



**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İLK TRİMESTER KOMBİNE TEST, TSH SONUÇLARININ  
KORELASYONU VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ezgi ÖZSÖZ KOLSUZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Op. Dr. Dilek UYSAL**

**İZMİR**

**NİSAN 2021**



**T.C.**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İLK TRİMESTER KOMBİNE TEST, TSH SONUÇLARININ  
KORELASYONU VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ezgi ÖZSÖZ KOLSUZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Op. Dr. Dilek UYSAL**

**İZMİR**

**NİSAN 2021**

## TEŞEKKÜR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, her ihtiyacında kapısını çaldığım, üzerimde çok emeği olan saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serpil Aydoğmuş'a,

Eğitimime büyük katkı sağlayan, mesleki bilgi ve becerilerimi hep daha yukarı taşıyan anabilim dalımızın çok kıymetli öğretim üyeleri Doç Dr Esra Bahar Gür Doç. Dr.Hüseyin Aydoğmuş, , Doç. Dr. Aykut Özcan, Doç. Dr.Servet Gençdal, Dr. Öğr. Üyesi Seçil Karaca Kurtulmuş, Doç. Dr. Aşkın Yıldız, Doç. Dr. Çetin Aydın'a,

4 yıllık asistanlık sürem içerisinde kendisinden çok şey öğrendiğim, cerrahi bilgi ve becerisine hayran olduğum tez danışmanım Op. Dr. Dilek Uysal'a

Tez çalışmamda baştan sona yardımını ve bilgisini benden esirgemeyen; karakterini, hekimliğini ve anneliğini kendime rol model aldığım sevgili Op. Dr. Ayşegül Gülbahar'a

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik pratiğimizin, cerrahi becerilerimizin gelişmesinde büyük rol almalarının yanı sıra manevi desteklerini esirgemeyen; her biri çok değerli uzmanlarım Op. Dr. Alpay Yılmaz, Op. Dr. Mustafa Şengül, Op. Dr. Kutlu Kurt, Op. Dr. Nihan Gençdal, Op. Dr. Gökhan Karakoç, Op. Dr. Seda Akgün Kavurmacı , Op. Dr. Hakan Çökmez, Op. Dr. Çağdaş Bayram, Op. Dr. Serhat Şen'e

Berberer keyifle çalışıp, samimi dostluklar edindiğim; kliniği ailem bildiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,

13 yıldır dostluk kavramına benim için çok yüksek anlamlar yükleyen, meslek etiğine büyük saygı duyduğum, akliselim yoldaşlığıyla her daim yanımda olan canım Dr. Beste Şuataman'a

Koşulsuz sevgisini, desteğini, emeğini hayatım boyunca hissettiğim beni bugünlere getiren canım aileme,

Son olarak da beraber her yeni günümüze mutlulukla başladığım, varlıklarına şükrettiğim küçük dünyam; canım oğlum Utkan ve sonsuz desteğini, sevgisini kalbimde hep hissettiğim hayat arkadaşım Op.Dr. Zafer Kolsuz'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar VE ŞEKİLLER .....	V
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. İlk Trimester Kombine Tarama Testi .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1. Beta-hCG.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2. PAPP-A .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3. NT .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.4. Nazal kemik .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Diğer Birinci Trimester Serum Tarama Testleri.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3. Kan örnekleri ve ultrasonun zamanlaması .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4. Gebelikte Tiroid Hastalıkları .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.1. Tiroid Hormonlarının İşlevi.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.2. Gebelikte tiroid bezi fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler; .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.3. Fetusta Tiroid Fonksiyonları; .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4.4. Gebelikte İyot Alımı .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4.5. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4.6. Hipertiroidi .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4.7. Hiperemesis gravidarum ile ilgili geçici hipertiroidizm .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.8. Molar gebelik ile ilgili geçici hipertiroidizm .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.9. Hipotiroidi.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.10. Postpartum tiroidit .....</b>	<b>12</b>
<b>2.4.11. Tiroid Fırtınası.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.12. Tiroid nodülleri.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.13. Tiroid kanseri.....</b>	<b>13</b>
<b>2.5. Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>16</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>21</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>27</b>

SUMMARY .....	28
REFERANSLAR .....	29



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>SGA</b>	Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı
<b>VSGA</b>	Gebelik yaşına göre çok düşük doğum ağırlığı
<b>AGA</b>	Gebelik yaşına göre ortalama doğum ağırlığı
<b>LGA</b>	Gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı
<b>TSH</b>	Tiroid stimulan hormon
<b>PAPP-A</b>	Gebeliğe özgü plazma protein A
<b>HCG</b>	Human koryonik gonadotropin
<b>NT</b>	Ense saydamlığı
<b>CRL</b>	Baş popo mesafesi
<b>PIGF</b>	Plasental büyüme faktörü
<b>AFP</b>	Alfa fetoprotein
<b>TBG</b>	Tiroid bağlayıcı globulin
<b>ANTİTPO</b>	Anti-tiroid peroksidaz
<b>ANTİTG</b>	Anti-tiroglobulin
<b>TRH</b>	Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>ACOG</b>	Amerikan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları
<b>İUGR</b>	İntrauterin gelişme geriliği
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>TFT</b>	Tiroid fonksiyon testleri
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>US</b>	Ultrasonografi

## TABLolar VE ŞEKİLLER

<b>Tablo 2.1 :</b> Gebelikte TSH değerlerinin trimesterlere göre referans değerleri Gebelikte TSH değerlerinin trimesterlere göre referans değerleri .....	9
<b>Tablo 2.2:</b> Hipertiroidi tedavisinde ilaç yan etkileri.....	10
<b>Tablo 2.3:</b> Graves hastalığı ve Gestasyonel hipertiroidi karşılaştırması. ....	11
<b>Tablo 4.1:</b> Hastaların Demografik ve Laboratuvar Bulguları .....	17
<b>Tablo 4.2:</b> İlk Trimester Serum TSH Düzeyi Normal ve Yüksek olan Hasta Gruplarının Kombine Test Parametreleri ile Karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo 4.3:</b> Haftalara göre Kombine Test Sonuçlarının ilk trimester TSH Değerleri ile Korelasyon Analizi.....	19
<b>Tablo 4.4:</b> Kombine Test Serum Belirteçleri ve İlk Trimester TSH Değerlerinin Doğum Şeklinin ngrmedeki Yerinin Karşılaştırılması .....	19
<b>Tablo 4.5 :</b> Kombine Test Serum Belirteçleri ile ilk trimester TSH' ın Doğum Haftası ve Yenidoğan Doğum Kilosunun Korelasyon Analizi. ....	20
<b>Şekil 1:</b> Serbest beta HCG ve TSH korelasyonunun grafiksel gösterimi .....	18
<b>Şekil 2:</b> Serbest beta HCG ve yenidoğan doğum kilosu arasındaki korelasyonunun grafiksel gösterimi.....	211

## 1. GİRİŞ

Tiroid hormonu tüm dokularda metabolizmayı uyararak insan vücudu ve fetüs gelişimini sağlayan son derece gerekli bir hormondur. Fetal tiroid hormonun mevcudiyeti gebeliğin erken döneminde maternal tiroid hormonlarının transplental geçişine bağlıdır. Fetal tiroid dokusu gebeliğin 18-20. haftalarında fonksiyonel olarak olgunlaşır. Bu haftalardan sonra da maternal tiroid hormonlarının fetal hormonlara katkısı devam eder. Birçok çalışmada fetal ve maternal tiroid fonksiyonları arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Erken gebelik haftalarındaki tiroid fonksiyonu ile ilgili bilgilerin yetersiz oluşu nedeniyle çalışmaların çoğu bu noktaya odaklanmıştır (1,2).

Doğum ağırlığı fetal büyüme ve gelişmenin en önemli göstergelerinden biridir. Fetüsün intrauterin çevreye adaptasyonunu yansıtır. Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığına sahip (SGA) bebekler artmış perinatal mortalite ile birlikte yaşamın ilerleyen yıllarında metabolik sendrom, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, inme, böbrek hastalıkları, osteoporoz ve depresyon açısından risk altındadırlar (3-5). Yapılmış birçok çalışmada yüksek tiroid fonksiyon testlerinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Erken ve geç gebelikte yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin SGA açısından yüksek risk ile ilişkili olduğu görülmüştür (6,7).

Erken gebelikte, insan koryonik gonadotropin (hCG) farklılaşmış sinsitiotrofoblastlar tarafından üretilir ve gebeliğin devamı için gereklidir. TSH ile aynı a-alt birime sahip olup ilk trimesterde tirotropik aktivite gösterebilir. Bazı çalışmalar, düşük  $\beta$ -hCG seviyeleri ile fetal kayıp, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçları arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir (9).

Gebelikle ilişkili plazma protein A plasental bir glikoproteindir (8). Çalışmalar düşük serum PAPP-A düzeylerinin ilk trimesterde plasental fonksiyon bozukluğu ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9,10,11,12,13). İlk trimester serum PAPP-A seviyesinin 0,4 MoM (5. persantil)'dan küçük olması halinde fetal büyüme bozuklukları açısından dikkatli olunmalıdır (14).

Çalışmamızın amacı ilk trimesterdeki serum TSH seviyelerinin yine ilk trimester kombine tarama testinde bağımsız prognostik faktörler olan serum PAPP-A, serbest beta hCG, NT ve CRL ölçümleri ile korelasyonunu değerlendirmek ve gebelik sonuçları üzerine etkisini saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İlk Trimester Kombine Tarama Testi

Down sendromu taramasını gebeliğin erken dönemlerinde yapmanın birçok avantajı vardır. Erken risk değerlendirmesi ve erken teşhis çifte karar vermek için maksimum süreyi sağlar.

İlk trimester kombine tarama testi 10<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> haftaları arasında yapılır ve üç tane belirteç içerir (15,16,17).

- Maternal serum serbest beta-hCG
- Maternal serum PAPP-A
- Ultrasonografik olarak ölçülen fetal ense saydamlığı (NT)

Bu üç belirteç kombine riski oluşturur ve anne yaşıyla birlikte hastaya özgü bir risk oranı sunar (18-20). Kombine tarama testi Down sendromunun %85'ini %5 yanlış pozitiflik oranı ile tespit eder (17,21-30).

Birinci ve ikinci trimesterdeki Down sendromlu fetüslerin beklenen doğal kayıpları için ayarlama yapıldıktan sonra kombine testin ikinci trimester tarama testi olan dördü tarama testinden daha yüksek saptama oranı ve daha düşük yanlış pozitifliğe sahip olduğu görülür (31,32).

Kombine test için kan örneği ve ultrason muayenesi en yaygın 11<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> gebelik haftaları arasında aynı günde yapılır. Bazı protokoller kan alımını 9<sup>+0</sup> gebelik haftasında almayı tercih eder. Böylece sonuçlar ultrason birkaç hafta sonra yapıldığında anında raporlama için kullanılabilir.

Trizomi 21'li fetüslerde, ilk trimester serum belirteçlerinden PAPP-A düzeyi düşük serbest beta-hCG düzeyi ise daha yüksektir. Trizomi 18 ve 13' de ise her iki belirteçin düzeyleri düşüktür (33).

Maternal yaş ilk üç aydaki anöploidi taramasının başarısını etkilemektedir. 35 yaş üzerinde doğum yapan kadınlarda kromozomal anomalili fetüse sahip olma olasılığı yüksektir. Buna rağmen Down sendromlu fetüslerin %70' i 35 yaş altı gebeliklerde görülmektedir (34).

