

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DOĞUM YAPMAK ÜZERE BAŞVURAN SAĞLIKLI
GEBELERDEN DOĞUM SIRASINDA ALINAN AMNİYON MAYI
VE KORD KANI ÖRNEKLERİNDE TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ULYA ÜSKENT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ZEKİ TANER

ANKARA

MART 2018

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**DOĞUM YAPMAK ÜZERE BAŞVURAN SAĞLIKLI
GEBELERDEN DOĞUM SIRASINDA ALINAN AMNİYON MAYI
VE KORD KANI ÖRNEKLERİNDE TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ULYA ÜSKENT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ZEKİ TANER

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-
11/2000-01/2017-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

MART 2018

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	ULYA ÜSKENT
Baba Adı	SAVAŞ ÜSKENT
Doğum Yeri/Tarihi	23.06.1987/İSTANBUL
Diploma Tarihi / Diploma No	2011 / 44-52 Tescil no: 157069
Mezun Olduğu Fakülte	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

"DOĞUM YAPMAK ÜZERE BAŞVURAN SAĞUKLU GEBELERDEN DOĞUM SİRASINDA ALINAN AMNİYON MAYI VE KORD KANI ÖRNEKLERİNDE TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI"

JÜRİ KARARI:

Başarılı Bulunmuştur

JÜRİ ÜYELERİ

Prof.Dr.M.Zeki TANER

T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
Dip.No: 863492 Tescil No: 42569

BAŞKAN



Prof. Dr. Özgür DERE

Prof. Dr. Özgür DERE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Dip.No: 1974
Çinnah Cad. No:64/4 Çankaya/ANKARA
Tel: (0312) 443 02 03
Ulusal Veri No: 199 471 19637

ÜYE



ÜYE
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
Dip.No: 863492 Tescil No: 42569

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bana emeği geçen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Zeki Taner'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Onur Karabacak'a, çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarıma, her zaman iyi niyet ve sabır gösteren sevgili çalışma arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma ve son olarak tüm hayatım boyunca bana her zaman her konuda destek olan, yanımda duran canım dedeme, canım anneme ve canım babama her şey için minnettarım, çok teşekkür ediyorum.

Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamında desteklenmiştir.

Saygılarımla

Dr. Ulya Üskent

09.03.2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Fetal Tiroidogenez	2
2.2.Tiroid Bezi Gelişiminde Rol Oynayan Genler.....	3
2.3. Tiroid Hormon Metabolizması.....	5
2.3.1.Tiroid Hormon Membran Taşıyıcıları	8
2.4. Tiroid Hormon Reseptörleri.....	8
2.5. Fetal Tiroid Bezinin Hormonal Regülasyonu	10
2.6. Fetusta Tiroid Hormonu	10
2.6.1. Konjenital Hipotiroidizm.....	15
2.7. Gebelikte Tiroid bezi ve Fonksiyonları ile İlgili Fizyolojik Değişiklikler	16
2.8. Gebelikte Tiroid Disfonksiyonu.....	20
2.8.1 Maternal Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	20
2.8.2.Gebelikte Hipertiroidizm ve Etkileri	21
2.8.3.Gebelikte Hipotiroidizm ve Etkileri	22
2.8.4. Gebelik ve Tiroid Otoimmünitesi.....	24
2.9. Antenatal Tanı ve Tedavi	24
3.MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	28
3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	28
3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri	28
3.2. Örneklem genişliğinin Hesaplanması	29
3.3. Çalışmanın Ayrıntıları.....	29
3.4.Örneklerin Alınmasında Kullanılan Teknik.....	30

3.4.1 Normal Doğumda Amniyon Mayi Örneklerinin Alınması	30
3.4.2. Sezeryan Doğumda Amniyon Mayi Örneklerinin Alınması	31
3.5. Laboratuvar İncelemelerinin Yöntemi	31
3.6. İstatistiksel Yöntemler	31
4.BULGULAR.....	33
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	34
4.2. Hipotez ve Amaçlara Yönelik Bulgular	35
4.2.1 Yenidoğan Cinsiyetlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	35
4.2.2. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Maternal Yaş ile İlişkisi.....	36
4.2.3. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Doğum Kilosu ile İlişkisi.....	36
4.2.4 Kord Kanı ve Amniyon Mayi TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması .	37
4.2.5. Maternal Serum ve Kord Kanı TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması	37
4.2.6. Maternal Serum ve Amniyon Mayi TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması	38
4.2.7. Kord Kanı Ortalama TSH, sT4, sT3 Değerleri ve Gruplar Arasında İkili Karşılaştırma Analizleri.....	42
4.2.8. Amniyon Mayi Ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve Gruplar Arasında İkili Karşılaştırma Analizleri.....	43
4.2.9. İkiz Gebeliklerin Kendi Arasında Kord Kanı, Amniyon Mayi ve Maternal Serum TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması	46
4.2.10. Sezeryan ve NSVY ile Doğumlarda Kord Kanı, Amniyon Mayi ve Maternal Serum TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	48
6.SONUÇ	57
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR	63
10. ÖZGEÇMİŞ	81
11. ETİK KURUL.....	82

KISALTMALAR

ANOVA:	analysis of variance
C/S:	sezaryen ile doğum
D1:	deiyodinaz tip 1
D2:	deiyodinaz tip 2
D3:	deiyodinaz tip 3
DNA:	deoksiribonükleik asit
EMR:	erken membran rüptürü
GFR:	glomerüler filtrasyon hızı
H ₂ O ₂ :	hidrojen peroksit
hCG:	human chorionic gonadotropin
ICMA:	immünokemilüminometrik assay
IQ:	Intelligence quotient
IRMA:	immünoradyometrik assay
IUGR:	intrauterin gelişme geriliği
LSD:	Fisher's Least Significant Difference
Max:	maksimum
MCT8:	monokarboksilat transporter 8
Min:	minimum
NIS:	sodyum iyodür taşıyıcısı (sodium iodide symporter)
NSVY:	normal spontan vajinal yol
NSVYD:	normal spontan vajinal yolla doğum
OATP:	organik anyon taşıyıcı polipeptit
RAI:	radioaktif iyot
rT3:	reverse T3

RXR: retinoid X reseptörü

SBP2: selenocystein insertion sequence binding protein

SPSS: statistical package for social sciences

SULT: sulfotransferaz

SS: standart sapma

sT3: serbest T3

sT4: serbest T4

T2:diiodotironin

T3:triiodotironin

T4: tetraiodotironin, tiroksin

TBG: tiroid bağlayıcı globulin

Tg: tiroglobulin

TPO: tiroid peroksidaz

TR α : tiroid reseptör alfa

TR β : tiroid reseptör beta

TRAb: TSH reseptör antikoru

TRBAb: TSH reseptör bloke edici antikor

TRH: tiotropin releasing hormon

TSH: tiroid stimüle edici hormon

TSHR: tiroid stimüle edici hormon reseptörü

USG: ultrasonografi

UCP-1: uncoupling protein 1

Km değeri: $\frac{1}{2}$ maksimum hız noktasına ulaşan substrat miktarı (Michaelis Konstantı).

TABLÖLAR

Tablo 1. Deiyodinaz enzim tiplerinin dokulardaki dağılımı.	6
Tablo 2. Tiroid reseptörlerinin dokulardaki dağılımı.	9
Tablo 3. Preterm ve term bebeklerde tiroid fonksiyon testlerinin referans aralıkları.	14
Tablo 4. Konjenital hipotiroidizmde rol oynayan mekanizmalar	16
Tablo 5. Gebelik trimesterlerine göre TSH referans değerleri	20
Tablo 6. Antenatal tanının gerekli olduğu durumlar.....	25
Tablo 7. Antenatal tanıda değerlendirilebilecek parametreler	25
Tablo 8. Amniyon mayi örneklerinde TSH, T4, sT4 değerlerinin referans aralıkları. ...	27
Tablo 9. Çalışmaya alınan gebe ve fetusların sınıflandırılması.	33
Tablo 10. Çalışmaya katılanların temel demografik verileri.	34
Tablo 11. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.	34
Tablo 12. Yenidoğan cinsiyetlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	35
Tablo 13. Tiroid fonksiyon testlerine göre yenidoğanların cinsiyet dağılımı.	35
Tablo 14. Tiroid fonksiyon testlerinin maternal yaş ve doğum kilosu ile karşılaştırıldığı tablo.	36
Tablo 15. Maternal kan, amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerlerinin korelasyon analizi.	39
Tablo 16. Kord kanı ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri.	43
Tablo 17. Amniyon mayi ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri.....	45
Tablo 18. İkiz gebelikler için maternal kan, amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerlerinin korelasyon analizi.	46
Tablo 19. Doğum şekline göre tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması.	47

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid bezinin embriyolojik gelişiminde rol oynayan genler (4).	4
Şekil 2. Tiroid Hormon Metabolizması ve Deiyodinazlar (29).	7
Şekil 3. Tiroid hormon konsantrasyonlarının perinatal dönemdeki fizyolojik değişimi (45).....	13
Şekil 4: Fetal dolaşımdaki serbest T4 konsantrasyonundaki değişiklikler (29).	18
Şekil 5. Tekil gebeliklerde amniyon mayi-kord kanı TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.	40
Şekil 6. Tekil gebeliklerde maternal kan-amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.	41
Şekil 7. Kord kanı ortalama sT4 değerlerinin gruplar arasında dağılımı.....	42
Şekil 8. Amniyon mayi ortalama TSH değerlerinin gruplar arasında dağılımı.	44
Şekil 9. Amniyon mayi ortalama sT4 değerlerinin gruplar arasında dağılımı.....	45
Şekil 10. İkiz gebeliklerde amniyon mayi-kord kanı TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.	47
Şekil 11. İkiz gebeliklerde maternal kan-amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.	48

1.GİRİŞ

Konjenital hipotiroidizm, tedavi edilmediği takdirde kalıcı entelektüel sekeller ile sonuçlanabilen klinik bir tablodur. Önlenebilir zeka geriliğinin sık görülen bir nedeni olması sebebiyle erken tanı ve tedavi girişimi, bu olgularda oldukça önemlidir.

Neonatal tarama programları ile hipotiroidili yenidoğanların postnatal tanı ve tedavilerindeki gecikme, büyük ölçüde önlenebilmektedir. Ancak, erken postnatal tedaviye rağmen kalıcı nörolojik sekellerin gösterildiği bazı yenidoğanlar bildirilmiştir (1). İntrauterin dönemde tiroid hormon düzensizliklerine maruz kalan fetusların, nörolojik, endokrinolojik ve diğer gelişimsel bozukluklar için risk altında olduğu ve söz konusu fetusların ekstrauterin yaşama adaptasyonlarının tehlikeye girdiği bilinmektedir. İntrauterin dönemde fetal dokuların, özellikle de beynin gelişiminde tiroid hormonların önemi göz önüne alındığında, söz konusu sekellerin fetal hipotiroidizm ile ilişkili olabileceği ve antenatal tedavinin başlatıldığı vakalarda olumsuz sonuçların önüne geçilebileceği inancı, fetal tiroid durumun ortaya konulmasına yönelik araştırma çabalarını başlatmıştır.

Uygun antenatal tedavi için öncelikle fetustaki mevcut tiroid bozukluğun tanımlanması gerekmektedir. Antenatal ultrasonografide guatr saptanması, fetal hipotiroidizm veya hipertirodizm ile ilişkili olabileceği için fetal tiroid durum hakkında güvenilir bilgi vermemektedir. Bu sebeple, fetal guatr olgularına tedavi başlanmadan önce fetal kandaki tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kordosentez işlemi yapılmaktadır. Ancak fetal kan örnekleme, pratik ve tekrarlanabilir bir yöntem olmamakla birlikte fetal bradikardi, fetal kanama ve fetal ölüm gibi ciddi birtakım riskleri de söz konusudur. Diğer taraftan amniyosentez, fetal riskleri açısından kordosentez ile karşılaştırıldığında daha makul bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fetal tiroid hastalıkların tanısında olduğu kadar, yönetiminde de fetal tiroid fonksiyonun bilinmesine ihtiyaç vardır. Tedavi başlanan fetuslara uygulanan intra-amniyotik tiroksin enjeksiyonları esnasında amniyon mayi kolaylıkla ulaşılabilir. Ek bir invaziv girişim gerektirmeden bu fetusların tedaviye cevabının takibi, amniyon mayi örnekleri ile değerlendirilebilir. Öte yandan, fetal riskleri nedeniyle kordosentez,

tekrarlanabilir bir yöntem değildir ve terapötik etkinliği değerlendirmede sorun yaratmaktadır.

Amniyon mayi ve kord kanı örneklerinin karşılaştırılmasına yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak, bu çalışmalarda tiroid hastalığı olan gebeler çalışmadan dışlanmadığı için bu durumun, normal aralıkların saptanmasında bir handikap olduğunu düşünmekteyiz (*örneğin yüksek seviyedeki maternal tiroid hormonları, plasentayı geçerek fetal hipofiz bezini, dolayısı ile fetustaki TSH sentezini baskılayabilir*).

Amniyon mayi, kord kanı ve maternal kan tiroid hormon değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, örnek gruplar tümüyle ‘sağlıklı’ gebeler ve ‘sağlıklı’ fetuslar üzerinden oluşturulmuştur. Sağlıklı gebelere amniyosentez-kordosentez gibi invaziv girişimler yapılamayacağı gibi, amniyosentez ve kordosentez yapılan gebelerin ve bunların fetuslarının da normal sağlıklı popülasyonu temsil etme zorunluluğu yoktur. Bu nedenle, çalışmamız, amniyosentez veya kordosentez yapılan gebeleri değil, amniyon kesesi ve umbilikal kordun bütünlüğünün zaten bozulduğu doğum yapan ‘sağlıklı’ gebeleri kapsamaktadır. Dolayısıyla, ek bir invaziv yönetime başvurmadığımız bu çalışma, anne ve fetus sağlığı açısından herhangi bir risk/tehlike oluşturmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, amniyon mayiden yapılan tiroid hormon düzeyleri ölçümlerinin fetal tiroid fonksiyonu değerlendirmede ne düzeyde etkin bir metot olduğunu öngörebilmektir. Bu amaçla, çalışmamızda maternal serum, kord kanı ve amniyon mayi örnekleri, TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri açısından, birbirleri ile karşılaştırılarak, aralarındaki korelasyonel ilişkinin istatistiksel önemliliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Fetal Tiroidogenez

Tiroid bezi primitif bukkofarenjiyal kaviteden derive olur ve 2 anladan oluşur: farenjiyal tabanın orta hatta kalınlaşmasından derive olan ve T4 üreten folliküler hücrelerin prekürsoru olan median anla; 4. farenjiyal poşların kaudal uzanımından kaynaklanan ve parafolliküler C hücreleri oluşturan iki taraflı lateral anla;lar (2,3). Bu

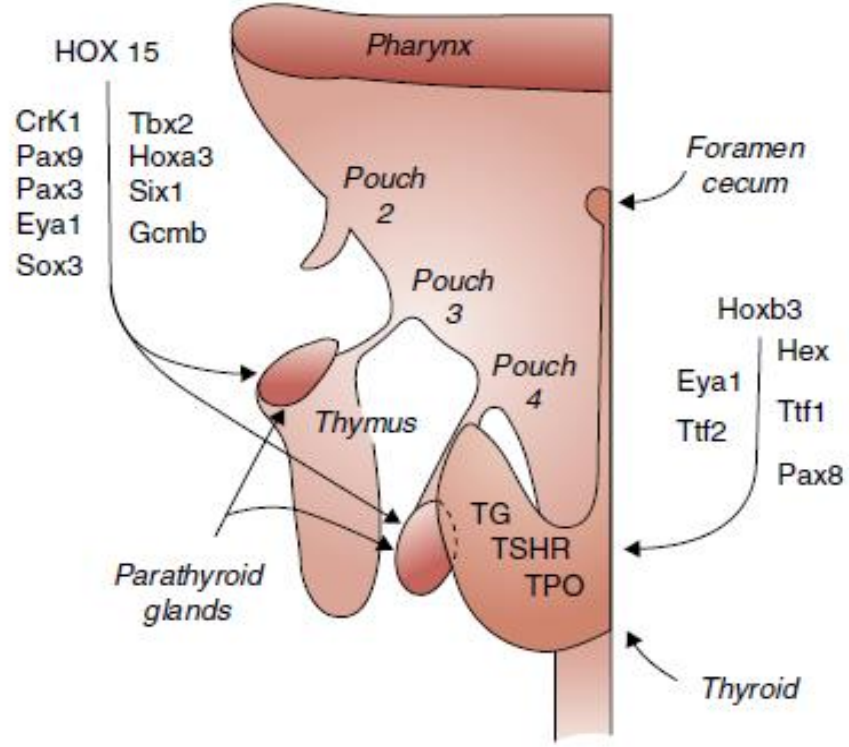
yapılar gebeliğin 16-17. gününe kadar fark edilebilir. Gebeliğin 24. günü civarında, median anlaj, orta hatta bukkal kavite tabanından daha sonra foramen cecum'u oluşturacak noktadan 4. branşial arka doğru bir divertikül oluşturur. 24-32. günlerde, bu median anlaj iki loblu bir yapıya dönüşür (4).

51.günde tiroid bezi, iki lobu ortada birleştiren isthmus ile nihai eksternal formunu alır. Aynı zamanda median anlajın, 4. farenjial poşun endoderminden gelişen ultimobrankial cisimle bağlantısı oluşur; böylece parafoliküler C hücreleri tiroid bezinin içine yerleşir. Tiroid bezinin kaudale göçü sırasında, gelişen tiroid bezinin tiroglossal kanal adı verilen epitelyal sap ile farinkse bağlantısı mevcuttur. Tiroidin göçü sırasındaki anormalliklere bağlı olarak, ektopik tiroid, persistan tiroglossal kanal veya tiroglossal kanal kisti ortaya çıkabilmektedir (5).

Tiroid bezinin terminal diferansiyasyonu (follikül formasyonu ve tiroid hormon sentezi) gebeliğin 11. haftasında tam olarak meydana gelir. Tiroid bezinin terminal farklılaşması, TSHR (TSH reseptörü), NIS (Na/I symporter), Tg (tiroglobülin) ve TPO (tiroperoksidaz) ekspresyonu ile karakterizedir (6). Gebeliğin 12. haftasında fetal tiroid bezi 80 mg civarındadır, termde ise 1-1.5 gram tiroid dokusu mevcuttur. Paratiroid bezleri 3 ve 4. farenjiyal poşlardan gebeliğin 5 ile 12. haftası arasında gelişir (4).

2.2.Tiroid Bezi Gelişiminde Rol Oynayan Genler

Tiroid ve paratiroid bezlerinin gelişiminde birçok gen rol oynamaktadır. Tiroid transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler özellikle önemlidir: HEX (Hex), TTF1(Titf1/Nkx.2.1), TTF2 (Titf2/Foxe1), PAX8 (3,4,7,8). (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid bezinin embriyolojik gelişiminde rol oynayan genler (4).

Farelerde Hex geninin inaktif hale getirilmesi tiroid agenezisi veya ciddi hipoplazisi ile sonuçlanmıştır. Eya1 geninin knockout edildiği farelerde timus ve paratiroid agenezisi ve tiroid hipoplazisi görülmüştür. Ttf1 geninin knockout edilmesi pulmoner hipoplazi ve tiroid agenezisine yol açmıştır. Ttf2 delesyonu tiroid disgenezisi ve yarık damak ile prezente olmuştur. PAX8 genindeki inaktivasyon mutasyonları tiroid hipoplazisi ve renal anomalilerle kendini göstermiştir. PAX8 geni normal olup Ttf1 geni 'knockout' edilen farelerde parafoliküller C hücrelerinin aplastik olduğu gösterilmiştir (3,4,8-11).

Ttf1 ve PAX8 genlerinin ekspresyonunda HOX genleri önemlidir (12). Foxe1/Ttf2 hücre migrasyonu için kritik öneme sahiptir. Shh yolağı tiroid bezinin simetrik bilobülasyonunu sağlar ve tiroid folliküler hücrelerinin ektopik ekspresyonunu önler (13). Tbx1 mutant farelerde simetrik lobülasyonun kaybolduğu, küçük tek parça

halinde tiroid bezinin oluştuğu gösterilmiştir. Tbx1-Fgf8 yolağının memelilerde tiroid bezinin gelişiminde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (14).

TTF1, FOXE1, PAX8, TSHR ve DUOX2 genleri gebeliğin 7. ile 33. haftası arasında stabil olarak eksprese edilmektedir. Tiroglobulin, TPO ve pendrini kodlayan genler 7. haftada eksprese edilmeye başlar; NIS (sodyum iyodür transporter) ise daha geç dönemde eksprese edilir (15,16).

NIS, kan dolaşımındaki aktif iyodürün yakalanmasında görev alır. NIS mutasyonları sonucunda iyodür taşıma kusuruna bağlı olarak konjenital hipotiroidizmin gelişmektedir. NIS aracılı iyodür transportu ile gelişmekte olan tiroid bezine iyodür alımı, normal tiroid fonksiyonları için tiroid hormon biyosentezinde ilk sınırlayıcı adımdır (17,18,19).

Dolayısıyla, NIS ekspresyonu, tiroid dokusunda radyosensitivitenin gelişiminde de önemli yere sahiptir (20-22). İlk trimester sonunda radyoaktif iyoda kazara maruz kalan gebelerin fetuslarında tiroid radyoablasyonunun olduğu gözlenmiştir (23). Gebe olmayan olgular düşünöldüğünde ise tiroid kanseri varlığında, yönetimde kullanılan pozitron emisyon tomografisinde ve tedavide kullanılan radyoaktif iyoda cevabın oluşmasında tümör dokusunda NIS ekspresyonu gereklidir. Anlaşılacağı gibi, tümörün diferansiyasyon derecesine bağlı olarak NIS ekspresyonunda farklılıklar oluşabilmektedir (24).

2.3. Tiroid Hormon Metabolizması

T4 molekülünün dış (fenolik) veya i (tirozil) halkasındaki iyot atomunun deiyodinazlar ile çıkarılması sonucu aktif veya inaktif metabolitler oluşur. Üç tane deiyodinaz (D1, D2, D3) mevcuttur ve bu enzimler farklı genler ile kodlanır (25). Deiyodinaz enzim tiplerinin dokulardaki dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Tip 1 deiyodinaz (D1) Km değeri ($\frac{1}{2}$ maksimum hız noktasına ulaştığı zamanki substrat miktarı) yüksek bir enzim olup dış halka monodeiyodinazıdır. Bu enzim propiltiourasil tarafından bloke edilir ve tiroid hormonu tarafından stimöle edilir. Tip 1 deiyodinaz, T4’ü T3’e dönüştürür; ayrıca iç halka deiyodinaz aktivitesi ile rT3’ü T2’ye

çevirir. D1 aktivitesi gebelik boyunca düşük seyrederek. Plazmadaki T3 üretiminden D1 sorumludur (25).

