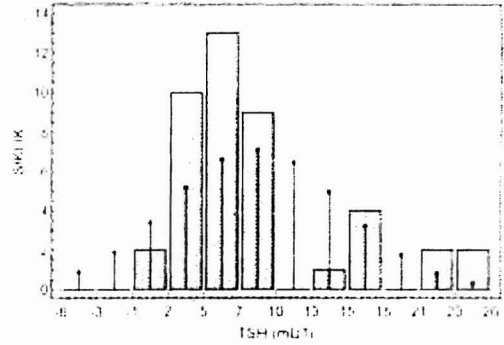
Şekil 4a- Sağlıkli kız yenidoğanların kordon kanı fT₄ düzeylerinin dağılımı.



Şekil 4b- Sağlıkli erkek yenidoğanların kordon kanı fT₄ düzeylerinin dağılımı.



Şekil 5a- Sağılıklı kız yenidoğanların kordon kanı TSH düzeylerinin dağılımı.



Şekil 5b- Sağılıklı erkek yenidoğanların kordon kanı TSH düzeylerinin dağılımı.

TARTIŞMA

Tiroid hormonları fetal büyüme, gelişme ve doku farklılaşmasında önemli rol oynar. Tiroid hormonlarının hücre içi reseptörlerle birleşerek aktif transkripsiyon faktörleri oluşturduğu, böylece gen ifadesinin düzenlenmesinde yer aldığı bilinmektedir (10). Fetusun gelişiminde ise özellikle merkezi sinir sistemi, doku büyümesi ve akciğer maturasyonuna etkileri dikkat çekmektedir (11-13).

Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal akstan bağımsız olarak gelişir ancak, iyotlu substratların sağlanmasında maternal-plasental sisteme bağımlıdır. Anne plazma iyodunun yanı sıra TT_4 'ün plasental deiyodinasyonu ile iyotlu substratlar sağlanır. Fetal kordon kanındaki TT_4 düzeyinin yaklaşık %30'u maternal TT_4 'ten kaynaklanmaktadır (14).

Çalışmamızda kordon kanında saptanan referans düzeylerin erişkinler için beklenen değerlerden farklılığı fetal dokularda tip III 5'-monodeiyodinaz aktivitesinin yüksek olusundan kaynaklanabilir (15). Tip III 5'-monodeiyodinaz TT_4 ve TT_3 'ü inaktive ederek gebeliğin geç döneminde maternal aktif tiroid hormonlarının fetusu etkilemesini engeller (16). Plasenta ve gebe uteruslar da tip III 5'-monodeiyodinaz kaynağı olarak bildirilmiştir. Doğum ile bu oluşumlardan ayrılış tiroid metabolizmasında meydana gelen postnatal değişikliklerin bir kısmına açıklık

getirmektedir (15,17). Kordon kanında TSH, TT_4 , fT_4 düzeylerinin ve TSH/ fT_4 oranının yüksek oluşu fetal hipofizin tiroid hormonlarına duyarlılığındaki farklılık ile açıklanmaktadır (2,3). Reverse triiyodotironin düzeylerinin kordon kanında çok yüksek oluşu, yenidoğan döneminde düşmeye başlayarak yaklaşık bir yaşında erişkin düzeylerine ulaşması periferik TT_4 metabolizmasındaki farklılığı göstermektedir. Tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonları da kordon kanı ve yenidoğanda erişkinden yüksektir (1,4). Doğum sonrasında TRH ile indüklenen TSH pikinin tiroid hormon düzeylerinde artışa yol açması nedeni ile sonuçlarımızın yenidoğanlar için saptanan referans değerlerden düşük olması beklenen bir bulgudur (1,4). Fetal dönemde İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), 0-2 yaş döneminde tiroid hormonları, çocukluk döneminde BH ve ergenlik döneminde cinsiyet hormonlarının büyüme üzerine en etkili endokrin faktörler olduğu bilinmektedir. Bu da yenidoğanlarda tiroid hormonlarının fetal dönemi yansıtan kordon kanı düzeylerinden yüksek olmasının fizyolojik önemini göstermektedir (13).

Kordon kanı TSH ve tiroid hormon düzeyleri için yeterli veriye rastlanılmamış ve sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Kordon kanında saptanan referans değerlerin araştırma grupları arasında farklılık gösterdiği hatta aynı araştırmacıların yıllar içinde farklı sonuçlar bildirdiği görülmüştür (5,18,19). Benzer farklılıklara kaynak kitaplarda da

rastlanılmaktadır. Örneğin 1986 yılında 0.46-1.08 nmol/L olarak saptanan kordon kanı TT₃ referans aralığı 1999 yılında 0.08-2.17 nmol/L olarak değiştirilmiştir (1,20). Bu farklılık hormon analizlerinde spesifik monoklonal antikor teknolojisinin, duyarlı ve farklı ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi ve kullanılmasına bağlı olduğu kadar kordon kanı için referans birey seçimindeki zorluklardan da kaynaklanabilir. Çünkü fetal özelliklerin yanı sıra anne, plasenta ve doğum ile ilgili çeşitli faktörler hormon düzeylerini etkileyebilir (25). Doğum sonrası uzun süreli takip ile bebeğin sağlıklı olduğunun teyit edilmesi de önerilebilir.