#### 2.1.1. Beta-hCG

Gebeliğin erken döneminde, insan koryonik gonadotropin (hCG) esas olarak farklılaşmış sınıtiyotrofoblastlar tarafından üretilir ve gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan önemli bir embriyonik sinyali temsil eder. HCG ortak bir a-alt birimi ve hormona özgü bir b-alt biriminden oluşan glikoprotein hormon ailesinin bir üyesidir. HCG'nin a-alt birimi, diğer hipofiz hormonları tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize

edici hormon (LH) ile ortaktır. HCG salgılanması gebeliğin çok erken döneminde başlar ve gebeliğin 9-11. Haftalarında zirve yapar. Zirve seviyeleri 30–100 U / l aralığındadır ve sadece birkaç gün sürer, ardından kademeli olarak yaklaşık 20 haftada 5–10 U / l'lik en düşük seviyeye düşer ve gebeliğin ikinci yarısı boyunca bu seviyede kalır. Zirve seviyeler, plasentanın kütlesi ile ilişkilidir. Birden fazla fetus olduğunda tepe seviyeleri daha yüksek ve daha uzundur.HCG'nin en iyi bilinen biyolojik işlevi, korpus luteum işlevinin sürdürülmesi ve progesteron üretiminin devamlılığının sağlanmasıdır.Normal gebelikte en yüksek hCG seviyeleri anında, serum TSH seviyeleri düşer ve hCG zirvesine bir ayna görüntüsü taşır(75).

Beta-hCG seviyeleri serbest veya total formu fark etmeksizin Down sendromlu gebelerde öploid gebeliklere göre ortalama iki kat daha fazladır. Down sendromu taramasında serbest beta-hCG 9<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> haftaları arasında etkilidir. Bu haftalar arasında gebelik yaşı ilerledikçe tarama performansı artar (35). Total beta-hCG ise 11<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> haftaları arasında etkilidir ve bu aralıkta gebelik yaşı ilerledikçe tarama performansı artar (21,22,31).

PAPP-A ve NT ölçümü ile birlikte yorumlandığında, 11<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> haftaları arasında, Down sendromu taraması için serbest beta-hCG'nin total beta-hCG' den anlamlı derecede daha iyi performans gösterip göstermediği konusunda net bir fikir birliği yoktur (21,22,35).

İlk trimesterde düşük serbest beta-hCG düzeyleri artmış fetal kayıpla ilişkilidir (33).

### **2.1.2. PAPP-A**

PAPP-A, sinsityotrofoblastlar tarafından üretilip plasentadan salgılanan kompleks yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Amniyon sıvısında çok düşük miktarlarda bulunur ve maternal dolaşıma geçer. Maternal kanda ilk olarak altıncı haftada saptanabilir ve ikiye katlanma zamanı yaklaşık 6 gündür. 14. Gebelik haftasından sonra belirteç değeri düşer. Trizomi 21, 18 ve 13'de seviyeleri azalmış olarak bulunmuştur. Down sendromu tarama belirteci olarak PAPP-A performansı, 9<sup>+0</sup> ile 13<sup>+0</sup> haftaları arasında artan gebelik yaşı ile azalmaktadır (22,31,32,36).

Gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4'ü (IGFBP-4) parçalayan ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) pozitif bir düzenleyicisidir.Potansiyel olarak fetal büyümeyi ve fetal iyilik halini etkiler (76).

İlk trimesterdeki düşük maternal serum PAPP-A düzeylerinin, zayıf plasental fonksiyonla ilişkili olumsuz gebelik sonuçları için prognostik faktörler olduğu düşünülmektedir.Serum PAPP-A düzeyi 5. persentilin altında olduğu durumlarda preeklampsi, fetal kayıp, büyüme geriliği ve preterm doğum oranları artmıştır(33).Uluslararası kılavuzlar, ilk trimesterde serum PAPP-A <0.4MoM (5. persantil) olan gebe kadınların fetal büyüme bozuklukları için artırılmış ultrason gözetimi almalarını önermektedir (77).

### 2.1.3. NT

NT, arka fetal boyundaki cilt ile fetal vertebra arasındaki hipoeoik boşluğu ifade eder. CRL alt sınır farklı kaynaklarda değişken olmak üzere 38/45 mm-84 mm aralığında midsagittal planda ölçülür. Artmış NT'yi anöploidi riskini 5 kat arttıran ve boynun arkasında septalı hipoeoik bir boşluk olarak görülen kistik higromadan ayırt etmek gerekir. Ölçüm baş, boyun ve toraks ekranı dolduracak şekilde yapılmalıdır. Kaliperlerin ölçüm hassasiyeti en az 0,1 mm olmalıdır. Amniyon zarı ayrı olarak görüntülenmelidir. Kaliperler iç sınıra ve fetüs uzun eksenine dik konulmalıdır. NT ölçümü en geniş yerden yapılmalıdır. Nukal kord varlığında yanlış pozitiflik oranı yüksektir.

NT çoğul gebeliklerde tek başına tarama testi olarak kullanılabilir. Kromozomal anomalilerin üçte birinde NT anormaldir ve bunun da yarısı trizomi 21'li fetüslerdir. %5 yalancı pozitiflikle trizomi 21'li fetüslerin %70'ini saptar.

Gebelik haftası büyüdükçe NT kalınlaşır. Gebelik haftasına göre 95 persentilin üzeri patolojiktir. Her hafta için 3 mm üzeri patolojiktir. Her hafta için 99 persentilin üzerinde, NT 3,5 mm üzerinde, koryon villüs örnekleme yapılmalıdır. Eğer karyotip normale fetal eko yapılmalıdır. NT 2,5 mm üzerinde saptanmışsa fetal eko mutlaka yapılmalıdır (33).

Ense kalınlığı  $10^{+0}$  ile  $13^{+6}$  gebelik haftaları arasında ölçülür. Down sendromlu fetüslerde NT ölçümü ortalama olarak artmıştır (23,37,38). NT'de ortalama olarak  $10^{+0}$ 'dan  $13^{+0}$  haftaya kadar hafif bir azalma vardır. Genel olarak bu,  $11^{+0}$  ile  $13^{+0}$  haftalar arasında ilerleyen gebeliğe sahip Down sendromu için bir tarama belirteci olarak NT performansında bir artışa yol açar (32,39,40).

NT özellikle 10. haftada %5 yanlış pozitiflik için %51, 11. haftada %59, 12 ile 13. haftada %62 Down sendromunun tespitini sağlar (39). Bu nedenle NT ilk trimester boyunca tarama belirteci olarak iyi performans gösterse de, ölçümler ideal olarak gebeliğin 12. ve 13. haftalarında gerçekleştirilir. PAPP-A ve beta-hCG ( serbest beta-hCG dahil)'nin de olduğu birden fazla belirteç kombinasyonu ile 11 ile 13. haftalar arasında tarama performansı çok benzerdir ve 12 haftayı hedeflemek çok mantıklıdır.

NT'nin bir tarama belirteci olarak performansı, operatör uzmanlığı ve ekipman kalitesindeki değişkenlik nedeniyle farklılık gösterebilir (41). Bu nedenle uygun eğitim ve sürekli kalite yönetimi, NT ölçümünü içeren tarama programlarının temel bileşenleridir (42).

NT'nin en iyi yorumu maternal yaş ile ilk trimester serum belirteçlerini kombine ederek Down sendromu için hastaya özgü bir risk oranı tespit etmektir. Bu önerinin bir istisnası kistik higroma ve genişlemiş NT'ye sahip fetüsler içindir. Bu gebeler özellikle yüksek anöploidi

riski altındadır. Bir çok uzman bu durumlarda yüksek maternal serum seviyelerini kontrol etmek yerine doğrudan karyotip değerlendirmesine geçer. Maternal serum taraması olmadan kromozomal analize geçmek için optimum eşik değer belirsizdir. Bu seviyede Down sendromunun yüksek riski göz önüne alındığında 3 mm ile 4 mm aralığında NT eşik değerleri önerilmiştir. Artmış NT ayrıca diğer yapısal malformasyonlarla ilişkilendirmiştir.

NT artışlarında ayırıcı tanıda anöploidilerle birlikte genetik sendromlar, fetal kardiyak malformasyonlar da düşünülmelidir. NT 3 mm veya 99. persentili geçerse anöploidi riski belirgin olarak artmıştır ve hastaya fetal ekokardiyografi önerilmelidir. Bununla birlikte hastaya invaziv prenatal tanı ve serbest fetal DNA testi seçeneği sunulmalıdır.

Prenatal taramada sadece NT kullanılması tüm trizomi 21'li fetüslerin yaklaşık %5 yanlış pozitiflikle %67'sini tespit edebilir. Çoğul gebeliklerin taranmasında bu yöntem kullanılabilir.

#### Artmış NT ile Birlikte Seyreden Fetal Anomaliler ve Genetik Sendromlar

- Diafragmatik herni
- Kardiyak defektler
- Eksamfalos
- Akondrogezi tip 2
- Akondroplazi
- Asfiktik torasik distrofi
- Beckwith – Wiedeman sendromu
- Blomstrand osteokondrodisplazi
- Body stalk anomalisi
- Kamptomelik displazi
- Fetal akinezi deformasyon sekansı
- Fryn sendromu
- GM1 gangliosidozis
- Jarcho – Levin sendromu
- Joubert sendromu
- Meckel – Gruber sendromu
- Noonan sendromu
- Osteogenezis imperfekta tip 2
- Perlman sendromu
- Roberts sendromu
- Smith – Lemli Opitz sendromu
- Spinal müsküler atrofi tip 1

- Tanatoforik displazi
- Trigonosefali C sendromu
- Zellweger sendromu
- VACTERL asosiasyonu

#### **2.1.4. Nazal kemik**

11-14 gebelik haftaları arasında trizomi 21'li fetüslerin üçte ikisinde aplaziktir. Normal fetüslerin %0,5'inde aplaziktir (33).

#### **2.2. Diğer Birinci Trimester Serum Tarama Testleri**

Birinci trimester kombine testin performansı, kombine teste plasental büyüme faktörü (PIGF) ve alfa-fetoprotein (AFP) eklenerek arttırılabilir (43,44). PIGF ve AFP seviyeleri fetal Down sendromundan etkilenen gebeliklerde ortalama olarak daha düşüktür. 11<sup>+0</sup> ve 13<sup>+0</sup> gebelik haftaları arasında dört serum belirtecinin (PIGF, AFP, beta-Hcg ve PAPP-A) kombinasyonunun Down sendromlu gebelikleri %20 yanlış pozitiflikle %90'a varan oranla tespit edebileceğini göstermiştir (43,45,46). Bu tür testler ilk tarama testi sonuçları pozitif olanlar için serbest fetal DNA testi ile makul olacaktır ve NT'nin güvenilmez, ulaşılamaz veya rutin kullanım için çok maliyetli olduğu alanlarda yararlı olabilir.

İnhibin A ayrıca 11<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> gebelik haftaları arasında etkili bir Down sendromu belirtecidir (21,22,31,48). Down sendromundan etkilenen gebeliklerde ortalama seviyeleri yükselir.

Birinci trimester kombine tarama testi, nazal kemik, triküs pit regürjitasyonu ve duktus venosus akışı gibi ek ultrason belirteçleri kullanılarak iyileştirilebilir (49-51).

#### **2.3. Kan örnekleri ve ultrasonun zamanlaması**

İlk trimesterde serum belirteci olarak PAPP-A 10<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> hafta arasında, ultrason ölçümü olan NT ise 11<sup>+0</sup> ile 13<sup>+6</sup> haftaları arasında hesaplanır. İkinci trimester dördümlü test belirteçleri (alfa-fetoprotein, konjuge olmayan östriol, inhibin A ve beta-insan koryonik gonadotropin [hCG]) 15<sup>+0</sup> ile 22<sup>+6</sup> haftaları arasında çalışılır. Beta-Hcg birinci veya ikinci trimesterde bir belirteç olarak kullanılabilir ancak performansı daha iyi olduğundan ikinci trimesterde rutin olarak ölçülür.

Entegre tarama, Down sendromlu gebelik için hastaya özgü tek bir risk tahmini sağlamak için hem birinci hem de ikinci trimesterde ölçülen anne yaşıyla birlikte altı belirteç değeri kullanır. Entegre test %1 yanlış pozitiflikle %85 saptama oranına sahiptir. Saptama oranı %90 hedeflendiğinde ise yanlış pozitiflik %2 olacaktır (31).