Plasentada eksprese edilen deiyodinazlar D2 ve D3'tür. D2, ayrıca karaciğer, beyin, pitüiter bez gibi tiroid dışı dokularda eksprese edilir. D2, T4 molekülünün dış halkasındaki iyodun deiyodinasyonu sonucunda T4'ü biyolojik olarak aktif T3'e çevirir; ayrıca rT3'ü T2'ye çevirir. Tip 2 dış halka deiyodinazı (D2) düşük Km'ye sahiptir, propiltiourasile duyarsızdır ve tiroid hormonu tarafından inhibe edilir. D2 gebeliğin ortalarından itibaren saptanabilir. Lokal doku T3 üretiminden D2 sorumludur (25).

Tip 3 monodeiyodinaz ise (D3) iç halka deiyodinazıdır; T4 molekülünün iç halkasının deiyodinasyonu sonucunda T4'ü biyolojik olarak inaktif rT3'e çevirir; ayrıca T3'ü T2'ye çevirir. D3, fetal dokularda ve plasentada yüksek oranda eksprese edilir (25).

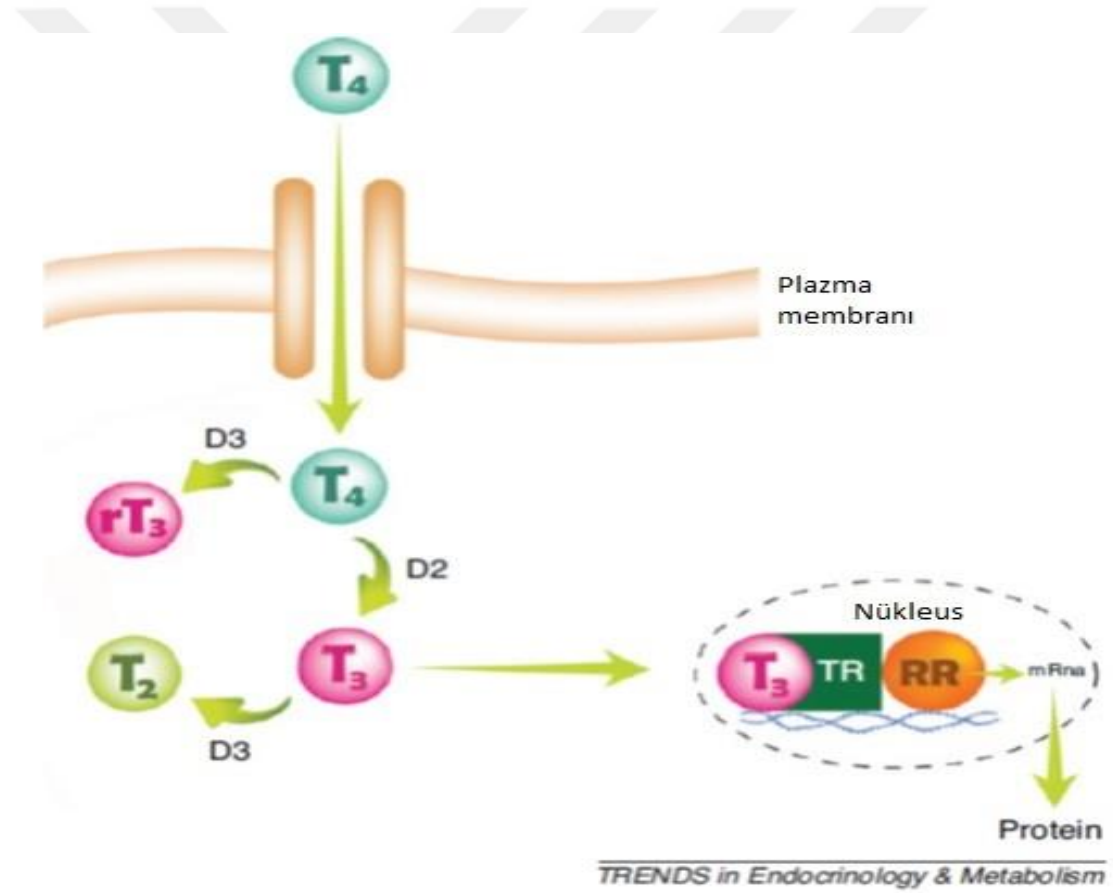
Tablo 1. Deiyodinaz enzim tiplerinin dokulardaki dağılımı (25).

Doku	D1	D2	D3
Beyin	+	+	+
Pitüiter		+	+
Tiroid		+	+
Karaciğer	+		+ (sadece fetus)
Böbrek	+		
Over	+		+
Kulak	+		
Kalp	+		
Kas	+ (sadece fetus)		
Cilt	+	+	
Testis	+	+	
Uterus	+	+	
Kahverengi Yağ Dokusu		+	
Plasenta		+	+

İyodotironin deiyodinazlar, selenoprotein ailesine aittirler. SBP2 (selenocystein insertion sequence binding protein), selenosisteinin selenoproteinlere katılmasında anahtar rol oynar. SBP2'de yakın zamanda tanımlanan mutasyonlar, multipl

selenoprotein eksikliği nedeniyle büyüme geriliği, miyopati, ciltte fotosensitivite, nonketotik hipoglisemi, kolit ve infertilite ile seyreden multisistemik bir tutulum ile sonuçlanmaktadır (26,27).

Fetusta tiroid hormonlarının metabolitleri sülfatlanır ve iyodotronin sülfatlar ortaya çıkar; sonrasında tip 1 deiyodinazlar tarafından dönüşürler. Düşük D1 aktivitesi sebebiyle fetal serumda sülfatlı metabolitlerin birikimine yol açar. D1'in aksine, sülfatlı metabolitler, D3 için substrat değildir. Fetusta aktif olan SULT (sulfotransferaz) aktivitesi, neonatal dönemde hızla düşer (25).



Şekil 2. Tiroid Hormon Metabolizması ve Deiyodinazlar (29).

(Plasentada eksprese edilen deiyodinazlar D2 ve D3'tür. Trofoblast içerisinde, D3, T4 molekülünün iç halkasının deiyodinasyonu sonucunda T4'ü biyolojik olarak inaktif rT3'e çevirir; ayrıca T3'ü T2'ye çevirir. D2, T4 molekülünün dış halkasındaki iyodun deiyodinasyonu sonucunda T4'ü biyolojik olarak aktif T3'e çevirir. Dönüşmeden kalan T4 ve T3, daha sonra fetal dolaşıma ve fetal dokulara geçtiğinde biyolojik olarak aktif

T3 tiroid hormon ve retinoik asit reseptörlerine bağlanarak bir kompleks oluşturur ve fetal gelişim için tiroid hormon aktivitesi başlamış olur.)

2.3.1. Tiroid Hormon Membran Taşıyıcıları

Önceden tiroid hormonlarının hücre membranından difüze olduğu sanılsa da, son zamanlarda, hücre membran iyodotironin taşıyıcıları tanımlanmıştır (30,31). Bu taşıyıcılar, organik anyon, aminoasit, monokarboksilik asit taşıyıcı sınıflarına aittir (32); OATP ve SLC21 aileleri bunlara örnek olarak verilebilir.

MCT8, SLC21 ailesinin bir alt üyesidir. Membran taşıyıcılarının önemi, tiroid hormon membran taşıyıcı geni olan MCT8'deki mutasyonların keşfedilmesi ile ortaya konulmuştur (33). MCT8 ekspresyonu, olfaktör, serebral korteks, hipokampus, amigdala, koroid pleksus ve pitüiter bez gibi dokularda saptanmıştır. MCT8'in mutasyonu, psikomotor retardasyon ve tiroid disfonksiyonu ile karakterize bir sendroma neden olur (X'e bağlı Allan-Herndon-Dudley sendromu) (34,35).

Spesifik tiroid hormon taşıyıcısı olan MCT8 hariç, diğer tüm tiroid hormon membran taşıyıcıları, tiroid hormonların haricinde farklı ligandlara da bağlanarak bu ligandların taşınmalarını sağlayabilir. Ancak, bu taşıyıcıların diğer ligandlara olan afiniteleri daha düşüktür. Transplasental geçiş için tiroid hormonlarının, membran taşıyıcılarının diğer ligandları ile yarışması ve bu süreçte deiyodinasyon metabolizmasından da korunması gerekmektedir (29).

2.4. Tiroid Hormon Reseptörleri

Tiroid hormonlarının etkisi, tiroid hormon nükleer reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Tiroid hormon reseptörleri, hormon/ligand yokluğunda DNA ile bağlanma göstererek transkripsiyonu engeller ve gen ekspresyonunu ayarlarlar. Bu reseptörler, T4 ile karşılaştırıldığında, T3'e 10 kat daha fazla afinite ile bağlanırlar (36).

Tiroid hormon reseptörleri, TRalfa ve TRbeta olacak şekilde iki gen tarafından kodlanırlar. Dört tane reseptör izoformu mevcuttur; TRalfa1, TRalfa2, TRbeta1,

TRbeta2. Bu reseptörler, farklı fetal ve erişkin dokularda eksprese edilirler. Tiroid reseptörlerinin dokulardaki dağılımı

Tablo 2’de gösterilmiştir (37).

Tablo 2. Tiroid reseptörlerinin dokulardaki dağılımı (37).

Etki	TR α 1	TR β 1	TR β 2
Beyin	+	+	
Pitüiter TSH salınımı	+		+
Pitüiter GH salınımı	+		
Kemik matürasyonu	+		
Karaciğer		+	
Termogenez	+	+	+
İç kulak	+		+
Retina			+
Barsak	+		
Kalp	+		

Beyin dokusunda bol miktarda bulunan TR alfa 2 reseptör varyantı ise kendine özgü C terminalindeki farklılıktan dolayı T3'e bağlanamaz; ancak DNA'ya bağlanır ve diğer tiroid reseptörlerinin DNA'ya bağlanmasını inhibe ederler. TR alfa 2'nin bilinen en önemli fonksiyonu, tiroid hormon reseptörlerine bağlı transaktivasyonun inhibisyonu ile dolaylı T3 inhibisyonudur. TR-alfa 2 ile DNA'nın bağlanması, DNA'ya normal bağlanma alanından uzak bir bölgedeki fosforilasyon ile düzenlenir (38,39).

TRalfa1 ve TRbeta1 izoformları fetusta, 8-10. haftadan itibaren mevcuttur; 16-18. haftalarda TRalfa1 transkriptleri 8-10 kat artar (40,41). TR alfa ve beta reseptörlerinin yokluğunun hayatla bağdaştığı, fakat sağırılık, gelişme geriliği, bradikardi, kemik matürasyonunda gecikme gibi konjenital defektlere neden olabileceği bilinmektedir (42-44).

2.5. Fetal Tiroid Bezinin Hormonal Regölasyonu

Fetal tiroid bezi, ilk gelişen (5.-6. haftalar) endokrin organ olmasına rağmen, gebeliğin 14-16. haftalarına kadar fetal tiroid fonksiyonu başlamaz (29). Fetusta öncelikle primer hipotiroidi durumu mevcut iken sonrasında hipotalamik matürasyonun tam olmaması sebebiyle tersiyer hipotiroidi tablosu ortaya çıkar. Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın matürasyonu, hipotalamik TRH sekresyonu, pitüiter bezin TRH'a cevap vermesi ve tiroid bezinin TSH'a duyarlılığı ile karakterizedir (25,45).

Gebeliğin 20. haftasında fetal tiroid hormon üretimi anlamlı seviyelerde izlenir. Üçüncü trimester'in erken dönemlerinde fetusun hipotalamik-pitüiter-tiroid aksı fonksiyonel olmaya başlar (29). Üçüncü trimesterde dolaşımdaki TSH ve T4 konsantrasyonlarının artması, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın matürasyonuna ve tiroid bezinin tirotropine verdiği cevaba işaret eder. Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın matürasyonu gestastonel yaş ile doğru orantılıdır. Pretermelerde, aks matürasyonu tamamlanmamış olması sebebiyle, ekstrauterin ortamda T3-T4 artışı term yenidoğanlara göre daha azdır (45-47).

Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın tam matürasyonu, erken postnatal döneme kadar devam eder (45,48). Erken neonatal dönemde sırasıyla TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinde hızlı artışlar görülür. Postnatal 2. ayın sonuna doğru denge durumu oluşur ve TSH/sT4 oranı erişkin seviyesine gelir (25,45).

2.6. Fetusta Tiroid Hormonu

Fetal tiroid bezi, 8-10. gebelik haftalarında iyot konsantre etmeye, 14-16. haftalardan itibaren ise hormon sentezlemeye başlar. Ancak, 18-20. haftaya kadar tiroid hormon üretimi sınırlıdır. İkinci trimesterin ortalarında fetal tiroid folliküler hücrelerde iyot tutulumu ve hormon sentezi artar. (7,29).

Gebeliğin erken döneminde, fetal sıvılardaki T4'ün tek kaynağı plasental transferdir ve normal fetal nörolojik gelişim için esansiyeldir. Transplasental transfer, tiroid hormon bağlayıcı proteinler, plasental deiyodinazlar (D2 ve D3) ve

trofoblastlardaki hücre membran taşıyıcıları ile modüle edilir (29). Transplasental geçişin bir kanıtı olarak gebeliğin 6-11. haftalarında, fetal tiroid fonksiyonu başlamadan önce, çöломik sıvıda T4 saptanabilir seviyededir; 0.5-2 nmol/L (38-150 ng/dL) (41).

Maternal sirkülasyondan gelen tiroid hormonun çoğu plasental deiyodinaz D3 tarafından inaktive edilmektedir. Bu reaksiyondan açığa çıkan iyot, fetal tiroid hormon yapımının başlamasıyla birlikte tiroid hormon sentezinde kullanılabilir (49). Ancak, tiroid anomalisi olan fetuslarda, maternal tiroksinin plasentadan transferi özellikle önemlidir.

Konjenital tiroid anomalisi olan fetusların tiroid hormon ihtiyacı, transplasental geçen maternal tiroid hormonu tarafından karşılanır. Atiroid fetusta serum T4 düzeyleri 30-70nmol/L (2.3-5.4 µg/dL; 2300-5400 ng/dL) olduğu sürece, plasental tiroid hormon geçişi terme kadar devam edebilir (50). Gebe ratlardaki izotop çalışmaları, fetal dokulardaki T4'ün %15-20'sinin maternal kaynaklı olduğunu göstermiştir (51). Konjenital hipotiroidizmde ise fetusa maternal tiroid hormon geçişinin arttığı ve buna bağlı olarak maternal kaynaklı T4 konsantrasyonlarının normalin %25-50'sine ulaştığı gösterilmiştir (50).

Fetal beyindeki T3'ün %80'i D2 deiyodinaz enzimi tarafından T4'ten dönüştürülür. Bu nedenle, beyin gelişiminde lokal olarak T3'e deiyodine olan T4'ün sağlanması önemlidir. Maternal kandan alınan T4, beyinde lokal D2 ile T3'e dönüştürülerek aktive olur iken D3 ile inaktif forma çevrilir. D2'nin zıt etkilerine sahip olan D3, D2 ile birlikte beyinde T3 düzeylerinin uygun konsantrasyonlarda sürdürülmesini sağlar (52,53,54). Yine, önceden bahsedildiği üzere, fetal hipotiroidizm varlığında fetal beyin T3 konsantrasyonlarının normale yakın düzeyde tutulabilmesi için D2 aktivitesi artar iken D3 aktivitesi azalmaktadır. Beyin deiyodinaz enzim aktivitesindeki bu düzenlemeler, transplasental tiroid hormon geçişi ile birlikte, fetal hipotiroidizmin advers etkilerinin minimize edilmesinde rol oynar. Bu durum hipotiroid fetusun normal veya normale yakın etkilere ulaşmasına yardımcı olur (52,54).

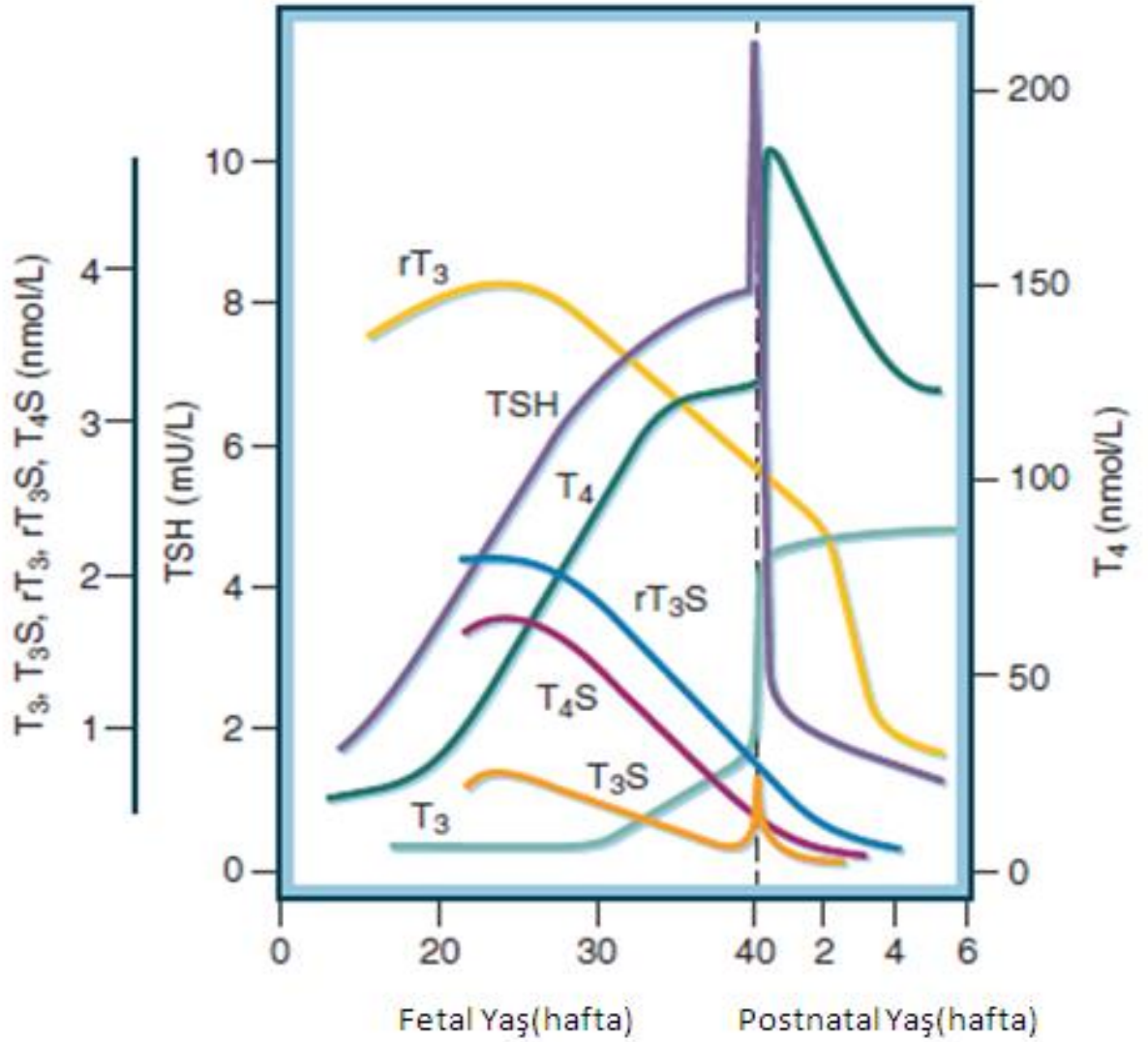
Tiroid hormonu ile ilişkili fetal gelişim, tiroid hormon reseptörleri, lokal doku deiyodinazları, reseptör koaktivatörleri, tiroid ile ilişkili genlerin interaksyonu sonucunda düzenlenir (4,55). Özellikle, santral sinir sisteminin gelişiminde, nöral

devrelerin oluşumunda tiroid hormonları kritik öneme sahiptir. Nörogenez, nöral hücre migrasyonu (gebeliğin 5-24. haftasında), nöronal farklılaşma, dendritik ve aksonal gelişim, sinaptogenez, gliyogenez (geç fetal dönemden postpartum 6. aya kadar), miyelinasyon (2. trimesterden postpartum 6. aya kadar) ve nörotransmitter enzim sentezi gibi birçok farklılaşma ve matürasyon aşamalarında tiroid hormonlarının indükleyici rolü mevcuttur (4,56).

Tiroid hormonları, ayrıca, kemik gelişimi için de oldukça önemlidir. Tiroid hormon reseptörleri, osteoblast ve büyüme plağı kondrositlerinde mevcuttur. T3 endokondral ossifikasyonu regüle eder ve büyüme plağında (epifiz) kondrosit differansiasyonunu kontrol eder (57). Ayrıca, T3 neonatal dönemde kahverengi yağ dokusunda termogenezin sağlanmasından sorumludur. Burada lokal D2 tarafından üretilen T3, uncoupling protein-1 (UCP-1)'in adrenerjik stimülasyona cevabında önemli rol oynamaktadır (58).

Fetusun plazma T3 konsantrasyonları gebeliğin 30. haftasına kadar düşüktür; <15ng/dL (59). Tiroid hormonlarının çoğu, deiyodine ve sülfatlı konjüгатlarına çevrilir ve inaktif hale getirilir. Aktif dolaşan tiroid hormonlarının bu nötralizasyonu, düşük T3 metabolik durumun korunmasını ve programlı doku matürasyonunu sağlar (53). T4'ten T3'e dönüşüm, 30.haftadan sonra, plasental D3 aktivitesinin giderek azalması ve D1 aktivitesinin matürasyonu sonucunda progresif olarak artar (59). Termde plazma T3 düzeyi, 50 ng/dL'ye kadar yükselir (60).

Perinatal dönemde fetusun tiroid hormon seviyelerindeki olgunlaşma ile ilgili olarak, terme yaklaştıkça fetusun T3 ve T4 konsantrasyonlarında belirgin artışlar görülür. Ayrıca, doğumun sonucu olarak TSH seviyesinde ani artış ve fizyolojik bir dalgalanma ortaya çıkar. Terme yaklaşan fetusun T3 ve T4 konsantrasyonlarındaki yükselme ile birlikte TSH seviyesinde ortaya çıkan bu fizyolojik değişiklik, doğum sonrası ilk döneme geçişi kolaylaştırmaktadır. Sülfatlanmış inaktif iyodotironin analogları (T3S, T4S, rT3S, T2S) ise gebelik ortasında zirveye ulaştıktan sonra terme kadar kademeli şekilde düşer (45,61). Fetus ve yenidoğanın tiroid hormonlarındaki değişim Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Tiroid hormon konsantrasyonlarının perinatal dönemdeki fizyolojik değişimi (45).

(Perinatal dönemde fetüsün tiroid hormon seviyelerinin olgunlaşması örneği. Doğumda TSH artışı grafikte gösterilmiştir. Doğum öncesi T3 ve T4'te izlenen artışlar, doğumda belirginleşmektedir; bu artışlar doğum sonrası ilk döneme geçişi kolaylaştırmaktadır. T3S, T4S, rT3S biyoinaktif sülfatlanmış iyodotironin analoglarıdır ve bunların seviyeleri gebelik ortasında zirveye ulaşır; terme yaklaştıkça kademeli şekilde düşer.)

