

ISSN: 1300-5251

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 23 | Sayı 2 | Ağustos 2015



Perinatal Tıp Vakfı
Türk Perinatoloji Derneği
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği
Yayın Organıdır

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

**Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır**

Tanım

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği ve Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği'nin bilimsel yayın organı olan Perinatoloji Dergisi, söz konusu kurumların çevrimiçi (*online*) yayımladığı ve hakemli bilimsel yayın organı olan Perinatal Journal'da (e-ISSN: 1305-3124) yer alan makalelerin Türkçe sürümlerinin, eşzamanlı olarak hem basılı (p-ISSN:1300-5251) hem de çevrimiçi (e-ISSN:1305-3132) yayımlandığı bir bilimsel platformdur. Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere 4 ayda bir yayımlanır.

Başlıca özgün klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler, editör ve görüş yazıları ile mektuplar içeren Perinatoloji Dergisi'nin okuyucu kitlesi perinatoloji uzmanları, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, radyologlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, ebeler, ultrasonografi ve diğer ilgili dalların uzmanlarından oluşmaktadır.

Amaç ve Hedef

Perinatoloji Dergisi'nin amaç ve hedefi, perinatoloji ile ilgili konularda disiplinlerarası bir bilimsel tartışma zemini oluşturmak ve içerdiği birikimi uluslararası bilimsel paylaşımına sunmaktır.

Telif Hakları

Perinatoloji Dergisi, bünyesinde yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, basılı ve çevrimiçi sürümlerinde yayınladığı hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve yasal sorumlulukları yazarlarına aittir. Yazılarla birlikte gönderilen resim, şekil, tablo vb. unsurların özgün olması ya da daha önce yayınlanmış iseler derginin hem basılı hem de elektronik sürümünde yayınlanabilmesi için telif hakkı sahibinin yazılı onayının bulunması gerekir.

Perinatoloji Dergisi'nde yayımlanan makalelere ilişkin telif hakları dergiye ait olur. Bu amaçla makale gönderme sırasında sistem tarafından sunulan "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanının" yazarlar tarafından onaylanması gerekir. Dergide yayınlanması uygun görülen yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Yazılar için telif ya da başka adlar altında hiçbir ücret ödenmez ve baskı masrafı alınmaz; ancak ayrı baskı talepleri ücret karşılığında yerine getirilir.

Perinatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve çevrimiçi (*online*) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe

evrensel açık erişimin (*open access*) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtma vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) CC BY-NC-ND 3.0 License (www.creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0) aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yarınevinden izin alınması gereklidir.

Çıkar Çakışması

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konuları yayının gönderilmesi aşamasında belirtilmelidir.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Yayın Künyesi

İmtiyaz Sahibi: Perinatal Tıp Vakfı adına Prof. Dr. Cihat Şen

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Murat Yayla

Yönetim Yeri: Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim
34367 İstanbul

26 Haziran 2004 tarih ve 5187 sayılı Basın Kanunu gereğince yaygın süreli yayın türünde sınıflanan Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı adına Deomed Yayıncılık tarafından yayımlanmaktadır (Telif Hakkı © 2015, Perinatal Tıp Vakfı).

Yayın Koordinatörü: Ilknur Demirel

İngilizce Editörü: Fikret Yeşilyurt

Grafik Tasarım: Tolga Erbay

Baskı ve Cilt: Birmat Matbaacılık, Yüzyıl Mahallesi MASSIT
1. Cad. No: 131 Bağcılar, İstanbul, Tel: (0212) 629 05 59-60
Asit İçermeyen kağıda basılmıştır (Ağustos 2015).

Deomed Yayıncılık

Gür Sok., No: 7B

Kadıköy 34720 İstanbul

Telefon: +90 216 414 83 43 (Pbx) **Faks:** +90 216 414 83 42

e-posta: medya@deomed.com • www.deomed.com

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 23 | Sayı 2 | Ağustos 2015

Editör

Cihat Şen

*İstanbul Üniversitesi,
İstanbul, Türkiye*

Yardımcı Editörler

Murat Yayla

*Acıbadem International Hospital,
İstanbul, Türkiye*

Oluş Api

*Yeditepe Üniversitesi,
İstanbul, Türkiye*

Danışma Kurulu

Abdallah Adra, *Beyrut, Lübnan*
Arif Akşit, *Eskişehir, Türkiye*
Saadet Arsan, *Ankara, Türkiye*
Abdel-Latif Ashmaig, *Hartum, Sudan*
Alev Atış-Aydın, *İstanbul, Türkiye*
Manuel Carrapato, *Porto, Portekiz*
Julene Carvalho, *Londra, İngiltere*
Rabih Chaoui, *Berlin, Almanya*
Frank Chervenak, *New York, NY, ABD*
Bülent Çakmak, *Tokat, Türkiye*
Filiz Çayan, *Mersin, Türkiye*
Ebru Çelik, *Malatya, Türkiye*
Vincenzo D'Addario, *Bari, İtalya*
Nur Danişmend, *İstanbul, Türkiye*
Cansun Demir, *Adana, Türkiye*
Jan Deprest, *Leuven, Belçika*
Ebru Dikensoy, *İstanbul, Türkiye*
Gian Carlo DiRenzo, *Perugia, İtalya*
Tony Duan, *Şanghay, Çin Halk Cumhuriyeti*
Joachim Dudenhausen, *Berlin, Almanya*
Alaa Ebrashy, *Kahire, Mısır*
Elif Gül Yapar Eyi, *Ankara, Türkiye*
Ali Gedikbaşı, *İstanbul, Türkiye*
Ulrich Gembruch, *Bonn, Almanya*
Anne Greenough, *Londra, İngiltere*
Gökhan Göynüner, *İstanbul, Türkiye*
Arif Güngören, *Hatay, Türkiye*
Melih A. Güven, *İstanbul, Türkiye*
Joseph Haddad, *Paris, Fransa*
Davor Jurkovic, *Londra, İngiltere*
Oliver Kagan, *Tübingen, Almanya*
Burçin Kavak, *Elazığ, Türkiye*
İschiro Kawabata, *Osaka, Japonya*
Selahattin Kumru, *Düzce, Türkiye*
Mertihan Kurdoğlu, *Ankara, Türkiye*
Asım Kurjak, *Zagreb, Hırvatistan*
Nilgün Kültürsay, *İzmir, Türkiye*
Malcome Levene, *Leeds, İngiltere*

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

İstatistik Danışmanı

Murat Api, İstanbul, Türkiye

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır



Yazışma Adresi: Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı,
Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim 34367 İstanbul

Tel: (0212) 225 52 15 • **Faks:** (0212) 225 23 22 • **e-posta:** editor@perinataldergi.com
Perinatoloji Dergisi elektronik sürümü (e-ISSN: 1305-3132) www.perinataldergi.com

deomed®



Kapsam

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek yazılar hakem değerlendirmesine alınan aşağıdaki dergi bölümlerinden birine yönelik hazırlanmalıdır:

- Özgün Araştırma
- Olgu Sunumu
- Teknik Not
- Editöre Mektup

Bunların dışında dergide, hakem değerlendirmesi sürecine girmeyen ve Editör Kurulu tarafından düzenlenen ya da çağrılı yazıların yer aldığı bölümler bulunur:

- Editörden
- Görüş
- Derleme
- Rapor
- Klinik Uygulama Kılavuzu
- Bildiri Özetleri
- Duyurular
- Düzeltme

Yazı Değerlendirme Süreci

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yayın organında yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Buna ilişkin yazılı beyan, iletişimden sorumlu yazar aracılığı ile elektronik olarak alınmaktadır (onay metni, IP adresi, tarih ve saat elektronik olarak kaydedilmektedir). Diğer yazarlar ile ilgili sorumluluk, iletişimden sorumlu yazara aittir. Herhangi bir bilimsel toplantıda daha önce sunulmuş çalışmalarda toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir.

Ön incelemeden geçirildikten sonra değerlendirme için kabul edilen yazılar en az iki hakem tarafından incelenir. Dergi Editörleri hakemlerin önerilerini de dikkate alarak makalenin kabul veya reddi konusunda son kararı verir. Yayın kullarlarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazara geri göndermek, biçimce düzenlemek, iletişimden sorumlu yazarın izni ile düzeltmek ya da kısaltmak yetkisine sahiptirler. Gerekli görüldüğünde istatistik değerlendirme amacıyla yazıyı derginin İstatistik Danışmanına gönderebilirler. Dergi Editörlerinin bir makaleyi, yazar tarafından yerine getirilen düzeltmelerin sonrasında da reddetme hakkı vardır. Bunun yanı sıra yazarlardan gönderdikleri makale ile ilgili ek veri, bilgi ve belge istenebilir; yazar(lar) gereğinde bu editöryal talepleri karşılamak zorundadır.

Etik ile İlgili Konular

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Onam Formu alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kuruldan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunumlarında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaların, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasına ilişkin ilgili kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Yazarlar ayrıca, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanları

nı açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konuları yayının gönderilmesi aşamasında belirtilmelidir.

Perinatoloji Dergisi, yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesinin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı birlik ve inisiyatiflerin, dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır. Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Yazıların Hazırlanması

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek Türkçe yazı metinlerinin Türk Dil Kurumu'nun yazım kılavuzuna uygun olması ve dilimize yerleşmiş yabancı terimlerin kendi yazım kurallarımıza göre kullanılması gerekir. Değerlendirmeye gönderilecek yazıların hazırlanmasında aşağıda belirtilen kurallar dışında, biyomedikal alanda yaygın kullanılan, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) önerdiği ortak kurallar (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) temel alınmalıdır (www.icmje.org).

Yazarların makalelerini hazırlarken çalışma tasarımlarının olabildiğince, randomize kontrollü çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal doğrulama çalışmaları için STARD ve sistematik derleme ya da meta analizler için PRISMA kılavuzlarına uygun bir şekilde sunulmuş olması arzu edilmektedir.

Yazarlık ve Yazıların Uzunluğu

Yazar(lar) "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmalı ve bu durumu "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanı"nda beyan etmelidirler. Bu ön koşulu yerine getiremeyenler yazar olarak çalışmada yer almamalıdır.

Özgün araştırma yazıları klinik ve deneysel çalışmalara dayanan yazılardır. En fazla 6 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 4000 sözcüğü (16 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Olgu sunumları ilginç olguların ve tedavi şekillerinin sunumlarıdır. En fazla 5 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Görüş yazıları davetli yazarlar tarafından hazırlanır. Tartışılan bir konu üzerinde en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen ve yazarın o konudaki yorumuna ağırlık veren yazılardır.

Derleme yazılar ancak dergi tarafından davet edilen yazarlar tarafından yapılır; 4000 ile 5000 sözcük (20 sayfa) içeren, belirli bir konuyu son gelişmeler ışığında ele alan ve literatür sonuçlarını sunan yazılardır.

Teknik not sınıfı yazılar yeni geliştirilen bir tanı ya da tedavi yöntemini kısaca tanıtmayı amaçlayan, en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen yazılardır.

Editöre mektup, dergide çıkan yazılara yönelik hazırlanan yazılardan oluşur; 500 sözcüğü (2 sayfa) ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Yazıların Bölümleri

Yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır: Başlık, özet, temel metin, kaynaklar ve ekler (tablo, şekil, çizim, resim, video, hasta formları ya da anket görselleri vb.)

Başlık

Makalenin başlığı dikkatle seçilmeli ve makale içeriğini en iyi şekilde yansıtmalıdır. Standart dışı kısaltma kullanılmaktan olabildiğince kaçınılmalıdır.

Özet

Özetler kısaltma ve kaynak içermemeli, aşağıda belirtilen kurgu ve sırada hazırlanmalıdır.

— **Özgün araştırma** yazılarında en fazla 250 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 4 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Yön-

tem, Bulgular, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Olgu sunumlarında** en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Olgu, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Derleme** yazılarında en fazla 300 sözcükten oluşmalı ve yapılandırılmamış bir paragraf şeklinde sunulmalıdır. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Teknik not** yazılarında en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Teknik, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

Temel Metin

Temel metnin bölümlenmesi yazı tipine göre değişmektedir.

— **Özgün araştırma yazıları** Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Gereğinde her bir başlığın altına alt başlıklar açılabilir. Bu tip alt başlıkların, yazının her bölümünde homojen ve kategorisinin anlaşılabilir biçimde olmasına özen gösterilmelidir.

Giriş bölümü araştırmaya esas teşkil eden konu ana hatları ile ele alınmalı ve araştırmanın amacı belirtilmelidir.

Yöntem bölümü araştırmada kullanılan gereçler, çalışma tasarımı, klinik ve laboratuvar testler, istatistik yöntemler tanımlanmalı, etik kurallara uygunluk belirtilmelidir.

Bulgular bölümünde araştırmada saptanan belirgin bulgular ele alınmalı, diğer bulgular ise ilgili tablo ve şekillerde gösterilmelidir.

Tartışma bölümünde araştırmada elde edilen sonuçlar güncel literatür bilgileri ışığında ayrıntılı olarak ele alınmalı, gereksiz ve geleceğe dönük yorumlardan ve tekrarlardan kaçınılmalıdır.

Sonuç bölümünde araştırmada elde edilen sonuç kısa, açık ve çalışmanın amacı ile uyumlu bir şekilde belirtilmeli ve bunun klinik uygulamadaki yeri vurgulanmalıdır.

— **Olgu sunumları** Giriş, Olgu(lar) ve Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan olgunun öyküsü detaylı verilmeli, laboratuvar testlerinin sonuçları olabildiğince tablo olarak sunulmalıdır.

— **Derlemeler** Giriş başlığını takiben, konunun özelliğine bağlı olarak yazar(lar) tarafından bölümlendirilmelidir. Alt başlık kategorileri anlaşılır olmalıdır. Derlemelerin geniş literatür değerlendirmesine dayanması ve olabildiğince yazar(lar)ın kendi deneyimlerinin bulunduğu bir bakış açısına sahip olması beklenir.

— **Teknik not** tipi yazılar Giriş, Teknik, Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan teknik ilgili başlık altında ayrıntılı verilmeli, olabildiğince çizim ya da şekillerle desteklenmelidir.

— **Editöre mektuplar** başlandırılmaksızın hazırlanmış düz metin şeklinde olmalıdır. Metin içinde atıf yapılabilir.

Kaynaklar

Yalnızca konu ile doğrudan ilgili, olabildiğince güncel ve yeterli sayıda kaynağın kullanılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar, tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve sıra sayıları metinde uygun yerlerde köşeli parantez içinde belirtilmelidir. Tüm kaynaklara metin içinde sıra sayısına uygun gönderme (atıf) yapılmış olduğu dikkatle kontrol edilmelidir.

Yayımlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Yayımlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir. Sadece elektronik ortamda yayımlanan dergilerdeki yazılar ile henüz basılı sayı ve sayfa numarası almaksızın çevrimiçi erken baskı olarak yayımlanmış yazıların kaynak künyelerinde dergi adını takiben DOI (*digital object identifier*) kodları mutlaka belirtilmelidir.

Dergim ilk olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önermektedir. Kaynak künyelerinde dergi adları Index Medicus'ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalı; burada dizinlenmeyen dergilerin adları açık olarak yazılmalı-

dir. Yazar sayısı altı veya daha az olduğunda tüm yazarlar verilmeli, tersi durumda ilk altı yazardan sonra "et al." eklenmelidir.

Kaynakların doğru yazımının kontrolü amacıyla, Editör Kurulu tarafından yazı değerlendirilmesinin her bir aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayımlanması bekletilir.

Kaynak künyeleri aşağıda örneklediği gibi yazılmalıdır:

— **Sürelili yayın örneği:** Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012;36:130–8.

— **Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:** Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leucocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS ONE* 2011;6:e16806. doi:10.1371/journal.pone.0011846

— **Tek yazarlı kitap örneği:** Jones KL. *Practical perinatology*. New York: Springer; 1990. p. 112–9.

— **Kitap bölümü örneği:** Sibai BM, Frangieh AY. Eclampsia. In: Gleicher N, editors. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. 3rd ed. New York: Appleton&Lange; 1998. p. 1022–7.

Şekil ve Tablolar

Yazı içinde kullanılan tüm fotoğraf, grafik, çizim vb. tüm görsel unsurlar metin içinde "Şekil" olarak adlandırılır. Kullanılan tüm şekiller metin içinde gösterilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir bölüm halinde metne eklenmelidir. Şekiller 'jpeg' sıkıştırma tekniği ile ve her bir şekil ayrı bir dosyaya kaydedilerek hazırlanmalıdır. Şekiller en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır. Resim ve çizimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir. Hastanın kimliğinin anlaşılacağı resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli, aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Histolojik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar her biri ayrı sayfa olarak, üstünde başlığı olacak şekilde yazının sonuna eklenebilir veya bütünlüklü dosya olarak gönderilebilir. Bütünlüklü dosya olarak gönderilen tabloların üst yazıları metne ayrı bir sayfa şeklinde eklenmelidir. Metne eklenmiş olarak gönderilen tabloların başlıkları anlaşılır şekilde ve tablonun üzerine yazılmalıdır.

Yazı Gönderimi

Değerlendirme sürecinin hızlı yürütülmesi amacıyla Perinatoloji Dergisi, yazarların çevrimiçi (*online*) yazı gönderdikleri web tabanlı bir makale gönderim ve izleme sistemi kullanmaktadır. Çevrimiçi yazı gönderim sisteminin işleyişi için www.perinatallergi.com adresini ziyaret ediniz.

Yazı Kontrol Listesi

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

1. Yazının uzunluğu (araştırma yazılarında en fazla 4000 sözcük)
2. Yazar sayısı (araştırma yazılarında en fazla 6 yazar)
3. Başlık (standart dışı kısaltma kullanılmamalı)
4. Özetler (araştırma yazılarında en fazla 250 sözcük)
5. Anahtar sözcükler (araştırma yazılarında en fazla 5 adet)
6. Temel metin (başlıklar)
7. Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
8. Şekil, tablo, video, hasta formları, anket vb. ekler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
9. Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanı
10. Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)



Klinik Araştırma

- Vitamin B12 düzeyinin fetal doğum ağırlığı üzerine etkisi** **73**
The effect of vitamin B12 level on fetal birth weight
Özge Öztürk, Levent Keskin, Emre Erdem Taş, Nilüfer Akgün, Filiz Avşar
- Maternal ilk trimester tiroid stimulan hormon düzeylerinin miadında doğan fetüslerin doğum ağırlıklarına etkisi** **79**
Effects of maternal first trimester thyroid stimulant hormone levels on birth weights of fetuses born at term
Murat Bakacak, Salih Serin, Fazıl Avcı, Önder Ercan, Bülent Köstü, Deniz Arıkan, Gürkan Kıran
- Total plasenta previa olgularında erkek fetüs hakimiyeti** **84**
Male fetus domination in total placenta previa cases
Bülent Köstü, Önder Ercan, Alev Özer, Murat Bakacak, Fazıl Avcı
- İkiz gebelikte ultrason fetal ağırlık tahmini** **89**
Ultrasound fetal weight estimation in twin pregnancy
Kaouther Dimassi, Aymen Hammemi, Abir Karoui, Amel Triki, Mohamed Faouzi Gara
- Gebelerde tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı** **96**
The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women
Esra Güzel, Derya Sivri Aydın, Behiye Pınar Çilesiz Göksedef, Ahmet Birtan Boran

Olgu Sunumu

- Monokoryonik ikiz gebelikte velamentöz kord insersiyonu ve doğum ağırlığı diskordansı: Olgu sunumu** **101**
Velamentous cord insertion and birth weight discordance in monochorionic twin pregnancy: a case report
Emine Aydın, Mert Turğal, Özgür Özyüncü
- Beklenmedik bir geçici fetal asit nedeni: Fetal over kisti rüptürü** **105**
An unexpected temporary fetal acid reason: rupture of fetal ovarian cyst
Sefa Kelekçi, Emre Ekmekçi, Sevil Kurtulmuş, Savaş Demirpençe
- Eklampsi sonrası gelişen posterior reversibl ensefalopati sendromu: Olgu sunumu** **109**
Posterior reversible encephalopathy syndrome developing after eclampsia: a case report
Oğuz Arslan, Yasemin Çekmez, Fatih Şanlıkan, Serkan Akış, Ahmet Göçmen
- Mozaik trizomi 8: Ultrasonografiyi tamamlayıcı olarak fetal MRG ile tanısıl yaklaşım** **113**
Mosaic trisomy 8: diagnostic approach with fetal MRI as a complement to ultrasonography
Ümit Aksoy Özcan, Sıla Ulus, Yasemin Alanay, Alp Dinçer, Murat Yayla

Rapor

- Perinatal Tiroid Çalıştay Raporu – 2015** **116**
Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015
Oluş Api, Cihat Şen, Murat Yayla, Mertihan Kurdoğlu, Elif Gül Yapar Eyi, Mekin Sezik, Gökhan Göynüner, Özlem Moraloğlu Tekin



Vitamin B12 düzeyinin fetal doğum ağırlığı üzerine etkisi

Özge Öztürk, Levent Keskin, Emre Erdem Taş, Nilüfer Akgün, Filiz Aşşar

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Vitamin B12, lipid, protein, karbonhidrat metabolizması, eritropoez, DNA ve RNA sentezi ve homosistein metabolizması için gerekli olan bir ko-enzimdir. Bu çalışmada gebelerde serum vitamin B12 düzeyinin doğum ağırlığı üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu kesitsel, klinik çalışmaya kliniğimizin gebe polikliniğine 28-32. gebelik haftaları arasında gebelik takibi için başvuran toplam 463 olgu dâhil edildi. Vejeteryan, vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek sistemik hastalık veya nöral tüp defektli bebek doğurma öyküsü olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Olgulardan venöz kan örnekleme yapılarak biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter cihazı ile vitamin B12 düzeyi belirlendi. Vitamin B12 düzeyinin normal sınırları 145-912 pg/ml olarak kabul edildi. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 16.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testler kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 219±202 pg/ml olup, 169 vakada (%36.5) vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Doğum ağırlıkları incelendiğinde vitamin B12 düzeyi düşük olan olgularda ortalama ağırlık 3298±482 gram iken vitamin B12 düzeyi normal olanlarda 3316±434 gram olarak bulundu (p=0.288). Doğum ağırlıkları doğum haftalarına göre düzenlenmiş persentillere ayrıldığında 39 olgunun (%9.8) 10 persentilin altında, 333 olgunun (%83.2) 10-90 persentil arasında, 28 olgunun (%7) ise 90 persentilin üzerinde olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre vitamin B12 düzeyinin doğum ağırlığı ve doğum haftası üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, vitamin B12 eksikliği, doğum ağırlığı.

Abstract: The effect of vitamin B12 level on fetal birth weight

Objective: Vitamin B12 is a co-enzyme necessary for lipid, protein, carbohydrate metabolism, erythropoiesis, DNA and RNA synthesis and homocysteine metabolism. In this study, we aimed to investigate the effect of serum vitamin B12 level on birth weight in pregnant women.

Methods: This cross-sectional clinical study included a total of 463 cases who referred to our clinic for the gestational follow-up between 28 and 32 weeks of gestation. Pregnant women who were vegetarian or had systemic disease which may cause vitamin B12 deficiency or those with the history of delivering baby with neural tube defect were excluded from the study. The cases underwent venous blood sampling and their vitamin B12 levels were determined in biochemistry laboratory by Beckman Coulter device. Normal ranges of vitamin B12 levels were considered to be between 145 and 912 pg/ml. Statistical analysis of the data obtained from the study was carried out by SPSS version 16.0. Conformity of the data to normal distribution was evaluated by Shapiro-Wilk test. The data showing normal distribution were analyzed by using parametric tests.

Results: Mean vitamin B12 levels of the cases was 219±202 pg/ml and 169 cases (36.5%) had vitamin B12 deficiency. In terms of birth weights, mean weight was 3298±482 g in cases with low vitamin B12 levels while it was 3316±434 g in the cases with normal levels of vitamin B12 (p=0.288). When birth weights were distributed into the percentiles according to the weeks of gestation, it was seen that 39 cases (9.8%) were below 10th percentile, 333 cases (83.2%) were between 10th and 90th percentile, and 28 cases (7%) were above 90th percentile. According to these results, there was no significant difference between two groups in terms of birth weights.

Conclusion: According to the results of our study, there is statistically no significant effect of vitamin B12 level on birth weight and week of gestation.

Keywords: Gestation, vitamin B12 deficiency, birth weight.

Yazışma adresi: Dr. Özge Öztürk, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara. e-posta: serdarzt78@gmail.com

Geliş tarihi: Ocak 28, 2015; **Kabul tarihi:** Mart 24, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Öztürk Ö, Keskin L, Taş EE, Akgün N, Aşşar F. The effect of vitamin B12 level on fetal birth weight. Perinatal Journal 2015;23(2):73-78.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232003
doi:10.2399/prn.15.0232003
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Vitamin B12, lipid, protein, karbonhidrat ve homosistein metabolizmaları, eritropoez, DNA ve RNA sentezleri için gerekli olan bir ko-enzimdir (1). Gebelik sırasında hücre bölünmesi için önemli rol oynayan vitamin B12, karaciğerde sentezlenir ve ekstrensek faktör olarak isimlendirilir. Tüm hücrelerde etki göstermekle beraber kemik iliği, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sisteminde işlevsel olarak daha ön plandadır. Kemik iliğinde DNA sentezi için kofaktör olarak görev alır. Vitamin B12 eksikliğinde yetersiz DNA sentezine bağlı olarak eritroblastlar bölünemez, megaloblast olarak kana verilir ve megaloblastik anemi meydana gelir.^[1,2]

Vitamin B12, homosisteinden metiyonin sentezlenmesini katalize eden reaksiyonlarda görev alır. Bu bakımdan B vitaminleri, fetal büyüme beslenme ve gelişmede önemli bir role sahiptir.^[3-5] Metiyonin, homosistein ve sistein metabolizmasında ortaya çıkabilecek anormallikler; plasental disfonksiyon ve preeklampsi gibi kötü obstetrik sonuçlara neden olurlar.^[6-8]

Gebelikte vitamin B12 ve vitamin B12 bağlayıcı protein metabolizmasında meydana gelen fizyolojik değişimlerle ilgili fazla veri olmamasına karşın, bazı çalışmalara göre gebelikte üçüncü trimesterde %35 oranında biyokimyasal vitamin B12 eksikliği görüldüğü bildirilmiştir.^[9]

Bu çalışma, vitamin B12 eksikliğinde fetal doğum ağırlığında görülebilecek değişiklikleri değerlendirmek üzere yapılmıştır.

Yöntem

Bu çalışmaya 1 Mayıs 2009 – 31 Eylül 2009 tarihleri arasında, bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunun kadın hastalıkları ve doğum kliniği antenatal ünitesine 28–32. gebelik haftaları arasında gebelik takipleri için başvuran 463 olgu dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve her hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

Her vakanın yaş, gebelik, doğum ve düşük sayıları, eşlik eden kronik hastalık varlığı, ilaç veya sigara kullanım öyküsü, son adet tarihi (SAT)'a göre gebelik haftaları sorgulandı. Vejetaryenlik, vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek sekonder bir hastalık (talasemi taşıyıcılığı, malabsorpsiyon sendromları, böbrek hastalıkları gibi) ve nöral tüp defekti olan bebek doğurma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sabah açken alınan periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlarında biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter cihazı ile vitamin B12 düzeyleri çalışıldı (Beckman Coulter Inc., Pasadena, CA, ABD). Vitamin B12 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla cihazın orijinal kiti kullanıldı (Vitamin B12 access assay, Beckman Coulter Inc., Pasadena, CA, ABD). Vitamin B12 düzeyleri için normal sınır değerler 145–912 pg/ml olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 463 olgudan 400'ü hastanemizde doğumunu yaptı. Bu 400 olgunun doğum haftası ve şekli, yenidoğan vücut ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, gebelik takipleri sırasında görülen gebelik komplikasyonları, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), plasenta dekolmanı, preterm doğum, preterm prematüre membran rüptürü (PPROM), haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) saptanıp saptanmadığı kaydedildi.

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlıklarının sınıflandırılması Hadlock tarafından tanımlanan matürite ve intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.^[10] Buna göre gebelik yaşına göre 10. percentilin altında ağırlığı olan canlı doğan bebek gestasyonel yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına göre 10–90. percentiller arasında ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre normal (AGA) ve 90. percentilin üzerinde ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre büyük (LGA) olarak kabul edildi.^[10]

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences versiyon 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programı ile verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile, normal dağılım gösteren veriler parametrik testler kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel analizler, süreklilik gösteren verilerde ortalama değerler Student T testiyle, kategorik değişkenlerde ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Vitamin B12 değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 463 olgunun ortalama olarak yaşı 26.1±5.1 (aralık: 17–40), gebelik sayısı 1.92±1.10 (ara-

lık: 1–7), doğum sayısı 1.26 ± 0.70 (aralık: 0–6) ve düşük sayısı 1.31 ± 0.67 (aralık: 1–4) idi.

Olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 219 ± 202 pg/ml (aralık: 44–1516) idi. Olguların 169’unda (%36.5) vitamin B12 değeri 145 pg/ml’den düşük olup vitamin B12 eksikliği mevcuttu.

Olguların 23’ü (%5.0) demir içeren multivitamin dışında başka bir ilaç kullanmazken, 129 tanesi (%27.9) hem multivitamin hem antianemik preparat kullanıyordu. Sadece antianemik kullanan olgu sayısı 252 idi (%54.4). Olgulardan 59’u (%12.7) ise herhangi bir preparat kullanıyordu.

Multivitamin kullanan 152 olgunun 129’unda (%84.9) B12 vitamin düzeyi normal iken, multivitamin kullanmayan 311 olgunun 165’inde (%53.1) vitamin B12 düzeyleri normal idi. Vitamin B12 düzeyi, multivitamin kullanmayan olguların %46.9’unda düşük iken, multivitamin kullanan olguların sadece %15.1’inde düşük olarak saptandı. Multivitamin kullanan olgularda vitamin B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Gebelik sırasında sigara kullanımı 27 olguda (%5.8) saptandı. Sigara kullanan olgularda ortalama vitamin B12 düzeyi ortalama 182 ± 105 pg/ml iken, sigara kullanmayan olgularda 221 ± 205 pg/ml idi ve 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p = 0.331$). Sigara kullanan olguların 14’ünde (%51.9) vitamin B12 düzeyleri düşüktü. Sigara kullanmayan olguların 155’inde (%35.6) vitamin B12 düzeylerinin düşük olduğu belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.088$).

Vitamin B12 düzeyleri gebelik sayılarına göre incelendiğinde 212 vakanın (%45.8) primigravid olduğu görüldü. Ortalama vitamin B12 düzeyleri primigravid gebelerde ortalama 234 ± 223 pg/ml iken, multigravid gebelerde 206 ± 181 pg/ml idi ($p = 0.131$). Vitamin B12 eksikliği primigravid gebelerin 73’ünde (%34.4), multigravid gebelerin ise 96’sında (%38.2) saptandı ($p = 0.396$).

Tablo 1. Multivitamin preparat kullanan ve kullanmayan gebelerde Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.

Vitamin B12 düzeyi	Multivitamin kullananlar (n=152)	Multivitamin kullanmayanlar (n=311)	p değeri
Normal (n=294)	129 (%84.9)	165 (%53.1)	<0.01
Düşük (n=169)	23 (%15.1)	146 (%46.9)	

Çalışmaya alınan vakaların 240’ı (%51.8) nullipar olup bu olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 228 ± 212 pg/ml idi. Multipar gebeler (parite ≥ 1) için ise ortalama vitamin B12 düzeyi 209 ± 190 pg/ml olarak bulundu ($p = 0.319$). Nullipar gebelerin 84’ünde (%35) vitamin B12 eksikliği izlenirken bu oran multipar gebeler için %38.1 (n=85) idi. Gruplar arasında vitamin B12 eksikliği sıklığı bakımından bir fark gözlenmedi ($p = 0.486$).

Hastanemizde doğum yapan 400 olgunun kayıtları incelendiğinde doğumda ortalama gestasyonel haftanın 39 hafta $1/2$ gün ± 1 hafta 4 gün (ortalama: 32 hafta 2 gün – 42 hafta 2 gün), doğum kilosunun ise 3298 ± 446 gram (ortalama: 1470–4470 gram) olduğu görüldü. Doğumlardan 265’i (%66.2) vajinal yolla, 135’i (%33.8) ise sezaryen ile gerçekleşti. Doğum sonrası tüm yenidoğanların 1. dakika Apgar skorları 7 ve üzerinde idi.

Vitamin B12 düzeyi düşük olanlarda (n=148) ortalama doğum haftası 39 hafta 1 gün ± 1 hafta 3 gün, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda ise ortalama doğum haftası 39 hafta 1 gün ± 4 gün olarak belirlendi ($p = 0.451$). Doğum ağırlıkları incelendiğinde vitamin B12 düzeyi düşük olanlarda ortalama ağırlık 3298 ± 482 gram, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda 3316 ± 434 gram olarak bulundu ($p = 0.288$).

Doğum ağırlıkları doğum haftalarına göre düzenlenmiş persentillere ayrıldığında; 39 olgunun (%9.8) 10 persentilin altında, 333 olgunun (%83.2) 10–90 persentil arasında ve 28 olgunun (%7) 90 persentilin üzerinde yer aldığı görüldü. Vitamin B12 düzeyi düşük olan toplam 148 vakadan 18’inde (%12.2) bebek gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) iken vitamin B12 düzeyi normal olanların 21’inde (%8.3) SGA mevcuttu. Vitamin B12 eksikliğunün doğum kilo persentilleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi ($p = 0.321$) (Tablo 2).

Ayrıca, doğum ağırlığı ile vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sap-

Tablo 2. Vitamin B12 düzeylerine göre grupların, doğum ağırlığı persentillerine göre karşılaştırılması.

Persentil	Vitamin B12 <145 pg/ml	Vitamin B12 ≥ 145 pg/ml	p değeri
<%10 (n=39)	18 (%12.2)	21 (%8.3)	0.321
%10–90 (n=333)	122 (%82.4)	211 (%83.7)	
>%90 (n=28)	8 (%5.4)	20 (%17.9)	

tanmadı (Pearson korelasyon testi: $r=0.080$; $p=0.108$) (Şekil 1).

Gebelik komplikasyonları toplam 39 olguda (%8.4) teşhis edildi. Bunlardan 16 olguda (%3.5) preterm doğum ve PPRM, 13 olguda (%2.8) preeklampsi ve IUGR, 3 olguda (%0.6) konstitusyonel SGA, 5 olguda (%1.1) GDM, 2 olguda (% 0.4) karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan olguların 17'sinde (%11.5) gebelik komplikasyonu gelişirken, vitamin B12 düzeyi normal olanların 22'sinde (%8.7) gebelik komplikasyonu gelişmiştir ($p=0.370$). Komplikasyon oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

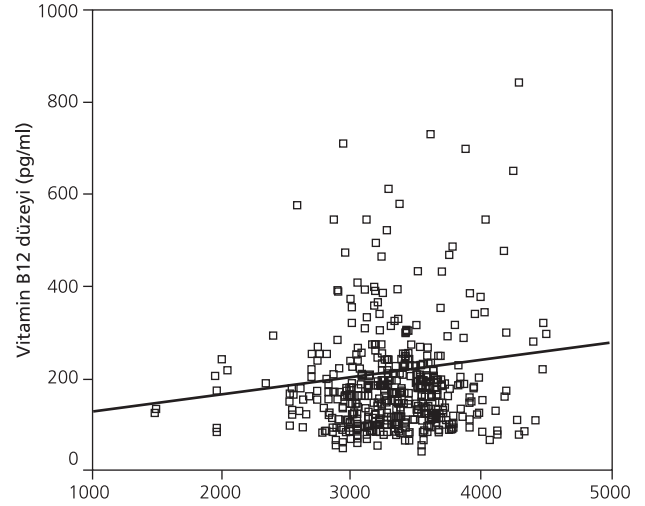
Gebelik süreci komplikasyonsuz seyreden ve 37. haftadan sonra doğum yapan 361 olgu incelendiğinde vitamin B12 eksikliği olan 131 olgunun 12'sinde (%9.2) SGA gelişirken, B12 düzeyi normal olan 230 olgunun 16'sında (%7) SGA gelişmiştir ($p=0.378$). Doğum ağırlıkları vitamin B12 eksikliği olanlarda ortalama 3353 ± 407 gram, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda ise ortalama 3351 ± 396 gram olarak belirlenmiştir ($p=0.847$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada vitamin B12 eksikliğinin fetal doğum ağırlığı ve obstetrik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bulgularımıza göre doğum ağırlığı ve obstetrik sonuçlar bakımından vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gebe grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Vitamin B12 karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları, DNA ve RNA sentezi ile eritropoizde işlev görmektedir. Gebelikte hücre çoğalması için gerekli bir kofaktör olup fetal büyüme için önemli bir etken olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^[1,11] Bu vitamin değerinin gebelikte hem fetal sağlık için, hem de anemi kontrolü için normal olması sağlanmalıdır.

Bulgularımızda multivitamin kullanan olgularda vitamin B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Literatürde multivitamin kullanımının maternal serum vitamin B12 seviyelerini etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır.^[2] Ancak bulgularımız bunun aksi yönünde görüş bildiren yayınlarla örtüşmektedir.^[12] Ray multivitamin kullanımının maternal vitamin B12 düzeylerini yükselttiğini ancak doğum ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığını öne sürmüştür.^[12]



Şekil 1. Vitamin B12 düzeyi ile doğum kilosu arasındaki ilişki (Pearson korelasyon testi: $r=0.080$; $p=0.108$).

Maternal vitamin B12 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve preterm doğumla ilişkisi öne sürülmekle birlikte literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır.^[13,14] Onaltı ve daha küçük gebelik haftalarında eritrosit folat konsantrasyonları ile preterm ve SGA'lı infantlar arasında bir ilişkinin olduğu iddia edilmektedir.^[15] Diyetle yetersiz folat alımı ve 28. haftada düşük folat seviyelerinin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini 3 kat artırdığı belirlenmiştir.^[15] Vitamin B12 eksikliğinin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmemesine karşın maternal vitamin B6 seviyesi ve infantın doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.^[15,16] Bunun yanı sıra kord kanı vitamin B6 konsantrasyonları ve preterm doğum için başlı başına bir risk faktörü olan preeklampsi arasında ters bir korelasyon saptanmıştır.^[15,17] Ayrıca obstetrik sonuçlar üzerinde rol oynayabilen homosisteinin rolü araştırılmış ve genetik anormallikler veya suboptimal seviyelerdeki folat, vitamin B12 veya vitamin B6 düzeyleri sonucu artan homosistein ile preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ilişkili bulunmuş-

Tablo 3. Termde sonlanan gebeliklerde (n=361) vitamin B12 düzeyleri ile ortalama doğum ağırlığı ve SGA görülme sıklıkları.