Entegre testin avantajı eşdeğer bir saptama oranında birleşik veya dördümlü testten önemli ölçüde daha düşük yanlış pozitiflik oranına sahip olmasıdır (52). Tarama testlerinde yanlış

pozitifliğin azalması oldukça istenen bir durumdur. Down sendromlu gebeliklerde saptama oranının yüksek yanlış pozitifliğin ise düşük olması tarama sürecinin güvenliğini arttıracaktır. Daha düşük yanlış pozitiflik oranı bu konuda endişeli hasta sayısını da azaltacaktır. Nitekim bu tür bir anksiyete bir sonraki gebelikte down sendromu taramasına katılımı azaltmaktadır (53).

## **2.4. Gebelikte Tiroid Hastalıkları**

Tiroid hormonu fetus gelişimi ve normal gebelik süreci için son derece gerekli bir hormondur. Gebeliğin ilk yarısında maternal tiroid hormon seviyelerine bağlı olarak plasental ve fetal gelişim gerçekleşir. Maternal tiroid fonksiyonundaki bozukluklar abortus, SGA, preeklampsi, dekolman, erken doğum riski gibi kötü gebelik sonuçları ile karşımıza çıkabilir (54). Tiroid fizyolojisi gebelik süresince belirgin olarak etkilenmektedir. Fetusun gelişimi fetal tiroid bezinin fonksiyonel hale geldiği 18-20. gebelik haftasına kadar plasentadan geçen maternal tiroid hormon düzeylerine bağlıdır. Gebelik süresince tiroid fizyolojisindeki değişikliklerde temel hedef hem maternal hem de fetal yeterli tiroid hormonunu sağlamaktır.

### **2.4.1. Tiroid Hormonlarının İşlevi**

Tiroid hormonu; hücre büyümesi, protein sentezi, büyüme hormonu salınımının uyarılması, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizması, kalsiyum dengesi, vücut ısısının ayarlanması, beyin ve kas aktivitesi ve kalp kontraktilitesinde önemli rol oynar.

Tiroid hormonu antenatal ve postpartum ilk üç yılda fetusun ve yenidoğanın nörolojik gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Başlıca görevleri;

- Nöronların oluşturulması ve ilgili yerlere göçü,
- Akson ve dendrit oluşması
- Sinaps ve myelin gelişimi
- Nörotransmitter düzenlenmesi
- Retina, kohlea, karaciğer fonksiyonlarının ve vücut gelişiminin düzenlenmesi

### **2.4.2. Gebelikte tiroid bezi fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler;**

- Gebeliğin 6-8. haftasından itibaren tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeyleri artmaya başlar ve 20. haftadan sonra plato çizer ve doğuma kadar yüksek kalır. Bu olay östrojen düzeylerinin gebelik esnasında artması ile başlar;
- Tiroid hormon yıkımı tip 3 deiyodinaz enzim aktivitesinin plasentada artması ile hızlanır;
- Maternal tiroid hormonunun fetus tarafından kullanımı başlar;
- Maternal tiroid hormonu üretimi gereksinimin artmasından dolayı %50 oranında artar;

- Human koryonik gonadotropin hormonu (HCG) trofoblast hücreleri tarafından sentezlenir ve 10-12. haftada en yüksek düzeye ulaşır. TSH reseptörünün zayıf bir agonisti olan HCG, Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini uyararak gebeliğin erken dönemlerinde tirodi hormon yapımını artırır;
- TSH seviyeleri tirodi hormon sentezinin artması sonucu suprese olur.
- Renal iyot klirensi glomerular filtrasyon hızının artması ile yükselir.
- Tiroid hormon sentezinin artması, iyodun renal klirensinin artması ve fetal geçişin artması nedeniyle gebelikte iyot gereksinimi artar.
- Tiroid peroksidaz antikoru (AntiTPO) veya tiroglobulin antikoru (AntiTG) gebelerin yaklaşık % 2-17'sinde pozitifdir. Anti-TPO pozitifliği hem gelişmekte olan fetusu hem hamileliği hem de maternal tirodi fonksiyonlarını negatif şekilde etkiler. Antikorlarının pozitif olması postpartum tirodi fonksiyon bozukluğu olasılığını da arttırmaktadır (55).

#### **2.4.3. Fetusta Tiroid Fonksiyonları;**

- TRH üretimi fetüste 6-8. gebelik haftasında başlar ve fetal serumda 8-9. haftada bulunabilir.
- TSH fetusta 7-10. haftalarda saptanır ve 18. haftaya dek düşük düzeylerde kalır.
- Fetusta T4 yapımı 10-12. Haftalarda başlar, ancak 20. haftaya kadar düşük seviyelerde kalır. 36. haftaya kadar giderek artar ve erişkin seviyesine gelir.
- T3 düzeyleri 30. haftaya kadar düşük seviyededir.
- Maternal T4 seviyeleri düşükse fetal beyinde de T3 eksikliği meydana gelir.

Tiroid hormon ihtiyacının artmasından dolayı diyetle yeterli iyot bulunmalıdır. Eksikliği durumunda, hipotiroidi aşkar olur, TSH ve tiroglobulin seviyeleri artar ve tirodi bezinde büyüme gerçekleşir (56,57).

#### **2.4.4. Gebelikte İyot Alımı**

Türkiye iyot eksikliği sık görülen ülkelerden biridir. Bu yüzden tirodi hastalıklarının görülme olasılığı artmıştır. Maternal iyot eksikliği daha fazla TSH salgılanmasına yol açar. Bunun sonucunda da tirodi bezinde hipertrofi meydana gelir ve fetal-maternal guatr oluşması ile sonuçlanır. Prenatal ve antenatal dönemde yeterli seviyede iyot alan hamilelerde ise maternal ve fetal gelişim olumlu etkilenmektedir (58). İyot eksikliği olan yerlerde yaşayanlarda hamilelikte ilk trimesterden itibaren vücuttaki iyot depolarının seviyesi giderek düşer ve bu durum idrardaki iyot düzeylerinden anlaşılır (59). Fakat idrar iyot seviyeleri ile iyot eksikliği tanısı konulmamalıdır. Hamilelikte ve laktasyonda iyot alım düzeyleri 250

mcg/gün olmalıdır. Ülkemizde ise günlük alım 100-150 mcg/gün olduğu için ek olarak da 100-150 mcg/gün iyot suplementasyonu verilmesi önerilmektedir (60).

#### 2.4.5. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması

Subklinik hipotiroidinin maternal tanı ve tedavisinin çocuklarda nörogelişimsel olarak iyileşme meydana getirdiği net olarak saptanamamıştır. Bu yüzden American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), gebelerde rutin olarak tiroid hastalıklarının taranmasını tavsiye etmemektedir. ACOG sadece medikal öyküsünde tiroid hastalığı öyküsü ve tiroid hastalığı ile alakalı semptomları olan hastalarda taramayı tavsiye etmektedir (61). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ise ülkemizde iyot eksikliğinin sık görülmesi ve bu durumun hamilelikte kötü sonuçlarla ilişkili olabileceğini belirterek antenatal ve prenatal rutin TSH taranmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca Türkiye’de TSH ölçüm maliyetlerinin ucuz olması taramayı destekleyen faktörlerden biridir (60).

Amerikan Endokrin Derneği gebelikte birinci trimesterde TSH'nın üst sınırı olarak 0,1-2,5 mIU/ml sınırını kabul etmektedir ve birinci trimesterde TSH > 2,5 mIU/ml ve ikinci ve üçüncü trimesterde TSH > 3,0 mIU/ml olduğu hallerde hamilelere tiroksin replasman tedavisinin yapılmasını tavsiye etmektedir (Tablo1) (62).

Gebelikte serbest T4 taranması konusunda fikirbirliği yoktur. Gebelikte TSH ölçümü konusunda ise otoriteler hemfikirdir (63). T4 hormonun biyolojik olarak aktif formunu serbest formu oluşturduğu için serbest kısmın ölçümü teorik bir avantaj sağlar. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, hamilelikte TSH ve serbest T4 taranmasını önermektedir.

TSH ölçümü immünoyometrik (IRMA) ve immünokemikuminisans (ICMA) metodları ile yapılmaktadır. Bu yöntemler son derece sensitiftir (60).

TSH'nin referans aralığı konusundaki tartışma bitmemiştir.

Aşağıdaki tabloda hamilelikte tiroid fonksiyonlarının referans değerleri verilmiştir (Tablo2.1).

**Tablo 2.1 :** Gebelikte TSH değerlerinin trimesterlere göre referans değerleri Gebelikte TSH değerlerinin trimesterlere göre referans değerleri

1. Trimester	0,1-2,5 mIU/ml
2. Trimester	0,2-3 mIU/ml
3. Trimester	0,3-3 mIU/ml

## 2.4.6. Hipertiroidi

Gebelikteki tirotoksikozların en sık nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığında ilk trimesterde hCG uyarımına bağlı kötüleşme tipiktir. Gebeliğin ikinci yarısında reseptör antikör titreleri düştüğünden hastalığın şiddeti azalır. Postpartum dönemde tekrar kötüleşir.

Hipertiroidi gebelikte maternal kalp yetmezliği, plasenta dekolmanı, preeklampsi, preterm doğum ile ilişkilidir. Fetüste ise guatr, intrauterin gelişme geriliği ve ölü doğum ile ilişkilidir.

Tedavide propiltiurasil verilebilir. Propiltiourasil T4'den T3'e dönüşümü kısmen inhibe eder ve plasentadan metimazol ile kıyaslandığında geçişi daha az görülmektedir. Metimazol kullanımına bağlı özefagus atrezisi, koanal atrezi ve aplazia kutis ile karakterize embriyopati görülebilir.

Propiltiourasil birinci trimesterde tercih edilmelidir. İkinci trimesterde metimazol ile devam edilebilir. Tedavi propiltiourasil 100-150 mg/gün 3x1 (bölünmüş doz şeklinde) veya metimazol 20 mg/gün şeklinde başlanabilir. Beta blokörler (propranolol 20-40 mg 4x1) ilk birkaç hafta hiperdinamik semptom kontrolünde kullanılabilir. Klinik iyileşme (taşikardi azalması, kilo artışı) gözlemlendikten sonra doz yarıya düşürülür.

İlaçların olası yan etkileri tablo 2.2 de verilmiştir.

**Tablo 2.2:** Hipertiroidi tedavisinde ilaç yan etkileri

Metimazol	Propiltiourasil
Cilt döküntüsü, kaşıntı, gezici poliartrit, Lupus benzeri sendrom	Cilt döküntüsü, kaşıntı, gezici poliartrit, Lupus benzeri sendrom
Kolestatik sarılık	Hepatotoksik (hepatit, fulminan karaciğer yetmezliği)
Agranülositoz	
Metimazol embriyopatisi (koanal atrezi, özafagus atrezisi, aplazia kutis, dismorfik yüz görünümü, İUGR)	

Her iki ilacın da en sık yan etkisi pruritis ve döküntüdür.

Radyoaktif iyot ile tiroid ablasyonu gebelikte kontrendikedir. Gerekli dozlar fetüsün tiroid bezine de hasar verebilir. Radyoaktif iyot istemeden verilmişse gebelik sonlandırma önerilmelidir. Radyoaktif iyot verildikten sonra altı ay gebe kalınmaması önerilmelidir.

Tirotoksikozu olan gebeliklerin sonuçları metabolik kontrole bağlıdır. Daha önce de söylediğimiz gibi yüksek tiroksin düzeyleri abortus ve preterm eylem ile ilişkilidir. Tedavi edilmeyen ya da tedaviye rağmen hipertiroidi devam eden gebelerde preeklampsi, kalp yetmezliği ve olumsuz perinatal sonuçlar artar. Klinik hipertiroidide infantta sağırılık oniki kat artar. Fetüste hipertiroidi ya da hipotiroidiye bağlı hidrops, İUGR, guatr ya da taşikardi varsa umbilikal kord kanı örnekleme önerilir (33).