Sağlıklı term bebeklerde doğumdan 30-60 dk sonra TSH konsantrasyonlarında görülen ani yükselme (60-80 mU/L'ye kadar yükselebilir), bebeğin soğuğa maruziyeti ve umbilikal kordun klemplenmesiyle ilişkili gözükmemektedir (46). Doğumdan sonraki 24 saat içerisinde TSH konsantrasyonları 20 mU/L civarına kadar düşer ve ilk 1 hafta

içerisinde 6-10 mU/L civarına yavaşça geriler. Preterm ve term bebeklerde tiroid fonksiyon testlerinin referans aralıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Preterm ve term bebeklerde tiroid fonksiyon testlerinin referans aralıkları (46).

Gebelik süresi	Yenidoğanın yaşı	Serbest T4 (ng/dL)	T4 (µg/dL)	T3 (ng/dL)	TSH (mU/L)
23-27 hafta	Kord	1.28 ± 0.4	5.4 ± 2.0	20 ± 15	6.8 ± 2.9
	7 gün	1.47 ± 0.6	4.0 ± 1.8	33 ± 20	3.5 ± 2.6
	14 gün	1.45 ± 0.5	4.7 ± 2.6	41 ± 25	3.9 ± 2.7
	28 gün	1.50 ± 0.4	6.1 ± 2.3	63 ± 27	3.8 ± 4.7
28-30 hafta	Kord	1.45 ± 0.4	6.3 ± 2.0	29 ± 21	7.0 ± 3.7
	7 gün	1.82 ± 0.7	6.3 ± 2.1	56 ± 24	3.6 ± 2.5
	14 gün	1.65 ± 0.4	6.6 ± 2.3	72 ± 28	4.9 ± 11.2
	28 gün	1.71 ± 0.4	7.5 ± 2.3	87 ± 31	3.6 ± 2.5
31-34 hafta	Kord	1.49 ± 0.3	7.6 ± 2.3	35 ± 23	7.9 ± 5.2
	7 gün	2.14 ± 0.6	9.4 ± 3.4	92 ± 36	3.6 ± 4.8
	14 gün	1.98 ± 0.4	9.1 ± 3.6	110 ± 41	3.8 ± 9.3
	28 gün	1.88 ± 0.5	8.9 ± 3.0	120 ± 40	3.5 ± 3.4
≥37 hafta	Kord	1.41 ± 0.3	9.2 ± 1.9	60 ± 35	6.7 ± 4.8
	7 gün	2.70 ± 0.6	12.7 ± 2.9	148 ± 50	2.6 ± 1.8
	14 gün	2.03 ± 0.3	10.7 ± 1.4	167 ± 31	2.5 ± 2.0
	28 gün	1.65 ± 0.3	9.7 ± 2.2	176 ± 32	1.8 ± 0.9

2.6.1. Konjenital Hipotiroidizm

Tedavi edilmemiş tiroid agenezisi, postnatal dönemde IQ skorunda aylık 5-7 puan kaybı ile toplamda 6-8 ayda 30-40 puanlık bir düşüşe neden olabilmektedir (2). Ayrıca, gebelik sırasında maternal hipotiroidizmi olan annelerin çocuklarında dikkat eksikliği ve 5-10 puanlık IQ düşüşlerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir (39).

Sarılık, letarji, yeme bozuklukları, makroglossi, miksödem, hipotermi, gelişme geriliği, IQ derecesinde kötüleşme konjenital hipotiroidizm bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır. Postnatal dönemde hızlı ve yeterli tedavi, konjenital hipotiroidizm varlığında bebeklerin rölatif olarak normal klinik görünümüne ulaşmasını sağlayabilir. Bu nedenle, ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede, konjenital hipotiroidizmin erken tanısı için neonatal tarama programı uygulanmaktadır.

Rutin tarama programı içinde yer almayan ve kombine ön hipofizer yetmezliğe yol açabilen nadir bir genetik sendrom olan maternal ve fetal Pit-1/POU1F1 (POU class 1 homeobox 1) eksikliğinde, hem anne hem de fetusta hipotiroidizme sebep olabilecek ciddi iyot eksikliği durumlarında ve gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkan maternal hipotiroidizmi veya mevcut ancak iyi kontrol edilememiş hipotiroidizm varlığında, doğum sonrası erken ve yeterli miktarda tiroid hormon replasmanı başlanmasına rağmen geri çevrilemeyecek ciddi nörokognitif defektler ortaya çıkabilmektedir. (62,63,64,65). Bu noktada, intrauterin tedavinin önemi kendini göstermektedir. Konjenital hipotiroidizmde rol oynayan mekanizmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Konjenital hipotiroidizmde rol oynayan mekanizmalar (62,66).

Konjenital Hipotiroidizmde Rol Oynayan Mekanizmalar	
Tiroid Disgenezi(1/4500)	-İzole tiroid aplazisi, hipoplazisi, hemiagenezisi, ektopisi (bilinmeyen defektler, PAX-8 defekti) -Diğer Gelişimsel Bozukluklar ile ilişkili olanlar (TTF-1, TTF-2, NKX2-5, SHH, Tbx1)
Doğumsal tiroid hormonogenez bozuklukları (1/35000)	-Anormal İyot Uptake'i (NIS, SLC5A5) -İyot konsantrasyon bozukluğu -Anormal iyot organifikasyonu -Anormal TPO enzimi -Anormal H ₂ O ₂ üretimi (THOX, DUOX2) -Pendred sendromu (SLC26A4) -Defektif Tg sentezi veya transportu -Anormal iyodotirozin deiyodinaz (DEHAL1) -Beyinde anormal tiroid hormon transportu (MCT8) -Anormal selenyum inkorporasyonu (SECISBP2)
Sekonder/Tersiyer Hipotiroidizm (1/50000-1/100000)	-Hipotalamik anormallik -İzole TSH eksikliği, TRH eksikliği -Multipl hipotalamik hormon eksikliği (izole hipotalamik defekt, orta hat defektleri) -Pitüiter anormallik -İzole TSH eksikliği, TRH rezistansı, anormal TSHbeta molekülü -Multipl pitüiter hormon eksikliği: ötopik posterior pitüiter bez, ektopik posterior pitüiter bez, -Pit-1/POU1F1 eksikliğine sekonder hipofizer yetmezlik
TSH rezistansı	-TSH reseptör gen mutasyonu
Tiroid hormon rezistansı (1/100000)	

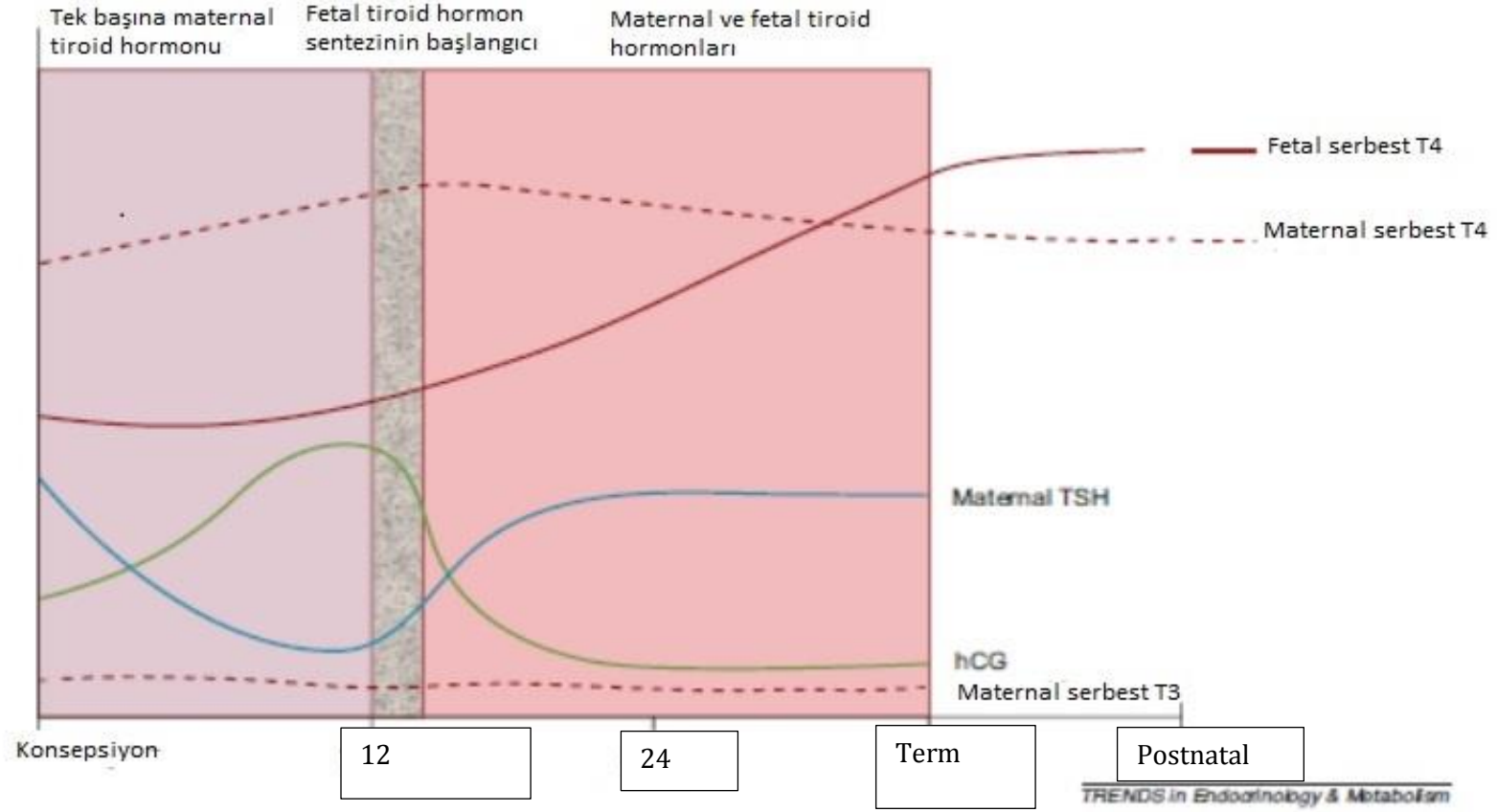
2.7. Gebelikte Tiroid bezi ve Fonksiyonları ile İlgili Fizyolojik Değişiklikler

Tiroid hormonları üzerine gebeliğin fizyolojik etkisi anlaşılmadan tiroid hastalıklarının doğru yönetilmesi olası değildir. Gebe olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında, gebe kadınların tiroid hormon düzeylerinde önemli farklılıklar mevcuttur. Artan hCG düzeyinin uyarıcı etkisi, TBG seviyesindeki yükselme, iyot

klirensinde artış ve tiroid hormonlarının hızlanmış periferik metabolizması gebelikte ilk trimesterden itibaren meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve maternal tiroid fonksiyonları bu değişikliklerden etkilenmektedir.

Beta hCG ve TSH arasındaki yapısal homoloji (*her iki hormonun alfa alt üniteleri arasındaki benzerlik*), ilk trimesterde plasenta kaynaklı hCG düzeyindeki artış ile birlikte, hCG'nin TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezi üzerine stimulan etkisine neden olur. Gebeliğin ikinci trimester ortalarına kadar olan hCG yüksekliği, serbest T4 düzeyinde hafif artışa ve TSH'da ise negatif feedback etkiye bağlı olarak anlamlı bir düşmeye/baskılanmaya neden olur. Bazı gebelerde bu durum, geçici tirotoksikoz ile sonuçlanabilir (67,68).

Serum beta hCG, gebeliğin 10-12. haftalarında pik yapar; daha sonra azalır. İlk trimesterde yüksek-normal düzeyde veya minimal artmış olarak seyreden maternal serbest T4 düzeyi, hCG düşüşüne paralel olarak bazal seviyelerine döner (67,68) veya gebeliğin devamında yüksek-normal seviyede kalabilir (29). Fetusun T4 salgısı gebeliğin 14-15. haftalarında başlar ve kademeli olarak artarak termde maternal T4 seviyesini yakalar veya geçebilir. Beta hCG ve maternal serbest T4 seviyesindeki değişiklikler ile birlikte, maternal TSH seviyesinde artış izlenir. Maternal serbest T4'ün aksine, maternal serbest T3 düzeylerinde gebelik boyunca anlamlı değişiklik izlenmez (29,72). Gebelik boyunca maternal tiroid hormon düzeylerinin değişimi ile hCG'nin ilişkisi ve fetal dolaşımdaki serbest T4 düzeyindeki değişiklikler Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Fetal dolaşımdaki serbest T4 konsantrasyonundaki değişiklikler (29).

Dolaşımdaki T4'ün hemen hepsi tiroid hormon bağlayıcı proteinlere (Tiroksin bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı prealbumin, serum albümin) bağlı halde bulunur. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), T4'e yüksek afinite gösterir. Gebelikte östrojen seviyesindeki artış sonucunda, TBG seviyesi gebeliğin 6-8.haftalarından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftadan itibaren plato çizer ve gebelik seyri boyunca yüksek kalır (69). TBG seviyesindeki artış 2-3 kata kadar görülebilir. Tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) seviyeleri ise gebelikte değişmezken, artmış vasküler hacim nedeniyle albümin düzeylerinde düşüş meydana gelir. (29).

Gebelikte TBG artışı, hem östrojen aracılı hepatik sentezin artışı hem de östrojen aracılı TBG sialilasyonu ile ilişkilidir. TBG sialilasyonu, TBG'nin metabolik klirens hızını azaltır. Artan TBG, serbest tiroid hormon fraksiyonlarını bağlayarak TSH seviyelerinde ve tiroid hormon salınımında artışa neden olur (70,71). Sonuç olarak, TBG, total T4 ve total T3 düzeylerinin gebelik boyunca yüksek seyretmesi, serbest fraksiyonların yeterliliğini sağlar (69,71,72).

Plasentada T3 ve T4'ün iç halka deiyodinasyonunun artması ile T3 ve T4'ün hem yapımı hem de yıkımı artmaktadır (69). Ayrıca, gebelikte glomerüler filtrasyon hızında artış ve tübüler reabsorpsiyonda azalma nedeniyle artmış renal klirens ve artmış iyot atılımı mevcuttur. Bununla birlikte, artmış tiroid hormon sentezi, gebelikte artmış iyot ihtiyacı ile sonuçlanır (69). Velasco ve ark. 233 gebede yaptıkları çalışmada son trimesterdeki iyot desteğinin, doğumda bakılan maternal ve fetal TSH ve sT4 konsantrasyonları üzerine olumlu etkileri olduğunu ve bu durumun alınan iyot miktarı ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (73). Fetal tiroid bezinin iyoda olan aviditesi, maternal tiroid bezi ile karşılaştırıldığında 20-50 kat fazladır (74,75).

Sonuç olarak, gebelik, hormonal ve metabolik değişiklikleri içeren doğal fizyolojik bir süreçtir. Gebelikte tiroid bezi ve fonksiyonları da bir dizi belirgin reversibl fizyolojik değişime uğrar. Gebelikte meydana gelen bu değişikliklerden maternal tiroid fonksiyonları etkilenmektedir. Bu nedenle bir gebenin test sonuçları değerlendirilirken 'trimester spesifik' referans aralıkları göz önüne alınmalıdır (69). Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda TSH üst limitinin ilk trimesterde 2.5 mU/L ve ikinci ve üçüncü trimester 3.0 mU/L kabul edilmesi önerilmiştir (69). Gebelikte sT4 referans

aralıkları kullanılan metoda göre değişmektedir. Gebelik trimesterlerine göre TSH referans değerleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Gebelik trimesterlerine göre TSH referans değerleri (69).

Trimester	TSH referans aralığı (mU/L)
1	0.1-2.5
2	0.2-3
3	0.3-3

2.8. Gebelikte Tiroid Disfonksiyonu

Maternal tiroksin ve triiodotironin gebelik boyunca plasentadan fetusa geçmektedir. Bu nedenle, maternal tiroid fonksiyonların gebelik seyrine uygun aralıklarda tutulması son derece önemlidir. Gebelik öncesinde tanı alan veya gebelikte ortaya çıkan tiroid disfonksiyonları, uygun tedavi edilmediği takdirde kötü gebelik sonuçlarına neden olabilir; preeklampsi, fetal ölüm, prematür eylem, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğanda entellektüel bozukluğa yol açabilir (56,76). Tiroid disfonksiyonlarının prevalansı gebelerde relatif olarak yüksektir; aşikar tiroid bozuklukları %2-3 civarında iken, subklinik tiroid disfonksiyonları %10 civarındadır. Tiroid otoimmünitesi ise daha sık görülmektedir (77,78).

2.8.1 Maternal Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon testi değerlendirilmesinde TSH, sT4, sT3 ölçümlerinin kullanılması önerilmektedir. Tiroid fonksiyonları değerlendirilirken fizik muayene bulguları, hastanın içinde bulunduğu durum (stres, yoğun bakım şartları, medikal hastalık, gebelik) ve kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın klinik bulgularıyla laboratuvar testleri her zaman uyumlu olmayabilir. Bu durumda ‘laboratuvar interferans’ı (*laboratuvar test sonuçlarına etki eden faktörler*) düşünülerek ileri testler istenebilir (69,79).

Hassas immünometrik yöntemle ölçülen TSH düzeyleri, tiroid fonksiyonlarını taramada kullanılabilir. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal TSH düzeyi, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ölçümü, en hassas parametre olmakla birlikte, yalnızca TSH ölçümü yapılırsa, tiroid hormon direnci, santral hipotiroidi, TSH salgılayan pitüiter adenom, ötiroid hasta sendromu gibi tanılar atlanabilir. Bu nedenle, TSH düzeyleri serbest tiroid hormon konsantrasyonları ile birlikte değerlendirilmelidir (69).

TSH düşüklüğü ile birlikte sT3 ve sT4 değerlerinin yüksekliği, hipertiroidi veya tirotoksikozu düşündürken; TSH düşüklüğüne normal sT3 ve sT4 değerlerinin eşlik etmesi subklinik hipertiroidi ile ilişkilidir. Ötiroid hasta sendromu, akut psikiyatrik hastalıklar, açlık, kilo kaybı, gebelik, glukokortikoid veya dopamin kullanımı, hipotalamik veya hipofizer yetersizlikler, TSH düşüklüğüne yol açan diğer durumlardır (69).

TSH'nin yüksek saptanması durumunda serbest T4 düşüklüğü mevcutsa primer hipotiroidi düşünülmelidir. Sekonder hipotiroidi durumunda, sT4 düşük iken TSH normal veya düşük olabilmektedir. Serbest T4 ve serbest T3 normal iken TSH yüksekliğinin olması subklinik hipotiroidi ile ilişkilidir. İzole hipotiroidismde, normal serum TSH varlığında düşük sT4 düzeyleri mevcuttur (69).

2.8.2.Gebelikte Hipertiroidizm ve Etkileri

Bazal metabolik hızda artış, artmış kalp hızı, çarpıntı, ellerde titreme, sıcak intoleransı, sıcak ve nemli cilt, sistolik üfürüm, yorgunluk ve anksiyete gibi belirtiler, normal gebelikte de ortaya çıkabildiğinden, gebelerde hipertiroidizm tanısı güçleşmektedir. Düzenli beslenmesine rağmen kilo alamayan gebeler, ciddi tiromegalisi olanlar, ciddi taşikardi ve ekzoftalmisi olanlar, hipertiroidizm açısından araştırılmalıdır (80,81).

Aşikâr hipertiroidizm nispeten daha nadirdir ve gebeliklerin %0.2'sinde görülmektedir. Subklinik hipertiroidizm ise gebeliklerin %1.7'sinde görülmektedir. Gebelikte tirotoksikozun en sık sebebi, beta-hCG stimülasyonuna bağlı gebeliğin geçici

tirotoksikozudur (hiperemesis gravidarum ile ilişkili geçici hipertiroidizm) (82). Bunun dışında gebelerdeki en sık tirotoksikoz sebebi Graves hastalığıdır (77).

Graves hastalığı, genellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kendiliğinden remisyona girme eğilimindedir. Bu nedenle, gebelerin çoğunda anti-tiroid ilaçlar kesilebilmektedir. Ancak, hipertiroidizm ilk defa gebelikte ortaya çıkmış ise anti-tiroid ilaçlar gebelikte kullanılabilir. Bu ilaçlar plasentadan geçip, fetal tiroid bezini etkileyebilmektedirler. ‘Metimazol embriyopati’si (*aplazia cutis, koanal ve özefagus atrezisi*) nedeniyle ilk trimesterde tercih edilen anti-tiroid ilaç propiltiourasil’dir ve 100-200 mg/gün dozunda başlanması uygundur. Tedavi dozu, serbest T4 düzeyi normalin hafif üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır. Serum serbest T4 düzeyi, gebelik boyunca 4-6 haftalık izlemlerle kontrol edilmelidir. İzlemde tek başına TSH seviyesi uzun süreli baskılı kalabileceğinden güven vermemektedir. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve tam kan sayımı takibinin yapılması önerilmektedir (69,83).

Graves hastalığının düşük, ölüdoğum, preterm eylem ve intrauterin gelişme geriliği gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (84). Graves hastalığındaki TSH reseptör antikorları, gebeliğin 20. haftasından sonra transplasental olarak geçen IgG yapısındaki antikorlardır ve fetal tiroid bezini stimüle edebilirler (85). Bu nedenle, gebelik sırasında Graves tanısı konulan hastalarda TSH reseptör antikor seviyelerinde yükseklik saptanması, fetal veya neonatal tirotoksikoz açısından risk yaratabilmektedir (86,87). Diğer taraftan, subklinik hipertiroidizm varlığında, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ve abruptio plasenta gibi sonuçların artmadığı bildirilmiştir (88).

2.8.3. Gebelikte Hipotiroidizm ve Etkileri

Embriyogenez ve fetal matürasyonla ilişkili olayların büyük çoğunluğu, fetusun primer tiroid hormon gereksiniminin anneden karşılandığı birinci ve ikinci trimesterde (18-20. haftaya kadar fetusun tiroid hormon üretiminin sınırlı olduğu bahsedilmiştir) meydana gelmektedir. Bu nedenle, fetusa, normal beyin gelişimi, nöronal çoğalma, migrasyon ve yapısal organizasyon için gerekli olan, T3 ve T4’ün yeterli plasental geçişi, bu dönemlerde, özellikle önemlidir. Gebeliğin erken dönemlerindeki düşük

maternal sT4 düzeyleri, yenidoğanın psikomotor gelişiminde bozulma ile ilişkili bulunmuştur (65).

Subklinik hipotiroidizm gebelerde en sık saptanan tiroid disfonksiyonudur. Gebelerin %0.3-0.5'inde aşikar hipotiroidizm, %2-2.5'inde subklinik hipotiroidizm saptanmaktadır (89,90). Gebelikte, hipotiroidizmin esas sebebi iyot eksikliğidir (78). Gebenin günlük iyot alımının 250 mcg/gün arasında olması önerilmiştir (74,75). Türkiye'de, günlük iyot alımı bu rakamın altındadır; 100-150 mcg/gün. Ancak, iyotlu tuz alımı kısıtlanan gebelere 200 mcg/gün iyot desteği verilmelidir (69). İyodun yeterli olduğu bölgelerde ise gebelerde hipotiroidizmin temel sebebi otoimmün tiroidittir (78).