Vitamin B12 düzeyi	SGA	Doğum ağırlığı (gram)
Düşük	12 (%9.2)	3353±407
Normal	16 (%7)	3351±396
p-değeri	0.378	0.847

tur.^[18-22] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, maternal folat, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı veya SGA ile bağımsız olarak ilintili olmadığını öne sürülmüştür.^[23] Bir diğer çalışma, gebelikte folat ve vitamin B12 takviyesi yapılmasının doğum ağırlığı, baş çevresi ve boy gibi parametrelerde iyileşme sağlayacağını savunmaktadır.^[24]

Yüksek homosistein seviyesinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen bunun vitamin B12 seviyesi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.^[13,25] Ayrıca serum vitamin B12 seviyelerinin IUGR'lı ve normal doğumlu gebeliklerde farklı olmadığını saptamışlardır.^[26] Maternal vitamin B12 seviyelerinin artmış IUGR sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek üzere bir çalışma yapılmıştır.^[27] Bu çalışmada serum vitamin B12 düzeyi, vitamin B12 alımı ile anlamlı derecede doğru orantılı bulunmuş ancak vitamin B12 alımı ve IUGR arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.^[27] Düşük vitamin B6 ve vitamin B12 seviyeleri ile yüksek homosistein seviyelerine sahip kadınlarda DDA olguları ile SGA olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu saptanmıştır.^[15] Aynı zamanda preterm doğum, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Preterm doğum riskinin, vitamin B12 düzeyinin >258 pmol/L olanlarda, daha düşük seviyeye sahip olanlara göre %60 daha az olduğu görülmüştür.^[15]

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel çalışma kurgusu ve metabolik olarak vitamin B12 düzeyini etkileyebilecek tüm faktörlerin kontrol altına alınamaması sayılabilir. Çocuk sayısı, beslenme alışkanlıkları, sosyokültürel, genetik ve çevresel pek çok parametrenin bulguları etkileme olasılığını göz ardı etmemek gerekir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda vitamin B12'nin yanı sıra homosistein, folat ve vitamin B6 gibi birbirleriyle yakından ilişkili parametrelerin birlikte değerlendirilmesi bulguların daha sağlıklı ve güvenilir biçimde yorumlanmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları maternal vitamin B12 eksikliğinin doğum ağırlığı ve doğum haftası üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için daha geniş seriler üzerinde çok merkezli, randomize, kontrollü klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Cobalamin status during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 406 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:521-5.
2. Koebnick C, Hein UA, Dagnelie PC, Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID, Hothorn T. Longitudinal concentrations of vitamin B12 and vitamin B12-binding protein during uncomplicated pregnancy. *Clin Chem* 2002;48:928-33.
3. Monsen AL, Schneede J, Ueland PM. Mid-trimester amniotic fluid methionine concentrations: a predictor of birth weight and length. *Metabolism* 2006;55:1186-91.
4. Dawson EB, Harris WA, Evans DR, Van Hook JW. Amniotic fluid amino and nucleic acid in normal and neural tube defect pregnancies. A comparison. *J Reprod Med* 1999;44:28-32.
5. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34.
6. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:157-65.
7. El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland P. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospitalizations: the Hordaland Homocysteine Study. *Clin Chem* 2003;49:895-900.
8. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a metaanalysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.
9. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173-86.
10. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
11. Chittaranjan S, Yajnik MD, Swapna SD, Anjali VP, Sadanand SN, Jyoti AD, et al. Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:179-81.
12. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *QJM* 2003;96:289-95.
13. Muthayya S, Dwarkanath P, Mhaskar M, Mhaskar R, Thomas A, Duggan CP, et al. The relationship of neonatal serum vitamin B12 status with birth weight. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:538-43.
14. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth. *Pune Maternal Nutrition Study J Nutr* 2001;131:1217-24.
15. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willet WC, Selhub J, et al. Preconception homocystein and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1385-91.
16. Reinken L, Dapunt O. Vitamin B6 nutriture during pregnancy. *Int J Vitam Nutr Res* 1978;48:341-7.

17. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, Bowes WA Jr. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol* 1997;14:17-23.
18. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168-71.
19. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentration in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355-60.
20. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605-11.
21. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:98-103.
22. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-8.
23. Chen LW, Lim AL, Colega M, Tint MT, Aris IM, Tan CS, et al. Maternal folate status, but not that of vitamins B-12 or B-6, is associated with gestational age and preterm birth risk in a multiethnic asian population. *J Nutr* 2015;145:113-20.
24. Gadgil M, Joshi K, Pandit A, Otiv S, Joshi R, Brenna JT, et al. Imbalance of folic acid and vitamin B12 is associated with birth outcome: an Indian pregnant women study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:726-9.
25. Yajnik CS, Deshpande SS, Panchanadikar AV, Naik SS, Deshpande JA, Coyaji KJ, et al. Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:179-81.
26. Lindblad B, Zaman S, Malik A, Martin H, Ekström AM, Amu S, et al. Folate, vitamin b12 and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1055-61.
27. Muthayya S, Kurpad AV, Duggan CP, Bosch RJ, Dwaranath P, Mhaskar A, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterin growth retardation in urban South Indians. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:791-801.



Maternal ilk trimester tiroid stimulan hormon düzeylerinin miadında doğan fetüslerin doğum ağırlıklarına etkisi

Murat Bakacak¹, Salih Serin², Fazıl Avcı³, Önder Ercan¹, Bülent Köstü¹, Deniz Arıkan¹, Gürkan Kıran¹

¹Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

²Tatvan Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bitlis

³Patnos Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ağrı

Özet

Amaç: Normal sınırlarda saptanmış serum tiroid stimulan hormon (TSH) sonuçları olan gebelerde, ilk trimester maternal TSH düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışma şartlarını sağlayan toplam 193 hasta, birinci trimesterde saptanan TSH seviyesine göre 0.4–2.5 mU/L arasında olanlar ve 2.5–4.2 mU/L arasında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta (Grup 1) TSH seviyesi 0.4–2.5 mU/L arasında olan 162 hasta, ikinci grupta (Grup 2) ise TSH seviyesi 2.5–4.2 mU/L arasında olan 31 hasta yer aldı. Doğum ağırlıkları da üç ayrı gruba ayrıldı (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g). Bu üç fetal ağırlık grubu ile ilk trimester ölçümlerine göre oluşturulan iki TSH grubu karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup demografik veriler ve fetal ağırlık yönünden karşılaştırıldığında bakılan parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki TSH grubunda da, fetal doğum ağırlığına göre yapılan gruplarda yer alan hastaların dağılım yüzdeleleri istatistiksel olarak benzer bulundu.

Sonuç: Normal TSH düzeylerinin fetal doğum ağırlığına etkisi olmadığı tespit edilerek fetal ağırlığı etkilenmesi açısından ilk trimesterde normal sınırlarda bir TSH tespit edildiğinde tiroid fonksiyonları açısından ileri bir tetkike gerek olmayabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Tiroid stimulan hormon, fetal doğum ağırlığı, hipotiroidi.

Abstract: Effects of maternal first trimester thyroid stimulant hormone levels on birth weights of fetuses born at term

Objective: We aimed to investigation the relationship between first trimester maternal thyroid stimulant hormone (TSH) levels and fetal birth weight in pregnant with TSH results within normal ranges.

Methods: A total of 193 patients meeting study criteria were separated into two groups according to their TSH levels found at first trimester as those between 0.4 and 2.5 mU/L, and those between 2.5 and 4.2 mU/L. There were 162 patients in the first group (Group 1) with TSH level between 0.4 and 2.5 mU/L, and 31 patients in the second group (Group 2) with TSH level between 2.5 and 4.2 mU/L. Birth weights were also categorized under three groups which were <2500 g, 2500–3500 g and >3500 g. These three fetal weight groups and two TSH groups established according to their first trimester measurements were compared.

Results: When both groups were compared in terms of demographic data and fetal weight, there was no significant difference between two groups in terms of the parameters analyzed. In both TSH groups, distribution percentages of the patients were found statistically similar according to fetal birth weights.

Conclusion: We found that normal TSH levels have no effect on fetal birth weight and that a further examination may not be required in terms of thyroid functions when TSH level is found within normal ranges at first trimester in terms of affecting fetal weight.

Keywords: Thyroid stimulant hormone, fetal birth weight, hypothyroidism.

Yazışma adresi: Dr. Murat Bakacak, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum AD, Kahramanmaraş. e-posta: muratbakacak46@gmail.com

Geliş tarihi: Kasım 25, 2014; **Kabul tarihi:** Mart 20, 2015

Bu yazının atf künyesi: Bakacak M, Serin S, Avcı F, Ercan Ö, Köstü B, Arıkan D, Kıran G. Effects of maternal first trimester thyroid stimulant hormone levels on birth weights of fetuses born at term. Perinatal Journal 2015;23(2):79–83.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232005
doi:10.2399/prn.15.0232005
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Giriş

Gebelik süresince tiroid fizyolojisinde ve fonksiyonunda anlamlı değişiklikler olmaktadır.^[1] Bunun en önemli sebeplerinden biri ilk trimesterde öncelikle plaseenta tarafından üretilen glikoprotein yapısında bulunan human koryonik gonadotropindir (hCG). Serumda artan hCG, tiroid hücre zarındaki tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne bağlanarak, T4 ve T3 salgısının artmasına neden olmaktadır.^[2] HCG'nin bu tirootropik aktivitesi nedeni ile gebeliğin ilk trimesterinde gebe olmayan kadınlara oranla daha düşük TSH düzeyleri saptanmaktadır.^[3] Farklı kaynaklar ve klinikler arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte genel olarak TSH'nin normal referans aralığı 2.5 ve 97.5 persentiller arası kabul edilerek 0.03–4.04 mU/litre olarak verilmektedir.^[4]

Ciddi ve subklinik hipotiroidi gebelikte en sık görülen endokrin bozukluk olup, prevalansı %2–5 olarak verilmektedir.^[5] Hipertiroidi ise daha az görülmekte ve prevalansı %0.1–0.4 arasındadır.^[1]

Son on yılda gebelik sırasında tiroid disfonksiyonu insidansı artmış ve bu durumun olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilgili olduğu bildirilmiştir.^[1,6,7] Bu konuda yapılmış farklı çalışmalarda, maternal tiroid hormonlarının fetal gelişim üzerinde etkili olduğu konusunda fikir birliği vardır.^[8,9–12] Maternal tiroid hormonunun suboptimal transplental geçişine sekonder olarak ciddi maternal tiroid bozukluklarının düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[13]

Bu durum maternal tiroid hormonlarının gebelikte taranıp taranmamasını tartışmaya açmıştır. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur.^[14,15] Belirgin maternal ve fetal tiroid fonksiyon bozukluklarının düşük doğum kilosu ile ilişkili olduğu net olmakla birlikte, normal sınırlarda olan tiroid fonksiyon testlerinin fetal gelişim üzerine etkisi halen net değildir.^[16] Bu sebeplerle bu çalışmada, pregestasyonel ciddi tiroid disfonksiyonu olmayan, gebeliğinde tiroid fonksiyon bozukluğu için tedavi almayan, normal sınırlarda saptanmış serum TSH sonuçları olan gebelerde, ilk trimester maternal TSH düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmamızda, Ocak 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında gebeliğinin ilk trimesterinde

kliniğimize başvuran, tüm takiplerini ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren hastalar dahil edilmiştir. Çoğul gebeliği olanlar, gebeliği esnasında fetal preeklampsi ve gestasyonel diyabet gelişenler, 37. gebelik haftasından önce doğum yapanlar çalışma dışı tutuldu. Çalışmamıza hem vajinal hem de sezaryen doğumları dahil ettik. Elektif sezaryen olan hastalarımızın tamamı doğumlarını 39 ile 40 hafta arasında yaptı.

Tüm bu şartları sağlayan, anamnezinde tiroid disfonksiyon hikayesi olmayan ve ilk muayenesindeki TSH değeri normal sınırlarda saptanan 193 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların tüm verilerine hastanenin bilgisayarlı medikal kayıt sisteminde ve hasta dosya arşivinden ulaşılmıştır.

Kliniğimizde maternal TSH düzeyleri hastanın ilk muayenesinde rutin olarak bakılmaktadır. Anormal değer saptananlardan serbest T3 ve serbest T4 hormonları da istenmekte ve gerekirse endokrinoloji departmanı ile hastalar konsülte edilmektedir. Kliniğimizde TSH normal seviyeleri 0.4–4.2 mU/L olarak kabul edilmektedir.

Çalışma şartlarını sağlayan toplam 193 hasta, birinci trimesterde saptanan TSH seviyesine göre 0.4–2.5 mU/L arasında olanlar ve 2.5–4.2 mU/L arasında olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Olgular fetal doğum ağırlığına göre üç farklı gruba ayrılarak (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g), yukarıda belirtilen TSH seviyelerine göre karşılaştırıldılar.

Çalışmamızın izinleri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılmasında; Independent-samples T testi ile Mann-Whitney U (exact) testleri kullanılmış ve medyan ± IQR (interquartile range) ile ortalama ± SS (standart sapma) değerleri saptanmıştır. Grupların TSH ve doğum kilosu açısından yapılan karşılaştırılmasında ise Pearson chi-square test (exact), Fisher exact test (exact) ve linear-by-linear association testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven dü-

zeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalar TSH seviyelerine göre iki farklı gruba ayrıldılar. Birinci grupta (Grup 1) TSH seviyesi 0.4–2.5 mU/L arasında olan 162 hasta, ikinci grupta (Grup 2) ise TSH seviyesi 2.5–4.2 mU/L arasında olan 31 hasta yer aldı.

Her iki grup yaş, gravida, parite, doğum haftası, fetal doğum ağırlığı ve maternal hemoglobin (Hb) düzeyi yönünden karşılaştırıldığında bakılan parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**). Son adet tarihine göre 42 gebelik haftasını geçen hastalar kliniğimizde mutlaka vajinal doğumla veya sezaryenle doğurtulduğu için 42 haftadan büyük hiçbir gebeliğimiz yoktu.

Daha sonra olgular fetal doğum ağırlığına göre üç farklı gruba ayrılarak incelendi (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g). Bu üç grupta yer alan hastalar TSH seviyelerine göre karşılaştırıldılar. Her iki TSH grubunda da, fetal doğum ağırlığına göre yapılan gruplarda yer alan hastaların dağılım yüzdeleri benzer bulunup aralarında anlamlı fark izlenmedi (p=1) (**Tablo 2**).

Tartışma

Maternal tiroid fonksiyon bozuklukları özellikle hipotiroidi ve otoimmün sorunlar gebelik sonuçlarını ve fetal gelişimi negatif olarak etkilemektedir. Fakat halen üreme çağındaki bayanlarda tiroid fonksiyonları açısından tarama yapılmasına dair bir program uygulanmamaktadır. Bu konuda halen bir görüş birliği yoktur.^[17]

Klinikler arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte TSH'nın gebelikteki normal referans aralıklarının ilk trimesterde üst sınırı 2.5 mU/litre, ikinci trimesterde ise 3 mU/litre olarak verilmektedir.^[18] Çalışmamızda kliniğimizde TSH normal seviyeleri 0.4–4.2 mU/L olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda TSH değerleri normal aralık içerisinde olan, tiroid hastalıkları açısından tedavi almayan asemptomatik hastalarda TSH değerlerinin 2.5 mU/litre altında veya üstünde olmasının gebelik sonuçları ve doğum kilosuna üzerine olan etkileri incelenmiştir. Maternal TSH seviyelerinin normal sınırlarda olduğu sürece fetal doğum ağırlığını etkilemediğini bulduk.

Tablo 1. TSH düzeyi 0.4–2.5 mU/L arasında ve 2.5–4.2 mU/L arasında olan grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	TSH [0.4–4.2] (N=193)		p değeri
	<2.5	2.5<	
Fetal doğum ağırlığı*	3174.9±524.10	3169.2±649.25	0.958
Doğum haftası**	39.00±1.00	39.00±1.00	0.546
Yaş*	29.5±6.40	30.0±6.77	0.660
Gravida (G)**	3.00±1.00	2.00±2.00	0.066
Parite (P)**	2.00±1.00	2.00±2.00	0.127
Doğumda maternal Hb	9.40±2.80	8.70±3.10	0.242

Independent T test – Mann-Whitney U test (exact) . *Ortalama±SS (standart sapma), **Medyan±IQR (interquartile range), Hb: Hemoglobin

Tablo 2. TSH düzeyi 0.4–2.5 mU/L arasında ve 2.5–4.2 mU/L arasında olan grupların fetal doğum ağırlıklarının kilo gruplarına göre karşılaştırılması.

	TSH [0.4–4.2] (N=193)		p değeri
	<2.5 n(%)	2.5< n(%)	
Fetal doğum ağırlığı			
<2500	16 (%9.9)	4 (%12.9)	1
[2500–3500]	106 (%65.4)	19 (%61.3)	
>3500	40 (%24.7)	8 (%25.8)	

Pearson chi-square test (exact) – Fisher exact test (exact) – Linear-by-linear association test

Tiroid hormon konsantrasyonu, fetal gelişimin sağlıklı olması için en etkili biyokimyasal markerlardan birisidir.^[19] Bununla birlikte tiroid hormonlarının fetal büyüme düzenlenmesinde doğrudan rolünün olabileceği, tiroid hormon eksikliği olanlarda anormal iskelet gelişimi olabileceği hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir.^[20,21]

Bir dizi çalışmada, gebelik sırasında annenin tiroid disfonksiyonunun doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır.^[8–10] Normal gebeliklerde, tiroid hormonlarının fetal büyüme üzerine olan indirekt etkileri önceki çalışmalarda diyetle iyot eksikliği olan annelerin bebeklerinin iyot desteği alan annelerin bebeklerine göre daha düşük doğum ağırlıklı olması ile gösterilmiştir.^[22]

Gebelikte; tiroid disfonksiyonları ile ilgili en çok çalışma subklinik veya klinik hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine olan etkileri hakkında yapılmıştır.^[23] Bu konuda yapılan bir çalışmada, hipotiroidisi olan annelerin gebeliklerinde düşük doğum ağırlığı olan bebek doğurma^[22] ve prematür doğum yapma ihtimali olduğunu bildirmişlerdir.^[24, 25]

Tiroid fonksiyon testleri ile doğum ağırlığının incelendiği diğer bazı çalışmalarda da maternal serumda serbest T4 (FT4) çalışılmıştır.^[26] Shields ve ark. 905 gebe hastayı kapsayan bir çalışmada 28. gebelik haftasındaki FT4 seviyeleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve negatif korelasyon bulmuşlardır.^[27] Yine benzer bir çalışmada Medici ve ark. erken gebelik haftasındaki maternal yüksek FT4 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.^[16]

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının fetal ve maternal sonuçlar üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, maternal serumun dışında fetal kord kanında tiroid fonksiyon testleri bakılmış, bunların gebelik sonuçları ve fetal gelişim ile ilişkisi araştırılmıştır. Medici ve ark. normal sağlıklı gebelerde fetal kord kanında bakılan FT4 ile doğum ağırlığı arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir. Yine bu çalışmada kord kanında bakılan FT3 veya TSH sonuçları ile fetal ağırlık arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kordon kanında bakılan TSH seviyeleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.^[16]

Çalışmamızın tenkit edilebilen yönlerinin başında hastalarımızda neden FT4 ve FT3'ün de TSH ile birlikte değerlendirilmediği ve düzeylerinin fetal doğum ağırlığı ile ilişkilerinin değerlendirilmediği olabilir. Ancak kliniğimizde rutin olarak gebelerimize ilk muayenesinde TSH'ya ilaveten FT3 ve FT4 bakılmamaktadır. Ancak TSH normal sınırlar dışında tespit edilen hastalarımızda ilave olarak bu testler yapılarak değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda fetal doğum ağırlığını etkileyen faktörlerden anne ve babanın boy ve kilo durumunun, annenin gebelik başlangıcındaki annenin vücut kitle indeksinin (VKİ), annenin beslenme alışkanlıklarının, sigara ve alkol kullanımının göz önünde bulundurulmaması çalışmamızın zayıf yanlarındadır. Ayrıca çalışmamızda gebeliğin diğer dönemlerindeki TSH düzeyleri de bakılarak fetal doğum kilosuna etkisine bakılabiliirdi ancak ilk muayenede normal sınırlarda TSH tespit edilince gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gerekmedikçe TSH kliniğimizde tekrar bakılmamaktadır. Çalışmamız ayrıca maternal tiroid düzeyleri ile kötü perinatal sonuçları araştıran değil literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla ilk kez fetal ağırlıklar ile normal sınırlarda maternal TSH düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmadır.

Sonuç

Sonuç olarak; önceki yapılan çalışmalarda, anormal serum TSH değerlerinin ve tedavi gerektiren tiroid

fonksiyon bozukluklarının fetal doğum ağırlığı üzerine olan etkileri incelenmiş ve ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda ise normal TSH değerlerine sahip ve daha önceden bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda, serum TSH düzeylerinin doğum kilosuna olan etkisini incelenmiştir. Normal sınırlarda ve farklı düzeylerdeki TSH'nın fetal doğum ağırlığına etkisi olmadığı tespit edilerek fetal ağırlığın etkilenmesi açısından ilk trimesterde normal düzeyde bir TSH tespit edildiğinde tiroid fonksiyonları açısından ileri bir tetkike gerek olmadığı kanaatindeyiz.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizlerini yapan biyoistatistik uzmanı Hüseyin Candan'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–55.
2. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al.; First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic [corrected] gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3341–7.
3. Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The thyroid and reproduction*. New York: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 84–95.
4. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:646–52.
5. Kothari A, Girling J. Hypothyroidism in pregnancy: prepregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements. *BJOG* 2008;115:1704–8.
6. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011;97:137–48.
7. Okosieme OE, Lazarus JH. Thyroid dysfunction in pregnancy: optimizing fetal and maternal outcomes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2010;5:521–9.
8. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:243–7.
9. 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;281:215–20.

10. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234-41.
11. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E934-8.
12. De Geyter C, Steimann S, Müller B, Kranzlin ME, Meier C. Pattern of thyroid function during early pregnancy in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and treated with l-thyroxine is similar to that in euthyroid controls. *Thyroid* 2009;19:53-9.
13. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:45-54.
14. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96.
16. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe WM, Hofman A, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:59-66.
17. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012;166:49-54.
18. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004;11:170-4.
19. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U25-37.
20. Capelo LP, Beber EH, Huang SA, Zorn TM, Bianco AC, Gouveia CH. Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone* 2008;43:921-30.
21. Bassett JH, Williams AJ, Murphy E, Boyde A, Howell PG, Swinhoe R, et al. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2008;22:501-12.
22. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol* 2009;160:423-9.
23. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-7.
24. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
25. 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;92(8 Suppl):S1-47.
26. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, García-González MM, Reid J, Martínez-Pascual M, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3717-23.
27. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E934-8.



Total plasenta previa olgularında erkek fetüs hakimiyeti

Bülent Köstü¹, Önder Ercan¹, Alev Özer¹, Murat Bakacak¹, Fazıl Avcı²

¹Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

²Patnos Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ağrı

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı total plasenta previa olgularında erkek cinsiyetin maternal ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Ocak 2011 ve Haziran 2014 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde takip edilen total plasenta previa olguları retrospektif olarak incelendi. Tüm olgular, erkek fetüs (Grup 1) ve kız fetüs (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Erkek ve kız fetüs sayıları, demografik bulgular, cerrahi ve perinatal sonuçlar gruplar arasında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 80 total plasenta previa hastası dahil edildi. Tüm olguların 58'i (%72.5) erkek ve 22 (%27.5) kız fetüs olmak üzere iki grup arasında anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). Erkek ve kız fetüs gruplarında ortalama parite sırası ile 2.6 ve 2.2 ($p=0.04$), doğum haftası 35.3 ve 37.1 ($p=0.003$), ortalama bebek kiloları 2752 ve 3096 gram ($p=0.03$), 32 hafta altında doğum sayısı 10 (%17) ve 0 ($p=0.05$), transfüzyon yapılan hasta sayıları 20 (%34.5) ve 2 (%9) ($p=0.02$), ortalama eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 0.9 ve 0.3'ü ($p=0.03$) ve her iki grupta operasyon süreleri sırası ile 70 ve 59 dakika olarak aralarında anlamlı fark izlendi ($p=0.03$).

Sonuç: Çalışmamızda total plasenta previa olgularında belirgin erkek fetüs hakimiyeti saptandı. Ayrıca erkek fetüsün plasenta previa da kötü gebelik sonuçlarını arttırdığı belirlendi.

Anahtar sözcükler: Plasenta previa, erkek fetüs.

Abstract: Male fetus domination in total placenta previa cases

Objective: The aim of the study is to evaluate the effect of male gender in total placenta previa cases on maternal and perinatal outcomes.

Methods: Total placenta previa cases followed up at the Clinic of Gynecology and Obstetrics between January 2011 and June 2014 were examined retrospectively. All cases were categorized in two groups as male fetus (Group 1) and female fetus (Group 2). Numbers of male and female fetuses, demographic findings, surgical and perinatal outcomes were evaluated among the groups.

Results: 80 total placenta previa patients were included in the study. Out of all cases, 58 (72.5%) were male and 22 (27.5%) were female fetuses, and there was a significant difference between two groups ($p<0.001$). In male and female fetus groups, respectively, the mean parity was 2.6 and 2.2 ($p=0.04$), delivery week was 35.3 and 37.1 ($p=0.004$), mean birth weight was 2752 and 3096 g ($p=0.03$), number of delivery below 32 weeks was 10 (17%) and 0 ($p=0.05$), number of transfused patients was 20 (34.5%) and 2 (9%), mean transfusion of erythrocyte suspension was 0.9 and 0.3 ($p=0.03$) and operation durations in both groups were 70 and 59 minutes; in this regard, there was a significant difference between the groups ($p=0.03$).

Conclusion: In our study, a distinctive domination of male fetuses was observed in total placenta previa cases. Also, it was found that male fetuses increased poor gestational outcomes in placenta previa.

Keywords: Placenta previa, male fetus.

Giriş

Plasenta previa, plasentanın internal servikal açıklığa uzanması veya bu açıklığı kapatması olarak tanımlanmakta olup maternal-fetal morbidite ve mortalite açısından riskli bir durumdur.^[1-3]

Plasenta previa için risk faktörleri; ileri anne yaşı, grand multiparite, tekrarlayan düşükler, düşük sosyoekonomik düzey, infertilite tedavileri, geçirilmiş küretaj, Asherman sendromu, geçirilmiş miyomektomi, submüköz miyom, sigara kullanımı, geçirilmiş uterin cerrahi, geçi-

Yazışma adresi: Dr. Alev Özer. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum AD, Kahramanmaraş. e-posta: muratbakacak46@gmail.com

Geliş tarihi: Kasım 8, 2014; **Kabul tarihi:** Nisan 11, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Köstü B, Ercan Ö, Özer A, Bakacak M, Avcı F. Male fetus domination in total placenta previa cases. Perinatal Journal 2015;23(2):84-88.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232006
doi:10.2399/prn.15.0232006
Karekod (Quick Response) Code:



rilmiş sezaryen (C/S) ve sezaryen sonrası kısa sürede gebe kalınması olarak bildirilmektedir.^[4,5]

Plasenta akreta; plasentanın bir kısmının veya tamamının miyometriyuma anormal invazyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvazyonun derinliğine göre 3 grupta incelenmektedir: Akreta, inkreta, perkreta. Özel olarak belirtilmediği sürece bu 3 grup için genel olarak pratikte plasenta akreta terimi kullanılır. Plasenta akreta ve plasenta previanın risk faktörleri aynıdır. Plasenta akreta için en önemli risk faktörü, plasenta previa ve geçirilmiş sezaryendir.^[6,7]

Yıllar içinde sezaryen oranları, geçirilmiş sezaryen sayıları ve anne yaşındaki artışlar; plasenta previa ve invaziv plasental hastalıkların görülme sıklığında ve agresifliğinde artışa yol açmıştır. Böylece güncel pratikte de önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır.^[8] Önceleri postpartum histerektomide uterin atoni en sık neden iken, günümüzde plasenta previa/akreta ilk sıraya yerleşmiştir.^[9]

Bu nedenlerle günümüzde plasenta previa ve akreta daha yoğun bir şekilde incelenmektedir. Biz bu çalışmamızda plasenta previanın risk faktörlerinden olan erkek fetüsü değerlendirdik.

Yöntem

Ocak 2011 ile Haziran 2014 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastaların dosyaları incelendi. Kliniğimizde total plasenta previa saptanan gebeler Perinatoloji Ünitesinde takip edilmektedir. Kanama ve diğer ek komplikasyonu olmayan gebeler 2 hafta aralarla ayakta takip edildi. Kanama olması durumunda gebeler riskli gebelik servisine yatırılarak takip edildi. Kanamalar, gebenin kan basıncı ve nabız durumu, hemoglobin düzeyi, fetal iyilik hali ve kanama ped takibine göre hafif ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. Hafif kanamalar takip edildi. Şiddetli kanama durumunda gebelik sezaryen ile sonlandırıldı. Kanaması olmayan gebelerde sezaryen elektif olarak 36. gebelik haftasında uygulandı.

Total plasenta previa olan tüm olgular, operasyon öncesi ultrasonografi ile plasenta akreta şüphesi açısından değerlendirildi. Eğer hastada plasenta akreta şüphesi varsa operasyon öncesi üroloji ve kalp-damar cerrahisi kliniklerine konsülte edildi. Planlanmış sezaryen gününden önce, kan merkezimizle görüşülüp hastanın kan grubu bildirilerek ihtiyaç olursa kullanılmak üzere 4 ünite eritrosit süspansiyonu ve 2 ünite taze donmuş plazma bulundurmaları sağlandı.

Ultrasonografide plasenta akreta riski olan gebelerde göbek altı median insizyon ile batına girildi. Diğer gebelerin hepsinde Pfannenstiel insizyon yapıldı. Uterin insizyon yapılmadan önce uterin duvarda plasenta akreta bulgusu olup olmadığı değerlendirildi. Plasenta akreta riski olan ve uterus alt segment ön duvarını dolduran plasenta previa olgularında klasik insizyonla bebek doğurtuldu. Geriye kalan gebelerde sezaryen öncesi ultrasonografik olarak plasenta sonlanma sınırı belirlenerek uterin insizyon bu sınırın 1–2 cm yukarisından transvers olarak yapıldı. Yine gebelik takiplerinde yapılan ultrasonografide veya operasyon esnasında plasental invazyon anomalisi belirtisi olan gebelerde plasenta ayrılmadan histerektomi yapıldı. Plasenta invazyon anomalisi belirtisi saptanmayan gebelerde plasenta ayrıldı. Plasentanın zor ayrılması ve parçalanması invazyon belirtisi olarak değerlendirildi.

Kanama; separe sütürler, kompresyon sütürleri, uterin ve hipogastrik arter ligasyonu ile durdurulmaya çalışıldı. Ayrıca gerekli görüldüğünde hemostaz amaçlı kaviteye Foley kateter uygulandı. Kanaması devam eden kişilerde acil histerektomi yapıldı. Postoperatif bütün hastalar yoğun bakımda takip edildi.

Bu olgular doğumu takiben bebek cinsiyetine göre sınıflandırıldı (Grup 1, erkek bebek; Grup 2, kız bebek). Bu gruplar arasında sayılar, demografik bulgular, operasyon ve perinatal sonuçlar arasında anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 19 software (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oranları karşılaştırmak için chi-square (χ^2), Yates' correction of χ^2 ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İki veya daha fazla grubun ortalamalarını karşılaştırmak için varyans analizi (F testi) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 80 total plasenta previa hastası dahil edildi. Tüm vakalarda 58 erkek fetüs (%72.5) ve 22 kız fetüs (%27.5) olmak üzere aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p < 0.000$) (**Tablo 1**).

İki grup arasında ortalama yaş, gravida ve önceki C/S olan hasta sayılarında anlamlı fark izlenmedi.

Ortalama parite erkek ve kız fetüs grubunda sırasıyla 2.6 ve 2.2 olarak saptandı ($p = 0.04$) (**Tablo 1**).

Yine her iki grupta acil C/S, elektif C/S ve genel/spinal anestezi tipleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Doğum haftası her iki grupta sırasıyla 35.3 ve 37.1 olarak saptandı ($p=0.003$). Ortalama bebek kilosu sırasıyla 2752 ve 3096 gram olarak belirlendi ($p=0.03$). Otuz ikinci hafta altında doğum erkek fetüslerde 10 (%17) kişide görülürken kız fetüslerde hiç görülmedi ($p=0.05$). Her iki grupta C/S histerektomi, plasenta akreta ve cerrahi komplikasyonlar benzer olarak bulundu.

Eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu yapılan hasta sayıları gruplar arasında sırasıyla 20 (%34.5) ve 2 (%9) olarak saptandı ($p=0.02$). Ortalama ES transfüzyon miktarı her iki grupta sırasıyla 0.9 ve 0.3 ünite olarak saptandı ($p=0.03$).

Her iki grupta operasyon süreleri sırası ile 59 ve 70 dakika olup gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p=0.03$). Her iki grupta hastanede kalış süreleri ve postoperatif bebek Apgar skorları benzer bulundu.

Tartışma

Literatürde erkek fetüsün de plasenta previa için risk faktörü olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Eski yıllara ait 6 çalışmada genellikle erkek cinsiyetin plasenta previada hafif risk artışı yaptığı belirtilmektedir.^[10-15] Demissie ve ark.'nın 1999 yılında yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı, plasenta previa olmayan 445.270 doğumda 1.05 saptanmış iken, plasenta previa olan 2685 doğumda ise 1.19 olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmaya daha önce yapılmış 6 çalışma da eklendiğinde plasenta previa olgularında erkek/kız oranı 1.14 olarak belirtilmiştir.^[16] Wen ve ark., 433.031 doğumda yaptıkları incelemede erkek/kız oranını 1.04 iken, plasenta previa olgularında 1.19 olarak saptamışlardır ($p<0.02$).^[17] Rosenberg ve ark., 184.705 plasenta previa olmayan olgu ile 771 plasenta previa olgusu arasında yaptıkları karşılaştırmada cinsiyet açısından fark saptamamışlardır ($p=0.3$).^[18] Ancak bu çalışmalarda parsiyel ve alt segment gibi hafif formda plasenta previalar da dahil olmak üzere tüm plasenta previa hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürde sadece total plasenta previa hastalarında erkek/kız oranını değerlendiren çalışmaya rastlamadık.

Biz total plasenta previalı gebelerde yaptığımız çalışmamızda ileri derecede erkek cinsiyet dominansı saptadık ($p<0.000$, RR: 2.63) (Tablo 1). Bu erkek cinsiyet dominansının önceki çalışmalara göre bariz yüksek saptamamızın iki nedeni olduğunu düşünmekteyiz:

Tablo 1. Plasenta previada erkek ve kız fetüsün demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Değişken	Erkek fetüs (s=58)	Kız fetüs (s=22)		p değeri
Sayı	58	22	χ^2	0.000
Yaş	30.6±4.7	30.9±7.1	t= -0.2	0.8
Parite	2.6±0.8	2.2±0.8	t=2	0.04
Gravidite	3.8±1.5	3.6±1.8	t=0.4	0.6
Geçirilmiş C/S hasta sayısı	46 (%79.3)	18 (%81.8)	$\chi^2=0.06$	1

C/S: Sezaryen seksiyö

1. Çalışmamızda önceki çalışmaların aksine sadece total plasenta previa olgularını değerlendirdik. Eğer plasenta previada erkek fetüs bir risk faktörü ise elbette tam bir klinik olan total plasenta previada daha belirgin olacaktır.
2. Biz çalışmamızda erkek fetüsün kötü gebelik sonuçlarını arttırdığını tespit ettik. Erkek fetüslerde doğumda ortalama gestasyonel hafta ve bebek doğum kilosu daha az olarak saptandı. Yine 32 haftadan küçük doğumlar istatistiksel anlamlılık sınırında olarak belirlendi ($p=0.05$). Ayrıca transfüzyon alan hasta sayısı, ortalama yapılan transfüzyon miktarı ve operasyon süreleri erkek fetüslerde daha yüksek saptandı. Otuz iki hafta altında doğum yapan hasta sayısı erkek fetüslerde daha fazla olmakla birlikte fark anlamlılık sınırında idi ($p=0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Plasenta previada erkek ve kız fetüsün gebelik sonuçları.

	Erkek fetüs (s=58)	Kız fetüs (s=22)		p değeri
Acil sezaryen	36 (%62)	12 (%54.5)	$\chi^2=0.4$	0.35
Elektif sezaryen	22 (%38)	10 (%45.4)	$\chi^2=0.4$	0.6
Anestezi şekli				
Genel anestezi	46 (%79.3)	18 (%81.8)	Fischer test	1
Spinal anestezi	12 (%20.9)	4 (%18.1)	Fischer test	1
Doğum haftası	35.3±3.2	3.1±1.1		0.003
Doğum kilosu	2752.3±685	3096.4±491.8	t=-2.1	0.03
<32 hafta doğum	10 (%17.2)	0	t=-2.1	0.05
Sezaryen histerektomi	9 (%15.5)	1 (%4.5)	$\chi^2=2.2$	0.2
Plasenta akreta	9 (%15.5)	1 (%4.5)	$\chi^2=2.2$	0.2
Mesane hasarı	2 (%3.4)	0	$\chi^2=0.7$	1
ES transfüzyonu yapılan hasta sayısı	20 (%34.5)	2 (%9)	$\chi^2=5.2$	0.02
Ortalama ES transfüzyonu	0.9±1.5	0.3±0.9		0.03
Operasyon süresi (dk.)	59±17.7	70.17±22.3		0.039
Hastanede kalış süresi (gün)	3.3±1.5	3.9±1.7		0.196
1. dakika APGAR skoru	7.9±1.3	7.7±1.7	t=0.4	0.6
5. dakika APGAR skoru	9.3±0.6	8.9±1.6	t=1.2	0.2

ES: Eritrosit süspansiyonu

Sonuçta erkek fetüs plasenta previada kötü gebelik sonuçlarını arttırmaktadır. Aslında yıllar içinde plasenta previa sıklığı, risk faktörleri ve komplikasyonlarında artışlar olmuştur:

- **İleri anne yaşı:** Amerika Birleşik Devletlerinde 35 yaş üstü gebelik 1970–2000 yılları arasında %5'ten %13'e yükselmiştir ve ilk kez anne olunan yaş ortalaması 1970–2006 yılları arasında 21.4'ten 25'e yükselmiştir.^[19]
- **Sezaryen oranlarındaki artışlar:** Gelişmiş ülkelerde sezaryen oranları 1992'de %18.6 iken, 2007'de %27.7 olarak saptanmıştır.^[20] Gelişmemiş ülkelerde artış daha yüksek orandadır. Geçirilmiş C/S oranlarında yıllar içinde %65'lik bir artış görülmüştür.^[21]
- **Plasenta previa vakalarının artışı:** Faiz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1976 ile 1997 yılları arasındaki 22 yıllık değerlendirmede plasenta previa sayısında artış görülmüştür.^[22]
- **Plasenta akreta vakalarının artışı:** Plasenta invazyon anomalisi ilk defa 1930'da tarif edilmiş olup bu yıllardan önce nadir bir hastalıktı.^[23] İnsidansı son 50 yıl içinde 10 katlık artışla 1/2500'e kadar yükseldi.^[24] Son yıllarda 1000'de 3'lere varan insidans bildirilmektedir.^[25]
- **Peripartum histerektomi vakalarındaki artış:** Bodelon ve ark.'nın çalışmasında peripartum ilk 30 günde yapılan histerektomi insidansının 1987 yılında 1000 doğumda 0.25 iken 2006 yılında 1000 doğumda 0.82'ye yükseldiği görülmüştür ($p<0.001$).^[26]

Bu sonuçlar plasental implantasyon ve invazyon anomalilerinin yıllar içinde daha agresif seyrettiğini göstermektedir. Biz plasental implantasyon ve invazyon anomalilerinin daha agresifleşmesine bağlı olarak erkek fetüs dominansının da yıllar içinde belirginleştiğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın vaka sayısı yeterli değildir.