Çalışmamızda yüksek duyarlılıkları ve otomasyona uygun olmaları nedeni ile son yıllarda klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan kemiluminesans yöntem kullanılmıştır. Yenidoğanların ve plasentalarının normal gelişimi antropometrik ölçümlerle teyit edilmiştir. Saptanan referans değerlerin farklılığının yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bulgularımız fetal tiroid metabolizmasının yenidoğan ve erişkinden farklı olduğunu, bu dönemde cinsiyete bağlı değişim görülmediğini desteklemektedir (22). Saptanan değerler hastalık veya hastalıklar için ayırıcı tanı değeri oluşturmamakla birlikte, miadında doğan, sağlıklı bebeklerin kemiluminesans yöntemle saptanan kordon kanı tiroid hormon düzeyleri için fikir oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Whitley R.J.: Thyroid function; In Burtis C.A., Ashwood E.R. (eds). Tietz textbook of clinical chemistry, Philadelphia: WB Saunders Company. 1496-1529,1999.
- 2- Thorpe-Beeston J.G., Nicolaidis K.H., Felton C.V. et al.: Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 324:523-6, 1991.
- 3- Fisher D.A., Nelson J.C., Carlton E.I., et al.: Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid 10:229-34, 2000.
- 4- Vanderschueren-Lodeweyckx M.: Thyroid function tests; In Ranke M.B. (ed). Diagnostics of Endocrine function in children and adolescents, Hiedelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 107-127, 1996.
- 5- Wiedemann G., Jonetz-Mentzel L.: Reference ranges for thyrotropin in the serum of full-term neonates-compared with the ranges for full-term neonates with various post-partial adaptation disorders, and preterm neonates. Eur J Clin Chem Biochem 31:35-9, 1993.
- 6- Frank J.E., Faix J.E., Herms R.J., et al.: Thyroid function in very low birth weight infants:effects on neonatal hypothyroidism screening. J Pediatr 128:548-54, 1996.
- 7- Klein R.Z., Carlton E.I., Faix J.E., et al.: Thyroid function in very low birth weight infants. Clin Endocrinol 47:411-7,1997.
- 8- Rajatanavin R, Unachachak K, Winichakoon P, et al.: Thyroid 7:599-604, 1997.
- 9- Tan U., Pençe S., Tan M.: The prenatal attenuation of brain/body development through interactions between growth hormone, triiodothyronin and testosterone during prenatal development of female neonates. Int J Neurosci 95: 237-45, 1998.
- 10- Beyersmann D.: Regulation of mammalian gene expression. EXS 89:11-29, 2000.
- 11- Fowden A.L.: Endocrine regulation of fetal growth. Reprod Fertil Dev7:351-63,1995.
- 12- Mendelson C.R., Boggaram V.: Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. Annu Rev Physiol 53:415-40, 1991.
- 13- Ezzat S, Laks D, Oster J, et al.: Growth hormone regulation in primary fetal and neonatal rat pituitary cell cultures:the role of thyroid hormone. Endocrinology 128:937-43,1991.
- 14- Fisher D.A.: Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal

- thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol 40:16-31, 1997.
- 15- Santini F., Chiovata L., Ghirri P., et al.: Serum iodothyronins in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. J Clin Endocrinol Metab 84:493-8, 1999.
- 16- Kohrle J.: Transfer and metabolism of thyroid gland hormones in the placenta. Acta Med Austriaca 24:138-43, 1997.
- 17- Galton VA, Martinez E, Hernandez A, et al.: Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronin deiodinase. J Clin Invest 103:979-87, 1999.
- 18- Sajous C., Goto M., Fitzgerald M., et al.: Cord blood thyrotropin screening for hypothyroidism. Three years' experience on the Island of Saint Lucia. Ann Clin Lab Sci 21:426-9, 1991.
- 19- Ojule A.C., Osotimehin B.O.: Maternal and neonatal thyroid status in Saki, Nigeria. Afr J Med Sci 27:57-61, 1998.
- 20- Chattoraj S.C., Watts N.B.: Endocrinology; In Tietz N.W. (ed). Textbook of clinical chemistry, Philadelphia: WB Saunders Company., 997-1171, 1986.
- 21- Novaes Junior M., Biancalana M.M., Garcia S.A., et al.: Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidone iodine during delivery. Endocrinol Invest 17:805-8, 1994.
- 22- Lu F.L., Yau K.I., Tsai K.S., et al.: Longitudinal study of serum free thyroxine and thyrotropin levels by chemiluminescent immunoassay during infancy. Taiwan Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih 40:255-7, 1999.

Yazarlar:

- A. B. ERBAĞCI: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya, Anabilim Dalı, Gaziantep
S. PENÇE: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep
N. YILMAZ: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya, Anabilim Dalı, Gaziantep
H. H. PENÇE: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi:

- Yard. Doç. Dr. Sadrettin Pençe
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
TR-27310, Gaziantep, Türkiye.
Tlf:+90 342 3601200/3170
Fax:+90 342 3601617
E-mail:nakip@hotmail.com