Hipotiroidizmin belirtilerinden olan yorgunluk, kas krampları, kilo artışı, konstipasyon gibi şikayetler, gebelikte de sık görülebildiği için gebelerde hipotiroidizm tanısını güçleştirebilir. Hipotiroidizme tanı yaklaşımı, gebelik dışı dönemden farklı değildir. TSH yüksekliği saptanması halinde, sT4 düzeyi bakılarak subklinik veya aşikar hipotiroidizm varlığı araştırılmalıdır. Aşikar hipotiroidizm, en erken ve etkili şekilde tedavi edilmelidir (69).

Fetus için ilk trimester boyunca T3 ve T4 kaynağı olan gebe kadında, tiroid hormon ihtiyacı 5. haftadan itibaren artmaya başlar. Hipotiroidizm varlığında tedavi alan gebelerde, tiroid hormon dozu %50'ye kadar arttırılabilir (91,92). Sonrasında ilk 24 hafta tiroid fonksiyon testleri ayda bir periodik olarak tekrar edilmelidir. Doğuma kadar olan sonraki süreçte, doz ihtiyacında değişiklik olmadığı düşünülüyorsa, yalnızca bir kez değerlendirme yapılması yeterlidir. Doğum gerçekleştikten sonra, doz, gebelik öncesi döneme düşürülür. Postpartum 6. haftada TSH kontrolü yapılmalıdır (69,92).

Hipotiroidizm için gebelerde tarama rutin olarak önerilmemektedir. Bireysel ve ailesel risk faktörleri varsa, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü mevcutsa, morbid obezite varsa veya gebenin yaşı >30 ise tiroid fonksiyon testleri ile tarama yapılabilir (93). Ancak, iyot eksikliği açısından endemik bir bölge olan ülkemizde, kötü gebelik sonuçlarının önüne geçilmesi amacıyla ve TSH ölçümünün kabul edilebilir bir maliyetle olması sebebiyle, gebelik planı yapan tüm kadınlara ve gebeliğin başlangıcında tüm gebelere TSH ölçümü önerilmektedir (69). TSH ölçümlerinin değerlendirilmesinde 'trimester spesifik' referanslar kullanılmaktadır (Tablo 4).

Otoimmüitenin eşlik ettiği subklinik hipotiroidizmin veya aşıkâr hipotiroidizmin gebeliğe etkileri iyi bilinmekle beraber, otoimmüitenin eşlik etmediği subklinik hipotiroidizmin gebelik üzerine etkileri tartışmalıdır (94,95). Hipotiroidizmin, düşük, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, abruptio plasenta, postpartum kanama, intrauterin fetal ölüm ve neonatal respiratuar distres ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (96–99). Uzun dönem çalışmalarda, gebelikte aşıkâr hipotiroidisi olan annelerin çocuklarında IQ düşüklüğü tespit edilmiştir (100–104). Diğer taraftan, subklinik hipotiroidizmin kötü sonuçları üzerine bir görüş birliği mevcut değildir. Bazı çalışmalarda artmış preeklampsi, düşük, preterm doğum, diyabet, neonatal distres, gestasyonel hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir; ancak kötü sonuçlar ile ilişkili olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (76,105,106).

2.8.4. Gebelik ve Tiroid Otoimmünitesi

Tüm ötiroid gebelerin %6-20'sinde tiroid otoantikörleri pozitif olarak saptanmaktadır. Ötiroid olup otoantikörlerin pozitif olduğu gebelerde fetomaternal sonuçlar üzerinde fikir birliği yoktur. Otoantikörleri pozitif olan ötiroid gebelerde abortus, preterm eylem, rekürren düşük oranı, diyabet ve fetal dispne sıklığının arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (107–111).

2.9. Antenatal Tanı ve Tedavi

Fetal görüntüleme tekniklerinde ve fetal hormonolojideki gelişmeler, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısını, antenatal dönemde koymayı mümkün kılmıştır. Tiroid dokusunun yokluğu ve fetal guatr, ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Fetal tiroid hacminin değerlendirilmesinde ultrasonografi, gebeliğin 20-22. haftalarında kullanılabilir. Yapılan ölçümler, gestasyonel yaşa göre değerlendirilir (121). Fetusun tiroid hormon düzeylerindeki bozukluklar, in utero dönemde gebeye verilen tedavi ile kontrol altına alınabildiği için antenatal tanının önemi büyüktür. Antenatal tanının

gerekli olduğu durumlar ve antenatal tanıda değerlendirilen parametreler Tablo 6 ve Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 6. Antenatal tanının gerekli olduğu durumlar (121):

Fetal ultrasonografik değerlendirmede büyük guatrın saptanması (<i>dishormonogenezeise sekonder olabilir</i>)
Dishormonogenezeise bağlı konjenital hipotiroidinin muhtemel ailesel rekürrensi (<i>önceki çocuklarda ortaya çıkan dishormonogenezeisin sonraki çocukta ortaya çıkabilirliği</i>)
Tiroid fonksiyonu veya gelişimini etkileyebilecek bilinen genetik defektler
Tiroid disgenezesinin ailesel rekürrensi (<i>önceki çocuklarda ortaya çıkan tiroid disgenezeisinin tekrar ortaya çıkması; tiroid disgenezeisi %2’si ailesel olabilir</i>)
Sendromik vakalar

Tablo 7. Antenatal tanıda değerlendirilebilecek parametreler (121):

Fetal gelişim
Fetusun global hareketi
Fetal kalp atımı
Kemik matürasyonu: 32. haftada distal femur epifizyel ossifikasyon <u>merkezinin</u> değerlendirilmesi (<i>İki veya üç boyutlu ultrasonografi ile fetus distal femurunun epifiz plağı değerlendirilir ve ossifikasyon özelliklerine göre gestasyon yaşı tahmin edilebilir.</i>)
Tiroid bezi büyüklüğü
Fetal tiroidin renkli Doppler ultrasonografi ile incelenmesi
Kordosentez (<i>özellikle fetal tedavi uygulanması planlanıyorsa</i>).

Intrauterin dönemde görülen fetal hormonal bozukluklar, gebeye verilen tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Fetal hipotiroidizmin tedavisi, amniyotik keseye direkt olarak ulaşmakla sağlanmaktadır. Tedavi amaçlı intraamniyotik levotiroksin

enjeksiyonlarının uygulandığı çalışmalar mevcuttur (9,112–117). A. Z. Abuhamad ve arkadaşlarının çalışmasında, amniyon mayi içerisine tiroksin enjekte edilerek fetal hipotiroidili olguya uyguladıkları antenatal tedavinin, endokrinolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (118). Çalışmada, doğum sonrası yenidoğanın laboratuvar değerleri ve büyüme-gelişimi normal olarak izlenmiştir. Hashimoto H. ve arkadaşlarının yayınladıkları derlemede, intrauterin tedavi amacıyla tiroksin alan fetal guatrı tüm olgularda regresyon izlendiği ve doğum sonrası psikomotor gelişimlerinin normal olarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Ayrıca, fetal guatrı olgularda intrauterin tedavi, fetal guatra bağlı oluşabilecek obstetrik komplikasyonların (özefageal kompresyona bağlı polihidramnios, polihidramnios sekonder prematür membran rüptürü ve preterm doğum, boyunda kitle etkisi nedeni ile baş fleksiyonunun engellenmesi ve malprezentasyon, vajinal doğumda fetal boyun hiperekstansiyonuna bağlı distosi) önlenmesi bakımından da anlamlıdır (119,120).

Yukarıdaki yayınlar, antenatal tedavinin önemini vurgulayan yayınlardan birkaç tanesidir. Uygun antenatal tedavinin verilebilmesi için öncelikle fetustaki mevcut tiroid bozukluk tanımlanmalıdır. Antenatal ultrasonografi, fetal guatrı saptamada faydalı olabilir, ancak fetal hipotiroidizm veya hipertiroidizm ayırımını sağlayamaz. Bu nedenle, tedavi başlanması planlanan fetal guatr olgularına, kordosentez işlemi yapılarak fetal kandaki tiroid hormon düzeyleri ile fetusun tiroid fonksiyonu belirlenmektedir. Ancak bu işleminin, fetal bradikardi, fetal kanama, fetal ölüm gibi riskleri mevcuttur (122). Fetal ölüm riski, bazı yayınlarda %0.5-1 civarında olduğu rapor edilmiştir (123). Diğer taraftan, amniyosentez daha kolay ve güvenli bir prosedürdür.

Fetal tiroid hastalıkların tanısında olduğu kadar, yönetiminde de fetal tiroid fonksiyonun bilinmesine ihtiyaç vardır. Ancak, fetal riskleri nedeniyle kordosentezin tekrarlanabilir bir yöntem olmaması, terapötik etkinliği değerlendirmede sorun yaratmaktadır. Diğer yandan, hipotiroidili fetuslara uygulanan intra-amniyotik tiroksin enjeksiyonları sırasında amniyon mayi kolaylıkla ulaşılabilir olduğundan, amniyon mayideki ölçümler ile fetal tiroid fonksiyonun saptanması, ek bir invaziv girişime olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır.

Amniyon sıvısında tiroid fonksiyon testleri için normal referans aralıklarını belirleyen Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 29-37 haftalık gebelerden fetal akciğer matürasyonunu değerlendirmek için alınan amniyon mayi örneklerinde TSH, T4, sT4 düzeyleri çalışılmıştır (124). Bu çalışmada, ortaya konulan referans aralıklarının, fetal tiroid hastalıklarının tanı ve yönetiminde önemli ölçüde kullanılabilir olduğu öne sürülmüştür. Çalışmadan elde edilen referans aralıkları Tablo 8’de gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada amniyon mayideki ölçümler, kord kanındaki ölçümler ile karşılaştırılmamıştır. Amniyon mayiden yapılan ölçümlerin kord kanı ve maternal kandaki ölçümler ile korelasyon durumunun belirlenmesi önemlidir. Amniyon mayiden elde edilen tiroid hormonları, fetal kaynaklı olduğu takdirde bize fetal tiroid durum hakkında bilgi verebilir.

Tablo 8. Amniyon mayi örneklerinde TSH, T4, sT4 değerlerinin referans aralıkları (124).

Laboratuvar tetkiki	Örnek sayısı	Medyan	Referans aralığı	Santral %95 referans aralığı
TSH(mU/L)	127	0.1	<0.1-0.5	<0.1-0.4
Total T4 (µg/dL)	129	3.3	1.7-4.2	2.3-3.9
sT4(ng/dL)	119	0.4	<0.4->4.5	<0.4-0.7

Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, amniyon mayi TSH düzeylerinin tayini ile fetal tiroid disfonksiyonlu fetusların tespit edilebileceği ileri sürülmüştür (125). Bu çalışmada, tiroid hastalığı olan gebeler çalışmadan dışlanmamış ve amniyon mayi sT4, sT3 düzeyleri değerlendirilmemiştir. Tiroid disfonksiyonlu gebelerin dahil edilmesi, normal aralıkların saptanmasında bir engel olabileceği için (*Örneğin, yüksek seviyedeki maternal tiroid hormonları, plasentayı geçerek fetal hipofiz bezini, dolayısı ile fetustaki TSH sentezini baskılayabilir*), çalışmamıza tümüyle ‘sağlıklı’ gebeler ve ‘sağlıklı’ fetuslar dahil edilmiştir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, çalışmamızda, doğum sırasında toplanan kord kanı ve amniyon mayi örnekleri, TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri açısından birbirleriyle ve maternal kandaki düzeyler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, bu ölçümler arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış ve varsa bu ilişkilerin istatistiksel önemliliği ortaya konulmuştur.

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na spontan veya indüklenmiş normal doğum ve sezeryan ile doğum yapmak üzere başvuran, 18-45 yaş aralığındaki, sağlıklı fetuslara sahip sağlıklı gebeler, çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Intrauterin Gelişme Geriliği (IUGR),
2. Preeklampsi,
3. Erken Membran Ruptürü (EMR),
4. Fetal distress,
5. Fetal anomali,
6. Anti-TPO ve Anti-Tg antikor pozitifliği,
7. İlaç kullanımı,
8. Maternal ya da fetal tiroid hastalığı

Yukarıdaki kriterlere uyan gebeler, çalışmadan dışlanmıştır.

3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Kord kanından yapılan ölçümlerde tiroid hormon düzeylerinde anormallik tespit edilmesi (fetal tiroid hastalığının dışlanması amacıyla),

2. Kan bulaşının olduğu düşünülen amniyon mayi örnekleri

Yukarıdaki kriterlerin oluşması durumunda, örnekler çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2. Örneklem genişliğinin Hesaplanması

Alt grupların herhangi birinde kord kanından yapılan ölçümlerle amniyon sıvısından alınan ölçümler arasında en az 0.75'lik bir korelasyonun, %80 güç ve Bonferroni Düzeltmesine göre %3.6 yanılma düzeyinde, istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için alt grupların her birine en az 16'sar olgunun dahil edilmesi öngörülmüştür. 0.75'lik korelasyon bilgisine klinik deneyim ve öngörülerden yola çıkarak ulaşılmıştır. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.0.10. (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.

3.3. Çalışmanın Ayrıntıları

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.04.2017 tarihinde 182 numaralı karar numarası ile çalışma için etik kurul kararının çıkarılması sonrasında, çalışma için örnekler toplanmaya başlanmıştır. Bu süreç içerisinde, çalışmanın bilimsel araştırma projesi kapsamında desteklenmesi için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne (BAP) başvurulmuş ve 27.07.2017 tarihinde, 01/2017-21 proje kodu ile BAP tarafından desteklenmesi için projemize onay alınmıştır.

Bu araştırmaki örnekler 6 ay süresince toplanmıştır. Çalışmamızda TSH değerleri için normal aralıklar 0,38-9,9 microIU/mL (mIU/L) olarak alınmıştır. Çalışmada sağlıklı fetusların kord kanı değerlerinin istatistiksel analize tabi tutulması istenildiği için, TSH yüksekliği tespit edilen fetuslar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 93 sağlıklı gebe içerisinden 12 tanesi kord kanında TSH yüksekliği sebebiyle, 1 tanesi amniyon sıvısına kan bulaşının izlenmesi nedeniyle çalışmadan sonradan çıkarılmıştır.

Çalışmadaki gebelerin (n=80) gruplandırması, doğum sırasındaki gestasyonel haftaları dikkate alınarak, 34-37 hafta aralığında doğum yapanlar ve ≥ 37 haftada doğum

yapanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Yine, gebeler doğum şekillerine göre normal spontan vajinal yolla doğum (n=32) ve sezeryan (n=48) ile doğum yapanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan tüm sezeryan doğumlarda spinal anestezi uygulanmıştır.

Çalışmadaki gebeler, ayrıca, tekil (n=64) ve ikiz (n=16) gebelik durumlarına göre de gruplandırılmıştır. Çalışmaya alınan ikiz gebeliklerin tümü dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerdir. Çalışmadaki gebelerin gruplandırılması aşağıdaki gibidir:

34-37 hafta arasında normal doğum yapan tekil gebeler (n=16) grup I,

34-37 hafta arasında sezaryen ile doğum yapan tekil gebeler (n=16) grup II,

≥37 haftada normal doğum yapan tekil gebeler (n=16) grup III,

≥37 haftada sezaryen ile doğum yapan tekil gebeler (n=16) grup IV,

≥34 haftada sezaryen ile doğum yapan ikiz gebeler (n=16) grup V (fetus sayısı=32).

3.4.Örneklerin Alınmasında Kullanılan Teknik

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'na doğum yapmak üzere başvuran gebelere araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilmesinin ardından, bilgilendirilmiş yazılı onam formları okutulmuştur. Çalışma için gönüllü olmaları halinde, bu form gebelere imzalatılarak onamları alınmıştır. Onamları alınan gebelerden daha sonra maternal tiroid fonksiyonlarının belirlenmesi amacıyla kan alınmıştır. Ayrıca, bu gebelerden doğum sırasında kord kanı ve amniyon sıvı örnekleri toplanmıştır. Alınan tüm örnekler -20 santigrad derecede saklanmak üzere laboratuvara gönderilmiştir. Yedi ay saklanan örneklerde TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri analiz edilmiştir.

3.4.1 Normal Doğumda Amniyon Mayi Örneklerinin Alınması

Amniyon mayi örnekleri, normal doğum yapan gebelerden amniyotomi sırasında zaten açılacak olan 'poş'tan, ek bir invaziv müdahalede bulunulmadan toplanmıştır. İşlem sırasında, spekulum ile güvenli izlem ve ulaşılabilirlik sağlanmıştır. Amniyon

kesesi, rutin uygulamadaki gibi ‘poş açacağı’ ile değil, 10 cc lik steril enjektör ucu kullanılarak açılmıştır. Steril enjektöre 10 cc amniyon mayi örneği alınmış ve kese açılmıştır.

3.4.2. Sezeryan Doğumda Amniyon Mayi Örneklerinin Alınması

Sezeryan doğum yapan gebelerden amniyon mayi örneği, ameliyathanede karın ve rahim kesisi sonrası alınmıştır. Bir “kabartı” olarak görülen amniyon kesesi, rutin uygulamadaki gibi bistüri kullanılarak değil, 10 cc lik steril enjektör ucu ile açılmıştır. Steril enjektöre 10 cc amniyon mayi örneği alınmış ve kese açılmıştır.

Amniyon kesesinin açılması doğum için zorunlu olan bir işlemdir. Bu sebeple, amniyon mayi örneklerinin toplanması için herhangi ek bir girişim yapılmamıştır.

Kord kanı örnekleri doğum sonrası, kesilen umbilikal kordun plasenta tarafında kalan kesiminden 10 cc’lik steril enjektöre alınmıştır.

3.5. Laboratuvar İncelemelerinin Yöntemi

Doğum sırasında alınan amniyon mayi ve kord kanı örneklerinden ve maternal kandan tiroid hormon düzeyleri çalışılmıştır. TSH, sT3 ve sT4 hormonları, Beckman Coulter Unicel DxI800 marka cihaz ve Access Immunoassay yöntemi kullanılarak kemilüminesans yöntemiyle ölçülmüştür. TSH düzeyleri $\mu\text{IU/mL}$ (mIU/L), sT4 ng/dL, sT3 pg/mL olarak ölçülmüştür. Araştırmada kullanılan laboratuvar kitlerin lot numaraları sırasıyla TSH için 723628, sT4 için 723536 ve sT3 için 771052’dir.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 (Statistical Package for social sciences; IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanılmıştır. Verilerin

normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanılmıştır. Bağımsız çoklu grupların nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında parametrik yöntemlerden One-Way Anova (Brown-Forsythe/Robust); post hoc analizleri için Fisher's Least Significant Difference (LSD) ve Games-Howel testleri kullanılırken; nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanılmış olup Post Hoc analizler için Dunn's Test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Pearson Correlation ve Kendall'stau-b testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Karşılaştırılan parametreler

Çalışmada değerlendirilen parametreler aşağıda verilmiştir:

1. Yenidoğan cinsiyetlerinin gruplar arası karşılaştırması
2. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH,sT4,sT3 düzeylerinin maternal yaş ile ilişkisi
3. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH, sT4, sT3 düzeylerinin doğum kilosu ile ilişkisi
4. Kord kanı ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırması
5. Maternal kan ve kord kanı TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırması
6. Maternal kan ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırması
7. Kord kanı ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve gruplar arasında ikili karşılaştırma analizleri

8. Amniyon mayi ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve gruplar arasında ikili karşılaştırma analizleri
9. İkiz gebeliklerin kendi arasında kord kanı, amniyon mayi ve maternal serum TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırması
10. Sezeryan ve NSVY ile doğumlarda kord kanı, amniyon mayi ve maternal serum TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırması

4.BULGULAR

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'na doğum yapmak üzere başvuran, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 93 sağlıklı gebe çalışmaya alınmıştır. Çalışmadaki örnekler, 24.04.2017 tarihinden itibaren 6 ay süresince toplanmıştır. Kord kanı TSH yüksekliği tespit edilen 12 gebe ve amniyon sıvısına kan bulaşı tespit edilen 1 gebe sonradan çalışmadan çıkartılmıştır. Toplam 80 gebenin sonuçları istatistiksel analize alınmıştır. Çalışmaya alınan gebe ve fetusların gruplandırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya alınan gebe ve fetusların sınıflandırılması.

	n	%
Cinsiyet		
Kız	44	45,83
Erkek	52	54,17
Grup		
Grup I: 34-37 Hafta NSVYD	16	16,67
Grup II: 34-37 Hafta C/S	16	16,67
Grup III: ≥37 Hafta NSVYD	16	16,67
Grup IV: ≥37 Hafta C/S	16	16,67
Grup V: ≥34 Hafta İkiz Gebelik C/S (fetus sayısı)	32	33,33
Doğum Şekli		
NSVYD	32	33,33
C/S	64	66,67

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Gönüllülerin yaş ortalaması $28,8 \pm 5,63$ olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanların temel demografik verileri Tablo 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,008$). Grup 2'de (34-37 hafta C/S ile doğum yapan grup) en yüksek yaş ortalaması saptanmıştır. Median gravida ve parite değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (sırasıyla; $p=0,033$; $p=0,009$). Median abortus ve yaşayan çocuk değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya katılanların temel demografik verileri.

	Ortalama $\pm$ SS.	Medyan (Min./Max.)
Yaş	$28,80 \pm 5,63$	29 (18 / 41)
Gravide	$2,44 \pm 1,35$	2 (1 / 7)
Parite	$0,99 \pm 0,91$	1 (0 / 3)
Abortus	$0,41 \pm 0,71$	0 (0 / 3)
Yaşayan	$0,96 \pm 0,89$	1 (0 / 3)
Gebelik Haftası	$37,03 \pm 1,79$	36,57 (34,14 / 41,14)
Doğum kilosu	$2.904,9 \pm 493,58$	2.785 (2.000 / 4.170)
Boy	$47,41 \pm 3,05$	47 (40 / 54)

SS.:Standart Sapma - Min.:Minimum / Max.:Maximum

Tablo 11. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Yaş	Gravide	Parite	Abortus	Yaşayan
	n	Ortalama $\pm$ SS.	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)
34-37 hafta NSVYD	16 =I	$26,25 \pm 4,84$	2 (1 / 5)	0,5 (0 / 3)	0 (0 / 1)	1 (0 / 3)
34-37 hafta C/S	16 =II	$31,94 \pm 4,60$	3 (1 / 7)	2 (0 / 3)	0,5 (0 / 3)	1,5 (0 / 3)
≥ 37 hafta NSVYD	16 =III	$27,00 \pm 6,40$	3 (1 / 5)	1 (0 / 2)	0 (0 / 2)	1 (0 / 2)
≥ 37 hafta C/S	16 =IV	$31,13 \pm 5,70$	2 (1 / 4)	1 (0 / 2)	0 (0 / 1)	1 (0 / 2)
≥ 34 hafta ikiz gebelik C/S	16 =V	$27,69 \pm 4,56$	1,5 (1 / 5)	0 (0 / 2)	0 (0 / 3)	0 (0 / 2)

P Değeri	0,008	0,033	0,009	0,366	0,059
OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) / Post Hoc Test: Fisher's Least Significant Difference (LSD) / Kruskal Wallis H Test(Monte Carlo) - Post Hoc test: Dun's Test / SS.:Standart Sapma - Min.:Minumum - Max.:Maximum - ad.:Anlamli değil					

4.2. Hipotez ve Amaçlara Yönelik Bulgular

4.2.1 Yenidoğan Cinsiyetlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Yenidoğan cinsiyetleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.205). Yenidoğan cinsiyetlerinin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Yenidoğan cinsiyetlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Kız	Erkek
	n	n (%)	n (%)
34-37 hafta NSVYD	16	5 (11,4)	11 (21,2)
34-37 hafta C/S	16	9 (20,5)	7 (13,5)
≥37 hafta NSVYD	16	11 (25,0)	5 (9,6)
≥37 hafta C/S	16	6 (13,6)	10 (19,2)
≥34 hafta İkiz gebelik C/S	32	13 (29,5)	19 (36,5)
P Değeri		0,205	
Pearson Chi-Square Test(Monte Carlo)			

Tablo 13. Tiroid fonksiyon testlerine göre yenidoğanların cinsiyet dağılımı.