#### 2.4.7. Hiperemesis gravidarum ile ilgili geçici hipertiroidizm

- 4-8. gebelik haftasında başlayan bulantı kusma ile karakterizedir.
- TSH suprese, serbest T4 ve total T4 yükselir. Serbest T3, T4 kadar yükselmez.
- Belirgin hipertiroidiye rağmen hipermetabolizmanın belirtileri ve semptomları hafif veya yoktur.
- Sıklıkla 14-20. haftalar arası düzelir. Baskılanmış TSH T3 T4 düzeyleri normale dönse dahi birkaç haftada düzelir. %15-25 oranında 20. haftanın üzerinde persiste eder.
- Antitiroid tedaviye gerek yoktur.
- Obstetrik sonuçlar etkilenmez.

Graves hastalığı ve gestasyonel hipertiroidi karşılaştırması tablo 2.3 de verilmiştir.

**Tablo 2.3:** Graves hastalığı ve Gestasyonel hipertiroidi karşılaştırması.

	Graves hastalığı	Gestasyonel hipertiroidi
Gebelik öncesi semptom	++	Yok
Gebelikte semptom	+ / ++	- / +
Bulantı kusma	- / +	+++
Oftalmopati	+	Yok
Tiroid reseptör antikorları	+	Yok
Tiroid US	Damarlanma artışı	Normal

#### 2.4.8. Molar gebelik ile ilgili geçici hipertiroidizm

- Gestasyonel trofoblastik hastalığı olan hastalarda tiroksin düzeyi artışı görülme sıklığı yüzde 25 ila 65 arasındadır.
- Yüksek HCG düzeyleri TSH reseptörlerinin normalden daha fazla stimüle olmasına sebep olur.
- Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tedavisi sonrası serbest T4 düzeyleri düşük HCG değerleriyle uyumlu olarak gebelik öncesi değerlerine döner.

#### 2.4.9. Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Endemik iyot eksikliği ya da Hashimoto tiroiditinde patolojik tiroid bezi büyümesi görülebilir.

Gebelikte tiroid taraması sadece risk artışı olan gruba yapılır. Risk grubu aşağıdaki gibidir:

- TFT bozukluk öyküsü
- Geçirilmiş tiroid cerrahisi
- Guatr varlığı ya da disfonksiyon semptomları
- Tip 1 DM veya diğer otoimmün bozukluklar
- Kranial RT öyküsü
- Morbid obezite (>40 VKI)
- Amiodaron, lityum veya iyotlu kontrast madde kullanımı
- Açıklanamayan infertilite
- İyot yetersizliği olan endemik bölgelerde yaşayanlara tarama yapılır.

Hipotiroidinin diğer bir nedeni de postablatif Graves hastalığıdır.

Tedavide levotiroksin ile tiroid replasman tedavisi yapılır.

Tedavi dozları aşağıdaki gibidir:

- TSH < 4,2 başlangıç dozu 1,2 µg/kg/gün
- TSH 4-10 arası ise 1,42 µg/kg/gün

TFT değerleri 2-6 hafta ara ile kontrol edilir. Gebelik ikinci yarısında tiroid hormon gereksinimi %20-30 artar.

Hipotiroidinin gebelik üzerine en çok etkisi sırasıyla SGA ve preeklampsidir. Bunlara ek olarak gebelikte anemi, gestasyonel hipertansiyon, abortus, plasenta dekolmanı, preterm doğum, kardiyak disfonksiyon, nörokognitif gelişim geriliği ve ölü doğum ile de ilişkilidir. Gebelik öncesi dönemde ise üremenin azalması ve abortus riskinde artma görülür (33).

#### **2.4.10. Postpartum tiroidit**

Geçici otoimmün tiroidit doğum sonrası ilk yılda hastaların %5-10' unda görülür. Postpartum tiroid disfonksiyonu hipertiroidi, hipotiroidi ya da her ikisini birden içerir. Tiroid antikor artışı ile direk ilişkilidir. İlk trimesterde tiroid antikor pozitifliği olanların yarısında postpartum tiroidit gelişir. Aşkar postpartum tiroiditli %46' sında ilk trimesterde tiroid peroksidaz antikorları mevcuttur.

İlk etapta gland hasarlanmasına bağlı tirotoksikoz tablosu ortaya çıkar. Tirotoksik faz birkaç ay sürer. Bu evrede tiroamidler etkisizdir ve semptomlar beta blokör ile tedavi edilebilir. İkinci fazda ise tiroidite bağlı hipotiroidi evresi görülür. Bu evrede tiroksin ile 6-12 aylık replasman tedavisi vermek gerekli olabilir.

Postpartum tiroidit ile %20-30 kalıcı hipotiroidi gelişebilir (64,65,66,67,68).

#### **2.4.11. Tiroid Fırtınası**

Tiroid fırtınası gebelikte çok nadir rastlanılan bir durumdur. Ateş, taşikardi, titreme, bulantı, kusma, ishal, dehidratasyon, deliryum ve koma ile gidebilen ve hayatı tehdit edebilen bir durumdur. İlerlemiş vakalarda kalp yetmezliği gelişebilir. Tedavide propiltiourasil deksametazon ve beta blokerler verilebilir (69).

#### **2.4.12. Tiroid nodülleri**

Tiroid nodülleri üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1-2' sinde görülebilir. Gebelikte ilk istenmesi gereken tetkik serum TSH düzeyleri ve tiroid US görüntülemesidir. Hormon üretebilen nodüller fonksiyonel olarak isimlendirilirken, üretemeyenler ise non-fonksiyonel olarak isimlendirilir. Gebelikte yeterli düzeyde iyot alınmazsa nodül boyutlarında artış izlenir. Hızlı büyüyen ve malignite özellikleri gösterebilecek nodüllerde gebelikte ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Tedavide ise antitiroid ilaçlar, beta blokörler kullanılabilir ya da cerrahi tedavi yapılabilir (70).

#### **2.4.13. Tiroid kanseri**

Tiroid kanseri gebelikte yüzbinde on dört oranında oranında görülen bir endokrin malignitedir. Gebelikte asemptomatik olabilir ya da nodül şikayeti ile başvurabilir. Tanıda TSH düzeyleri ve tiroid US önemli yer tutar. Gebelikte en sık görülen tiroid kanseri papiller tiptir ve prognozu iyidir. 2. veya 3. trimesterde tanı alan iyi diferansiye tiroid kanserlerinin cerrahi tedavisi postpartum döneme bırakılabilir. Cerrahi tedavi postpartum döneme ertelenen hastalarda tiroid hormon tedavisi TSH değerleri 0,1-0,5 mIU/ml aralığında olacak şekilde düzenlenmelidir (60). Extra-tiroidal yayılımın mevcut olması ya da metastatik lenf nodlarının saptanması durumunda cerrahi tedavi postpartum döneme ertelenmez ve gebelik sırasında uygulanır. Bu grup hastalarda da levotiroksin tedavisi uygulanır (69).

### **2.5.Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi**

Fetal büyüme, fetüsün önceden belirlenmiş büyüme potansiyelinin etkileşimini ve fetüs, plasenta ve annenin sağlığı ile modülasyonunu yansıtır. Popülasyon-temelli nesiller arası doğum ağırlığı çalışmaları, genetik faktörlerin doğum ağırlığındaki varyasyonun yüzde 30 ila 50'sini oluşturduğu sonucuna varmıştır, geri kalanı çevresel faktörlere bağlıdır (71-72). Anne genleri, doğum ağırlığını baba genlerinden daha fazla etkiler, ancak her ikisinin de etkisi vardır.

Fetal büyüme ile ilgili değerlendirme gestasyonel yaşa göre referans alınan doğum ağırlıkları baz alınarak yapılır.Bu referans değerleri çeşitli popülasyonlarda ve coğrafi bölgelerde gebelik haftası ile tekiz canlı yenidoğanların ağırlıklarının karşılaştırılması ile

büyüme eğrileri oluşturularak saptanır.bu büyüme eğrilerine göre ; 3 persantilin altı doğum ağırlığına sahip yenidoğanlar gebelik yaşına göre çok küçük (VSGA), 10 persantilin altı doğum ağırlığına sahip yenidoğanlar gebelik yaşına göre küçük (SGA ), 10 ila 90 persantil arası ağırlığa sahip yenidoğanlar gebelik yaşına göre ortalama (AGA), 90 persantil üstü doğum ağırlığına sahip yenidoğanlar gebelik yaşına göre büyük (LGA) olarak tanımlanırlar. Doğumların yaklaşık yüzde 20'si yüksek ve düşük doğum ağırlığı sınırlarındadır (33).

SGA fetus için risk faktörleri :

- Yapısal olarak küçük anneler
- Yetersiz maternal kilo alımı ve beslenme
- Sosyal yoksunluk
- Vasküler ve renal hastalıkları
- Pregestasyonel diyabetes mellitus
- Kronik hipoksi
- Antifosfolipid antikor sendromu
- İnfertilite
- Plasenta,umbilikal kord ve uterin anomaliler
- Çoğul gebelikler
- Teratojenik ilaç ve kimyasallar
- Maternal ve fetal enfeksiyonlar
- Konjenital malformasyonlar
- Kromozomal anöploidiler

Gebeliğin ilk üç aylık döneminde kromozomal anöploidi taraması için yapılan kombine testin 2 bileşeni olan PAPP-A ve beta-HCG fetal karyotiple ilişkisiz olarak SGA fetus riskini öngörebilir.Çok düşük beta-HCG ve PAPP-A seviyelerine sahip normal kromozomal yapılı fetuslarda büyüme kısıtlılığı olasılığı yüksek saptanmıştır (33).

LGA fetus için risk faktörleri:

- Maternal obezite
- Muliparite
- İleri anne yaşı
- Maternal diyabet
- Postterm gebelik
- Erkek fetus
- Önceki gebelikte makrozomi öyküsü
- Gebelikte aşırı kilo alımı

- Anne doğum kilosunun 4000 gr civarı olmasıdır (73,74).

### 3. MATERYAL VE METOD

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği gebe polikliniğine Ocak 2015 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve ilk trimester TSH, kombine tarama testi sonuçları hastane otomasyon sistemi PROBEL üzerinden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenerek elde edilmiş toplam 505 gebe hasta incelenmiştir.

Tiroid hastalık öyküsü ve geçirilmiş tiroid cerrahisi olan, gestasyonel diyabet, preeklampsi, intra uterin büyüme geriliği, hipertansiyon, fetal ölüm gibi kötü obstetrik öyküsü olan , IVF ve çoğul gebelik öyküsü olan, kromozomal ve konjenital anomalili çocuk öyküsü olan, mevcut gebeliğinde nöral tüp defekt, karın duvarı anomalisi veya diğer kromozomal anomaliler ile ilgili risklerinin olduğu bilinen, sigara, alkol, ilaç kullanım öyküsü (antiepileptik, antihipertansif, insülin vs) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Daha önceden bilinen tiroid hastalığı öyküsü olmasa bile ilk trimester taramasında tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan gebeler hastanemiz endokrin polikliniğine yönlendirilmiş olup sadece ilaçsız takip edilen hastalar dahil edilmiş bunların da 2. ve 3. trimesterde ötroid oldukları izlenmiştir. Bu çalışma kriterlerini karşılayan 349 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, son adet tarihi, gravida, parite, doğum şekli, gebelikte ilaç kullanımı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri gibi demografik özellikleri hastane kayıtlarından öğrenilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ilk trimester TSH değerleri ve kombine tarama testi sonuçları incelenmiş; taramada kullanılan CRL, NT, PAPP-A, Serbest  $\beta$ -hcg parametreleri, testin yapıldığı gebelik haftası, mevcut gebelik yaşı, anne kilosu kayıt altına alınmıştır.