Literatürde plasenta previada erkek fetüsün perinatal sonuçlar üzerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlamadık. Wen ve ark. yaptıkları çalışmalarında plasenta previada fetal cinsiyetler arasında doğum kiloları ve doğum haftaları aralarında anlamlı fark izlememişlerdir.^[17] Biz çalışmamızda erkek fetüsün, hem total plasenta previa için bir risk faktörü olduğunu, hem de kötü gebelik sonuçlarını arttırdığını tespit ettik. Bu konuda geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak plasenta previada erkek fetüs dominansı saptadık. Ayrıca plasenta previada erkek fetüsün kötü

gebelik sonuçlarını arttırdığını belirledik. Bu durumun yıllar içinde plasental implantasyon ve invazyon anomalilerinin agresifleşmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol* 1999;93:541–4.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1299–304.
3. Salihu HM, Li Q, Rouse DJ, Alexander GR. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1305–9.
4. Xiaojing J, Ying W, Khan I. Clinical analysis of 322 cases of placenta previa. *Journal of Medical Colleges of PLA* 2009; 24:366–9.
5. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:47–51.
6. Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1045–9.
7. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012;33: 244–51.
8. Flood KM, Said S, Geary M, Robson M, Fitzpatrick C, Malone FD. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:632. e1–632.e6
9. Wright JD, Bonanno C, Shah M, Gaddipati S, Devine P. Peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2010;116:429–34.
10. Record RG. Observations related to the aetiology of placenta praevia, with special reference to the influence of age and parity. *Br J Prev Soc Med* 1956;10:19–24.
11. Jakobovits AA, Zubek L. Sex ratio and placenta praevia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:503–5.
12. MacGillivray I, Davey D, Isaacs S. Placenta praevia and sex ratio at birth. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:371–2.
13. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. Characteristics of patients with placenta previa and results of "expectant management". *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:180–91.
14. Hibbard BM. Foetal sex in antepartum haemorrhage. *Lancet* 1965;2:955–6.
15. Rhodes P. Sex of the foetus in antepartum haemorrhage. *Lancet* 1965;2:718–9.
16. Demissie K, Breckenridge MB, Joseph L, Rhoads GG. Placenta previa: preponderance of male sex at birth. *Am J Epidemiol* 1999;149:824–30.

17. Wen SW, Demissie K, Liu S, Marcoux S, Kramer MS. Placenta praevia and male sex at birth: results from a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:300-4.
18. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:47-51.
19. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: final data for 2009. *Nat Vital Stat Rep* 2011;60(1):1-70.
20. Declercq E, Young R, Cabral H, Ecker J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007. *Birth* 2011;38:99-104.
21. Fairley L, Dundas R, Leyland AH. The influence of both individual and area based socioeconomic status on temporal trends in Caesarean sections in Scotland 1980-2000. *BMC Public Health* 2011;11:330.
22. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:175-90.
23. Hertig IC. A study of placenta accreta. *J Surg Gynecol Obstet* 1937;64:178-200.
24. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee opinion. Number 266, January 2002: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2002;99:169-70.
25. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:430-9.
26. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2009;114:115-23.



İkiz gebelikte ultrason fetal ağırlık tahmini

**Kaouther Dimassi, Aymen Hammemi, Abir Karoui, Amel Triki,
Mohamed Faouzi Gara**

*Mongi Slim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, La Marsa, Tunus;
Tunus El Manar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tunus, Tunus*

Özet

Amaç: İkizlerin fetal ağırlık tahmininde (FWE), düşük doğum ağırlığının (LBW) ve ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunun (TWD) tanınmasında ultrason performansının değerlendirilmesi.

Yöntem: Elli beş gebenin dâhil edildiği prospektif bir çalışma gerçekleştirildi. Her bir hastaya, doğumdan dört gün öncesine kadar tahmini fetal ağırlık (EFW) için ultrasonografi uygulandı. Tahmini fetal ağırlık ile doğum ağırlığı (BW) arasındaki medyan mutlak farklığı (MAD) ve medyan mutlak yüzde hatasını (MAPE) hesapladık. Korelasyon ve kondordansı da ayrıca değerlendirdik. Son olarak, düşük doğum ağırlığı ve ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu tanısında ultrasonun hassasiyetini (Se), özgülüğünü (Sp), pozitif prediktif değerini (PPV) ve negatif prediktif değerini (NPV) hesapladık.

Bulgular: Medyan mutlak farklılık, her iki ikiz için de eşdeğerti. Medyan mutlak yüzde hatası, T1 için %7.7 [aralık: 0-32] ve T2 için %8.2 idi [aralık: 0-27]. Gerçek doğum ağırlığının %10'undan fazla tahminlerin oranı, T1 için %38'di. Her iki ikiz için de tahmini fetal ağırlık ve doğum kilosu arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik (R1=0.87; R2=0.89). Düşük doğum ağırlığında, ultrasonun hassasiyeti, özgülüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri, sırasıyla %90.32, %76.82, %80 ve %87 idi. İkizlerin ağırlık uyumsuzluğu tanısında ultrason performansı, kabul edilen eşige bağlı olarak değişmiştir. Koryonite, prezentasyon ve gebelik yaşı, fetal ağırlık tahmini üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi.

Sonuç: Ultrason, ikizlerde yaygın olan perinatal komplikasyonların tanısı ve yönetiminde hayati öneme sahiptir. Ultrason, tahmini fetal ağırlığı için kabul edilebilir bir performans sergilemektedir ve ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu tanısında kabul edilen eşik değere bağlıdır.

Anahtar sözcükler: Ultrason, ikiz gebelik, tahmini fetal ağırlık, ağırlık uyumsuzluğu, düşük doğum ağırlığı.

Abstract: Ultrasound fetal weight estimation in twin pregnancy

Objective: To assess the performance of ultrasound in twin's fetal weight estimation (FWE), screening of low birth weight (LBW) and twin's weight discordance (TWD).

Methods: A prospective study including fifty twin pregnancies was carried out. Each patient underwent an ultrasonography with estimated fetal weight (EFW) up to 4 days before delivery. We calculated the median absolute difference (MAD) and the median absolute percentage error (MAPE) between EFW and birth weight (BW). The correlation and the concordance were also assessed. Finally, we calculated the sensitivity (Se), specificity (Sp), the positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV) of ultrasound in the diagnosis of the LBW and TWD.

Results: The MAD was equivalent for both twins. The MAPE was 7.7% [range: 0 to 32] for T1 and 8.2% [range: 0 to 27] for T2. The proportion of estimates beyond 10% of actual BW was 38% for T1. We have noted a significant correlation between EFW and BW for the both twins (R1=0.87; R2=0.89). In case of LBW, ultrasound had a se, sp, PPV and NPV respectively 90.32%, 76.82%, 80% and 87%. Ultrasound's performance in the diagnosis of TWD varied depending on the adopted threshold. Chorionicity, presentation and gestational age did not have any influence in the performance of FWE.

Conclusion: The Ultrasound is essential in the diagnosis and management of perinatal complications common in twins. Its performance is satisfactory in EFW and depends on the threshold adopted for the diagnosis of TWD.

Keywords: Ultrasound, twin pregnancy, estimated fetal weight, weight discordance, low birth weight.

Yazışma adresi: Dr. Kaouther Dimassi. Mongi Slim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, La Marsa, Tunus. e-posta: kaouther.dimassi@gmail.com

Geliş tarihi: Şubat 19, 2015; **Kabul tarihi:** Nisan 25, 2015

Bu yazının atf künyesi: Dimassi K, Hammemi A, Karoui A, Triki A, Gara MF.

Ultrasound fetal weight estimation in twin pregnancy. Perinatal Journal 2015;23(2):89-95.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232007
doi:10.2399/prn.15.0232007
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Çoğul gebelikler, yardımcı üreme tekniklerinin sık kullanımını nedeniyle sürekli olarak artmaktadır. Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebelikler, daha yüksek bir riske sahiptir: İkiz gebeliklerin mortalite oranı, tekil gebeliklerden altı kat daha fazladır.^[1] Neonatal morbidite de ayrıca artmaktadır. Bu tür gebelikler birçok komplikasyona yol açmakta olup, tüm prematürite ve intrauterin büyüme geriliğinin (IUGR) de üzerindedir.^[2] Bunlara ek olarak, ikiz büyüme uyumsuzluğu (TGD), bu gebeliklere özel bir komplikasyondur. Bu nedenle, ultrason incelemesinin bu gebeliklerin yönetiminde önemli olduğu görülmektedir. Örneğin fetal ağırlık tahmini, fetal gelişim bozukluklarını tespit etmeye ve izlemeye izin verir. Ayrıca, preterm doğum durumunda herhangi bir gerekli neonatal bakımını öngörmeyi de mümkün kılar. Bu nedenle fetal ağırlık tahmininin kesinliği, iyi obstetrik yönetim için önemlidir. Ancak literatür, ikiz gebeliklerde fetal ağırlığın ve fetal ağırlık uyumsuzluğunun sonografik tahmininin doğruluğu yönünden zayıftır.

Çalışmamızda, ikiz gebeliklerde fetal ağırlığını tahmin etmede, ikiz büyüme uyumsuzluğunun tanısında ve düşük doğum ağırlığının prenatal tanısında ultrasonun performansını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, farklı maternal ve fetal faktörlerin bu tahmin üzerindeki etkisini de çalışmamızda araştırdık.

Yöntem

Bu prospektif çalışma, Haziran 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında La Marsa, Tunus'taki Mongi Slim Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, ikiz gebeliği olan elli gebe dâhil edildi. Gebelik süresi ve koryonosite, ilk trimester sonografisine göre belirlenmiştir.

Her bir hastaya, doğumdan dört gün öncesine kadar tahmini fetal ağırlık için ultrason muayenesi yapıldı. Ultrason muayenesi, 3.5 MHz'lik eğrisel abdominal probu olan ULTRASONIX, SONIX OP (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC, Kanada) ultrason cihazıyla gerçekleştirildi. Tahmini fetal ağırlık, Hadlock formülüyle^[3] hesaplandı: $\text{Log } 10 \text{ EFW} = 1.3596 + 0.00386AC * FL + 0.0064HC + 0.00061BDP * AC + 0.0424AC + 0.174FL$. İkiz fetüsler arasındaki ağırlık farklılıkları şu şekilde hesaplandı: (En büyük ikiz ağırlığı – en küçük ikiz ağırlığı) / en büyük ikiz ağırlığı. Bu fark, gebelik süresince ve doğumla birlikte hesaplandı.

İkiz büyüme uyumsuzluğu, ikizler arasında %20 ve üzeri ağırlık farkı olarak tanımlanmıştır.^[4] İkizlerin ağırlık uyumsuzluğunun sebepleri araştırılmamıştır.

Düşük doğum ağırlığı, 2500 gram altındaki doğum ağırlığıyla tanımlanmıştır.^[5] Literatürde, bu değer morbidite ve neonatal mortalite riskini anlamlı derecede artırdığı bilinmektedir.^[5] Oligohidramniyoz, her bir ikiz tekil en derin kesesinin 20 mm'den küçük olması şeklinde tanımlanmıştır. Literatürde, bu ölçüm yönteminin ikiz gebeliklerde en uygun yöntem olduğu görülmektedir.^[6] Maternal obezite, vücut kitle indeksinin (VKİ) doğum gününde $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması şeklinde tanımlanmıştır.^[7] Aşağıdaki detaylar kaydedilmiştir:

- Yaş, parite, boy, ağırlık, BMI ve doğum günü.
- Gebelik yaşı, koryonosite, fetal prezentasyon, ilk ikiz (EFW T1) ve ikinci ikiz (EFW T2) için tahmini fetal ağırlık, her bir ikiz tekil en derin kesesi.

Ayrıca doğumda, ilk ikiz (BW T1) ve ikinci ikiz (BW T2) doğum ağırlığı. Tahmini fetal ağırlık, gerçek doğum ağırlığıyla karşılaştırılmıştır. Veriler, standart bir çalışma sayfasına (Microsoft Excel; Microsoft Corporation, Redmond, WA, ABD) kaydedilmiştir. Tanımlayıcı parametreler, medyan [1. ve 3. çeyrekler] olarak ifade edilmiştir. Sıklıklar, yüzde olarak sunulmuştur.

Analiz, birkaç şekilde gerçekleştirilmiştir: Yüzde hastası, gerçek doğum ağırlığının tahmini fetal ağırlığından çıkarılması ve ardından farkın gerçek doğum ağırlığına bölünmesi ve 100 ile çarpılması suretiyle hesaplanmıştır. Sistemik hatayı ifade eden medyan mutlak yüzde hatası, yüzde hatası üzerinden hesaplanmıştır. Mutlak yüzde hatası ve medyan mutlak yüze hatası, tahmini fetal ağırlık ve gerçek doğum ağırlığı arasındaki farkın mutlak değeri kullanılarak aynı şekilde hesaplanmıştır. Gerçek doğum ağırlığının %10'u içerisindeki tahminlerin oranı da hesaplanmıştır.

Doğum ağırlığı ve ultrason tahmini fetal ağırlık arasındaki korelasyon, Pearson katsayısı kullanılarak sunulmuş, bu iki ölçüm arasındaki uyum, Bland ve Altman grafiğiyle değerlendirilmiştir.^[8]

İstatistiksel analiz, XLSTAT 2014.4.09 (Addinsoft, New York, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiş, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yüzde hataları; maternal vücut kitle indeksi, koryonosite, gebelik yaşı ve fetal prezentasyona göre Student t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, ikiz büyüme uyumsuzluğunu tespit etmek üzere tahmini fetal ağırlığın hassasiyetini, özgüllüğünü, negatif prediktif değerini ve pozitif prediktif değerini hesapladık.

Bulgular

Çalışma boyunca, kliniğimizde 2170 doğumu yönettik. Elli hasta, çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamaktaydı ve toplam 100 fetüs incelendi. Ortalama maternal yaş 32 [aralık: 28–36], ortalama VKİ 33.81 [aralık: 27–40] kg/m² idi. Hastaların 28'inde (%56) VKİ 35 kg/m²'den fazlaydı. Doğumda ortalama gestasyonel yaş, 37 [aralık: 35–37] haftaydı. Sonografi ve doğum arasında geçen zaman, 2.27 [aralık: 0–4] gündü. Kırk hasta kliniğimizde doğum yaparken, diğer 10 hastanın doğumu özel bir klinikte gerçekleştirildi. Genel olarak, 41 (%82) dikoryonik diamniyotik gebelik bulunmaktaydı, gebeliklerin hiçbiri monoamniyotik değildi. **Tablo 1**'de, her bir ikiz için tahmini fetal ağırlık ve gerçek doğum ağırlığı karşılaştırmasının sonuçları detaylı olarak verilmektedir.

Medyan mutlak farklılık, T1 için 155 [aralık: 72–337,5] ve T2 için 150 [aralık: 100–266.5] gramdı. Medyan mutlak yüzde hatası, T1 için %7.7 [aralık: 2.5–14.76] ve T2 için %7.55 [aralık: 3.37–11.85] idi (p=0.8). Son olarak, gerçek doğum ağırlığının %10'undan fazla olan tahminlerin oranı, T1 için %38 ve T2 için %34'tü (p=0.082). Bu nedenle, ikizler arasındaki fetal ağırlık tahminlerinin gerçekleştirilmesinde hiçbir anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Her iki fetüs için tahmini

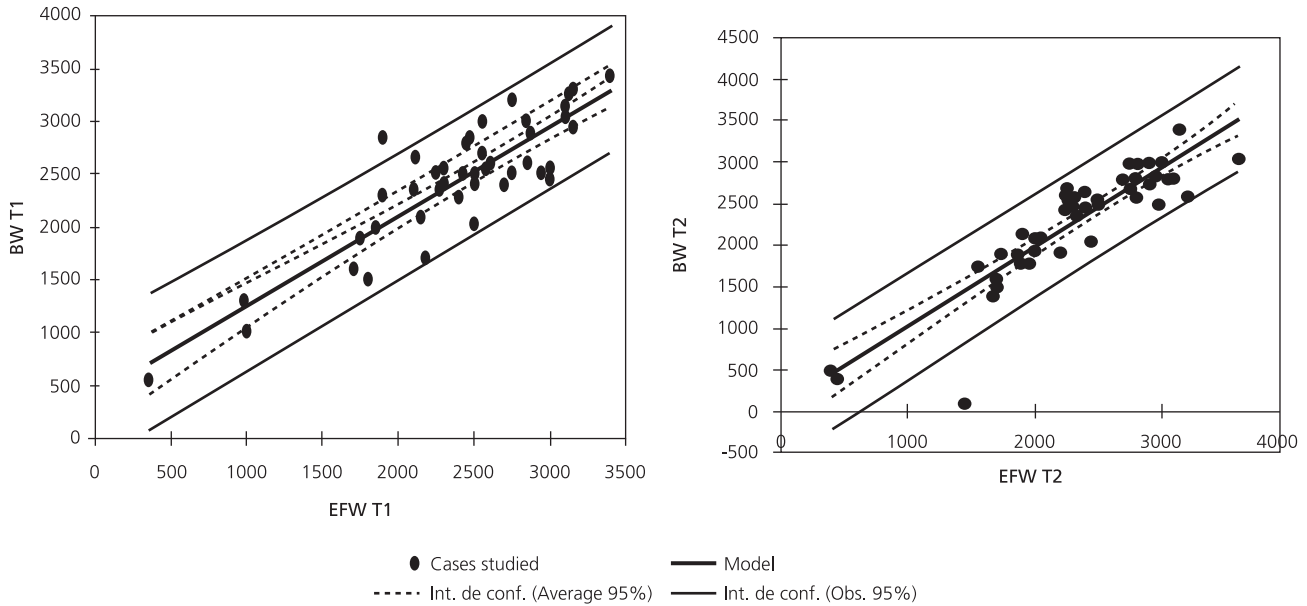
Tablo 1. Her iki ikiz için doğum ağırlığı ve tahmini fetal ağırlık arasındaki farklılık.

	1. ikiz	2. ikiz	p
Mutlak farklılık (gram)	155 [72–337.5]	150 [100–266.5]	0.50
Medyan mutlak yüzde (%) hatası	7.7 [2.5–14.76]	7.55 [3.37–11.85]	0.80
Gerçek doğum ağırlığının %10'unun ötesindeki tahminlerin oranı	19 (%38)	17 (%34)	0.82

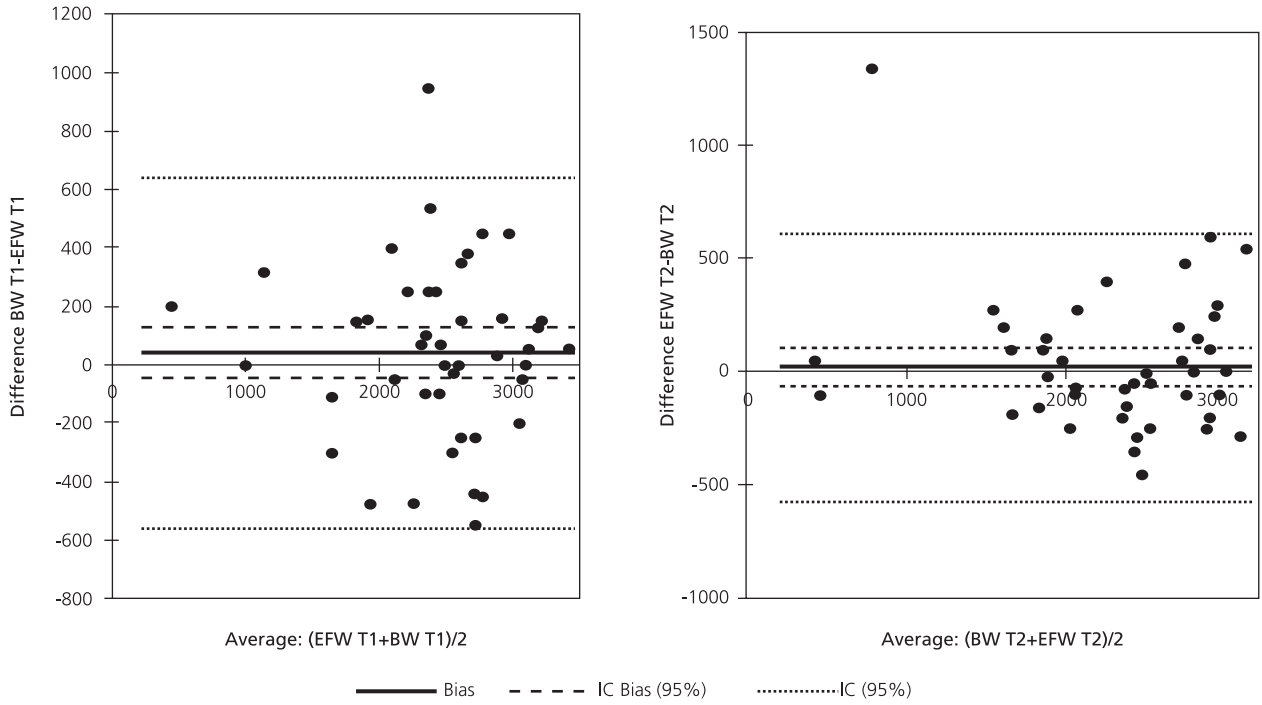
fetal ağırlık ve gerçek doğum ağırlığı arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulduk. Aslında, korelasyon indeksleri sırasıyla T1 için R1=0.87 ve T2 için R2=0.89 idi.

Lineer regresyon analizi, doğum ağırlığını aşağıdaki formüllerle hesaplamaktadır: 1. ikiz için BW T1= 415.57+0.846*EFW T1 ve 2. ikiz için BW T2= 65.68+ 0.963*EFW T2 (**Şekil 1**).

Bu değişkenlere yönelik Bland-Altman analizi, **Şekil 2**'de gösterilmektedir. T1 için sapma 39.4 (%95 uyum sınırları -580 g ila +650 g) gramdı. T2 için ise sapma 19.4 (%95 uyum sınırları -550 g ila +550) idi. Parametrelerin hiçbiri incelenmedi; obezite, miat, koryonisit veya prezentasyon, ultrason muayenesinin gerçekleştirilmesini önemli oranda engellemiştir (**Tablo 2**). T1, 28



Şekil 1. Pearson lineer regresyonu kullanarak tahmini fetal ağırlık ve doğum ağırlığı arasındaki korelasyon. BW T1: İlk ikizin doğum ağırlığı; BW T2: İkinci ikizin doğum ağırlığı; EFW T1: İlk ikizin tahmini doğum ağırlığı; EFW T2: İkinci ikizin tahmini doğum ağırlığı.



Şekil 2. Bland ve Altman grafiği kullanarak uyum analizi. BW: Doğum ağırlığı; EFW: Tahmini fetal ağırlık; T1: İlk ikiz; T2: İkinci ikiz.

(%56) olguda 2500 gramdan daha düşüktü. Düşük doğum ağırlığı, T2'de 34 olgu (%68) ile daha sık görüldü. Bu nedenle, genel olarak düşük doğum ağırlığının tanısında ultrason hassasiyeti, özgüllüğü ve pozitif – negatif prediktif değerleri, ikizler arasında farklılık olmaksızın, sırasıyla %90, %78, %88 ve %83 olarak bulundu. %20'nin üzerinde olan ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunun prevalansı %32 idi. İkizlerin ağırlık uyumsuzluğunun tanısı yönünden ultrason muayenesinin hassasiyeti %76.9, özgüllüğü %81.8, pozitif prediktif değeri %62 ve negatif prediktif değeri %93.5 olarak bulundu. Kabul edilen uyumsuzluk eşiği %25'e yükseldiğinde ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu tanısında ultrason muayenesi uygulamasının iyileştiğini gözlemledik (Tablo 3).

Tartışma

İkiz gebelikler, canlı doğumların %3'ünü teşkil etmektedir.^[1] Bu gebelikler, yüksek neonatal riski ile prematürite ve düşük doğum ağırlığı riskine sahiptir. Ayrıca ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu, obstetrik kararlar verirken dikkate alınması gereken özel bir durumdur. Bu nedenle, ikizlerde ultrason fetal ağırlık tahmini obstet-

rik yönetim için hayati önem taşımaktadır. Çalışmamız, özellikle az sayıda olguya sahip olması nedeniyle sınırlıdır; ancak bu durum, bir yıl boyunca katı çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan olgu bulmanın ve doğumdan önceki dört güne kadar özel bir ultrason muayenesi planlamanın zorluğu ile açıklanabilir. Sonuçlarımız, daha fazla sonografi uzmanı içeren daha büyük bir çok merkezli çalışmayla geliştirilebilir. 150–155 gram [T1-T2] medyan mutlak farklılığı olan ikizlerdeki tahmini fetal ağırlığa ilişkin iyi sonuçlar elde ettik. Ayrıca, medyan mutlak yüzde hatası %7.5–7.7 idi [T1-T2]. Bu nedenle, ikiz gebeliklerde tahmini fetal ağırlıkta ultrason uygulamasının tekil gebeliklere benzer olduğu sonucuna varabiliriz. Tekil gebelikler, literatürde geniş çapta incelenmiştir ve çeşitli yayınlarda medyan mutlak yüzde hatası %6 ila %10 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^[4]

Bu sonuçlar, 110–127 gram [T1-T2] Medyan mutlak farklılık ve %5.41–5.64 [T1-T2] medyan mutlak yüzde hatası sonuçları bildiren Ivars ve ark.'larının^[9] çalışmasındaki sonuçlara benzerdi. Yine de, asıl doğum ağırlığının %10'unun ötesindeki tahminlerin oranı, çalışmamızdaki %34'lük orana kıyasla %25 ile daha düşüktü. Bu

Tablo 2. Farklı maternal ve fetal faktörlerin ultrason fetal ağırlık tahminleri üzerindeki etkileri.

	1. ikiz	2. ikiz
Maternal obezite		
Obez: >35 kg/m ²	28 250 g [100;450]	28 150 g [100; 251.5]
Obez değil: <35 kg/m ²	22 154 g [50;250]	22 190 g [75; 300]
	p=0.12	p=0.08
Gebelik yaşı: >32 hafta		
Gebelik yaşı: >32 hafta	46 150 g [100; 266.5]	46 154 g [72; 300]
Gebelik yaşı: <32 hafta	4 100 g [75; 150]	4 200 g [100; 310]
	p=0.25	p=0.38
Koryonisite		
Dikoryonik diamniyotik	41 150 g [50; 300]	41 150 g [75; 200]
Monokoryonik-diamniyotik	9 287 g [140.5; 455]	9 150 g [100 ;184]
	p=0.26	p=0.27
Fetal prezentasyon		
Sefalik ©	30 147 g [85; 327]	21 152 g [90; 254]
Makat (B)	19 136 g [78; 300.5]	17 126 g [100; 258.2]
Transvers (T)	1 156 g	12 138 g [120; 266]
	C-B; p=0.21	C-B; p=0.16
	C-T; p=0.48	C-T; p=0.23
	B-T; p=0.47	B-T; p=0.28

durum paradoksal görünmektedir; özellikle çalışmamızda ultrason muayenesi ile doğum arasındaki gecikme daha düşüktü (2.27 güne karşı 7 gün).^[9] Ayrıca, Danon ve ark.^[2] tarafından 278 ikiz gebelik üzerinde yapılan ve ultrason muayenesi ve doğum arasında 3 günlük aralık bildiren retrospektif çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Gerçek doğum ağırlığının %10'unun ötesindeki tahminlerin oranı %33.6 idi.

Tahmini fetal ağırlıklar ve doğum ağırlıkları arasında güçlü bir korelasyon bulduk. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[9] Korelasyon katsayısının hesaplandığı lineer regresyon tekniği, iki değer arasında lineer bir ilişkinin varlığını araştırmaktadır; iki değer arasında zayıf bir konkordansa rağmen mevcut olabilir. İki değer arasındaki en iyi uyumu hesaplamak için, Bland ve Altman yöntemini kullanarak bir konkordans çalışması gerçekleştirdik. Aynı yöntem, Ivars ve ark. tarafından da kullanılmıştır.^[9] Çalışmalarında, T1 için sapma +35 gram ve T2 için -23 gram olarak bulmuşlardır.

Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda benzer şekilde T1 için +39.4 gram ve T2 için 19.4 gram olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda uyum sınırları oldukça fazlaydı; bu nedenle sonuçları iyileştirmek zorundayız.

Çalışmamızda kullanılan Hadlock formülü, genellikle tekil gebelikler için kullanılmaktadır;^[1] bu husus, birçok yazar tarafından tartışılmıştır. Örneğin Ong ve ark.,^[10] ikiz gebeliklerde tahmini fetal ağırlık için çeşitli matematiksel formülleri karşılaştırmış ve anlamlı farklılıklar bulmamıştır. Diaz-Garcia ve ark.,^[11] çeşitli formülleri karşılaştırmış ve Hadlock 2'nin, gerçek doğum kilosunun %10'u içerisinde en iyi tahmin oranlarıyla ve

Tablo 3. Kabul edilen eşik değere göre ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunun prenatal tanısında ultrason performansı.

	Hassasiyet	Özgüllük	PPV	NPV
Eşik değeri ≥%20	%76.9	%81.8	%62	%93.5
Eşik değeri ≥%25	%81.5	%89.2	%74	%95.4

ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunda daha iyi bir tahminiye en etkili yöntemi bulmuştur. Sonuç olarak Hadlock formülü, ikiz gebeliklerde tahmini fetal ağırlık için geçerli bir yöntemdir.

İkizlerin ağırlık uyumsuzluğunun, %25–30 aralığında olduğu durumlarda orta seviyede, %30'u aştığı durumlarda ise şiddetli olduğu düşünülmektedir.^[4] Çoklu gebeliklere özel bu durum, herhangi bir büyüme anomaliliğini tespit etmek ve bunun sonucunda obstetrik yönetimini uyarlamak için aylık ultrason kontrolü gerektiren yüksek morbidite ve perinatal mortalite riskiyle^[12,13] ilişkilendirilmektedir. Doe örneğinde, neredeyse tüm obstetri ekipleri, ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu %30'dan fazla olduğunda ya da şiddetli IUGR durumunda sezaryen önermektedir.^[12] İkizlerin ağırlık uyumsuzluğu prevalansı, kabul edilen tanıma göre değişmektedir; ikiz gebeliklerin %10–29'unda görülmektedir.^[6] Literatürde, ikiz uyumsuzluğunu tanımlamak üzere kabul edilen eşik değer, %10 ila %40 arasında değişmektedir; ancak %20 eşik yaygın olarak kullanılmaktadır.^[10]

Ultrason, ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunun prenatal görüntülenmesinde altın standarttaki muayene yöntemidir.^[6] Uygulanışı, kabul edilen eşik değere göre değişir. Bu nedenle, 67 ikiz gebelik üzerinde çalışan Motter ve ark.,^[4] ultrason hassasiyetinin şiddetli uyumsuzluğun tespiti için %80 olduğunu (eşik değer \geq %35), orta derece uyumsuzlukta %41'e düştüğünü (eşik değer \geq %25) ve hafif uyumsuzluk durumunda ise %20'ye düştüğünü (eşik değer \geq %20) bulmuştur.^[12] Biz de çalışmamızda benzer bulgular bildirdik ve ultrason performansının %20'lik bir eşik değere düştüğünü bulduk. Ancak, kullanılan her bir eşik değerinde daha yüksek bir hassasiyet (>%70) tespit ettik. Bu sonuçlar, daha büyük sayıda bir olgu serisiyle teyit edilmelidir. Çeşitli gruplar, ikizlerin ağırlık uyumsuzluğuna yönelik sonografik prenatal tanyı iyileştirmek için farklı yöntemler önermiştir.^[14,15] Örneğin Erkkola ve ark.^[14] sefalik çevreyi kullanmıştır ancak pozitif prediktif değer düşüktü. Diğer yazarlar, abdominal çevreyi kullanmıştır. Tahmini fetal ağırlığı olarak kullanarak aynı hassasiyeti bulmuşlardır.^[16] Storlazzi et al.^[7] uyumsuzluğu tanımlamak için BIP farkının 6 mm'den büyük olması, CA farkının 20 mm'den büyük olması, femur uzunluğunun 5 mm'den büyük olması gibi diğer parametreleri kullanmıştır. Ancak en iyi prediktif değer, tahmini fetal ağırlık kullanılarak bulunmuştur.^[7] Son olarak, düşük pozitif prediktif değer nedeniyle diğer çalışmalar, ikizlerin ağırlık

uyumsuzluğu tanısında ultrasonografi performansını iyileştirmek ve risk altındaki fetüsleri daha iyi hedefleyebilmek için biyometrik parametreleri fetal Doppler ile ilişkilendirmeyi önermiştir.^[17,18]

Öte yandan, ikizlerin ağırlık uyumsuzluğunu taramada ultrasonun negatif prediktif değeri mükemmeldir.^[5] Bu durum, düşük riskteki ikiz gebeliklerin tespitine yol açabilmekte ve bu nedenle aşırı izlemesini önleyebilmektedir. Düşük doğum ağırlığı, dünya çapında bebek mortalitesinin önde gelen sebebidir. İkizlerin yaklaşık %40'ı 37. haftadan önce doğmakta, %20 ila %30'u gestasyonel yaşına göre küçük olmaktadır. Bu nedenle prematüre ve IUGR, ikizlerin ağırlık uyumsuzluğu insidansını %50–60 artırmaktadır.^[19] Bu çalışmada, ultrasonografi %85'lik pozitif prediktif değeri ve %90'lık negatif prediktif değeri ile düşük doğum ağırlığını tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Bu sonuçlar, özellikle düşük pozitif prediktif raporun literatürde genellikle %22–47 olarak bildirilmesi nedeniyle daha büyük olgu serileriyle doğrulanmalıdır.^[20,9]

Ultrasonun tahmini fetal ağırlık performansını etkileyebilecek maternal ve fetal faktörler yönünden şunları inceledik: Maternal obezite, koryonisit ve fetal prezentasyon. Herhangi bir faktörün önemli bir etkisi olduğu sonucuna vardık. Bu konuda literatürde çeşitli ihtilaflar bulunmaktadır. Örneğin, maternal obezite hakkında bazı çalışmalar, tahmini fetal ağırlık konusunda obezitenin yüksek tahmine yol açtığı sonucuna varmıştır.^[21] Diğer yazarlar,^[2] obez olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulmamıştır. Son olarak Ivars ve ark.,^[9] maternal obezitenin ultrason performansını artırdığı sonucuna varmıştır. Obezitenin gündelik yaşamda zorluğa yol açtığı düşünüldüğünde, bu sonuç şaşırtıcı bulunabilir. Bu çelişkili sonuçlar, obez olan ve olmayan hastalarda doğum ağırlığındaki farklılıklarla ya da daha güçlü ultrason makinesi veya sonograf uzmanı deneyimiyle açıklanabilir. Maternal obezite durumunda bir ikiz ağırlığı tahmini gerçekleştirmek için gerekli süreyi hesaplayan bir çalışma, sonucumuzu iyileştirebilir.

Sonraki izlemi belirleyeceğinden, koryonisitinin ilk trimester ultrasonunda belirlenmesi gerekmektedir. Ivars ve ark.^[9] için koryonisit, tahmini fetal ağırlığı etkilememektedir. Öte yandan, aynı ekibe^[9] göre, miat 32. haftadan önce tahmini fetal ağırlığını ($p=0.012$) pozitif olarak etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur. Son olarak, literatürde fetal prezentasyonun ultrasonun tahmin performansını etkilediği bilinmemektedir.^[23]

Sonuç

Ultrason, ikizlerde yaygın olan perinatal komplikasyonların tanısı ve yönetiminde hayati öneme sahiptir. Fetal ağırlık tahminindeki performansı memnun edicidir; neonatal prematüre doğumların tahminine ve daha iyi yönetimine izin verir. Ancak büyüme uyumsuzluğu tanısındaki performansı, pozitif prediktif değer bakımından kısıtlıdır. Öte yandan negatif prediktif değeri mükemmeldir. Bu durum, düşük riskteki ikiz gebeliklerin tespitine yol açabilmekte ve bu nedenle aşırı obstetrik bakımı önleyebilmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Brannan AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101:570-4.
2. Danon D, Melamed N, Bardin R, Meizner I. Accuracy of ultrasonographic fetal weight estimation in twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2008;112:759-64.
3. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-7.
4. Mottet N, Guillaume M, Martin A, Ramanah R, Riethmuller R. Birth weight discordance in dichorionic twins: diagnosis, obstetrical and neonatal prognosis. *Gynecol Obstet Fertil [Article in French]* 2014;42:572-8.
5. Ducarme G, Seguro E, Chesnoy V, Davitian C, Luton D. Estimation of fetal weight by external abdominal measurements and fundal height measurement near term for the detection of intra-uterine growth retardation. [Article in French] *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40:642-6.
6. Marttila R, Kaprio J, Hallman M. Respiratory distress syndrome in twin infants compared with singletons. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:271-6.
7. Storlazzi E, Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Ultrasonic diagnosis of discordant fetal growth in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1987;69:363-7.
8. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
9. Ivars J, Houfflin-Debarge V, Vaast P, Deruelle P. Accuracy of ultrasonography fetal weight estimation in twin pregnancies. [Article in French] *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38: 740-6.
10. Ong S, Smith AP, Fitzmaurice A, Campbell D. Estimation of fetal weight in twins: a new mathematical model. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:924-8.
11. Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y, Salamon LJ. Validity of sonographic prediction of fetal weight and weight discordance in twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2010;30:361-7.
12. Vergani P, Locatelli A, Ratti M, Scian A, Pozzi E, Pezzullo JC, et al. Preterm twins: what threshold of birth weight discordance heralds major adverse neonatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1441-5.
13. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twin an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004;103:71-6.
14. Erkkola R, Ala-Mello S, Piironen O, Kero P, Sillanpää M. Growth discordancy in twin pregnancies: a risk factor not detected by measurements of biparietal diameter. *Obstet Gynecol* 1985;66:203-6.
15. Klam SL, Rinfret D, Leduc L. Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):247-51.
16. Gernt PR, Mauldin JG, Newman RB, Durkalski VL. Sonographic prediction of twin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2001;97:53-6.
17. Hill LM, Guzik D, Chenevey P, Boyles D, Nedzesky P. The sonographic assessment of twin growth discordancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:501-4.
18. Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, Magann EF, Martin JN Jr, Devoe LD. Sonographic examination does not predict twin growth discordance accurately. *Obstet Gynecol* 1997;89:529-33.
19. Kontopoulos EV, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The influence of mode of delivery on twin neonatal mortality in the US: variance by birth weight discordance. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:252-6.
20. Grobman WA, Parilla BV. Positive predictive value of suspected growth aberration in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5Pt1):1139-41.
21. Houze de l'Aulnoit A, Closset E, Deruelle P. Accuracy of ultrasound estimated fetal weight performed by OB-Gyn residents at due date. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:367-71.
22. Field NT, Piper JM, Langer O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 1995;86:102-7.
23. Stein W, Misselwitz B, Schmidt S. Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:346-53.



Gebelerde tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı

Esra Güzel¹, Derya Sivri Aydın², Behiye Pınar Çilesiz Göksedef², Ahmet Birtan Boran¹

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Literatürde değişik veriler olsa da iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığına dair tamin edici veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T4 değerleri bakılmış 1876 gebe dahil edildi. Son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gebelik haftaları, TSH ve serbest T4 serum düzeyleri hastanemiz kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. TSH referans aralıkları ilk trimesterde 0.1-2.5 mU/l; ikinci trimesterde 0.2-3.0 mU/l; üçüncü trimesterde 0.3-3.0 mU/l alındı. Trimestere özgü TSH değeri yüksek, serbest T4 değeri düşük hastalar aşikar hipotiroidi, TSH değeri düşük, serbest T4 değeri yüksek olan hastalar aşikar hipertiroidi, TSH değeri anormal olup serbest T4 değeri normal olan olgular subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşları 29.14±5.84 olarak saptandı. Olguların %65.4'ü (n=1227) gebeliklerinin birinci trimesterinde, %21.1'i ikinci trimesterinde (n=395), %13.5'i üçüncü trimesterinde (n=254) idi. Gebelerin %5.38'inde (n=101) hipertiroidi saptandı, %1.22'si (n=23) aşikar hipertiroidi iken %4.16'sı (n=78) subklinik hipertiroidi idi. Yüzde 15.88'inde (n=298) hipotiroidi vardı ve %10.18'inde (n=191) aşikar hipotiroidi, %5.70 (n=107) gebede subklinik hipotiroidi saptandı.

Sonuç: Bu çalışmaya alınan gebelerde, muhtemelen birinci trimesterde TSH üst limitinin aşağı çekilmesi ve iyot eksikliği bakımından riskli bir bölgede bulunmamız nedeniyle yüksek oranda hipotiroidi olgusuna rastlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, hipotiroidi, hipertiroidi.

Abstract: The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women

Objective: Despite the different data presented in the literature, there is no satisfactory data for the incidence of thyroid dysfunction during pregnancy in Turkey where iodine deficiency is prevalent. In this study, we aimed to present the incidence of thyroid dysfunction during pregnancy.

Methods: A total of 1876 pregnant women, whose thyroid stimulating hormone (TSH) and free T4 values were checked, were included in the study. Weeks of gestations, TSH and free T4 serum levels according to the last menstrual date and ultrasonography were retrospectively screened from the archive of our hospital. TSH reference ranges were accepted as 0.1-2.5 mU/l in the first trimester, 0.2-3.0 mU/l in the second trimester and 0.3-3.0 mU/l in the third trimester. The patients with high TSH value special to the trimester and low free T4 value were considered to have overt hypothyroidism, those with low TSH value and high free T4 value were considered to have overt hyperthyroidism, and the cases with abnormal TSH value but normal free T4 value were considered to have subclinical thyroid dysfunction.

Results: Mean age of the pregnant women included in the study was found as 29.14±5.84 years. While 65.4% (n=1227) of the cases were in their first trimester, 21.1% (n=395) of them were in the second trimester, and 13.5% (n=254) of them were in the third trimester. Hyperthyroidism was found in 5.38% (n=101) of the pregnant women; while 1.22% (n=23) of them had overt hyperthyroidism, 4.16% (n=78) of them had subclinical hyperthyroidism. Of the cases, 15.88% (n=298) had hypothyroidism where 10.18% (n=191) of them had overt hypothyroidism and 5.70% (n=107) of them had subclinical hypothyroidism.

Conclusion: In the pregnant women included in the study, we observed a high rate of hypothyroidism since TSH upper limit was possibly decreased in the first trimester and we were in a risky region for iodine deficiency.

Keywords: Pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Yazışma adresi: Dr. Derya Sivri Aydın, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: deryasivri@hotmail.com

Geliş tarihi: Eylül 28, 2014; **Kabul tarihi:** Nisan 4, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Güzel E, Sivri Aydın D, Çilesiz Göksedef, BP, Boran AB. The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women. Perinatal Journal 2015;23(2):96-100.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232008
doi:10.2399/prn.15.0232008
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Gebelerin tiroid fonksiyon testleri normal kadınlardan farklı değerlere sahiptir. Bu da yeni bir gebeliğe ve ideal trimestere özgü referans aralıkları oluşmasına yol açmıştır. Hem Amerikan Tiroid Birliği (ATA) hem de Amerikan Endokrin Derneği (AED)'nin desteklediği büyük oranda batı ülkelerinde yayınlanmış çalışmalar TSH referans aralığını ilk trimesterde 0.1–2.5 mIU/L, ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L, üçüncü trimesterde 0.3–3.0–3.5 mIU/L olarak önermektedir.^[1-5] Tiroid fonksiyon testlerini değerlendirmede en yaygın kullanılan testler tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4)'dir.^[6,7]

Genel literatürde gebelerde hipotiroidi %2–4, hipertiroidi %0.1–0.4 oranında rapor edilse de bu literatürlerde TSH üst sınırı 5 mIU/L olarak alınmıştır.^[8] Ayrıca ülkemiz iyot eksikliği bölgesi olmaya devam etmektedir.^[9] Bu nedenle tiroid disfonksiyonu oranının batı literatüründen yüksek olması beklenir. Ülkemizde TSH düzeyinin önerilen bu referans aralığını kullanan yapılan tatmin edici veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada çalışma grubumuzdaki gebelerde TSH ve sT4 düzeylerine bakarak son yıllarda kabul gören TSH referans aralığını ilk trimesterde 0.1–2.5 mIU/L; ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L; üçüncü trimesterde 0.3–3.0 mIU/L olarak tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığını saptamayı amaçladık.

Yöntem

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İEAH) Etik Kurulu onayı alınarak, İEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'ne 1 Ocak 2010 – 1 Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran, TSH ve sT4 değerleri bakılmış 1876 tekiz gebe araştırmamıza dahil edildi. Gebelerin yaşları, ultrasona göre gebelik haftaları, TSH ve sT4 düzeyleri hastanemiz kayıt sisteminde retrospektif olarak tarandı. Anamnez ve klinik değerlendirme göz ardı edildi. TSH ve sT4 aynı laboratuvarında kemilüminesan yöntem ile çalışan Advia Centaur XP immunassay cihazında (Siemens Healthcare, Malvern, PA, ABD) orijinal kitleriyle analiz edildi. Gebelerin verileri Microsoft Excel Office 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, ABD) kullanılarak analiz edildi. Gebelerin yaş ortalamaları, gebelik haftaları, trimesterlere özgü ayrı ayrı hipotiroidi, hipertiroidi oranları hesaplandı.

TSH için normal aralık, ilk trimesterde 0.1–2.5 mIU/L; ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L; üçüncü trimesterde 0.3–3.0 mIU/L olarak alındı. İlk trimesterde TSH'sı 2.5 mIU/L'nin üzerinde, ikinci ve üçüncü trimesterlerde 3 mIU/L'nin üzerinde olan gebeler hipotiroidi olarak değerlendirildi. sT4 normal düzeyleri 0.93–1.7 mIU/L olarak alındı. Birinci trimesterde TSH 2.5 mIU/L'nin üzerinde, 2. ve 3. trimesterde 3 mIU/L'nin üzerinde olup sT4'ü normal sınırlar içerisinde olan gebeler subklinik hipotiroidi, sT4'ü laboratuvar alt sınırına göre 0.93'ün altında olan gebeler aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Birinci trimesterde TSH'sı 0.1 mIU/L'nin, ikinci trimesterde, 0.2 mIU/L'nin; üçüncü trimesterde 0.3 mIU/L'nin altında olan gebeler hipertiroidi olarak değerlendirildi. Bu gebelerden sT4'ü normal sınırlar içerisinde olanlar subklinik hipertiroidi, laboratuvar üst sınırına göre sT4 düzeyi 1.7 mIU/L'nin üzerinde olanlar aşikar hipertiroidi olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşları 29.14±5.84 (aralık: 15–48) olarak saptandı. Ortalama gebelik haftası 13.95±9.28; ortanca gebelik haftası 10 (aralık: 5–40) olarak bulundu. Olguların %65.4'ü (n=1227) birinci trimester, %21.1'i (n=395) ikinci trimester, %13.5'i (n=254) üçüncü trimesterde idi. Tüm gebelerde TSH ortalaması 1.71±2.20 mIU/L, sT4 ortalaması 1.05±0.23 mIU/L olarak bulundu. Trimesterlere göre ayrıldığında birinci trimesterde TSH ortalaması 1.57±2.25 mIU/L, sT4 ortalaması 1.10±0.24 mIU/L, ikinci trimesterde TSH ortalaması 1.87±0.68 mIU/L, sT4 ortalaması 0.99±1.83 mIU/L, üçüncü trimesterde TSH ortalaması 2.15±2.53 mIU/L, sT4 ortalaması 0.93±0.13 mIU/L idi.

Gebelerin %5.38'inde (n=101) hipertiroidi saptandı ve %1.22'si (n=23) aşikar hipertiroidi iken %4.16'sı (n=78) subklinik hipertiroidi idi. Hipotiroidi oranı %15.88 (n=298) olup; %10.18'inde (n=191) aşikar hipotiroidi, %5.7'sinde (n=107) ise subklinik hipotiroidi saptandı.

Birinci trimesterdeki gebelerin hipertiroidi, aşikar hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi oranları sırasıyla %7.09, %1.71, %5.38 idi. Birinci trimesterde hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları sırasıyla %15.64, %10.92, %4.72 idi.

İkinci trimesterde %3.03 gebede hipertiroidi, %16.70 gebede hipotiroidi mevcuttu.

Üçüncü trimesterde gebelerin %0.78'inde hipertiroidi %15.74'ünde hipotiroidi bulundu. Tüm gebelerde ve 3 ayrı trimesterlerde tiroid fonksiyon bozukluğu oranları **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tartışma

Tiroid fonksiyon bozukluğu gebelerde sık görülen endokrin problemler arasındadır. Erken gebelikte, tiroid bağlayıcı globülin (TBG)'de artış, insan koryonik gonadotropininin (hCG) TSH reseptörlerini uyarması ve iyot metabolizmasında değişiklikler nedeniyle maternal tiroid fonksiyonları etkilenir.^[6] Serum total T4 ve T3 üretimi gebeliğin ilk yarısında artar, 20. hafta civarında plato çizer ve belirli bir kararlı döneme ulaştığında gebelik öncesi döneme gelir. TBG artışı total T4 ve T3 düzeyinde yaklaşık 1.5 kat artışa neden olur. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri başlangıçta, normal sınırlar içerisinde, hafifçe artar, gebelik haftası ilerledikçe özellikle birinci ve ikinci trimesterleri arasında normal sınırlar içerisinde kalarak aşamalı olarak azalır. Serum sT4 ve sT3 bağlı olmayan ve biyolojik aktif formdur ve total T4'ün %0.03, total T3'ün %0.3 kadarı serbest halde bulunur.^[1]

Tiroid hormon yapımında artış, iyot atılımının 1.3–1.5 kat artması ve anneden fetusa iyot geçişine bağlı olarak gebelikte iyot gereksinimi yaklaşık %50 artarak günlük alım ihtiyacı 250 µg'a ulaşır.^[10] Normal tiroid bezi gebelikte artan hormon ihtiyacını karşılayabilir ve tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlar. Fakat bariz tiroid patolojisi olan durumlarda, tiroid hormon üretiminde artış sağlanamaz ve gebe kadında hipotiroidizm ortaya çıkabilir.^[11]

İlk trimesterde fetal nörogelişim plasentadan geçen maternal tiroid hormonları tarafından sağlanır.^[12]

Maternal tiroid hormon fazlalığı ya da azlığının gebeliğin her aşamasında fetus ve annenin gebelik sonuçlarını etkilediği bilinmektedir.^[6,13] Maternal hipotiroidizm gebelikte en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur ve fetal kayıp, gebelik ile ilişkili hipertansiyon, preterm doğum, ablasyo plasenta ve bebekte azalmış entellektüel fonksiyon ile ilişkilidir.^[11,14] Bu olumsuz sonuçlar hem gebeliklerin %0.2'sinde görülen aşikar hipotiroidi (artmış serum TSH, azalmış sT4) hem de gebeliklerin %2.3'ünde görülen subklinik hipotiroidi

Tablo 1. Tüm gebelerde ve 3 ayrı trimesterde tiroid fonksiyon bozukluğu yüzde (%) oranları.

	Tüm gebeler	Birinci trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester
Hipertiroidi	5.38	7.09	3.03	0.78
Aşikar hipertiroidi	1.22	1.71	0.50	0
Subklinik hipertiroidi	4.16	5.38	2.53	0.78
Hipotiroidi	15.88	15.64	16.70	15.74
Aşikar hipotiroidi	10.18	10.92	8.10	9.84
Subklinik hipotiroidi	5.70	4.72	8.60	5.90

(artmış TSH, normal sT4) ile ilişkilidir.^[11,14] Aşikar hipertiroidizm daha nadirdir ve %0.2 oranında görülür. Anne ve fetus için intrauterin büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve preterm eylem ile ilişkilidir.^[13] Subklinik hipertiroidizm (azalmış TSH, normal sT4) %1.7 oranında görülür ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili değildir.^[15] Hipertiroidizm vakalarında sT4 ve sT3 genellikle beraberce yüksek bulunduğu halde, T3 toksikozu olarak adlandırılan ve seyrek görülen bir grup hipertiroidizm vakasında tek başına T3 konsantrasyonu yüksek bulunabilir.

Gebeliğin birinci trimesterinde gestasyonel tirotoksikoz veya geçici gestasyonel hipertiroidizm olarak da bilinen durum, tiroid TSH reseptörlerini uyaran yüksek titreli hCG sekresyonuna bağlı olarak gelişir. Hiperemesis gravidaruma bağlı geçici hipertiroidizm konsepsiyonun ardından ilk haftalarda bulantı-kusma ile başvuran ve tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan kadınlarda düşünülmelidir.^[16] Bu çalışmada birinci trimesterde %7.1, ikinci trimesterde %3.0, üçüncü trimesterde %0.8 hipertiroidi saptandı. İlk trimesterde hem literatüre hem de diğer trimesterlere göre yüksek saptamamızın nedeninin gestasyonel tirotoksikoz ve hiperemesis gravidaruma bağlı geçici hipertiroidizm olgularını dışlamamız ve otoimmün hipertiroidizmin ikinci ve üçüncü trimesterdeki remisyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelikte annede ciddi iyot eksikliği varsa fetusta hipotiroksinemi ve fetal guatr meydana gelir. Ciddi iyot eksiliğinde IQ derecesi normale göre 13.5 puan daha azdır. Gebelik sırasında günlük iyot alımı 100 µg'ın altına inerse iyot eksikliğinden bahsedilir.^[17] Türkiye bir iyot eksikliği bölgesidir.^[9] Türkiye'de ağır ve orta derece iyot yetmezliği bölgeleri hafif yetersiz ve normal iyot konsantrasyonu olan bölgelerden daha faz-

ladır.^[18] İstanbul'da da iyot eksikliği oranı %46.2 olarak rapor edilmiştir.^[19] Amerika'da doğurganlık çağındaki kadınlarda %7 oranında orta derecede iyot yetmezliği bildirilmiştir.^[17] Ülkemizdeki oranlar Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.

Literatürde gebelerde hipotiroidi sıklığı %0.3–2.5 verilse de bu Klein ve ark.'nın^[8] 1991 yılında TSH 6 mU/l üzerini hipotiroidi olarak aldıkları çalışmalarına dayanmaktadır. ATA 2011 yılında trimester spesifik TSH üst sınırı tanımlanmış, sınır birinci trimesterde 2.5 mU/l'ye çekilmiş ve uluslararası düzeyde kabul görmüştür.^[1]

Türkiye'den Temur ve ark.^[20] birinci ve ikinci trimesteri içeren çalışmalarında TSH üst limitini 5.6 mU/L olarak almışlar ve hipotiroidi sıklığını %3.6 olarak tespit etmişler. Oranları bizim çalışmamıza göre düşük olmasına rağmen çalışmalarında tiroid hastalığı için risk faktörü bulunan ve bulunmayan gebeler arasında tiroid fonksiyon bozukluğu açısından fark saptanmamış bu nedenle tüm gebelerin taranması gerektiğini vurgulamaktalar.

Dikkat çekici bir şekilde 4800 gebeyi içeren bir çalışmada TSH üst limitini 2,5 mIU/L alındığında subklinik hipotiroidi prevalansı %27.8 iken aynı limit 4.87 mIU/L olarak alındığında prevalans %4.0 olarak rapor edilmiştir.^[21] TSH üst limiti 2.5 mIU/L aldığımız bu çalışmada, tüm trimesterde gebelerin %15.9'unda hipotiroidi vardı ve %10.2 gebe aşikar hipotiroidi, %5.7 gebede subklinik hipotiroidi saptandı. Sadece ilk trimester gebeleri incelediğimizde, %15.6 gebede hipotiroidi izlendi. Ülkemizden yayınlanan çalışmalarda gebelikte %2.8 ve %1.6 oranında hipotiroidi bildirilmiş olup;^[22,23] bizim çalışmamızdaki yüksek hipotiroidi oranının TSH üst sınırının değiştirilmesi ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz.

Her ne kadar gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu taraması semptomatik ya da tiroid hastalığı öyküsü olan tip 2 diyabet ya da diğer otoimmün hastalık öyküsü olan yüksek riskli kadınlarda^[24] ve subklinik tiroid hastalıklarına ilişkin olarak, tiroid hastalıkları açısından yüksek riskli gebelerde yapılması şeklinde konsensus olsa da^[25] bölgemizde saptadığımız bu yüksek oran nedeniyle tüm gebelerin tiroid fonksiyon bozukluğu açısından ilk başvuruda rutin taranması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın retrospektif olması bazı kısıtlamalara neden oldu. Daha önceden tiroid disfonksiyonu olup hastanemize refere edilen gebelerin oranına kayıt sistemimizden ulaşamadık. Literatüre göre daha yüksek ti-

roid disfonksiyonu oranına sahip olmamızı bu durum etkiliyor gibi görünmektedir. Bizim gibi iyot eksikliği olan ülkelerde bu oranın çok daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç

Çalışma bölgemizde gebelerde tiroid disfonksiyonu sıklığını yüksek oranda saptadık. Bu çalışmada hipotiroidi oranının %15 gibi oldukça yüksek çıkması TSH üst limitinin birinci trimesterde 2.5 mIU/L'ye, ikinci ve üçüncü trimesterde 3 mIU/L'ye çekilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışma bölgemizin iyot eksikliği bölgesi olması ve önceden var olan tiroid hastalığı nedeniyle hastanemize refere edilen gebelerin var olması bu oranı yükseltmiş olabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–125.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543–65.
3. Haddow JE, Palomaki GE, McClain MR. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2006;107:205–6.
4. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:53–9.
5. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium: Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3341–7.
6. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404–33.
7. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al.; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.

8. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-6.
9. Yordam N, Ozan A, Alikışifoğlu A, Ozgen A, Ceren N, Zafer Y, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999;158:501-5.
10. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav C. Iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-62.
11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
12. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227-34.
13. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283-92.
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
15. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Part 1):337-41.
16. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:32-44.
17. Glinioer D. The regulation of thyroid function normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Clinical Endocrinology and Metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:133-52.
18. Simsek E, Safak A, Yavuz O, Aras S, Dogan S, Kocabay K. Sensitivity of iodine deficiency indicators and iodine status in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:197-202.
19. Gür E, Ercan O, Can G, Akkuş S, Güzelöz S, Ciftçili S, et al. Prevalence and risk factors of iodine deficiency among schoolchildren. *J Trop Pediatr* 2003;49:168-71.
20. Temur M, Cengiz H, Arıcı B, Yaşar L Özdemir İA. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy. [Article in Turkish] *Gazi Medical Journal* 2012;23:6-9.
21. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73-9.
22. Kesim M, Aydın Y, Atuş A, Şişli T. Thyroid function disturbances in third trimester pregnancy. [Article in Turkish] *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005;15:132-6.
23. Karakurt F, İnegöl Gümüş İ, Kargılı A, Uz B, Keskin E, Köroğlu M. Thyroid function tests in our pregnant patients. [Article in Turkish] *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:54.
24. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:171-80.
25. American Thyroid Association. Consensus Statement #2: American Thyroid Association statement on early maternal thyroidal insufficiency: recognition, clinical management and research directions. *Thyroid* 2005;15:77-9.



Monokoryonik ikiz gebelikte velamentöz kord insersiyonu ve doğum ağırlığı diskordansı: Olgu sunumu

Emine Aydın, Mert Turğal, Özgür Özyüncü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: İkiz gebeliklerde, santral olmayan plasental kordon insersiyonunun doğum ağırlığı diskordansına olan etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu: Otuz yaşında, gravida 2, parite 1 olan hasta monokoryonik diamniotik ikiz gebelik saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. On ikinci haftada yapılan ilk trimester tarama sırasında her iki fetus arasında baş-popo mesafesi (CRL) diskordansı saptanması üzerine hasta yakın takibe alındı. On altıncı gebelik haftasında fetüsler arasındaki diskordansın az miktarda artarak devam etmesi üzerine yapılan ultrasonografik incelemede fetüslerden birinin kordunda marjinal insersiyon saptandı. Yirmi dördüncü haftadan itibaren intrauterin gelişme geriliği (IUGR) bulguları gösteren olgu biyofizik skorlama ve Doppler parametreleri ile takibe alındı. Otuz hafta dört günlük gebelik mevcutken marjinal kord insersiyonu olan ve IUGR saptanan fetüste umbilikal arterde ters akım saptanması ve Biyofizik skorda bozulma nedeniyle hasta sezaryen ile doğurtuldu.

Sonuç: Santral olmayan plasental kord insersiyonu monokoryonik ikiz gebeliklerde doğum ağırlığı diskordansına katkıda bulunur. Plasental kord insersiyon yerinin sonografik tayini ikiz gebeliklerde antenatal değerlendirilmede bir kriter olarak değerlendirilebilir. Ayrıca ilk trimester monokoryonik gebeliklerde ikiz diskordansı tespit edildiğinde fetüslerin yakın izleminin yanında umbilikal kord insersiyonlarının dikkatli bir şekilde tayininin faydalı olacağı görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: İkiz diskordansı, monokoryonik gebelikler, velamentöz kord insersiyonu.

Abstract: Velamentous cord insertion and birth weight discordance in monochorionic twin pregnancy: a case report

Objective: The aim is to discuss the impact of non-central placental cord insertion on birth weight discordance in twin pregnancies.

Case: Thirty-year-old patient with gravida 2 and parity 1 referred to our clinic when she was found to be monochorionic diamniotic twin pregnant. Upon the determination of crown-rump length (CRL) discordance between both fetuses in the first trimester screening test carried out at twelve weeks of gestation, the patient was taken under close follow-up. Marginal insertion was found in the cord of one of the fetuses in the ultrasonographic examination performed due to the slight increase of discordance between the fetuses at 16 weeks of gestation. The case showing intrauterine growth retardation (IUGR) as of the 24 weeks of gestation was monitored closely via biophysical scoring and Doppler parameters. The patient was delivered by cesarean section due to the decrease in biophysical score and the determination of reverse flow in umbilical artery of the fetus found to have marginal cord insertion and IUGR at 30 weeks and 4 days of gestation.

Conclusion: Non-central placental cord insertion contributes to the birth weight discordance in monochorionic twin pregnancies. Sonographic determination of the location of placental cord insertion can be assessed as the criteria in antenatal evaluation of twin pregnancies. Also, we believe that a careful determination of umbilical cord insertions is useful together with close follow-up of the fetuses when twin discordance is found in first trimester monochorionic pregnancies.

Keywords: Twin discordance, monochorionic pregnancies, velamentous cord insertion.

Yazışma adresi: Dr. Emine Aydın, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum AD, Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara. e-posta: eminebaskurtaydin@gmail.com

Geliş tarihi: Eylül 2, 2014; **Kabul tarihi:** Ocak 14, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Aydın E, Turğal M, Özyüncü Ö. Velamentous cord insertion and birth weight discordance in monochorionic twin pregnancy: a case report. Perinatal Journal 2015;23(2):101-104.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232001
doi:10.2399/prn.15.0232001
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Giriş

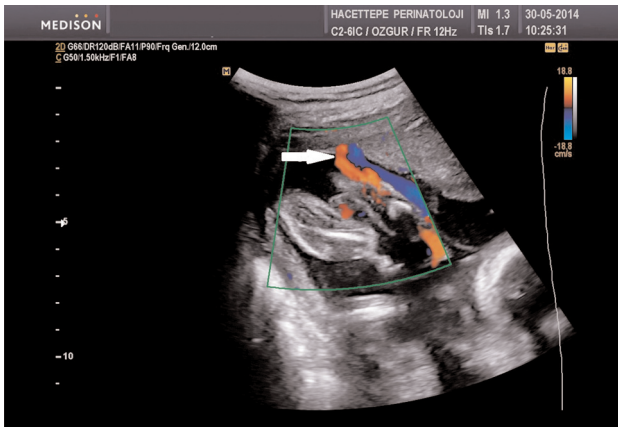
İkiz gebelikler postterm gebelik ve makrozomi dışında tüm perinatal komplikasyonlarda artan morbidite ve mortalite ile birliktelik göstermektedir.^[1] Diğer komplikasyonlarda da olduğu gibi dikoryonik ikiz gebelikler ile karşılaştırıldığında, monokoryonik ikiz gebeliklerde ikizler arası ağırlık diskordansı daha sık izlenmektedir.^[2] Günümüze kadar yapılan çalışmalar ikizler arası doğum ağırlığı diskordansının artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[3]

Plasental umbilikal kord insersiyon bölgesi tekil ve ikiz gebeliklerde perinatal morbiditeye katkıda bulunan bir faktördür. Tekiz gebeliklerde %7 civarında görülebilen marjinal kord insersiyonuna ikiz gebeliklerde daha sık rastlanmaktadır. Monokoryonik ikiz gebeliklerde bu oran belirgin olarak daha yüksektir. Burada intrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanan, fetüslerden birinde marjinal kord insersiyonu olan, monokoryonik ikiz gebelik olgusunun sunulması ve yönetiminin tartışılması amaçlanmıştır.

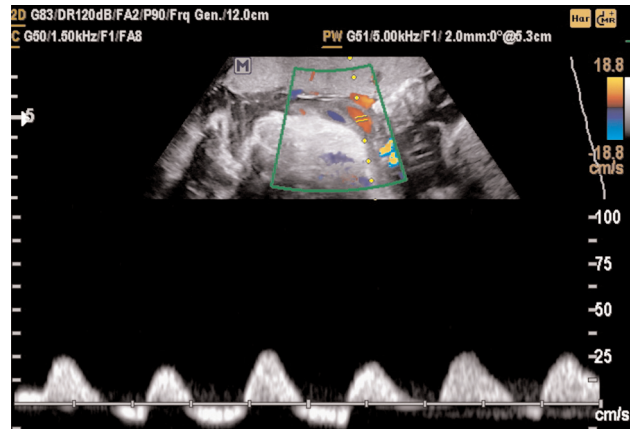
Olgu Sunumu

Otuz yaşında gravida 2, parite 1 olan hasta dış merkezde spontan ikiz gebelik saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. İlk muayenesinde monokoryonik, diamnionotik ikiz gebelik saptandı. Son adet tarihine (SAT) göre 12 hafta 6 günlük gebelik mevcutken yapılan ultrasonografide sağ fetüs baş-popo mesafesi (CRL) 54.3 mm (12 hafta) ve ense saydamlığı (NT): 1.1 mm iken sol fe-

tüs ise CRL: 69.7 mm (13 hafta 1 gün) ve NT: 1.2 mm olarak ölçüldü. Fetüslerin ölçümlerindeki bu bir haftalık farkın monokoryonik gebeliklerde görülebilen ve literatürde daha önce bildirilmiş olan erken başlangıçlı ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) ile ilişkili olabileceği düşünülerek hasta yakın takibe alındı. Hastanın sonraki takiplerinde 14. gebelik haftasında itibaren fetüsler arası diskordans daha da belirgin hale geldi. Hastaya 16. gebelik haftasında amniyosentez uygulandı. Bu sırada yapılan ultrasonografik değerlendirmede fetal anomali saptanmazken sağ fetüsün kordonunun plasentaya marjinal olarak giriş yaptığı saptandı ve bu fetüsdeki IUGR sebebinin bu olabileceği düşünüldü (**Şekil 1**). Karyotip analiz sonucunun normal gelmesi üzerine hasta 2 hafta aralıklarla ultrasonografi takibine alındı. 24. gebelik haftasından itibaren haftalık renkli Doppler ile izleme geçildi. 28. haftada sağ fetüsde umbilikal arterde end-diastolik akım kaybı meydana geldi. Bu aşamada hastaya fetal akciğer maturasyonunun artırılması amacı ile iki doz kortikosteroid (betametazon 12 mg 24 saat ara ile) uygulanarak haftalık takiplere devam edildi. Otuzuncu gestasyonel haftada yapılan ultrasonografide kord insersiyonu santral yerleşimli olan fetüsün ölçüleri 29 hafta ile uyumlu olarak saptanırken tahmini fetal ağırlığı 1341 gramdı. Marjinal insersiyonu olan fetüsün ölçüleri ise 26 hafta ile uyumlu olup, tahmini fetal ağırlığı 834 gram olarak ölçüldü. Yapılan Doppler incelemede bu fetüste umbilikal arterde ters akım gözlenmesi ve biyofizik skorlamada kötüleşme sebebiyle doğum kararı alındı (**Şekil 2**). Sezaryen doğum ile 1140 g ve 736 gr ağırlığında ki bebekler, 1. ve 5. dakika Apgar skorları 3 olarak do-



Şekil 1. Sağ tarafta yer alan fetüse ait kordonun plasentaya marjinal insersiyonu gösterilmektedir (ok).



Şekil 2. Ultrasonografi görüntüsü umbilikal arterde ters akımı göstermektedir.

ğurtuldu ve entübe edilerek yenidoğan yoğun bakıma alındı. Küçük olan fetüsün kordonunda marjinal insersiyon hali izlendi (Şekil 3). Bebekler yenidoğan yoğun bakım takibi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildiler.

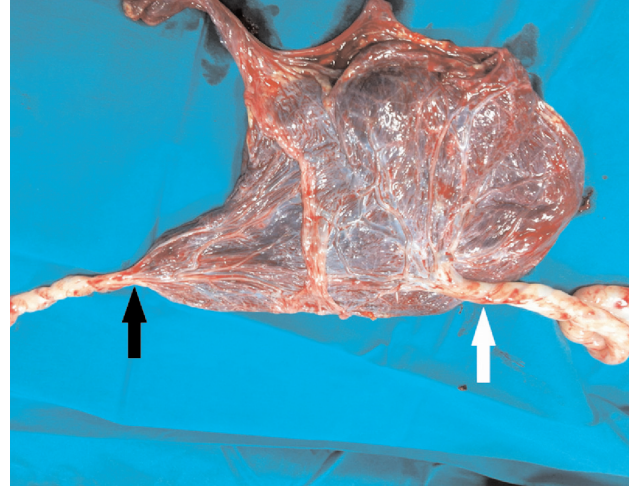
Tartışma

İkiz gebelikler artan perinatal morbidite oranlarıyla birlikte dir.^[1] Büyüme diskordansı kötü sonuçlar doğurmakla birlikte, bu olgular yüksek riskli sınıfta değerlendirilmesi gereken hastalardır.^[4] İkiz gebeliklerde, diskordansa yol açan ve koryonisteye göre değişen çok sayıda sebep vardır. Çalışmalar, monokoryonik ikiz gebeliklerde, eşit olmayan plasental paylaşım ve umbilikal kord insersiyon anomalilerinin büyüme diskordansına yol açtığını ortaya koymuştur. Dikoryonik ikizlerde bu oran monokoryonikler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.^[5] 60 monokoryonik ikiz gebelik plasentasında yapılan bir çalışmada velamentöz veya marjinal insersiyon varlığından birinin ağırlık diskordansını belirgin olarak arttırdığı saptanmıştır.^[6]

Tekil ve ikiz gebeliklerde kord insersiyosunun sonografik olarak saptanmasının doğruluğunu araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Di Salvo ve ark.'nın yaptığı tekil ve ikiz gebelikleri kapsayan bir çalışmada 54 gebeliğin 49'unda sonradan yapılan histopatolojik çalışmalar ile kord insersiyonunun ultrasonografik olarak doğru saptandığı kanıtlanmıştır.^[7]

İkiz gebeliklerde CRL diskordansı farklı genetik potansiyel veya eşit olmayan plasental paylaşıma bağlı olarak görülebilen, nadir olmayan bir durumdur. Bunun yanında erken haftalarda CRL diskordansının gebelik kaybı, kromozomal anomaliler ve yapısal malformasyonlar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.^[8,9] D'Antonio ve ark.'nın yapmış oldukları sistematik derlemede 11–14. haftalardaki CRL diskordans artışının intrauterin kayıp riskini beraberinde getirdiğini bildirmektedirler. Buna göre CRL diskordansı %50'yi aştuğunda fetüslerden birisinin intrauterin mortalitesi %100'e yaklaşmaktadır.^[8] Ayrıca, preterm doğum ve IUGR gelişim riskinde artış söz konusudur. Yine ilk trimester CRL diskordansı olan fetüslerde diyafragma hernisi, ventrikülomegali, şizensefali, aortik atrezi ve sakral agenezisin artmış olduğu bildirilmiştir.^[10]

CRL diskordansının kötü perinatal sonuç için prediktif değerinin zayıf olduğu belirtilmekle birlikte, mo-



Şekil 3. Doğum sonrası plasenta spesimeninde sağda tarafta yer alan kord insersiyonun marjinal olarak yerleştiği (siyah ok) izlenirken sol tarafta yer alanın ise santral yerleşimli olduğu görülmektedir (beyaz ok).

nokoryoniste tayin edildiğinde perinatal kayıp oranının iki katına çıktığı bildirilmiştir. İlk trimester gibi erken bir dönemde CRL diskordansının, ağırlık diskordansını saptamada bir prediktör olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[9] Bu çalışmaların sonucunda, kromozomal ve yapısal anomaliler dışlandığında CRL diskordansının kötü perinatal sonuçlarla ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu ilişkilendirmenin monokoryonik ve dikoryonik gebeliklerin 14. gebelik haftası sonrasında gelişebilecek kötü sonuçları tahmin açısından yararlı olmadığı da vurgulanmıştır.^[9]

İkiz gebeliklerde artmış riskler açısından antenatal gözlem önem taşımaktadır. Bu değerlendirmede yer alan fetal ağırlık değerlendirmesi %20 hata payına sahiptir. Plasental kord insersiyon yeri de dahil olmak üzere ağırlık diskordansına sebep olabilecek faktörler bu vakalarda araştırılmalıdır.

Sonuç

Marjinal kord insersiyonu monokoryonik ikiz gebeliklerde, ilk trimester CRL diskordansı, fetal tahmini ağırlık diskordansı ve intrauterin gelişme geriliğine sebep olabilen bir durumdur. Antenatal dönemde ikiz gebeliklerde kordun insersiyon yeri gebeliğin takibi açısından tespit edilebilecek bir parametre olabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990;75:168-71.
2. Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Growth abnormalities and multiple gestations. *Semin Perinat* 2008;32:206-212.
3. Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* 1999;94:1006-10.
4. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004;103:71-6.
5. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ, Vandenbussche FP. Velamentous cord insertion and unequal placental territories in monochorionic twins with and without twin-to-twin-transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:159 e151-5.
6. Machin GA. Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation. An added risk factor. *J Reprod Med* 1997;42: 785-9.
7. Di Salvo DN, Benson CB, Laing FC, Brown DL, Frates MC, Doubilet PM. Sonographic evaluation of the placental cord insertion site. *Am J Roentgen* 1998;170:1295-8.
8. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013;28:2621-7.
9. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:632-6.
10. Weissman A, Achiron R, Lipitz S, Blickstein I, Mashiach S. The first-trimester growth-discordant twin: An ominous prenatal finding. *Obstet Gynecol* 1994;84:110-4.



Beklenmedik bir geçici fetal asit nedeni: Fetal over kisti rüptürü

Sefa Kelekçi¹, Emre Ekmekçi¹, Seçil Kurtulmuş¹, Savaş Demirpençe²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

²Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Bir olgu nedeniyle izole fetal asit olguları ile fetal over kistlerinin ilişkisine değinmektedir.

Olgu: Fetal over kisti rüptürüne bağlı olarak gelişen bir izole fetal asit olgusunu sunduk.

Sonuç: Fetal hidrops sistemik veya lokal patolojik süreçlere bağlı ortaya çıkabilmektedir. Biz bu olgu ile fetal over kisti rüptürünün izole fetal asit nedeni olabileceğini sunduk.

Anahtar sözcükler: Fetal asit, fetal over kisti, fetal over kisti rüptürü.

Abstract: An unexpected temporary fetal acid reason: rupture of fetal ovarian cyst

Objective: To discuss the relationship between isolated fetal acid cases and fetal ovarian cysts.

Case: We presented an isolated fetal acid case developing the rupture of fetal ovarian cyst.

Conclusion: Fetal hydrops may occur depending on the systemic or local pathological processes. With this case, we concluded that the rupture of fetal ovarian cyst may be the reason of isolated fetal acid.

Keywords: Fetal acid, fetal ovarian cyst, rupture of fetal ovarian cyst.

Giriş

Fetal asit, fetal hidropsa ait bir belirti olarak kabul edilebilir ve birçok etyolojik faktöre yanıt olarak gelişebilmektedir. Son yıllarda Rh immünglobulinin yaygın kullanıma girmiş olmasıyla birlikte, non immün hidrops olguları immün hidropsa göre çok daha sık karşımıza çıkmaktadır. Fetal asit birçok farklı fetal nedenle diğer serozal kaviteler ve subkutan dokudan bağımsız bir şekilde izole olarak da gelişebilmektedir. İzole primer fetal asitin nedenleri net değildir. Bazılarının spontan olarak gerilemesine rağmen çoğu olguda tablo fetal hidropsa ilerlemektedir. Over kistleri kız yenidoğanlarda sık karşılaşılan abdominal kistik kitlelerdir. Genellikle semptomatik değildirler ve spontan olarak kaybolurlar. Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte artık hem fetal hem de yenidoğanda over kist-

lerine daha sık tanı konulmaktadır. Sıklıkla asemptomatik olmaları ve klinik öneme sahip olmamaları nedeniyle bu oluşumlar takibe alınmakta ve izlenmektedirler. Biz bu yazıda fetal asit için beklenmedik nadir bir neden olan fetal over kisti rüptürü nedeniyle karşılaştığımız bir olgumuzu sunduk.

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında gravida 2, parite 0, bir adet erken dönem gebelik kaybı olan hasta gebeliğinin 32. haftasında kliniğimize fetal intraabdominal kistik oluşum nedeniyle refere edildi. Gebeliği bu haftaya kadar normal seyir seyretmiş olup takibinde patoloji saptanmamıştı. Öyküsünde eşlik eden belirgin hastalığı yoktu. Gebeliği boyunca tüm prenatal vizitlere eksiksiz katılmış ve anormal

Yazışma adresi: Dr. Savaş Demirpençe, Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir. e-posta: savasdemirpençe@yahoo.com

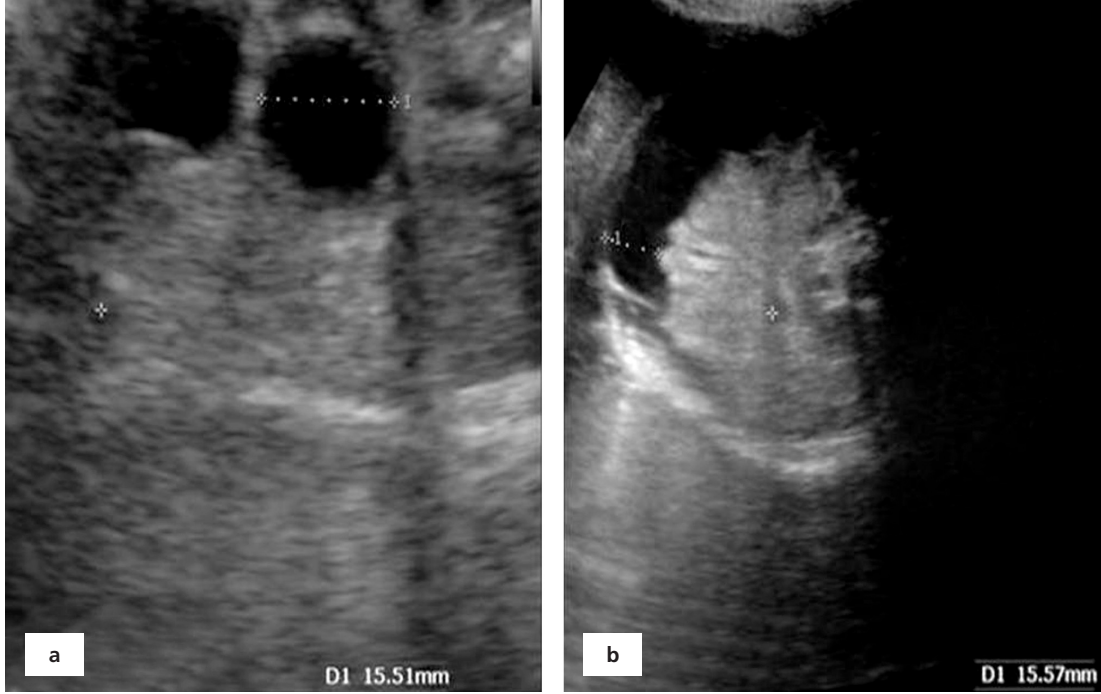
Geliş tarihi: Ocak 4, 2015; **Kabul tarihi:** Mart 7, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Kelekçi S, Ekmekçi E, Kurtulmuş S, Demirpençe S. An unexpected temporary fetal acid reason: rupture of fetal ovarian cyst. Perinatal Journal 2015;23(2):105–108.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232002
doi:10.2399/prn.15.0232002
Karekod (Quick Response) Code:





Şekil 1. (a, b) Sol fetal overde 15 mm çapta kistik oluşum.

bir bulguyla karşılaşılmamıştı. 32. hafta gebelik ultrasonografisinde fetal biyometrisi gestasyonel yaş ile uyumlu, amniyotik sıvı volümü normaldi. Kan basıncı normal ve fetal hareketler normaldi. Ultrasonografide fetal sol alt abdomende 15 mm boyutta yuvarlak yapıda kistik bir oluşum saptandı (Şekil 1). Kistik oluşum fetal böbrekler ve mesaneden bağımsızdı. Doppler ultrasonografide perikistik ya da intrakistik damarlanma izlenmedi. Bilateral fetal böbrekler ve bağırsaklar normal yapıda izlendi. Fetüsün kız cinsiyette olması, yuvarlak anekoik yapıda olması, üriner ve gastrointestinal yapılarla ilişkide olmaması nedeniyle öncelikle over orijinli olduğu düşünüldü. Bu nedenle maternal diyabet taraması ve tiroid fonksiyonları açısından tekrar değerlendirme yapıldı ve sonuçlar normal olarak görüldü. Hasta 2 hafta sonra kontrole çağırıldı. Otuz dördüncü haftada yapılan ultrasonografide fetal biyometrik ölçümler gestasyonel yaş ile uyumlu idi ve amniyon mayı normal sınırlarda idi. Sadece abdominal çevre gestasyonel yaşa göre büyük ölçülmüş olup 99. persentil ile uyumlu saptandı. Fetal abdomende yaygın serbest sıvı görünümü mevcuttu (Şekil 2). Sol overdeki kistik oluşumun regrese olduğu izlendi ve çapı 14 mm olarak ölçüldü (Şekil 3). Bağırsaklar serbest sıvı içinde

yüzüyor görünümde idi. Toraksta effüzyon izlenmedi ve subkutan dokuda ödem izlenmedi; bu nedenle izole primer fetal asit olarak tanımlandı ve hidrops fetalise yönelik ileri değerlendirme yapıldı. Tam kan sayımı, HbA1c, VDRL, TORCH taraması, Parvovirus B-19 taraması, indirek coombs testi ve antikardiyolipin IgM-IgG taramaları yapıldı. Orta serebral arter peak sistolik velositesi 55 cm/sn (1,12 MOM) olarak saptandı ve fetal anemi için prediktif değildi. Fetal hidrops öncüsü olabileceği nedeniyle kordosentezle fetal karyotiplenme önerildi fakat hasta karyotiplenmeyi kabul etmedi. Fetal kardiyak muayene normal olarak değerlendirildi ve yapılan taramalar normal olarak sonuçlandı. Hasta 2 hafta sonra tekrar kontrol için çağırıldı. 36. haftada yapılan ultrasonografi tamamıyla normaldi. Fetal batındaki serbest sıvı tamamıyla gerilemiş ve overyan kistik oluşum kaybolmuştu. Hasta gebeliğinin 40. haftasında 3400 gram sağlıklı bir bebek doğurdu. Bebeğin postnatal ultrasonografisinde anormal bulgu saptanmadı.

Tartışma

Hidrops fetalis immün ya da non immün nedenli olarak yumuşak dokularda ve en az iki serozal kavitede

patolojik sıvı birikimi olarak tanımlanmaktadır. Plasental ödem, subkutan ödem tabloya genellikle eşlik etmekle birlikte perikardiyal, plevral sıvı koleksiyonu ya da asit şeklinde serozal kavitelerde patolojik sıvı koleksiyonu eşlik eder.^[1] İmmün ya da non-immün hidrops fetalis şeklinde sınıflandırılır. İzole fetal hidrotoraks ya da izole asit çeşitli etyolojilere bağlı olarak subkutan ödem bulunmadan izole olarak bu kavitelerde patolojik sıvı koleksiyonudur.^[2] Fetal asit sıklıkla fetal non-immün hidropsun bir komponenti subkutan ödeme ve/veya diğer serozal kavitelerdeki sıvı koleksiyonuna eşlik eder. Non-immün hidrops fetalis etyolojisinde kromozomal bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar, fetal kardiyak yetmezlik ve çeşitli organlara ait yapısal bozukluklardan oluşan multipl faktörler bulunur. Fetal asitin diğer serozal kavite ya da organlardan bağımsız olarak geliştiği durumlar izole fetal asit olarak adlandırılır. İzole fetal asit hidrops fetalis öncüsü bir işaret olabilir ve zamanla hidropsa ileyebilir. Biz bu nedenle olgumuzda fetal karyotipleme önerdik. İzole olarak izlendiğinde sıklıkla abdominal bir kitlenin rüptürü sonucu ya da bağırsak obstrüksiyonu, posterior üretral valv, kloakal persistans gibi durumlarda rüptür sonrasında gelişebilmektedir. Non-immün fetal asit üzerine yapılan birçok farklı çalışmada izole fetal asitin, hidrops eşlik eden olgularla karşılaştırıldığında çok daha iyi bir prognoza sahip olduğu görülmüştür.^[3] İzole fetal asit inferior vena kavaya ve diğer abdominal organlara bası ile polihidramniyoz ve hidrops ile sonuçlanabilir. Bizim olgumuzda fetal asit 2 hafta süre içerisinde geriledi ve bir komplikasyona neden olmadı.

Hormonal stimülasyon fetal over kistlerinin gelişiminde etiyolojide sorumlu tutulmaktadır (fetal gonadotropinler, maternal östrojen ve plasental human koryonik gonadotropin). Over kistlerinin insidansı %30'un üzerinde düşünülmektedir (bu oran ölü doğumlar ve doğum sonrası ilk 28 günde ölen bebeklerin otopsilerine göre hesaplanmıştır).^[4] Sıklıkla izoledirler ve maternal diyabet, hipotiroidi, toksemi ya da Rh izoimmünizasyonu gibi durumlarda muhtemelen artmış plasental hcG üretimine bağlı olarak daha sık görülmektedirler.^[5] Ayırıcı tanıda özellikle mezenterik kist, urakal kist, ektopik hidronefrotik böbrek, intestinal duplikasyon anomalileri, kistik teratom ve intestinal obstrüksiyon akılda bulundurulmalıdır.^[6] Detaylı bir ultrasonografik tarama ile biz olgumuzda ek bir anomali saptamadık. Fetüsün kız cinsiyette olması ve kistik yapının pelvik orijinli olması ne-



Şekil 2. Fetal abdomende yaygın serbest sıvı.

deniyle öncelikle overler üzerine yoğunlaştık. Kistik yapının şekli ve anekoik yapısı, ayrıca kanlanmasının da olmaması bizim tanımımızı doğruladı. Over kistleri sıklıkla rutin obstetrik muayene sırasında saptananan pelvik kistik oluşumlar sonucu tanı almaktadırlar. Muhtemel bir fetal over kistinden şüphelenildiğinde seri ultrasonografilerle kistik yapının yapısal değişiklikleri (boyut, görünüm) ya da komplikasyonlar (hidramniyoz, asit, torsiyon) yönünden izlenmelidir. Basit over kistlerinin ince duvarları vardır ve internal ekojeniteler içermezler.^[7] Çoğunlukla unilateraldirler. Anekoik basit kistler internal ekojeniteler, sıvı seviyeleri içeren kompleks bir hal



Şekil 3. Fetal overde regrese yapıda kistik oluşum.

alabilirler. Bu ultrasonografik değişimlerin saptanması sıklıkla torsiyon belirtisidir. Fetal over kistlerinin en sık komplikasyonu olan torsiyonun insidansı %40'dır. Torsiyon sıklıkla yoğun içerikli ve büyük çaptaki kistlerde gelişir de 2 cm çaptaki kistlerde de gelişebilir.^[8] Bizim olgumuzda kistik yapının görünümü ve boyutu nedeniyle takibe aldık. Doğum sonrası %50 kadarı spontan olarak kaybolurlar.^[9] Fetal over kistlerinin literatürde bildirilen diğer nadir komplikasyonları gastrointestinal obstrüksiyon, polihidramniyoz ve overyan otoamputasyon olarak bildirilmiştir.^[10] Birçok farklı çalışmada over kistlerinin intrauterin dekompresyonu için 4 cm'den büyük boyutta olmaları ve hızlı büyüme göstermeleri kriter olarak bildirilmiştir.^[11] İki cm'den daha küçük kistlerin yüksek oranda regresse olarak komplikasyona neden olmaması beklenmekteyse de bizim olgumuzda 15 mm çaptaki basit görünümlü bir kistin rüptürüne bağlı gelişen geçici bir asit tablosu ile karşılaştık. Bu boyutta bir kiste bağlı gelişebilecek beklenmedik bir tabloydu fakat gerek asit ile birlikte kistin yapısında ve boyutlarındaki değişiklik gerekse tablonun geçici olması ve iki hafta içerisinde tamamiyle düzelmiş olması bizi etiyolojide over kisti üzerine yoğunlaştırdı.

Erişkinlerde olduğu gibi over kisti rüptüre olduğunda bu overden hemoraji ile sonuçlanabilir. Rüptür geliştiğinde kistik oluşum yapı ve büyüklük olarak değişir ve abdominal kaviteye olan kanama ultrasonografik asit görünümüne neden olur. Bizim olgumuzda iki hafta sonraki muayenede kistik yapının yapısal ve büyüklük olarak değişimini gözlemledik. Bu gözlemle birlikte serbest intraabdominal sıvıyı rüptüre over kisti ile ilişkilendirdik. Bununla da uyumlu olarak iki hafta sonra fetal asitin gerilediğini gördük.

Sonuç

Sonuç olarak, fetal over kist rüptürü izole fetal asit olgularında etiyolojik faktör olarak değerlendirilmelidir. Fetal overlerin ultrasonografi ile değerlendirilmesi güçtür ve diğer pelvik yapılarda ayrımı genelde müm-

kün olmaz. Fakat özellikle kız fetüslerde intraabdominal bir kistik oluşum saptandığında fetal overler de akılda bulundurulmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Nose S, Usui N, Soh H, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, et al. The prognostic factors and the outcome of primary isolated fetal ascites. *Pediatr Surg Int* 2011;27:799-804.
2. Moroy P, Tuncay P, Çelen S, Sucak A, Mungan T, Danışman N. Isolated fetal ascites: evaluation of six cases. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2004;10: 164-6.
3. Favre R, Dreux S, Dommergues M, Dumez Y, Luton D, Oury JF, et al. Nonimmune fetal ascites: a series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:407-12.
4. Kwak DW, Sohn YS, Kim SK, Kim IK, Park YW, Kim YH. Clinical experiences of fetal ovarian cyst: diagnosis and consequence. *J Korean Med Sci* 2006;21:690-4.
5. Hasiakos D, Papakonstantinou K, Bacanu AM, Argeitis J, Botsis D, Vitoratos N. Clinical experience of five fetal ovarian cysts: diagnosis and follow-up. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:575-8.
6. Özel A, Duymus R, Bayram A, Çakmakçı E, Sever N, Karpaz Z: Fetal over kist torsiyonu tanısında perinatal ultrason ve manyetik rezonans görüntülemenin rolü. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni* 2011;45:56-9.
7. Giorlandino C, Bilancioni E, Bagolan P, Muzii L, Rivosecchi M, Nahom A. Antenatal ultrasonographic diagnosis and management of fetal ovarian cyst. *Int J Gynecol Obstet* 1994;44: 27-31.
8. Grapin C, Montagne JPH, Sirinelli D, Silbermann B, Gruner M, Faure C. Diagnosis of ovarian cyst in the perinatal period and therapeutic implications (20 cases). *Ann Radiol (Paris)* 1987;30:497-502.
9. Giuseppe N, Maria R, Daniela V, Marcella P, Tomasella Q, Mauro T, et al. Invasive fetal therapies: approach and results in treating fetal ovarian cysts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:299-303.
10. Aslan H, Akyol A, Ülker V, Numanoglu C, Gül A, Ark C. Fetal over kisti. *Perinatoloji Dergisi* 2001;9:54-56.
11. Küçük T, Yenen M C, Dede M, Başer İ, Ergün A. Fetal overyan kistlerinde tanı ve takip. *Perinatoloji Dergisi* 2000;8: 43-5.



Eklampsi sonrası gelişen posterior reversibl ensefalopati sendromu: Olgu sunumu

Oğuz Arslan, Yasemin Çekmez, Fatih Şanlıkan, Serkan Akış, Ahmet Göçmen

S.B. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Gebeliğin hipertansif hastalıkları ile birlikte izlenebilen, baş ağrısı, konfüzyon, nöbet, görme alanı ve keskinliğinde azalma, hemiparezi, konuşma güçlüğü ve bilinç durumunda değişiklikleri de içeren birtakım bulgularla ortaya çıkan posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: Gebeliğinin 36. haftasında eklampsi tanısıyla tedavi altına alınan ve doğum sonrası baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve retrograd amnezi tarifleyen ağır preeklampsi hastasında ortaya çıkan bir PRES olgusunu ele aldık.

Sonuç: Uygun tedavi sonucu pek çok PRES olgusu sekelsiz iyileşmektedir. Fakat tedavideki gecikmeler kalıcı nörolojik sekel bırakma potansiyeline sahiptir. Etiyolojik nedene yönelik hızlı girişimin prognozun olumlu seyretmesindeki en önemli etken olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Posterior reversibl ensefalopati sendromu, eklampsi.

Abstract: Posterior reversible encephalopathy syndrome developing after eclampsia: a case report

Objective: We aimed to discuss a posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) case, in which the findings such as headache, confusion, seizure, impairment of the visual field and acuity, hemiparesis, and speech and consciousness disorder are observed along with hypertensive disorders of the pregnancy.

Case: In this report, we have presented a PRES diagnosis in a severe preeclamptic case at 36 weeks of gestation. She represented with retrograde amnesia, confusion, and postpartum headache.

Conclusion: With appropriate treatment, PRES is a curable condition without sequel. However, late intervention has high permanent neurological sequel risk. It should not be forgotten that early intervention to etiological reason is the most important factor for favorable prognosis.

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome, eclampsia.

Giriş

Posterior reversibl ensefalopati sendromu, nöbet, bilinç değişiklikleri, ani baş ağrısı, görme anormallikleri, kusma, bulantı ve fokal nörolojik bulgularla değişen oranlarda birliktelik gösteren klinik ve radyolojik bir antitedir. İnsidansı tam olarak bilinmemektedir. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar olguların %7–20'sinin preeklampsi, eklampsi ve gebeliğin diğer hipertansif hastalıkları ile ilişkisini göstermektedir.^[1] Hipertansif ensefalopati, böbrek yetmezliği, immunsupresif ve kemoterapötikler, oto-immun ve bağ doku hastalıkları da bu tab-

loya sebep olabilmektedir.^[2] Patofizyolojisi halen tartışmalı olmakla birlikte, serebral kan akımında artışa sebep olan azalmış serebral otoregülasyon ya da endotelial disfonksiyonun serebral hipoperfüzyonla birlikteliği başlıca öne sürülen hipotezlerdir.^[3] Ani gelişen hipertansif atak sonrası kan-beyin bariyerinin hasar görmesinin sendromu tetiklediği düşünülmektedir.^[4] Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile başlıca parieto-okspital loblarda olmak üzere, bazal ganglion, frontal loblar, serebellum ya da beyin sapında, kortikal bölgenin ya da subkortikal beyaz cevherin geçici ödeminin gösterilmesi tanıyı doğ-

Yazışma adresi: Dr. Oğuz Arslan, S.B. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: arslanog@yahoo.com

Geliş tarihi: Şubat 18, 2015; **Kabul tarihi:** Mart 10, 2015

Bu yazının atf künyesi: Arslan O, Çekmez Y, Şanlıkan F, Akış S, Göçmen A. Posterior reversible encephalopathy syndrome developing after eclampsia: a case report. Perinatal Journal 2015;23(2):109–112.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232004
doi:10.2399/prn.15.0232004
Karekod (Quick Response) Code:

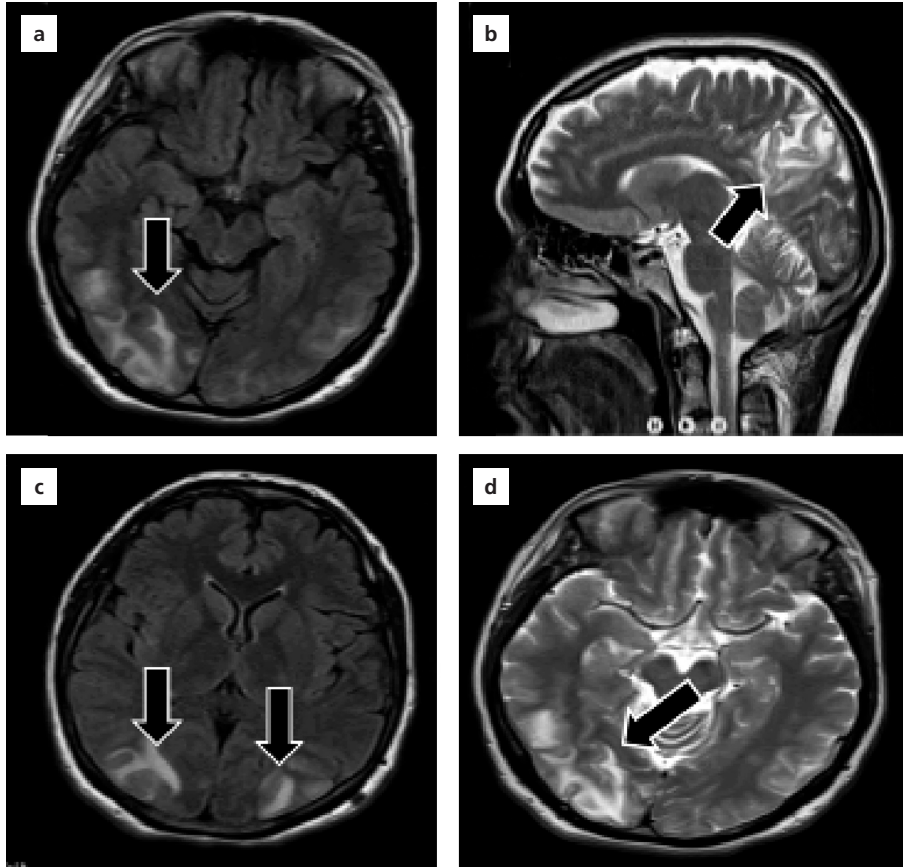


ular. Tanı çoğunlukla retrospektif olarak konulur. Tüm etiolojik faktörler arasında, eklampsi sonrası gelişen olguların yüksek düzeyde geriye dönüşlü olduğu ve lezyonların iyileştiği, ancak tedavide geç kalınmasının kalıcı sekel bırakabileceği belirtilmiştir.^[5] Bu yazımızda, eklampsi krizi sonrası retrograd amnezi ve görme bulanıklığı izlenen ve doğum sonrasında klinik ve radyolojik bulgularla PRES tanısı konulan bir hastayı ele aldık.

Olgu Sunumu

Yirmi sekiz yaşında (gravida 2, parite 1) olgu, 36. gebelik haftasında, bilinç kaybı ve 2 kez nöbet geçirme şikayetleriyle acil servise getirilen hastanın yapılan muayenesinde tansiyonunun 170/110 olduğu, fetal biyometrisinin 32–33 hafta ile uyumlu olduğu ve oligohidramnios olduğu saptandı. Fizik muayenesinde pretibial ödem dışında özellik gözlenmedi. Laboratuvar bulgularında; AST 50

(U/L), ALT 55 (U/L), kreatinin 0.53 (mg/dl), LDH 487(U/L), Hgb 14.6 (g/dl), BUN 25.68 (mg/dl), trombosit 151.000 (K/ul) ve idrarda 1+ proteinüri tespit edildi. Fetal kalp atım paterninde özellik saptanmadı. Hastaya 2 g/saat dozuyla magnezyum sülfat (MgSO₄) tedavisine başlandı. Eklampsi endikasyonu ile hasta, sezaryen ile 2230 gram ağırlığında erkek bebek doğurdu. Postoperatif dönemde 2 gün süreyle yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Laboratuvar değerleri hızla normale dönen hastanın postoperatif üçüncü gün baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme bulanıklığı ve retrograd amnezi tariflemesi üzerine yapılan nörolojik muayenesinde ve elektro-ensefalografisinde (EEG) özellik saptanmamakla birlikte, MR görüntülemesinde sağ parieto-okspital bölgede daha belirgin olmak üzere her iki oksipital lobda subkortikal beyaz cevherde *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) imajlarda (Şekil 1a ve c) ve T2 ağırlıklı imajlarda (Şekil 1b ve d)



Şekil 1. MR görüntülemesinde FLAIR (a ve c) ve T2 ağırlıklı (b ve d) imajlarda, siyah ok ile gösterilen alanlarda kortikal ve subkortikal ödem ile birlikte sinyal intensitesinde artış görülmektedir.

sinial intensitesinde artış izlendi. Mevcut bulgular ve ayırıcı tanı ile hastaya posterior reversibl ensefalopati sendromu tanısı konuldu. Tansiyonun kontrol altına alınması ve vital bulguların takibi dışında ek tedaviye gerek duyulmadı. Hasta nörolojik bulguların takibi ve EEG ile kontrol önerisiyle postoperatif yedinci günde taburcu edildi.

Tartışma

Preeklampitik hastalarda ortaya çıkan mental durum değişiklikleri ve akut fokal nörolojik bulguların ayırıcı tanısı güçtür. Klinisyenlerde büyük endişeye sebep olabilmektedir. Eklampitik hastalarda, hipertansiyona bağlı intrakranial kanama, tromboz ve inme beklenen komplikasyonlar arasındadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI bu olguların tanınmasında yararlıdır.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu ilk olarak 1996 yılında 15 hastalık bir vaka serisi olarak Hinchey ve ark. tarafından tanımlanmıştır.^[6] Baş ağrısı, konfüzyon, nöbet, görme alanı ve keskinliğinde azalma, hemiparezi, konuşma güçlüğü ve bilinç durumunda değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır.^[7] Fokal ya da jeneralize konvülsiyonlar görülebilir. Somnolans, letarji, stupor, koma görülebildiği gibi huzursuzluk ve ajite duygudurum izlenebilir. Hemianopsi, kortikal körlük, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma bildirilmiştir.^[6] Literatürde, akut hipertansiyon, gebeliğin hipertansif hastalıkları, immunsupresyona yol açan HIV enfeksiyonu ve sisplatin, takrolimus, siklosporin A ve steroid ilaç kullanımı gibi durumlar, hemolitik üremik sendrom, glomerülonefrit, kan transfüzyonu, porfiri, tümörler ve hiperkalsemi ile ilişkili olgular bildirilmiştir.^[8]

BT’de etkilenen bölgeler diffüz hipodens alanlar olarak izlenir.^[9] MRI görüntüleme ise lezyon T1 ağırlıklı imajlarda izo-hipo intens, T2 ağırlıklı ve FLAIR imajlarda hiperintens alanlar olarak görülmektedir. Çoğunlukla posterior kortikal, subkortikal ve derin parenkimal bölgede tutulum görülebilmektedir. Başta parietal ve oksipital loblar olmak üzere tüm beyin yapıları tutulabilmektedir.^[9] Patofizyolojisinde, kan-beyin bariyerinde artmış permeabilite, serebral oto-regülatuar mekanizmaların hasarlanması, parenkimal bölgeye kan ve sıvı ekstrasvazyonuna sebep olan vasküler hasar gibi sebepler öne sürülmüştür.^[10] Özellikle son mekanizma immunsupresif ilaçlarla ilişkili olgularda öne sürülmektedir.^[6] Tam aksi mekanizmaları savunan çalışmalarda mevcuttur. Akut hipertansiyon sonucu gelişen

serebral kan akımında azalma, serebral arteriyel vazospazm ve iskemiye bağlı sitotoksik ödemde bir diğer hipotezdir.^[11] Brewer ve ark. yayınladıkları 47 hastayı içeren bir vaka serisinde PRES’in, eklampsi patogenezinin temel komponentlerinden biri olduğu belirtilmiştir. Hastaların 23’ünde antepartum, 24’ünde ise postpartum eklampsi geliştiği izlenmiştir. Baş ağrısının %87.2 ile en yaygın semptom olduğu ve hastaların %51.1’inde mental durum değişikliklerinin izlendiği bildirilmiştir.^[12] Öte yandan, Ural ve ark. ise ağır preeklampsi gelişen bir olguda konvülsiyon gelişmeksizin tanı almış bir PRES olgusu yayınlamışlardır.^[13]

Uygun tedavi sonucu pek çok PRES olgusu sekelsiz iyileşmektedir. Fakat tedavideki gecikmeler beyin dokusunda kalıcı sekel bırakabilmektedir.^[8] Özellikle vazospazm ve iskeminin eşlik ettiği olgular risk altındadır.^[14] Kan basıncının monitörizasyonu, immunsupresif ilaçların kesilmesi ve antikonvülzan tedavi temel yaklaşımlardır. Demirel ve ark.’nın PRES tanısı alan yedi gebe hastayı içeren çalışmalarında, altı hastanın ortalama iki ila beş gün içinde tam remisyon gösterdiği, on gün süreyle mekanik ventilasyon desteği alan bir hastada ise bu sürenin on beş gün kadar geciktiği ve konuşma bozukluğunun persiste ettiği bildirilmiştir.^[15] Tedavide, ortalama arter basıncının (OAB), 105–125 mmHg olması hedeflenir. Bu amaçla parenteral kalsiyum kanal blokerleri ve labetalol ya da oral nifedipin tedavisi önerilmektedir.^[8] Serebral vazoselektif bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin intravenöz olarak vazospazma karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Hipertansif lökoensefalopati nedeniyle tedavi görmüş olan gebe hastalarda yapılan çalışmalarda hem konvansiyonel hem de MRI anjiyografi görüntüleri nimodipinin etkinliğini göstermiştir.^[16] MgSO₄, propofol, benzodiazepinler ve fenitoinin refrakter status epileptikus gelişen olguların tedavisinde kullanımı önerilmiştir. Bu hastalarda intravenöz valproik asit kullanımının başarısını gösteren çalışmalarda mevcuttur.^[17] Özellikle MgSO₄, kalsiyum bağımlı vazokonstriksiyonu engelleyerek serebral vazodilatasyona yardımcı olmakta ve iskemiye engelleyerek nöroprotektif etkinlik göstermektedir.^[18] Bizim olgumuzda hasta, yoğun bakımda mekanik ventilasyon gerekmeden takip edilmiş, pre-postoperatif dönemde 48 saat süreyle (1 g/saat) MgSO₄ tedavisine ek olarak antihipertansif olarak 30 mg nifedipin (12 saat arayla) tedavisi ile hedef tansiyon değerleri sağlanmıştır. Uyguladığımız MgSO₄ tedavisinin, antihipertansif tedavinin ve etiyolojik nedene yönelik hızlı müdahalenin prognoza yarar sağladığını düşünmekteyiz.

Sonuç

Özetle, PRES multifaktöriyel sebepli, farklı semptomların bir araya geldiği, görüntüleme yöntemlerinin tanıda ön plana çıktığı, giderek daha sık tanı alan klinik bir antitedir. Gebeliğin hipertansif hastalıklarıyla seyreden tüm olgular için şüpheli nörolojik bulgular uyarıcı olmalıdır. Hızlı tanı, etkin tedavi ve yoğun bakım koşullarının sağlanması prognozun olumlu seyretmesindeki en önemli faktördür.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Legriél S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. In: Vincent, J.-L, editor. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. Berlin: Springer; 2011. p. 631–55.
2. Aygün BK, Baykuş Y, Berilgen S, Kavak B, Çelik H, Gürateş B. Posterior reversible encephalopathy syndrome in severe preeclampsia: case report and literature review. J Turk Ger Gynecol Assoc 2010;11:216–9.
3. Fugate JE, Classen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 2010;85:427–32.
4. Thackeray EM, Tielborg MC. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with severe preeclampsia. Anesth Analg 2007;105:184–6.
5. Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Takada Y, Wada A, et al. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study. Radiat Med 2006;24:659–68.
6. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996 22;334:494–500.
7. Fujiwara Y, Higaki H, Yamada T, Nakata Y, Kato S, Yamamoto H, et al. Two cases of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, one with and the other without preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2005;31:520–6.
8. Servillo G, Striano P, Striano S, Tortora F, Boccella P, De Robertis E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in critically ill obstetric patients. Intensive Care Med 2003;29:2323–6.
9. Hugonnet E, Da Ines D, Bobby H, Claise B, Petitcolin V, Lannareix V, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Features on CT and MR imaging. Diagn Interv Imaging 2013;94:45–52.
10. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insight into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000;217:371–6.
11. Weidauer S, Gaa J, Sitzler M, Hefner R, Lanfermann H, Zanella FE. Posterior encephalopathy with vasospasm: MRI and angiography. Neuroradiology 2003;45:869–76.
12. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2013;208:468.e1–6.
13. Ural UM, Balik G, Sentürk S, Ustüner I, Cobanoğlu U, Sahin FK. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a postpartum preeclamptic woman without seizure. Case Rep Gynecol 2014;2014:657903.
14. Casey SO, McKinney A, Teksam M, Liu H, Truwit CL. CT perfusion imaging in the management of posterior reversible encephalopathy. Neuroradiology 2004;46:272–6.
15. Demirel İ, Kavak BS, Özer AB, Bayar MK, Erhan ÖL. An intensive care approach to posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): An analysis of 7 cases. J Turk Ger Gynecol Assoc 2014;15:217–21.
16. Sengar AR, Gupta RK, Dhanuka AK, Roy R, Das K. MR imaging, MR angiography, and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:1485–90.
17. Sihna S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology 2000;55:722–4.
18. Demirel I, Ozer AB, Bayar MK, Kavak SB. Anesthesia and intensive care management in a pregnant woman with PRES: a case report. Case Rep Anesthesiol 2012;5:1–5.



Mozaik trizomi 8: Ultrasonografiyi tamamlayıcı olarak fetal MRG ile tanısal yaklaşım

Ümit Aksoy Özcan¹, Sıla Ulus¹, Yasemin Alanay², Alp Dinçer¹, Murat Yayla³

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Acıbadem International Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Trizomi 8 mozaizmi (MT8) intrakraniyal, genitoüriner ve iskelet sistemi anomalileri, konjenital kardiyovasküler bozukluklar, derin palmar ve plantar kıvrımlar, neoplastik ve hematolojik bozukluklarla karakterizedir. Literatürde MT8'in bildirilmiş antenatal ultrason (US) ve fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları sadece birkaç tanedir.

Olgu: Gestasyonel yaşı 26 hafta 4 gün olan fetüs, rutin US taramada şüpheli korpus kallozum agenezisi nedeniyle fetal MRG için yönlendirildi. Fetüsün majör ve minör MRG bulgularını sunuyoruz.

Sonuç: Fetal MRG, trizomi 8 mozaizmi gibi genetik sendromların değerlendirilmesinde ve ultrason ile saptanamayan ek anomalilerin tespiti için antenatal ultrasona ek olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Trizomi 8 mozaizmi, antenatal ultrasonografi, fetal manyetik rezonans görüntüleme.

Abstract: Mosaic trisomy 8: diagnostic approach with fetal MRI as a complement to ultrasonography

Objective: Trisomy 8 mosaicism (MT8) is characterized by intracranial, genitourinary and skeletal system anomalies, congenital cardiovascular disorders, deep palmar and plantar creases, and neoplastic and hematological disorders. In the literature, there are only a few antenatal ultrasound (US) and fetal magnetic resonance imaging (MRI) findings reported for MT8.

Case: The fetus whose gestational age was 26 weeks and 4 days was referred for fetal MRI due to corpus callosum agenesis suspected in routine US screening. We are presenting the major and minor MRI findings of the fetus in this case report.

Conclusion: Fetal MRI can be used in addition to the antenatal ultrasound to evaluate genetic syndromes such as trisomy 8 mosaicism and to identify additional anomalies which cannot be found in the ultrasound screening.

Keywords: Trisomy 8 mosaicism, antenatal ultrasonography, fetal magnetic resonance imaging.

Giriş

Warkany sendromu olarak da bilinen mozaik trizomi 8 (MT8), organizmanın bazı hücrelerinde kromozom 8'in üç kopyasının varlığıyla tanımlanan kromozomal bir bozukluktur. Yıllık insidansı 1/25.000 ile 1/50.000 arasında değişiklik göstermektedir ve erkeklerde daha siktir.^[1-3] Normal bireyden ağır derecede malformasyonlara dek belirgin fenotip çeşitliliği gösterir ve bunlar prenatal ultrason (US) ile görülebilir veya

görülemez. MT8 intrakraniyal, genitoüriner ve iskelet sistemi anomalileri, konjenital kardiyovasküler bozukluklar, derin palmar ve plantar çizgiler, neoplastik ve hematolojik bozukluklarla karakterizedir. Bu sendromun özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bu nadir sendromun antenatal tanısı mental retardasyon ile ortaya çıkabileceği için çok önemlidir. MT8'in antenatal US bulguları hakkında literatürde birkaç tane yazı vardır.^[4-6]

Yazışma adresi: Dr. Sıla Ulus, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. e-posta: silaulus@hotmail.com

Geliş tarihi: Mart 31, 2015; **Kabul tarihi:** Mayıs 12, 2015

Bu yazının atf künyesi: Özcan ÜA, Ulus S, Alanay Y, Dinçer A, Yayla M. Mosaic trisomy 8: diagnostic approach with fetal MRI as a complement to ultrasonography. Perinatal Journal 2015;23(2):113–115.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232009
doi:10.2399/prn.15.0232009
Karekod (Quick Response) Code:



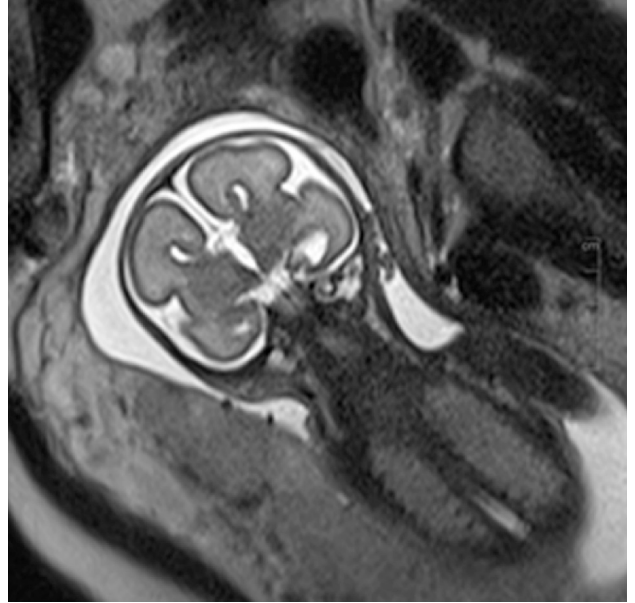
Son yıllarda fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) fetüsün antenatal değerlendirilmesinde ek bir tanı aracı olarak ortaya çıkmıştır.^[7-9] Fetüsün MRG ile değerlendirilmesi özel bir yaklaşım gerektirir. Standart tanısal değerlendirmenin yanında bulgular olası bir genetik sendrom açısından da değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, gözden kaçabilecek ek özelliklerin görülmesini sağlayabilir. Bilgimiz dahilinde, literatürde MT8'in fetal MRG bulgularından bahseden sadece bir yayın bulunmaktadır. Bu yazıda MT8'i olan bir fetüsün majör ve minör US ve MRG bulgularını literatürle birlikte tartışarak sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Gebelik yaşı 26 hafta 4 gün olan fetüs, rutin US taramada şüpheli korpus kallozum agenezisi nedeniyle fetal MRG için yönlendirilmişti. Ultrasonda ayrıca hafif ventrikülomegali ve bilateral hidronefroz görüldü. MRG 1.5 Tesla (T) sistem (Magnetom Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) bir cihaz ile serbest solunum ve vücut koili kullanılarak gerçekleştirildi. Anne inceleme sırasında sırtüstü pozisyondaydı ve HASTE, true FISP ve iki-boyutlu (2D) FLASH T1-ağırlıklı sekansları içeren rutin fetal MRG protokolümüz ile incelendi. MRG'de bilateral orta düzeyde ventrikülomegali (15 mm) ve korpus kallozumda total agenezi görüldü (**Şekil 1**). Kranial ve serebral ölçümler normal sınırlar içerisindeydi. Skafosefali, çıkık alın veya mikrognati yoktu, ancak alt dudak dışı dönmüştü. İnteroküler mesafe 15 mm ölçüldü (26 hafta için -2SD'nun altında) ve hipotelorizm göstergesiydi. Lenslerin sinyal intensitesi hafif düzeyde artmıştı. Belirgin antihelikler ile birlikte büyük kulaklar ve büyük lobüller görüldü (**Şekil 1**). Kısa ve kalın bir boyun ile dar omuzlar dikkati çekmişti. Yüksek arklı veya yarı damak görülmedi. Kamptodaktili veya artrogripozis görülmedi. Fetüs patellar hipoplazi açısından değerlendirmek için çok küçüktü. Palmar veya plantar çizgiler MRG ile değerlendirilemedi. Vertebral bir anomali saptanmadı; ancak böbreklerin altında gergin omurilik (*tethered cord*) izlendi. Bilateral hafif hidronefroz görüldü (sağ ve sol renal pelvisin ön-arka çapları sırasıyla 8 mm ve 7 mm ölçüldü). Mide dilateydi, ancak "double-bubble" işareti saptanmadı. Fetal hareket MRG ile kardiyak ve büyük damar anomalilerinin değerlendirilmesini sınırladı. Fetal ekokardiyografide ek bir kardiyak anomali görülmedi. MT8, kordosentez yoluyla fetal kanın karyotiplenmesiyle konfirme edildi ve hasta gebeliğin sonlandırılmasını tercih etti.

Tablo 1. Mozaik trizomi 8'in özellikleri.

Santral sinir sistemi anomalileri
- Korpus kallozum agenezisi
- Hidrosefali
Yüz, boyun ve kafatası anomalileri
- Ters dudaklar
- Büyük displastik kulaklar
- Belirgin alın
- Geniş burun
- Mikroftalmi
- Katarakt
Kardiyo-vasküler anomaliler (%40-60)
- VSD
- ASD
- Büyük damar anomalileri
Üriner sistem anomalileri
- Hidronefroz-reflü
Üreme sistemi anomalileri
- Kriptorşidizm
Gastrointestinal anomaliler
- Diyafragma hernisi
- Özefagus atrezisi
- Safra kesesi yokluğu
İskelet sistemi anomalileri
- Vertebral anomaliler (Hemivertebra, spina bifida, kifoskolyoz)
- Eklem kontraktürleri
- Anormal metakarpal ve metatarsal kemikler
- Simian çizgisi
- Derin longitudinal plantar çizgi
Diğer bulgular ve anomaliler
- İlgili maligniteler
- İleri anne-baba yaşına bağlı olabilir



Şekil 1. Koronal HASTE görüntüde korpus kallozumun total agenezisi ve belirgin antihelikler ve büyük lobüllerle birlikte büyük kulaklar görülmekte.

Tartışma

Çoklu organ sistemi tutulumu ve kompleks anomaliler barındırabilmesi nedeniyle MT8 spektrumunun antenatal dönemde doğru tanınması ve anomalilerin dokümantasyonu zor ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreçtir. Klinik şüphe durumunda MT8 kesin tanısı kordosentezle konmaktadır. MT8'i olan fetüslerin yaşayabilirlikleri olduğu ve durumları olumlu olabildiği için, MT8'in prenatal tanısında yapısal anomaliler için detaylı araştırmalar yapılmalıdır. İlgili anomalilerin erken teşhisi genetik danışma için daha fazla bilgi sağlayabilir ve ikilemleri azaltabilir. Bu çalışmada sunulan olguda da klinik ve görüntüleme bulgularının sonucunda kordosentez yapılmış ve kesin tanı genetik analizle konmuştur.

Fetal MRG son yıllarda giderek artan kullanım alanları ile non-iyonizan ve non-invaziv bir antenatal görüntüleme yöntemidir ve kompleks anomalilerin multiplanar değerlendirmesinde US incelemeye göre belirgin üstünlük göstermektedir. Olgumuzda fetal MRG'nin ek modalite olarak kullanılması US'de tespit edilen korpus kallozum agenezisi şüphesini tespit etmekle kalmadı, alt dudanın dışı dönmesi, hipotelorizm, lens anomalisi, büyük kulaklar, kısa ve kalın bir boyun ile dar omuzlar ve tethered kord gibi multiplanar analiz gerektiren detayların tespit edilmesine yardımcı oldu.

Fetal MRG prenatal US'ye göre daha yüksek kontrast çözünürlüğüne sahiptir ve normal dokunun anormal dokudan ayırımını daha iyi sağlar.^[7] Fetal MRG esas olarak rutin prenatal US'de saptanan anomalileri doğrulamak ve karakterize etmek için kullanılır, ancak ek bir tanı aracı olarak US ile görülemeyen anomalilerin tespiti ve US bulgularının tamamlanması için de kullanılabilir. Fetal MRG şüpheli korpus kallozum agenezilerinde kallozumun yokluğunu doğrulayabileceği için faydalıdır. Fetal MRG 20. haftadan sonra sagittal ve koronal planlarda direkt bir şekilde görülebildiği için korpus kallozumun değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Ayrıca, korpus kallozum agenezisi ile birlikte sıklıkla ek anormallikler de görülür ve bunlar da fetal MRG ile tespit edilebilir.^[7,8,10]

Gun ve ark.^[5] gestasyonel yaşı 23 hafta olan MT8'li bir fetüsün antenatal US ve korpus kallozum agenezisini doğrulayan fetal MRG bulgularını bildirmiştir. Bizim vakamızda bu sendromun ek özellikleri MRG ile tespit edilmiş ve tanımlanmıştır.

Sonuç olarak fetal MRG, trizomi 8 mozaizmi gibi genetik sendromların değerlendirilmesinde ve ultrason ile saptanamayan ek anomalilerin tespitinde antenatal ultrasona ek olarak kullanılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak fetal MRG, trizomi 8 mozaizmi gibi genetik sendromların değerlendirilmesinde ve ultrason ile saptanamayan ek anomalilerin tespitinde antenatal ultrasona ek olarak kullanılabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Jordan MA, Marques I, Rosendorff J, de Ravel TJ. Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability. *Genet Couns* 1998;9:139-46.
2. Wisniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet* 2002;43:115-8.
3. Chen CP, Chen M, Pan YJ, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:331-8.
4. Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, Presti F, Carvalho JS. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:341-43.
5. Gün I, Akpak YK, Müngen E. Common sonographic characteristics of trisomy 8 mosaicism. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119:85-6.
6. Wood E, Dowey S, Saul D, Cain C, Rossiter J, Blakemore K, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8q studied by ultrasound, cytogenetics, and array-CGH. *Am J Med Genet A* 2008;146A:764-9.
7. Glenn OA, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1604-11.
8. Glenn OA, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1807-14.
9. Pugash D, Brugger PC, Bettelheim D, Prayer D. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *Eur J Radiol* 2008;68:214-26.
10. Glenn O, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 2005;24:791-804.



Perinatal Tiroid Çalıştay Raporu – 2015

Oluş Api¹, Cihat Şen², Murat Yayla³, Mertihan Kurdoğlu⁴, Elif Gül Yapar Eyi⁵,
Mekin Sezik⁶, Gökhan Göynüner⁷, Özlem Moraloğlu Tekin⁵

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Kliniği, İstanbul; ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul; ³Acıbadem Hastanesi Perinatoloji Kliniği, İstanbul; ⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara; ⁵Zekai Tabir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara; ⁶Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta; ⁷Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Gebelik ve tiroid konusunda son yıllarda yeni bulgular ve yorumların ortaya çıkması ve bunun sonucunda klinik uygulamada meydana gelen karışıklıkların açığa kavuşturulması ve bilimsel verilerin belirlenmesi amacı ile Perinatal Tiroid Çalıştayı gerçekleştirilmiştir. Temel sonuç, maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi edemediğinden, L-tiroksin tedavisi almakta olan bir anneye, bu tedavinin fetusteki olası bir hipotiroidiyi de tedavi edebileceğini söylemek bilimsel olarak doğru değildir. Aşkar hipotiroidinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi kanıtlanmış olduğundan gebelik sırasında saptanır saptanmaz hemen tedaviye başlanmalıdır. Subklinik hipotiroidinin, aşkar hipotiroididen daha yaygın olarak görüldüğü bilinmektedir. Subklinik hipotiroidi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilmiş olmasına karşın, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır. Maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi etmemektedir. Aşkar hipertiroidizmin pek çok sebebi olmakla beraber, gebelikte en sık Graves hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, gebelik sırasında saptanır saptanmaz hemen tedaviye başlanarak annenin hafif hipertiroid durumda tutulması hedeflenir. Tedavide en sık tercih edilen ilaç, plasentayı minimal oranlarda geçtiğinden dolayı propiltiourasil (PTU). Gebeliğin başlangıcında tarama, sadece tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Serbest veya total T4 ölçümü sadece TSH'da bir değişiklik olduğunda gereklidir. Benzer şekilde, gebelikte antitiroid antikorların, tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil bulunmadığından, rutin olarak taramada kullanımı önerilmemektedir. Mevcut literatür, kılavuzlar ve uzman görüşleri genel olarak değerlendirildiğinde, tüm gebe kadınların ilk trimesterde TSH ile taramasının uygun olmadığı ortaya çıkmaktadır. TSH ile tarama yalnızca riskli olgulara yapılmalıdır. Ülkemizde antenatal bakım sürecinde tüm gebelere rutin iyot desteğini önermek için bilimsel veriler şimdilik yetersiz görünmektedir. Ancak, ülkemizdeki gebelerde iyot eksikliği prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılacak geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara acil olarak ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, perinatal, tiroid.

Abstract: Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015

A Perinatal Thyroid Workshop has been carried out in order to determine scientific data and clarify confusions in clinical practices as a result of new findings and interpretations in pregnancy and thyroid recently. Since maternal oral L-thyroxine intake cannot treat fetal hypothyroidism in the intrauterine life, it is scientifically not right to say as a basic result that L-thyroxine treatment of a mother would also treat the possible hypothyroidism in fetus. Since the association of adverse gestational outcomes with overt hypothyroidism has been proven, the treatment should be initiated as soon as it is detected during pregnancy. It is known that subclinical hypothyroidism is more common than overt hypothyroidism. Although an association has been shown between subclinical hypothyroidism and adverse gestational outcomes, no such association was found in randomized controlled studies. Maternal oral L-thyroxine intake does not treat fetal hypothyroidism in the intrauterine life. While overt hyperthyroidism has many reasons, it occurs during pregnancy mostly associated with Graves' disease. Therefore, the treatment is initiated immediately as soon as it is detected during pregnancy, and it is aimed to keep mother in mild hyperthyroidism. The drug mostly preferred in the treatment is propylthiouracil (PTU) since it passes through placenta at minimal rates. In the beginning of the pregnancy, the screening requires to check only the levels of thyroid stimulating hormone (TSH). Free or total T4 measurement is required only when there is a change in TSH. Similarly, anti-thyroid antibodies during pregnancy are not recommended to use for routine screening since there is no evidence to make a recommendation in favor of or against screening. Considering the current literature, guides and expert opinions, it is not advisable to screen all pregnant women on a routine basis. Screening by TSH should be done only in high risk. In Turkey, scientific data seem insufficient for now to suggest routine iodine support for all pregnant women during antenatal care. However, large-scale and population-based studies are required immediately to detect the true prevalence of iodine deficiency in Turkey.

Keywords: Pregnancy, perinatal, thyroid.

Yazışma adresi: Dr. Cihat Şen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul. e-posta: csen@cihatsen.com

Geliş tarihi: Haziran 6, 2015; **Kabul tarihi:** Haziran 8, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Api O, Şen C, Yayla M, Kurdoğlu M, Yapar Eyi EG, Sezik M, Göynüner G, Moraloğlu Tekin Ö. Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015. Perinatal Journal 2015;23(2):116-139.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232010
doi:10.2399/prn.15.0232010
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Çalıştayın Amacı

- Anne ve fetüste meydana gelen tiroid hormon sentezine ilişkin fizyolojik süreç ile ilgili,
- Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ve değerlendirme kriterlerinin doğru klinik kullanımı ile ilgili,
- Klinik ve subklinik maternal tiroid fonksiyon bozukluklarının anne ve fetus sağlığı üzerindeki etkilerini ve bu bozuklukların uygun klinik yönetimi ile ilgili bilimsel kanıt düzeylerini ortaya koymayı ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının obstetrik takipleri sırasında kolaylıkla ulaşabilecekleri “Gebelikte Tiroid Tarama ve Tanı Kılavuzu” adı altında, ulusal uygulama birliği için bir rehber oluşturulmasını hedeflemiştir.

Bu amaç ile ülkemizin üniversite ile eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapan dernek üyesi akademisyenlerin katkısıyla Perinatal Tiroid Çalıştayı düzenlenmiştir. Katılımcılar, bu konuda aylar öncesinden belirledikleri konular ile ilgili güncel literatür bilgilerini hazırlayarak çalıştay sırasında sunmuşlar ve tartışmışlardır.

8–9 Kasım 2013 tarihlerinde Afyon’da düzenlenen Perinatal Tiroid Çalıştayı aşağıdaki akış ve programda işlenmiştir:

1. Konunun öneminin tartışılması
2. Türkiye’de ve Dünya’da mevcut durumun görüşülmesi
3. Tartışılan sorular
4. Tartışılan çözüm önerileri
5. Cevabı olmayan sorular

Perinatal Tiroid Çalıştayı Sonuç Raporu, raporlama ve e-posta yolu ile literatürün ayrıntılı olarak tekrar gözden geçirilmesi ve katılımcılar tarafından hazırlanan raporların grup tarafından tekrar değerlendirilmesi sonrası, rapor yazım komitesi tarafından görüş birliğine varılarak oluşturulmuş ve 19 Mayıs 2015 tarihinde tamamlanmıştır.

Kanıtlar

Daha önce literatürde Amerika Birleşik Devletleri “Preventive Service Task Force” ve “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)” ile uyumlu yapılan değerlendirmelerde esas

alınan ve kanıtın gücünü ve net yararını (yarar-zarar) ortaya koyan kriterler doğrultusunda (*U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. 2003 Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Period Updates, 2000–2003*) raporda yer almaktadır. Kanıtlar; iyi, orta, zayıf; “Grade” sisteminde öneriler güçlü olanlar “1” ve zayıf olanlar “2” şeklinde değerlendirilmektedir. Kanıt değerleri ayrıca şu semboller ile belirlenmektedir:

- Çok düşük kalite kanıt: +
- Düşük kalite kanıt: ++
- Orta kalite kanıt: +++
- Yüksek kalite kanıt: ++++

- A. Hizmet sağlık açısından yarar sağlanmaktadır; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyenin uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermesi kuvvetle önerilmektedir.
- B. Hizmetin sağlık açısından yarar sağladığına dair kısmi kanıtlar mevcuttur; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyen uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermelidir.
- C. Hizmetin sağlık açısından yarar sağladığına dair kısmi kanıtlar mevcuttur; yarar-risk değerlendirmeleri genel bir öneri yapabilmek için birbirine çok yakındır; bu nedenle klinisyen uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermek ya da vermemek için öneride bulunamamaktadır.
- D. Hizmetin sağlık açısından yarar sağlamadığına ya da etkisiz olduğuna dair kısmi kanıtlar mevcuttur; riskler yararlar göre ağır basmaktadır; klinisyenin uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti rutin vermesi önerilmemektedir.
- I. (Yetersiz) Hizmetin sağlık açısından yarar ya da zarar sağladığına dair kanıtlar yetersizdir; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyen rutin hastalara bu hizmeti vermelidir.

Çalıştay sonuçları aşağıdaki ana başlıklar halinde ele alınmış ve yorumlanmıştır:

- I. Gebelikte Tiroid Fonksiyonu: Testlerin Doğru Yorumlanması Nasıl Olmalıdır?
- II. İyot Eksikliğinde Dünya’da ve Türkiye’de İyot Durumu
- III. Hipotiroidinin Gebelik Üzerine Etkileri
- IV. Gebelik ve Hipertiroidi

I. Gebelikte Tiroid Fonksiyonu: Testlerin Doğru Yorumlanması Nasıl Olmalıdır?

Gebelikte tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid hormon düzeyleri çeşitli şekillerde değişmektedir. Gebe olmayanlar için normal referans değerleri, gebelikte “normal” olarak alınmamalıdır^[1] (**Kanıt düzeyi A Yüksek +++**). Bunların bilinmesi ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

İlk trimesterde insan koryonik gonadotropini (hCG) artışına ikincil TSH düzeyleri baskılanmaktadır. Bu durum fizyolojik olup bir patoloji olarak kabul edilmemelidir. hCG hormonunun tiroid bezini uyarıcı etkisi ile gebeliğin 1. trimesterinde serbest tiroksin (sT4) düzeyleri normal sınırlar içinde kalarak hafif bir artış gösterir ve TSH düzeyleri azalır (<0.1 mIU/L). Daha sonraki trimesterlerde TSH düzeyleri normale gelmektedir. Bu nedenle, gebelikte tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde trimesterlere özgü TSH referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikteki tiroid işlev değişikliklerindeki önemli bir sorun, patoloji-fizyoloji ayrımının net olarak yapılamamasıdır. Bu ayrımın yapılabilmesi, gebeliğe özgü normal referans değerlerinin saptanması ile mümkündür. Ancak, referans değerlerin belirlenmesinde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu değerler bölgesel, etnik ve genetik özelliklere bağlı olarak değişiklik göstermektedir^[2-4] (**Kanıt düzeyi B Orta +++**). Referans değerleri gebelik haftasına göre de farklılık göstermektedir^[3,5,6] (**Kanıt düzeyi A Yüksek +++**). Bu nedenle, mutlak değerlerin kullanımı yerine 2.5-97.5 persentil değer aralıklarının kullanımı önerilmektedir.^[5,6] Literatürde saptanan referans aralıkları genellikle birbirine yakın olmakla beraber değerler üzerinde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Laboratuvar tarafından trimestere özgü persentil değerlerinin verilemediği durumlarda TSH için **Tablo 1**'de verilen üst sınırlar kullanılabilir^[2-8] (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikte tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde ilk basamak, serum TSH düzeylerinin ölçümüdür (**Ka-**

nit düzeyi B Orta +++). TSH ölçümleri için “gelişmiş immünometrik tayin” yöntemlerini kullanan “chemiluminescence” gibi otomatize platformların kullanımı önerilmektedir.^[3,8] Bahsi geçen otomatize sistemlerde ayrıca 3. veya 4. nesil (ultrasensitif) kitlerin kullanılması, ELISA teknikleri kullanılarak yapılan sistemlere göre TSH değerlerindeki en küçük farklılıkları (<0.02 mIU/L) bile saptayabilmektedir. Bu nedenle, hassas “immünometrik assay” kullanılarak yapılan TSH ölçümünün tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikte tiroid-bağlayıcı globülin (TBG) yapımı artmaktadır. Buna bağlı olarak total triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyleri de ortalama 1.5 kat artış göstermektedir. Bu nedenle gebelikte genellikle serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) ölçümleri tercih edilmektedir. Ancak, tıpkı TSH'da olduğu gibi sT4 düzeyi trimesterlere göre fizyolojik değişiklikler göstermektedir. İlk trimesterde, sT4 normal referans değerlerinin üzerine çıkmakta, 3. trimesterde ise sT4 normal referans değerlerinin %30 altına kadar inebilmektedir. Bu nedenlerle gebelikte -TSH'da olduğu gibi- trimester-spesifik sT4 referans değerlerinin her laboratuvar tarafından belirlenmesi veya total T4'ün %150'sinin referans değeri olarak alınması önerilmektedir. Ancak, TSH'da olduğu gibi, üzerinde görüş birliğine varılmış her trimestere özgü bir referans değeri bulunmamaktadır.

Serbest T4 ölçümünde en yaygın olarak “immunoassay”ler kullanılmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki, kullanılan laboratuvar yöntemleri ve kit farklılıklarına bağlı olarak serbest hormon ölçümleri de gebelikte yanıltıcı sonuçlar verebilir^[9,10] (**Kanıt düzeyi A Yüksek +++**). Özellikle gebelerde serum sT4 seviyelerinin değerlendirilmesinde “equilibrium” diyalizi veya izotop-dilüsyon sıvı kromatografisi-tandem-kütle spektrometresi (LC-MS-MS) yöntemi daha güvenilir ve tekrarlanabilir bulunmuştur^[11,12] (**Kanıt düzeyi A Yüksek +++**). Ancak bu yöntem, özel laboratuvarlarda çalışması ve pahalı olması nedeni ile sınırlı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, TSH ölçümlerine benzer olarak, gebelikte sT4 ölçümünün hatalara açık olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bizim önerimiz her laboratuvarın kendi gebe çalışma popülasyonuna ait persentil değerleri hesaplaması ve çalışılan değerleri persentiller üzerinden bildirmesidir.

Tablo 1. Gebelik trimesterlerine göre serum TSH için alt ve üst sınır değerler.

• Birinci trimester için:	0.1-2.5 mIU/L
• İkinci trimester için:	0.2-3.0 mIU/L
• Üçüncü trimester için:	0.3-3.0 mIU/L

Total T3 düzeyleri, gebelik olmadığı durumlarda bile tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk basamak bir test olmadığından, gebelikte de tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz. Ancak; hipertiroidi saptandıktan sonra takip amaçlı olarak, T3 toksikozu şüphesinde veya hipertiroidinin ayırıcı tanısında kullanılması önerilmektedir.^[13]

Son olarak, gebelikte TSH ve sT4 üzerinde yanıtıcı etkileri bulunabilecek olan önemli bir klinik durum “hiperemesis gravidarum”dur. Hiperemesis gravidarumda, 1. trimesterde fizyolojik olarak baskılanan TSH’ın yanı sıra, bu gebelerin yaklaşık olarak %30–60’ında sT4 yükselmiş olarak bulunabilir. Bu durumda TSH reseptör uyarıcı antikor düzeyleri değerlendirilerek Graves hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmesi önerilmektedir. Hiperemesis gravidarum durumunda TSH reseptör uyarıcı antikorlar negatif olup, hastalarda hipertiroidizm bulguları oluşmama ve tedavi kullanmadan sT4 değerleri 15–18. gebelik haftalarında normale dönmektedir. Graves hastalığı durumunda ise özellikle 3. trimesterde TSH reseptör uyarıcı antikor düzeyleri tayin edilerek yenidoğanda hipertiroidi riskine karşı hazırlıklı olunmalıdır^[14] (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**).

Sonuç Olarak

- Gebelikte, endikasyon halinde tiroid tarama testi olarak 3. veya 4. nesil (ultrasensitif) TSH ölçümü önerilir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).
- Gebelikte serum TSH değerlendirilirken, gebe olmayan popülasyona ait referans değerleri kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**).
- Gebelikte serum TSH değerlendirmesinde, her trimestere özgü persentil değerleri veya referans değerlerinin kullanılması uygun klinik yaklaşım olarak gözükmektedir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Literatür kanıtları doğrultusunda önerimiz **Tablo 2**’de verilen TSH değerlerinin kullanılmasıdır.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü’nün günlük iyot alımı önerileri.^[4]

Yaş	İyot miktarı (mcg/gün)
< 5 yaş	90
6-12 yaş	120
>12 yaş	150
Gebelik/Laktasyon	250

- Gebelikte TSH ölçümünün yüksek veya düşük çıktığı durumlarda, ilk yapılacak laboratuvar testi, serbest veya total T4 ölçümüdür. Serum T3 düzeyi ise ilk istenecek testler arasında bulunmamaktadır.
- Gebelikte total T4 çalışılması durumunda, total T4 miktarındaki 1.5 katlık artış patolojik olarak kabul edilmelidir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).
- Gebelikte sT4 seviyelerinin değerlendirilmesinde “equilibrium” diyalizi veya izotop-dilüsyon sıvı kromatografisi-tandem-kütle spektrometresi (LC-MS-MS) yöntemi daha güvenilirdir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Ancak bu yöntem, özel laboratuvarlarda çalışılması ve pahalı olması nedeni ile sınırlı olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde ve dünyada laboratuvarlarda gebelikte serbest T4 değerlerinin belirlenmesinde ağırlıklı olarak immünometrik testler kullanılmaktadır.
- Gebelikte immünometrik sT4 ölçümünün, testin yapıldığı laboratuvara özgü persentil değerleri kullanılmadığı sürece, hatalara açık olduğu unutulmamalıdır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Bu nedenle, bizim önerimiz her laboratuvarın kendi gebe çalışma popülasyonuna ait sT4 persentil değerleri hesaplaması ve çalışılan değerleri belirleyen persentiller üzerinden bildirmesidir.

II. İyot Eksikliğinde Dünya’da ve Türkiye’de İyot Durumu

Dünya’da iyot eksikliği halen devam eden önemli bir halk sağlığı sorunudur.^[15] Tüm Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %35’inde yetersiz iyot alımı olduğu tahmin edilmektedir.^[16] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenmiş günlük iyot gereksinimi miktarları **Tablo 3**’de verilmiştir. Doğal besinlerin çoğunda bulunan iyot miktarı genellikle oldukça azdır ve topraktaki iyot konstantrasyonu ve gübre kullanımı gibi çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Yer-

Tablo 3. İyot eksikliğinin derecelendirilmesi.^[4]

İyot eksikliği derecesi	İdrar ortanca iyot konsantrasyonu (mcg/L)
Ciddi	<20
Orta derecede	20–49
Hafif	50–99
Yeterli alım	100–199
Gebelerde yeterli alım	150–249

yüzünde bulunan iyodun büyük bir bölümü kar ve yağmurla toprağın yüzeyinden alınarak rüzgar ve sellerle denizlere taşınmakta ve buralarda buharlaşarak yağmur ile birlikte yeniden toprağa dönmektedir. Bunun bir sonucu olarak özellikle deniz yosunları ve deniz ürünleri iyot açısından iyi kaynaklar arasında yer almaktadır. Ancak iyot içeriği, farklı balık türlerinde de büyük değişiklik gösterebilir.

Diğer yandan günlük yaşamda kullanılmasını önerebileceğimiz iyottan zengin kaynaklar arasında yoğurt, süt, yumurta, çilek ve daha az zengin kaynak teşkil eden peynir öne çıkmaktadır. Diğer yandan, iyot açısından en zengin besin kaynakları arasında iyotlu tuz içeren işlenmiş besinler ve hamuru kıvamlandırmak için kullanılan iyodat içeren maddeler sayılabilir. Dünyanın birçok ülkesinde insanların günlük iyot alımlarını arttırmak amacı ile iyotlu tuz kullanımlarının sağlanması çabaları başarılı sonuç vermiştir. Ülkemizde de benzer şekilde Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve UNICEF'in işbirliğinde 1994 yılında, "İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı" başlatılmıştır.

9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete ile Türk Gıda Kodeksi Yemelik Tuz Tebliği'ne göre sofraya tuzlarının iyotlanması zorunlu olmuştur. Buna göre sofraya tuzlarına 50–70 mg/kg potasyum iyodür ya da 25–40 mg/kg potasyum iyodat katılması zorunludur. Sofra tuzu; doğrudan tüketiciye sunulan, ince toz haline getirilmiş, iyotla zenginleştirilmiş rafine edilmiş ya da edilmemiş tuzlardır. Kanun hükümlerine göre üretim aşamasında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, üretimden tüketiciye ulaşmaya dek Sağlık Bakanlığı'nın yasal işlem yapması karara bağlanmıştır. Ancak, vurgulanması gereken diğer bir husus ise bazı tiroid hastalarının, örneğin Graves Hastalığı, Hashimoto Tiroiditi ve sıcak nodülü olan hastaların iyotlu tuz kullanmalarının sakıncalı olduğudur. Bu nedenle 15 Ağustos 2000 Tarih ve 24141 Sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Türk Gıda Kodeksi Yemelik Tuz Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ" ile bu tür hastaların kullanımı için 250 gramlık ambalajlarda iyotsuz sofraya tuzu üretilmesine düzenleme getirilmiştir.

İyot eksikliğinin belirlenmesinde üriner iyot atılımı esas alınmaktadır. Üriner iyot ölçümü yaygın olarak kabul görmüş, maliyet-etkin ve kolay uygulanabilen bir testtir. Vücuda alınan iyodun %90'a yakın bir kısmı id-

rar ile atıldığından dolayı, üriner iyot düzeyi, kişinin halihazırdaki iyot alımını göstermesi bakımından hassas bir test olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu noktada özenle vurgulanması gereken bir husus bulunmaktadır. Sağlıklı bir insanın idrarda iyot atılımı değerlendirildiğinde günden güne hatta aynı gün içinde dahi önemli varyasyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bu varyasyonlar nedeniyle kişiye ait iyot alımını göstermede tanı testi olarak yapılacak üriner iyot atılımı testi yanlış değerlendirmelere ve tedavilere yol açabilmektedir.^[17] Üriner iyot değerleri normal dağılım göstermediğinden dolayı, bu testin yalnız toplum bazlı çalışmalarda kullanılması ve ortalama değer olarak medyan (ortanca) değer kullanılması ve standart sapma değerlerinden ziyade persentillerin kullanılması önerilmektedir.^[18]

İyot eksikliğinin derecesi, çalışılan toplumun üriner ortanca iyot konsantrasyonları temel alınarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 4).

Ciddi iyot eksikliğinin gelişmekte olan fetüsün gelişimi ve nörokognitif fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri tartışmasız olarak tüm dünyada kabul edilen bir gerçektir. Kretinizm ve mental retardasyon başlıca olum-

Tablo 4. Erken TSH taraması önerilen gebeler.

<ul style="list-style-type: none"> Geçirilmiş tiroid fonksiyon bozukluğu/cerrahisi (Lobektomi sonrası hipotiroidi gelişme oranının %33 olması nedeni ile) Ailede tiroid hastalığı öyküsü Guatr varlığı Tiroid antikoları pozitifliği, özellikle de tiroid peroksidaz otoantikolar (TPOAb hipotiroidi riskini artırmakta ve TPOAb (+) olanlar (-) olanlarla karşılaştırıldığında olasılık oranı 40'a yükselmektedir) Klinik hipotiroidi bulgu/semptomlarının varlığı Tip I diyabet (Hipotiroidi oranının %16'ya çıkması nedeni ile) Düşük ve preterm doğumlar Otoimmün tiroid disfonksiyonu ile ilişkili vitiligo, adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, sistemik sklerozis, SLE, Sjögren sendromu mevcudiyeti İnfertilite varlığı (Aşkar ve subklinik hipotiroidi oranlarının %1–43 olarak geniş aralığa sahip olsa da) Baş-boyun ışınlanması geçirenler (8 yıllık izlemde hipotiroidi prevalansının %67 olması nedeni ile) VKI (vücut kitle indeksi) >40 olan morbid obezler (%13–19.5 hipotiroidi belirlenmesi nedeni ile) 35 yaş üzeri kadınlar (Serum TSH değerinin 5 ve üzerinde olma oranı yaşla birlikte artmaktadır) Amiodaron tedavisi uygulamaları (%14–18 hipertiroidi-hipotiroidi) Lityum kullanımı (%6–52 hipotiroidizm) Iyodlu kontrast ajanlara maruziyet (Gebelikten 6 hafta öncesine kadar, %20 olguda tiroid fonksiyon bozukluğu) Iyod eksikliğinin orta şiddetli olduğu bölgelerde yaşamak

suz etkilerdir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Ancak, son yıllarda, iyotun fetal beyin gelişimi üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılmağa başlandıği için, hafif-orta iyot eksikliğinin bebeğin nörolojik gelişimi üzerindeki etkileri tartışılmakta ve araştırılmaktadır. Gebelik sırasında anne ve fetüste artan tiroid hormon yapımı ve renal iyot atılımının artması nedeniyle iyot gereksinimi artmaktadır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Gebelik öncesi ve sırasında yeterli iyot alımı olanlarda tiroid bezinde bulunan iyot depoları artmış ihtiyacı karşılayabilmektedir. Bu nedenle, yeterli iyot depoları alan kişilerde iyot miktarı gebelik süresince değişmemektedir. Ancak, hafif-orta iyot eksikliği olan gebelerde yapılan çalışmalarda gebeliğin sonuna doğru vücut depolarında azalmanın bir göstergesi olarak idrarda iyot atılımı azalmaktadır.^[19] Diğer yandan, yenidoğanda iyotun en önemli kaynağı anne sütüdür. Dolayısıyla, yenidoğanın yeterli iyot alımı için annenin iyot eksikliğinin olmaması bebeğin gelişimi açısından oldukça önemlidir.^[20] Diyetle iyotun en önemli kaynakları başta deniz ürünleri olmak üzere yumurta, et ve tavuk olarak sıralanabilir. İyot eksikliğinin önlenmesine yönelik olarak ülkeler farklı stratejiler geliştirmektedir.

Gebelikteki artmış ihtiyacın karşılanması için bazı ülkelerde antenatal dönemde iyot takviyesi kullanılmaktadır. Gebelikte günlük alınması önerilen miktar DSÖ'ye göre 250 mikrogramdır. Ayrıca, sofrta tuzunun iyotlanması da ülkemiz de dahil olmak üzere iyot eksikliğinin önlenmesi amacıyla yapılan en yaygın uygulamadır. Ancak, sofrta tuzuna iyot ekleniyor olsa da kodkse uygunluk ve standardizasyon sorun oluşturabilmektedir.^[18,21] Ayrıca, nem ve sıcaklık ile (örneğin, pişirme esnasında / güneş ışığının direkt etkisi ile) iyotlu tuzdaki iyot oranları düşmektedir^[22,23] (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Diğer yandan, tüm dünyada hipertansiyonun önlenmesi amacıyla günlük tuz tüketiminin azaltılmasına yönelik stratejiler uygulanmaktadır. Ülkemizde, gebelere antenatal dönemde ve postpartum laktasyon döneminde rutin olarak iyot desteği verilmemektedir. Küçük ölçekli çalışmalarda Türkiye'de gebe kadınların %80'inden fazlasının iyotlu tuz kullandığı saptanmış olmasına rağmen bu oranın ülke genelinde geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.^[24,25]

Yeni veriler, Türkiye'deki hanelerin %85'inde iyotlu tuz kullanıldığına işaret etmektedir.^[26] Türkiye'de toplum temelli çalışmalar, iyot eksikliği durumunun özellikle son 10 yıl içinde "hafif eksiklik"ten "yeterli" almaya doğru iyileştiğini göstermektedir^[27,28] (**Kanıt düzeyi B**

Orta +++). Türkiye'de gebelerde iyot eksikliği prevalansını araştıran çalışmaların sayısı yetersizdir. Ayrıca, gebeleri içeren mevcut çalışmalar çoğunlukla tek bir bölgeyi ve kısıtlı sayıda gebeyi kapsamaktadır.^[24,26,29-31] Bu nedenle geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla prospektif, çok merkezli bir araştırma projesinin Türk Perinatoloji Derneği koordinatörlüğünde planlanması kararlaştırılmıştır.

Gebelik sırasında hafif iyot eksikliğinin fetüs ve yenidoğanda kısa ve uzun dönem etkileri tartışmalıdır; bu konuda yapılmış küçük ölçekli kesitsel çalışmalar kısa dönemde orta derecede iyot eksikliğinin nörolojik, davranışsal ve öğrenme becerileri üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir.^[32] 2013 yılında, gebelik sırasında hafif iyot eksikliğinin çocukluk çağında uzun dönemde oluşabilecek nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin gösterildiği 2 büyük çalışma yayımlanmıştır.^[32,33] Bu çalışmalara kısaca göz atmakta fayda bulunmaktadır. Bath ve ark. tarafından yaklaşık 1040 gebe üzerinde yapılan ve Lancet'te yayımlanan İngiltere çalışmasında 10-13. haftada gebelerden idrar örneği alınmış ve saklanmıştır.^[33] Bu gebeliklerden dünyaya gelen çocuklar 8 yaşında iken IQ skorları ile 9 yaşına gelince okuma performansları ile değerlendirilmişlerdir. Saklanan idrar örneğinde ise ortalama iyot konsantrasyonu ölçülerek gebenin iyot alımının yeterli olup olmadığı saptanmış ve gebeler (idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g olan ve >150 mcg/g) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, hafif-orta iyot eksikliği olan (idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g) gebelerde hem verbal IQ skoru hem de okuma-anlama becerileri istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır.^[33] Yapılan alt grup analizinde ise, iyot eksikliğinin derecesi arttıkça IQ skorları ve okuma becerileri üzerindeki olumsuz etki artış göstermiştir. Bu çalışma, iyot alımının yeterli olarak sınıflandırıldığı bir ülkeden gelmesi, hafif-orta eksikliğin bile nörolojik gelişim üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermesi ve yapılan en geniş ölçekli çalışma olması bakımından oldukça önemlidir.

Benzer şekilde, longitudinal olarak yapılan diğer bir kohort çalışması ise 2013 yılında Avustralya'dan gelmiştir.^[34] Bu çalışmada da gebeler, idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g olan ve >150 mcg/g olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu gebeliklerden dünyaya gelen çocuklar 9 yaşında iken okul performansları (gramer, imla, okuma-yazma) açısından değerlendirilmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre, hafif-orta iyot eksik-

liği olan (idrara ortanca iyot konsantrasyonu <150 mcg/g) gebelerde gramer, imla, okuma-yazma performansları anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur.

Sözü edilen bu 2 çalışmada her ne kadar hafif iyot eksikliğinin olumsuz etkileri saptanmış olsa da, bu etkilerin neden-sonuç ilişkisi tam olarak kanıtlanabilmiş değildir. Ayrıca, böyle bir ilişki saptansa dahi yapılacak iyot desteğinin fetal nörolojik gelişim üzerindeki olası olumlu etkisinin randomize, kontrollü çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir.

Sonuç Olarak

- Ülkemizde antenatal bakım sürecinde tüm gebelere rutin iyot desteğini önermek için bilimsel veriler şimdilik yetersiz gözükmemektedir (**Kanıt düzeyi I Düşük ++**). Ülkemizdeki gebelerde iyot eksikliği prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılacak geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara acil olarak gereksinim vardır.
- Gebenin yaşadığı bölgede bilinen ağır iyot eksikliği bulunuyor ise antenatal dönemde iyot takviyesi mutlaka önerilmelidir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**).
- Gebelikte hafif-orta iyot eksikliğinin kısa ve uzun dönemde nörolojik, davranışsal ve öğrenme becerileri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir. Ancak, neden-sonuç ilişkisi tam olarak kanıtlanabilmiş değildir (**Kanıt düzeyi I Düşük ++**).

III. Hipotiroidinin Gebelik Üzerine Etkileri

Aşkar (klinik) hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?

Biyokimyasal anormalliklerin ağırlığına bağlı olarak hipotiroidizm, gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilerde bulunabilir. Yüksek TSH ve düşük serbest T4 düzeyleri ile gebeliği komplike eden aşkar hipotiroidizm, oldukça seyrek görülür (taranan kadınların %0.3–0.5'i). Buna 2 faktör yol açar. İlki, hipotiroid kadınların bazılarının anovulatuvar olmasıdır.^[35] Diğeri ise, gebeliği komplike eden yeni veya yeterince tedavi edilmemiş hipotiroidizmin artmış birinci trimester spontan abortus oranı ile ilişkili olmasıdır.^[36–38] Devam eden gebeliklerde, hipotiroidizm aşağıda gösterilen pek çok komplikasyon için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur:^[39–44] Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon, ablasyo plasenta, güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi, çok erken doğumu (32

hafta öncesi) da içerecek şekilde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı [bu durum, bir çalışmada büyük olasılıkla preeklampsi için preterm doğum nedeniyle,^[45] ama preeklampsi oranının ihmal edilebileceği ikinci bir çalışmada preeklampside bağımsız şekilde],^[46] artmış sezaryen oranı,^[46] perinatal morbidite ve mortalite, nöropsikolojik ve kognitif bozukluk, postpartum kanama. Matalon ve ark.'nın çalışmasında da tedavi edilmiş maternal hipotiroidizmin olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olmadığı, ancak hipotiroidizmin sezaryen doğum için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.^[47]

Subklinik hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?

Bu konuda çalışmalardan çıkan sonuçlar çelişkilidir. Özetle, kohort çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilirken, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır.

Subklinik hipotiroidizm (yüksek TSH, normal serbest T4), aşkar hipotiroididen daha yaygın olup ABD'nin iyot bakımından yeterli bölgelerinde taranan kadınların %2–2.5'inde görülmektedir.^[48,49] Subklinik hipotiroidili kadınlarda gebelik sırasındaki komplikasyon riski aşkar hipotiroidi ile ilişkili olanlardan daha düşüktür. Ancak, bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili kadınların ağır preeklampsi, preterm doğum ve/veya gebelik kaybı açısından artmış riske sahip olduğu rapor edilmiştir.^[45,50,51]

Bu çalışmalara biraz daha detaylı bakacak olursak, prenatal bakım için 17.298 kadının dahil edildiği yüksek olgu sayılı prospektif bir çalışmada, gebelik haftası için 97.5'inci persentili sınır kabul ederek tanımlanan (TSH aralığı 2.74–11 mU/L) subklinik hipotiroidizm oranı %2.3 olarak saptanmış ve bu olgularda preterm doğum riski 2 kat, ablasyo plasenta riski ise 3 kat daha fazla bulunmuştur.^[50] Yine aynı çalışmada, subklinik hipotiroidili olguların yenidoğanlarının yoğun bakım ünitesine kabul ve respiratuvar distress sendromu olma oranları da TSH'ı normal olanlara kıyasla 2 kat daha fazla bulunmuştur. Wilson'un çalışmasında ise, subklinik tiroid hastalıklı gebelerde tüm hipertansif hastalıklar için genel insidans %10.9 bulunmuş ancak sadece şiddetli hipertansiyon için anlamlı bir risk artışı gösterilmiştir (OR=1.60, %95CI 1.08–2.379).^[51] Antitiroid peroksidaz negatif kadınlarda gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir başka çalışmada, normal serbest T4'ü olan ve birinci trimester serum TSH'ı 2.5–5.0 mU/L olan kadınlarda TSH'ı 2.5

mU/L'nin altında olanlara göre gebelik kaybı oranı daha yüksek bulunmuştur (%6.1'e karşılık %3.6).^[52] Ancak preterm doğum oranlarında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgularla örtüşmeyecek şekilde, tekil gebeliği olan obstetrik popülasyonda Down sendromu riskini değerlendiren prospektif, çok merkezli bir çalışma olan FASTER çalışması sonuçlarının bir alt grup analizinde maternal subklinik hipotiroidizm ile kötü gebelik sonuçları (preterm doğum, düşük, prematür membran rüptürü) arasında bir ilişki göstermemiştir.^[53] Çin'de yapılan toplum tabanlı bir prospektif kohort çalışmasında, gebeliğin ilk 20 haftasındaki maternal tiroid fonksiyonu ile takip eden fetal ve bebeklik dönemi gelişimi değerlendirilmiş ve subklinik hipotiroidinin artmış fetal distress, preterm doğum, görme kaybı ve nöral gelişim geriliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[54] Ancak bu çalışmadaki subklinik hipotiroidili olgu sayısının 41 olması sonuçların geçerliliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan ve pek çok çalışmayı bir arada değerlendiren bir meta-analizde, subklinik hipotiroidili olgularda ötiroid kontrollere kıyasla gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, sezaryenle doğum, düşük ve yüksek doğum ağırlıklı doğum riskinin artmadığı, sadece preeklampsi, ablasyo plasenta, perinatal mortalite riskinin sırasıyla OR=1.68, (%95 CI 1.09–2.40), OR=1.68 (%95 CI 1.09–2.60) ve OR=2.73 (%95 CI 1.59–4.70) olacak şekilde arttığı gösterilmiştir.^[55] Sonuç olarak, kohort çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilirken, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır.

Klinik veya subklinik hipotiroidi tanısı alan gebelerde tedavi gebelik sonuçlarını değiştiriyor mu? Tedavi önerilir mi?

Mevcut veriler ışığında, tedavinin potansiyel yararları konusunda bir belirsizlik söz konusudur. Gebelik sırasında klinik hipotiroidizmin levotiroksin ile tedavi edilmesi, daha önceden yapılmış randomize olmayan çalışmalarla ortaya konan yararları dayandırılarak standart bir yaklaşım olarak benimsenmiştir.^[56,57] Ek olarak, maternal ötiroidizm potansiyel olarak normal fetal kognitif gelişim için önemli olduğundan UpToDate^[57] ve Endokrin Derneği^[58] TPO antikor durumuna bakılmaksızın subklinik hipotiroidili gebe kadınların tedavi edilmesini önermektedir. Amerikan Tiroid Derneği kılavuzunda ise yalnızca TPO antikor pozitif saptanan ve subklinik hipotiroidisi olan gebe kadınların tedavi edilmesi önerilmektedir.^[8] Diğer yandan, aynı dernek, subklinik hipoti-

roidisi olan ve TPO antikor negatif olan olgularda tedaviyi desteklemeye karşı olmaya yönelik yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir. Bu nedenle, TPO negatif hastaların ve özellikle de TSH'ı 2.5 ile 3.0 arasında olanların tedavisinin potansiyel yararlarında bir belirsizlik söz konusudur.^[58] Bunun yanında 2013 yılında yayınlanan ve aşıkara ya da subklinik hipotiroidili olup tedavi almış gebe kadınların gebelik sonuçlarını yayınlayan bir Cochrane derlemesinde preterm doğum ve ilk trimester düşüklerinde azalma olduğu gösterilmiştir.^[56]

İzole hipotiroidizminin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?

Hayır... İzole hipotiroidizmi (düşük T4), normal bir TSH ile birlikte maternal serbest T4 konsantrasyonunun referans aralığının 5. veya 10. persentilinde olması olarak tanımlanır. Gebelerin %1–2'sinde gözlenen izole maternal hipotiroidizminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte düşük iyot alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[59] Klinik pratikte bağımsız bir tiroid hastalığı olarak kabul edilmeyen bu durumun serbest T4 ölçümleri ile ilgili laboratuvar sorunlarından kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. İzole hipotiroidizminin perinatal ve neonatal sonuçlar üzerine etkisi net değildir.^[43,60–63] Bir çalışmada, normal TSH ile birlikte 2.5 persentilin altındaki maternal serum serbest T4 konsantrasyonları kötü gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmamıştır.^[61] FASTER çalışmasında ise preterm eylem (OR=1.62), makrozomi (OR=1.97) gestasyonel diyabet (OR=1.70) için artmış risk gösterilmiştir ancak sonuçlar tutarlı bulunmamıştır.^[53] 12–20. gebelik haftaları arasında normal TSH ile birlikte düşük maternal serbest T4'ü olan annelerin çocuklarında nöropsikolojik performans (ortalama zeka, psikomotor veya davranışsal skorlar) normal tiroid fonksiyonlu annelerinkine kıyasla daha düşük bulunmuştur.^[43,60,62,63] Birinci trimesterde izole hipotiroidizmi saptanan, ancak 2. ve 3. trimesterde değerleri normalleşenlerde veya ilk trimesterde normal değerleri olup sonradan bozulanlarda da fetal gelişim normal saptanmıştır. Şu ana kadar gebelik sırasında L-tiroksin tedavisinin gebelik sonuçları ve akabinde bebeğin gelişimi üzerine yararını gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır.^[59]

Tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan tiroid antikor pozitifliği olan gebelerde gebelik sonuçları etkileniyor mu?

Bu konuda kesin bir kanaate varmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı, en

sık karşılaşılan otoimmün hastalık olup kadınlar arasında hipotiroidizmin önde gelen nedenidir. Otoimmünitenin gebelik üzerinde iki mekanizma ile etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Birincisi, tiroid üzerindeki artmış talebin adaptif mekanizmaları ile etkileşme, diğeri ise otoimmün bir çevre ile beraber immün sistemin genel aktivasyonu sonucu plasenta ve fetüs üzerinde doğrudan etkileridir.^[59,64-66] Bu hipoteze göre, otoimmünite yüksek talebe yönelik adaptif tiroid reaksiyonunu önlemekte ve bu da daha düşük tiroid hormon düzeyleriyle sonuçlanmaktadır. Bunun neticesinde ortaya çıkan gebeliğe zararın mekanizmaları, hormonların maternal-fetal ünitenin farklı alanlarındaki doğrudan etkisine dayanmaktadır. Tiroid hormonlarının anjiyojenik büyüme faktörleri ile sitokin üretimi yanında trofoblastik proliferasyon ve plasenta ile desidua gelişimini düzenlediği yönünde bulgular mevcuttur.^[67,68] 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde, tiroid fonksiyonları korunmuş gebeliklerde otoimmün tiroid hastalığının prematür doğum eylemi üzerine etkisini inceleyen 5 kohort çalışması değerlendirilmiş ve tüm çalışmaların OR=2.07 (%95 CI 1.17-3.68) olacak şekilde pozitif bir ilişki gösterdiği gösterilmiştir. Bunun akabinde 2012 yılında yapılan başka bir meta-analizde de tiroid disfonksiyonlu olguları hariç tutan çalışmalarda tiroid antikorları olan veya TPO-antikor pozitif olan gebe kadınlar için preterm doğum açısından genel kombine relatif risk (RR) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (tiroid antikorları için, RR=1.98, %95 CI 1.29-3.04; P=0.002; TPO-antikor için, RR=1.8, %95 CI 1.29-3.04; P=0.002). TG-antikor pozitif kadınlar için ise bu şekilde bir değerlendirme yapılamamıştır, çünkü bu bağlamda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.^[69]

2011 yılında yayınlanan meta-analizde, normal tiroid fonksiyonu ile birlikte olan otoimmün tiroid hastalığının düşük riski üzerine etkisini inceleyen 31 çalışma dahil edilmiştir. Ancak bu çalışmalar pek çok yönden farklılıklar göstermekte idi. Bazıları kohort çalışması^[70-88] iken diğerleri “olgu kontrol” çalışmaları idi^[89-94] Bu çalışmalar aynı zamanda farklı karakteristiklerde hastaları (infertil hastalar, tekrarlayan gebelik kaybı olanlar, gebe kadınlar) ihtiva etmeleri nedeniyle de kendi aralarında farklılık göstermekte idi. Hep birlikte toplu analiz, abortus riski ve normal tiroid fonksiyonu ile beraber seyreden otoimmün tiroid hastalığı arasında kohort için OR=3.9 (2.4-6.1; p<0.01) ve “olgu kontrol” için OR=1.80 (%95 CI 1.25-2.60; p=0.002) olacak şekilde pozitif bir ilişki göstermiştir. Bu çalışmada

ayrıca artmış TSH düzeylerine otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği gözlenmiştir. Yine başka bir çalışmada da TPO antikor pozitif gebelerde TSH düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (3'e 1 mIU/L; p<0.01).^[95]

Negro ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları prospektif çalışmada da 984 gebe kadının dahil edildiği bir popülasyonda TPO antikor pozitifliği %11.7 olarak saptanmıştır. TPO antikoru pozitif ötiroid gebe kadınların bozulmuş tiroid fonksiyonu geliştirdikleri ve bunun da artmış düşük ve prematür doğum riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[96]

Tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan tiroid antikor pozitifliği olan gebeler tedavi edilmeli midir?

Hayır... Tiroid antikorları varlığı ve gebelik kaybı arasında pozitif bir ilişki gösterilmesine rağmen, antitiroid antikorların rutin olarak tüm gebelerde taranması ve olası tedavisi şu an için önerilmemektedir. Ancak, mevcut veriler ışığında, yüksek anti-TPO antikorları olan gebelerin tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir. Cochrane veri tabanında, pozitif TPO antikoru olan gebe ötiroid kadınların levotiroksin ile tedavisinin preterm doğum riskini anlamlı şekilde %72 oranında (RR=0.28, %95 CI 0.10-0.80) azalttığı gösterilmiştir.^[56] Bu derlemede esas alınan çalışma da Negro ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları prospektif çalışmadır.^[96] Retrospektif bir başka çalışmada da bu hastaların gebelik sırasında subklinik hipotiroidi gösterme açısından yatkınlıkları olduğundan ve bu durum birinci trimesterde öngörülemediğinden TPO antikor pozitif gebelerin serum TSH değerleri 1 mIU/L'nin altında olmadığı sürece ve 3 mIU/L'den yüksek ise mutlaka levotiroksin tedavisi verilmesi önerilmektedir.^[95] Yüksek anti-TPO antikorları olan kadınlar düşük, preterm doğum ve hipotiroidizmin progresyonu açısından artmış risk altında olduklarından eğer saptanırsa, bu kadınların gebelik öncesinde ve aynı zamanda gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir.^[97]

Tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5-5 mIU/L olan birinci trimester gebelerde gebelik sonuçları etkileniyor mu?

Bu konuda kesin bir kanaate varmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Mevcut literatüre göre, tiroid antikoru negatif, ancak TSH değeri 2.5-5 mIU/L olan

birinci trimester gebeliklerde kayıp oranlarının daha fazla olması beklenir diyebiliriz. Ancak bu olgularda tedavinin etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu konuda yapılmış tek prospektif çalışma olan Negro ve ark.'nın çalışmasında gebelik kaybı oranı tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5–5 mIU/l arasında olan birinci trimester gebelerde, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5 mIU/l'nin altında olan birinci trimester gebelere oranla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %6.1'e %3.6, P<0.006).^[52] Buna karşın, her iki grup arasında preterm doğum oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Maternal tiroid taraması: Herkese mi?

Bu konuda Dünya'da yaygın olarak kabul görmüş evrensel bir uygulama bulunmamaktadır. Gebelik ve tiroid taraması ile ilgili olarak mevcut veriler incelendiğinde, yakın zamanda yayınlanmış ve geniş kapsamlı literatür taraması ile birlikte sunulmuş olan bir konsensus raporu dikkati çekmektedir.^[98] Bu konsensus raporu, İspanyol Endokrinoloji ve Beslenme Derneği'nin İyot Eksikliği Hastalıkları ve Tiroid Disfonksiyonu Çalışma Grubu ile İspanyol Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin ortak çalışmasıdır. Raporun sonuç kısmındaki öneriler aşağıdaki şekildedir:

1. Gebe popülasyonda tiroid fonksiyon bozukluğu için taramanın yararı, klinik hipotiroidiyi saptamak ve tedaviye erken başlamak için (<10 hafta) kanıtlanmıştır. Bu tarama, tercihen konsepsiyondan önce ya da mümkünse gebeliğin başlangıcında yapılmalıdır.
2. Subklinik hipotiroidi veya izole hipotiroidiyi saptamak için taramanın yararlılığı kanıtlanamamıştır, çünkü akabinde verilecek tiroksin tedavisinin yararını gösteren veriler henüz mevcut değildir.
3. Tüm popülasyonun ve özellikle çocuk doğurma yaşındaki kadınlar ile gebe ve emziren kadınların yeterli miktarda iyot alımları güvence altına alınmalıdır. Gebe ve emziren kadınlarda önerilen iyot alımı 250 mcg/gün'dür. İyot eksikliği olan toplumlarda, 150–200 mcg iyot ile takviye, önerilen alımın gerçekleşmesini sağlayacaktır. İdeal olanı, yeterli iyot temininden konsepsiyon öncesi emin olunmasıdır.
4. Gebeliğin başlangıcında tarama, sadece TSH düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Serbest veya total T4 için yapılacak testler sadece TSH'da bir değişiklik olduğunda gereklidir.

5. Bu hormonların her bir trimester ve her bir toplum için rutin laboratuvar işlemleri kullanılarak ölçülen referans değerlerinin mevcut olması gerekmektedir.
6. Tiroid hormon testleri sonuçlarının gebelik sırasında yorumlanması genellikle zor olduğundan gebelikte tiroid bozukluklarına aşına olmayan birinci basamak hekimlerini, doğum hekimlerini, dahiliye ve endokrinoloji uzmanlarını eğitmek için programlar yapılması ilgi çekici olacaktır. Bu şekilde kanıtlanmamış patolojik değerlerle seyreden durumlarda terapötik bir müdahalede bulunmaktan kaçınmanın gerekliliği de özellikle vurgulanmalıdır.

Özet olarak, İspanyol Endokrinoloji ve Beslenme Derneği'nin İyot Eksikliği Hastalıkları ve Tiroid Disfonksiyonu Çalışma Grubu ile İspanyol Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, tüm gebe kadınlarda tiroid fonksiyonun erken dönemde (10. gebelik haftasından önce) rutin olarak TSH ile değerlendirilmesini önermektedir.

Ancak, Amerikan Tiroid Derneğinin 2011 yılında yayınlamış olduğu rehberdeki önerilerde rutin tarama için bu kadar kesin mesaj verilmemiştir.^[8] Dernek, tarama ile ilgili olarak aşağıdaki önerilerde bulunmuştur:

1. Birinci trimester vizitinde rutin TSH taraması lehine veya buna karşı öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
2. İzole maternal hipotiroidinin tedavisinin yararı şu ana kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde gösterilemediğinden, gebe kadınların rutin serbest T4 ile taranması önerilmemektedir.
3. Hipotiroidi için yüksek risk altındaki kadınlarda prekonsepsiyonel TSH testi ile tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
4. Tüm gebe kadınlar ilk prenatal vizitte herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu ve/veya tiroid hormonu kullanımı ya da anti-tiroid ilaç kullanımı hikayesi açısından sözel olarak taranmalıdır.
5. Serum TSH değerleri, aşikar hipotiroidi için yüksek riske sahip aşağıdaki kadınlarda gebeliğin erken döneminde elde edilmelidir:
 - Tiroid disfonksiyonu veya önceden tiroid cerrahisi geçirme hikayesi
 - >35 yaş
 - Tiroid fonksiyon bozukluğu semptomları veya guatr varlığı
 - TPO antikor pozitifliği
 - Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıklar
 - Düşük veya preterm doğum hikayesi

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon hikayesi
 - Tiroid fonksiyon bozukluğu için aile hikayesi
 - Morbid obezite (BMI ≥ 40 kg/m³)
 - Amiodarone veya lityum kullanımı veya yakın zamanda iyotlu radyolojik kontrast uygulaması
 - Orta veya ciddi iyot yetersizliğinin olduğu bir bölgede yaşamak
6. Tüm kadınları gebeliğin ilk trimesterinde antitiroid antikolar için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
 7. Sporadik veya tekrarlayan düşük hikayesi olan kadınlarda gebeliğin birinci trimesterinde tiroid antikoları için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
 8. Preterm doğumu önlemek için gebeliğin birinci trimesterinde anti-tiroid antikoları için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) de hipotiroidi için asemptomatik olan gebe kadınlarda rutin taramayı destekleyecek yeterli kanıt olmadığını, tiroid testlerinin sadece kişisel tiroid hastalığı hikayesi veya tiroid hastalığı semptomları olanlarda uygulanmasının uygun olacağını bildirmiştir. Hafif derecede büyümüş tiroidi olan asemptomatik gebe kadınlarda bile tiroid fonksiyon testlerinin yapılması için yeterli kanıt olmadığı, ancak ciddi guatrı olan veya izole nodülleri olanların herhangi bir hastada olduğu gibi değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.^[99] ACOG'un Ekim 2007'de yayınlanan komite görüşünde de yine tüm gebe kadınların rutin taranmasına karşı bir yaklaşım savunulmuştur.^[100] Ancak, bu önerilerin oldukça eski olduğu ve o tarihten sonra yayınlanan pek çok klinik çalışma ile, gebe kadınların tiroid fonksiyon bozukluğu için rutin olarak test edilmesinin maliyet-yarar dengesi olan bir tarama aracı olduğu ortaya konmuştur.^[101,102]

Bailey Spitzer'in derlemesinde^[103] hem gebe hem de gebe olmayan düşük riskli topluluklarda TSH'nin tarama testi olarak yeterli olduğu belirtilmiştir. Yüksek riskli kadınların (otoimmün hastalık, fizik muayenede tiroid nodülleri ve guatr, radyasyona maruziyet veya kişisel ya da ailesel tiroid kanseri hikayesi) hem TSH hem de tiroid peroksidaz (TPO) antikoları ile taranması önerilmiştir. TSH değerleri >5 olan kadınların TPO antikoru pozitifliği açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. TPO antikoru pozitifliğinde, yükselen TSH için tiroid replasmanı ile tedavi

gerektiği; negatifliklerde ise antikoların 3 ay sonra tekrar taranması tavsiye edilmiştir.

Çin'de 4800 gebe kadında yapılan bir çalışma sonuçlarına göre de gebeliğin 8. haftasından önce gebelik yaşına spesifik referans değerleri kullanılarak yapılacak tiroid hormon eksikliği taraması desteklenmektedir.^[104] Yazarlar, hipotiroidi taraması için pek çok klinikte kolaylıkla yapılabilen TSH ve serbest T4'ün iyi testler olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir.

Çek Cumhuriyeti'nde 592 gebe kadın üzerinde yapılan ve yakın zamanda yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre herhangi bir risk faktörü olmayan kadınlarda %7.6 oranında yeni tiroid patolojisi tanısı konmaktadır.^[105] Yazarlar bu sonuca dayanarak gebe kadınlarda basit bir rutin taramanın uygun olacağı yorumunu yapmışlardır. Gebeliğin 5–10. haftaları arasında TSH ve serbest T4 düzeylerinin incelenmesinin tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi için gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. TPO'un değerlendirilmediği durumda patolojik sonografili otoimmün tiroiditlerin %1.9'unun tanınamayacağını bildirmektedirler.

Kuruluşu 1916'lara dayanan ve endokrinoloji konusunda ciddi bir otorite kabul edilen Endokrin Cemiyeti'nin (The Endocrine Society) 2012 yılında yenilenen kılavuzunda da gebelikte tiroid taraması için öneriler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:^[58]

1. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında Anti-TPO antikolarının varlığı için rutin tarama önerilmemektedir.
2. Yüksek anti-TPO antikoları olan kadınlar; düşük, preterm doğum, hipotiroidi progresyonu ve postpartum tiroidit için artmış riske sahiptirler. Bu yüzden, tespit edildikleri takdirde bu kadınlar gebelik öncesi ve gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde serum TSH anormallikleri açısından taranmalıdırlar.
3. Komite, yeni gebe tüm kadınlar için tarama önerileri açısından bir fikir birliğine varamamıştır. Bu nedenle 2 versiyon sunulmuştur:
 - Bazı üyeler, tüm gebe kadınların 9. haftada veya ilk vizitlerinde serum TSH anormallikleri açısından taranmasını önermiştir.
 - Bazı üyeler, tüm gebe kadınların ilk vizitlerinde TSH anormallikleri açısından rutin taranması lehine veya aleyhine bir görüş bildirmemişlerdir.

Springer ve ark.'nın derlemesinde de^[106] gebe kadınlarda tiroid hastalıkları için genel bir taramanın yapılmasını destekleyen sonuçlara varılmıştır. Tarama pozisi-

tif olanların da doğumdan sonra uzun bir süre yakından takip edilmesi önerilmiştir.

Miller ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan derleminde^[107] ise rutin tarama için düşünülen testin bazı kesin kriterleri sağlaması gerektiği yorumu yapılmıştır. Bunlar aşağıdaki şekilde sunulmuştur:

1. Hastalığın insidansı taramayı haklı çıkaracak şekilde yüksek olmalıdır. Subklinik tiroid hastalığının literatürde erken gebelikte rapor edilen prevalansı bu kriteri sağlamaktadır.
2. Taramanın maliyet-etkinlik dengesi uygun olmalıdır. Tedavinin subklinik tiroid hastalığı olan kadınların çocuklarında nörolojik gelişimi iyileştireceği farz edilirse subklinik hipotiroidi için yapılacak taramada bu denge var denilebilir.
3. Kötü sonuçlar hastalık durumu ile ilişkili olmalıdır. Subklinik tiroid hastalığının kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğuna dair literatürde bazı tutarsızlıklar mevcuttur. Ek olarak, subklinik hipotiroidi veya izole hipotiroidizminin gecikmiş nörokognitif gelişim ile ilişkisi hakkındaki veriler yetersizdir.
4. Müdahalenin sonuçları iyileştireceğine dair deliller olmalıdır. Mevcut literatür ile bunu söylemek mümkün değildir.

Bu veriler ışığında, Miller ve ark.,^[107] bahsedilen veriler elde edilene kadar gebelikte tiroid hastalığı için rutin bir taramayı önerecek veya rastlantısal olarak saptansa dahi subklinik hipotiroidizm ya da hipotiroidizminin tedavisi için yeterli delillerin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Amerikan Klinik Endokrinolojistler Derneği'nin kılavuzuna göre, TSH ile tarama gebelik öncesi veya gebeliğin ilk trimesterinde rutin olmalıdır.^[108] Peki bu konuda Perinatoloji alanındaki saygın uzmanlar ne düşünülmektedir? Üzerinde tartıştığımız konu onlara sorulduğunda kendileri şu şekilde yorum yapmışlardır:^[109] John H. Lazarus, tiroid fonksiyon bozukluğu gebelikte sık görüldüğünden erken gebelikte tiroid taramasının tüm kadınlar için uygulanması gerektiğini düşünmektedir. Kendisi; şu anki kılavuzlar, test yapılması için bir takım kriterlerin (otoimmün hastalık hikayesi, önceden boyun bölgesine radyasyon maruziyeti vs.) gerekli olduğunu söyleseler de eğer bu kriterler uygulanırsa anormal test sonuçları olan kadınların %65'inin atlanacağını ifade etmektedir. Bununla birlikte T4 uygulamasının çocukluk dönemi IQ'su üzerine etkilerini inceleyen tek bir randomize çalışmanın var olduğunu ve

onun da bu uygulamanın herhangi bir yararını gösteremediğini belirtmektedir.^[110] Şu an için, TSH'nin tüm gebelikte kadınlarda birinci trimesterde ölçülmesinin yararlı olacağını; eğer >2.5 mIU/L ise T4'e bakılması gerektiğini ifade etmektedir. John H. Lazarus, eğer TSH >5 mIU/L ise, TPO antikoruna bakılmasını; alternatif olarak, eğer laboratuvarında TSH için bir gestasyonel referans aralığı ortaya konmuşsa TSH, 97.5 persentilin üstünde olduğunda anormal kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir. T4 için eşik değerin, en düşük 2.5'inci persentil olması gerektiğini ve TPO için eşik değerin de kullanılan spesifik teste göre belirlenmesini tavsiye etmektedir.

Sarah Kilpatrick ise herhangi bir tarama testi için, hastalık insidansının taramayı haklı çıkaracak düzeyde yüksek olması ve bilinen efektif bir tedavinin taranan hastalığın kötü sonuçlarını azaltması gibi bazı kriterlerin karşılanmış olması gerektiğini düşünmektedir. Gebelikte hipertiroidi hastalığının insidansının <%0.5 olduğunu ve bu nedenle hipertiroidin taramasını gerekli kılmadığını ifade etmektedir. Rutin tarama çalışmalarında hipotiroidi insidansının (klinik ve subklinik) yaklaşık olarak %3 olduğunu ve bunun da taramayı haklı çıkaracak düzeyde yüksek olduğunu belirtmektedir. Önemli bir şekilde, bu kadınların çoğunluğunda sadece subklinik hipotiroidinin mevcut olduğunu; bununla birlikte, yukarıda bahsedildiği gibi tedavinin maternal subklinik hipotiroidi ile ilişkili potansiyel kötü perinatal veya çocukluk dönemi sonuçlarını bertaraf edeceğine dair bir veri olmadığını ileri sürmektedir.

Bu gerçeklerin, rutin taramanın niçin endike olmadığını izah ettiğini; ancak, tiroid hastalığı için yüksek riskli kadınları taramanın çok önemli olduğunu, çünkü aşikar tiroid hastalığı olan kadınların hem anne hem de bebeğin yararı için tedavi edilmelerini haklı çıkaracak delillerin mevcut olduğunu belirtmektedir. Tiroid hastalığı hikayesi olanların, tiroid hastalığı için güçlü aile hikayesi olanların, boyun bölgesine radyasyon maruziyeti olanların, guatrı olanların, bilinen antitiroid antikorları veya diğer otoimmün hastalığı veya tip 1 diyabeti mevcut olanların test edilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Bu kadınlarda ilk prenatal vizitte TSH'nin bakılması gerektiğini; eğer TSH yüksekse, serbest T4 veya serbest tiroksin indeksi ve TPO antikorlarının ölçülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Aşikar hipotiroidide hastalığın, TSH referans aralığı içinde kalacak şekilde tiroid hormonuyla tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Kendisi, subklinik hipotiroidi hastalığının, eğer TPO antikorları pozitif ise

tedavi edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Sarah Kilpatrick, eğer TSH baskılıysa, hastanın herhangi bir hipertiroidi hastalığı bulgusu açısından değerlendirilmesi gerektiğini ve bunlar mevcut değilse ve TSH ölçüldüğü sırada hasta birinci trimesterde ise orta ikinci trimesterde TSH'ın, serbest T4 ile birlikte tekrarlanması gerektiğini ve ancak bunlar hipertiroidi ile uyumlu ise o takdirde tedavi önerilebileceğini düşünmektedir. Gebeliğin birinci trimesterinden orta ikinci trimesterine kadar TSH'ın insan koryonik gonadotropini tarafından geçici supresyonu nedeniyle kadınlarda, subklinik veya klinik hipertiroidizmin görülebileceğini iyi bilinmesi gerektiği hakkında da uyarılmaktadır. Bu durumun herhangi bir morbiditeye neden olmadığını ve kendiliğinden düzeldiğini, bu nedenle tedavisine gerek olmadığını belirtmektedir.

Roberto Negro da gebeliğin başlangıcında rutin taramayı destekleyen tarafta yer almaktadır. Kendisi, "batılı ülkelerde ilk gebelik yaşı ortalamasının 25–30 olduğunu ve 25 yaşından sonra kadınların %15'inde tiroid anormalliklerinin olabileceğine ilişkin veri bulunduğunun göz önüne alınması gerektiğini düşünmekte, aşikar tiroid fonksiyon bozukluğunun ve özellikle de aşikar hipotiroidinin tedavi edilmesinin gerekli olduğu hakkında görüş birliğinin mevcut olduğunu" belirtmektedir. Dosiou ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanan çalışmasının^[10] rutin taramanın, sadece taramamaya göre değil aynı zamanda, yalnız tiroid fonksiyon bozukluğu için yüksek riskli kadınlardaki taramaya göre de daha maliyet-yarar etkinliği gösterdiğini ifade etmektedir. Roberto Negro, dikkate değer şekilde, bu analizde yazarların, herhangi bir derecede hipotiroidizmi olan kadınların tedavi aldığını farz ettiklerini, ancak sadece aşikar hipotiroidili kadınların tedaviden yarar gördüğünü vurgulamaktadır. Kendisinin kişisel görüşü, özellikle yüksek kaliteli sağlık sistemi olan ülkelerde, ilk gebeliğinde olan 25–30 yaşlarındaki bir kadının, hipotiroidik olup olmadığını, hipotiroidizm geliştirme riski olup olmadığını ya da postpartum hipotiroidi geliştirme riski olup olmadığını bilme hakkının olduğu şeklindedir. Roberto Negro, TSH ve TPO antikörlerinin, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından bir kadını taramak için ilk testler olması gerektiğini, ilk trimesterde >2.5 mIU/L ile ikinci ve üçüncü trimesterlerde >3.0 mIU/L TSH konsantrasyonlarının patolojik kabul edilmesi gerektiğini düşünmektedir.

James Haddow da tüm kadınların gebelik sırasında TSH ölçümüyle taranmasını ve bu hizmetin mevcut prenatal tarama modellerinin rehberliğinde programlı bir çerçevede verilmesini düşünmektedir. TSH'ın, mev-

cut tiroid fonksiyon bozukluğunun en güvenilir belirteci olduğunu belirten Haddow, makul bir TSH eşliğinin, gebelik yaşı için uygun referans aralığının 97.5'inci veya 98'inci persentil olabileceğini ileri sürmektedir. Kendisi, son yıllarda tarama için lehte ve aleyhte yapılan tartışmaların özellikle fetal iyilik haline odaklandığını belirterek, subklinik hipotiroidi ile ilişkili olabilecek fetal morbiditenin kanıtlanmasından önce, annenin sağlığını dikkate almanın gerektiğini vurgulamaktadır. Kendi gözlemsel çalışmalarının subklinik hipotiroidizm olgularına ek olarak yaklaşık her 1000 gebe kadından 3'ünde tanı konmamış aşikar hipotiroidizm bulunduğunu ortaya koyduğunu belirten Haddow, bu olgularda tedavi gerektiğine dair genel bir görüşün mevcut olduğunu belirtmektedir. Bu kadınların üçte ikisinin kalıcı olarak hipotiroidik olduğunu, klinik olarak bir tanı konulmadan önce ortalama 5 yılın geçtiğini ve kendi çalışmalarındaki 32 hipotiroid kadından 4'ünün, 10 yıl sonra takip TSH'ları bakılana kadar tanı alamadığını ifade etmektedir.

Bu bulgular ışığında Türk Perinatoloji Derneği önerisi aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Maternal tiroid hormonlarının gebelik boyunca fetal beyin gelişimini sağlaması ve ardından da çocukta nöropsişik gelişme açısından gerektiğine dair ikna edici delillerin mevcudiyeti ve risk faktörlerinin doğrudan belirlenemeyeceği görüşü maternal tiroid taramasının herkese yapılması gerekliliğine işaret ediyor olabilir. Öte yandan tarama programlarının uygulanabilirliği, aşağıdaki hususlar göz önüne alınarak değerlendirilmektedir:

- Taranacak hastalık sık görülmeli ve önemli sağlık sorunu oluşturmalıdır. Tarama yapılan toplumda insidans %5'in üzerinde olmalıdır
- Tarama ile hastalık erken dönemde belirlenebilir, hastalar tarafından kabul edilebilir olmalı, genel klinik pratik uygulanabilirliği olmalıdır.
- Hastalığın tedavisi olmalıdır.
- Tarama sonrası tanı konarak yapılan tedavinin bilinen yöntemlerle tanı konarak yapılan tedavi ile karşılaştırılmasında üstünlük gösterilmiş olmalıdır.
- Taramanın potansiyel yararı, potansiyel zararlarının ve tarama maliyetinin üzerinde olmalıdır.

Bu açılardan da değerlendirildiğinde:

Bütün gebelere tiroid hastalığı taraması, bu gün için tarama programında olması gereken şartları yerine ge-

tirememektedir. Dolayısıyla, bütün gebeler için tiroid fonksiyon bozukluğunu belirlemek ve tedavi etmek için tarama gerekip gerekmediği, hastalığın prevalansı ve komplikasyonları, tanısal doğruluğu ve pratik uygulanabilirliği, potansiyel yararları, potansiyel zararları, tarama maliyeti değerlendirildiğinde ihtilaflıdır.

Özetle; aşikar hipotiroidi açısından yüksek riskli grupta, gebelik öncesi ve erken gebelikte serum TSH ölçümü gerekir. Erken TSH taraması önerilen gebeler **Tablo 4**'te belirtilmiştir.

Anneye verilen oral L-tiroksin, fetüste mevcut olabilecek hipotiroidiyi de aynı zamanda tedavi etmiş olur mu?

Hayır... Anneye verilen oral L-tiroksin fetüsü tedavi etmemektedir. Çünkü, normal şartlar altında, tiroksin plasentayı geçemez, ancak fetal hipotiroidizm durumunda, maternal tiroksinin çok düşük bir miktarı plasentayı geçebilir. Fakat bu miktar, fetal patolojiyi tedavi etmek için yeterli değildir.^[111] Yutma fonksiyonuna engel olacak derecede büyük guatrların olduğu durumlarda herhangi bir yararı olduğuna dair aşikar bir kanıt olmadan L-tiroksinin intramusküler enjeksiyonları uygulanmıştır.^[112] L-tiroksinin intraamniyotik yol ile haf-talık uygulanımı konjenital hipotiroidizm için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmüş ve uygulanımı desteklenmiştir. İntraamniyotik yolun temel faydaları, düşük komplikasyon oranları ve enjeksiyonlar arası sürelerin nispeten daha uzun olması olarak gösterilmiştir. Ancak, L-tiroksinin intraamniyotik dozu hakkında bir fikir birliğine varılamamış olup dozun guatrın büyüklüğüne, doğuma kadar tedavi için mevcut zamana ve tedaviye cevaba göre ayarlanması gerekmektedir.^[111,113]

Subklinik hipotiroidi fetal hipotiroidiye neden olur mu?

Hayır... Annedeki subklinik hipotiroidi fetal hipotiroidiye yol açmamaktadır. Yuan ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmasında, subklinik hipotiroidili annelerden doğan yenidoğanların TSH'nın normal tiroid fonksiyonu olan annelerden doğanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05).^[114] Aynı çalışmada, neonatal TSH'nın genel olarak maternal TSH ile düşük bir korelasyonunun olduğu gösterilmiştir. Ancak olgu sayısı az olduğundan bunun klinik önemi tam olarak ortaya konamamıştır. Bahsedilen çalışmada, yüksek TSH'lı annelerden doğan yenidoğanlar arasında sadece bir ya da ikisinin TSH'ı yüksek bu-

lunmuştur. Bu nedenle, TSH'sı yüksek saptanan annelerin bebeklerinin de TSH'ı yüksek olur şeklinde bir genelleme yapmak mümkün değildir. TSH'ı eşik değerin üzerinde saptanan 20 yenidoğanın tümünde geçici hipotiroidizm saptanmıştır.

Hipotiroidi tedavisinde levotiroksin replasmanına rutin olarak iyot eklenmeli midir?

Hayır... Levotiroksin, T4'ün sentetik bir versiyonudur ve herhangi bir nedene bağlı hipotiroidizmli olguları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Levotiroksin, vücutta T3'e dönüşebilir ve her iki hormonun takviyesi için tek bir formun yani levotiroksinin alınması yeterlidir. Levotiroksin zaten kendi içinde iyot içerdiğinden hipotiroidizmi tedavi etmek için ek iyot almaya gerek yoktur. Alınmış olan ekstra iyot yeni tiroid hormonlarının içine katılmayacaktır, çünkü tiroidin fonksiyonları levotiroksin tarafından yerine getirilmektedir ve onun tarafından üstlenilmiştir.^[115] Aslında, 1992 yılında yayınlanan bir makalenin sonuçlarına göre, takviye olarak alınan ek iyot idrar, feçes ve ter yoluyla atılmaktadır.^[116]

TSH değeri 2.5–10 mIU/l arasında ve T4 normal değerde iken hasta semptomsuz olabilir mi?

Evet... Subklinik hipotiroidili olguların yaklaşık %28.6'sı tamamen semptomsuz olabilmektedir.^[117] Rosario ve Calsolari'nin yakın zamanda yayınlanan bir makalesinde subklinik hipotiroidi tanısı almış ve TSH düzeyleri ≤ 10 mIU/L olan 252 kadın değerlendirilmiştir.^[117] Bu kadınların 180'inde (%71.4) başka bir durum ile açıklanamayacak hipotiroidizmin en az bir semptom veya bulgusu gözlenmiştir; geri kalanında ise herhangi bir semptom saptanmamıştır.

Gebelik sırasında sadece antikor taraması yapılması uygun olur mu?

Hayır... Mevcut literatür tarandığında, çeşitli besinsel iyot durumu ile karakterize farklı popülasyonlarda tek başına TSH, tek başına anti-TPO antikor veya TSH ile birlikte anti-TPO antikor bakılmasından hangisinin en iyi tarama stratejisi olduğunu gösteren çalışmalara veya bunları karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.^[65]

Bu konu hakkında Amerikan Tiroid Derneği'nin 2011 yılında ve endokrinoloji konusunda ciddi bir oto-

rite kabul edilen Endokrin Cemiyeti'nin (*The Endocrine Society*) 2012 yılında yayınlamış oldukları kılavuzlara bakıldığında şu önerilerin olduğunu görmekteyiz.^[8,58]

Her iki kılavuzda da, preterm doğumu önlemek için ilk trimesterde tüm gebe kadınların tiroid antikoları için taranması önerilmemektedir. Bu durum sporadik ya da tekrarlayan düşükleri olan ya da IVF tedavisi görenler için de aynı şekilde belirtilmiştir. Spontan abortus ya da düşükleri önlemek için de tüm kadınların ilk trimesterde taranması önerilmemiştir. Fakat, tespit edildiğinde de, serum TSH'nın gebeliğin ilk yarısında her 4 haftada bir, 26 ve 32. gebelik haftaları arasında da en az bir kez değerlendirilmesi Amerikan Tiroid Derneği tarafından önerilmektedir. Endokrin Derneği de tiroid antikoru saptanan hastaların gebelik öncesi ve gebeliğin 1. ve 2. üç aylarında TSH anormallikleri açısından taranması önerilmektedir.

İyot eksikliği fetal hipotiroidiye neden olur mu?

Hayır... Annedeki iyot eksikliği fetal hipotiroidiye neden olmaz. Neredeyse 50 yıl önce, tiroid bezinin azalmış iyot düzeylerine karşı verdiği ilk cevabın çok etkili otoregülatuar mekanizmaları başlattığı ortaya konmuştur. Bu mekanizmaların başlıcalarını tiroid vaskülaritesinde, iyot alımında, asiner hücre boyutlarında, hiperplazide ve serum T3/T4 oranlarındaki artış oluşturmaktadır. Oluşan bu değişimlerin tamamının TSH'dan bağımsız olarak gerçekleştiği hayvan çalışmaları yanında insanlarda da gösterilmiştir.^[118] Azalmış iyot desteği nedeniyle tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu T4 yerine daha az iyodun kullanıldığı T3 lehine bir değişim göstermektedir.^[119] Bunun sonucu olarak dolaşımdaki T4 azalırken T3'te herhangi bir azalma gözlenmez ve bu durum serum TSH artışını engeller.^[120-122] Bu nedenle de tek başına iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde yaşayan guatrli olgularda serum TSH artışına nadiren rastlanır. Hafif ve orta düzeyde iyot eksikliğinde artmış tiroglobulin konsantrasyonlarına daha sık rastlanmaktadır.^[123] Bu mekanizmaların gebelerde de benzer şekilde işlediği gösterilmiştir. Orta derecede iyot eksikliğinin bulunduğu bir popülasyondaki gebe kadınlarda TSH düzeylerinin, en düşük birinci trimester serbest T4 düzeylerine sahip kadınlarda dahi artmadığı, ancak T3/T4 oranlarının ve serum tiroglobulin değerlerinin baştan beri hep yüksek saptandığı ortaya konmuştur. Üçüncü trimester ile birlikte TSH değerlerinin artmaya başladığı, ancak yine de çoğunlukla normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir.^[69,124,125]

Genel ama doğru olmayan düşünce, iyot eksikliğinin sadece T4 üretimini azaltmayıp, aynı zamanda dolaşımdaki TSH'ı da arttırdığı şeklindedir. Ancak bu yanlış kanıya temel teşkil eden bulgular çoğunlukla fonksiyonel tiroid dokusunun kaybına ve hatta glandüler atrofiye neden olarak otoregülatuar mekanizmalarla adaptasyonun gerçekleşmesine engel olan ek faktörlerin (yani guatrojenler, selenyum eksikliği vs.) de beraberinde bulunduğu iyottan fakir bölgelerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.^[126]

İyot eksikliği yine doğru olmayan bir şekilde hipotiroidizmin klinik bulguları ile ilişkilendirilmektedir. Böyle bir ilişkilendirme ancak TSH'nın artış gösterdiği mikşödemle birlikte olan iyot-eksikliği guatr endemilerinde geçerli olabilir.^[123] Otoregülatuar mekanizmanın yetersiz iyot alınımına yönelik adaptasyona imkan tanıdığı bölgelerde yaşayan bireyler klinik olarak ötiroiddir. Hatta bu durum, normal veya artmış dolaşımdaki T3 nedeniyle ağır iyot eksikliği durumlarında da geçerlidir.^[120]

Bu tablonun gebelerde de benzer şekilde gözlendiğini destekleyecek bulgular Avrupa'daki gebe kadınlar üzerinde yapılan iyot destek çalışmalarından gelmektedir.^[125,127-131] Bu çalışmalarda, hafif-orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde, maternal tiroidin gebeliğin artmış tiroid hormon gereksinimlerini karşılayabilecek adaptasyonu gösterebildiği ortaya konmuştur. Desteğin gebelik sırasında tiroidin büyüklüğündeki artışı azaltmada genellikle etkili olduğu ortaya konmakla birlikte, bu altı çalışmanın sadece ikisinde iyot desteği ile maternal TSH'nın daha düşük saptandığı (normal referans sınırları içinde) gösterilmiştir. Hiçbir çalışmada iyot desteğinin maternal ve yenidoğan total veya serbest tiroid hormon konsantrasyonları üzerine net bir etkisi gösterilememiştir. Tiroid hormon konsantrasyonlarının sağlıklı fetal gelişim için en iyi biyokimyasal belirteç olabileceği göz önüne alınacak olursa, bu çalışmaların sonuçları güven vericidir. Ancak, bu çalışmaların hiçbirisinin maternal guatr veya doğan bebeklerin gelişimi gibi uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmediği de göz önüne alınmalıdır.^[132]

Ancak, anne için mümkün olan otoregülatuar mekanizmalar fetüs için söz konusu değildir. Bunun nedeni, fetal tiroid bezin tam olarak matür olmamasıdır. Sonuç olarak fetüste T4 ve T3'ün azalmış sentezi ve sekresyonu ile TSH'nın konsantrasyonunda artış söz konusudur ve bu da hem klinik hem de biyokimyasal fetal hipotiroidizm

ile sonuçlanır.^[133] Fetüsün intrauterin etkilenimi ile oluşabilecek kretinizm ve mental retardasyon durumunun ancak gebelik sırasındaki ağır iyot eksikliği ile ilişkilendirilebileceği, daha hafif formlardaki duruma ilişkin olarak ise yeterli çalışma verisinin olmadığı söylenebilir.^[134]

Özet Yönetim

- Gebe olmayan kadınlardaki gibi, TSH kan düzeylerinin yükselmesi gebe kadınlarda primer hipotiroidi tanısını koydurur. Gebeliğin ilk trimesterinde sadece tiroid otoantikörleri ile rutin bir taramayı destekleyecek yeterli kanıt yoktur, bu nedenle önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi C Orta 2 +*).
- Mevcut literatürde, tek başına TSH, tek başına anti-TPO antikoru veya TSH ile birlikte anti-TPO antikoru bakılmasından hangisinin en iyi tarama stratejisi olduğu net olarak ortaya konmamıştır.
- TSH'nin üst sınırı olarak gebeliğin her bir trimesteri için belirlenmiş aralıklar göz önüne alınmalıdır. İdeal olanı, her bir popülasyon için trimesterlere göre referans değer aralığının bilinmesidir. TSH yüksekliği saptandığında hipotiroidizmi klinik (aşıkarak) veya subklinik olarak sınıflamak için serbest T4 ölçülmelidir. Çalışılan popülasyona ait persentil değerleri bilinmediği durumlarda, tanımlamalar için aşağıdaki referansların göz önüne alınması önerilir:
- TSH >2.5–10.0 mU/L ile birlikte normal serbest T4 düzeyi: Subklinik hipotiroidi
- TSH >2.5–10.0 mU/L ile birlikte düşük serbest T4 düzeyi: Klinik (aşıkarak) hipotiroidi
- TSH ≥10.0 mU/L, serbest T4 düzeyini dikkate almadan: Klinik (aşıkarak) hipotiroidi
- Ancak gebelik sırasında serbest T4 düzeylerini yorumlarken dikkatli olunmalı, her laboratuvarın kendisi için belirlediği trimestere spesifik aralıklar referans alınmalıdır. Ya da bunun yerine, 2. ve 3. trimesterlerde, gebelik öncesi total T4 referans aralıklarınının 1.5 katsayısı ile çarpılmasıyla elde edilen yeni referans aralıkları kullanılabilir. Serbest T4 indeksi de gebelikte kullanılacak başka bir alternatif referans değerini oluşturabilir (*Kanıt düzeyi B Orta 2 ++*).
- Aşıkarak hipotiroidinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi kanıtlanmış olduğundan gebelik sırasında saptanır saptanmaz hemen tedaviye başlanarak maternal hipotiroidizmden kaçınılmalıdır (*Kanıt düzeyi A İyi 1 +++*).

- Yeni tanı almış aşıkarak hipotiroidizmi olan tüm gebe kadınlar tiroid hormonu (tiroksin, T4) ile tedavi edilmelidir. T4 dozu, TSH'ı 1. trimesterde 2.5 mIU/litre; 2. ve 3. trimesterlerde ise 3 mIU/litre (ya da trimestere özgü TSH sınırları) altında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Tiroid fonksiyon testleri, tedavi başladıktan sonraki 30–40 gün içinde ve akabinde de her 4–6 haftada bir tekrar değerlendirilmelidir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 ++++*).
- Herhangi bir nedene bağlı hipotiroidizmi olguları tedavi etmek için levotiroksin kullanılırken ek olarak rutin iyot takviyesi yapılması gerekmemektedir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 ++++*).
- Pozitif TG-antikoru olan gebe ötiroid kadınlarda gebelik sonuçlarına ilişkin bir çalışma bulunmadığından bu hastaların levotiroksin ile tedavi edilmesi önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi C Orta 2 +*).
- Eğer hipotiroidizm tanısı gebelik öncesinde konulmuş ise, prekonsepsiyonel dönemde TSH, 2.5 mIU/litre'nin altında kalacak şekilde T4 dozunda ayarlama yapılmalıdır (*Kanıt düzeyi C Zayıf 2 +*).
- Doğumdan sonra, hipotiroid kadınların çoğunda gebelik sırasında verilen dozu gebelik öncesi düzeylere geri çekmek gerekmektedir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 ++++*).
- Etkileri hakkında elimizde yeterli delil olmadığından ve serbest T4 ölçümündeki tutarsızlıklardan dolayı izole hipotiroidizminin şu an için tedavi edilmesi önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi I Zayıf 2 +*).
- Gebelik sırasında tiroid üzerinde daha fazla bir talebin olması ve bu durumda gebeliğin erken dönemlerinde otoimmün tiroid hastalığı olan ötiroid kadınların ilerleyen gebelik haftalarında subklinik hipotiroidi veya aşıkarak hipotiroidi için daha fazla risk taşıdığına ilişkin deliller bulunması halinde bu kadınlarda 4–6 haftada bir TSH'nin monitörize edilmesi zorunludur (*Kanıt düzeyi A Orta 1 +++*).
- Mevcut literatür verileri sınırlı olmakla birlikte, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5–5 mIU/l arasında olan birinci trimester gebelerde, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5 mIU/l'nin altında olan birinci trimester gebelere oranla gebelik kaybı daha yüksek olmaktadır. Ancak bu olgularda tedavinin etkinliği ortaya konmadığı için levotiroksin tedavisi tartışmalıdır. Bu olgularda tedavi etkinliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır (*Kanıt düzeyi I Zayıf 2 +*).

- Mevcut literatür, kılavuzlar ve uzman görüşleri genel olarak değerlendirildiğinde, tüm gebe kadınların ilk trimesterde TSH ile taranmasının uygun olmadığı ortaya çıkmaktadır. TSH ile tarama riskli olgulara yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi 1 Zayıf 2 +**).
- Maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi edemediğinden, herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu nedeniyle L-tiroksin tedavisi almakta olan bir anneye, bu tedavinin fetüste olası bir hipotiroidiyi de tedavi edebileceğini söylemek bilimsel olarak doğru değildir (**Kanıt düzeyi A Orta 1 +++**).

IV. Gebelik ve Hipertiroidi

Aşık hipertiroidizmin pek çok sebebi olmakla beraber, gebelikte en sık Graves hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar (%0.1–1).^[135] Gebelikte hipertiroidi annede abortus, gebelik ile ilişkili hipertansiyon, preterm doğum, anemi, aritmiler ve daha ilerlemiş olgularda kalp yetmezliği ve tiroid krizine yol açabilmektedir. Fetüs açısından ise intrauterin gelişme kısıtlılığı, ölü doğum ve prematürite olası istenmeyen sorunlardır. Tanı düşük TSH ve 95. persentil değerinin üzerine çıkan serbest T4 düzeyi veya total T4 düzeyinin normalin 1.5 katı olarak alınan üst sınır değerinin üstüne çıkması ile konur.^[135,136] Bu arada normal gebeliğin ilk 3 ayında TSH düşüklüğünün beklenen bir bulgu olduğu unutulmamalıdır. Tedavide küçük dozlarda propiltiourasil (PTU) tercih edilir. Amaç hastanın hafif hipertiroid durumda tutulmasıdır. Metimazol (MMI), mutlak bir kontrendikasyon teşkil etmemesine rağmen, plasentayı daha kolay geçmesi ve bildirilen maternal ve fetal yan etki profili nedeni ile gebelikte pek kullanılmamaktadır.^[8,137]

Gebelikte hipertiroidizmin Graves'e göre daha sık görülen sebebi hCG'ye bağlı hipertiroidizmdir.^[138] hCG'ye bağlı hipertiroidizm Graves hastalığına göre daha hafif seyrederek. Gebelikte Graves hastalığı görülme sıklığı %0.1–1 iken hCG bağlı hipertiroidizmin sıklığı %1–3'tür.^[139,140] hCG'ye bağlı hipertiroidizm ise gebeliğin ilk yarısında geçici olarak görülür. Nedenleri arasında gestasyonel geçici tirotoksikoz, hiperemesis gravidarum, trofoblastik hipertiroidizm, ailesel gestasyonel hipertiroidizm ve çoğul gebelikte yer almaktadır.^[141–146] Gebeliğin 10–12. haftalarında serum hCG konsantrasyonu pik yaparken, total serum T4 ve T3 konsantrasyonları da artar, serbest değerleri çok değişmez, serum TSH ise düşer. Bu geçici ve genellikle de

subklinik hipertiroidizm normal fizyolojik bir bulgu olarak değerlendirilmelidir.^[14] İlerleyen haftalarda hCG'deki düşmeyle birlikte serum serbest T3 ve T4 düzeyleri de azalır ve TSH konsantrasyonu normal sınırlarına döner. Eğer ilerleyen haftalarda (ilk 12 haftadan sonra da sebat eden) TSH düşük ve serbest T4 ve T3 normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidizm tanısı konur.

En sık karşılaşılan durumlardan biri “hiperemesis gravidarum”dur. Hiperemesis gravidarumda, 1. trimesterde fizyolojik olarak baskılanan TSH'ın yanı sıra, bu gebelerin yaklaşık olarak %30–60'ında serbest T4 yükselmiş olarak bulunabilir. Burada, yapılması gereken TSH reseptör uyarıcı antikörlere bakılarak Graves hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmesidir. Hiperemesis gravidarum tablosunda TSH reseptör uyarıcı antikörlar negatif olup, hastalarda hipertiroidizm bulguları oluşmamakta ve tedavi kullanmadan serbest T4 değerleri 15–18. gebelik haftalarında normale dönmektedir. Graves hastalığı durumunda ise özellikle 3. trimesterde TSH reseptör uyarıcı antikör düzeyleri tayin edilerek yenidoğanda hipertiroidi riskine karşı hazırlıklı olunmalıdır.^[14]

Gebelikte subklinik hipertiroidi tanısı nasıl konulur? Gebelik sonuçları üzerine etkileri nelerdir?

Subklinik hipertiroidi, serum sT4 ve sT3 düzeyleri referans değerler içindeyken serum TSH düzeyinin referans değerinin altında olması olarak tanımlanır.^[147] Kullanılan üçüncü-jenerasyon TSH kitleri ile 0.01–0.02 mIU/L kadar düşük değerler saptanabilmektedir. Subklinik hipertiroidi 2 kategoride değerlendirilir: Saptanabilecek oranda düşük TSH seviyeleri ile seyreden subklinik hipertiroidi (0.1–0.4 mIU/L) ve baskılanmış TSH seviyesi ile seyreden subklinik hipertiroidi (<0.1 mIU/L).^[147]

Subklinik hipertiroidinin prevalansının araştırıldığı çalışmalarda, kullanılan TSH eşik değerine göre farklı oranlar bildirilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada TSH değeri 0.1 mIU/L'nin altında kabul edildiğinde prevalans %0.7 olarak, TSH değeri 0.4 mIU/L'nin altında kabul edildiğinde prevalans %3.2 olarak bulunmuştur.^[148] Subklinik hipertiroidi, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinoduler guatr gibi endojen sebeplere bağlı oluşabileceği gibi hipotiroidi tedavisi görenlerde tiroid hormon tedavisinin istenmeyen oranda yüksek dozlarda uygulanması sonucunda veya iyot eksikliği gibi ekzojen nedenlere bağlı gelişebilir.^[149]

Literatüre baktığımızda, belirgin hipertiroidizmdeki bulguların tersine, subklinik hipertiroidizmin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Ohashi ve ark. ise 392 riskli gebelikte tiroid disfonksiyonlarını taradıkları çalışmalarında, toplam 26 subklinik hipertiroidizm saptamışlardır. Sonuçta IUGK (intrauterin gelişme kısıtlılığı), diabetes mellitus, hipertansiyon, IUMF (in utero mort fetalis) ve plasenta dekolmanı gibi gebelik komplikasyonlarının hipertiroidizmden çok hipotiroidizm ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.^[150] Su ve ark.'nın maternal tiroid fonksiyon bozukluğunun fetüs ve yenidoğan üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, subklinik hipertiroidizmin herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır.^[54] Wilson ve ark.'nın çalışmasında subklinik hipertiroidizmin gebelik hipertansiyonu üzerine subklinik hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında etkisi olmadığı gösterilmiştir.^[51] Bunevicius ve ark. ise subklinik hipertiroidizmin geç gebelik depresyonuyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.^[151]

Gebe kadınlarda subklinik hipertiroidi sıklığı ile ilgili olarak yapılmış en geniş çalışma Casey ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.^[152] Bu çalışmada toplam 25.765 kadına TSH taraması yapılmış ve toplam 433 gebede (%1.7) subklinik hipertiroidi tanısı konulmuştur. Bu çalışmada, subklinik hipertiroidi tanısı, TSH düzeylerinin ≤ 2.5 persentil değeri ve serbest T4 düzeylerinin ≤ 1.75 ng/ml olarak saptanması sonucunda konulmuştur. Subklinik hipertiroidin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldığında ise, subklinik hipertiroidisi olan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon sorununun daha az görüldüğü (*adjusted* OR=0.66, %95 CI 0.44–0.98; p=0.04) saptanırken ağır preeklampsi, diyabet, plasenta dekolmanı, preterm doğum, sezaryen ile doğum oranları açısından normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde, subklinik hipertiroidin, düşük doğum tartısı, yoğun bakım ünitesine yatış, düşük Apgar skoru, respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, majör malformasyonlar, fetal/neonatal ölüm ve perinatal mortalite oranlarını arttırmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yazarlar, gebelerde subklinik hipertiroidin antitiroid ilaçlarla tedavi edilmesinin gerekli olmadığı ve hatta bu ilaçların transplasental fetüse geçişi nedeniyle fetal tiroid bezinde baskılanmaya yol açarak zararlı olabileceğini vurgulamışlardır.

Özet Olarak

- Graves hastalığı veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı semptomatik ve/veya orta veya ileri derecede hipertiroidizmi olan kadınlarda hipertiroidizm tedavisi başlanması gereklidir (**Kanıt düzeyi A İyi 1 +++**).
- hCG-bağımlı hipertiroidizm (gestasyonel geçici tirotoksikoz) geçicidir ve tedavi gerektirmez. Aynı şekilde hiperemesis gravidaruma bağlı tiroid hiperfonksiyonu olan kadınlarda da tedavi gerekmez çünkü genellikle hafif seyrederek ve hCG yapımındaki azalmayla birlikte (gebeliğin 14–18. haftalarında) semptomlar geriler. Ciddi seyreden hiperemesis vakalarında ise dehidratasyonun parenteral sıvılarla tedavisi gibi destekleyici tedaviler ve hospitalizasyonu gerekebilir (**Kanıt düzeyi A İyi 1 +++**).
- Subklinik hipertiroidizm (azalmış TSH, normal veya minimal artmış trimester spesifik sT4) ve Graves hastalığına bağlı orta derecede asemptomatik hipertiroidizm olan gebeler tedavisiz takip edilebilirler. Bu kadınların takibinde 4–6 hafta arayla serumda TSH, sT4 ve/veya total T4 veya total T3 ölçümleri yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi A Orta +++**).
- Subklinik hipertiroidizmin tedavisinin gebelik seyri üzerine olumlu etkisi olacağına dair delil yoktur ve tedavinin fetüs üzerine potansiyel yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (**Kanıt düzeyi I Zayıf +**).

Teşekkür

Aşağıda isimleri verilen katılımcılara, 8–9 Kasım 2013 tarihlerinde Afyonkarahisar'da düzenlenen Perinatal Tiroid Çalıştayı'na olan değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

- Prof. Dr. Tayfun ALPER, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun
- Doç. Dr. Oluş APİ, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul
- Doç. Dr. Deniz ARIKAN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
- Dr. Resul ARISOY, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. Eftal Avcı, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul

- Doç. Dr. Alev AYDIN, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. Barış Büke, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İZMİR
- Doç. Dr. Eray ÇALIŞKAN, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kocaeli
- Doç. Dr. Bülent ÇAKMAK, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat
- Doç. Dr. Filiz Çayan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin
- Prof. Dr. Umut Kutlu DİLEK, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin
- Dr. Emre Erdoğan, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Elif Gül Yapar EYİ, Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
- Doç. Dr. Ali GEDİKBAŞI, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Gökhan GÖYNÜMER, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Ömer Kandemir, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara
- Doç. Dr. Burçin KAVAK, Fırat Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ
- Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara
- Prof. Dr. Selahattin KUMRU, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu
- Prof. Dr. M. Faik Koyuncu, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa
- Dr. Soner Recai ÖNER, İzmir
- Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya
- Prof. Dr. Mehmet Özeren, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir
- Prof. Dr. Okan ÖZKAYA, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta
- Doç. Dr. Murat Muhcu, GATA Haydarpaşa Hastanesi, Perinatoloji Kliniği ve Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. İbrahim POLAT, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Mekin SEZİK, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta
- Prof. Dr. Cihat ŞEN, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul
- Prof. Dr. Turgay ŞENER, Eskişehir Acıbadem Hastanesi, Eskişehir
- Doç. Dr. Cüneyt E. TANER, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir
- Prof. Dr. Alper TANRIVERDİ, Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın
- Doç. Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN, Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
- Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır
- Prof. Dr. Murat YAYLA, Acıbadem Hastanesi, İstanbul

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15:44–53.
2. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 4):329–32.
3. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553–9.

4. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009;2:237.
5. Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, Guisado J, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:156–63.
6. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004;11:170–4.
7. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007;157:509–14.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–125.
9. Glinoor D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:526–9.
10. Feldt-Rasmussen U, Bliddal Mortensen AS, Rasmussen AK, Boas M, Hilsted L, Main K. Challenges in interpretation of thyroid function tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Thyroid Res* 2011;2011:598712.
11. Thienpont LM, Van Uytanghe K, Beasall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al.; IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem* 2010;56:902–11.
12. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:260.e1–6.
13. Demers LM, Spencer CA (Eds.). *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease*. Washington, DC, WA: National Academy of Clinical Biochemistry; 2002.
14. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238–49.
15. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013;23:523–8.
16. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H (Eds.). *Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency*. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:401–7.
18. WHO. *Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). Geneva: World Health Organization; 2013.
19. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, et al. Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 2003;26:389–96.
20. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:803–9.
21. Dasgupta PK, Liu Y, Dyke JV. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States. *Environ Sci Technol* 2008;42:1315–23.
22. Wang GY, Zhou RH, Wang Z, Shi L, Sun M. Effects of storage and cooking on the iodine content in iodized salt and study on monitoring iodine content in iodized salt. *Biomed Environ Sci* 1999;12:1–9.
23. Biber FZ, Unak P, Yurt F. Stability of iodine content in iodized salt. *Isotopes Environ Health Stud* 2002;38:87–93.
24. Kut A, Gursoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakoğlu II, Akgün HS. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2010;33:461–4.
25. Oguz Kutlu A, Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:615–20.
26. UNICEF. *Consolidated Results Report - Country: Turkey. Programme Cycle: 2006- 2010*.
27. Hetzel BS. Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency--the role of the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Int J Epidemiol* 2005;34:762–4.
28. TDB. *2007 Yılı Türkiye Durum Belirleme (TDB) İdrarda İyot Durumu Araştırması, 2007*.
29. Çetinkaya K, İngeç M, Çetinkaya S, Kaplan İ. Iodine deficiency in pregnancy and in women of reproductive age in Erzurum, Turkey. *Turk J Med Sci* 2012;42:675–80.
30. Egri M, Ercan C, Karaoglu L. Iodine deficiency in pregnant women in eastern Turkey (Malatya Province): 7 years after the introduction of mandatory table salt iodization. *Public Health Nutr* 2009;12:849–52.
31. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Budak N, Atabek ME et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004;43:297–303.
32. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668S–72S.
33. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013;382:331–7.
34. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1954–62.
35. Goldsmith RE, Sturgies SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:846–55.

36. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
37. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655–9.
38. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009;19:391–4.
39. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60–71.
40. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349–53.
41. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:353–8.
42. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108–12.
43. 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;50:149–55.
44. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
45. 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;15:351–7.
46. 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;63:560–5.
47. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006;51:59–63.
48. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
49. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41–6.
50. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–45.
51. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):315–20.
52. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44–8.
53. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. 2008;112:85–92.
54. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234–41.
55. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605–19.
56. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD007752.
57. Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *UpToDate* 2013.
58. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543–65.
59. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:364–70.
60. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227–34.
61. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129–35.
62. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161–7.
63. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol* 2010;72:825–9.
64. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167–181.
65. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res* 2011;2011:843591.
66. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404–33.
67. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on

- epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1655–61.
68. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5213–21.
 69. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012;167:455–64.
 70. Glinoe 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;73:421–7.
 71. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:2–8.
 72. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60:1001–5.
 73. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:387–91.
 74. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:669–72.
 75. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11:1049–53.
 76. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277–81.
 77. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808–12.
 78. 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;30:3–8.
 79. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364–9.
 80. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:468–71.
 81. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
 82. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71:30–4.
 83. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:837–41.
 84. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529–33.
 85. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancies by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422–5.
 86. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197–204.
 87. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4149–52.
 88. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvão D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:312–6.
 89. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
 90. Dendrinis S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:270–4.
 91. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:139–43.
 92. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000;46:39–50.
 93. Irvani AT, Saeedi MM, Pakraves J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 14:458–64.
 94. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843–8.
 95. Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:178–82.

96. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587–91.
97. Zantour B, Alaya W, Marmouch H, Chebbi W. Hypothyroidism in pregnancy. In: 2 Potluková E, editor. Current topics in hypothyroidism with focus on development [Internet]. InTech; 2013 [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/current-topics-in-hypothyroidism-with-focus-on-development/hypothyroidism-in-pregnancy> DOI: 10.5772/54745
98. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al.; Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012;59:547–60.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387–96.
100. Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:959–60.
101. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008;158:841–51.
102. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:267.e1–7.
103. Bailey Spitzer TL. What the obstetrician/gynecologist should know about thyroid disorders. *Obs Gynecol Surv* 2010;65:779–85.
104. Shan ZY, Chen YY, Teng WP, Yu XH, Li CY, Zhou WW, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China. *Eur J Clin Invest* 2009;39:37–42.
105. Sarapatkova H, Sarapatka J, Frysak Z. What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:358–62.
106. Springer D, Potlukova E, Limanova Z, Zima T. Recommendations on prenatal screening and the connections to other diseases such as thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1211–20.
107. Miller ES, Grobman WA. Screening for thyroid disease during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:471–7.
108. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457–69.
109. Gronowski AM, Haddow J, Kilpatrick S, Lazarus JH, Negro R. Thyroid function during pregnancy: who and how should we screen? *Clin Chem* 2012;58:1397–401.
110. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1536–46.
111. Gulraze A, Kurdi W, Tulbah M, Niaz FA. Prenatal diagnosis and treatment perspective of fetal hypothyroidism with goiter. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23:216–8.
112. Corral E, Reascos M, Preiss Y, Rompel SM, Sepulveda W. Treatment of fetal goitrous hypothyroidism: value of direct intramuscular L-thyroxine therapy. *Prenat Diagn* 2010;30:899–901.
113. Francois A, Hindryckx A, Vandecruys H, Van Schoubroeck D, Vanhole C, Allegaert K, et al. Fetal treatment for early dysmorphogenetic goiter. *Prenat Diagn* 2009;29:543–5.
114. Yuan P, Wang Q, Huang R, Cao F, Zhu Z, Sun D, et al. Clinical evaluation with self-sequential longitudinal reference intervals: pregnancy outcome and neonatal thyroid stimulating hormone level associated with maternal thyroid diseases. *West Indian Med J* 2013;62:28–34.
115. Christensen S. Can iodine/iodide supplements be used with levothyroxine to help hypothyroid? [Internet]. Austin, TX: Livestrong Foundation; 2015 [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.livestrong.com/article/532059-can-iodine>
116. Nath SK, Moinier B, Thuillier F, Rongier M, Desjeux JF. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:66–72.
117. Rosario PW, Calsolari MR. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? *Thyroid* 2013; 23:562–5.
118. Arntzenius AB, Smit LJ, Schipper J, van der Heide D, Meinders AE. Inverse relation between iodine intake and thyroid blood flow: color Doppler flow imaging in euthyroid humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1051–5.
119. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968;83:1193–8.
120. Pharaoh PO, Lawton NF, Ellis SM, Williams ES, Ekins RP. The role of triiodothyronine (T3) in the maintenance of euthyroidism in endemic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973; 2:193–9.
121. Vagenakis AG, Koutras DA, Burger A, Malamos B, Ingbar SH, Braverman LE. Studies of serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:485–8.
122. Missler U, Gutekunst R, Wood WG. Thyroglobulin is a more sensitive indicator of iodine deficiency than thyrotropin: development and evaluation of dry blood spot assays for thyrotropin and thyroglobulin in iodine-deficient geographical areas. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:137–43.
123. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U25–37.

124. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:133–52.
125. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258–69.
126. Contempné B, de Escobar GM, Deneff J-F, Dumont JE, Many MC. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology* 2004;145:994–1002.
127. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:482–5.
128. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078–83.
129. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:443–8.
130. Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3191–8.
131. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2002;147:29–34.
132. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26 Suppl 1:108–17.
133. De Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10:1554–70.
134. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3:265–73.
135. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1–7.
136. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–55.
137. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16:118–29.
138. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333–7.
139. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:824–31.
140. Salvi M, How J. Pregnancy and autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:431–44.
141. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:345–50.
142. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653–7.
143. Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, Berg L, Goodwin TM, Hershman JM. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862–6.
144. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011;104:1665–9.
145. Rodien P, Brémont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339:1823–6.
146. Smits G, Govaerts C, Nubourgh I, Pardo L, Vassart G, Costagliola S. Lysine 183 and glutamic acid 157 of the TSH receptor: two interacting residues with a key role in determining specificity toward TSH and human CG. *Mol Endocrinol* 2002;16:722–35.
147. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2001;291:228–38.
148. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 1999;87:489–99.
149. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593–646.
150. Ohashi M, Furukawa S, Michikata K, Kai K, Sameshima H, Ikenoue T. Risk-based screening for thyroid dysfunction during pregnancy. *J Pregnancy* 2013;2013:619718.
151. Bunevicius R, Kusminskas L, Mickuviene N, Bunevicius A, Pedersen CA, Pop VJ. Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:324–9.
152. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337–41.



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

**Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinataloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır**

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Perinataloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi'nin aşağıdaki ilkelere uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı kuruluşların dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle çift kör eş değerlendirme (*double-blind peer review*) sürecine alınır. Gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkı saklıdır. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan materyali kullanımına yönelik incelemelerin söz konusu olduğu ve standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, standart ve uyumsuzluğunun yayın sonrası aşamada saptandığı durumda da geçerlidir ve yazının yayından geri çekilmesini gerektirir. Dergimiz, yayın etiği gereği, intihal ya da çifte yayın şüphesi durumlarını rapor edebilme sorumluluğunu hatırlatır.

Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemalarını temel alır.

Yazar Sorumlulukları

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalarıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdır. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır ve bu sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar; başka yazarlara, katkı sağlayıcılara ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir.

Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar); "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır.

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler.

Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

Yazarlık ve yazar sorumlulukları konusundaki ICMJE yönergesine <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities> adresinden ulaşılabilir.

Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarlar ya da destekleyiciler ile ilgili bir çıkar veya rekabet çakışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır.

Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yayınları belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler.

Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Gönderilen yazıların yayımlanması için adil bir çift kör eş değerlendirme süreci sağlarlar. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına alırlar.

Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlarlar.

Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çakışmasına olanak vermemelidir. Perinataloji Dergisi'nde hakem atamasında sadece editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 23 | Sayı 2 | Ağustos 2015

İçindekiler

Klinik Araştırma	Vitamin B12 düzeyinin fetal doğum ağırlığı üzerine etkisi Özge Öztürk, Levent Keskin, Emre Erdem Taş, Nilüfer Akgün, Filiz Avcı	73
	Maternal ilk trimester tiroid stimulan hormon düzeylerinin miadında doğan fetüslerin doğum ağırlıklarına etkisi Murat Bakacak, Salih Serin, Fazıl Avcı, Önder Ercan, Bülent Köstü, Deniz Arıkan, Gürkan Kıran	79
	Total plasenta previa olgularında erkek fetüs hakimiyeti Bülent Köstü, Önder Ercan, Alev Özer, Murat Bakacak, Fazıl Avcı	84
	İkiz gebelikte ultrason fetal ağırlık tahmini Kaouther Dimassi, Aymen Hammemi, Abir Karoui, Amel Triki, Mohamed Faouzi Gara	89
	Gebelerde tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı Esra Güzel, Derya Sivri Aydın, Behiye Pınar Çilesiz Göksedef, Ahmet Birtan Boran	96
Olgu Sunumu	Monokoryonik ikiz gebelikte velamentöz kord insersiyonu ve doğum ağırlığı diskordansı: Olgu sunumu Emine Aydın, Mert Turğal, Özgür Özyüncü	101
	Beklenmedik bir geçici fetal asit nedeni: Fetal over kisti rüptürü Sefa Kelekçi, Emre Ekmekçi, Seçil Kurtulmuş, Savaş Demirpençe	105
	Eklampsi sonrası gelişen posterior reversibl ensefalopati sendromu: Olgu sunumu Oğuz Arslan, Yasemin Çekmez, Fatih Şanlıkan, Serkan Akış, Ahmet Göçmen	109
	Mozaik trizomi 8: Ultrasonografiyi tamamlayıcı olarak fetal MRG ile tanısal yaklaşım Ümit Aksoy Özcan, Sila Ulus, Yasemin Alanay, Alp Dinçer, Murat Yayla	113
Rapor	Perinatal Tiroid Çalıştay Raporu – 2015 Oluş Api, Cihat Şen, Murat Yayla, Mertihan Kurdoğlu, Elif Gül Yapar Eyi, Mekin Sezik, Gökhan Göynüner, Özlem Moraloğlu Tekin	116