	Kız (n=44)	Erkek (n=52)	P Değeri
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
Maternal TSH	1.90 (0.62-5.20)	1.83 (0.65-5.10)	0.769
Maternal Serbest T3	2.30 (1.11-3.16)	2.50 (1.26-3.14)	0.196
Maternal Serbest T4	0.92 (0.63-1.12)	0.93 (0.54-1.11)	0.783
Amniyon mayi TSH	0.06 (0.01-0.66)	0.06 (0.02-0.26)	0.742
Amniyon mayi Serbest T3	0.40 (0.00-1.38)	0.39 (0.00-1.26)	0.813
Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	1.35 (0.72-2.70)	1.37 (0.59-3.04)	0.586
Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	0.98 (0.62-1.16)	0.95 (0.63-1.34)	0.545
	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	
Amniyon mayi Serbest T4	0.43±0.11	0.42±0.11	0.427
Kord kanı TSH (microIU/ml)	4.15±1.00	3.88±1.02	0.402
Mann Whitney U Test (Monte Carlo) - Independent T Test (Bootstrap) / Min.:Minumum - Max.:Maximum - SS.:Standart Sapma			

Tiroid fonksiyon testlerine göre yenidoğanların cinsiyet dağılımı Tablo 13’de (yukarıda) gösterilmiştir. Maternal tiroid fonksiyonları, amniyon mayi ve kord kanında bakılan tiroid fonksiyon testleri ile yenidoğan cinsiyetleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.2.2. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Maternal Yaş ile İlişkisi

Maternal kan ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 değerleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kord kanı TSH ve sT3 değerleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte yalnızca kord kanı sT4 ve maternal yaş arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= 0.162$, $p=0,040$). (Tablo 14).

4.2.3. Kord kanı, amniyon mayi, maternal kan TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Doğum Kilosu ile İlişkisi

Doğum kiloları ile kord kanı, amniyon mayi ve maternal kan TSH, sT4, sT3 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Tiroid fonksiyon testlerinin maternal yaş ve doğum kilosu ile karşılaştırıldığı tablo.

	Maternal Yaş (yıl)		Doğum Kilosu (gr.)	
	r	p	r	p
Maternal TSH	0.074	0.345	-0.087	0.257
Maternal Serbest T4	-0.116	0.139	-0.045	0.560
Maternal Serbest T3	0.026	0.742	0.105	0.170
Amniyon mayi TSH	0.042	0.591	-0.003	0.965
Amniyon mayi Serbest T4	0.117	0.138	-0.036	0.612
Amniyon mayi Serbest T3	0.082	0.307	0.054	0.453
Kord kanı TSH (microIU/ml)	0.132	0.089	0.008	0.909
Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	0.162	0.040	-0.095	0.175
Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	0.056	0.474	-0.056	0.421

Kendall's tau-b Test r : Korelasyon Katsayısı

r : $>0,5$ = yüksek korelasyon, $0,49-0,3$ = orta derecede korelasyon, $0,29-0,1$ = zayıf korelasyon

4.2.4 Kord Kanı ve Amniyon Mayi TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması

Kord kanı ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 karşılaştırması Tablo 15 ve Şekil 5'te gösterilmiştir. Bu karşılaştırmaya göre;

1. Kord kanı ve amniyon mayi TSH konsantrasyonları arasında yalnızca grup III'te (≥ 37 hafta NSVYD yapan grup) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0,517$, $p=0,005$).
2. Kord kanı sT4 değerleri ile amniyon mayi sT4 değerleri arasında totalde istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,228$, $p=0,026$) saptanırken; alt gruplarda aynı korelasyon gösterilememiştir.
3. Kord kanı sT3 değerleri ile amniyon mayi sT3 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

4.2.5. Maternal Serum ve Kord Kanı TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması

Maternal serum ve kord kanı TSH, sT4, sT3 karşılaştırması Tablo 15'te gösterilmiştir. Bu karşılaştırmaya göre;

1. Maternal serum ve kord kanı TSH değerleri arasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
2. Maternal serum sT4 değerleri ile kord kanı sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
3. Maternal serum sT3 değerleri ile kord kanı sT3 değerleri arasında grup III'te (≥ 37 hafta NSVYD yapan grup) anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r: -0,519$, $p=0,039$).

4.2.6. Maternal Serum ve Amniyon Mayi TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması

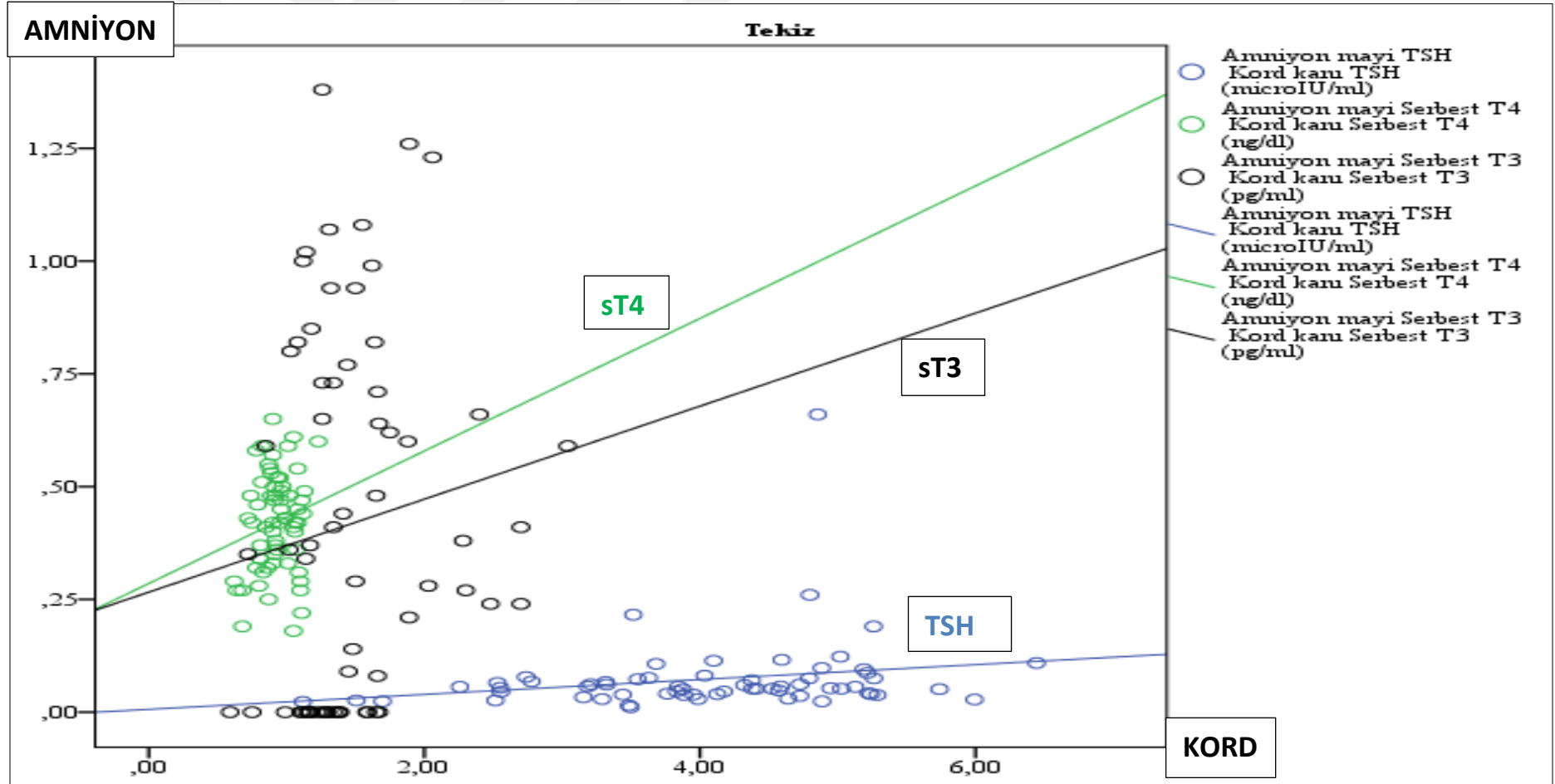
Maternal serum ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 karşılaştırması Tablo 15 ve Şekil 6 'da gösterilmiştir. Bu karşılaştırmaya göre;

1. Maternal serum ve amniyon mayi TSH değerleri arasında yalnızca grup III'te (≥ 37 hafta NSVYD yapan grup) istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,4$, $p=0,031$).
2. Maternal serum ve amniyon mayi sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
3. Maternal serum ve amniyon mayi sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

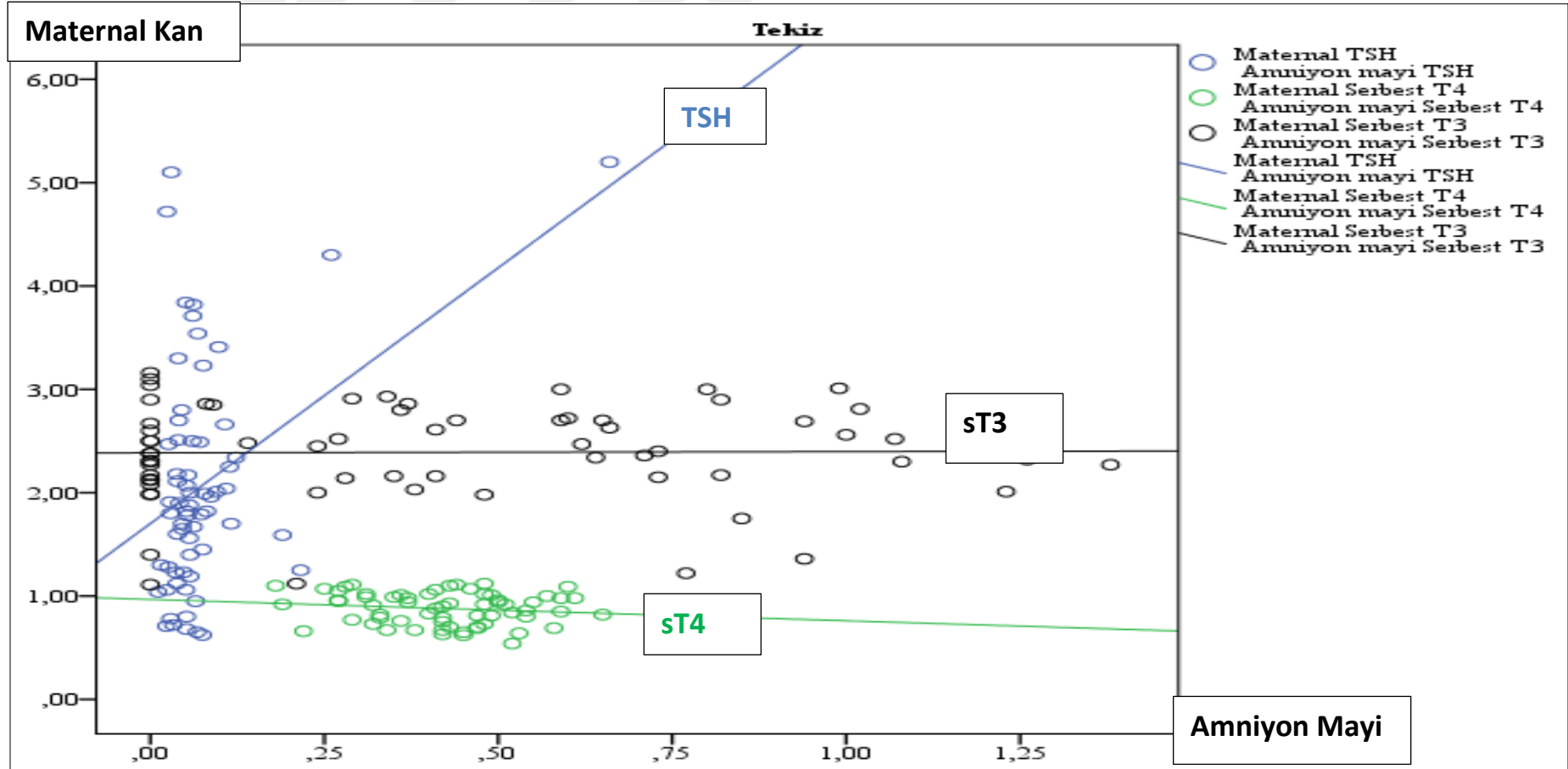
Tablo 15. Maternal kan, amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerlerinin korelasyon analizi.

			34-37 hafta Normal		34-37 hafta		37 hafta üstü		37 hafta üstü		Total	
			Doğum		Sezeryan Doğum		Normal Doğum		Sezeryan Doğum			
			r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Maternal TSH	*	Amniyon mayi TSH	-0,109	0,558	-0,067	0,718	0,400	<u>0,031</u>	0,473	0,065	0,136	0,077
Maternal TSH	*	Kord kanı TSH (microIU/ml)	0,250	0,177	0,223	0,407	0,250	0,177	-0,116	0,670	0,046	0,544
Maternal Serbest T4	*	Amniyon mayi Serbest T4	-0,472	0,065	0,100	0,713	0,160	0,554	0,125	0,646	-0,111	0,154
Maternal Serbest T4	*	Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	-0,365	0,165	-0,010	0,970	-0,005	0,987	0,009	0,964	-0,112	0,150
Maternal Serbest T3	*	Amniyon mayi Serbest T3	-0,028	0,887	0,065	0,741	-0,424	0,102	0,077	0,684	0,017	0,830
Maternal Serbest T3	*	Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	0,052	0,850	0,042	0,822	-0,519	<u>0,039</u>	-0,051	0,786	-0,079	0,303
Amniyon mayi TSH	*	Kord kanı TSH (microIU/ml)	0,076	0,780	-0,017	0,928	0,517	<u>0,005</u>	0,445	0,084	0,123	0,077
Amniyon mayi Serbest T4	*	Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	0,318	0,230	-0,387	0,138	0,415	0,110	-0,216	0,256	0,228	<u>0,026</u>
Amniyon mayi Serbest T3	*	Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	0,332	0,089	0,018	0,925	0,263	0,325	-0,063	0,818	0,064	0,378

Pearson Correlation Test - Kendall's tau-b Test r: Korelasyon Katsayısı; r= >0,5 (yüksek korelasyon), r= 0,49-0,3 (orta derecede korelasyon), r= 0,29-0,1 (zayıf düzeyde korelasyon)



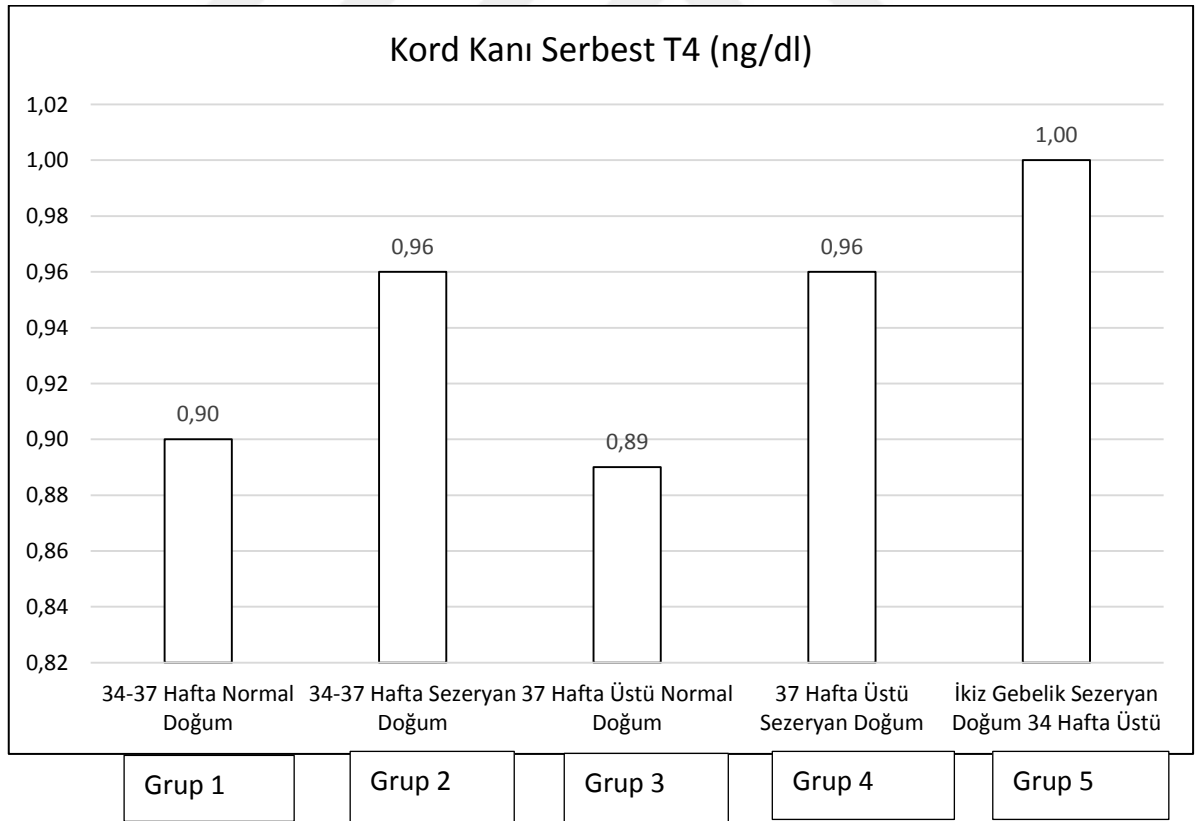
Şekil 5. Tekil gebeliklerde amniyon mayi-kord kanı TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.



Şekil 6. Tekil gebeliklerde maternal kan-amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.

4.2.7. Kord Kanı Ortalama TSH, sT4, sT3 Değerleri ve Gruplar Arasında İkili Karşılaştırma Analizleri

Kord kanı TSH ve sT3 değerleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0.957$, $p=0.124$). Kord kanı sT4 değerlerinin ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Genel $p=0.049$). En yüksek kord kanı sT4 değeri grup V'te (≥ 34 hafta İkiz gebelik C/S), en düşük ortalama değer grup I'de (34-37 hafta NSVYD) saptanmıştır (Grafik 2). Ancak, ikili karşılaştırma analizinde hem NSVYD (I→III) hem C/S ile doğum yapanlarda (II→IV) term ve preterm gruplar arasında, kord kanı TSH, sT4, sT3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kord kanı ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri Tablo 16'da gösterilmiştir.



Şekil 7. Kord kanı ortalama sT4 değerlerinin gruplar arasında dağılımı.

Tablo 16. Kord kanı ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri.

		Kord kanı TSH (microIU/ml)	Kord kanı sT4 (ng/dl)	Kord kanı sT3 (pg/ml)
n		Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.
34-37 hafta NSVYD	16 =I	3,99±1,25	0,90±0,15	1,51±0,60
34-37 hafta C/S	16 =II	4,13±0,73	0,96±0,14	1,54±0,52
≥37 hafta NSVYD	16 =III	3,96±1,32	0,89±0,16	1,63±0,48
≥37 hafta C/S	16 =IV	4,11±1,05	0,96±0,07	1,29±0,24
≥34 hafta ikiz gebelik C/S	32 =V	3,91±0,87	1,00±0,16	1,33±0,27
Genel P Değeri		0,957	0,049	0,124
İkili Karşılaştırmalar	I→II	ad.	0,260	ad.
	I→III	ad.	0,870	ad.
	I→IV	ad.	0,229	ad.
	I→V	ad.	0,018	ad.
	II→III	ad.	0,197	ad.
	II→IV	ad.	0,940	ad.
	II→V	ad.	0,278	ad.
	III→IV	ad.	0,173	ad.
	III→V	ad.	0,011	ad.
	IV→V	ad.	0,318	ad.