Maternal serumda bakılan TSH, ADVIA Centaur ve ADVIA Centaur XP sistemlerinde kantitatif tanı yöntemi, PAPP-A değeri IMMULITE 2000 sistemleri analizörleriyle serumda veya heparinize plazmada kantitatif in vitro tanı yöntemi ve Serbest  $\beta$ -hcg ise IMMULITE 2000 sistemleri analizörleriyle serumda kantitatif invitro tanı yöntemi ile ölçülmüştür.

Kombine tarama testi bileşenlerinden CRL mm cinsinden ölçülmüş olup, NT MoM cinsinden değerlendirilmiştir. PAPP-A ve Serbest  $\beta$ -hcg serum değerleri sırasıyla mIU/ml ve ng/ml cinsinden ölçülmüş olup her ikisinin MoM değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmamızda ilk trimester serum TSH referans aralığına göre üst sınır kabul edilen 2,5 uIU/ml değeri cutt off noktası kabul edilmiştir. Hastalar TSH değeri 2,5 uIU/ml altı , 2,5 uIU/ml ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır ( Grup 1 (<2,5 uIU/ml) Grup 2 ( $\geq$ 2,5

uIU/ml)). Gruplar arasında kombine tarama testi sonuçlarının (NT, CRL, PAPP-A ve Serbest  $\beta$ -hcg) sayısal ve MoM değerleri, mevcut gebeliklerin doğum haftası ve doğum ağırlıkları karşılaştırılmıştır.

Hastalar kombine testin yapıldığı gebelik haftasına göre, grup 1 (11 hafta – 11 hafta 6 gün) , grup 2 (12 hafta – 12 hafta 6 gün),grup 3 (13 hafta 13 hafta 6 gün) şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arası ilk trimester serum TSH düzeyi ile NT, CRL ve Serbest  $\beta$ -hcg ve PAPP-A nın sayısal ve MoM değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 349 hastadan tüm gebelik takibi ve doğumu hastanemizde olan hastalar incelenmiş bunların arasında kötü perinatal ve intrapartum sonuçlara (SGA, LGA, preterm doğum, preeklampsi, ablasyo plasenta vs..) sahip olanlar dışlanmıştır. Doğum haftası 37-42 hafta arasındaki term gebelikler ile yenidoğan doğum kilosu normal aralıkta olan (2500 - 4500 gr) 117 gebe incelemeye alınmıştır. Hastanemizde doğum yapan hastaların mevcut gebelikteki doğum epikrizlerinden doğum haftası ve doğum şekli ile yenidoğan doğum ağırlığı kayıt edilmiştir. Bu gebelik sonuçları ile ilk trimester serum TSH düzeyi ile NT, CRL ve Serbest  $\beta$ -hcg ve PAPP-A nın sayısal ve MoM değerleri karşılaştırılmıştır. Bu hastaların doğum haftası ve yenidoğan doğum kilosu ile ilk trimester TSH değeri, kombine test serum belirteçlerinin (PAPP-A, Serbest  $\beta$ -hcg) sayısal ve MoM değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmanın Etik kurul onayı 22.01.2021 tarihinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul komitesinden alınmıştır (22.01.2021/1124).

### **3.1.İstatistiksel Analiz**

Tüm analizler SPSS V22.0 yazılımı (IBM®, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilirken, rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde t testi, veriler normal dağılım göstermediğinde ise MannWhitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

2015-2020 yılları arasında kadın hastalıkları ve doğum kliniği gebe polikliniğine ilk trimester başvuran ve kombine tarama testi mevcut olan 505 hasta retrospektif olarak hasta kayıtlarından bulunmuştur. Çalışmanın kriterlerini karşılayan toplan 349 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Hastaların Demografik ve Laboratuvar Bulguları

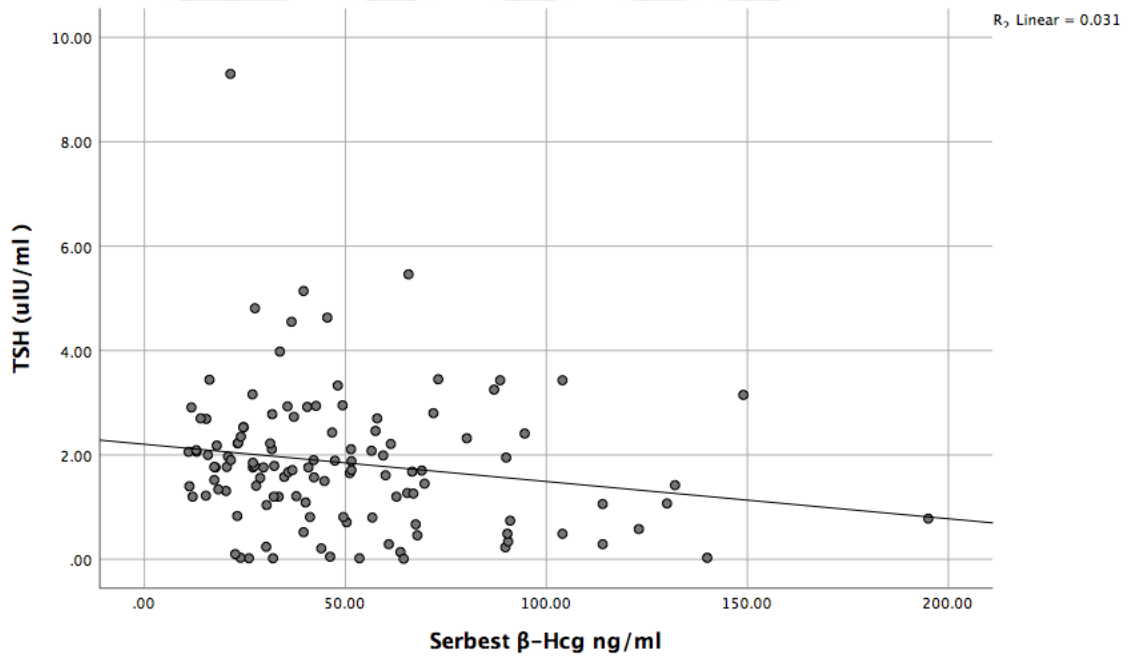
Değişkenler	Ortalama (std)	Ortanca (min-max)
Anne Yaşı (yıl)	27,74 ± 5,89	27 (17 - 44)
Anne Kilo (kg)	65,81 ± 12,99	65 (40 - 123)
Gravida	2,27 ± 0,70	2 (1 - 11)
Parite	0,97 ± 1,12	1 (0-8)
Gebelik Haftası	12,29 ± 0,67	12,29 (11 - 13,86)
Yenidoğan Doğum Kilosu	3279,13 ± 404,41	3230 (2550 - 4890)
CRL (mm)	73,02 ± 5,45	60 (43 - 83)
NT (MoM)	0,87 ± 0,20	0,86 (0,24 - 1,6)
TSH (uIU/ml)	1,79 ± 1,40	1,57 (0,01 - 13,86)
PAPP-A (MoM)	1,04 ± 0,59	0,9 (0,13 - 4,4)
PAPP-A (mIU/ml)	3,05 ± 2,06	2,47 (0,31 - 13,95)
Serbest β-hcg (MoM)	1,12 ± 0,76	0,93 (0,18 - 5,28)
Serbest β-hcg (ng/ml)	44,73 ± 31,43	35,6 (2,13 - 200)

Tüm hastalar ilk trimester TSH değerine göre 2,5 uIU/ml cutt off kabul edilerek 2,5 uIU/ml altı , 2,5 uIU/ml ve üzeri olarak iki gruba ayrılmıştır. TSH değeri ilk trimestere göre normal sınırlarda olan hasta sayısı 274 olup ortalama değerleri 1,25 ± 0,66 uIU/ml’dir. TSH değeri normal sınırın üzerinde olan hastaların sayısı 75 olup ortalama TSH değerleri 3,72 ± 1,65 uIU/ml’dir. Gruplar arası kombine test sonuçlarına göre değerlendirme Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2 :** İlk Trimester Serum TSH Düzeyi Normal ve Yüksek olan Hasta Gruplarının Kombine Test Parametreleri ile Karşılaştırılması.

Değişkenler	TSH < 2,5 (uIU/ml) (n= 274)		TSH ≥ 2,5 (uIU/ml) (n= 75)		p
	Ortalama (std)	Ortanca (min-max)	Ortalama (std)	Ortanca (min-max)	
PAPP-A (MoM)	1,02 ± 0,57	0,9 (0,13-4,4)	1,07 ± 0,6	0,95(0,19-3,05)	0,656
PAPP-A (mIU/ml)	3,08 ± 2,11	1,19 (0,46-13,95)	2,95 ± 1,87	2,39 (0,31-10)	0,807
Serbest β-hcg (MoM)	1,15 ± 0,68	0,95 (0,18-5,28)	1,03 ± 0,68	0,84 (0,24-3,97)	0,204
Serbest β-hcg (ng/ml)	45,63 ± 32,02	35,8 (2,13-200)	41,41 ± 29,16	31,8 (9,12-149)	0,226
NT (MoM)	0,86 ± 0,2	0,84 (0,24-1,6)	0,91 ± 0,21	0,92 (0,5-1,49)	0,071
CRL (mm)	60,30 ± 9,08	60 (45-83)	59,65 ± 8,98	57 (43-80)	0,849

**Şekil 1:** Serbest beta HCG ve TSH korelasyonunun grafiksel gösterimi



Çalışmaya dahil edilen hastalar kombine testlerinin yapıldığı haftaya göre 3 gruba ayrılmış olup bu haftalara göre ilk trimester TSH değerleri ile kombine test sonuçları arasında korelasyon analizi yapılmıştır (Tablo 4.3). Sonuçlara göre 11 hafta-11 hafta 6 gün arasında kombine test yapılan grubun TSH değerleri ile Serbest β-hcg (MoM) ve Serbest β-hcg (ng/ml) değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir.

**Tablo 4.3 :** Haftalara göre Kombine Test Sonuçlarının ilk trimester TSH Değerleri ile Korelasyon Analizi.

Değişkenler	TSH (11hf-11hf 6gün) (n= 119)		TSH (12hf-12hf 6gün) (n= 158)		TSH (13hf-13hf 6gün) (n= 72)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PAPP-A (MoM)	-0,006	0,952	0,020	0,799	0,56	0,638
PAPP-A (mIU/ml)	0,006	0,951	-0,050	0,535	-0,56	0,639
Serbest β-hcg (MoM)	-0,189	0,040*	-0,129	0,107	-0,057	0,637
Serbest β-hcg (ng/ml)	-0,188	0,040*	-0,111	0,167	-0,218	0,66
NT (MoM)	0,071	0,446	0,075	0,351	-0,158	0,185
CRL (mm)	0,080	0,387	-0,070	0,384	-0,002	0,988

Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın doğum kayıtları incelendiğinde toplam 117 hastanın hastanemizde doğum yaptığı tespit edilmiştir. Tüm bu hastaların doğum şekillerini öngörmeye kombine test serum belirteçleri ve ilk trimester TSH değerlerinin etkisi Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4 :** Kombine Test Serum Belirteçleri ve İlk Trimester TSH Değerlerinin Doğum Şeklinin Öngörmedeki Yerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Vajinal Doğum (n= 60)		Sezaryen (n= 57)		<i>p</i>
	Ortalama (std)	Ortanca (min-max)	Ortalama (std)	Ortanca (min- max)	
PAPP-A (MoM)	1,16 ± 0,69	0,93 (0,33-3,57)	1,17 ± 0,71	0,95 (0,19-3,97)	0,171
PAPP-A (mIU/ml)	2,47 ± 1,66	2,53 (0,52-9,5)	2,25 ± 1,42	1,99 (0,31-7,91)	0,334
Serbest β-hcg (MoM)	1,03 ± 0,67	0,94 (4,8-0,24)	1,07 ± 0,73	0,77 (0,23-2,88)	0,713
Serbest β-hcg (ng/ml)	49,67 ± 32,70	42,2 (11,2-195)	49,77 ± 34,17	36,8 (11-149)	0,851
TSH (uIU/ml)	1,74 ± 0,96	1,68 (0,01-4,63)	1,78 ± 1,23	1,71 (0,02-5,14)	0,228

117 hastanın izole serum TSH değerlerinin doğum haftası ve kilosu üzerine olan etkisi incelendiğinde doğum haftasının TSH değeri normal ve yüksek olan hastalarda sırası ile

ortalama  $39,31 \pm 1,19$  ve  $38,82 \pm 1,24$  olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p=0,039$ ). Yenidoğan doğum kilosunun ise TSH normal grupta  $3299,61 \pm 374,67$ , TSH değeri yüksek grupta  $3226,84 \pm 478,87$  olduğu ve anlamlı olmadığı gözlenmiştir ( $p = 0.258$ ).

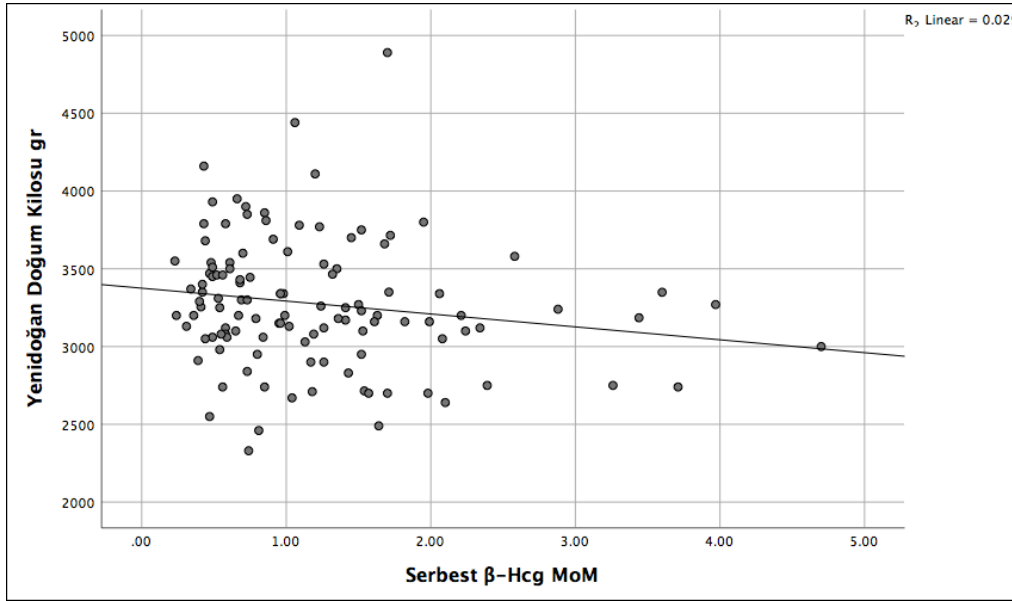
İlk trimester serum TSH değerinin doğum haftası ve yenidoğan doğum kilosu ile korelasyonu sırası ile ( $r = -0,235$ ,  $p = 0,011^*$ ); ( $r = -0,131$ ,  $p = 0,743$ ) şeklindedir.

Kombine Test serum belirteçleri ile doğum haftası ve yenidoğan doğum kilosu arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde; Serbest  $\beta$ -hcg (MoM) ve Serbest  $\beta$ -hcg (ng/ml) değerleri ile yenidoğan doğum kilosu arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 :** Kombine Test Serum Belirteçleri ile ilk trimester TSH' in Doğum Haftası ve Yenidoğan Doğum Kilosunun Korelasyon Analizi.

Değişkenler	Doğum Haftası (n= 117)		Yenidoğan Doğum Kilosunun (n= 117)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>PAPP-A (MoM)</b>	0,038	0,681	0,034	0,716
<b>PAPP-A (mIU/ml)</b>	0,048	0,610	0,127	0,173
<b>Serbest <math>\beta</math>-hcg (MoM)</b>	-0,116	0,212	-0,199	0,032*
<b>Serbest <math>\beta</math>-hcg (ng/ml)</b>	-0,110	0,238	-0,228	0,014*
<b>TSH (uIU/ml )</b>	-0,235	0,011*	-0,131	0,743

**Şekil 2 :** Serbest b- HCG ve yenidoğan doğum kilosu arasındaki korelasyonun grafiksel gösterimi



## 5. TARTIŞMA

İlk trimester anöploidi taramasında kullanılan kombine testin serum bileşenlerinden insan koryonik gonadotropin (hCG), hormona özgü bir beta-alt birimi ve TSH ile ortak olan alfa-alt biriminden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. Sağlıklı bir gebelikte hCG 9.-11. haftalar arası pik seviyesine ulaşınca, serum TSH seviyeleri düşer ve hCG pikine bir ayna görüntüsü taşır. (75) TSH ve hCG arasındaki bu ters ilişkinin ilk trimester anöploidi taraması kombine test sonuçlarına etkisi halen bir araştırma alanı olmakla beraber tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebelerde kombine testin güvenilirliğinin korunduğu gözlenen çalışmalar yayınlanmıştır (78,79). Bununla beraber ilk trimester düşük serbest  $\beta$ -hCG değerlerinin intrauterin fetal büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini gösteren makaleler literatürde bulunmaktadır (80). İlk trimester yüksek TSH düzeylerinin preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçları için uyarıcı olduğu çalışmalar mevcut olmakla beraber bazı yayınlar ise bilinen tiroid hastalığı olmayan gebe katılımcıların yüksek TSH seviyeleri ile kötü obstetrik sonuçları ilişkilendirmemiştir.(81, 82, 83)

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) pozitif bir düzenleyicisi olan PAPP-A plasenta tarafından salgılanan glikoproteindir. Potansiyel olarak fetal büyümeyi ve fetal iyilik halini etkiler (76). Yapılan meta-analiz çalışmaları ilk trimesterdeki düşük maternal serum PAPP-A düzeylerinin, zayıf plasental fonksiyonla ilişkili olumsuz gebelik sonuçları için prognostik faktörler olabileceğini işaret etmiştir (77,84, 85). Ek olarak, tiroid hormonlarının da IGF ve IGFBP ekspresyonunu düzenlediğinin görüldüğü çalışmalar bozulmuş tiroid

fonksiyonu olan gebelerdeki kötü obstetrik sonuçlarının PAPP-A'nın işlevine benzer yolaklarla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir (79). İlk trimester serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG seviyeleri görülüp gebeliğin devamı ve intrapartum sonuçları (fetal/neonatal iyilik hali, doğum şekli vs) gözlenen normal hasta popülasyonları incelenmiş ve bu sonuçlarla belirgin bir ilişki gözlenmemiştir (86).

Çalışmamızda bilinen tiroid hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan düşük riskli sağlıklı 349 gebe katılımcının ilk trimester serum TSH düzeyleri ile kombine test belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Kombine testin yapıldığı haftalara göre yapılan grupta sadece 11 hafta – 11hafta+6 gün arası serbest  $\beta$ -hCG ile TSH değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüş diğer haftalarda anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. TSH için ilk trimester referans değeri olan 2,5 uIU/ml cutt-off noktası olarak alındığında söz konusu belirteçler ile bu hormon arasında ilişki saptanmamıştır. Bu katılımcılardan normal doğum zamanı ve yenidoğan ağırlığında (37-42 hafta ve 2500-4500 gr arası) doğum yapmış 117 gebenin gebelik sonuçları ile yine ilk trimester kombine test belirteçleri ve TSH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu belirteçler arasında sadece serbest  $\beta$ -hCG'nin doğum ağırlığı ile ters yönde ilişki gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı görülmüş olup, doğum ağırlığı ile diğer parametrelerin ilişkisi anlam ifade etmemektedir. Hem TSH yüksek grupta hem de korelasyon analizinde doğum haftası ile TSH'nin ters ilişkili olduğu anlamlı sonuçlar gösterilmiş olup PAPP-A ve serbest beta-HCG'nin ilişkisi saptanmamıştır. Doğum şeklini öngörmede ise söz konusu belirteçlerin kullanılmasının anlamsız olduğu izlenmiştir.

Aytan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 375 gebeyi incelemişler ve 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasındaki ilk trimester anöploidi taramasının belirteçleri ile TSH, serbest ve total T3 ve T4 ve anti-tiroid peroksidaz antikorları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak maternal TSH, serbest ve total T3 ve T4 ile serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır. Böylelikle maternal tiroid hormonlarının serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A sekresyonuna dolayısıyla ikili tarama testi sonuçlarına bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil olan olguların kombine test zamanlarının gruplandırılması ile yapılan istatistiklerde 11 hafta ile 11 hafta+6 gün arası serbest  $\beta$ -hcg ile TSH arasında negatif yönde korelasyon saptanmış olup diğer haftalar için anlamlı fark saptanmamıştır. Söz konusu bulgular ile hCG ile TSH'nin aynı alfa subünite sahip olup serumda ilk trimester sonuna doğru olan hCG piki ile TSH reseptörlerinin uyarılması ve hipotalamo-hipofizer aksta negatif feedback ile TSH'nin baskılanması ile ilişkili olabileceğini, özellikle 11-12. Gebelik haftaları arası kombine test sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple bilinen ilk

trimester serum TSH yüksekliği olan hastaların kombine test zamanınının 12-13 hafta arasına ertelenmesinin yanlış pozitifliği azaltmak için doğru bir yaklaşım olabileceğini dūřunmekteyiz. Bununla beraber literatürde kombine test zamanlamasının TSH ile olan ilişkisini inceleyen bizim çalışmamıza benzer kaynak sınırlı olup bu konuda ileri çalışmalar ile kayda değer sonuçlara ulaşılabilir.

Örgöl ve arkadaşlarının yaptığı 297 hastalık retrospektif çalışmada ilk trimester TSH değerleri ile kombine tarama test parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada TSH değerlerine göre hastalar grup 1 ( $<0,1$  uIU/ml ), grup 2 ( $0,1-2,5$  uIU/ml ), grup 3 ( $2,5-3,5$  uIU/ml ) ve grup 4 ( $> 3,5$  uIU/ml ) olarak ayrılmış ve gruplar NT, serbest beta hCG ve PAPP-A ile karşılaştırılmıştır. Kombine test belirteçlerinin TSH düzeylerinden etkilenmediği sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebelerde NT, serbest beta hCG ve PAPP-A' nın prenatal taramada güvenle kullanılabilceğini belirtmişlerdir (78). Bizim alışmamızda da ilk trimester serum TSH değerlerine göre grup 1 ( $< 2,5$  uIU/ml ) ve grup 2 ( $\geq 2,5$  uIU/ml) olarak sınıflandırdığımızda literatürle uyumlu olarak TSH ile kombine tarama testi belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her ne kadar ilk trimester serum TSH yüksek grup ile serbest beta HCG değerleri arasında anlamlı bir ilişki görünme de bunun hasta sayısına ve mevcut hastaların ortalama TSH değerlerinin yüksek ( $3,72 \pm 1,65$  uIU/ml) fakat gebe olmayan kişilerdeki referans sınırının üzerinde olmamasına bağlı olabileceğini bu konuda ileri araştırmaların yapılması gerektiğini akla getirmektedir.

Morris ve arkadaşlarının eylöl 2015'e kadar olan tüm elektronik veritabanları incelediği 32 çalışmanın dahil edildiği 175,240 hastadan oluşan sistematik derleme ve meta-analizde dūřük riskli veya risk seviyesi seçilmemiş gebelerin 8 ile 14. gebelik haftaları arasında serum PAPP-A düzeyleri ölçümü yapılmış ve gebelik sonuçları izlenmiş ve ilk trimesterdeki serum PAPP-A seviyeleri ile SGA ve kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır. İlk trimester dūřük PAPP-A seviyelerinin ( $<5$  persantil) kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu fakat bunun prediktif değerinin zayıf olduğunu bildirmişlerdir (84). Bizim çalışmamız da bu kapsamlı literatürle paralel sonuçlanmış olup serum PAPP-A düzeyleri ve MoM değerleri ile doğum kilosu, doğum haftası ve doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç görölmemiştir. Bununla beraber çalışmamızda yalnızca normal gebelik süresinde sonlanmış ve gebelik yaşına göre doğum ağırlığı normal sınırlarda olan dūřük riskli gebelerin incelenmesi, çalışmamızın en önemli özelliklerinden olup bu değerlerin normal popülasyonu yansıması açısından çalışmamızın literatüre önemli bir katkısı olacağı kanaatindeyiz.

Bilagi ve arkadaşları 2011-2015 yılları arasında İngiltere’de 12,592 gebe ile yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında ilk trimester serum PAPP-A, NT ve CRL değerleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak NT, CRL ve PAPP-A’nın olumsuz gebelik sonuçlarını göstermede bağımsız prognostik faktörler olduğu sonucuna varmışlardır. Özellikle PAPP-A’nın (U/L) konsantrasyonundaki bir birimlik artışın, bir SGA yenidoğanın olasılığını tahmini % 13 düşürdüğü görülmüş olup [OR 0.87 (% 95 CI 0.85, 0.90), p <0.0001] SGA öngörüsünde anlamlı sonuçları göstermiştir. Düşük PAPP-A seviyesinde benzer sonuçların ölü doğum, preeklampsi, preterm doğum gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. CRL azalışının ölü doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. NT artışı ise SGA riskinde azalma ve abortus riskinde artış ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Neonatal ve perinatal ölüm ise ilk trimester belirteçleri ile ilişkili bulunmamıştır. PAPP-A, NT, CRL kombinasyonun ise SGA gelişimi, PAPP-A’nın preterm doğum, PAPP-A ve CRL kombinasyonun preeklampsi, NT ile abortus arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu belirteçlerin bütün kombinasyonlarının ise hiçbirisi ölü doğum ile ilişkili bulunmamıştır (85). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine PAPP-A düzeyleri ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sanz ve arkadaşlarının 4396 gebeyi değerlendirdikleri retrospektif çalışmada ilk trimester serum PAPP-A ve TSH düzeyleri ve bunların kombinasyonun yenidoğan doğum ağırlığını öngörmedeki etkisini araştırmışlardır. İlk trimester azalmış PAPP-A düzeylerinin, düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu gösterirken, artmış serum TSH düzeylerinin bu olumsuz sonuçla önemli ölçüde ilişkili olmadığını göstermektedir. Düşük PAPP-A veya yüksek TSH seviyelerinin düşük doğum ağırlığını predikte etmede (%21,1 sensitivite, %85,7 spesifite) faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Her iki belirtecin birleştirilmesi ile duyarlılıkta %7,8 azalmaya karşın düşük doğum ağırlığını göstermede artmış bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda ise ilk trimester PAPP-A ve serum TSH değerlerinin bağımsız olarak yenidoğan doğum ağırlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Zhang ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında 46186 gebeyi dahil ettikleri geniş prospektif kohort çalışmasında erken ve geç gebelikteki maternal tiroid fonksiyonları ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Katılımcılar arasında bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu veya ilgili ilaç kullanımı olanları dışlamışlardır. Birinci ve üçüncü trimesterde yüksek TSH ve serbest T4 konsantrasyonun ya da düşük T3 konsantrasyonun düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Düşük T4 konsantrasyonlarının artmış doğum ağırlığı ve LGA ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (81). Bizim çalışmamızda

ise bu verilerin aksine hem yüksek TSH olan grup ile hem de TSH düzeyleri ile korelasyonunda yenidoğan doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Karagiannis ve arkadaşları, mart 2006-aralık 2006 tarihleri arasında tiroid hastalığı öyküsü olmayan fakat normal fenotipli 5 persantil altı düşük doğum ağırlığına sahip doğum yapan, 212 tekil gebede 11-13 haftalar arası TSH, serbest T3 ve T4'ün maternal serum konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Sonuç olarak tiroid hormonlarının plasentasyona olası etkisinden bağımsız olarak, tiroid hastalığı öyküsü olmayan kadınlarda tiroid fonksiyonunun SGA yenidoğan prevalansına önemli bir katkısının olmadığı, SGA doğum ile sonuçlanan gebeliklerin 11-13. Haftalar arası maternal tiroid fonksiyonlarında bozulma olmadığı saptanmıştır (82). Bizim araştırmamızda bu çalışmada olduğu gibi tiroid veya ilaç tedavisi gerektirecek tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmayan gebeler çalışmaya dahil edilmiş olup bu gebelerin yenidoğanlarının doğum kiloları ile TSH arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Lee ve arkadaşlarının maternal TSH seviyeleri ile obstetrik ve perinatal sonuçlar arasındaki olası ilişkileri değerlendirmek amaçlı yaptığı retrospektif kohort çalışmada; 2003 - 2014 tarihleri arasında Boston Medical Center'da bilinen tiroid hastalığı olmayan 18 yaş üstü tekil gebeliğe sahip 8413 kadın incelenmiş ve bu hastaların fetüsleri ve bebekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Maternal TSH düzeyleri  $> 4\text{mIU/L}$  olan gebeler artmış prematüre riski (Risk Oranı (RR) 2.17 [% 95 CI 1.15-4.07]  $p = 0.016$ ) ve neonatal solunum sıkıntısı sendromu (RDS) (RR2.83 [% 95 CI 1.02 , 7.86]  $p = 0.046$ ) ile ilişkilendirilmiştir. İstatistiksel olarak belirgin anlamlılık olmamasına rağmen, maternal serum TSH seviyeleri  $4\text{ mIU/L}$  üzeri olan gebeliklerde düşük doğum ağırlığı için artmış RR (2.14) saptanmıştır. Yine yüksek TSH seviyelerinin ( $\geq 4\text{ mIU/L}$ ) erken doğum, plasenta dekolmanı, sezaryen, gestasyonel hipertansiyon veya diyabet veya yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul ile ilişkili olmadığı saptanmıştır(83). Her ne kadar bizim çalışmamız ilk trimester TSH değerleri ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptamamış olsa da TSH için daha yüksek cut-off değerler alınması halinde çalışma sonuçlarını değiştirebileceği ve anlamlı ilişkilerin görülebileceği düşünülebilir .

Prior ve arkadaşları'nın nisan 2011 - nisan 2013 tarihleri arası iki yıllık bir süre içinde, düşük riskli, komplike olmayan gebeliklere sahip 427 kadını dahil ettikleri çalışmada hastaların geçmişe dönük PAPP-A ve serbest  $\beta$ -HCG seviyeleri taranmış olup doğum öncesi fetal ve maternal değerlendirme ile doğum sonrası 48 saatlik takibi yapılmıştır. Bunun sonucunda ilk trimester PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ile doğum sonuçları karşılaştırılmıştır. Tüm katılımcılar term gebeliğe sahip olup çoğul gebelikler, bilinen fetal anomali, plasental yetmezlik bulgusu, intrauterin enfeksiyon, membran rüptürü gibi dışlama

kriterlerini karşılamıştır.  $\beta$  HCG ortalama ve MoM değerleri sırasıyla 42.1 IU/L (6.2–651.2 aralığında), 1.07 ( 0.19–8.80 aralığında) saptanmıştır. PAPP-A ortalama ve MoM değerleri ise sırasıyla 3059 IU/L (316–55147 aralığında) 1.10 (0.17–4.33 aralığında) görülmüştür. Bu gebeliklerin %73,1'i (312/472) vajinal doğumla sonuçlanırken kalan gebelikler ise çeşitli nedenlerle acil sezaryen doğum (160/472) ile sonlandırılmıştır. Beta hCG ve PAPP-A değerleri, farklı doğum şekli grupları arasında karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (86). Bizim çalışmamızda da bu sonuçla paralel olarak kombine tarama testi belirteçlerinin doğum şeklini öngörmediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat çalışmamızdaki limitasyon faktörlerinden biri olan sezaryen ile doğum yapan gebelerin operasyon endikasyonları arasında geçirilmiş sezaryen veya uterin cerrahi bulunması acil sezaryenlerin dışında planlanmış doğum tarihinde sezaryen doğum ile sonlanmış gebelikleri de içermektedir. Şüphesiz bu katılımcıların dışlanması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilecektir.

Sirikunalai ve arkadaşları tarafından ocak 2007 - temmuz 2013 arası tam takipli ve tıbbi komplikasyonu olmayan 13620 gebe 11-14 ve 14-18 haftalar arası serum serbest beta-hCG değerleri ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmışlardır. Serbest b-hCG değerleri  $\leq 0.5$  MoM,  $> 0.5$  ve  $< 2.0$  MoM ve  $\geq 2.0$  MoM olarak sırasıyla düşük, normal ve yüksek hCG seviyeleri olarak kategorize edilmiştir. İlk trimesterde (n = 8150), düşük beta-hCG seviyeleri intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük APGAR skoru için sırasıyla rölatif risk 1.66, 1.43, 1.83 ve 2.89 değerleri ile önemli ölçüde risk artışı ve yüksek beta-hCG grubunda ise 0.73 ve 0.62 nispi risk ile anlamlı azalmış erken doğum ve GDM riskini göstermiştir. İkinci trimesterde (n = 5470), hem düşük hem de yüksek b-hCG gruplarının, sık görülen olumsuz gebelik sonuçları ile (spontan abortus, IUGR ve preterm doğum gibi) önemli oranda artmış riske sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, anormal derecede düşük ( $<0.5$  MoM) veya yüksek ( $> 2.0$  MoM) serbest beta-hCG seviyeleriyle artmış olumsuz gebelik sonuçları riski ilişkili saptanmıştır. Bununla beraber; ilk trimesterdeki yüksek serbest beta-hCG seviyelerinin muhtemelen erken doğum ve GDM için azalmış riski işaret edebileceği görülmüştür (80). Bizim çalışmamızda ise ilk trimester kombine test serum belirteçleri ile doğum haftası ve yenidoğan doğum kilosu arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde; serbest beta-hCG (MoM) ve serbest beta-hCG (ng/ml) değerleri ile yenidoğan doğum kilosu arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Fakat bu belirtecin doğum şekli ve doğum haftası ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir.

Geriye dönük hasta kayıtları taranarak verilerin sağlanması ve uygun kriterleri sağlayan hastaların sayısının azlığı ile kaydedilen verilerin tek merkezli olması çalışmamızın en büyük

kısıtlamalarıdır. Yine ilk trimester kayıtları tam olup da doğumunu bizim hastanemizde yapmamış hastaların gebelik sonuçlarına ulaşamamıştır. Çalışmamız katılımcılarının doğum şekli incelendiğinde eski sezaryen / uterin cerrahi öyküsü olan hastaların tekrarlayan planlı sezaryenlerinin dışlanmamış olması da mevcut gebeliğe özgü doğum şeklinin taranmasında bir kısıtlılık yaratmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Sonuç olarak ilk trimester kombine test serum belirteçlerinin genel olarak TSH düzeyinden etkilenmediği fakat sadece onbirinci haftada serbest beta hCG ile TSH arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Doğum şeklinin öngörülmesinde bu parametrelerin bir etkisinin olmadığı, yenidoğan doğum ağırlığının öngörülmesinde sadece serbest beta hCG düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca yüksek TSH değerine sahip gebelerin doğum haftasının daha erken olduğu sonucuna varılmıştır. Prospektif, çok merkezli, hasta sayısının fazla olduğu çalışmaların tüm bu sonuçları öngörmede daha etkili olacağı aşikardır.

## ÖZET

### **İlk Trimester Kombine Test, TSH Sonuçlarının Korelasyonu ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi**

#### **Giriş**

Çalışmamızın amacı ilk trimesterdeki serum TSH seviyelerinin yine ilk trimester kombine tarama testinde bağımsız prognostik faktörler olan serum PAPP-A, serbest beta hCG, NT ve CRL ölçümleri ile korelasyonunu değerlendirmek ve gebelik sonuçları üzerine etkisini saptamaktır.

#### **Materyal ve method**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine Ocak 2015 ve Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve inklüzyon kriterlerine uygun 349 gebe incelenmiştir. Çalışmaya ilk trimester kombine tarama testini 10+6 ile 13+6 arasında hastanemizde yaptırmış olan ve ilk trimester rutin TSH değeri olan gebeler dahil edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Normal dağılım gösteren

verilerde t testi, veriler normal dağılım göstermediğinde ise MannWhitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

### **Bulgular**

TSH için 2,5 uIU/ml eşik değer kabul edildiği grupta kombine test parametreleri ile TSH arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kombine testin yapıldığı gebelik haftasına göre gruplandırıldığımızda ise 11. Haftada bakılan serbest beta hcg ile TSH arasında negatif korelasyon izlenmiştir ( $p=0,040$ ,  $r=-0,189$ ). Kombine tarama testi belirteçleri ve maternal TSH ile doğum şeklini öngörmeye anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yenidoğan doğum ağırlığını öngörmeye serbest beta Hcg ile doğum haftasını öngörmeye TSH ile negatif korelasyonel anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,032$ ,  $r=-0,199$  ve  $p=0,011$ ,  $r=-0,235$ ).

### **Sonuç**

Sonuç olarak ilk trimester kombine test serum belirteçlerinin genel olarak TSH düzeyinden etkilenmediği fakat onbirinci haftada serbest beta hcg ile TSH arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Doğum şeklinin öngörülmesinde bu parametrelerin bir etkisinin olmadığı, yenidoğan doğum ağırlığının öngörülmesinde sadece serbest beta hCG düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca yüksek TSH değerine sahip gebelerin doğum haftasının daha erken olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler :** TSH, PAPP-A, kombine test, HCG, doğum ağırlığı, normal gebelik sonuçları

## **SUMMARY**

### **Correlation of First Trimester Combined Test and TSH Results, and Their Effects on Pregnancy Outcomes**

#### **Introduction**

The aim of our study is to evaluate the correlation of serum TSH levels in the first trimester with the measurements of serum PAPP-A, free beta hCG, NT and CRL, which are independent prognostic factors in the first trimester combined screening test, and to determine its effect on pregnancy outcomes.

#### **Materials and methods**

349 pregnant women who admitted to the gynecology and obstetrics clinic of Izmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine Atatürk Training and Research hospital between january 2015 and december 2020 and had the inclusion criteria were examined. Pregnant women who have first trimester routine TSH values were included in the study. Chi-square

test was used for comparison of categorical data. The suitability of variables to normal distribution is examined by analytical methods ( Kolmogorov-Smirnov / Shapiro Wilk tests). t-test was used for normally distributed data, and MannWhitney U test was used when the data did not show normal distribution. Pearson correlation analysis was used to determine the relationship between the two continuous variables.

### **Results**

In the grouping which 2,5 uIU/ml threshold value was accepted for TSH, no significant relationship was found between the combined test parameters and TSH. When grouped according to the week of gestation timing of combined test was performed, a negative correlation was observed between free beta hCG and TSH measured at 11 weeks (  $p=0,040$ ,  $r=-0,189$ ). No significant relationship was found in predicting the type of delivery with combine screening test markers and maternal TSH. A negative significant correlation was found between free beta hCG and newborn birth weight and TSH in predicting delivery time (  $p=0,032$ ,  $r=-0,199$  ve  $p=0,011$ ,  $r=-0,235$  respectively).

### **Conclusion**

As a result, it was found that first trimester combined test serum markers were generally not affected by TSH level, but there was a negative correlation between free beta hCG and TSH at the eleventh week. It has been found that these parameters do not have an effect on the prediction of the type of delivery, and that only free beta hcg levels show a negative correlation in predicting the newborn birth weight. In addition, it was concluded that the delivery time of pregnant women with high TSH values was earlier.

**Key Words :** TSH, PAPP-A, combined test, HCG, newborn birth weight, normal pregnancy outcomes

### **REFERANSLAR**

1. Korevaar TI, Chaker L, Jaddoe VW, Visser TJ, Medici M, Peeters RP. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1): 206–213.
2. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth.*J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E934–E938.
3. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry.* 2001;179(5):450–455.

4. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(446):26–33.
5. Koller-Smith LI, Shah PS, Ye XY, Sjöors G, Wang YA, Chow SSW, Darlow BA, Lee SK, Hakanson S, Lui K; Australian and New Zealand Neonatal Network Canadian Neonatal Network Swedish Neonatal Quality Register. Comparing very low birth weight versus very low gestation cohort methods for outcome analysis of high risk preterm infants. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):166.
6. Monen L, Kuppens SM, Hasaart TH, Oosterbaan HP, Oei SG, Wijnen H, Hutton EK, Vader HL, Pop VJ. Maternal thyrotropin is independently related to small for gestational age neonates at term. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):254–259.
7. Nishioka E, Hirayama S, Ueno T, Matsukawa T, Vige M, Yokoyama K, Makino S, Takeda S, Miida T. Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth weight: a longitudinal study of apparently healthy urban Japanese women at very low risk. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):181–185.
8. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999 Mar 16;96(6):3149-53.
9. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1446-51.
10. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1452-8.
11. Smith GC, Shah I, Crossley JA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alphafetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):161-6.
12. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):28-35.

13. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, et al. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008 Nov;28(11):1029-36.
14. RCOG. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Greentop Guideline NO 31: RCOG; 2014.
15. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006; 107:167.
16. Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999; 23:359.
17. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17:821.
18. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339:1480.
19. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338:955.
20. Wald NJ, George L, Smith D, et al. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:407.
21. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1192.
22. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007; 43:177.
23. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45.
24. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, et al. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109:667.
25. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, et al. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96:207.
26. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349:1405.

27. Spencer K, Spencer CE, Power M, et al. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000; 107:1271.
28. Muller F, Benattar C, Audibert F, et al. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003; 23:833.
29. Bindra R, Heath V, Liao A, et al. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219.
30. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, et al. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1761.
31. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7:1.
32. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
33. Tıraş B, Çakıroğlu AY (Ed.). *Williams Obstetrik*. 25. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2020.
34. Discroll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med* 2009; 11:818-21.
35. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:198.
36. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:567.
37. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336:1133.
38. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867.
39. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004; 111:521.

40. Spencer K, Bindra R, Nix AB, et al. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:142.
41. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:199.
42. Hermann M, Fries N, Mangione R, et al. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related? *Prenat Diagn* 2013; 33:770.
43. Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures. *Prenat Diagn* 2015; 35:789.
44. Huang T, Dennis A, Meschino WS, et al. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- $\beta$  human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and  $\alpha$ -fetoprotein. *Prenat Diagn* 2015; 35:709.
45. Johnson J, Pastuck M, Metcalfe A, et al. First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33:1044.
46. Huang T, Boucher K, Aul R, et al. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015; 35:90.
47. Wald NJ, Bestwick JP. Prenatal reflex DNA screening for Down syndrome: enhancing the screening performance of the initial first trimester test. *Prenat Diagn* 2016; 36:328.
48. Lambert-Messerlian, GM, Palomaki, GE, Knight, et al. Dimeric inhibin-A as a marker for Down syndrome in the first trimester. *Am Coll Med Genet, 2004 Ann Clin Genet Mtg, Mar 4-7, Orlando, FL, Abstr No 63.*
49. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn* 2015; 35:1182.
50. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum

- free  $\beta$ -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:528.
51. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SW, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:296.
  52. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461.
  53. Rausch DN, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Participation in maternal serum screening following screen positive results in a previous pregnancy. *J Med Screen* 2000; 7:4.
  54. Krassas, G. E., Poppe, K. & Glinoe, D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 31, 702–755 (2010).
  55. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; Volume 27, Number 3: 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
  56. Hacettepe University Institute of Population Studies (2009) Turkey Demographic and Health Survey 2008. Ankara, Turkey: Hacettepe University Institute of Population Studies, Ministry of Health General Directorate of Mother and Child Health and Family Planning, T.R. Prime Ministry Undersecretary of State Planning Organization and TUBITAK. Available:
  57. Ozpinar A, Kelestimur F, Songur Y, Can O, Valentin L, et al.: Iodine Status in Turkish Populations and Exposure to Iodide Uptake Inhibitors. 2014; *PLoS ONE* 9(2): e88206. doi:10.1371/journal.pone.0088206.
  58. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH.:Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3545–3549.
  59. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, Herrmann U, Lauber K, Niederer U, Zurcher T, Burgi U, Gerber H.: Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:389–396.

60. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 157. 2017. ISBN: 978- 975-9118-66-2.
61. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996 –1005.
62. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
63. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska- Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76-94.
64. Soldin OP. When thyroidologists agree to disagree: comments on the 2012 Endocrine Society pregnancy and thyroid disease clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2632-5.
65. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(3):478-487.
66. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T.: Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jun;72(6):825-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.
67. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 92:s1-s47 doi: 10.1210/jc.2007-0141.
68. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England Journal of Medicine.* 1999; 19(341): 549.
69. Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1283-1292.
70. Fitzpatrick DL, Russell MA.: Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010;37:173-193. doi:10.1016/j.ogc.2010.02.007.
71. PENROSE LS. Data on the genetics of birth weight. *Ann Eugen* 1952; 16:378.

72. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol* 2007; 165:734.
73. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e112. Reaffirmed 2020.
74. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta* 2014; 35:684.
75. Hershman JM (2004) Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:249–265
76. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Mar 16;96(6):3149-53.
77. RCOG. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. *Greentop Guideline NO 31: RCOG*; 2014.
78. Örgül G, Doğan R, Portakal O, Beksaç M.S, Relationship between first trimester maternal TSH levels and Down syndrome screening tests. *Cukurova Med J* 2018;43(Suppl 1):94-99.
79. Aytan, H., Caliskan, A. C., Demirturk, F., Sahin, S., Erdogan, F., & Kuzu, Z. (2013). Relationship between maternal thyroid hormones and the biochemical markers of the first trimester aneuploidy screening. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(6), 1125–1129.
80. Sirikunalai, P., Wanapirak, C., Sirichotiyakul, S., Tongprasert, F., Srisupundit, K., Luewan, S., ... Tongsong, T. (2015). Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(2), 178–182.
81. Zhang, C., Yang, X., Zhang, Y., Guo, F., Yang, S., Peeters, R. P., ... Huang, H.-F. (2019). Association Between Maternal Thyroid Hormones and Birth Weight at Early and Late Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 5853–5863. doi:10.1210/jc.2019-00390
82. Karagiannis, G., Ashoor, G., Maiz, N., Jawdat, F., & Nicolaidis, K. H. (2011). Maternal Thyroid Function at Eleven to Thirteen Weeks of Gestation and Subsequent Delivery of Small for Gestational Age Neonates. *Thyroid*, 21(10), 1127–1131.

83. Sun Y Lee , Howard J Cabral , Ann Aschengrau , Elizabeth N Pearce (2015). Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*
84. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Mar;37(3):253-265.
85. Bilagi, A., Burke, D. L., Riley, R. D., Mills, I., Kilby, M. D., & Katie Morris, R. (2017). Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenatal Diagnosis*, 37(7), 705–711.
86. Prior, T., Mullins, E., Bennett, P., & Kumar, S. (2014). Are 1st-trimester  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A levels predictive of intrapartum fetal compromise in a selected normal population? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*
87. Sanz S.C., Pastor G. N. , Larroca S.G. First-Trimester Biochemical Screening For Low Birth Weight: Clinical Effectiveness of Low Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and High Thyroid-Stimulating Hormone *Clin Lab.* 2018 Sep 1;64(9):1501-1508.