



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPTİK GEBELER VE NORMAL GEBELERDE
TİROİD HORMONLARI, TİROİD ANTİKORLARI VE SPOT İDRARDA
İYOT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gürsoy Burak KURT

Tez Danışmanı: Op.Dr.Sıdika Sibel GÜLOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

PREEKLAMPTİK GEBELER VE NORMAL GEBELERDE
TİROİD HORMONLARI, TİROİD ANTİKORLARI VE SPOT İDRARDA
İYOT DÜZEYLERİNİN KARşILAşTIRILMASI

Dr. Gürsoy Burak KURT

Tez Danışmanı: Op.Dr.Sıdka Sibel GLOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim Sorumlularım Op. Dr. Sıdıka Sibel Gülova, Doç. Dr. Ayşe Ender Yumru ve Doç. Dr. Sadettin Güngör hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince beni yetiştiren, değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan ağabeylerim ve ablalarım Op. Dr. Adil Hakan İlhan'a, Op. Dr. Emel Canaz'a, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Sadık Gündüz'e, Doç. Dr. Ozan Doğan'a, Op. Dr. Meriç Kabakçı'ya, Doç. Dr. Veysel Şal'a, Op. Dr. Suat Karataş'a, Op. Dr. Arzu Koç Bebek'e, Op. Dr. Ulaş Çoban'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan, bu 4 yılı beraber geçirdiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim canım beş kıdemlerim Dr. Ali Murat Kasapoğlu, Dr. Hande Sezer, Dr. Mihriban Seyhan Özleme, ve Dr. Dilan Azizoğlu sizleri çok seviyorum.

Bu yoğun çalışma temposunda gece gündüz beraber olduğumuz hepsinden çok fazla şey öğrendiğim canım kıdemlilerime, beraber mesai harcadığımız asistan, hemşire ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Değerli eşim GÜNER KURT 'A bu süreçte hep yanımda olduğu ve beni sürekli desteklediği için çok teşekkür ederim. Emeklerinden ötürü anneme, babama ve ablama çok teşekkür ederim. Hepinizi çok seviyorum.

Dr. Gürsoy Burak KURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI.....	2
2.1.1. Kronik Hipertansiyon.....	3
2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon.....	4
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklamps (Süperempoze Preeklamps).....	4
2.1.4. Preeklamps.....	4
2.1.5. Eklamps.....	6
2.1.5.1. Preeklamps tanı kriterleri.....	7
2.1.5.2. Ağır Preeklamps Tanı Kriterleri	8
2.1.5.3. HELLP Sendromu.....	8
2.1.6. Preeklamps insidansı ve epidemiyolojisi	8
2.1.7. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.1.8. Preeklamps Etiyopatogenezi.....	10
3. NORMAL GEBELİKTE TİROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİ.....	12

3.1.	Gebelikte İyot Metabolizması.....	15
4.	GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.1.	Uygulanacak istatistiksel yöntem.....	19
4.2.	Kan ve idrarların toplanması.....	20
4.3.	İstatistiksel Değerlendirme.....	21
5.	BULGULAR	22
6.	TARTIŞMA	35
7.	SONUÇLAR	42
7.1.	EK-1. ETİK KURUL KARARI.....	56
7.2.	EK-2:ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	60
7.3.	EK-3- ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	64

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların yaşları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	22
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların boy, kilo ve BMI bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	23
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların gravide bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	24
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların parite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	24
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun son adet görme haftaları arasındaki farklılıkların incelenmesi	25
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların abort varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi	26
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların AST, ALT, Üre, Kreatinin, HMG, PLT bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	26
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların TSH, T3 ve T4 bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	29
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların Anti TPO bulguları ile arasındaki farklılıkların incelenmesi	32
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların Anti TG bulguları ile arasındaki farklılıkların incelenmesi	33
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların idrarlarındaki iyot bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	33
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların doğum şekilleri ile arasındaki farklılıkların incelenmesi	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Preeklampsia patogenezi	11
Şekil 2.	Gebelikte tiroid hormon metabolizması ve artan iyot ihtiyacı	13
Şekil 3.	İyot Metabolizması	16
Şekil 4.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş farklılıklarının incelenmesi	23
Şekil 5.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki son adet görme haftaları farklılıklarının incelenmesi.....	25
Şekil 6.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki AST farklılıklarının incelenmesi	27
Şekil 7.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki ALT farklılıklarının incelenmesi	28
Şekil 8.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki Üre farklılıklarının incelenmesi.....	28
Şekil 9.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki kreatinin farklılıklarının incelenmesi.	29
Şekil 10.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki TSH farklılıklarının incelenmesi	30
Şekil 11.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki T3 farklılıklarının incelenmesi	31
Şekil 12.	Hasta ve kontrol grubu arasındaki T4 farklılıklarının incelenmesi	32
Şekil 13.	Hasta ve kontrol grupları arasındaki idrar iyot miktarı farklılıklarının incelenmesi.....	34

ÖZET

PREEKLAMPTİK GEBELER VE NORMAL GEBELERDE TİROİD HORMONLARI, TİROİDANTİKORLARI VE SPOT İDRARDA İYOT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Bu çalışmanın birincil amacı, preeklampitik gebelerde spot idrardaki iyot miktarlarının normal gebelerde karşılaştırılarak preeklampsiyi öngörebilmektir. Bunun yanında iyotla bağlantılı olan tiroid ve tiroidantikorlarının da karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma, prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Bu çalışmaya Ekim 2019 - Mart 2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş, 20-40 gebelik haftaları arasında, preeklampsi tanılı 96 tekiz gebe ve kontrol grubu olarak herhangi medikal ve obstetrik problemi olmayan normotansif 96 tekiz gebe dahil edildi. Gebelerde serum biyokimya, hemogram, TSH, sT3, sT4, Anti-Tiroglobulin, Anti-Tpo ve spot idrarda iyot düzeyleri incelendi.

BULGULAR: Her iki grubun demografik özellikleri incelendiğinde; yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Preeklampsi grubunda yaş ortalaması, normotansif gruptan daha fazla bulundu ($29,12 \pm 5,05 / 27,43 \pm 5,17; p:0,023$). Gebelik sayısı, parite, canlı doğum sayısı ve boy değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Laboratuvar verileri karşılaştırıldığında AST, ALT, ÜRE, Kreatin değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Preeklampitik hastalarda, normal gebelere oranla ortalama sT3, sT4 ve TSH konsantrasyonları anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0,05$). Preeklampitik hastalarda, normal gebelere oranla idrarda iyot konsantrasyonları anlamlı derecede daha düşük bulundu. ($p<0,05$)

SONUÇ: Preeklamprik gebelerde spot idrarda iyot konsantrasyonları, sT3, sT4 ve TSH konsantrasyonları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Spot idrarda iyot düşüklüğü ile birlikte TSH, sT3, sT4' ü de düşük olan hastaların preeklampsi açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılmış yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmaların artırılmasının, preeklamprik gebelerin tanı ve tedavisinde yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEK : Preeklampsi, tiroid, gebelik, İdrar iyotu, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

COMPARISON OF THYROID HORMONES, THYROID ANTIBODIES AND SPOT URINE IODINE AMOUNTS IN PREECLAMPTIC AND HEALTHY PREGNANCY WOMEN

OBJECTIVE: The primary purpose of this study is to predict preeclampsia by comparing the iodine amounts in spot urine in preeclamptic pregnant in normal pregnant. In addition, it is to compare thyroid and thyroid antibodies associated with iodine.

MATERIAL AND METHODS: The study was planned as a prospective controlled project. A total of 96 preeclamptic women who had single fetus pregnancies and were in between their 20th and 40st weeks, and a total of 96 normotensive women who had single fetus pregnancies and had neither medical nor obstetric complications applied to the Şişli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic between October 2019 and March 2020 were included in the study. Plasma biochemistry, complete blood count TSH, sT3, sT4 thyroglobulin, Anti-thyroglobulin, Anti-Tpo, urinary iodine concentration(UIC) levels were analyzed.

RESULTS: When the demographic characteristics of all two groups were examined; there were statistically significant differences between the groups in terms of age. The mean age of the severe preeclampsia group was higher than the normotensive group($29,12 \pm 5,05 / 27,43 \pm 5,17$; $p:0,023$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of number of pregnancies, parity, live birth and height($p>0,05$). Compared to laboratory data; AST, ALT, BUN CREATİN were significantly different among all groups. The preeclamptic patients had significantly lower mean sT3, sT4, and TSH concentrations compared to normal pregnant women. The preeclamptic patients had significantly lower mean urinary iodine concentrations compared to normal pregnant women.

CONCLUSION: Spot urine concentrations, fT3, fT4 and TSH concentrations were significantly lower in preeclamptic pregnant women. In case of low iodine in spot urine, it is necessary to evaluate in terms of preeclampsia in patients with low Tsh, fT3, fT4. We think that further studies will help to find new solutions in the diagnosis and treatment of preeclamptic pregnant women.

Keywords: Preeclampsia, thyroid, pregnancy, urine iodine, thyroid function tests



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi gebelikte gözlenen hipertansif seyreden hastalıklardır. Gebeliğin hipertansif seyreden hastalıkları, tüm gebeliklerin %8-15'i arasında gözlenmekte olup, dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye yol açmaktadır. Bu durum, aynı zamanda perinatal mortalitenin de en sık gözlenen sebebidir(1).

Preeklampsi; gebelikte gözlenen hipertansif seyreden hastalıkların başında gelir. Hipertansiyon, proteinüri ve end organ hasarı ile karakterizedir (2). Preeklampsi, tüm gebeliklerin %2-8'inde komplikasyonlara, % 9-26 arasında maternal ölüme, % 15 oranında ise erken doğuma neden olmaktadır(3). Preeklampsinin insidansı; ileri maternal gebelik yaş, gebenin artmış vücut kitle indeksi, diyabet, kronik hipertansiyon ve renal hastalıklar gibi ek hastalık durumlarında artış gösterir (4).

Preeklampsi, 20.gebelik haftasından sonra , muayene sırasında en az 4 saat ara ile ölçülen tansiyon değerlerinin sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu veya yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliği ile 24 saatlik idrarda $> 0,3$ g proteinüri veya ≥ 1 + proteinüri mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda, yeni ortaya çıkan hipertansiyona ek trombositopeni (PLT $<100\ 000 / \mu l$), renal fonksiyon bozukluğu(serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mmg / dk veya serum kreatinin konsantrasyonun iki katına ulaşması), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (ALT, AST düzeyinin ikiye katlanması), akciğer ödemi, serebral veya vizüel bulguların herhangi birinin eklenmesi ile tanısı koyulan bir hastalıktır(5).

Preeklampsi gelişimi için artmış risk faktörleri şunlardır; geçirilmiş preeklampsi öyküsü, ailevi hikaye varlığı, daha önce hiç doğum yapmamak, çoğul gebelikler, çok genç (<16) veya ileri anne yaşı (>35), düşük sosyoekonomik durum, 20 hafta altı oluşan molar gebelik , hidrops fetalis, artmış vücut kitle indeksi(BMI >26.1), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, anti fosfolipid sendrom veya kalıtsal , lupus gibi kollajen doku hastalıkları bu faktörlerden bazılarıdır(6).

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unda gözlenir ve bu gebeliklerde fetal ölüm riski artar(7). Hipertansiyonun gebelikte sınıflandırılmasının en önemli amacı, hipertansiyonun gebelik öncesi veya gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği olup olmadığını tanımlamaktır.

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder organ hipoperfüzyonu ile seyreden, multisistemik bir bozukluktur(8). Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara yeterince dönüşüm sağlayamazlar. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden, hastalığın preeklampsinin klinik tablosu belirginleşmeden çok önce başladığı bilinmektedir. Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir aralığı içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal, morbidite ve mortalite sebebidir (9)(10)(11).

2.1.GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Gebelikte hipertansiyon sınıflamasında gözlenen farklılıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000 yılında gebelikte gözlenen hipertansiyonu 5 grupta inceledi. Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi, Eklampsi , Preeklampsi, Superimpoze Kronik Hipertansiyon olarak tanımlandı(12). Kanada Hipertansiyon Derneği'ne (CHS) göre ise gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği (PIH) dört gruba ayrılır: a) önceden mevcut olan hipertansiyon, b) gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, c) önceden mevcut olan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte süperempoze gestasyonel hipertansiyon ve d) sınıflandırılmayan hipertansiyon (12).Bu kategorilerin farklı risk faktörleri ve klinik bulguları olabilir ve bu nedenle gebelikteki sonuçları değişiklik gösterebilir(13).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve doğumdan 4-6 hafta sonrasına kadar devam edebilen, yaygın vasküler endotelyal hasar ve vasospazm ile seyir gösteren bir hastalıktır olup, klinik olarak hipertansiyon ve proteinüri, patolojik ödem veya patolojik ödem olmaksızın tanımlanmaktadır (14).

2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda, 20.gebelik haftasından önce, kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması ve ilk kez 20.Gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliğidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskinde artış söz konusudur (15). Hafif ve orta şiddette kronik hipertansiyonu tedavi etmek fetusa bir yarar sağlamadığı gibi, preeklampsiyi de önlemez(16). Hastanın kan basıncı $> 150-180 / 100-110$ ve daha üstü olarak seyrettiğinde gebenin end organ hasarını önlemek için medikal tedavi yapılmalıdır (17). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde, fetal kardiyak aktivite izlendikten sonra seri ultrasonografiyle intrauterin fetal büyüme izlenmeli, muayene aralıkları kan basıncı şiddetine, komorbiditelere ve obstetrik öyküye göre belirlenmelidir. Gebelikte ağır kronik hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan oral ajanlar nifedipin, metildopa ve labetalol olup; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri kontrendike olup, bu ilaçların intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyos, yenidoğan böbrek anomalileri ve fetal exitusla ilişkisi gözlenebilmektedir(18). Gebelik öncesi kullanılan tiyazid diüretiklerin kullanılmasına bir engel yoktur. Ancak intravasküler volüm açığından kaçınmak için preeklampsi gelişirse kullanımı hemen stoplanmalıdır(19). Kontrol sağlanamayan şiddetli kronik hipertansiyonlu aktif doğum eylemindeki gebelerin tedavisi, intravenöz labetalol veya hidralazin gibi hızlı tedavi sağlayan medikal ajanlarla olmalıdır. Oral nifedipin de medikal ajan olarak tercih edilebilir. Randomize kontrollü bir çalışmada nifedipinin, intravenöz labetalolden daha hızlı bir etki yarattığı gösterilmiştir(19).

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısını koymak için bazı kriterler mevcuttur. Bunlar; 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan maternal kan basıncı yüksekliği olmalı (kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk kez gebelik döneminde yükselmiş olmalı), proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, tüm gebeliklerin %5-10' unda görülmektedir(20). Otuzuncu gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınların %50' sinde preeklampsisi gelişebilmektedir(21).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsisi (Süperempoze Preeklampsisi)

Kronik hipertansif bir gebede preeklampsisi gelişmesi, hem anne hem de fetus için tek başına kronik hipertansiyon ve preeklampsiiye göre daha önemli bir durumdur. Kronik hipertansif hastalıklar preeklampsii ve eklampsii gelişme riskinde artışa yol açar. Kronik hipertansiyon zemininde kan basıncı değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya preeklampsinin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük PLT sayımı ≤ 100.000) gözlenmesi ile tanı konulur. Sıklıkla intrauterin gelişme geriliği eşlik etmektedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve daha fazlasında süperempoze preeklampsii görülür (22).

2.1.4. Preeklampsii

Preeklampsii gebeliğe özgü, endotel fonksiyon bozukluğu ve vazospazma sekonder, organ hipoperfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Daha önceleri sistolik kan basıncının 30mm Hg, diastolik kan basıncının 15mmHg ve üzerinde artışı preeklampsii tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak Levine ve ark. bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir(23). Bundan ötürü Working Group bu değerleri preeklampsii tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakından takip edilmesini önermiştir(2). 2013 yılından itibaren preeklampsii; normotansif bir kadında, 20. haftadan sonra oluşan hipertansiyona (HT),

“proteinüri veya end-organ hasarı”nın eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır(5). Tansiyonun aşırı yüksekliği ve end-organ hasarının belirti ve bulgularının olması hastalığın şiddetli karakterini oluşturur(24). Preeklampside kan basıncı yüksekliği, olguların erken ve en kesin bulgusudur. WorkingGroup’a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir(Kortkoff faz5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır(üst kol çevresinin 1.5katı büyüklüğünde kaf olmalıdır). Kan basıncı, hastanın en az 10 dakika dinlenmesinden sonra oturur pozisyonda ölçülmelidir. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır(2). Chesley, proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu açıklamıştır(25).Proteinüri glomerüler patolojinin göstergesidir. Proteinüri dipstik yöntemi veya sülfosalisilik asit ile saptanır. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+’den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için gereklidir(26). Yapılan çalışmalarda dipstik ile saptanan protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. Bu yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için esas belirleyici yöntem olmalıdır(2). Ayrıca spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranının 0.3 ve üzerinde olması da proteinüri varlığını gösterir. Preeklamps, zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğundan ötürü, farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda proteinüri tespit edilebilir(27).Ödem, serum kolloid onkotik basıncının azalması ve kapiller permeabilitenin artması dolayısıyla oluşur(10). Preeklampitik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile geçirgenlik artışı ve ödem gelişir. Bazı çalışmalarda orta ve hafif derecede ödemin %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına yol açmıştır(34). Ödem, birçok normal gebe kadında da görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır(10). 2013 yılında da proteinüri varlığı şiddetli/ağır preeklamps kriteri olmaktan çıkarılmıştır(28).

2.1.5. Eklampsi

Eklampsi tanım olarak; preeklampitik gebelerde başka bir nedenin bulunmadığı nöbet geçirme durumudur. Eklampitik nöbet, hayatı tehdit edebilen acil bir durumdur ve doğum öncesi (%53), doğum sırasında (%19) veya doğum sonrası (%28) oranlarında ortaya çıkabilir(29). Gestasyonel trofoblastik hastalığın bulunmadığı 20 haftalık gebelik öncesi eklampsi oldukça nadir gözlenir. Eklampsi baş ağrısı (%80) ve görme problemleri (%45) gibi merkezi sinir sistemini ilgilendiren şikayetler ile seyreder(30). Bununla birlikte, nöbetler preeklampsinin diğer ciddi bulguları olmaksızın ve normal bir kan basıncı değeri ile ortaya çıkabilir; eklampsi hastalarının %15'inde diyastolik KB değeri 90 mmHg'den düşük seyreder(29). Eklampitik nöbetler genellikle 60-90 saniyelik yaygın nöbetlerdir. Postiktal ajitasyon, hırçın olma durumu ve konfüzyon hali takip edebilir. Bir eklampitik nöbet gelişmesi sırasında, fetüste hipoksi ile ilişkili bradikardi seyredebilir, ancak genellikle normal sınırlarına geri döner. Nöbet öncesi sıklıkla aura yoktur. Konvulsif hareketler ağız çevresinde, yüzde seğirme şeklinde başlar, birkaç saniye sonra generalize tonik klonik hal alır ve 1-2 dakika devam edebilir. Takiben hasta hiperventilasyona başlar. Ateş nadir görülür fakat kötü prognostik faktördür (Santral Sinir Sisteminde (SSS) hemoraji bulgusu). Nöbet sonrası akciğer ödemi gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda retina dekolmanı ve oksipital lob iskemi yada ödeme bağlı görme kaybı meydana gelebilir. Bazı şiddetli eklampitik gebelerde serebral hemorajiye bağlı ani ölümler yaşanabilir. Bazen nöbetler esnasında uterin kontraksiyonlar başlayabilir veya var olan kontraksiyonlar şiddetlenebilir. Gebelikte geçirilen tüm konvulziyonlar eklampsi olarak kabul edilmeli ve buna göre müdahale edilmelidir. Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir. Konvulsiyonlar postpartum 10.güne kadar görülebilir(12). Geçmişte eklampsi demortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Sibai, 399 eklampitik hastayı değerlendirmiş (11) ve major komplikasyonları;

- Dekolman plasenta (%10)
- Nörolojik defekt (%7)

- Aspirasyonpnömonisi (%7)
- Pulmoner ödem (%5)
- Kardiyovasküler arrest (%4)
- Akut böbrek yetmezliği (%4)
- Maternal ölüm (%1) olarak tespit etmişlerdir.

2.1.5.1.Preeklampsi tanı kriterleri

Öncesinde normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla istirahat halindeyken yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi veya 20.gebelik haftasından sonra oluşan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi ve yakın zaman aralıklarıyla yapılan mükerrer ölçümlerde benzer düzeylerde tespit edilmesi ve 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya protein / kreatinin oranının $\geq 0,3$ mg / mg olması ya da rakamsal ölçüm imkanı yoksa kalitatif ölçüm olan dipstick $\geq 1+$ protein saptanması veya yeni başlayan kan basıncı yüksekliği ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin yeni başlaması (proteinüri var veya yok)

-Platelet sayısı $< 100,000$ / mikro L

-Serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal hastalık olmadan kreatinin konsantrasyonunun normalin 2 kat üstüne çıkması

-Karaciğer transaminaz(ALT-AST) düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katına ulaşması

-Akciğer ödemi

-Serebral veya vizüel semptomlar (24) gibi bulgularından birinin eşlik etmesi.

2.1.5.2. Ağır Preeklampsia Tanı Kriterleri

Gebe, yatak istirahati halindeyken en az 4 saat aryla iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak ölçülmesi ya da; Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katı olması, yaygın sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrıya da; progresifrenal yetmezlik (Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun iki katlanması) ya da;

-Platelet sayısı $<100,000$ / mikro L ya da;

-Pulmoner ödem ya da;

-Serebral veya vizüel semptomlar (24) bulgularından herhangi birinin olması, hastalığın şiddetli seyrettiğinin göstergesidir.

2.1.5.3.HELLP Sendromu

HELLP sendromu; hemoliz (periferik incelemede hasar görmüş eritrositler, bilirubin düzeyi $> 1,2$ mg/dl; LDH > 600 U/L), artmış karaciğer transaminazları ve azalmış platelet sayısı (<100.000 mm³/L) ile karakterize ağır preeklampsinin bir türünü belirtmek için tanımlanmıştır (31). HELLP sendromu ağır preeklampsilerin %20'sinde görülür. Tanı anında hastaların %30'u postpartum, %18'i term ve %52'si pretermdir(32). Hastaların genel başvuru şikayetleri sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusmadır.HELLP sendromlu preeklampitik gebeler başvurudan postpartum döneme kadar 24-48 saat Magnezyum Sülfat (MgSO₄) tedavisi almalıdır (33). Rejyonel anestezi, trombosit sayısı >100.000 iken güvenlidir.Fakat <50.000 mm³/l değerlerinde sakınılmalıdır. Kortikosteroidler trombosit sayısında artışı sağlayabilir(34).

2.1.6. Preeklampsia insidansı ve epidemiyolojisi

Tüm dünyada gebelerin yaklaşık %10'u gebeliğin hipertansif hastalıklarıyla karşı karşıya gelir. Preeklampsia komplikasyonları gebelikteki komplikasyonlardan en sık olanı olup, insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Maternal morbidite ve

mortalite açısından önemli olup, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme sebep olmaktadır. Fetal mortalite oranı, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında preeklampside 3 kat, eklampside ise 4,5 kat yüksek saptanmıştır(35). Preeklampsisi insidansı, etnik köken ile ilişkili bulunmuştur ve buna bağlı olarak farklılık göstermekte olup, Afrikalı-Amerikalı kadınlarda %5,2, İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda %3,8, Asyalı kadınlarda ise %3,5'dir (36). 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre Türkiye'de preeklampsisi insidansı %5,3 olarak saptanmıştır(37). Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığının %4-18 olduğu açıklanmıştır(38). Hipertansif rahatsızlıklar, bu ülkelerdeki ölü doğumların ve erken neonatal ölümlerinin ikinci en sık obstetrik kaynaklı sebebi olarak belirtilmiştir(39). Preeklampsisi nullipar gebelerde %3-7, multiparlarda ise %1-3 oranında görülür(40). Bütün gebeliklerin %2-8' ini etkiler(41). Bir kadının, sonraki gebeliklerinde tekrar preeklampsisi gelişme riski %16 iken ciddi preeklampsisi, eklampsisi geçiren veya preterm doğumla sonuçlananlarda risk yüzde 25 civarına yükselmektedir. Eğer 28 haftadan önce doğum olduysa bu risk yaklaşık yüzde 55 olup daha da artmaktadır(42). Her yıl dünyada, bunların %90 kadarı gelişmemiş ülkelerde olmak üzere, 4 milyondan fazla kadında preeklampsisi gelişecektir ve bunların yaklaşık 100.000' inde eklamptik konvulzyonlar görülecektir. Berg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, preeklampsisi ve eklampsisiye bağlı ölümlerin yaklaşık yarısındanfazlasının önlenabilir olduğu bildirilmiştir (43). Şiddetli preeklampsili kadınların yaklaşık yarısı preterm bebek doğurmaktadır. Her yıl dünyada yaklaşık 900.000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir(44).

2.1.7. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsinin hangi bireylerde gelişebileceği öngörülemez. İnsidansı ırk, etnik köken ve bu nedenle genetik faktörlerle de ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak da değişiklik gösterebilir. Aşağıdaki durumlarda gebeliğin hipertansif hastalıkları için risk artışı saptanmıştır.

*Nulliparite

*Önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü

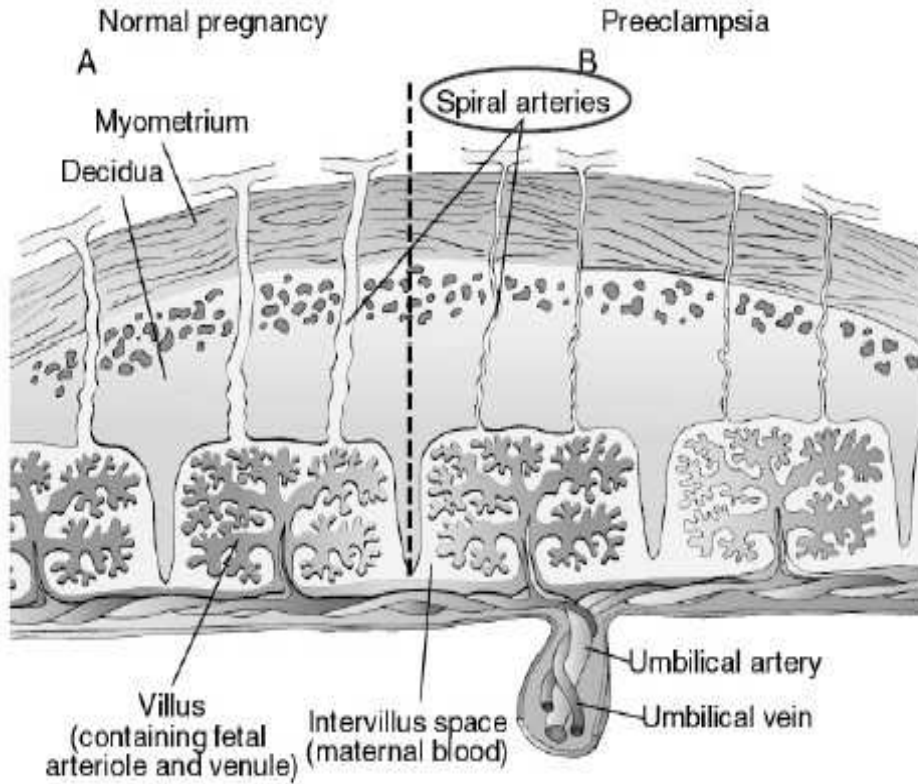
- *Yaş <18 veya >40
- *Preeklampsisi için aile öyküsü
- *Kronik böbrek hastalıkları
- *Kronik hipertansiyon
- *Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupuseritamatozis)
- *Vasküler patolojiler
- *DiyabetesMellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
- *Çoğul gebelik
- *Siyah etnik köken
- *Obezite
- *Hidropsfetalis
- *Önceki gebelikte IUGR gelişmesi, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü
- *Önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre
- *Önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre
- *Düşük doğum ağırlığı(SGA) ile sonuçlanan doğumlar
- *F5 Leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu
- *PolikistikOver Sendromu(PCOS) öyküsü
- *IVF gebelik (45).

2.1.8. Preeklampsisi Etiyopatogenezi

Eklampsiyi tanımlayan belgeler M.Ö. 2200' e kadar uzanmaktadır(46). Preeklampsinin ortaya çıkış nedeni halen netlik kazanmamıştır. Günümüzde halen birden fazla etkenin rol oynadığı kabul görmektedir. Preeklampsinin gebeliğe özgün olması ve plasentanın çıkarılması ile semptom ve bulguların tamamen gerilemesi gözönüne alındığında, hastalığın gelişiminde en önemli faktörün plasentaya ait olduğu kabul edilmiştir(47). Hastalığın oluşumu için fetüs şart değildir. Koryonik villüs zorunlu olsa da, fetusun uterin kaviteye yerleşmesine gerek yoktur. 18. Gebelik

haftasından büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsia insidansı %30 olarak bildirilmiştir(48). Günümüze kadar hastalığın sebebini açıklamak için birçok etkileyici mekanizma ileri sürülmüştür. Hastalığın ortaya çıkmasında maternal, plasental ve fetal birçok faktörün bir arada etkili olduğu kabul görmektedir. Günümüzde en çok üzerinde durulan mekanizmalar;

1. Anormal trofoblastikinvazyona bağlı anormal plasenta oluşumu,
2. Maternal ve fetal dokular arasında immünolojik adaptasyonun bozuk olması,
3. Genetik , çevresel ve nutrisyonel faktörler,
4. Kardiyovasküler ve inflamatuvar değişiklikler.



Şekil 1. Preeklampsia patogenezi

3. NORMAL GEBELİKTE TİROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİ

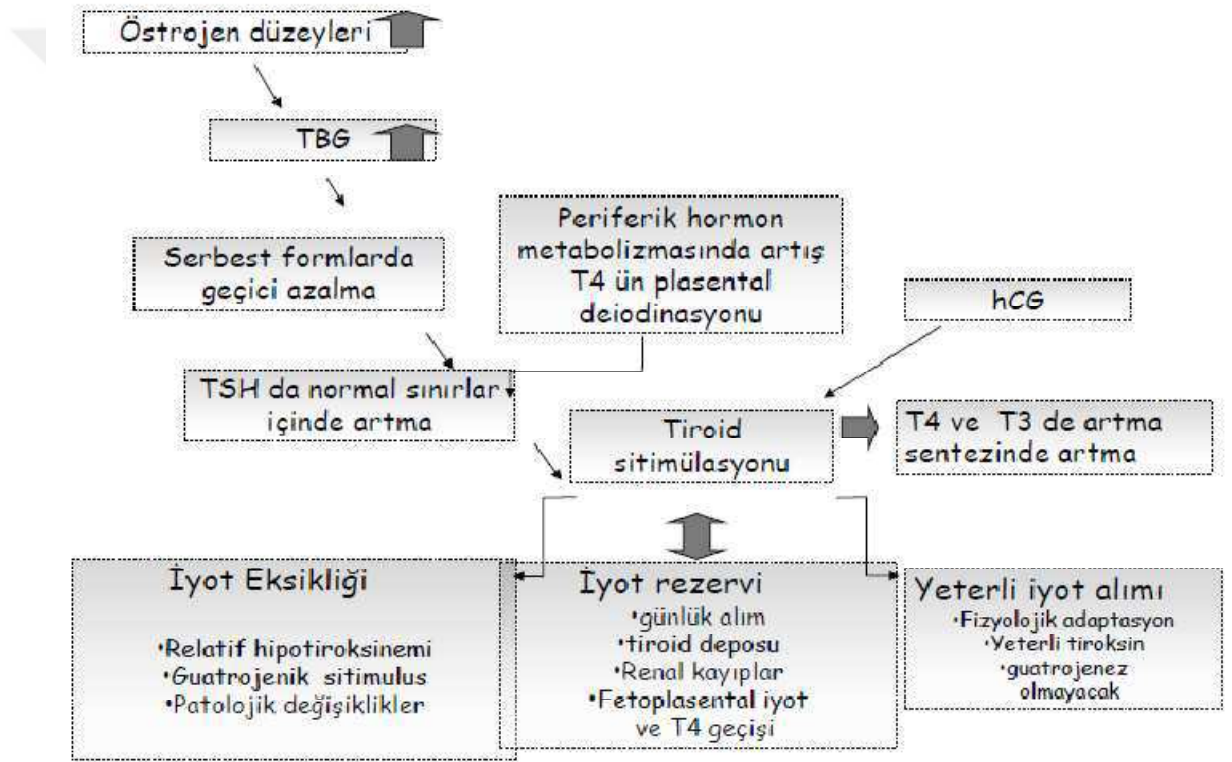
Normal gebelik sırasında pek çok hormonal ve metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin etkilediği endokrin bezlerden birisi de tiroiddir. Gebelik sırasında maternal tiroid fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler 4 ana başlıkta toplanabilir;

- 1- Tiroksin bağlayıcı globulinin artması,
- 2- İnsan korionikgonadotropin (hCG) hormonunun artması ve bunun tiroid bezini uyarması,
- 3- İyot ihtiyacının artması ve serum iyot düzeyinin azalması,
- 4- Tiroid hormon metabolizmasının değişmesi .

Gebelik sırasında tiroid hormon yapımı ortalama %50 artar. Bu işlem esnasında daha fazla iyot harcanır. Gebeliğin erken döneminde, renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması idrarla aşırı miktarda iyot kaybedilmesine sebep olur(49). Ayrıca annenin plazmasındaki iyodun transplasental yolla kolayca fetusa geçmesi ve fetus tiroidi tarafından iyodotirozin sentezinde kullanılması da plazma iyodunun azalmasına katkıda bulunur(50).

Gebelerde plazma iyodunun azalmasına karşın, maternal tiroid bezinin 24 saatlik radyoaktif iyot uptake (RAIU)'inin artışı daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. RAIU değerinin artmasının bir diğer nedeni de insan koryonik gonadotropinin (hCG) tiroidi stimüle edebilme özelliğidir. Tiroid hormon sentezinin artması, idrar ile iyot kaybı ve plasenta yolu ile fetuse iyot geçişi gebelerin günlük iyot gereksinimini artırır. Bu nedenle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan gebelerde T4 azalır, TSH artar ve gebelik esnasındaki tiroid büyümesi daha da belirginleşir.(51) . Fetus ise, iyot uptake'inin otoregülasyonu tam gelişmediği için, iyot eksikliğine karşı daha hassastır. Bu nedenle iyot eksikliğinde kolaylıkla fetal hipotiroidi meydana gelmektedir. Hidrofobik oldukları için dolaşımdaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı serum proteinlerine bağlanırlar. Tiroksin Bağlayıcı globulin (TBG),

transtretin ve albumin tiroid hormonlarını bağlama yeteneği olan proteinlerdir. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının %70'ini TBG bağladığı için, TBG düzeyindeki değişiklikler serum total tiroid hormon seviyelerini etkileyecektir. Gebelikte östrojenin etkisi ile serum TBG düzeyi 2-3 kat artar. Bu artışa paralel olarak serum total tiroid hormon düzeyleri de yükselmeye başlar. Halbuki proteine bağlı olan tiroid hormonları metabolik olarak aktif değildir, sadece serbest tiroid hormonları aktiftir ve serbest hormon düzeyindeki değişiklikler klinik belirtilere yol açar. Bu nedenle gebelerde tiroid fonksiyonlarını değerlendirebilmek için serum sT4, sT3 ve TSH seviyeleri tayin edilmelidir.



Şekil 2. Gebelikte tiroid hormon metabolizması ve artan iyot ihtiyacı

Bütün gebelik boyunca serum serbest tiroid hormon seviyeleri genellikle normal sınırlarda kalmaktadır. Sadece gebeliğin erken döneminde hCG'nin stimülasyonu nedeniyle geçici olarak hafif bir artış meydana gelebilir. Gebelikte serum TBG düzeyinin ve plazma volümünün artması sonucunda total T4 havuzu birkaç kat artar. Plazma volümündeki artış doğuma kadar devam eder. Gebelerde periferik dokularda T4'ün parçalanma hızı yavaşlamıştır. Ayrıca gebelerde T4'ün plasenta tarafından yıkımı da artmaktadır. İyot kaybı ve yukarıdaki nedenlerden dolayı tiroid bezi, serbest T4'ü normal sınırlarda tutabilmek için T4 yapımını artırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, hamile hipotiroid hastalarda L-tiroksin gereksinimi artmaktadır.

Bir polipeptit hormon olan hCG alfa ve beta zinciri olarak isimlendirilen iki subünit'ten oluşur. TSH ile hCG arasında yapısal benzerlikler bulunmaktadır. HCG'nin alfa subüniti TSH'ninki ile aynıdır, ancak beta subünit'i her iki molekülde farklıdır. Bu nedenle hCG tiroidi uyaran (tirotrofik) bir hormon olarak kabul edilmektedir. Invitro çalışmalarda, hCG'nin bir tiroidstimülatörü olduğu gösterilmiştir(52). Tiroid hücrelerinde büyümeyi, iyot tutulumunu, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve T3 yapımını artırır(53). Normal gebelerde, hCG düzeyi 1. trimesterin ortalarında en yüksek düzeye ulaşır, sonra düşmeye başlar. HCG, TSH reseptörü aracılığı ile tiroidi stimüle ederek gebelerde tiroid hormonlarının yapımını artırır(26). Bir ünite hCG'nin tiroidi uyarıcı etkisi TSH'nin aktivitesinin 1/5000-1/10000'i kadardır. hCG'nin insan tiroidinin bir stimülanı olduğunun en iyi göstergelerinden biri de, trofoblastik tümörlerden aşırı salgılanan hCG'nin tiroidi stimüle etmesi sonucu hipertiroidinin meydana gelmesidir(54).

Gebe kadınlarda, östrojen artışına bağlı olarak, serum TBG düzeyi yükselir. TBG düzeyindeki artış daha gebeliğin 2. haftasında başlar, gebeliğin 16-20. haftasında seviyesi normalin 2-3 katına çıkar ve doğuma kadar yüksek kalır. Doğumdan sonraki 4-6 hafta içinde serum TBG düzeyi hızla normale döner. Gebelikte serum TBG düzeyi artışına karşılık, transtretin ve albumin düzeyinde hafif azalma meydana gelir. Antitiroid antikoru negatif olan normal gebelerde, hCG'nin stimülasyonu sonucu ilk trimesterde sT4 geçici olarak artar, ilk trimestrin ortasında en yüksek seviyeye ulaşır, bu da TSH'yı kısmen süprese eder. Daha sonra sT4 normale döner. TSH ilk trimesterin ortasında en düşük seviyede, hCG ise en yüksek seviyededir. Yani serum

TSH düzeyi ile hCG düzeyi arasında ayna görüntüsü imajı vardır. TSH ilk trimesterin sonuna doğru normale döner. Antitiroid antikoru pozitif olan gebelerde, TSH düzeyi biraz yüksektir ve TSH'nın en düşük seviyeye inişi gecikir (sağa kayar), çünkü bu tiroid hCG'nin stimülasyonuna iyi cevap veremez(55). Gebelikteki TSH düzeyini kişinin iyot alımı da etkilemektedir. Gebelerin çoğunda serum TSH düzeyi normal sınırlardadır(49).

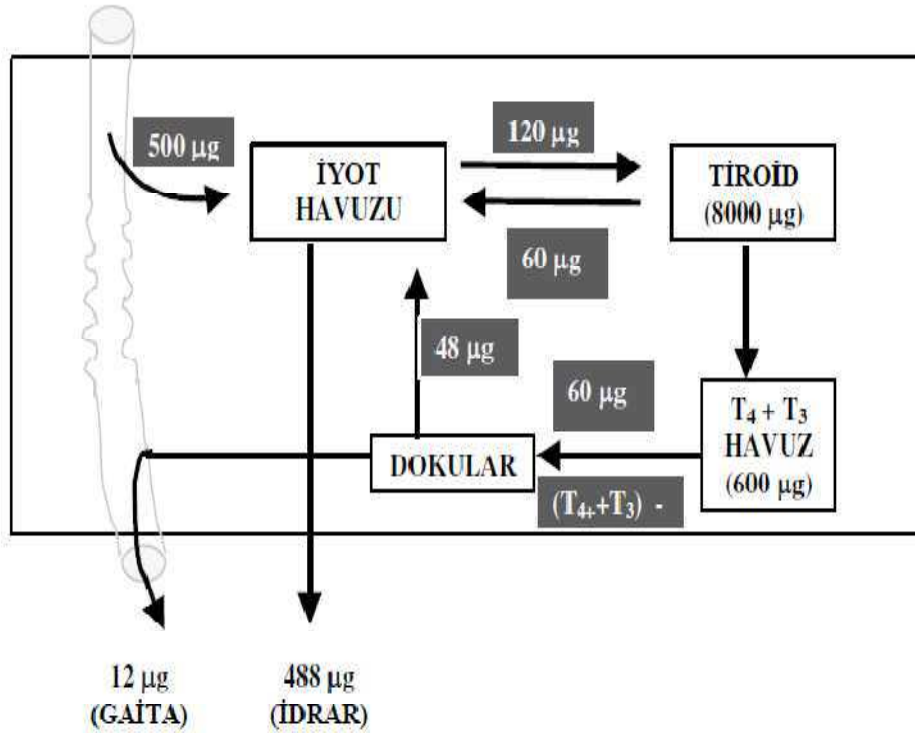
3.1.Gebelikte İyot Metabolizması

Gebelik sırasında günlük iyot gereksinimi artar. Bunun 3 nedeni vardır; 1- Gebelik sırasında tiroid hormon yapımı %50 artar. Bu esnada daha fazla iyot harcanır. 2- Gebelikte renal kan akımı artar. Glomerül filtrasyon hızı da %50 arttığı için idrarla iyot atılımı da daha fazladır. Ancak ciddi iyot eksikliği varsa, gebelikte idrarla atılan iyot miktar azalabilir(50). 3- Anneden plasental yolla fetusa iyot geçer. Bu fizyolojik değişiklikler, iyot alımı yeterli olan gebelerde, intra tiroidal iyot depolarında bol miktarda iyot bulunduğu için, çok ciddi bir fonksiyon bozukluğuna yol açamaz. İyot eksikliği olan gebelerde ise, iyot eksikliğinin belirginleşmesine neden olur. Gebelikte annede ciddi iyot eksikliği varsa fetusta hipotiroksinemi ve fetal guatr meydana gelir. Beyin gelişiminin olduğu kritik dönemde hipotiroksinemi meydana gelirse, fetal beyin hasarı ve geriye dönüşümsüz nörolojik bozukluklar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlardan en önemlileri endemik kretinizm ve zekâ geriliğidir. Ciddi iyot eksiliğinde IQ derecesi normale göre 13.5 puan daha azdır.

Doğurgan yaşlardaki kadınların günlük ortalama iyot alımı 150 µg'dır. Gebelik esnasında ve emziren annelerde günlük iyot alımı 250 µg olmalıdır. Emzirme ile bebeğe günde 100 µg iyot geçer. Gebelik esnasında idrar iyot konsantrasyonu 150-250 µg/gün veya 100-200 µg/Litre olmalıdır. Gebelik sırasında günlük iyot alımı 100 µg'nın altına inerse iyot eksikliğinden bahsedilir. Diyetle alınan iyot eksik ise maternal hipotiroksinemiye yol açar. Negatif feedback mekanizması bozulacağı için TSH artar. Bu da tiroidi stimüle ederek anne ve fetustaguvatr meydana getirir. Gebelik sırasında iyot takviyesi yapılırsa guatr oluşumu ve hipotiroksinemi önlenir(53). İyot eksikliğinin tedavisine, intratiroidal iyot havuzunun dolması ve

devamlı bir dengenin sağlanması için, mümkünse hamile kalmadan çok önce başlanmalıdır. Gebelik sırasında iyot profilaksisine devam edilmelidir. İyot takviyesi iyotlu tuz, multivitamin tabletleri, potasyum iyodit damla veya iyodize yağlar ile yapılabilir. Günlük iyot alımı $500\mu\text{g}$ 'ı aşmamalıdır. Gebeye her gün çok fazla miktarlarda iyot verilirse fetüsün tiroid fonksiyonları bozulur(56).

Fetaltiroid bezi yüksek doz iyodun inhibitör etkisine karşı çok duyarlıdır. Yüksek doz iyodun annenin ve neonatallerin de tiroidini inhibe edebileceği, özellikle fetusta guatr ve hipotiroidiye neden olacağı bilinmelidir(57).



Şekil 3. İyot Metabolizması

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeleri sonucunda preeklampsi tanısı alan (20 hafta üstünde), 18 yaşından büyük tekil 96 gebe ile yaş, BMI ve gestasyonel hafta olarak benzer ek bir gebelik komplikasyonu olmayan tekil 96 normal gebe alınması planlanmıştır. Preeklampitik ve normal gebelerden alınan TSH, sT3, sT4, Anti-tiroglobulin, Anti-Tpo ve spot idrarda iyot düzeylerine bakılarak; bu parametrelerin preeklampsi tanısında kullanılabilecek ek tanı belirteci olup olamayacağını preeklampitik ve normal gebeler ile karşılaştırılarak, prospektif olarak araştırılması hedeflenmiştir. Toplamda çalışmaya alınan 192 hastanın ayakkabısız olarak ve üzerlerinde hafif giysilerle tartılarak (kg), boyları da yine ayakkabısız ve şapka/başörtüsüz, saçları düz topuzsuz olarak ölçülmüştür(cm). Vücut kitle indeksi (BMI), vücut ağırlığı (kg) / boy² (cm²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Sistolik ve diastolik kan basınçları hastalar oturur pozisyondayken ve en az 15 dakika dinlenmiş olarak, sağ koldan, hastanın kolu desteklenerek, manşon kalp düzeyinde duracak şekilde, manşonun alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde kola sarılarak, stetoskop manşon altına sıkıştırılmadan ve serbest olarak dirsek çukurunda brakial arter üzerine yerleştirilerek ölçülmüştür. En az iki dakika aralıklar ile üç defa ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır. Tansiyon yüksekliği durumunda bu ölçüm dörder saatlik aralarla tekrarlanmıştır. Preeklampitik hastalardan rutinde istenilen ve klinik protokolünde olan tiroid hormonları, tiroid antikoları , spot idrarda iyot konsantrasyonu , açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar testi ve spot idrarda protein ve kreatinin oranı testleri istenilecek ve hasta dosyalarına kaydedilmiştir. Bu testler kontrol grubundan da istenmiştir. Kanları çalışacak olan bilim insanı hastaların klinik durumundan, gebeliğin seyri ve sonuçlarından habersiz olarak hastanın hangi çalışma grubunda olduğunu bilmeden sonuçları kaydedilmiştir. Gerekli olan maddi finansman ve ek giderler tarafımızca karşılanmıştır.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1) 18 -40yaş arası ,
- 2) 20 hafta üzeri gebelik yaşı olan,
- 3) 20. gebelik haftası öncesi bilinen hipertansiyonu olmayan,
- 4) Antihipertansif kullanmayan,
- 5) Düşük doz aspirin veya antikoagülan kullanmayan,
- 6) Ek sistemik hastalığı olmayan (kalp, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı, sistemik lupuseritematozis ve diğer romatolojik hastalıkları, karaciğer hastalığı, adrenal hastalığı)
- 7) Tekil gebelik
- 8) Fetalkromozomal veya yapısal anomalisi olmayan
- 9)ACOG ve ISSHP kriterlerine göre preeklampsi tanısı alan (çalışma grubu için)

ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

- 1) 18 yaş altı gebeler,
- 2) 20. gebelik haftası öncesi bilinen hipertansiyonu olan(ilaç kullanan/kullanmayan),
- 4) Çalışmaya alınmadan önce antihipertansif kullanımı,
- 5) Çalışmaya alınmadan önce düşük doz aspirin veya antikoagülan kullanan,
- 6) Ek sistemik hastalığı olan (kalp, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı, sistemik lupuseritematozis ve diğer romatolojik hastalıkları, karaciğer hastalığı, adrenal hastalığı)
- 7) Çoğul gebelikler
- 8) Fetalkromozomal veya yapısal anomalisi olan
- 9) Çalışmaya katılmak için onam vermeyen veya onam verdikten sonra vazgeçenler

4.1.Uygulanacak istatistiksel yöntem

Örneklem büyüklüğü G*PowerVersion 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tez çalışmasına başlanmadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan sayı no:2567 15/10/2019 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmaya Ekim 2019 – Mart 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran preeklampsik 96 gebe ve başka bir hastalığı olmayan 96 normal gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin önceden hazırlanan bilgilendirilmiş onam formlarını okuyup doldurup imzalaması sağlanmıştır.

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla hastanemizin biyokimya laboratuvarında sT3, sT4 ve TSH düzeyleri RocheCobas E 601 (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany) marka cihaz ile elektroemilüminasans immünoimetrik test ile sandviç yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Gebeler için TSH referans aralıkları 1. trimester 0.1-2,5 µIU/mL, 2.trimester 0.2-3 µIU/mL, 3.trimester 0,3-3 µIU/ML olarak kabul edilmiştir. sT3 ve s4 referans aralıkları için normal sağlıklı bireyler için olan değerler kullanılmıştır. Bu değerler sT3 için 3,1-6,8 pmol/L ve sT4 için 12,8 - 20,4pmol/L'dir. Tiroid antikorları anti-troglobulin ve anti-tpo için alınan kan örnekleri santrifüj edilip -80 de saklandıktan sonra özel laboratuvarıda çalışılmıştır. Anti-tpo için referans aralığı >9.0 IU / mL olarak

değerlendirilmiştir. Anti-Tiroglobulin için sınır değer 33 ng/mL olarak değerlendirilmiştir.

Gebelerin orta akım idrarları, spot idrarda iyot düzeyi tayini için daha önceden hazırlanmış toplama kaplarına alınmıştır. Bu örneklerin 5ml'lik kısmı deiyodinize test tüplerine ayrılıp 29 parafinle kapatıldıktan sonra ışık geçirmez kaplara konularak aynı gün derin dondurucuda dondurularak iyot ölçümüne kadar -18 C°'de saklandı. İdrar örnekleri daha sonra özel laboratuvarda iyot düzeyi ICP/MS yöntemi ölçülmüştür.

İdrar iyot konsantrasyonu (İİK) gebelikte 150µg/L in altında ise yetersiz iyot alımı, 150-249 gebelikte yeterli iyot alımı , 250-499 µg/L'in üstünde ise gebelikte ihtiyaç fazlası iyot alımı,500 ün üzeri fazla iyot alımı olarak değerlendirilmiştir.

4.2.Kan ve idrarların toplanması

Gebelere ait olan kan örnekleri 20. ve 40. gebelik haftaları arasında hastanemize başvuran preeklampitik hastalardan, tanı konulduğu anda alınmıştır. Sağlıklı gebeler ise hasta popülasyonuna benzer haftalarda olanlardan hastaneye başvuru yapanlar arasından seçildi. Sağlıklı kontrol grubu gebelerin kanları alınırken, herhangi bir tedavi başlanmamış olmasına dikkat edildi. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 5 cc kan örneği antikoagülsiz tüplere toplandı. Toplanan bu örnekler 3000 devirde 20 dakika süre boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonucu elde edilen maternal serum örneği, eppendorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt altına alındı. Toplanan serum örnekleri analiz yapılincaya kadar, -80 derecelik dolaplarda muhafaza edildi.

Gebelerin orta akım idrarları, spot idrarda iyot düzeyi tayini için daha önceden hazırlanmış 5ml'lik kısmı deiyodinize test tüplerine ayrılıp 29 parafinle kapatıldıktan sonra ışık geçirmez kaplara konularak aynı gün derin dondurucuda dondurularak iyot ölçümüne kadar -18 C°'de saklandı.. Sonuçlar µg/L biriminden hesaplanmıştır. Çalışmada ICP/MS yöntemi kullanılmıştır.

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's Chi-square testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek ikili değişkenlerde bağımsız student t-testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları gözlenen veriler box-plot grafiği yardımı ile grafiklendirilerek özetlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

5. BULGULAR

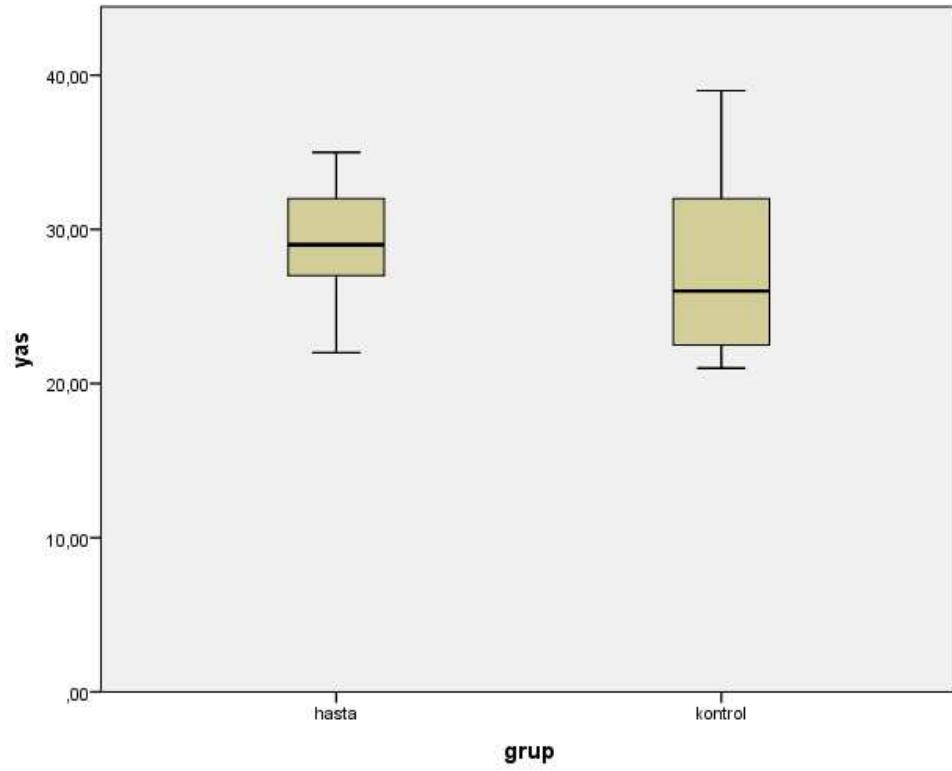
Normal gebeler ile preeklampitik gebeler arasındaki farklılıkların incelendiği çalışmaya kontrol grubuna 96, hasta grubuna da 96 hasta olmak üzere 192 hasta dahil edildi.

Çalışmada yer alan 192 hastanın yaş aralıkları en düşük 18, en yüksek 40 yaşında olup, yaş ortalamaları 28,28 yıl olarak bulundu. Hasta grubunda yer alanların yaş ortalamaları, kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların yaşları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Yaş	29,12±5,05 (18-40)	27,43±5,17 (21-39)	28,28±5,16 (18-40)	0,023*

* $p<0,05$, ** Bağımsız student t-testi



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş farklılıklarının incelenmesi

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların boy, kilo ve BMI bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Boy	160,8±6,14 (150-173)	161,69±3,95 (155-170)	161,24±5,17 (150-173)	0,236
Kilo	83,97±15,10 (55-125)	81,44±11,94 (66-105)	82,70±13,64 (55-125)	0,199
BMI	32,53±5,93 (21,48-47,05)	31,22±5,00 (24,61-41,02)	31,87±5,51 (21,48-47,05)	0,099

* p<0,05, ** Bağımsız student t-testi

Hasta grubunda yer alanların boy ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmada yer alan hastaların kilo ve BMI değerleri, kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların gravide bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Gravide	1,89±1,27 (1-6)	2,00±1,17 (1-5)	1,94±1,22 (1-6)	0,518

* $p<0,05$, ** Bağımsız student t-testi

Gravide bulguları kontrol grubunda, hasta grubuna göre daha yüksek bulundu. Buna karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların parite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Parite	0,66±1,15 (0-5)	0,88±1,17 (0-4)	0,77±1,13 (0-5)	0,183

* $p<0,05$, ** Bağımsız student t-testi

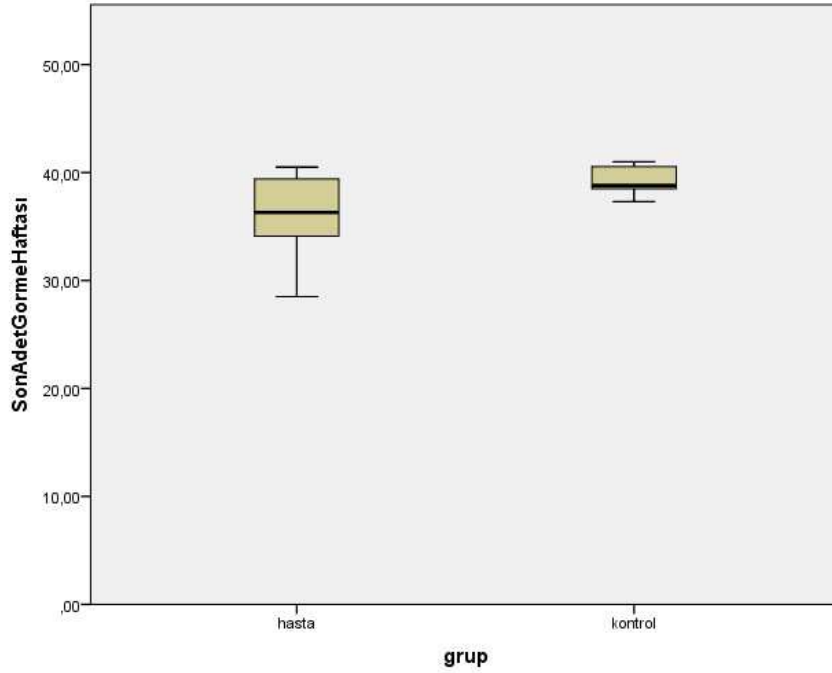
Hastaların parite bulguları hasta grubunda yer alanlarda, kontrol grubuna göre daha düşük idi. Ancak aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun son adet görme haftaları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Son adet görme haftaları	35,97±3,94 (28,5-40,5)	38,92±1,86 (33,2-41,0)	37,45±3,41 (28,5-41,0)	0,000*

* $p<0,05$, ** Bağımsız student t-testi

Hasta grubunda yer alanların son adet görme haftaları, kontrol grubuna göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 5, Şekil 2).



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubu arasındaki son adet görme haftaları farklılıklarının incelenmesi

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların abort varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi

Abort varlığı	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Düşük yok	82 (85,4)	84 (87,5)	166 (86,5)	0,417
Düşük var	14 (14,6)	12 (12,5)	18 (13,5)	

* p<0,05, ** PearsonChi-square

Hastalar grubunda yer alanlarda abort varlığı oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 6).

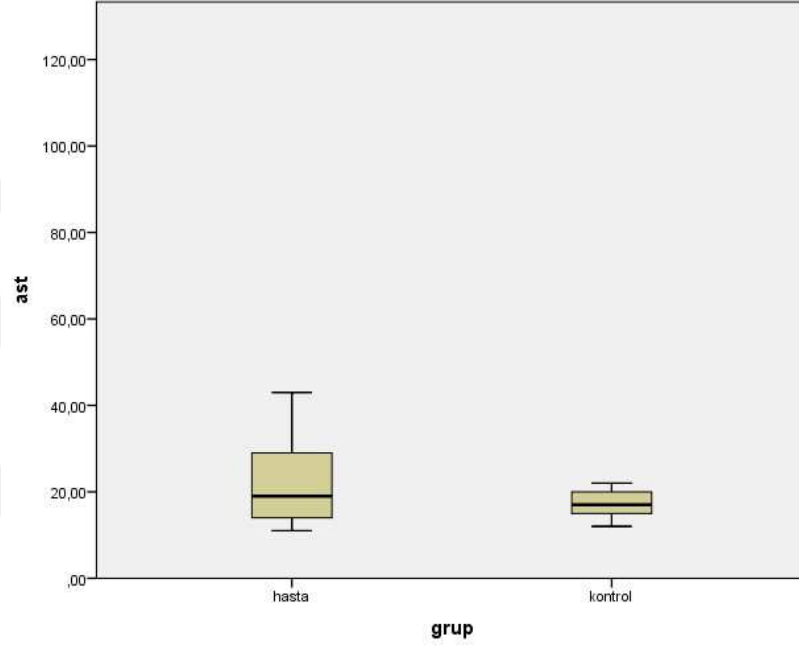
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların AST, ALT, Üre, Kreatinin, HMG, PLT bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta(n: 96)	Kontrol(n: 96)	Toplam(n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
AST	26,47±23,69 (11-107)	17,69±4,30 (12-30)	22,08±17,54 (11-107)	0,000*
ALT	24,39±38,81 (4-168)	12,62±6,91 (7-33)	18,51±28,42 (4-168)	0,004*
Üre	20,17±5,92 (10-35)	15,88±4,78 (9-25)	18,02±5,78 (9-35)	0,000*
Kreatinin	0,55±0,11 (0,33-0,77)	0,46±0,10 (0,29-0,63)	0,51±0,11 (0,29-0,77)	0,000*
Hmg	11,63±1,34 (8,7-13,6)	11,92±1,15 (10,3-14,0)	11,77±1,25 (8,7-14,0)	0,104
PLT	227,85±60,00 (51-331)	226,63±73,07 (118-411)	227,24±66,69 (51-411)	0,899

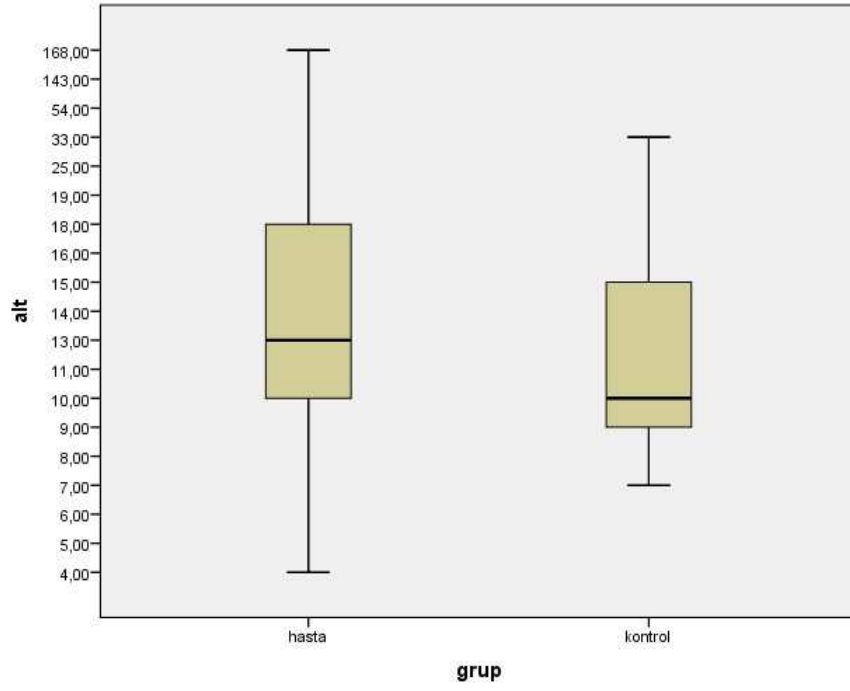
* p<0,05, ** Bağımsız student t-testi

Hasta grubunda yer alanların AST, ALT, Üre ve kreatinin oranları, kontrol grubunda yer alan hastaların oranlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek idi ($p<0,05$) (Tablo 7) (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6).

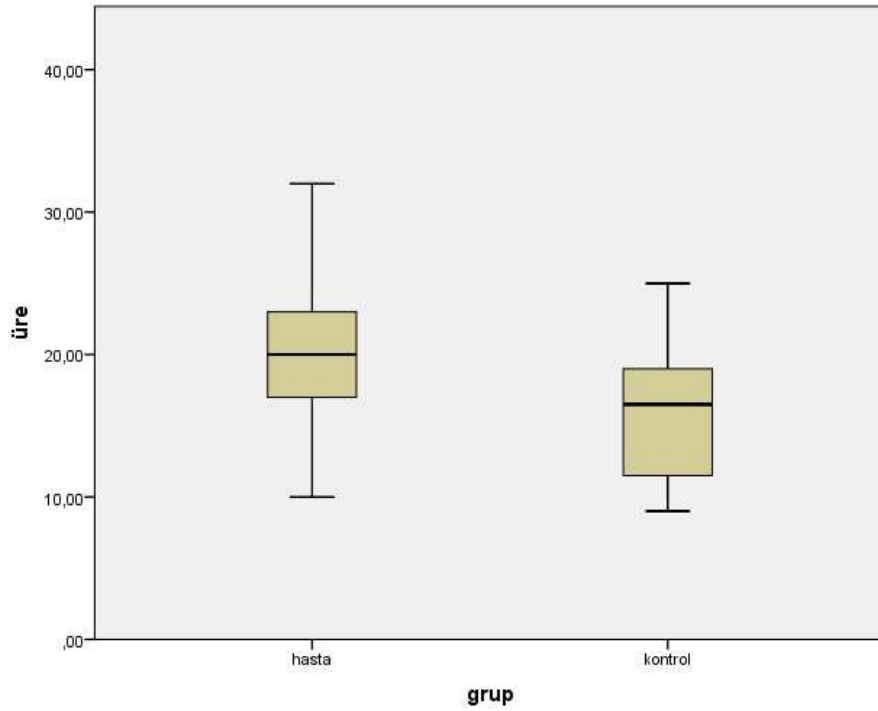
Hmg ve PLT oranları hasta ve kontrol grubunda yer alanlarda benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 7).



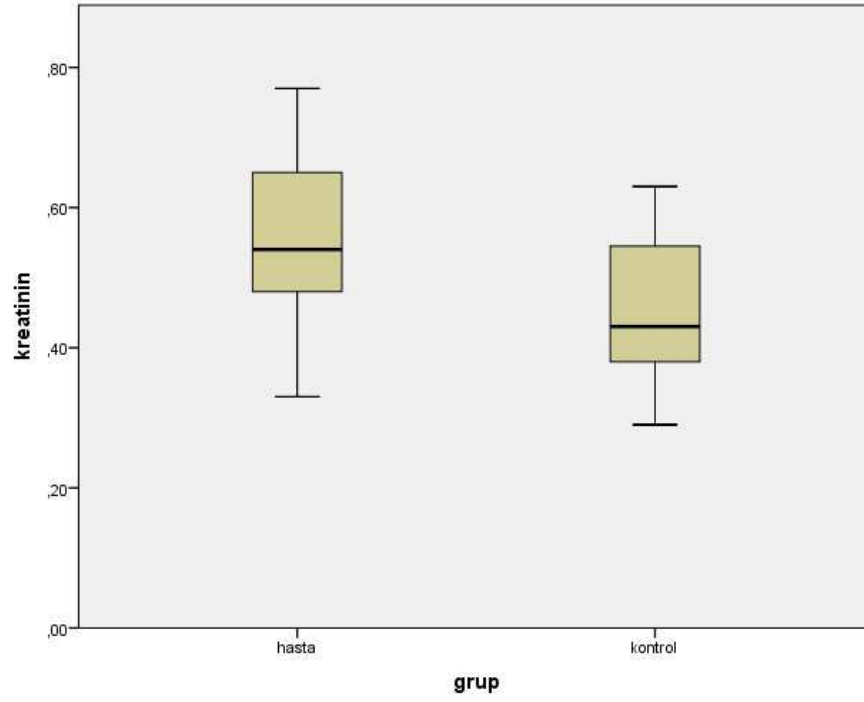
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu arasındaki AST farklılıklarının incelenmesi



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubu arasındaki ALT farklılıklarının incelenmesi



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubu arasındaki Üre farklılıklarının incelenmesi



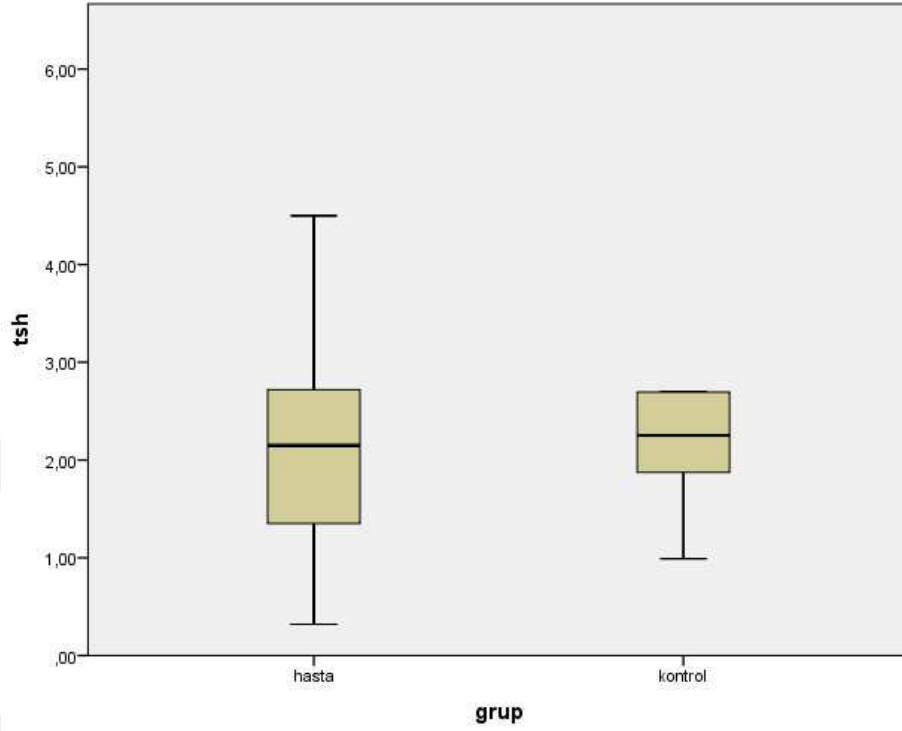
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubu arasındaki kreatinin farklılıklarının incelenmesi

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların TSH, T3 ve T4 bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

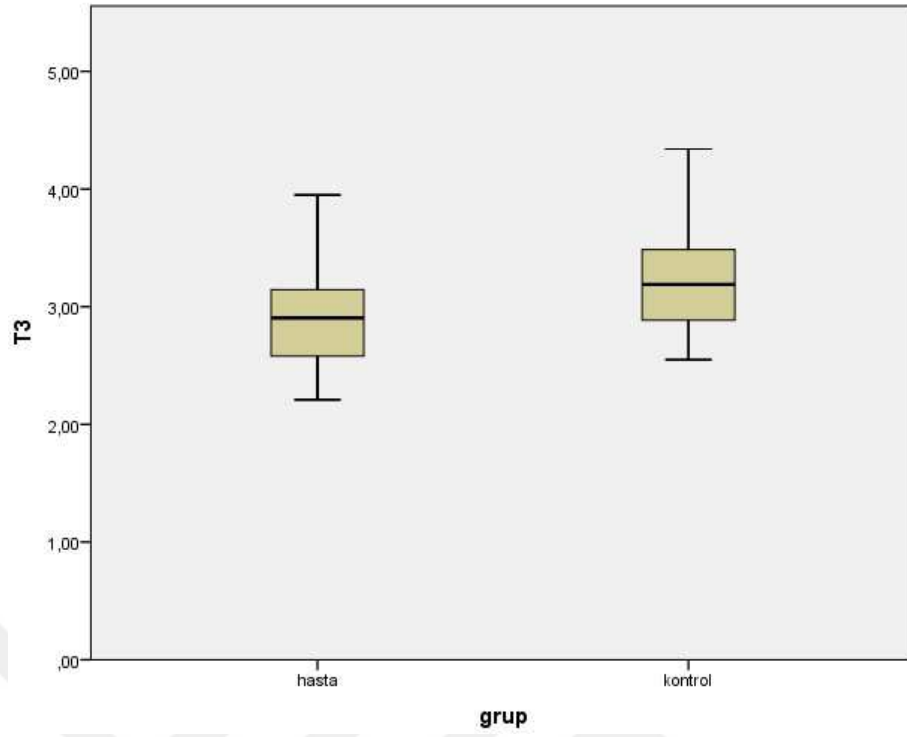
	Hasta (n: 96)	Kontrol (n: 96)	Toplam (n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
TSH	2,18±1,03 (0,32-4,50)	2,62±1,29 (0,99-5,47)	2,40±1,19 (0,32-5,47)	0,010*
T3	2,92±0,49 (2,21-4,29)	3,25±0,49 (2,55-4,34)	3,08±0,52 (2,21-4,34)	0,000*
T4	4,98±2,72 (0,49-9,51)	6,52±0,91 (5,16-8,20)	5,75±2,16 (0,49-9,51)	0,000*

* p<0,05, ** Bağımsız student t-testi

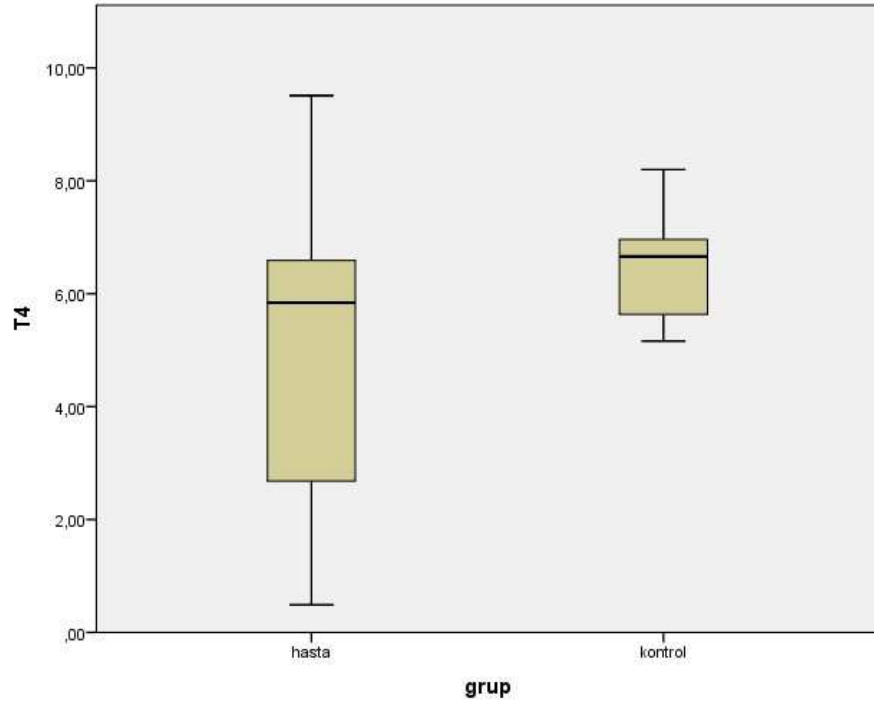
Kontrol grubunda yer alanların TSH, T3 ve T4 oranları, hasta grubuna göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8) (Şekil 7, Şekil 8 ve Şekil 9).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu arasındaki TSH farklılıklarının incelenmesi



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubu arasındaki T3 farklılıklarının incelenmesi



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu arasındaki T4 farklılıklarının incelenmesi

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların Anti TPO bulguları ile arasındaki farklılıkların incelenmesi

Anti TPO	Hasta (n: 96)	Kontrol (n: 96)	Toplam (n: 192)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Pozitif	4 (4,2)	0 (0,0)	4 (2,1)	0,061
Negatif	92 (95,8)	96 (100,0)	188 (97,9)	

* $p < 0,05$, ** PearsonChi-square

Hasta grubunda anti TPO bulgusu 4 hasta pozitif iken, kontrol grubunda tüm hastalarda değer negatif bulundu. Ancak aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların Anti TG bulguları ile arasındaki farklılıkların incelenmesi

Anti TG	Hasta (n: 96)	Kontrol (n: 96)	Toplam (n: 192)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Negatif	66 (68,8)	96 (100,0)	162 (84,4)	0,000*
Pozitif	30 (31,2)	0 (0,0)	30 (15,6)	

* p<0,05, ** PearsonChi-square

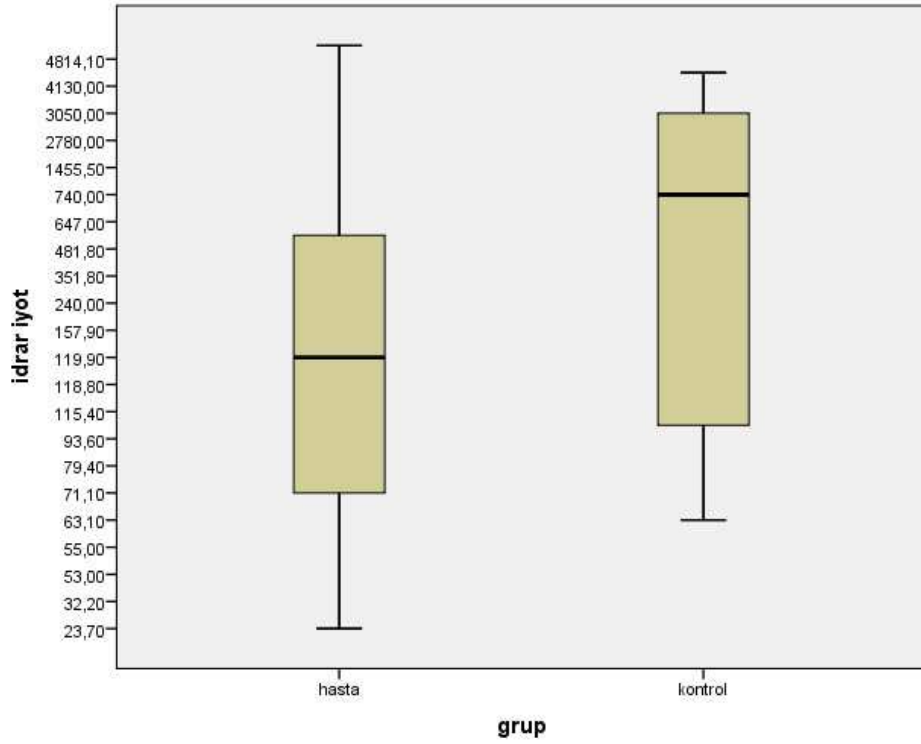
Anti-TG bulguları hasta grubunda pozitif olma oranı, kontrol grubunda yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların idrarlarındaki iyot bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Hasta (n: 96)	Kontrol (n: 96)	Toplam (n: 192)	p
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
İdrar iyot	795,20±1845,55 (23,7-8292,7)	1646,05±1621,12 (63,1-4334,0)	1220,62±1784,15 (23,7-8292,7)	0,001*

* p<0,05, ** Bağımsız student t-testi

Çalışmada hasta grubunda yer alanların idrardaki iyot oranlarının, kontrol grubunda yer alanlara göre düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 11) (Şekil 10).



Şekil 13. Hasta ve kontrol grupları arasındaki idrar iyot miktarı farklılıklarının incelenmesi

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda yer alanların doğum şekilleri ile arasındaki farklılıkların incelenmesi

Doğum şekli	Hasta (n: 96)	Kontrol (n: 96)	Toplam (n: 192)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Sezeryan	65 (67,7)	54 (56,3)	119 (62,0)	0,068
Normal doğum	31 (32,3)	42 (43,8)	73 (38,0)	

* p<0,05, ** PearsonChi-square

Kontrol grubunda normal doğum yapanların oranı, hasta grubunda yer alanlara göre daha yüksek idi. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan yeterli bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

6. TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkların başında gelmekte ve tüm gebeliklerin % 8-15'i preeklampsiden etkilenmektedir. Bu sebepten preeklampsi, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, tüm dünyada yılda elli binden fazla maternal mortaliteye yol açmaktadır(58).

Biz çalışmamızda preeklampitik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormonları, tiroid antikorları ve spot idrarda iyot düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Kontrol grubuna 96, preeklampitik gebe grubuna da 96 gebe olmak üzere 192 gebe çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda preeklampitik gebelerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bartsch E. Ve arkadaşları tarafından bir kadının preeklampsi riskini tahmin etmek için 16 haftalık gebelikte bir klinisyen tarafından değerlendirilebilen pratik bir kanıta dayalı klinik risk faktörleri listesi geliştirmek amacıyla yapılan meta-analizde ileri yaştaki kadınların preeklampsi riski daha yüksek bulunmuştur(59).

Ayrıca LeFevre Ml ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ileri yaş ileri yaş (>35) ve obezite (vücut kitle indeksi [BMI] $> 30 \text{ kg / m}^2$) preeklampsi gelişimi için orta düzeyde risk olarak belirlenmiş ve ileri yaştaki gebelere, preeklampsi riski yüksek olan kadınlarda 12 haftalık gebelikten sonra düşük doz aspirin (81 mg / gün) önleyici ilaç olarak kullanılmasını önermektedir. (B önerisi) (60).

Bizim çalışmamızda preeklampitik gebelerin kilo ve BMI değerleri, kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Gebelik sayısı, parite ve boy değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Preeklampitik gebelerde birçok biyokimya ve hemogram parametresi de değerlendirilmiştir. Delic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 35 sağlıklı kontrol grubu gebeyle 34 preeklampitik gebenin biyokimya ve hemogram parametreleri

karşılaştırılmıştır. Preeklampitik gebelerde kontrol grubuna kıyasla üre ve kreatinin yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu görülmüştür. ALT, WBC, Hb ve Htc değerlerinde ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır(61).

Trombositopeni, tanı konmuş preeklampside görülen en sık anormalitedir. Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde, trombosit yarı ömrü belirgin olarak düşük bulunmuştur. Trombosit sayımı arasında belirgin varyasyon mevcuttur. Çoğu çalışmada gebeliğe bağlı hipertansiyonlu hastaların %20'sinde hafif trombositopeni (trombosit 150.000'den aşağıda, hafif preeklampside %7, ağır preeklampsie-eklampside %30-50) görülmüştür(62).

Preeklampsie bir tür kompanse edilmiş trombositolitik oluşumdur. Bu durum non-immun yüzey mediated trombosit aktivasyonu sonrası oluşan periferik trombosit harcanımına bağlıdır. Trombositopeni HELLP sendromunun önemli bulgusudur ve preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur. Bizim çalışmamızda preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre trombosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmadı.

Bizim çalışmamızda, laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ALT, AST, ÜRE ve KREATİNİN oranlarıyla ilgili 2 grup içinde anlamlı farklılıklar bulunmuştu. Preeklampitik gebelerin AST, ALT, ÜRE ve KREATİNİN'i normal gebelerden anlamlı derecede yüksekti. HMG ve PLT oranları hasta ve kontrol grubunda yer alanlarda benzerdi. Klinikte preeklampitik gebelerde PLT sayısının <100.000 ve ALT, AST, ÜRE değerlerinin normalin en az iki katına çıkması şiddetli preeklampsie için önemli bir yol göstericidir. Preeklampitik hastaların normal laboratuvar bulguları olabileceği gibi renal fonksiyon ve karaciğer fonksiyonlarında bir bozukluk olabilir. Hafif preeklampside kreatinin klirensi ve serum kreatinini genelde normalken ağır preeklampsili hastalarda belirgin olarak bozulmuştur. Scot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklarda renal akım hızı ve glomerular filtrasyon hızı düşer(63).

Kasraeian ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli ve hafif preeklampitik gebelerin laboratuvar değerleri karşılaştırılmış olup şiddetli grubunda kreatinin değerleri anlamlı yüksek görülmüştür(64).

Bizim çalışmamızda da preeklampsi grubundaki kreatinin değerleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Preeklampsi şiddetine bağlı olarak meydana gelen renal hasarın göstergesi, serum kreatinin yüksekliği olarak karşımıza çıkabilir. Bazı yazarlar yükselmiş serum ürik asit seviyeleri ile preeklampsi arasında ilişki bildirmişlerdir(65).

Renal bozukluk olan olgularda serum ürik asit seviyeleri yükselir(66). Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklarda renal akım hızı ve glomerular filtrasyon hızı düşer(67). Preeklampitik gebelerde azalmış renal tubular ekskresyon, bu artmış serum ürik asit konsantrasyonlarından sorumlu olabilir(68).

Taner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında normal gebelere göre serum ürik asit seviyelerini yüksek bulmuş; ancak serum ürik asit seviyesinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu derecelendirmede kullanılamayacağını bildirmişlerdir(69). Literatürde bunun aksini bildiren yayınlarda mevcuttur(70). Biz de çalışmamızda preeklampitik grupta, kontrol grubuna göre serum üre seviyeleri arasında bir fark bulduk.

Karaciğer fonksiyon testleri hafif preeklampitik çoğu hastada genelde normaldir ve hafif preeklampside hastaların %20-30'unda anormaldir. Şiddetli preeklampsi de ise hepatik ödem ve iskemiye bağlı AST ve ALT seviyelerinde hafif yükselmeler olabilir. Biz, çalışmamızda, preeklampitik hasta ve kontrol grubu hastalar arasında AST, ALT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık.

Gebelik, tiroid fonksiyonlarında önemli, bununla birlikte geri dönüşümlü değişiklikler ile ilişkilidir. Gebelik boyunca tiroid fonksiyonlarındaki fizyolojik değişiklikler iyi bir şekilde ortaya konmasına rağmen(71) preeklampitik gebelerdeki tiroid fonksiyon değişiklikleri ve bunların fetal etkileri hakkındaki çalışmalar sınırlıdır(72)(73).

Erken gebelikten itibaren artan östrojen konsantrasyonları TBG'nin glikozilasyonunu indüklemek suretiyle TBG'nin yarı omrunu 15 dakikadan yaklaşık 3 güne kadar artırabilmektedir(71). Aynı zamanda östrojenler TBG'nin sentezini de arttırırlar(74). TBG'deki bu artış serbest T3 ve T4 konsantrasyonlarında bir değişme olmaksızın serum total T3 ve T4 konsantrasyonlarında artışla beraberdir(75). TSH

düzeylerinde gebeliğin ilk yarısında düşüş gözlenirken, gebeliğin ikinci yarısında normal sınırlar içinde kalacak şekilde bir artış görülmektedir(76).

Araştırmamıza baktığımızda , preeklampitik gebelerde ortalama TSH , sT3 ve sT4 konsantrasyonlarının, sağlıklı gebelere göre, anlamlı ölçüde düştüğünü gözlemledik.

Preeklampitik-eklamptik gebelerde proteinürinin olması ve proteine bağlı hormonların idrarla atılması sonucu, tiroid hormonlarının düştüğü belirtilmektedir(77).

Bir yandan böbrek yolu ile oluşan hormon kaybı, diğer yandan serum protein dengesinin bozulması, normal gebeliğe kıyasla, preeklampitik-eklamptik gebelerde iyodoproteinemi değerinin daha düşük kalmasına neden olmaktadır(78).

Guy ve arkadaşları ise preeklampitik eklamptik gebelerde, tiroid hormon konsantrasyonlarında azalmanın, bu hastalarda bozulmuş plasental perfüzyon sonucu, iyot gibi temel besleyicilerin sağlanmasındaki azalmaya ve tiroid fonksiyonunun hipoksik süpresyonuna bağlı olabileceğini belirtmektedir(79).

Lao ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, preeklampitik gebelerde TT4 ve sT4 düzeylerini istatistiksel olarak düşük ve TSH seviyelerini ise yüksek bulmuşlardır(77).

Volvodik ve arkadaşları da üçüncü trimesterde preeklampsisi gelişen 15 ötiroid hasta ile 20 sağlıklı gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır(80).

Diğer bir çalışmada Khaliq son trimesterdeki 32 preeklampitik ve 10 normal gebeyi incelemiş ve preeklampitik gebeler arasında TSH düzeylerinde anlamlı bir artış, TT3 ve TT4 düzeylerinde anlamlı bir düşüş bildirmiştir(81).

Larijani ve arkadaşları da 39 preeklampitik gebe ve kontrol grubu olarak 42 sağlıklı gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında preeklampitik hastaları hafif (n=17) ve ağır (n=22) olarak iki subgruba ayırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif preeklampitiklerde sT3 ve sT4 seviyelerini artmış bulurken, ağır preeklampitiklerde ise sT3 ve sT4 seviyelerinde anlamlı bir düşüş ve TSH seviyesinde ise artış saptamışlardır. Bu sonuçlara göre hafif preeklampsie eşlik eden bir primer tiroid hipofonksiyonunun preeklampsinin patogeneze katkıda bulunabileceğini; ciddi

preeklampitiklerde ise artmış serbest tiroid hormon seviyelerinin bir tiroid bozukluğunu yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir.(82)

Tolino ve arkadaşları ise preeklampitik gebelerde "Düşük T3 Sendromu" bildirmiş olup, TT3 ile birlikte FT3'ün de düştüğünü, TT4'ün normal seviyede kalırken, FT4'ün yükseldiğini bulmuşlardır. Benzeri çalışmalarda daha farklı sonuçlar bildirilmiştir.(83)

Preeklampitik hastalarda yüksek TT4 ve sT4 konsantrasyonları ve subnormal TT3 ve sT3 konsantrasyonları belirtilirken (84) , eklampitik hastalarda ise TT4 ve sT4 konsantrasyonlarının düşük, TT3 ve sT3 konsantrasyonlarının ise tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir(85)(86). Bu hastalarda görülen TT3, sT3 konsantrasyonlarından azalma, şiddetli sistemik hastalıklarda ve ağır beslenme bozukluğunda görülene benzemektedir(86)(87).

Böyle durumlarda T4'ün T3'e ekstratiroidal değişimi azaldığından serum TT3 seviyesinin düştüğü ve plazma albumin konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak da serbest tiroid hormon seviyelerinin düştüğü belirtilmektedir(88). Karaciğer ve böbrekler, T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan en önemli organlardır(89). Preeklampsi ve eklampside bu organların da hastalığa iştirak etmelerinden dolayı T3 konsantrasyonunun düştüğü bildirilmektedir (89).

M. Başbuğ ve arkadaşları da 37 preeklampitik ve 20 normal gebeyi inceleyerek yaptığı çalışmada TT3 ve TT4 değerlerinde anlamlı azalış ve TSH değerlerinde anlamlı artış tespit etmişler ve TSH daki artışın özellikle preeklampsinin şiddetli ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(90).

Ancak bütün bu bahsedilen çalışmalarda TSH konsantrasyonundaki anlamlı yükselme, FT3 ve FT4 veya TT3 ve TT4 konsantrasyonlarındaki anlamlı düşüşe rağmen ortalama değerler normal laboratuvar referans sınırları içinde bulunmuştur.

Diğer yandan Qublan ve arkadaşları ise 27 ciddi preeklampitik gebe ile 26 normal gebeyi tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırmışlar ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu sonuçlara göre ağır preeklampside tiroid fonksiyonlarının değişmediğini ve bu nedenle tiroid fonksiyonlarının preeklampsinin ciddiyetini yansıtmayacağını öne sürmüşlerdir(91).

İyot eksikliği Dünya genelinde büyük bir halk sağlığı problemidir(92). Bu konuda ülkemizde 1960-1970 yılları arasında yapılan çalışmalarda (93) guatr etyolojisinde iyot eksikliğinin önemini vurgulamışlardır. Ülkemizde yaklaşık 20 yıldır “İyot yetersizliği hastalıkları (İYH) ve tuzun iyotlanması programı” başlatılmış olmasına(94) rağmen ciddi ve orta düzeyde iyot eksikliği halen yaklaşık %30 oranında görülmektedir.

Gebeliğin erken döneminde artmış renal kan akımı ve glomerülerfiltrasyon hızına bağlı olarak plazmanın iyot klirensi artar ve bu durum plazma iyot konsantrasyonunun düşmesi ile sonuçlanır. (95)

Bu nedenle gebelikte iyot tüketiminin artırılması gerekmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) ve İCCİDD (internationalCouncilfor Control of IodineDeficiencyDisorders) 1996 yılında gebelerde, diyetle alınması gereken günlük ideal iyot miktarını 200ug olarak önermiştir(96). Fakat 2007 yılında WHO, gebe ve emziren kadınlarda bu düzeyi 250µg/güne çıkarmıştır(97).

Bir bölgenin iyot eksikliği açısından değerlendirilmesinde gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde tiroid fonksiyonları, idrar iyot düzeyi ile anne sütü iyot düzeyi yol gösterici olarak kullanılabilir(98).

Bideci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyot eksikliğinde tiroid bezi hormon sentezini artırmak için iyodu yakalama yeteneği artar ve T3 yapımı T4’e göre daha fazladır. TSH ve T3 düzeyi normal ya da artmıştır, T4 azalmış, tiroglobulin ise artmıştır (99).

Bizim çalışmamızda preeklampatik hasta grubunda Anti-TG bulguları pozitif olma oranı, kontrol grubunda yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

JinYang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada annedeki iyot eksikliğinin (< 50 µg/L) preeklampsi üzerinde küçük fakat önemli bir yan etkisi olduğunu gözlemlemiştir. Bu durum UIC < 50 µg/L olan gebelerin olduğu grupta yüksek oranda subklinikihipertroidizm görülmesi ile bağlantılı olabilir(100).

Daha önceki çalışmalarda materna lhupertroidizim hipertansif hastalık riskini arttırır ve dolayısıyla bu durumda preeklampsi oluşma riskini dolaylı olarak arttırdığı ilişkilendirilmiştir(101)(102).

Biz de çalışmamızda preeklamptik hasta grubunda yer alanların idrardaki iyot oranlarının, kontrol grubunda yer alanlara göre daha düşük bulduk ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.



7. SONUÇLAR

Yapılan çalışmamızda preeklampitik gebelerle normal gebelerde spot idrar düzeyleri ,tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikoru olan anti-TPO , anti-tiroglobulin düzeyleri arasında bir karşılaştırma yaptık. Bu karşılaştırmada 96 gönüllü preeklampsisi tanısı almış gebe ve herhangi bir hastalık tanısı olmayan 96 gönüllü normal gebe çalışmamıza dahil ettik.Sonuç olarak preeklampitik gebelerde spot idrarda iyot düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri anlamlı derecede düşük çıktı. Bununla birlikte tiroid antikorlarında herhangi bir fark bulunmadı. Ancak bu çalışmanın tek merkezli olması, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması gibi bazı sınırlamaları vardı.

Sonuç olarak, bu konuyla ilgili çalışma örneklembüyüklüğü arttırılmış, çok merkezli daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Mar 26];183(1):S1–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920346>
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Apr 24];183(1):S1–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920346>
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Apr 24];4(2):105–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104418>
4. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. Cardiol Clin [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Apr 10];28(4):571–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073386511000086X>
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Apr 10];122(5):1122–31. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201311000-00036>
6. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal [Internet]. 2014 Apr

[cited 2019 Apr 24];4(2):105–45. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221077891400004X>

7. Ananth C V, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Apr 24];21(1):118–23. Available from:
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00001648-201001000-00020>
8. Cunningham FG, Williams JW (John W. Williams obstetrics. Appleton & Lange; 1997. 1448 p.
9. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Apr 24];24(8):628–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196841>
10. Cunningham FG. Williams obstetrics [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. 1358 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101626979>
11. Sibai B, gynecology GA-O and, 1982 undefined. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. *europemc.org* [Internet]. [cited 2019 Apr 24]; Available from: <https://europemc.org/abstract/med/7078859>
12. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* [Internet]. 1997 Sep 15 [cited 2019 Apr 24];157(6):715–25. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307560>
13. Ananth C V, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* [Internet]. 1995 Jul [cited 2019 Apr 24];6(4):391–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548347>
14. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward? *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2019 Apr 24];29(18):1–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512423>

15. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Aug 21 [cited 2019 Apr 24];376(9741):631–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610602796>
16. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2019 Apr 24];98(1):suppl 177-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508256>
17. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Apr 24];48(2):441–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805801>
18. Hypertensive Disorders of Pregnancy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leeman+L%2C+Dresang+LT%2C+Fontaine+P.+Hypertensive+Disorders+of+Pregnancy.+American+family+physician+2016>
19. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2019 Apr 24];387(10022):999–1011. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615000707>
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Apr 24];102(1):181–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850627>
21. Barton JR, O’Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Apr 24];184(5):979–83. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937801307871>

22. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Sep 3 [cited 2019 Apr 24];339(10):667–71. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199809033391004>
23. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul 10 [cited 2019 Apr 24];337(2):69–76. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199707103370201>
24. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Apr 24];122(5):1122–31. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201311000-00036>
25. Loughlin KR. Urologic radiology during pregnancy. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2019 Apr 24];34(1):23–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145357>
26. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094777>
27. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi - Google Search [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from:
https://www.google.com/search?q=Kaya+E.+Gebelik+hipertansiyonu%2C+preeklampsi+ve+eklampsi&rlz=1C1NDCM_trTR740TR740&oq=Kaya+E.+Gebelik+hipertansiyonu%2C+preeklampsi+ve+eklampsi&aqs=chrome..69i57j69i

28. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(5):416–38.
29. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Apr 24];182(2):307–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694329>
30. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Apr 24];118(5):995–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201111000-00005>
31. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Apr 24];193(3):859. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805003595>
32. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Oct [cited 2019 Apr 24];169(4):1000–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8238109>
33. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 May [cited 2019 Apr 24];103(5, Part 1):981–91. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200405000-00024>
34. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2019

- Apr 24];(9):CD008148. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824872>
35. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Apr 24];33(3):130–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000509000214>
 36. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Apr 24];106(1):156–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994632>
 37. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2019 Apr 24];367(9516):1066–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606683979>
 38. Tavana Z, Hosseinmirzaei S. Comparison of Maternal Serum Magnesium Level in Pre-eclampsia and Normal Pregnant Women. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Apr 24];15(12):e10394. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693379>
 39. Ngoc NTN, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 Apr 24];84(9):699–705. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128339>
 40. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 24];7:467–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822394>
 41. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T. Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia. Oudejans C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2019 Apr 24];7(11):e48937. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145030>

42. Schena FP, Thomas W, Griffiths M, Nelson-Piercy C, Sinnamon K. Pre-eclampsia before 20-week gestation: diagnosis, investigation and management. *Clin Kidney J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Apr 24];5(6):597–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069810>
43. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, et al. Preventability of Pregnancy-Related Deaths. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Apr 24];106(6):1228–34. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200512000-00004>
44. Ulkumen B, Silfeler D, Sofuoglu K, Silfeler I, Dayicioglu V. The incidence of preeclampsia in ICSI pregnancies. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Apr 24];30(1):101–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639840>
45. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* [Internet]. 2005 Mar 12 [cited 2019 Apr 24];330(7491):565. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743856>
46. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 Apr 24];2(6):484–94. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193317110800185X>
47. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2009 Jul 14 [cited 2019 Apr 24];7(1):70. Available from:
<http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-7-70>
48. Williams Obstetrics and Gynecology 2010. - Google Search [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from:
https://www.google.com/search?rlz=1C1NDCM_trTR740TR740&ei=sHTAXK74KZG-ggfHmomQDA&q=Williams+Obstetrics+and+Gynecology+2010.&oq=Willia

ms+Obstetrics+and+Gynecology+2010.&gs_l=psy-ab.3...4864.4864..5220...0.0..0.226.226.2-1.....0....1..gws-wiz.E0126ZVGN4U

49. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):276–87.
50. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status [Internet]. Vol. 18, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004 [cited 2020 Jan 9]. p. 133–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157832>
51. Smyth PPA, Hetherton AMT, Smith DF, Radcliff M, O’Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: Correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2840–3.
52. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 May [cited 2020 Jan 11];75(5):775–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2158026>
53. 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. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 2543–65.
54. Mann K, Schneider N, Hoermann R. Thyrotropic activity of acidic isoelectric variants of human chorionic gonadotropin from trophoblastic tumors. *Endocrinology.* 1986;118(4):1558–66.
55. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):197–204.
56. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2620–3.

57. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(1):127–49.
58. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183(1):S1-S22.
59. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, vd. clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systemetic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ 2016; 353: i1753.
60. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;161:819
61. Delić R, Štefanović M. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Mar; 27(4):388-92.
62. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978: 199 .
63. Scot RJ, Worley RJ. Pregnancy induced hypertension . in Danforth Obstetrics and Gynecology. Ed by Scott RJ, Disaia PJ, Hammond CB, Spellcy WN. Philadelphia ,JB Lipincott Company, 1990,489-514.
64. Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Zamanpour T, Shahraki HR, Bazrafshan K. Evaluation of serum biomarkers for detection of preeclampsia severity in pregnant women. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2018 Jul-Aug;34(4): 869-873.
65. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1982, 57, 153-7. D’anna R, Baviera G, Scilipoti A, Leonardi I, Lea R. The clinical utility of serum uric acid measurements in preeclampsia and transient hypertension in pregnancy. *Panminerva Med* 200, Jun 42(2):101-3.

66. Uric acid and kidney in oxford handbook of clinical medicine. Ed by Hope RA , Longmore JM, Moss PNH, Warriens AH, USA. Oxford University Pres,1989,622-27.
67. Scot RJ, Worley RJ. Pregnancy induced hypertension . in Danforth Obstetrics and Gynecology. Ed by Scott RJ, Disaia PJ, Hammond CB, Spelley WN. Philadelphia ,JB Lipincott Company, 1990,489-514
68. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of the urate in pregnancy. J Clin pathol 1986;19:501-3. Chesley LC. The movement of radioactive sodium in normal pregnant, nonpregnant and preeclamptic women. Am J Obstet Gynecol 1970;106;503-3.
69. Taner CE, Guler A, Basoğul O, Naykı U, Ersoy G, Derin G. Serum uric acid measurements in hypertensive disorders of pregnancy. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik. Şubat 2004. 14(1):32-36.
70. Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, Serkar AK. Hyperuricemia and pregnancy induced hypertension. India J Med Sci 1996, Mar:50(3),68-71.
71. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:3-15.
72. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R. Thyroid fuction in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:880-3.
73. Qublan HS, Al-Kaisi IJ, Hindawi IM, Hiasat MS, Awamleh I, Hamaideh AH, et al. Severe pre-eclampsia and maternal thyroid function. J Obstet Gynecol May 2003. Vol.23;3:244-246.
74. Ain KB, Mori Y, Retetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialytion: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinal Metab 1987;65:686- 96.

75. Girling J.C. Thyroid disease in pregnancy. *Hospital Medicine*. 2000;61,834-840.
76. Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system *Thyroid* 1994;4:367-71.
77. Lao TT, Chin RKH, Panesar MS, Lam YM. Birth weight and thyroxine-binding globulin in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28:8-10.
78. Esendal AS. Gebelik ve sistemik hastalıklar. Üçüncü baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi 1985; 557-78.
79. Guy Thorpe-beeston J, Nicolaides KH, Snijders RJM et al. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (5):701 -6.
80. Volvodic LJ, Sulovic V, Pervulov M, et al. (1993) The effect of preeclampsia on thyroid gland function. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*,121,4-7.
81. Khaliq F, Singhal U, Arshad Z, Hossain MM. Thyroid functions in preeclampsia and its correlation with maternal age, parity, severity of blood pressure and serum albumin. (1999) *Indian J Obstet Gynecol*,97,71-74.
82. Larijani B, Marsoosi V, Aghakhani S, Moradi A, Hashemipour S. Thyroidhormone alteration in pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Feb;18(2):97-100
83. Tolino A, Cociliis B, Montamageno U. Thyroid hormones in the human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 1985; 64:557-9.
84. Fowler NO. High cardiac output states, in the Heart. Mc Grawfflin Nev-york 1982; 5:477-8.
85. Frankly JA, Sheppard MC, Ramsden DB. Serum Free thyroxin eand free thyroidothyronine concentrations in pregnancy. *Br Med Journal* 1983; 287:394-6.

86. Osathanondh R, Tulchinsky D, Chopra JJ. Total and free thyroxine and thyroidothyronin in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1976; 42:98-104.
87. Carter ON, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L. effect of severe, chronic nines on thyroid function. *Lancet* 1974;2:971 -4.
88. Mestman JH. endocrine disease in pregnancy. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper Row Publishers. 1987; 3/23:1-29. Csako G, Zweing MH, Benson C, Ruddel M. On the albumin-dependence of measurement for free thyroxine. I. Patients with non-thyroidal illness. *Clin Chem* 1987; 33:87-
89. Tolino A, Cociliis B, Montamageno U. Thyroid hormones in the human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 1985; 64:557-9. Osathanondh R, Tulchinsky D, Chopra JJ. Total and free thyroxine and thyroidothyronin in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1976; 42:98-104
90. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Tutuş A, Kaya E, Oktem O. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia/eclampsia. *Obstet Gynecol*. Oct 1999. 99994;4:551-5.
91. Qublan HS, Al-Kaisi IJ, Hindawi IM, Hiasat MS, Awamleh I, Hamaideh AH, et al. Severe pre-eclampsia and maternal thyroid function. *J Obstet Gynecol* May 2003. Vol.23;3:244-246
92. Andersson M, Takkouche B, Egli I et al. 2005 Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 83:518–525.
93. Koloğlu S, Koloğlu B. Türkiye’de endemik guatr. Su ve gıda maddeleri ile vücuda giren günlük iyot miktarı. *Ank Üni Tıp Fak Mecm* 1966; 572-585
94. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Iodine status and goitre prevalence of Turkey before mandatory iodization, *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2001; 2: 55-59
95. Glinioer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001;11:471-481

96. World Health Organization, Regional Office for Europe, Nutrition Unit
1996 Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their
adequacy and effectiveness. Geneva: Nutrition Unit, Division of Food and
Nutrition, World Health Organization
97. World Health Organization/International Council for the Control of the
Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund). Assessment of
the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva:
World Health Organization, 2007
98. Kurtoglu S, Akcakus M, Günes T, Kiriş A. Urinary iodine levels of the term
newborns in Kayseri province. Erciyes Medical Journal. 2002;24(2):69-75.
Kurtoğlu S, Akcakuğ M, Güneğ T, Kiriğ A. Yenidoğan bebeklerde tiroid
volümü ve idrar iyot düzeyleri (Kayseri ili ön çalışma raporu). Erciyes Tıp
Dergisi 2002;24:69-75.
99. Bideci A. Guatr. Güncel. Ped, 2008: 6;124-131.
100. Jin Yang, Yang Liu, Hongjie Liu, Heming Zheng, Xiaofeng Li, Lin Zhu, Zhe
Wang. Associations of maternal iodine status and thyroid function with
adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. Journal of Trace
Elements in Medicine and Biology 47 (2018) 104–110
101. L.K. Millar, D.A. Wing, A.S. Leung, et al., Low birth weight and
preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism, Obstet.
Gynecol. 84 (6) (1994) 946–949.
102. M. Medici, T.I. Korevaar, S. Schalekamp-Timmermans, et al., Maternal
early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive
disorders of pregnancy: the generation R study, J. Clin. Endocrinol. Metab.
99 (12) (2014) E2591–2598, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1505>.

EKLER

7.1.EK-1. ETİK KURUL KARARI

	
T.C. İSTANBUL VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi(SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
Sayı:2567 Konu: Onay yazısı	Tarih: 15/10/2019
Doç.Dr.Ayşe Ender YUMRU	
“Preeklampşik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri, tiroid antikorları düzeyleri ve spot idrarda iyot konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
Prof. Dr.Yüksel Altıntaş Etik Kurul Başkanı	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Preklampatik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri, tiroid antikorları düzeyleri ve spot idrarla iyo konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULU ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ	İstiklal Caddesi 34371 Şişli / İSTANBUL
	TELEFON	0212 371 50 00 Dahili 6565
	FAKS	0212 22407 72
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Ayşe Ender YUNRU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi testi cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL 1	YILLIK ARACI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvan/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Yılmaz ALNINTAS
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasını vermediği kutucuklara işaret atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Preklampitik gebeler ve normal gebelerde tirad hormon düzeyleri, tirad antikorları düzeyleri ve spot idrarda iyon konsantrasyonları düzeylerinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BİREYLERİN İNCELENİPİN BELGELERİ	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.10.2019		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİREYLERİN İNCELENİPİN GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	04.10.2019		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	İNCELEME RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
TOPLAM GÖNÜLLÜLERİN BELGELERİ	Belge Adı			Açıklama
	KKORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygun	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ELAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No:1362	Tarih: 05/10/2019		
	Yukarıda belirtilen veriler başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırma/çalışmanın gerekli, amaç, yıkılgan ve sonuçları dikkate alınarak, insanlığı ve uygun bulanmış olup araştırma/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen maddelerle karşılaştırılmasında etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyeleri tüm üyelerin salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr. Yücel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma Türü		Kamyon *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	SBU İsmailiye Şişli Hamidiye Etilal SU/AM İç Hastalıkları ABD	E	X	E		H	X	H
Yardı.Doç.Nazakat Eren	Biyo kimya	Yeni Yüryal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E		K	X	E		H
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	SBU İstanbul Şişli Hamidiye Etilal SU/AM Çocuk Hastalıkları ABD	E		K	X	E		H
Prof.Dr.H.Külres Ertugla	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Etilal Fakültesi Farmakoloji ABD	E		K	X	E		H
Prof.Dr.M.Narpar Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E	X	E		K	X	H
Doç.Dr.Hanide Yaparlar	Fizyoloji	Açıkademi Üniv.Fizyoloji ABD	E		K	X	E		H
Uzm.Dr.Gülüm Önal	Etik Deontoloji	SBU Şişli Hamidiye Etilal Eğitim ve Araştırma Haa	E		K	X	E		H

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Yücel ALTUNTAŞ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza etmelidir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARASTIRMANIN AÇIK ADI	Preeklampsi gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri, fetal antiköreci düzeyleri ve spot idrarda iot konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması						
VARSA, ARAŞTIRMANIN PROFESÖR KURSU							

Araştırmacı	Tet							
Prof. Dr. F. Bülent Nacioglu Ökten	Nö							
Doç. Dr. Aziz Aksoy Çarman	Dör							
As. Ülkür Kağı	Hekim	Hastane	İ. Sağlık Bakanlığı	E ☐	K. S.	E ☐	H. S.	E. S.

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı/Prof. Dr. Yücel AKTUNÇAS
 İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, belgenin her oluşuğu her sayfaya imza etmelidir.

7.2.EK-2:ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Başlık ve tarih	Preeklampitik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri , tiroid antikorları düzeyleri ve spot idrarda iyot konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması Çalışmanın yürütüleceği tarih aralığı : 30/10/2019-30/04/2020
Çalışmanın yapılacağı ünite(ler)in eğitim sorumlusunun uygun/olur onayı	DOÇ.DR.AYŞE ENDER YUMRU
Hastane arşivinden retrospektif bilgi almak için ilgili kliniğin uygun/olur onayı	
Sorumlu araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DOÇ.DR.AYŞE ENDER YUMRU
Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DR.GÜRSOY BURAK KURT
Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	
Destekleyici, sorumlu araştırmacı veya araştırma yeri arasındaki mali anlaşmalar	Dr.Gürsoy Burak KURT ;mali anlaşma yoktur.

Ana amaç, varsa ikincil amaç, hipotez(ler)	Araştırmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeleri sonucunda preeklampsi tanısı alan (20 hafta üstünde hf), 18 yaşından büyük tekil 96 gebe ile yaş, BMI ve gestasyonel hafta olarak benzer ek bir gebelik komplikasyonu olmayan tekil 96 normal gebe alınması planlanmaktadır. Bu alınan popülasyonlarda tiroid , tiroid antikorları ve spot idrarda iyot bakılacaktır. Amaç preeklampside bu bakılan testlerden birisinin tanı kriteri olarak kullanılabilir olması.
Araştırılan tıbbi durum / tedavi alanı	Preeklampsik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri , tiroid antikorları düzeyleri ve spot idrarda iyot konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması /KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
İncelenecek popülasyon tanımı (kabul ve dışlama kriterleri, cinsiyetlere göre yaş aralığı, gerektiğinde araştırmanın sonlandırma kriterleri varsa alt grupların tanımlanması)	Araştırma 30/04/2019 tarihinden sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Preeklampsi tanısı almış hasta gönüllüler ve normalgebe hasta gönüllüler olarak belirlenmiştir. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ 1) 18 -40yaş arası , 2) 20 hafta üzeri gebelik yaşı olan, 3) 20. gebelik haftası öncesi bilinen hipertansiyonu olmayan, 4) Antihipertansif kullanmayan, 5) Düşük doz aspirin veya antikoagülan kullanmayan, 6) Ek sistemik hastalığı olmayan (kalp, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı, sistemik lupuseritematozis ve diğer romatolojik hastalıkları, karaciğer hastalığı, adrenal hastalığı) 7) Tekil gebelik 8) Fetalkromozomal veya yapısal anomalisi olmayan 9)ACOG ve ISSHP kriterlerine göre preeklampsi tanısı alan (çalışma grubu için) ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ 1) 18 yaş altı gebeler,

	2) 20. gebelik haftası öncesi bilinen hipertansiyonu olan(ilaç kullanan/kullanmayan), 4) Çalışmaya alınmadan önce antihipertansif kullanımı, 5) Çalışmaya alınmadan önce düşük doz aspirin veya antikoagülan kullanan, 6) Ek sistemik hastalığı olan (kalp, pregestasyonel diyabet, böbrek hastalığı, sistemik lupuseritematozis ve diğer romatolojik hastalıkları, karaciğer hastalığı, adrenal hastalığı) 7) Çoğul gebelikler 8) Fetalkromozomal veya yapısal anomali olan 9) Çalışmaya katılmak için onam vermeyen veya onam verdikten sonra vazgeçenler
Tasarım özellikleri (klinik araştırma /retrospektif çalışma/olgu) örneklem büyüklüğü, merkez sayısının belirlenmesi, çalışma süresi, varsarandomizasyon (rasgeleleştirme) yöntemi ve önemi varsa körlük yöntemi ve önemi	Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurup preeklamps tanısı alan gönüllü hastalar ile normal gönüllü gebeler alınmıştır.Gönüllü preeklamptik gebelerden alınacak kan ve idrar tahlilleri Şişli Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında çalışacaktır.Çalışmaya katılacak birey sayısı; dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri dikkate alınarak seçilen 88preeklamptik tanısı alan hasta ve 88gebe gönüllüler olarak belirlenmiştir.Zaten hastanemizde bu tür vakalarda, tiroid , tiroid antikorları ve spot idrarda iyot düzeyine bakılmaktadır.Bu olgularda preeklampsitanısı alan hastalar ile normal gebeler arasındaki tiroid ,tiroid antikorları ve spot idrarda iyot düzeyleri arasındaki farklılıklar değerlendirilecektir.
Klinik, laboratuvar, var ise diğer tıbbi ve medikal birimler ile kurumların adresi, olgulardan alınacak numunelerin alınma ve saklanma koşulları, verilerin işlenmesi/kayıtların tutulması, değerlendirilme kriterleri,	Çalışmamızda, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran preeklampsitanısı alan hastaların, rutinde olduğu gibi tiroid , tiroid antikorları , spot idrarda iyot düzeylerine bakılmaktadır.

kalite kontrolü ve kalite güvences	
Uygulanacak istatistiksel yöntem	İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verilecektir. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t Test ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapılacaktır. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmazsa Spearman Korelasyon analizi ile incelenecektir. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırılacaktır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilecektir.
Yayınların listesi: en az 2 tanenin (dosyada kopyaları bulunacak)	1.Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China <i>Journal of Trace Elements in Medicine and Biology</i> 47 (2018) 104–110 2.Thyroid hormones in pregnancy and preeclampsia <i>Journal of the Turkish German Gynecology Association</i> 10(3):168-71 · September 2009

Yapılmış olan çalışmalardan elde edilen bulguların özeti / bu çalışmayı destekleyici bilgiler	Preeklampsili 100 kadın , yaş ve parite eşliğinde normotansif gebe ve 50 yaş sağlıklı gebe olmayan kadın üzerinde gerçekleştirilen çalışmada; normal gebelikte ve preeklampsidehipotiroksinemi durumu olduğunu göstermektedir. Preeklampsidekitiroid hormonlarındaki değişikliklerin belirlenmesi preeklampsisi oluşumunun önlenmesinde yardımcı olabilir. Bu bulgular normal gebelikte ve preeklampsidehipotiroksinemi durumu olduğunu göstermektedir. Preeklampsidekitiroid hormonlarındaki değişikliklerin belirlenmesi preeklampsisi oluşumunun önlenmesinde yardımcı olabilir. Bu bulgular normal gebelikte ve preeklampsidehipotiroksinemi durumu olduğunu göstermektedir. Preeklampsidekitiroid hormonlarındaki değişikliklerin belirlenmesi preeklampsisi oluşumunun önlenmesinde yardımcı olabilir.
Yayın politikası	İlgili mevzuat gereğince kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde bile kayıtları gizli kalacaktır.

7.3.EK-3- ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. Araştırmanın adı; : Preeklampitik gebeler ve normal gebelerde tiroid hormon düzeyleri , tiroid antikorları düzeyleri ve spot idrarda iyot konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırılması
2. Araştırmanın amacı, PREEKLAMPTİK GEBELER İLE NORMAL GEBELERDE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ,TİROİD ANTİKOR DÜZEYLERİ VE SPOT İDRARDA İYOT DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRILARAK ANLAMLI FARKLILIK BULMAYI AMAÇLAYARAK , PREEKLAMPTİK GEBELERDE BU TESTLERE BAKILARAK PREEKLAMPSİYİ ÖNGÖREBİLMEK YA DA PREEKLAMPTİK TANI BELİRTEÇLERİ OLARAK KULLANABİLMEK.

3. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre, 4ay
4. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı, 96
PREEKLAMPTİK GEBE VE 96 NORMAL GEBE OLMAK ÜZERE
TOPLAM 192 GÖNÜLLÜ ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLECEKTİR.
5. Araştırmada uygulanacak tedaviler, EK TEDAVİ
UYGULANMAYACAKTIR.
6. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma
olasılığının bulunduğu, EK TEDAVİ UYGULANMAYACAKTIR.
7. Araştırma sırasında uygulanacak olan girişimsel yöntemler dâhil olmak
üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü, GÖNÜLLÜ
HASTA OLAN VE OLMAYANLARDAN 1 DEFAYA MAHSUS TİROİD
FONKSİYON TEESTLERİ, TİROİD ANTİKORLARI VE SPOT
İDRARDA İYOT DÜZEYLERİ BAKILMAK ÜZERE KAN VE İDRAR
TETKİKİ ALINACAKTIR. ARAŞTIRMANIN DENEYSEL YÖNÜ
YOKTUR.
8. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma
hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt
çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil
olmak üzere):BU ÇALIŞMAYA KATILAN SADECE GEBE
GRUPLARDAN OLUŞMAKTADIR. BİLİNER BİR RİSK VE
RAHATSIZLIK YOKTUR.
9. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü
açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu
durum hakkında bilgilendirileceği,BU ARAŞTIRMA SONUCUNDA
GÖNÜLLÜLERİN ARAŞTIRMADAN TIBBİ OLARAK BİR YARAR
SAĞLAMASI SÖZ KONUSU DEĞİLDİR..BU SONUÇLAR YALNIZCA
ARAŞTIRMA AMAÇLIDIR. BU ARAŞTIRMADAN GÖNÜLLÜLERİN
ZARAR GÖRMESİ VEYA TEDAVİ SEYRİNİN ARAŞTIRMA
AMACINA YÖNELİK DEĞİŞTİRİLMESİ SÖZ KONUSU DEĞİLDİR.
10. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve
bunların olası yarar ve riskleri, ARAŞTIRMAYA KATILAN
GÖNÜLLÜLERİN TANI VETEDAVİSİNDE UYGULANABİLECEK
YÖNTEMLER, BU ARAŞTIRMAYA KATILIP KATILMAMA
DURUMUNDAN BAĞIMSIZ OLARAK UYGULANACAKTIR.
11. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta)
ve / veya sağlanacak tedaviler, ARAŞTIRMAYA BAĞLI BİR ZARAR SÖZ
KONUSU OLDUĞUNDA, BU DURUMUN TEDAVİSİ SORUMLU
ARAŞTIRMACI TARAFINDAN YAPILACAK, ORTAYA ÇIKAN
MASRAFLAR YİNE SORUMLU ARAŞTIRMACI TARAFINDAN
KARŞILANACAKTIR.
12. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler
hakkındaki bilgiler,ARAŞTIRMAMIZDA GÖNÜLLÜLERDEN
POLİKLİNİK VE KLİNİKTE MUAYENESİ SIRASINDA UYGULANAN
TESTLERE BAKILACAK OLUP; ULAŞIM,YEMEK GİBİ
MASRAFLARI KARŞILANMAYACAKTIR.

13. Gönüllülerin sorumlulukları, GÖNÜLLÜLERİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMUNU OKUYUP TAM OLARAK ANLADIĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNDE KATILIMA ONAY VERMESİ, VE ÇALIŞMA İÇİN KAN ALMAMIZA VE İDRAR TAHLİLİNE İZİN VERMESİ YETERLİDİR.
14. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği, BU ARAŞTIRMAYA KATILIMINIZ TAMAMEN GÖNÜLLÜLÜK ESASINA DAYANMAKTADIR. İSTEDİĞİNİZ ZAMAN, HERHANGİ BİR CEZAYA VEYA YAPTIRIMA MARUZ KALMAKSIZIN, HİÇBİR HAKKINI KAYBETMEKSİZİN ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDEDEBİLİRSİNİZ VEYA ARAŞTIRMADAN ÇEKİLEBİLİRSİNİZ.
15. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı, İLGİLİ MEVZUAT GEREĞİNCE GÖNÜLLÜNÜN KİMLİĞİ ORTAYA ÇIKARACAK KAYITLAR GİZLİ TUTULACAKTIR, KAMUOYUNA AÇIKLANAMAYACAKTIR. ARAŞTIRMA SONUÇLARININ YAYIMLANMASI HALİNDE DAHI GÖNÜLLÜNÜN KİMLİĞİ GİZLİ KALACAKTIR.
16. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı, İZLEYİCİLER, YOKLAMA YAPAN KİŞİLER, ETİK KURUL, KURUM VE DİĞER İLGİLİ SAĞLIK OTORİTELERİ SİZİN ORJİNAL TIBBİ KAYITLARINA DOĞRUDAN ERİŞEBİLİRLER ANCAK BU BİLGİLERİNİZ GİZLİ TUTULACAKTIR. YAZILI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNUN İMZALANMASIYLA GÖNÜLLÜ VEYA YASAL TEMSİLCİSİNİN SÖZ KONUSU ERİŞİME İZİN VERMİŞ DEMEKTİR.
17. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği, ARAŞTIRMA KONUSUYLA İLGİLİ VE GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMAYA KATILMAYA DEVAM ETME İSTEĞİNİ ETKİLEYEBİLECEK YENİ BİLGİLER ELDE EDİLDİĞİNDE GÖNÜLLÜYE ZAMANINDA BİLGİLENDİRME YAPILACAKTIR.
18. Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları, TELEFON NUMARALARI KONUSUNDA GÖNÜLLÜ KATILIMCILARA BİLGİ VERİLMİŞTİR. AST. DR.GÜR SOY BURAK KURT 05373636469 , DOÇ.DR.AYŞE ENDER YUMRU 05337429647

19. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler, ÇALIŞMAYA KATILMA KRİTERLERİNİ KARŞILAMAMANIZ DURUMUNDA DOKTORUNUZ SİZİN İZNİNİZ OLMADAN SİZİ VEYA BAKIMINI ÜSTLENDİĞİNİZ HASTAYI ÇALIŞMA DIŞI BIRAKABİLİR

20. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), GÖNÜLLÜLERDEN ALINAN KAN ÖRNEKLERİ TAHLİL AMAÇLI KULLANILACAKTIR. ALINAN ÖRNEKLERİN TAHLİLİ TÜRKİYE’DE YAPILACAKTIR.

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum
- Söz konusu araştırmaya,hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum
- Araştırma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- BGOF, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

	Gönüllü	Yasal temsilci (gerekliyorsa)	Araştırmacı
Adı-Soyadı:			
İmza:			
Tarih:			