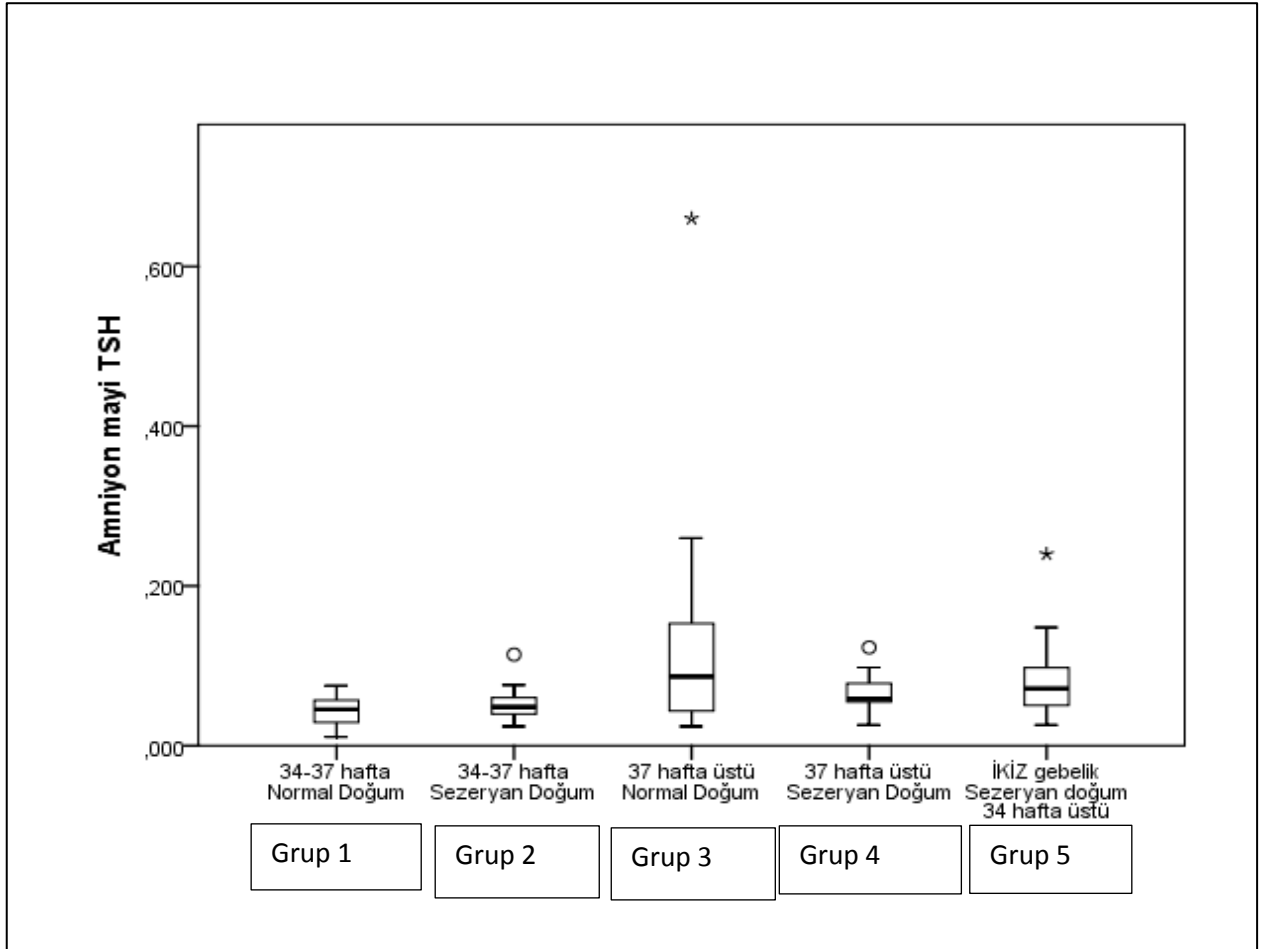
OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) / Post Hoc Test: Fisher's Least Significant Difference (LSD) /

SS.:Standart Sapma - ad.:Anlamlı değil

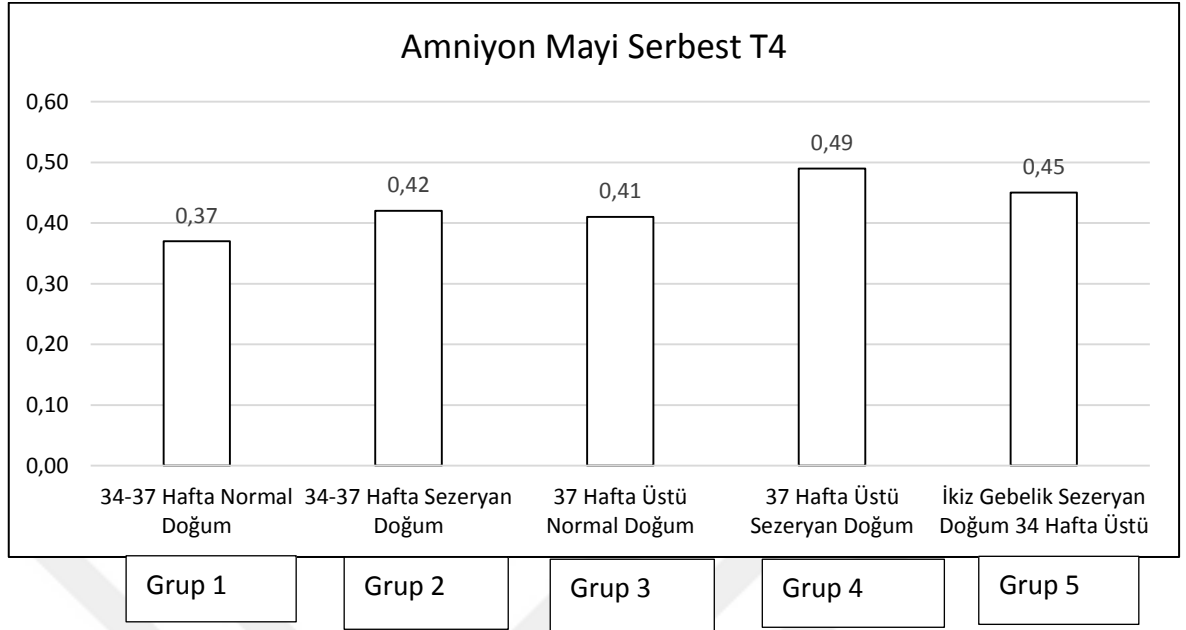
4.2.8. Amniyon Mayi Ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve Gruplar Arasında İkili Karşılaştırma Analizleri

Amniyon mayi TSH ortalama değeri en yüksek grup III'te (≥37 hafta NSVYD yapan grup), en düşük ortalama grup I'de (34-37 hafta NSVYD) saptanmıştır (Grafik 3). İkili karşılaştırma analizinde, amniyon mayi TSH değerleri, NSVYD yapan grupta term ve pretermiler arasında (I→III) anlamlı farklılık (p=0,003) gösterirken, C/S grubunda (II→IV) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Amniyon mayi sT4 ortalama değeri en yüksek grup IV'te (≥37 hafta C/S), en düşük ortalama değer grup I'de (34-37 hafta NSVYD) saptanmıştır (Grafik 4). Hem sezeryan (II→IV, p=0,082) hem NSVYD (I→III, p=0,377) yapanlar için term ve preterm (34-37 hafta) gruplarda, amniyon mayi

sT4 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Amniyon mayi sT3 ortalama değerleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Amniyon mayi ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri Tablo 17’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Amniyon mayi ortalama TSH değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



Şekil 9. Amniyon mayi ortalama sT4 değerlerinin gruplar arasında dağılımı.

Tablo 17. Amniyon mayi ortalama TSH, sT4, sT3 değerleri ve ikili karşılaştırma analizleri.

	n		Amniyon mayi TSH	Amniyon mayi sT4	Amniyon mayi sT3
			Median (Min. / Max.)	Ortalama±SS.	Median (Min. / Max.)
34-37 hafta NSVYD	16	Grup I	0,046 (0,01 / 0,08)	0,37±0,09	0,255 (0,00 / 1,23)
34-37 hafta C/S	16	Grup II	0,049 (0,02 / 0,11)	0,42±0,10	0,150 (0,00 / 0,85)
≥37 hafta NSVYD	16	Grup III	0,087 (0,02 / 0,66)	0,41±0,14	0,365 (0,00 / 1,26)
≥37 hafta C/S	16	Grup IV	0,059 (0,03 / 0,12)	0,49±0,07	0,810 (0,00 / 1,38)
≥34 hafta İkiz gebelik C/S	32	Grup V	0,072 (0,03 / 0,24)	0,45±0,11	0,425 (0,00 / 1,03)
Genel P Değeri			0,002	0,034	0,099
İkili Karşılaştırmalar	I→II		0,499	0,219	ad.
	I→III		0,003	0,377	ad.
	I→IV		0,031	0,004	ad.
	I→V		0,001	0,024	ad.
	II→III		0,020	0,726	ad.
	II→IV		0,140	0,082	ad.
	II→V		0,013	0,387	ad.
	III→IV		0,392	0,038	ad.
	III→V		0,839	0,205	ad.
	IV→V		0,432	0,249	ad.

OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) / Post Hoc Test: Fisher's Least Significant Difference (LSD) / Kruskal Wallis Test(Monte Carlo) - Post Hoc Test : Dunn's Test / Min.:Minmum - Max.:Maximum - SS.:Standart Sapma - ad.:Anlamlı değil

4.2.9. İkiz Gebeliklerin Kendi Arasında Kord Kanı, Amniyon Mayi ve Maternal Serum TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırması

İkiz gebeliklerde, maternal kan, kord kanı ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri karşılaştırılmış ve bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyonel ilişki gösterilememiştir (Tablo 18).

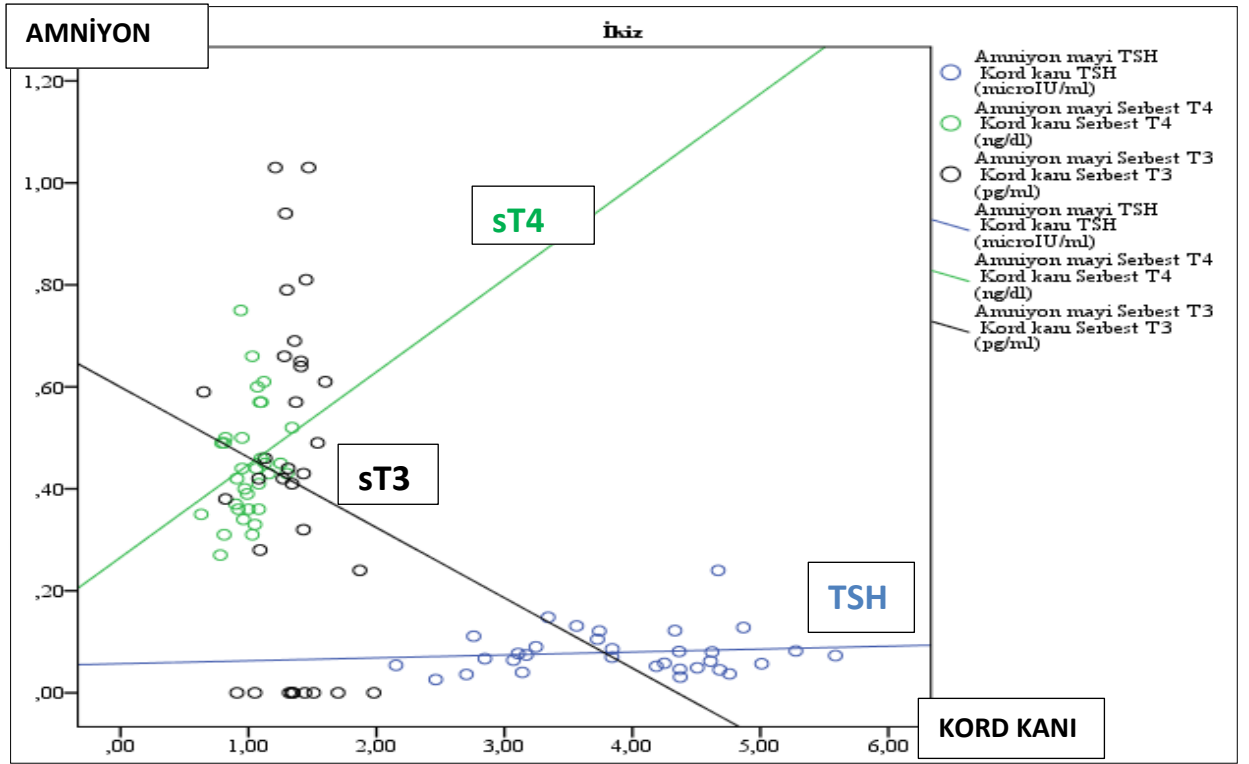
Tablo 18. İkiz gebeliklerin kendi arasında maternal kan, amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerlerinin korelasyon analizi.

İkiz			r	p
Maternal TSH	*	Amniyon mayi TSH	-0,065	0,812
Maternal TSH	*	Kord kanı TSH (microIU/ml)	-0,255	0,341
Maternal Serbest T4	*	Amniyon mayi Serbest T4	-0,319	0,228
Maternal Serbest T4	*	Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	-0,480	0,060
Maternal Serbest T3	*	Amniyon mayi Serbest T3	0,007	0,978
Maternal Serbest T3	*	Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	-0,038	0,888
Amniyon mayi TSH	*	Kord kanı TSH (microIU/ml)	0,062	0,735
Amniyon mayi Serbest T4	*	Kord kanı Serbest T4 (ng/dl)	0,330	0,065
Amniyon mayi Serbest T3	*	Kord kanı Serbest T3 (pg/ml)	-0,061	0,742
Kendall's tau-b Test r: Korelasyon Katsayısı				

İkiz gebelikler ile ilgili korelasyon grafikleri şekil 10 ve 11’de gösterilmiştir.

4.2.10. Sezeryan ve NSVY ile Doğumlarda Kord Kanı, Amniyon Mayi ve Maternal Serum TSH, sT4, sT3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastalar doğum şekline göre ikiye ayrılarak maternal serum, amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerleri ayrıca değerlendirilmiştir. Ortalama TSH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Amniyon mayi sT4 ve kord kanı sT4 düzeyleri C/S grubunda, NSVYD grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,021$ ve $p=0,008$). Doğum şekline göre tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir.

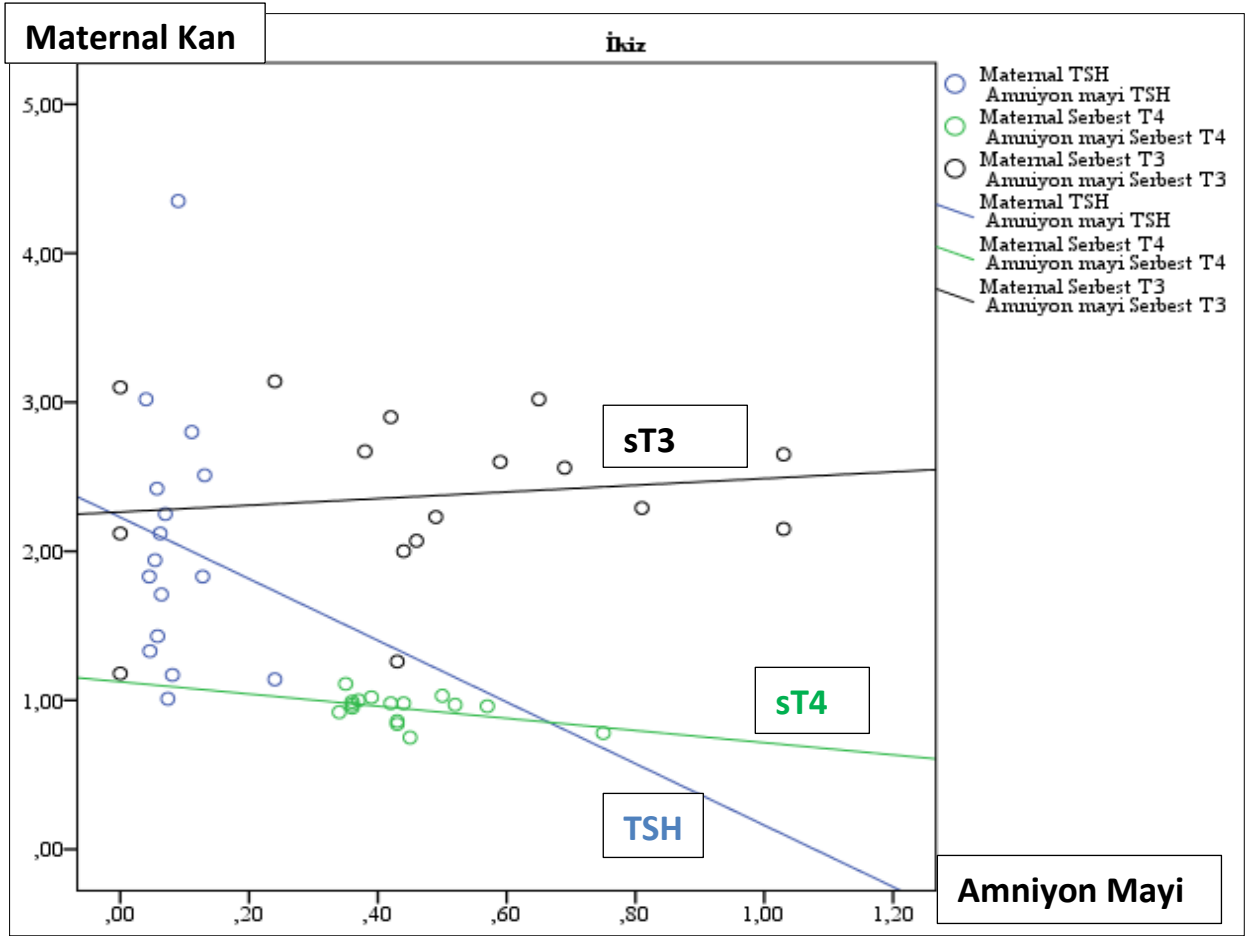


Şekil 10. İkiz gebeliklerde amniyon mayi-kord kanı TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.

Tablo 19. Doğum şekline göre tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

	Doğum Şekli			P değeri
	NSVYD (n=32)	C/S (n=64)	Total (N=96)	
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
Maternal TSH	1,74 (0,62 / 5,20)	1,95 (0,68 / 4,72)	1,86 (0,62 / 5,20)	0,306
Maternal sT4	0,94 (0,65 / 1,11)	0,91 (0,54 / 1,12)	0,93 (0,54 / 1,12)	0,169
Maternal sT3	2,35 (1,11 / 3,16)	2,50 (1,12 / 3,14)	2,43 (1,11 / 3,16)	0,544
Amniyon mayi TSH	0,05 (0,01 / 0,66)	0,06 (0,02 / 0,24)	0,06 (0,01 / 0,66)	0,317
Amniyon mayi sT3	0,32 (0,00 / 1,26)	0,44 (0,00 / 1,38)	0,40 (0,00 / 1,38)	0,240
Kord kanı sT3	1,57 (0,59 / 2,70)	1,34 (0,65 / 3,04)	1,36 (0,59 / 3,04)	0,112
	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	
Amniyon mayi sT4	0,39 ± 0,12	0,45 ± 0,10	0,43 ± 0,11	0,021
Kord kanı TSH	3,98 ± 1,26	4,02 ± 0,88	4,00 ± 1,02	0,822
Kord kanı sT4	0,90 ± 0,15	0,98 ± 0,13	0,95 ± 0,14	0,008

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) - Independent T Test (Bootstrap) / Min.:Minumum - Max.:Maximum - SS.:Standart Sapma



Şekil 11. İkiz gebeliklerde maternal kan-amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik.

5. TARTIŞMA

Beyin ve santral sinir sisteminin gelişimi ve matürasyonu tiroid hormonlarına bağımlılık gösterir. Tiroid hormonlarındaki yetersizlik, farklı derecelerde gelişim ve entelektüel geriliğe yol açar; bazı yenidoğanlarda motor ve/veya kognitif defektler, entelektüel bozukluklar ortaya çıkabilir (104,126). Konjenital hipotiroidizm, yenidoğanlarda gelişim geriliği ve entelektüel sekellerin en sık tedavi edilebilir ve önlenabilir sebebidir (127).

Primer kalıcı konjenital hipotiroidizmin dünya genelindeki sıklığı 1/3000-4000 canlı doğum civarındadır. Konjenital kalıcı hipotiroidizmin en sık sebebi tiroid

disgenezileridir (%80). %5'inden azını ise hipotalamopitüiter hastalıklar oluşturur (128,129). Dishormonogeneze cevap olarak yükselen TSH guatr ile sonuçlanır. Fetal ultrasonografi ile 20-36. haftalar arasında tiroid bezi hakkında bilgi alınabilir (130).

Fetal guatrın prenatal ultrasonografik tanısı ilk olarak Weiner ve arkadaşları tarafından 1980'de rapor edilmiştir (131). Weiner ve arkadaşları maternal Graves hastalığı sebebiyle gebeye verilen yüksek doz propiltiourasile maruz kalan bir fetusta ultrasonografik inceleme yapmışlardır. Maternal hastalığın aşırı tedavisinin sebep olduğu fetal hipotiroidi ile ilişkili fetal guatr, özefagusa bası oluşturarak polihidramnion ile sonuçlanmış ve buna sekonder ortaya çıkan preterm eylem ile gebelik komplike olmuştur. Söz konusu çalışmada, terapötik amaçlı intrauterin T4 enjeksiyonları uygulanması sonrasında, hava yolu obstrüksiyonunun izlenmediği, matür, guatrlı bir fetüs doğurtulmuştur.

1980'den beri, birçok klinisyen tarafından fetal hipotiroidiye bağlı guatrın tedavisinde intrauterin T4 enjeksiyonu kullanılmaktadır (118-120,132). İntraamniyotik tiroksin tedavisi, fetal tiroid hormon düzeyini artırıp TSH düzeyini azaltmayı ve guatr hacminde küçülmeyi amaçlamaktadır. Ancak, uygun tedavinin verilebilmesi için öncelikle fetal guatrın hipotiroidiye bağlı olup olmadığı; diğer bir ifadeyle fetal hipertiroididen ayrımı ortaya konulmalıdır. Ultrasonografik değerlendirme, hipertiroidizm veya hipotiroidizm ayrımını sağlayamaz. Fetal kandaki tiroid hormon düzeyleri ile fetusun tiroid fonksiyonu belirlenmektedir (133,134). Diğer taraftan, amniyon mayiye maternal katkı olabileceğinden, amniyon mayi tiroid hormon konsantrasyonları fetal tiroid hormon statüsünü göstermede yetersiz kalabilir. Çalışmamızda, bu sebeple, maternal kandaki TSH, sT4, sT3 ölçümlerinin, amniyon mayideki ölçümler ile korele olup olmadığı da araştırılmıştır. Amniyon mayiden elde edilen tiroid hormonları, fetal kaynaklı olduğu takdirde, bize fetal tiroid durum hakkında bilgi verebilir.

Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, abortusun indüklendiği 2 gebe, preterm doğum yapan 5 gebe, 21 term gebe, graves tanılı ve metimazol tedavisi alan 3 gebe, hipotiroidizm tanılı levotiroksin tedavisi alan 1 gebe, doğumları sırasında alınan

maternal kan, amniyon mayi ve kord kanı örneklerinde TSH değerleri açısından incelenmiştir (125). Bu çalışmadaki graves hastalarının ikisinde maternal serum, kord kanı ve amniyon mayi TSH değerlerinin saptanamayacak düzeyde olduğu belirtilmiştir. Graves ile ilişkili antikorların transplasental geçişi veya gebelik boyunca hipertiroid kalan gebelerin tiroid hormonlarının transplasental geçişi nedeni ile fetal pitüiter TSH sekresyonu baskılanabileceği için, çalışmamızda, sözü edilen çalışmadan farklı olarak, tiroid disfonksiyonlu gebe ve fetuslar dahil edilmemiştir.

Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında, maternal serum TSH değerleri ile amniyon mayi TSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (125). Yine aynı çalışmada, amniyon mayi TSH değerleri ile kord kanı TSH değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışma neticesinde, amniyon mayi TSH düzeylerinin maternal tiroid fonksiyondan ziyade fetal tiroid fonksiyonu yansıttığı ve fetal tiroid disfonksiyon tespiti için amniyon mayi TSH ölçümlerinden faydalanılabileceği öne sürülmüştür (125). Bu çalışmada, sT3 veya sT4 değerleri ile ilgili olarak amniyon mayi, kord kanı veya maternal kan arasında herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Yukarıdaki çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki sonuçlarda belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda, amniyon mayi ve kord kanı TSH değerleri arasında sadece ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanırken, maternal serum ve amniyon mayi TSH değerleri arasında sadece ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Bu nedenle, Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, çalışmamızda, fetal tiroid fonksiyonun tayininde amniyon mayi TSH değerlerinin faydası gösterilememiştir. Ancak, Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında verilen örneklem genişliği düşünüldüğünde, amniyon mayi TSH değerleri ile ilgili korelasyon durumları, daha geniş seriler ile daha güvenilir şekilde ortaya konulabilir. Yaptığımız çalışma sonucu, bahsedilen çalışma ile uyum göstermemekle birlikte, örneklem sayısının genişletildiği araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda, maternal TSH düzeyleri ile kord kanı TSH değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmada, maternal TSH ve kord kanı TSH düzeyleri arasında korelasyon durumu belirtilmemiştir (125). 616 yenidoğanın dahil edildiği, doğumda fetal tiroid hormon statüsünün fetal gelişim ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde maternal TSH ile kord kanı TSH değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (133). Maternal TSH ile kord kanı TSH değerleri arasında ilişkinin bulunmaması, TSH'nin transplasental geçişinin zayıf olması ile açıklanabilir (133,135).

Yukarıda bahsi geçen çalışmadan (125) farklı olarak, çalışmamızda amniyon mayide sT3 ve sT4 değerleri de araştırılmıştır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre amniyon mayi ve maternal serum sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonel bir ilişki saptanmamıştır. Yine, amniyon mayi ve kord kanı sT3 değerleri arasında anlamlı korelasyonel bir ilişki saptanmamıştır. Maternal serum ve kord kanı sT3 değerleri arasında sadece ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Term gebe grubunda tespit edilen negatif korelasyonun, gebeliğin ilerlemesi ile ortaya çıkan plasental deiyodinaz enzim aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen grupların tümü incelendiğinde, maternal sT4 değerleri ile amniyon mayi sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış; bununla birlikte amniyon mayi sT4 değerleri ile kord kanı sT4 değerleri arasında totalde istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda maternal serum ve amniyon mayi sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunmaması, amniyon mayiye direkt maternal sT4 katkısının olmadığına işaret edebilir. Korelasyon sonuçları, amniyon mayi sT4 ölçümlerinin, maternal fonksiyondan ziyade, fetal fonksiyon ile ilişkisine işaret etse de; amniyon mayi ve kord kanı arasında totalde gösterilen pozitif korelasyonunun zayıf olması ve alt gruplarda aynı korelasyonun gösterilememesi nedeniyle, fetal tiroid fonksiyonun değerlendirmesinde amniyon mayi sT4'ün değeri gösterilememiştir.

Gebeliğin 28. haftasında elde edilen maternal serum sT4 değerleri ile doğumda elde edilen kord kanı sT4 değerleri arasında pozitif korelasyonu gösteren çalışmalar

mevcuttur (68,78,133). Bu durum, sT4'ün transplasental geçişi ile ilişkili olabilir (50). Ancak, bizim çalışmamızda maternal sT4 değerleri ile kord kanı sT4 değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir. Serbest T4'ün plasental geçişinin olduğu bilinmekle birlikte, bu durum, kord kanı sT4 düzeylerine tek etkinin plasental geçiş olmaması ve fetal hipotalamik-hipofiz-tiroid aksın fonksiyonel olması ile açıklanabilir.

Klasik tiroid hormon parametreleri dışında rT3 gibi parametrelerin amniyon mayideki konsantrasyonları da bazı çalışmalarda incelenmiştir. Crandall ve ark. amniyon mayide rT3 düzeylerini ölmüş ve bunun fetal orijinli olduğunu ileri sürmüşlerdir (136). Daha sonra Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amniyon mayideki rT3 hormonunun maternal orijinli olabileceği gösterilmiştir (137). Amniyon mayi rT3 düzeylerinin konjenital hipotiroidi tanısını predikte ettirmedeki yeri tartışmalıdır. Çalışmamızda, rT3 düzeyleri analiz edilmediği için bu konuda karşılaştırma yapılamamıştır.

İkinci trimestere ait 201 amniyon mayi örneęi ve 3. trimestere ait 21 amniyon mayi örneęinde TSH ölümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 2. ve 3. trimesterlerde TSH değerlerinin rölatif olarak sabit düzeyde seyrettiği gösterilmiştir (138). Bizim alışmamızda, 2. ve 3. trimester arasında karşılaştırma yapılmamıştır; ancak, sezeryan doğumlar için amniyon mayi ortalama TSH değerlerinde term ve geç preterm (34-37 hafta)'ler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Dięer taraftan, NSVY ile doğum yapanlarda amniyon mayi ortalama TSH değeri, term ve geç pretermiler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ve term gruptaki amniyon mayi ortalama TSH değeri daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda, term NSVYD grubundaki amniyon mayi TSH değerlerinin, maternal TSH değerleri ile korelasyon gösterdiği hatırlandığında, amniyon mayi TSH düzeylerindeki bu farklılığa, olası maternal TSH veya TRH katkısının yol açabileceği dūřünölmüřtür; hatta belki de, terme kadar farkedilmeyen bu katkı, sūre içerisinde termde belirginleşebilir veya doğum eylemi ile ilişkili olarak artabilir.

Morley ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, amniyon mayi TRH seviyelerinde gestasyonel hafta ile birlikte artış saptanırken, T4 düzeylerinin

değişmediği bildirilmiştir (139). Klein ve arkadaşlarının çalışmasında, amniyon mayi T4 konsantrasyonlarının gebelik haftası ile artarak 25-30. haftalarda pik yaptığı ve daha sonra azaldığı; başlarda düşük seviyelerde izlenen amniyon mayi T3 konsantrasyonlarının ise gebelik boyunca yavaşça artmaya devam ettiği gösterilmiştir (140). Bizim çalışmamızda, amniyon mayi sT4 ve sT3 değerleri ile ilgili olarak, term ve geç preterm (34-37 hafta)'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Amniyon mayi sT4 ve sT3 değerlerinin gebeliğin geç dönemlerinde hafta ile belirgin değişmediği gösterilmiştir.

Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amniyon mayi tiroid hormon değerleri için referans aralıkları ortaya konulmuştur (124). Daha önce fetal pulmoner matürasyon tespiti amacıyla amniyosentez yapılan gebelerin dondurulan amniyon mayi örnekleri çalışılmıştır. Son trimesterde amniyosentez yapılan 132 gebeyi dahil eden çalışmada belirlenen referans aralıkları TSH (mU/liter) için $<0.1-0.5$; Total T4 ($\mu\text{g/dl}$) için $2.3-3.9$; sT4 (ng/dl) için $<0.4-0.7$ olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, serbest T3 düzeyleri değerlendirilmemiştir. Ayrıca, amniyon mayi ölçümleri ile kord kanı arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır. Yine, bu çalışmada ikiz gebelikler dahil edilmemiştir. Yaptığımız çalışmada, amniyon mayi sT3 ve sT4 değerleri ikiz gebelik ile tekiz arasında fark göstermemekle birlikte amniyon mayi TSH değeri ikiz gebeliklerde daha yüksek saptanmıştır; ancak referans aralıkları hesaplanamamıştır. İkiz ve tekiz gebeliklerde amniyon mayi örneklerinden referans aralıklarının saptanması için geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Kord kanı TSH değerlerinin referans aralıklarını belirlemeye yönelik çalışmalar mevcuttur. 123 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada, “95th persentil referans limit” metodu kullanılarak normalin üst ve alt sınırları TSH için (mIU/L) $3.48-27.56$; sT4 için (ng/dL) $0.89-1.53$; sT3 için (pg/mL) $1.19-2.51$ olarak saptanmıştır (141). Kord kanı TSH düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise eşik değerler daha düşük saptanmıştır; <10 mIU/L normal; $10-20$ mIU/L arası sınırdaki ve >20 mIU/L anormal olarak tanımlanmıştır. Yaptığımız çalışmada, fetal tiroid hastalığı şüphesinin dışlanması amacıyla kord kanı TSH değerleri $0.38-9.9$ microIU/mL (mIU/L) aralığının dışında bulunan fetuslar istatistiksel analize alınmamıştır.

Lakshminarayana ve arkadaşlarının 979 yenidoğanı dahil ettiği bir çalışmada doğum sırasında alınan umbilikal kord kanında TSH ölçümleri araştırılmıştır (142). Bu çalışmada, NSVY ile doğan yenidoğanlarda ve vakum veya forseps yardımlı doğan yenidoğanlarda (C/S doğum ile karşılaştırıldığında), term ve preterm doğan yenidoğanlarda (postterm ile karşılaştırıldığında), APGAR skoru düşük olan (<5) yenidoğanlarda ve doğum sonrası resüsitasyon ihtiyacı olan yenidoğanlarda ortalama kord kanı TSH değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan, ortalama kord kanı TSH değerlerini C/S ile doğanlarda, NSVY ile doğan fetüslara göre, daha yüksek saptayan çalışmalar da mevcuttur (143,144). Bu durum, sezeryan ile doğan yenidoğanların vücut ısılarının düşük olması (vajinal yolla doğuma göre) ile açıklanmıştır (144). Yenidoğanın soğuğa maruziyetinin, doğumdan hemen sonra görülen ani TSH artışına (şekil 3) etkisi olabileceği düşünülmektedir (46). Ancak, yine de, bekletilmeden alınan kord kanı için bu etki tartışılabilir.

Bizim çalışmamızda, kord kanı TSH değerleri, doğum şekli açısından farklılık göstermemiştir. Kord kanı TSH değerleri ile doğum şekli arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını belirten yayınlar mevcuttur (145-147). Fuse ve arkadaşlarının 124 sağlıklı yenidoğanı dahil ettikleri çalışmada, C/S veya NSVYD arasında kord kanı TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (145). Bu çalışmada, sT4 veya sT3 düzeyleri doğum şekli açısından karşılaştırılmamıştır. Ramezani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kord kanı T4 ve T3 konsantrasyonları C/S doğumlarda anlamlı yüksek saptanmıştır (144). Çalışmamızda ise kord kanı sT4 ve amniyon mayi ortalama sT4 değerleri C/S doğumlarda yüksek saptanmış, ancak kord kanı ve amniyon mayi sT3 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yine, Fuse ve arkadaşlarının çalışmasında, doğum kilosu veya yenidoğan cinsiyetleri ile kord kanı TSH ve serbest tiroid hormon düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (145). Çalışmamızda, tiroid hormon düzeyleri ile yenidoğan cinsiyetleri veya doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte sadece maternal yaş ve kord kanı sT4 arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0.162$, $p=0,040$). Sunil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kord kanı TSH seviyeleri ile maternal yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (148). Çalışmamızda, kord kanı TSH düzeyleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Intrauterin stresin kord kanı TSH düzeylerini etkileme mekanizmasını inceleyen çalışmalar vardır. İntrauterin stres ve intrauterin asfiksiye cevaben pitüiter hiperreaktivite gelişmesi ve katekolamin salınımı, stres ile ilişkili kord kanı TSH değerinin yükselmesini açıklayabilir (112,149). Kord kanı TSH değerleri üzerinde perinatal faktörlerin etkisini inceleyen 952 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada, fetal distress varlığında yüksek kord kanı TSH düzeyleri saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda, sağlıklı gebe, sağlıklı fetusların seçimi ve fetal distress olguların dışlanması sonucunda düşük APGAR skoru izlenmemiş ve kord kanı TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan, APGAR skoru gibi stres göstergelerinin kord kanı TSH üzerinde etkisi olmadığına işaret eden çalışmalar da literatürde mevcuttur (142,134,150).

Hipotalamik-pitüiter-tiroid aks matürasyonunun gebelik haftası ile arttığı bilinmektedir (45-47) ve terme yaklaşan fetusun TSH düzeylerinde, bu nedenle, artış beklenmektedir. Sunil ve arkadaşlarının çalışmasında, kord kanı TSH düzeyleri, cinsiyetler arasında farklılık göstermezken, gebelik haftasından anlamlı şekilde etkilendiği gösterilmiştir ($p=0.001$) (148). Diğer taraftan, 1.590 yenidoğanın kord kanı TSH düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, gebelik haftası ile birlikte kord kanı TSH seviyelerinde anlamlı düşüş bildirilmiştir (151). Kord kanı TSH düzeylerinin tüm gruplarda benzer bulunduğu çalışmamızda, doğum haftasının kord kanı TSH düzeyleri üzerine etkisi gösterilememiştir. Çalışmamızdaki, fetuslarda sağlıklı olma şartı aranması, sonuçların değerlendirilmesinde bir handikap oluşturmuş olabilir; kord kanı TSH değerlerinde yükseklik tespit edilen ($>9,9$ mIU/L) fetusların çalışmadan çıkartılması, term fetuslardaki geçici TSH yüksekliklerinin de ihmal edilmesine yol açarak preterm-term fetusların TSH sonuçları arasındaki farklılığı ortadan kaldırmış olabilir.

Çoğul gebelik artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (152). İntrauterin gelişme geriliği ve asfiksi sebebiyle mortalite ikiz gebeliklerde daha fazla bulunmuştur (153,154). Monokoryonik ikizlerde ve vücut ağırlığı diskordansının mevcut olduğu gebeliklerde perinatal etkiler daha kötüdür (155,156,157). Chan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 24.910 tekiz ve 543 ikiz yenidoğan kord kanı TSH

düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (158). Doğum şekli açısından eşleştirilen bu yenidoğanlarda genel olarak kord kanı TSH düzeyleri benzer bulunmuştur. Ancak monokoryonik ikizlerde kord kanı TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar kord kanı asidemisinin ikiz ve tekiz gebeliklerde benzer olduğu göstermiştir; ikiz ve tekiz fetuslar tarafından algılanan stresin benzer olduğuna işaret eder (159,160). Bu durum kord kanı TSH değerlerinin benzer olmasını açıklayabilir. Bizim çalışmamızdaki tüm ikiz gebelikler dikoryonik ikiz gebelikler olup ikiz gebelikler ile tekiz gebelikler arasında çalışmamızdaki kord kanı TSH değerleri açısından fark bulunmamıştır. Ancak alt grup analizi, yeterli genişlikte örnek sayısı olmadığı için yapılamamıştır ve geniş kohortları içeren büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Chan ve arkadaşlarının dört yıllık sürede 24.910 tekiz ve 543 ikiz doğumu değerlendirdikleri çalışmalarında ikiz doğumlardaki kord kanı TSH düzeyi ortalaması 5.6 microIU/ml olarak bulunmuştur (158). Aynı çalışmada kord kanı TSH düzeylerinin yüksek riskli ikiz gebeliklerde hafif derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ikiz doğumlardaki kord kanı TSH düzeyi ortalaması 3,91 microIU/ml olup bu çalışmaya göre daha düşük saptanmıştır (161). Çalışmamızda, farklı olarak, ikiz gebelikler kendi içerisinde, maternal kan, kord kanı, amniyon mayi TSH, sT4 ve sT3 değerleri açısından karşılaştırılarak aralarındaki korelasyonel ilişki araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, ikiz gebeliklerin içerisindeki bu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyonel ilişki saptanmamıştır.

Antenatal tedavinin pozitif etkilerinin fetusa yansması bir süreçtir. Term fetuslar için bu zaman dilimi daha kısıtlıdır. Dolayısıyla, antenatal tedaviden asıl fayda gören grup preterm fetuslardır. Bu nedenle, preterm gebeliklerin alt hafta klasifikasyonlarına ayrılarak yürütülecek bir çalışma özellikle önemlidir. Ancak, bizim çalışmamızda IUGR, EMR, preeklampsi, fetal distress, fetal anomali, maternal hastalık gibi durumların dışlanması, özellikle erken preterm haftalarda yeterli örnek sayısının toplanmasında bir handikap oluşturmuştur.

Çalışmamız, tümüyle sağlıklı fetuslar ve sağlıklı gebelerin dahil edildiği ve hem ikiz hem tekiz gebeliklerde ayrı ayrı maternal kan, kord kanı ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeylerinin birbiri ile karşılaştırılarak korelasyonel ilişkilerin ortaya konduğu

ilk çalışmadır. Çalışmamız sonucunda, 34 hafta üstü tekil ve ikiz gebelikler için amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonun gösterilememesi, amniyon mayi TSH, sT4, sT3 ölçümleri ile fetal tiroid fonksiyon tayininin yapılamayacağına işaret etmektedir. Ancak, erken preterm fetusların antenatal tanısının konması öncelikli olarak önemli olduğundan ve çalışmamızda erken preterm fetuslar dahil edilmediğinden, örnek hacminin genişletilerek tekil ve ikiz gebeliklerin alt hafta klasifikasyonlarına ayrıldığı, özellikle erken preterm haftaların dahil edildiği, geniş zamanlı ve çok merkezli yapılacak, amniyon mayi tiroid hormon düzeylerinin değerlendirmesine yönelik kohort çalışmaları ile korelasyonel analizlerin tekrarlanmasına halen ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada merkezimize doğum yapmak üzere başvuran, 18-45 yaş aralığındaki çalışma kriterlerini karşılayan, sağlıklı fetuslara sahip 93 sağlıklı gebeden, doğum gerçekleşirken amniyon mayi, kord kanı ve maternal serum örnekleri alınmıştır. Alınan örneklerin 12 tanesi kord kanı TSH yüksekliği nedeniyle ve 1 tanesi amniyon mayide kan bulaşının izlenmesi nedeniyle çalışmadan çıkartılmıştır. Geri kalan örnekler, analiz edilerek amniyon mayi, kord kanı ve maternal kan TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri arasındaki korelasyonel ilişki araştırılmıştır. Aşağıdaki sonuçlar ortaya konulmuştur:

1. Yenidoğanın cinsiyetleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.205$).
2. Maternal kan TSH, sT4, sT3 değerleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kord kanı TSH ve sT3 değerleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Amniyon mayi TSH, sT4, sT3 değerleri ile maternal yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yalnızca kord kanı sT4 ve maternal yaş arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r= 0.162$, $p=0,040$).

3. Doğum kiloları ile kord kanı, amniyon mayi ve maternal kan TSH, sT4, sT3 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
4. Amniyon mayi ve maternal serum TSH değerleri arasında yalnızca ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttur. Amniyon mayi ve kord kanı TSH konsantrasyonları arasında yalnızca ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur.
5. Amniyon mayi ve maternal serum sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Amniyon mayi ve kord kanı sT4 değerleri arasında totalde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır; ancak alt gruplarda aynı korelasyon gösterilememiştir.
6. Amniyon mayi ve maternal serum sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Amniyon mayi ve kord kanı sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.
7. Maternal serum ve kord kanı TSH değerleri arasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Maternal serum ve kord kanı sT4 değerleri arasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Maternal serum ve kord kanı sT3 değerleri arasında sadece ≥ 37 hafta NSVYD yapan gebe grubunda negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.
8. Amniyon mayi TSH değerleri, NSVYD yapan grupta term ve pretermiler arasında (I→III) anlamlı farklılık ($p=0,003$) göstermiştir. C/S grubunda amniyon mayi TSH değerlerinde (II→IV) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Amniyon mayi TSH ortalama değeri en yüksek ≥ 37 hafta NSVYD grubunda; en düşük, 34-37 hafta NSVYD grubunda saptanmıştır.
9. Hem sezeryan (II→IV, $p=0,082$) hem NSVYD (I→III, $p=0,377$) yapanlar için term ve preterm (34-37 hafta) gruplarda, amniyon mayi sT4 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.
10. Amniyon mayi sT3 ortalama değerleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

11. Kord kanı TSH ve sT3 değerleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0.957$, $p=0.124$). Kord kanı sT4 değerlerinin ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.049$). En yüksek kord kanı sT4 değeri ≥ 34 hafta ikiz gebelik C/S grubunda; en düşük ortalama değer ise 34-37 hafta NSVYD grubunda saptanmıştır.

12. Hem NSVYD (I→III) hem C/S ile doğum yapanlarda (II→IV) term ve preterm gruplar arasında, kord kanı TSH, sT4, sT3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

13. Ortalama TSH değerleri açısından doğum şekline göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Amniyon mayi sT4 ve kord kanı sT4 düzeyleri C/S grubunda, NSVYD grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,021$ ve $p=0,008$).

14. İkiz gebeliklerde, maternal kan, kord kanı ve amniyon mayi TSH, sT4, sT3 düzeyleri karşılaştırılmış ve bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyonel ilişki gösterilememiştir.

7. ÖZET

“DOĞUM YAPMAK ÜZERE BAŞVURAN SAĞLIKLI GEBELERDEN DOĞUM SIRASINDA ALINAN AMNİYON MAYİ VE KORD KANI ÖRNEKLERİNDE TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”

Fetal tiroid hastalıklarının tanı ve yönetiminde gold-standart metot olarak kabul edilen fetal kan örnekleme, pratik ve tekrarlanabilir bir yöntem olmamanın dışında fetal bradikardi, fetal kanama ve fetal ölüm gibi ciddi birtakım riskleri de söz konusudur. Diğer taraftan, tekniği daha basit ve fetal riskleri daha az olan amniyosentezin, fetal fonksiyonu değerlendirmede kordosenteze alternatif bir metot olarak kullanılıp kullanılamayacağı tartışma konusudur.

Bu çalışmada, fetal tiroid fonksiyonu yansıtması açısından amniyon mayiden yapılan ölçümlerin (TSH, sT4, sT3) güvenilirliği konusunda tahmin üretmek amacıyla doğum sırasında alınan kord kanı ve amniyon mayi örnekleri tiroid hormon düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve aralarındaki korelasyon durumu ortaya konulmuştur. Maternal etkinin araştırılması için, ayrıca, gebelerden kan alınarak tiroid hormon düzeyleri çalışılmıştır.

Sağlıklı fetuslara sahip, spontan veya indüklenmiş normal doğum ve sezeryan ile doğum yapmak üzere kliniğimize başvuran 18-45 yaş aralığındaki 80 sağlıklı gebe, çalışmaya dahil edilmiştir. IUGR, EMR, preeklampsi, anti-TPO ve anti-Tg antikor pozitifliği, maternal ya da fetal tiroid hastalığı, ilaç kullanımı, fetal distress ve fetal anomali varlığında gönüllüler çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmadaki gebeler (n=80), doğum sırasındaki gestasyonel haftaları, doğum şekilleri ve tekil/ikizlik durumlarına göre sınıflandırılmıştır. Çalışmadaki gebeler, 34-37 hafta arasında normal doğum yapan tekil gebeler (n=16); 34-37 hafta arasında sezaryen ile doğum yapan tekil gebeler (n=16); ≥ 37 haftada normal doğum yapan tekil gebeler (n=16); ≥ 37 haftada sezaryen ile doğum yapan tekil gebeler (n=16); ≥ 34 haftada sezaryen ile doğum yapan ikiz gebeler (n=16) (fetus sayısı=32) şeklinde toplam 5 gruba ayrılmıştır. Amniyon mayi örnekleri, sezeryan ve normal doğumda amniyotomi sırasında toplanmıştır. Her biri 10 cc'lik steril enjektöre alınan örnekler, laboratuarda TSH, sT4, sT3 düzeyleri açısından analiz edilmiştir.

Çalışmamızda, tiroid hormon düzeyleri ile yenidoğan cinsiyetleri veya doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine, maternal yaş ve maternal tiroid hormonları veya kord kanı TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen gruplar total olarak incelendiğinde, maternal TSH ile kord kanı TSH arasında korelasyon izlenmemiştir. Bu durum, TSH'nin transplasental geçişinin kısıtlı olması ile açıklanabilir. Maternal TSH ile amniyon mayi TSH değerleri arasında ≥ 37 haftalık NSVYD yapan gebelerde pozitif ilişki görülmüştür. Amniyon mayi TSH düzeylerine maternal TSH katkısının olabileceği ve bu katkının terme kadar farkedilmeyip süreç içerisinde termde belirginleşebileceği veya doğum eylemi ile ilişkili olarak artabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, maternal serum ve amniyon mayi sT4 değerleri arasında korelasyonel

ilişki bulunmamıştır. Korelasyon sonuçları, amniyon mayi sT4 düzeyinin maternal tiroid fonksiyondan ziyade fetal fonksiyon ile ilişkisine işaret etse de, amniyon mayi sT4 ve kord kanı sT4 arasında totalde gösterilen pozitif korelasyon alt gruplarda gösterilememiştir. Yine, kord kanı ve amniyon mayi sT3 değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. İkiz gebeliklerin kendi içerisindeki değerlendirmede, kord kanı ve amniyon mayi tiroid hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışma sonucunda, tekil ve ikiz gebelikler için amniyon mayi ve kord kanı tiroid hormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmaması, fetal tiroid fonksiyon tayininde amniyon mayi TSH, sT4, sT3 ölçümlerinin kullanışlı olmadığına işaret eder. Ancak, çalışmamıza erken preterm haftalar dahil edilememiştir. Bu nedenle, örnek hacminin genişletilerek tekil ve ikiz gebeliklerin alt hafta klasifikasyonlarına ayrıldığı, özellikle erken preterm haftaların dahil edildiği, geniş zamanlı ve çok merkezli yapılacak, amniyon mayi tiroid hormon düzeylerinin değerlendirmesine yönelik kohort çalışmaları ile korelasyonel analizlerin tekrarlanmasına halen ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: amniyon mayi, kord kanı, fetal tiroid fonksiyon

8. SUMMARY

“A COMPARISON OF THE THYROID HORMONE LEVELS IN THE AMNIOTIC FLUID AND CORD BLOOD SAMPLES TAKEN FROM HEALTHY PREGNANT WOMEN DURING DELIVERY”

Fetal blood sampling, accepted as the gold standard method for the diagnosis and management of fetal thyroid diseases, is not a practical and reproducible method and may cause serious risks such as fetal bradycardia, fetal hemorrhage, and fetal death. On the other hand, there is a debate about whether amniocentesis, which is simpler and has less fetal risks, can be used as an alternative to cordocentesis to assess fetal function.

The purpose of this study is to determine the reliability of TSH, sT4, sT3 measurements from amniotic fluid if they are reflecting fetal thyroid function. For this purpose, cord blood and amniotic fluid samples taken at birth were compared in terms of thyroid hormone levels and the correlation between them is revealed, in this study. In order to investigate the maternal contribution to amniotic fluid, blood samples were also taken from the pregnant women and thyroid hormone levels are investigated.

The present study includes 80 healthy pregnant women with healthy fetuses who applied to our clinic to have spontaneous or induced normal or cesarean delivery at 18-45 years of age. Volunteers with IUGR, EMR, preeclampsia, anti-TPO and anti-Tg antibody positivity, maternal or fetal thyroid disease, drug use, fetal distress and fetal anomalies are excluded from the study. The pregnancies in this study are classified according to gestational weeks at birth, delivery route and single/twin pregnancy status. The pregnant women are grouped into 5 categories as who had a single pregnancy and performed vaginal delivery at 34-37 weeks (n=16); who had a single pregnancy and performed cesarean delivery at 34-37 weeks (n=16); who had a single pregnancy and performed vaginal delivery at ≥ 37 weeks (n=16); who had a single pregnancy and performed cesarean delivery at ≥ 37 weeks (n=16); who had a twin pregnancy and performed cesarean delivery at ≥ 34 weeks (n=16) (the number of fetus=32). Amniotic fluid samples were taken during the normal and cesarean delivery amniotomy. The samples, each taken to 10 cc sterile injectors, were analyzed in the laboratory for the TSH, sT4, sT3 levels.

In our study, there is no significant relationship between thyroid hormone levels and neonatal sex or birth weight. There is, also, no significant between maternal age and maternal thyroid hormone levels or cord blood TSH levels. When the groups included in the study are analyzed in total, no correlation are seen between the maternal TSH and the cord blood TSH. This can be explained by the limited transplacental migration of the TSH. There is a positive correlation between maternal TSH and amniotic fluid TSH values in pregnancies with ≥ 37 weeks NSVYD. It is considered that there could be a maternal TSH contribution to amniotic fluid; and this contribution could also be in parallel with the gestational age and inconspicuous until term or as a result of the physiological effect of the labor, it could increase. As a result of this study, there is no

correlation between the maternal sT4 and amniotic fluid sT4 levels. Although correlational results point out that the amniotic fluid sT4 level is associated with fetal function rather than the maternal thyroid function, the positive correlation between the cord blood sT4 and amniotic fluid sT4 is shown only in total, not in base groups in the present study. In addition, there is no significant correlation between the cord blood and amniotic fluid sT3 levels. There is, also, no statistically significant positive correlation between cord blood and amniotic fluid thyroid hormone levels in twin pregnancies.

As a result of this study, unable to establish a statistically significant positive correlation between cord blood and amniotic fluid thyroid hormone levels for both twin and singleton pregnancies point out that amniotic fluid TSH, sT4, sT3 measurements are not useful in determination of fetal thyroid function and diagnosis of abnormal thyroid function in fetuses. However, our study didn't include early preterm gestations. Thus, large series which include early preterm gestations are needed to determine the usefulness of amniotic fluid thyroid hormone levels in predicting the thyroid function of early preterm fetuses.

Key Words: amniotic fluid, cord blood, fetal thyroid function

9. KAYNAKLAR

1. Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr.* 1985 Dec;107(6):913–5.
2. P. S. Development and anatomy of the hypothalamicpituitary axis. In: In: Braverman LE, Utiger RD eds, editor. *The thyroid.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2005. p. 8–25.
3. Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001;66:307—356.
4. Larry Jameson LJDG. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Elsevier;

2016.

5. Sprinzl GM, Koebke J, Eckel HE, Wimmers-Klick J, Thumfart WF. Morphology of the human thyroglossal tract: A histologic and macroscopic study in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(12 I):1135–9.
6. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Mol Med Today*. 2000 Jan;6(1):36–42.
7. Brown RS, Shalhoub V, Coulter S, Alex S, Joris I, De Vito W, et al. Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology*. 2000 Jan;141(1):340–5.
8. Van Vliet G. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin Genet*. 2003 Jun;63(6):445–55.
9. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, Rosica A, Mithbaokar P, Maresca M, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov;99(24):15462–7.
10. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):455–62.
11. Espinoza CR, Schmitt TL, Loos U. Thyroid transcription factor 1 and Pax8 synergistically activate the promoter of the human thyroglobulin gene. *J Mol Endocrinol*. 2001 Aug;27(1):59–67.
12. Chisaka O, Capecchi MR. Regionally restricted developmental defects resulting from targeted disruption of the mouse homeobox gene *hox-1.5*. *Nature*. 1991 Apr;350(6318):473–9.
13. Alt B, Elsalini OA, Schrupf P, Haufs N, Lawson ND, Schwabe GC, et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental

- relocalisation. *Development*. 2006 Oct;133(19):3797–804.
14. R. O. The timing and sequence of events in the development of the human endocrine system during the embryonic period proper. *Anat Embryol*. 1983;(166):439–51.
 15. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004 Oct;25(5):722–46.
 16. Wassner AJ, Brown RS. Hypothyroidism in the newborn period. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Oct;20(5):449–54.
 17. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):48–77.
 18. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1199–204.
 19. Rodríguez M, Santisteban P, Acebron A, C Hernandez L, Del Valle M, Jolin T. Expression of thyroglobulin gene in maternal and fetal thyroid rats. *Endocrinology*. 1992;131:415–22.
 20. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1768–77.
 21. Greenberg AH, Czernichow P, Reba RC, Tyson J, Blizzard RM. Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life. Vol. 49, *Journal of Clinical Investigation*. 1970. p. 1790–803.
 22. Guy T-BJ, H. NK, V. FC, Joan B, M. MA. Maturation of the Secretion of Thyroid Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone in the Fetus. *N Engl J Med*

[Internet]. 1991;324(8):532–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199102213240805>

23. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
24. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228–34.
25. Shlomo Melmed. No Title. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. 2016. p. 861–6.
26. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010 Dec;120(12):4220–35.
27. Dumitrescu AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroid hormone metabolism. Vol. 72, *Annales d'endocrinologie*. 2011. p. 95–8.
28. Miller WL. Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placental unit. *Clin Perinatol*. 1998 Dec;25(4):799–817.
29. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(5):164–70.
30. Jansen J, Friesema ECH, Kester MHA, Milici C, Reeser M, Grütters A, et al. Functional Analysis of Monocarboxylate Transporter 8 Mutations Identified in Patients with X-Linked Psychomotor Retardation and Elevated Serum Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2378–81.
31. Jansen J, Friesema ECH, Milici C, Visser TJ. Thyroid hormone transporters in health and disease. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):757–68.

32. Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol*. 2011 Jan;25(1):1–14.
33. Friesema ECH, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* (London, England). 2004 Oct;364(9443):1435–7.
34. Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun;322(1–2):107–13.
35. Di Cosmo C, Liao X-H, Dumitrescu AM, Philp NJ, Weiss RE, Refetoff S. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. *J Clin Invest*. 2010 Sep;120(9):3377–88.
36. Forrest D, Vennstrom B. Functions of thyroid hormone receptors in mice. *Thyroid*. 2000 Jan;10(1):41–52.
37. Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Oct;10(10):582–91.
38. P. Y. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: Braverman LE, Utiger RD E, editor. *The thyroid*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2005. p. 135–50.
39. Katz D, Berrodin TJ, Lazar MA. The unique C-termini of the thyroid hormone receptor variant, c-erbA alpha 2, and thyroid hormone receptor alpha 1 mediate different DNA-binding and heterodimerization properties. *Mol Endocrinol*. 1992 May;6(5):805–14.
40. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):469–77.
41. 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 Jul;85(7):2620–3.

42. Forrest D, Hallböök F, Persson H, Vennström B. Distinct functions for thyroid hormone receptors alpha and beta in brain development indicated by differential expression of receptor genes. Vol. 10, The EMBO Journal. 1991. p. 269–75.
43. Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. Trends Endocrinol Metab. 2003 Mar;14(2):85–90.
44. Katz D, Reginato MJ, Lazar MA. Functional regulation of thyroid hormone receptor variant TR alpha 2 by phosphorylation. Mol Cell Biol. 1995 May;15(5):2341–8.
45. Roti E. Regulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion in the fetus and neonate. J Endocrinol Invest. 1988 Feb;11(2):145–58.
46. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(11):5314–20.
47. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med. 1994 Oct;331(16):1072–8.
48. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid. 2000 Mar;10(3):229–34.
49. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol. 2004 Nov;151 Suppl:U25-37.
50. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med. 1989 Jul;321(1):13–6.
51. Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregon MJ, Escobar Del Rey F. Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term.

- Endocrinology. 1990 May;126(5):2765–7.
52. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3975–87.
 53. Friesema EC, Docter R, Moerings EP, Verrey F, Krenning EP, Hennemann G, et al. Thyroid hormone transport by the heterodimeric human system L amino acid transporter. *Endocrinology.* 2001 Oct;142(10):4339–48.
 54. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. Vol. 116, *Journal of Clinical Investigation.* 2006. p. 2571–9.
 55. Galton VA, Wood ET, St Germain EA, Withrow C-A, Aldrich G, St Germain GM, et al. Thyroid hormone homeostasis and action in the type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development. *Endocrinology.* 2007 Jul;148(7):3080–8.
 56. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):225–48.
 57. Aghajanian P, Xing W, Cheng S, Mohan S. Epiphyseal bone formation occurs via thyroid hormone regulation of chondrocyte to osteoblast transdifferentiation. *Sci Rep.* 2017 Sep;7(1):10432.
 58. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, Kim JY, Kim Y-I, Yoo K-H, et al. Dietary vitamin C intake protects against COPD: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey in 2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2721–8.
 59. DA. F. *Endocrinology of fetal development.* In: *Williams textbook of endocrinology.* In: Kronen. Philadelphia: Philadelphia: Saunders; 2008. p. 755–82.
 60. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FLR, et al. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4097–103.

61. Polk DH FD. Fetal and neonatal thyroid physiology. In: In: Polin RA, Fox WW eds., editor. Fetal and neonatal physiology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1926–33.
62. Pfaffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):43–60.
63. Takagi M, Kamasaki H, Yagi H, Fukuzawa R, Narumi S, Hasegawa T. A novel heterozygous intronic mutation in POU1F1 is associated with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J.* 2017 Feb;64(2):229–34.
64. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: A 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):282–8.
65. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb;50(2):149–55.
66. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Aug;23(4):421–8.
67. Pekonen F, Alfthan H, Stenman UH, Ylikorkala O. Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Apr;66(4):853–6.
68. Glinioer 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 Aug;71(2):276–87.
69. TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2017.

70. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Aug;100(4):504–11.
71. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989 Nov;31(5):565–71.
72. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997 Jun;18(3):404–33.
73. Velasco I, Martin J, Gallego M, Gutierrez-Repiso C, Santiago P, López-Siguero J, et al. Maternal-Fetal Thyroid Function at the Time of Birth and Its Relation with Iodine Intake. *Thyroid*. 2013;23.
74. Lazarus JH. The importance of iodine in public health. *Environ Geochem Health*. 2015 Aug;37(4):605–18.
75. J Larry Jameson LJDG. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Elsevier; 2016.
76. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Vol. 21, *Thyroid*. USA; 2011. p. 1081–125.
77. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med*. 2012;5:227–30.
78. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. Vol. 6, *Journal of Prenatal Medicine*. 2012. p. 64–71.
79. Shi LX, Ma QL, Zhang JX. [Influence of perinatal factors and sampling methods on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels in cord blood]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1994 Dec;29(12):714-716-761.

80. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1283–92.
81. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse Dj SC. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Companies; 2010.
82. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Sep;6(9):526–9.
83. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1):31–41.
84. Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Sep;7(5):697–706; quiz 707.
85. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert M-E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):289–302.
86. Momotani N, Iwama S, Noh JY et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy: mildest thyrotoxic maternal free thyroxine concentrations to avoid fetal hypothyroidism. In: 77th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Phoenix, AZ, 2006. 2006;
87. Pitcher-Wilmott RW, Hindocha P, Wood CB. The placental transfer of IgG subclasses in human pregnancy. Vol. 41, *Clinical and Experimental Immunology*. 1980. p. 303–8.
88. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):337–41.
89. Delshad, H, Azizi F. Thyroid and pregnancy. *J Med Counc Iran.* 2008;(26):392–408.
90. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;25(6):927–43.

91. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004 Jul;351(3):241–9.
92. Vadiveloo T, Mires GJ, Donnan PT, Leese GP. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):466–71.
93. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015 Jul;13(7):387–96.
94. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Feb;119(2 Pt 1):315–20.
95. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Feb;281(2):215–20.
96. Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. [Thyroid dysfunction in pregnant women: clinical dilemmas]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(49):A5163.
97. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002 Jan;12(1):63–8.
98. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Nov;63(5):560–5.
99. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Jan;17(1):35–8.

100. Hirsch D, Levy S, Nadler V, Kopel V, Shainberg B, Toledano Y. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013 Sep;169(3):313–20.
101. E. HJ, E. PG, C. AW, R. WJ, J. KG, June G, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549–55.
102. Glinioer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul;79(1):197–204.
103. Glinioer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Aug;73(2):421–7.
104. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):161–7.
105. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005 Apr;15(4):351–7.
106. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jun;160(6):985–91.
107. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. 2007 Jan;30(1):3–8.
108. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *J Thyroid Res*. 2011;2011:841949.
109. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and

- the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid*. 2001 Nov;11(11):1049–53.
110. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(4):270–4.
 111. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RTJ. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):843–8.
 112. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJ, Felton C V, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol*. 1991 May;77(5):701–6.
 113. Ribault V, Castanet M, Bertrand A-M, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3731–9.
 114. Dumitrescu AM, Liao X-H, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):168–75.
 115. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Apr;33(4):412–20.
 116. Stoppa-Vaucher S, Francoeur D, Grignon A, Alos N, Pohlenz J, Hermanns P, et al. Non-Immune Goiter and Hypothyroidism in a 19-Week Fetus: A Plea for Conservative Treatment. *J Pediatr*. 2010;156(6):1026–9.
 117. Polak M, Van Vliet G. Therapeutic Approach of Fetal Thyroid Disorders. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):1–5.
 118. Abuhamad AZ, Fisher DA, Warsof SL, Slotnick RN, Pyle PG, Wu SY, et al.

- Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Nov;6(5):368–71.
119. Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, Lyonnais C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dysmorphogenetic goiter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Feb;94(2):309–14.
 120. Perelman AH, Johnson RL, Clemons RD, Finberg HJ, Clewell WH, Trujillo L. Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Sep;71(3):618–21.
 121. Polak M, Luton D. Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):161–73.
 122. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid*. 1992;2(3):207–17.
 123. Daffos F. Fetal Blood Sampling. *Annu Rev Med*. 1989;40(1):319–29.
 124. Singh PK, Parvin CA, Gronowski AM. Establishment of reference intervals for markers of fetal thyroid status in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep;88(9):4175–9.
 125. Yoshida K, Sakurada T, Takahashi T, Furuhashi N, Kaise K, Yoshinaga K. Measurement of TSH in human amniotic fluid: diagnosis of fetal thyroid abnormality in utero. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Sep;25(3):313–8.
 126. M. DK, S. RD, A. SD, A. FD. Successful in Utero Treatment of Fetal Goiter and Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1991;324(8):543–6.
 127. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC E, editor. Metabolic and endocrine disorders. In: *Neonatal-Perinatal Medicine*. Elsevier; 2011. p. 1491–620.
 128. Macchia PE, De Felice M, Di Lauro R. Molecular genetics of congenital hypothyroidism. *Curr Opin Genet Dev*. 1999 Jun;9(3):289–94.
 129. Meideros-Neto GA, Stanbury JB E, editor. *Inherited Disorders of the Thyroid System*. Boca Raton: CRC Press; 1994. 1-218 p.

130. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Feb;11(2):118–22.
131. Weiner S, Scharf JI, Bolognese RJ, Librizzi RJ. Antenatal diagnosis and treatment of a fetal goiter. *J Reprod Med.* 1980 Jan;24(1):39–42.
132. Bruner JP, Dellinger EH. Antenatal Diagnosis and Treatment of Fetal Hypothyroidism. *Fetal Diagn Ther.* 1997;12(4):200–4.
133. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):E934–8.
134. Gupta A, Srivastava S, Bhatnagar A. Cord blood thyroid stimulating hormone level--interpretation in light of perinatal factors. *Indian Pediatr.* 2014 Jan;51(1):32–6.
135. Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatr Res.* 1998 May;43(5):621–8.
136. Chopra IJ, Crandall BF. Thyroid hormones and thyrotropin in amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1975 Oct;293(15):740–3.
137. Yoshida K., Suzuki M., Sakurada T., Shinkawa O., Takahashi T., Furuhashi N., et al. Human placental thyroxine inner ring monodeiodinase in complicated pregnancy. *Metabolism.* 1985 June; 34 (6): 535-8.
138. Kourides IA, Heath CV, Ginsberg-Fellner F., Measurement of thyroid-stimulating hormone in human amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Mar;54(3):635-7.
139. Morley JE, Bashore RA, Reed A, Carlson HE, Hershman JM. Thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Jul 1; 134(5): 581-4.
140. Klein AH, Murphy BE, Artal R, Oddie TH, Fisher DA. Amniotic fluid thyroid hormone concentrations during human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1980

Mar;136(5):626–30.

141. Mehari A, Challa F, Gebreyesus G, Alemayehu D, Seifu D. Establishment of reference intervals of thyroid function tests from cord blood of neonates in two selected hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2016 Aug;16:118.
142. Lakshminarayana SG, Sadanandan NP, Mehaboob AK, Gopaliah LR. Effect of maternal and neonatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):317–23.
143. Bird JA, Spencer JA, Mould T, Symonds ME. Endocrine and metabolic adaptation following cesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996; 74: F132-4.
144. Ramezani TF, Aghaee M, Asefzadeh S. The comparison of thyroid function tests in cord blood following cesarean section and vaginal delivery. *Int J Endocrinol Metab* 2003; 1:22-26.
145. Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, et al. Influence of perinatal factors and sampling methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinol. Jpn.* 1991;38(3):297–302.
146. Shi LX, Ma QL, Zhang JX. Influence of perinatal factors and sampling methods on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels in cord blood. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1994; 29: 714-6.
147. Bielawski J, Dzieciuchowicz L, Nowak S, Bielecka W, Jarzab B, Ulfik A. Effect of physiologic and instrumental labor on the hormonal activity of the hypothalamo-hypophyseal-thyroid system. *Ginekol. Pol (obs)* 1988; 59: 470-5.
148. Raj S, Baburaj S, George J, Abraham B, Singh S. Cord blood TSH level variations in newborn - experience from a rural centre in southern india. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(7):18–20.
149. Fukuda S. Correlation between function of the pituitary-thyroid axis and metabolism of catecholamines by the fetus at delivery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Sep;27(3):331–8.

150. Armanian A-M, Hashemipour M, Esnaashari A, Kelishadi R, Farajzadegan Z. Influence of perinatal factors on thyroid stimulating hormone level in cord blood. *Adv Biomed Res.* 2013;2:48.
151. Rashmi, Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Jan;20(1):59–64.
152. ACOG educational bulletin. Special problems of multiple gestation. Number 253, November 1998 (Replaces Number 131, August 1989). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Mar;64(3):323–33.
153. Sherer DM, Divon MY. Fetal growth in multifetal gestation. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Dec;40(4):764–70.
154. Kleinman JC, Fowler MG, Kessel SS. Comparison of infant mortality among twins and singletons: United States 1960 and 1983. *Am J Epidemiol.* 1991 Jan;133(2):133–43.
155. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Oct;104(10):1203–7.
156. Maier RF, Bialobrzeski B, Gross A, Vogel M, Dudenhausen JW, Obladen M. Acute and chronic fetal hypoxia in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol.* 1995 Dec;86(6):973–7.
157. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol.* 2001 Feb;97(2):310–5.
158. Chan LY-S, Chiu PY, Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level in high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jun;108(2):142–5.
159. Chan LY-S, Fok WY, Sahota D, Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level and risk of acidosis at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

2006 Feb;124(2):173–7.

160. Edris F, Oppenheimer L, Yang Q, Wen SW, Fung Kee Fung K, Walker M. Relationship between intertwin delivery interval and metabolic acidosis in the second twin. *Am J Perinatol*. 2006 Nov;23(8):481–5.
161. Chan LY-S, Chiu PY, Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level in twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Jan;82(1):28–31.



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ulya

Soyadı: Üskent

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul– 23.06.1987

Eğitimi:

2012-2017: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / Ankara

2004- 2011: Yeditepe Üniversitesi, İngilizce Hazırlık Programı (1 sene) + Tıp Fakültesi / İstanbul

2001-2004: Kültür Fen Lisesi / İstanbul

1993-2001: Ataköy Mimar Sinan İlk ve Ortaöğretim /İstanbul

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: TJOD (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

Bilimsel Etkinlikler: -

11. ETİK KURUL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D'na doğum yapmak üzere başvuran sağlıklı gebelerden doğum sırasında alınan amniyon mayı ve kord kanı örneklerinde tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. M. Zeki TANER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.02.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	16.02.2017	1	Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 182		Toplantı tarihi: 24.04.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma kapsamında yapılacak tüm girişimlerin Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı olan kişinin yapması kaydı ile araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.					
	GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canan ULUOĞLU				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza

Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Bülent DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ldt.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma