



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ÇOĞUL GEBELİKTE DOĞAN YENİDOĞANLARDA
TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

EMRE KELEŞOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. Ü. ENVER ATAY

İSTANBUL-2019



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ÇOĞUL GEBELİKTE DOĞAN YENİDOĞANLARDA
TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

EMRE KELEŞOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. Ü. ENVER ATAY

İSTANBUL-2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EMRE KELEŞOĞLU



TEŞEKKÜR

İhtisasa başladığım ilk günden beri tüm sorunlarımız ile ilgilenip, derdimizi dinleyen, bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan TAŞTEKİN'e

Tezimin tüm aşamalarında destek olan Dr. Öğr. Ü. Enver ATAY ve eşi Prof. Dr. Zeynep ATAY'a

İhtisasım süresince bana hem bir hoca hem bir abi olarak sürekli destek olan Doç. Dr. Mesut OKUR'a

Klinik eğitimimizde ayrı yeri olan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji'den kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Sema ANAK, Prof. Dr. Murat ELLİ, Dr. Öğr. Ü. Yöntem YAMAN'a

Tüm asistan arkadaşların akademik birşeyler yapmaları için kendi vaktinden zaman ayıran değerli hocalarım Prof. Dr Gökhan BAYSOY ve Prof. Dr. Sedat ÖKTEM'e

Bu mesleği öğrenmemde destekleri için değerli hocalarım Prof. Dr. Güzide TURANLI, Prof. Dr. Servet Erdal ADAL, Prof. Dr. Volkan TUZCU, Prof. Dr. Celal Akdeniz, Prof. Dr. Abdullah ERDEM, Prof. Dr. Türkay SARITAŞ, Prof. Dr. Cihangir AKGÜN, Doç. Dr.Nalan KARABAYIR, Doç.Dr Gamze DEMİREL, Doç. Tekin NACAROĞLU, Doç. Dr. Yasemin TOPÇU, Dr.Ögr.Ü. Leyla TELHAN, Dr.Ögr.Ü. Remzi ERKESİM ve diğer meslektaşlarıma

Haklarını ödememin imkansız olduğu annem Zeliha, babam Yaşar KELEŞOĞLU'na

Kendisi de benimle birlikte bu sıkıntılı sürece katlanan, bu ihtisası bitirmemde en büyük destekçim, güzel kızlarımmın biricik anneleri, eşim Zeynep KELEŞOĞLU'na

Gülücükleri ile tüm yorgunluklarımı gideren, bana çalışma azmi veren kızlarım Hatice Feyza ve Sümeyye Reyyan KELEŞOĞLU'na çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Tiroid Bezi.....	4
4.1.1. Tiroid bezi anatomisi ve histolojisi	4
4.1.2. Embriyoloji - fonksiyonel gelişim.....	5
4.1.3. Tiroid hormon sentez basamakları	6
4.2. Tiroid Hormonlarının Fetomaternal Etkileşimi.....	10
4.2.1. Fetal tiroid fonksiyonları	10
4.2.2. Tiroid sisteminin gelişiminde plasentanın rolü	12
4.3. Gebelikte Tiroid Fonksiyonları	13
4.3.1. Gebelikte hipertiroidi.....	14
4.3.2. Gebelikte hipotiroidi.....	15
4.3.3. Tiroid hormonlarının etkileri	16
4.4. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	19
4.5. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama	21

4.6. Venöz fT4 ve TSH sonuçlarını değerlendirme.....	21
4.6.1. Düşük f T4 ve yüksek TSH değerleri	21
4.6.2. Normal fT4 ve yüksek TSH değerleri	21
4.6.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri	22
4.6.4. Düşük T4 ve gecikmiş TSH yüksekliği.....	22
5. MATERYAL METOD	23
6. BULGULAR.....	26
7. TARTIŞMA	56
8. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

DIT	: Diiyodotirozini
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPT	: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDI-I	: Tip-1 Monodeiyodinaz
MDI-II	: Tip-2 Monodeiyodinaz
MIT	: Monoiyodotirozin
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NIS	: Sodyum/İyodid Symporter
PTU	: Propiltiourasil
sT ₃	: Serbest T ₃
sT ₄	: Serbest T ₄
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TFH	: Tiroid Foliküler Hücreleri
TG	: Tiroglobulin
TRAK	: TSH Reseptör Antikor
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Pretermiler için tiroid fonksiyonlarının referans aralıkları	24
Tablo 2. Tiroid fonksiyonları referans aralıkları.....	24
Tablo 3. Hastaların doğum özellikleri ve cinsiyet oranları	26
Tablo 4. Tiroid problemi olan ve tiroid tedavisi alan annelerin oranı	26
Tablo 5. Annelerin hastalık ve ilaç kullanma oranları	27
Tablo 6. Bebeklerdeki ek bulgu, ek ilaç ve TPN oranları	Error! Bookmark not defined.
Tablo 7. Tiroid, Batın ve Kranyal USG ile EKO oranları	28
Tablo 8. Anne yaşı, gebelik sırası, doğum haftası ve doğum kilosu değerleri	28
Tablo 9. Gebelik sırası oranları.....	29
Tablo 10. Term, preterm ve geç preterm oranları	29
Tablo 11. İkiz doğumlarda ilk ve ikinci sırada doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının ve benzer günlerde alınan tiroid testlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 12. Doğum sırasına göre cinsiyet oranları	30
Tablo 13. Annede diyabet varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması	30
Tablo 14. Yardımcı üreme tekniği kullanma durumuna göre parametre karşılaştırması	31
Tablo 15. Bebeklerde dopamin kullanımına göre doğum özelliklerinin ve TFT sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 16. Parametrelerin korelasyon tablosu.....	33
Tablo 17. Üçüz doğumların doğum haftası ortalamaları	35
Tablo 18. İkiz eşleri arasında Ft4 ve TSH değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 19. Doğum sırasına göre Ft4 ve TSH değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 20. Gebelikte hipotiroidi varlığına göre doğum haftası, Ft4 ve TSH	36
Tablo 21. İkiz ve üçüz gebeliğe göre hipotiroidi ve hipertiroidi oranları	36
Tablo 22. Ölçülen değerlerin Hipotiroidi varlığına göre karşılaştırılması.....	37

Tablo 23. Hipotiroidi olan 7 bebeğin bilgileri	38
Tablo 24. SGA ve LGA varlığı ile anne yaşının karşılaştırılması	39
Tablo 25. SGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları.....	39
Tablo 26. LGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları	40
Tablo 27. Kranyal USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu.....	40
Tablo 28. Kranyal USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları	40
Tablo 29. Batın USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu	41
Tablo 30. Batın USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları .	41
Tablo 31. EKO sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu.....	42
Tablo 32. EKO sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları.....	42
Tablo 33. Doğum kilosuna göre anne yaşı ve doğum haftası	43
Tablo 34. Doğum kilosuna göre IVF, doğum sırası, SGA, LGA, EKO	43
Tablo 35. Doğum sırasına göre baş çevresi, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri	44
Tablo 36. Doğum sırası, haftası ve kilosuna göre tam enteral besl. geçiş süresi..	44
Tablo 37. Ek ilaç kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri	45
Tablo 38. Ek ilaç kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranları.....	45
Tablo 39. Sürfaktan kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri	46
Tablo 40. Sürfaktan kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranları	46
Tablo 41. Dopamin kullanımına göre SGA, LGA, annede tiroid problemi ve diğer hastalık olma oranları.....	47
Tablo 42. Tiroid hormon tedavisi alan 7 hastanın bilgileri.....	47
Tablo 43. Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre Ft4 değerleri.....	48
Tablo 44. Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre TSH değerleri	49

Tablo 45. Ek bulgu varlığına göre IVF, doğum sırası, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları	50
Tablo 46. Annede diyabet varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları	50
Tablo 47. Annede HT varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları	51
Tablo 48. Annede gebelik kolestazi varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları	51
Tablo 49. Annesinde tiroid hastalığı olma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları	52
Tablo 50. Annenin tiroid tedavisi alma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları.....	53
Tablo 51. Mortaliteye göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu ve boy değerleri	53
Tablo 52. Mortaliteye göre IVF, diyabet, HT, EKO, batın USG, kranyal USG oranları	54
Tablo 53. Bebeklerin SGA, LGA ve AGA oranları.....	54
Tablo 54. SGA, LGA ve AGA durumuna göre TSH değerleri.....	54
Tablo 55. Annesi tiroid tedavisi alan bebeklerin SGA, LGA, AGA ve hipotiroidi oranları	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı	5
Şekil 2. Tiroid fonksiyonlarının fetal dönemde gelişimi (10).....	6
Şekil 3. Tiroid Hormon Sentez Basamakları (10).....	7
Şekil 4. Fetuste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü (10).....	13
Şekil 5. Tiroid hormonlarında doğum sonrası günler içindeki değişimi (10).....	21
Şekil 6. Yardımcı üreme tekniği varlığına göre doğum haftası	31
Şekil 7. Dopamin kullanımına göre Ft4-1 değerleri	32
Şekil 8. Doğum haftası ile tam enteral beslenmeye geçiş günü arasındaki korelasyon grafiği.....	34
Şekil 9. Boy ile doğum kilosu arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 10. Maternal Hipotiroidi varlığına göre anne yaşı	37
Şekil 11. Doğum haftasına göre Ft4 değerleri	48
Şekil 12. Annede tiroid problemi varlığına göre TSH değerleri.....	49

1. ÖZET

ÇOĞUL GEBELİKTE DOĞAN YENİDOĞANLARDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ve ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Tiroid hormonları organ sistemlerinin neredeyse hepsinin fonksiyonunu etkileyen, bebeklerde özellikle beyin ve somatik gelişim, erişkinde metabolik aktiviteler açısından oldukça önemli hormonlardır. Bu çalışmanın amacı, çoğul gebelikten doğan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testi durumu ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

Retrospektif tipteki araştırmamızda 2017 yılında Medipol Mega Hastaneler Kompleksi ve Koşuyolu Hastanesinde doğumu gerçekleşen 349 erkek ve 340 kız olmak üzere toplam 689 bebek üzerinde yürütülmüştür. Katılımcıların maternal bilgileri (anne yaşı, gravida, parite vb.), doğum özellikleri (doğum şekli, doğum kilosu, doğum anındaki boyu, doğum haftası, gebelik sıralaması, yardımcı üreme tekniği kullanımı vb.), maternal tiroid problemleri, maternal komorbiditeler (Diyabet, HT vb.), bebeğe ait US ve EKO görüntüleme sonuçları ve tiroid fonksiyon test sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından temin edilmiştir.

Doğumlardan 322'si ikiz (%95,55) 15'i üçüzdü (%4,45). Yardımcı üreme tekniği kullanma oranı %57,86'di. 34 annede (%10,27) tiroid hastalığı mevcuttu (27 hipotiroidi(gebelik öncesi) (%8,1), 3 gebelikte ortaya çıkan hipotiroidi (%0,9), 2 hipertiroidi (%0,6), 2 guatr (%0,6)). 28 anne (%8,33) tiroid tedavisi almıştı. 100 bebek (%14,53) SGA ve 13 bebek (%1,89) LGA'dır. 46 annede (%13,65) diyabet vardı. Hipotiroidi tanısı alan 7 bebek (%1,01) vardı(Ortalama TSH düzeyi 69,65 mIU/l, FT4 1,04 ng/dl). Annesi hipotiroidi tedavisi alan 57 bebekten 3'ünde (%5,26) hipotiroidi vardı. Dopamin alan bebeklerde doğum haftası ve ilk Ft4 ortalaması almayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür(hepsi için $p<0,05$). Bebeklerin doğum sırasına göre, ilk serbest T4 değeri ve ilk TSH değeri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır(her ikisi için de $p>0,05$).

Sonuç olarak, çoklu gebeliklerde hipotiroidi oldukça sıktır. TFT üzerine etki eden prematüre doğum, maternal tiroid hastalığı ve yenidoğan döneminde dopamin kullanımı gibi pek çok faktör mevcuttur. Çoğul gebeliklerden doğan bebeklerin TFT sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimler: çoğul gebelik, üçüz, ikiz, tiroid fonksiyon testleri.

2. ABSTRACT

THYROID FUNCTION TESTS AND EFFECTIVE FACTORS IN NEWBORNS FROM MULTIPLE PREGNANCY

Thyroid hormones are very important hormones that affect the function of almost all of the organ systems, especially brain and somatic development in infants, metabolic activities in adults. The aim of this study was to determine thyroid function test status in newborns from multiple pregnancy and factors affecting it.

In this retrospective study, a total of 689 infants, 349 boys and 340 girls who were born in Medipol Mega Hospitals Complex and Koşuyolu Hospital in 2017, were studied. Maternal information (mother age, gravida, parity etc.), birth characteristics (type of birth, birth weight, gestational age, birth order, use of assisted reproduction technique etc.), maternal thyroid problems, maternal comorbidities (Diabetes, HT etc.), infant's US and echo imaging results, and thyroid function test results were obtained from hospital information management system and patient files.

Of the births, 322 were twins (95,55%) and 15 were triplets (4,45%). The rate of using assisted reproduction technique is 57.86%. 34 mothers (10.27%) had thyroid disease (27 hypothyroidism (8,1%), hypothyroidism in 3 pregnancies (0,9%), 2 hyperthyroidism (0,6%), 2 goiter (%0,6)). 28 mothers (8.33%) received thyroid therapy. 100 infants (14.53%) were SGA and 13 infants (1.89%) were LGA. 46 mothers (13,65%) had diabetes. There were 7 infants (1.01%) diagnosed with hypothyroidism. (The mean TSH level was 69,65 mIU/l, fT4 1,04 ng/dl) Of the 57 babies whose mothers received hypothyroidism, 3 (5.26%) had hypothyroidism. In babies treated with dopamine, gestational age and first Ft4 mean were significantly lower ($p < 0.05$ for all). When the first free T4 value and first TSH value were compared according to the birth order of babies, no significant relationship was found between them ($p > 0.05$ for both).

In conclusion, we believe that our results will be useful in evaluating thyroid dysfunction in multiple pregnancies and will be a guide for further studies. Single and multiple pregnancies are compared and prospective design studies are expected.

Key words: multiple pregnancy, dopamine, twin, thyroid function test.

3. GİRİŞ

Tiroid hormonları organ sistemlerinin neredeyse hepsinin fonksiyonunu etkileyen, bebeklerde özellikle beyin ve somatik gelişim, erişkinde metabolik aktiviteler açısından oldukça önemli hormonlardır (1).

Tiroid hormonları; esas olarak nöromotor gelişim üzerine etkileri ön planda olsa da; vücutta tüm doku ve sistemlerin gelişimi ve işleyişi için gerekli olan hormonlardır. Tiroid hormon eksikliğinden kaynaklanan komplikasyonlar erken tanı ve tedavi ile önlenemediği gibi; tanıda gecikilmiş vakalarda büyüme ve gelişme geriliği, kemik gelişiminde yavaşlama ve gerilik, yenidoğan dönemi ve sonrasında sarılık gibi bulgularla karşılaşılabılır.

Tiroid hormonlarının doğuştan yetersiz olması ile karakterize olan konjenital hipotiroidizm yenidoğan döneminden itibaren klinik bulgu verir ve toplumda görülme sıklığı 1/3500-1/4000 civarında olan bir hastalıktır (2). konjenital hipotiroidi önlenemez zekâ geriliğinin en sık görülen nedenidir. Basit ve ucuz tarama testleriyle tanıya ulaşılabilir. Tedavisi kolay ve ucuzdur. Her yerde uygulanabilir olduğundan tarama programları ile tüm yenidoğanlar taranmalıdır (2).

Antenatal dönemde tiroid sistemi, fetusa ait gelişimsel faktörlere ek olarak maternoplasental çevrenin de etkisiyle belirlenmektedir. Yenidoğanın tiroid sistemi doğum sonrası yeni çevreye uyum sağlamalıdır. Yenidoğanın matüritesi ve perinatal koşullar bu sürecin normal seyretmesi için gereken uyum kapasitesini belirler(3).

Yenidoğan dönemi tiroid fonksiyon testleri bakımından değişkenliğin sıkça rastlandığı bir dönemdir. Özellikle herhangi bir hastalık veya cerrahi girişim gibi bir stres varlığında tiroid fonksiyon testlerini yorumlamak güçleşir(2).

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tiroid Bezi

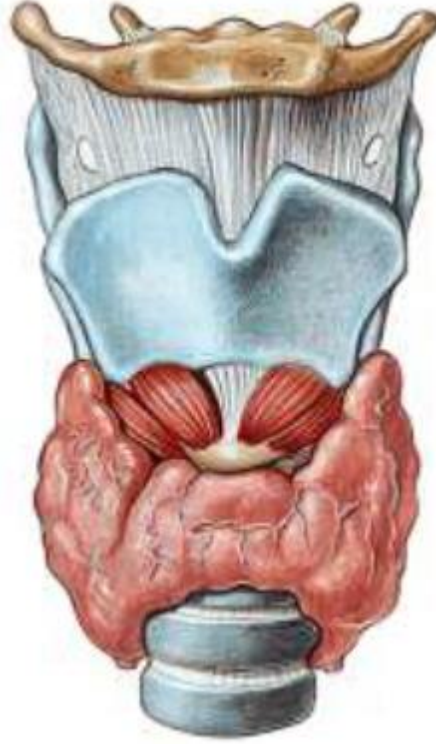
4.1.1. Tiroid bezi anatomisi ve histolojisi

Tiroid bezi boyunun ön bölümünde, larinksin yarı alt-ön ve trakeanın üst-ön bölümünde bulunmaktadır. Oldukça yumuşak kıvamlı olduğundan dolayı normal bir tiroid dokusunu palpe etmek zordur. Yüzeyi hafifçe mikrobüle, kahverengi kırmızı renktedir. Normalde erişkinde 18-20 gr kadardır. Görünüşü kelebek gibidir. Sağ lob, sol lob, isthmus ve piramidal lob vardır.

Tiroid glandı yenidoğanda uzunluğu 19,4 mm, genişliği 8,8 mm ve derinliği 9,6 mm kadar olup ortalama volümü 1,62 ml kadardır.

Tiroid glandı vücudun en çok kanlanan organlarından olup; 6ml/gr-tiroid/dakika ile beyinden sonra ikinci sıradadır. Üst bölümü, iki taraflı karotisten çıkan a. tiroidea superiorlar, alt bölümü tiroservikal kökten çıkan a.tiroidea inferiorlar ile beslenir. Venler ise vena tiroidea superior, vena tiroidea inferior ve vena tiroidea mediadır. Tiroid lenfatik dolaşımdan da zengin bir organdır (4, 5).

Foliküler yapıda olan tiroide ışık mikroskobu ile bakıldığında, tiroid bezinin değişik büyüklükteki folliküllerden oluştuğu görülür. Folliküllerin içinde hematoksilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde bulunur. Folliküllerin çapı ortalama 200 µm'dir. Follikül duvarı tek sıra tiroid folikül epitelyum hücrelerinden meydana gelir. Epitel hücrelerinin boyu tiroidin stimülasyonuna göre değişir. İnaktif iken kübik, aktif iken kolumnar şeklinedirler. Folikül hücrelerinin sentezlediği tiroglobin, folikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar vasıtası ile folikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha bulunmaktadır. Bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir. Bu hücreler kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (6).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı

4.1.2. Embriyoloji - fonksiyonel gelişim

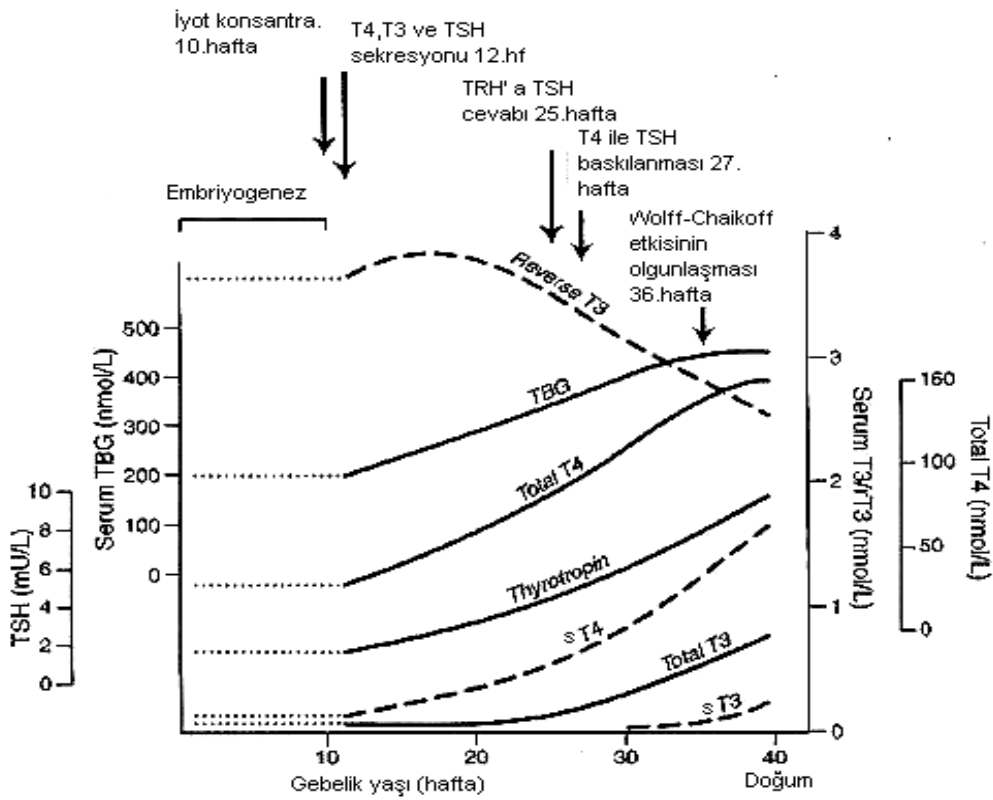
Tiroid bezi, tiroid hormonlarının üretildiği tiroid foliküler hücreleri (TFH) ve kalsitonin üreten parafoliküler hücreler (C hücreleri) olmak üzere iki tip hücreden meydana gelir. İki hücre tipi farklı embriyolojik yapılardan köken alır. TFH, tiroid öncülünden; C hücreleri ultimobrankiyal cisimlerden köken alır.

Tiroid öncülü, primitif farinks tabanındaki endodermal hücrelerin kalınlaşmasıyla oluşur. Yaklaşık embriyonik 16.günde (E-16) görünür hale gelen tiroid tomurcuğu ventrale doğru bir divertikül biçiminde genişler ve hızlı proliferasyon başlar. Bu sırada tiroglossal kanal olarak bilinen tübüler bir sapla farengeal tabanla bağını koparmaz. Progenitör tiroid hücreleri distale ve sonra laterale doğru proliferer olur ve arada isthmus ile bağlı olan iki loblu yapı meydana gelir. E-24 – E-32 arasında kaudale doğru göç görülür. Bu göç sırasında tiroglossal kanal uzayarak dejenere olur. Tiroid bezinin final lokalizasyonuna ulaşması E-40 – E-50 civarındadır. Foramen cecum, dilin kökünde, primitif farinks tabanında tiroid bezinin başlangıç yerinin kalıntısıdır. Tiroid morfogenezinde kritik olayların çoğu

embriyonik yaşamın ilk 60 gününde gelişir. Bu nedenle, bu dönemde gerçekleşecek morfolojik sorunlar gelişimsel tiroid anomalilerine sebep olacaktır (7).

Pirimitif foliküler hücreler, tiroglobulin (TG) oluşturmaya E-29'a kadar erken bir dönemde başlar. İlk folikül yapısına ise E-50'de rastlanır(8).

Yaklaşık 11-12. gestasyonel haftada iyot konsantrasyonu ve tiroksin (T4) sentezleme yeteneği oluşur. Bundan sonra anneye verilen radyoaktif iyot kaçınılmaz şekilde fetal tiroid dokusunda birikecektir (9).



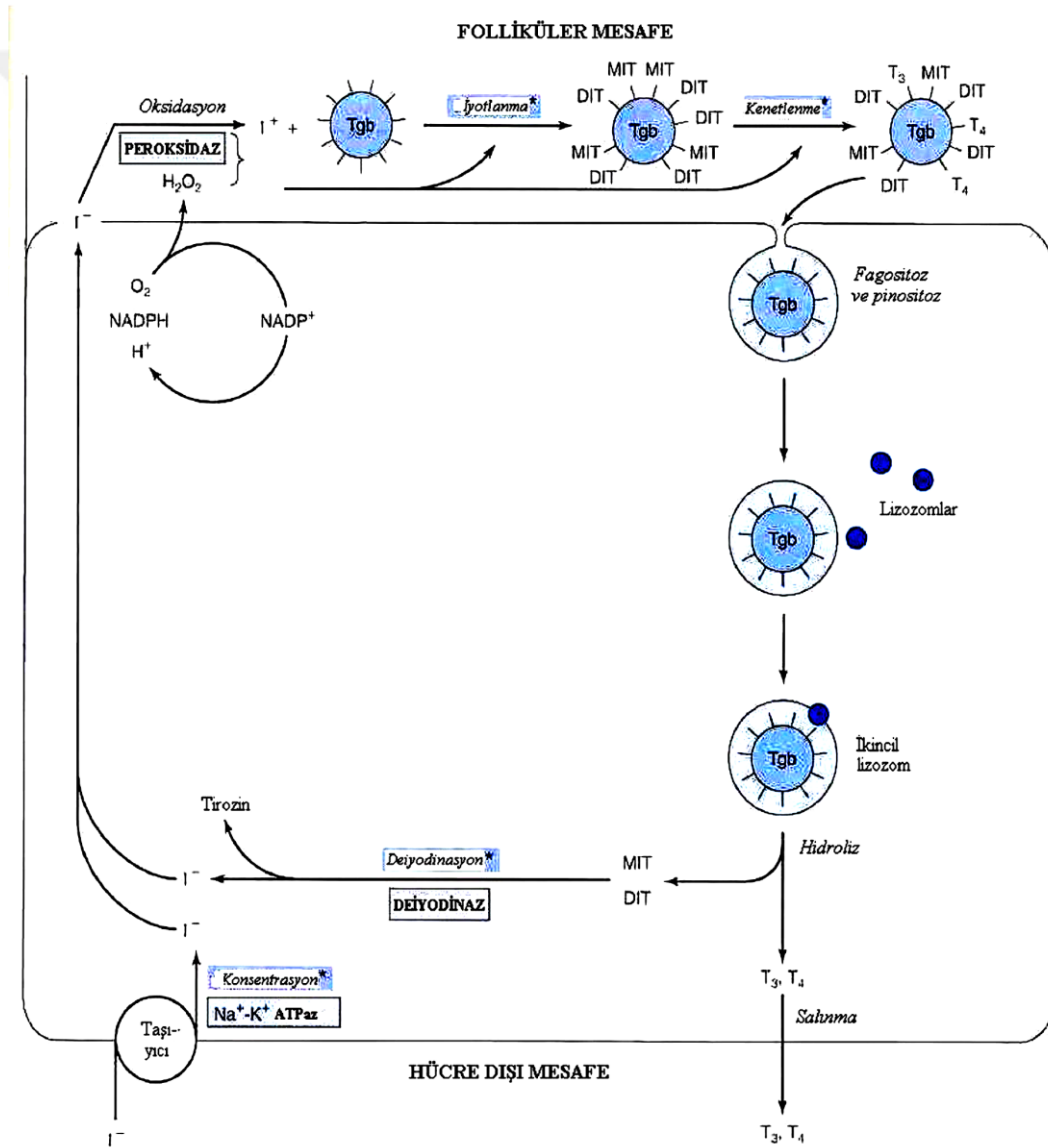
Şekil 2. Tiroid fonksiyonlarının fetal dönemde gelişimi (10).

4.1.3. Tiroid hormon sentez basamakları

Tiroid hormonlarının biyosentezindeki en önemli kontrol faktörleri, plazma iyot düzeyi ve TSH düzeyidir (10). İyodun az alınması; tiroid hormonlarında yetersiz senteze, TSH düzeyinin artmasına ve guatra yol açarken aşırı miktarda iyot alımında 'Wolf-Chaikoff' etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına sebep

olur(10). 'Wolff Chaikoff ' etkisi, artmış iyot alımının hidrojen peroksit (H₂O₂) yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesine, H₂O₂ üretiminin ve dolayısıyla tiroglobulin iyodinizasyonunun azalmasına denir(11).

TSH, tiroid hormonu sentez ve salınımında hemen her basamakta etkin olan bir hormondur. TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşip cAMP'yi uyarak etkisini gösterir. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur. Özellikle aktif tiroid hormonu olan T₃'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (10). Tiroid hormon sentez basamakları Şekil 3' de detaylı olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Tiroid Hormon Sentez Basamakları (10)

4.1.3.1. İyodun tiroid bezi tarafından tutulması ve oksidasyonu

İyot, tiroid folikül hücrelerine inorganik iyodid olarak alınır ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşür. Oksidasyon için H₂O₂ enzimi, Tg ve TPO gereklidir.

Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. İyodidin tiroide transportundan 'Sodyum/İyodid Symporter' (NIS) denen bir protein sorumludur. Bu protein tiroid folikül hücrelerinin bazal membranında bulunur. Tiroid içine alınan iyodid çok kısa bir süre serbest halde kaldıktan sonra hızlı bir şekilde hidrojen peroksidaz enzimi ile okside edilir.

4.1.3.2. Tiroglobulin (Tg) sentezi ve metabolizması

Büyük molekül ağırlıklı ve glikoprotein yapıda olan Tg'nin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır. Tg sentezi ve salınımı TSH kontrol etmektedir.

Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr gibi tiroid bezinde hipertrofi ile giden tiroid hastalıklarında serum Tg düzeyi yüksektir.

Tiroid agenezi olan yenidoğanda Tg ölçülemeyecek kadar düşüktür (12).

4.1.3.3. Tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)

Okside olan iyodun tirozin moleküllerine bağlanmasına iyodun organifikasyonu denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesi ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot molekülü ile birleşmesi ile diiyodotirozini (DIT) meydana gelir.

4.1.3.4. İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (TT3 ve TT4) oluşturması

Bir MIT ve DIT'nin alanin zincirini birleşirken kaybetmesi sonucundatriiyodotironin (T3), iki DIT'nin birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme 'coupling' denir. Coupling TPO enziminin katalizörlüğünde gerçekleşir. Tg

üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü vardır ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder.

İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oran azalır (10).TPO oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin eşleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar.

4.1.3.5. MIT/DIT, TT4 ve TT3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi

Tiroid hormon ihtiyacı olunca; kolloid içinden endositoz yoluyla lizozomal enzimler aracılığıyla MIT/DIT, TT4 ve TT3 dolaşıma verilir.

T3; tiroid bezinden doğrudan salgılandığı gibi periferik dokulardan deiyonidasyonla da oluşabilir. Deiyonidasyonda 3 enzim görev yapar.

Tip 1 monodeiyodinaz enzimi: Karaciğer, tiroid, böbrek ve hipofizde yer alır. T4 den T3 oluşumunda en fazla rolü olan enzimdir.

Tip 2 monodeiyodinaz enzimi; beyin için önemlidir. Beyin, spinal kord, plasenta, kalp, böbrek, tiroid, pankreasta yer alır. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder.

Tip 3 monodeiyodinaz enzimi:T3 ve T4 ün inaktivasyonunda görev yapan ana enzimdir, Fetal yaşamda yüksek oranlarda bulunur, bu yüzden fetüsteki düşük T4 ve T3 den sorumlu tutulmaktadır (13).

4.1.3.6. MIT ve DIT'lerin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması

Tip 3 monodeiyodinaz, T3 ve T4'ün inaktivasyonunda rol oynayan ana enzimdir. Tip 3 monodeiyodinaz; inaktif formlar olan T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder.

Tip 3 monodeiyodinaz enzimi ile MIT ve DIT teki iyot serbestleştirilerek hücre içi serbest iyot havuzuna gönderilir(10).

4.2. Tiroid Hormonlarının Fetomaternal Etkileşimi

4.2.1. Fetal tiroid fonksiyonları

Tiroid hormonları tüm vertebralı canlılarda normal embriyonik gelişim için gereklidir(14). İnsanlarda bu en belirgin olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimine olan katkısı ile karşımıza çıkar ki, hem tiroid hormon eksikliği hem de fazlalığı anormal beyin gelişimine neden olur (15).

Tiroglobulin fetal tiroid dokusunda gestasyonun 5. haftası gibi erken bir dönemde saptanabilmesine rağmen, folliküler boşlukta 10-11. gestasyon haftasında bulunur. TG sekresyonunun olgunlaşması çok daha fazla zaman alır. Gestasyonel 12. haftada tiroid, iyodun da katılımıyla fetal tiroid hormon sentezi başlar. TSH sekresyonu ise 10-12. haftadan önce görülmediğinden dolayı, tiroidin bu erken büyüme ve gelişmesinin TSH'dan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (16, 17). Tüm bu hızlı gelişime rağmen anlamlı düzeyde fetal tiroid hormonu üretimi 20. gestasyonel haftada başlar.

Fetal beyin dokusunda erken dönemlerden itibaren tiroid hormon reseptörlerinin varlığının gösterilmiş olması ilk trimesterden itibaren tiroid hormonlarının beyin gelişimini etkilediği hipotezini desteklemektedir (18). Gebeliğin erken haftalarında maternal tiroksinin fetusa geçişi, fetal tiroid eksenini geliştirmekteyken önemli rol oynar. Çok düşük miktarlardaki hormonlar bile fetal gelişim için anlamlı fizyolojik bir öneme sahiptir (19). Görece düşük tiroksin düzeyli annelerin bebeklerinde yapılan nörogelişimsel çalışmalar bu durumu destekler (20).

Maternal T4 plasentayı fizyolojik açıdan anlamlı miktarlarda geçebilir. Bu durum hipotiroidik bebeklerde doğumda nispeten normal fenotipte olma nedenini açıklar (21). T3 ve TSH'nın plasentayı geçmediği kabul edilir.

Maternal T4'ün fetusa geçişinin önemli olduğu kadar, fazla miktarlarda geçmemesi de o kadar önemlidir. Uteroplental birim, gelişen embriyoyu yüksek düzey maternal tiroid hormonlarından korumak, primer olarak fetal gelişim programına uygun bir tiroid hormon geçişine izin verecek biçimde programlanmıştır. Blastosit implantasyonu ile birlikte kısa sürede uterusun D3

ekspresyonu, maternal tiroid hormonlarının geçişine karşı etkili bir bariyer görevi görmek amacıyla 200 kat artar (22). Buna ek olarak plasentanın da fetal dolaşıma maternal tiroid hormonlarının geçişini sınırlandırmak için D3 aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir(23). Bu yüksek D3 düzeylerine rağmen maternal T4'ün fetal dolaşıma gereksinim kadar geçebilmesini sağlayan D2 ekspresyonu da olmaktadır (15).

Fetal beyin dokusu gelişimi için, gelişen beyin dokusunda bulunan D2 ve D3 enzimlerinin ekspresyonları da gestasyonel yaşa ve farklı beyin bölgelerine göre farklılık gösterir. Beyin dokusunda fetal gelişimin erken dönemlerinde az eksprese edilen D2 doğuma doğru artarken, D3 ekspresyonu da azalmaktadır. Yani spesifik beyin bölgelerinde, spesifik gelişim evrelerinde deiyodinaz aktiviteleri farklılık gösterir(24-27). Örneğin; dolaşımdaki T3'ün normal işitsel gelişim için gerekliliği bilinmektedir ve gösterilmiştir ki D2 eksikliği oluşturulan farelerde, sistemik hipotiroidi veya tiroid hormon reseptör delesyonu olanlara benzer defektif işitsel fonksiyonlar gözlenmiştir(28).

Fetal tiroid hormon metabolizmasında MSS dışı dokularda (böbrek, karaciğer ve plasenta) D3 aktivitesi baskındır. Bu durumda maternal ve endojen T4 periferik olarak rT3'e dönüştürülür. Bu da olasılıkla doku termogenezini azaltmaya ve anabolizmayı arttırmaya yardımcı olur.

Sulfotransferaz enziminin normal tiroid hormon metabolizmasında önemli bir yeri vardır. T4'ün sulfatlanması dışı halkanın deiyodinizasyonunu bloke ederken iç halkanın deiyodinizasyonu arttırma yolu ile inaktif rT3 üretimini arttırır. Karaciğer gibi dokularda sulfotransferaz aktivitesinin ayrıca tiroid hormon kullanılabilirliğinin belirlenmesinde rolü önemlidir (29).

HPT aksının maturasyonu ile TSH düzeyleri 12. gestasyon haftasından ikinci trimester sonuna dek hızla yükselir(17, 30). Bu dönemden sonra TSH göreceli olarak değişmez ya da artar (19, 20). Maternal düzeyden daha yüksek düzeyde kalır.

Kordon kanında ve fetal kanda T4 düzeyleri doğuma kadar gestasyonla artar. Fetal T4 düzeyleri term yenidoğanda gestasyonun 12. haftasındaki değerinin 10 katına ulaşmış olur (31, 32). T4'ün serbest kısmı gestasyon boyunca, T4

düzeyine paralel olarak artar ama üçüncü trimester sonunda azalır (30). Bu artışı, ikinci trimesterde TSH düzeyindeki artışın tetiklendiği düşünülebilir. İlginç olarak, kord sT4 düzeyi maternal düzeylerden ve gebe olmayan kadınlarınkinden daha yüksektir.

Gestasyonel 20.haftaya dek fetal T3 düzeyi oldukça düşüktür. Bu haftadan itibaren T3 değeri artar; ancak, term yenidoğanda bile erişkinden daha düşüktür. Bu durum T4'ün rT3'e deiodinasyonu ile ilişkilidir(29, 30). Düşük fetal T3 düzeyi doku düzeylerini yeterli ölçüde yansıtmayabilir. Örneğin; insan fetal beyin korteksinde T3, serumdaki konsantrasyonundan çok daha yüksektir. Bu durum ise T3'ün plasma membranından aktif transportu, ekstrasellüler ve intrasellüler TBG farkı veya iyodotironinlerin lokal deiodinasyonu ile açıklanabilir (30).

Doğumda maternal serum ile fetal serum TSH, T3, T4, TBG arasındaki korelasyonun tamamen kaybı, fetal tiroid aksının otonomi kazandığının göstergesidir (30).

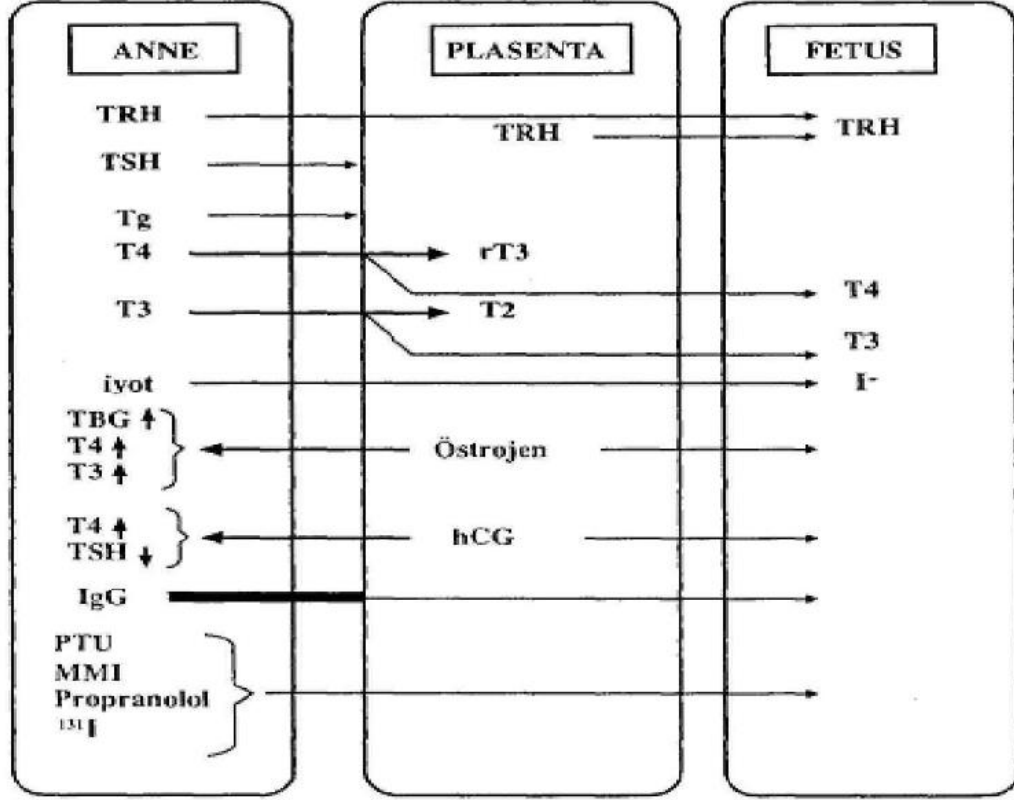
Preterm yenidoğanlarda serum sT4 düzeyleri, aynı gestasyon haftasındaki fetusun düzeylerine göre düşüktür(33). Williams ve arkadaşları preterm yenidoğanların kord kanında T4 düzeyinin gestasyonel yaşla birlikte arttığını; ancak, 27 haftadan küçük yenidoğanlarda ise T4 düzeyinin doğumdan sonra düştüğünü göstermiştir(34). Bu gözlemler ileri gestasyon haftalarında da fetusun maternal T4 tarafından desteklendiğini düşündürmektedir.

4.2.2. Tiroid sisteminin gelişiminde plasentanın rolü

Fetal tiroid bezi gelişimi plasentaya bağlıdır. Placenta bazı maternal hormonların, substratların fetusa geçişini sağlayarak, fetal tiroid gelişimi, fonksiyonları ve tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri vardır (Şekil 4Şekil 2).

- TRH, plasentada sentezlenir, ayrıca annenin dolaşımındaki TRH'a placenta geçirgendir, fakat fetusa çok az etkisi vardır.
- Placenta, TSH'a geçirgen değildir.
- Placenta tiroglobuline geçirgen değildir. Tiroid agenezisi ile doğan çocuklarda tiroglobulin düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür.

- Plasentadan fetusa iyodid geçişi vardır
- Plasentada tip-3 monodeiyodinaz (MDI-III) ve tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) enzimleri bulunur.



Şekil 4. Fetuste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü (10)

4.3. Gebelikte Tiroid Fonksiyonları

Tiroid hastalıklarına kadınlarda daha sık rastlanıldığı için gebelik öncesinde olduğu gibi gebelikte de ortaya çıkması beklenebilir. Gebelikte tiroid fonksiyonları etkilenir, üriner iyot atılımı artar ve tiroid boyutlarında artış olur. Bu artış yetersiz iyot alımından ve gebelikte iyot gereksiniminin artmasından kaynaklanabilir(35). Gebelikte iyot eksikliği, maternal guatrla birlikte ve maternal T4 düşüşü ve T3 artışı gözlenir. İyot eksikliği olmayan gebelerde bu durum görülmez. Ancak orta iyot alımı bölgelerinde her üç trimesterde de üriner iyot atılımı, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Gebelere iyot desteğinin, sadece iyot eksikliği olan bölgelerde değil, iyot eksikliği olmayan ülkelerde de tiroid bezine

olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür(36). Dünya Sağlık Örgütü gebelikte en az 250 mikrogram/gün iyot alınmasını önermektedir (37).

Gebelikte östrojenlerin etkisiyle karaciğerde TBG sentezi artar. Yapısındaki oligosakkaridlerin modifikasyonu sonucu yıkımı da azalır ve TBG düzeylerinde artış olur.

Farklı çalışmalarda serum serbest T4 (sT4) düzeylerinin seyri gebelik boyunca değişiklik gösterse de (38), genel görüş özellikle artan hCG nedeniyle ilk trimesterde artması ve diğer dönemlerde normal sınırlar içinde azalması yönündedir. Serbest T3 (sT3) seyri de sT4 gibidir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde sT3 ve sT4 azalmasının gerçek nedeni ise bilinmemektedir (39).

Gebelikte paternal doku uyum antijenlerine rağmen fetal–maternal allograftın sürdürülmesi için, genel bir immunsupresyon vardır (40). Otoimmün hastalıklarda klinik iyileşme gözlenebilir.

4.3.1. Gebelikte hipertiroidi

Gebelikte hipertiroidi gözlenme oranı %0.2'dir ve bunların %85-90'ında etiyoloji Graves hastalığıdır. Toksik multinodüler guatr, toksik adenom, subakut tiroidit, trofoblastik hastalık, iyot fazlalığı, TSH-reseptör aktivasyonu ve struma ovarii gebelikte hipertiroidin diğer nedenlerindedir (41). Hipertiroidi, gestasyonel geçici tirotoksikozdan (hiperemesis gravidarumla birlikte) ayrılmalıdır. Bu durum, hCG'nin TSH reseptör uyarıcı etkisine bağlıdır (42, 43). Genellikle ılımlıdır ve tedavi gerektirmez.

Prekonsepsiyonel dönemde Graves hastalığı tanısı almış ve gebe kalmayı düşünen kadınlarda gebelik riskinin en aza indirilmesi için tiroid testleri sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Metimazole aplasia kutis (44), koanal atrezi, meme hipoplazisi gibi teratojenik etkiler ortaya çıkabileceği için (45) metimazol veya karbimazole tedaviye alınmış kadınlarda propiltiourasil (PTU) tedavisine geçilir. Hastalar gebelik öncesi parsiyel tiroidektomi ile ötiroid duruma getirilebilir. Tiroid fonksiyonları alt sınırlarda seyreden hastalara levotiroksin (L-T4) tedavisi başlanıp gebelikte L-T4 dozunun artırılması gerekebilir. Anne ötiroid olsa bile tiroid uyarıcı antikörlere bağlı neonatal hipertiroidizm oluşabilir.

Gebelik öncesi antitiroid ilaç, cerrahi girişim veya radyoaktif iyot ile tedavi edilmiş ve ötiroid olan gebelerde farklı yollar izlenir. Sadece antitiroid ilaçla kontrol altına alınmış gebelerde gebelikte TSH reseptör antikör (TRAK) ölçümüne gerek duyulmaz ve bu gebelerin gebelikte tiroid fonksiyonlarının normal olacağı, fetal ve neonatal hipertiroidizm riskinin düşük olacağı öngörülmektedir. Cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi uygulanan annelerde gebelikte TRAK ölçümünün yapılması gerekir. Yükseklik saptanırsa fetal kalp hızı ile fetal durum izlenmeli ve son trimesterde ölçümler tekrarlanmalıdır. Gestasyonel 36. haftada antikör düzeyi yüksek bulunursa, yenidoğan hipertiroidizm yönünden araştırılmalıdır (46).

Gebeliğin erken evrelerinde bilinmeden radyoaktif iyot tedavisi alan gebelerde maternal tiroid uptake, gebelik haftası ve fetal tiroidin iyodin konsantrasyon yeteneği in utero riski belirleyen faktörlerdir. Gestasyonel 12. haftada fetal iyot yakalama yeteneği kazanıldığı düşünüldüğünde 10. haftaya kadar 15 mCi dozunda ¹³¹I verilmesi fetal tiroid fonksiyonlarını etkilemez ve düşük tüm vücut ışınlanması gebeliği sonlandırma kararına gerekçe olmaz. Gebeliğin 10 - 12. haftasından sonra uygulanan ¹³¹I ile yenidoğanda biyokimyasal hipotiroidi oluşabileceği akılda tutularak, normalin üst sınırında maternal tiroksin düzeyi sağlanmalı ve yenidoğan postnatal dönemde L-T4 tedavisine alınmalıdır (39).

Gebelikte hipertiroidi tedavisinde medikal tedavi tercih edilir. PTU verilerek ötiroid hale getirilir, daha sonra serum T4 düzeyini normalin üst sınırında tutacak şekilde PTU dozu ayarlanır ve doğuma dek devam ettirilir. Metimazol ile nadiren de olsa embriyopati rapor edildiği için gebelikte kullanılmaz. PTU dozu yüksek tutulduğunda fetal guatr ve hipotiroidi gelişimi söz konusu olabildiğinden PTU ve L-T4 gebelikte uygulanmaz. Kontrol edilemeyen olgularda kaçınılmaz gereklilikteyse subtotal tiroidektomi için 2.trimester uygundur. Gebelikte radyoaktif iyot tedavisi uygulanmaz (39).

4.3.2. Gebelikte hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi %2.5 oranında görülmektedir (38). Maternal hipotiroidizm abortus, obstetrik komplikasyonlar ve fetal anomaliler için önemlidir. Etiyolojisi çoğunlukla otoimmün tiroidit olup anti-TPO pozitifdir. Birinci trimester sonunda gebelerin %10'ununda anti-TPO pozitifliği gözlenir. İlk trimesterde anti-

TPO pozitif 2 annenin 1'inde postpartum tiroid disfonksiyonu gelişmektedir. Postpartum tiroidit taraması için erken gebelikte anti-TPO taranmalıdır (39).

Moleti ve arkadaşları tarafından ılımlı derecede bir iyot eksikliği bölgesinde yapılan prospektif bir çalışmada gebelikte hipotiroidinin toplam prevalansı %11 olarak bulunmuştur. Vakaların %57.7'sinde ilk trimesterde hipotiroidi vardır. Tiroid antikor pozitifliği saptanma oranı %8.2'dir. Tiroid antikor pozitifliği olan gebelerde hipotiroidi riskinin tiroid antikoru negatif olanlara göre 5 kat daha yüksek olduğusaptanmıştır. Tiroid otoantikor pozitifliği 5 kat risk artışına neden olsa da kadınların %70'inde hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Hipotiroidinemi gebeliklerin %25.4'ünde gelişirve çoğunlukla ikinci trimesterde görülür. Bu nedenle özellikle iyot eksikliği bölgelerinde sadece gebelik başlangıcında değil, her trimesterde en az bir kez tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Gebelikte iyot desteği kuvvetle önerilmektedir (47).

İyot eksikliği bölgelerinde maternal T4 düşük, TSH normaldir. Tanı sT4 düşüklüğü ve TSH yükselmesiyle konulur ve subklinik hipotiroidizm de hipotiroidi kadar önemlidir. Gebeliğin ilk aylarında, hCG'nin tirootropik etkisiyle TSH düşüklüğü olabilir ve tek başına sT4 düşüklüğü de gebelikte anlamlıdır (39). Gebelikte hipotiroidinin diğer nedenleri geçirilmiş tiroidektomi sonrası tiroksin tedavisine uyumsuzluktur. Gebe kaldığı bilinen hipotiroidili kadınlarda L-T4 arttırılmalı, sT4 ve TSH izlemi yapılmalıdır (48).

4.3.3. Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid hormonunun hedef hücre etkisi birkaç ana başlıkta toplanabilir. Hücresel büyüme ve farklılaşma üzerine etki, metabolik etkiler ve termogenik etki. Tiroid hormonları, hücrenin büyüme ve gelişimi için gerekli hormonlardandır (49).

Tiroid hormonlarının sistemler üzerindeki etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz:

4.3.3.1. Fetal gelişim üzerine etkileri

Fetal tiroid hormonunun yokluğunda bir miktar büyüme olsa da, beyin ve iskelet gelişimi belirgin derecede bozularak kretinizm ile sonuçlanır (50). Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının

eksikliğinde geri dönülmez kognitif ve motor bozukluklar meydana gelmektedir(51).

4.3.3.2. Oksijen tüketimi, ısı üretimi ve serbest radikal oluşumuna etkileri

T3 beyin, dalak, testis, uterus, lenf nodülleri ve adenohipofiz hariç bütün dokularda kısmen Na-K-ATP'azı uyararak oksijen tüketimini ve ısı üretimini artırır. Bu etkileri bazal metabolik hızdaki artışa yol açar. Tiroid hormonları, vücut sıcaklığını hafif artıracak kadar ısı üretiminde artışa sebep olurlar. Tiroid hormonları superoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek, serbest radikal üretiminde artışa yol açarlar(6, 50).

4.3.3.3. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasına etkileri

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek kullanımı artırır. Patolojik düzeyde hormon fazlalığında glikojen deposu neredeyse biter(49). Hipertiroidizmde hepatik glukoneogenez ve glikojenolizde artış olmasının dışında, barsaklardan glukoz ve galaktozun emilimi artar. Hipertiroidizmde diabetes mellitus ağırlaşabilir (50).

Tiroid hormonları kolesterol yapımını ve yıkımını artırır. Hipertiroidizmde hipokolesterolemi, hipotiroidizmde ise hiperkolesterolemi görülür (50). Serbest yağ asidi miktarı yükselirken kolesterol, fosfolipid, trigliserid seviyeleri azalır. Hipotiroidide düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi artarken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) düzeyi düşmektedir. Konjenital hipotiroidili yenidoğanları kapsayan bir çalışmada, serum kolesterol, HDL, LDL düzeyleri yüksek bulunmuş ve T4 tedavisiyle HDL ve kolesterol düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır(52).

Tiroid hormonlarının proteinler üzerinde bifazik etkileri bulunmaktadır. Protein sentezi ve katabolizmasını artırır. Ancak fizyolojik dozlarda sentez ağırlıktadır veya en azından yıkımla dengededir. Patolojik yüksek dozlarda ise yıkım ağırlık kazanır, protein bilançosu negatif olur. Hipotiroidizmde gecikmiş olan somatik büyüme tiroid hormonunun replasman dozları ile düzelirken aşırı miktardaki dozları ile inhibe edilir(49, 50).

4.3.3.4. Vitamin metabolizmasına etkileri

Vitamin ve oligo element metabolizmalarında fizyolojik hormon seviyelerinde pozitif etki vardır. Hormonun patolojik yüksek seviyelerinde ise bilanço negatif olabilir. Otoimmün tiroid hastalıklarında B12 eksikliği genel ortalamanın üzerindedir. Tiroid hormonları koenzimler ve vitaminler için ihtiyacı artırır. Hipotiroidizmde serum karoten düzeyleri yüksektir ve deriye sarımsı bir renk verir. Vitamin A eksikliğinin klinik belirtileri olabilir. Hipertiroidizmde ise vitamin A ihtiyacı arttığından doku düzeyleri azalabilir. Vitamin E ve D seviyelerinin hipertiroidili hayvanlarda eksik olduğu gözlenmiştir(49, 50).

4.3.3.5. Santral sinir sistemi etkileri

Tiroid hormonları santral sinir sisteminde, nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonunda, kortikal tabakanın oluşumunda, dentrit ve aksonal büyümede, sinaptogenesis ve miyelinizasyonda rol oynarlar. Hipotiroidizmde neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir (51). Eğer tiroid hormon eksikliği gebeliğin erken döneminde görülürse, çocukta görsel dikkat, görsel işlev ve kaba motor becerilerinde sorun olmaktadır. Aynı zamanda tiroid hormonunun duygudurum ve davranışı düzenlediği varsayılan nörotransmitter sistemler üzerine etkisi de vardır (53).

4.3.3.6. Kardiyovasküler etkileri

Kalp kasının kasılmasını iyileştirir. Kalbin diastolik kasılmasını artırarak kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiler yapar. Bu sayede hipertiroidizmde kalp debisi ve kalp atım sayısı artarken hipotiroidizmde azalır (6, 50).

4.3.3.7. Sempatik sistem üzerine olan etkileri

Kalp, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde β -adrenerjik reseptör sayısını artırırken, kalp kasında α -adrenerjik reseptörleri azaltır. Ayrıca postreseptör seviyede katekolamin etkisini artırır (50). Hipertiroidide, beta reseptörlerine bağlanma kapasitesinde artma ve reseptör sonrası cevapta artma sebebiyle katekolamin etkilerinde artış görülür(52).

4.3.3.8. Solunum sistemine etkileri

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon meydana gelir(6).

4.3.3.9. Hematopoetik etkileri

Tiroid hormonları eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat içeriğini artırmak suratiyle hemoglobinden oksijen ayrılmasını ve dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır (50).

4.3.3.10. Gastrointestinal etkileri

Gastrointestinal sistem motilitesini artırır. Bunun sonucunda hipertiroidide ishal; hipotiroidide motilite azalmasına bağlı konstipasyon meydana gelir (6)

4.3.3.11. Kas-iskelet sistemine etkileri

Tiroid hormonları kemik dönüşümünü uyararak, kemik yıkımını ve az da olsa kemik yapımını artırır. Ayrıca kas tonusunun fonksiyonlarını gerçekleştirilmesinde ve kasılma gevşeme fonksiyonunun sürdürülmesinde gereklidir (50).

4.4. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları

Göbek arter kanında TT4 düzeyi 10,8 µg/dl (6,6-15 µg/dl), serbest T4 (ST4) düzeyi 1,7 ng/dl (2-4,5 ng/dl), serbest T3 (ST3) düzeyi 50 ng/dl (14-86 ng/dl) olup, revers T3 (rT3), TT3 düzeyleri yüksek bulunur. Serum TBG düzeyi yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşük değerdedir (10). Matür yenidoğanda doğumu takiben ilk 30 dakikada TSH, 60-70 mIU/L'ye ulaşır.

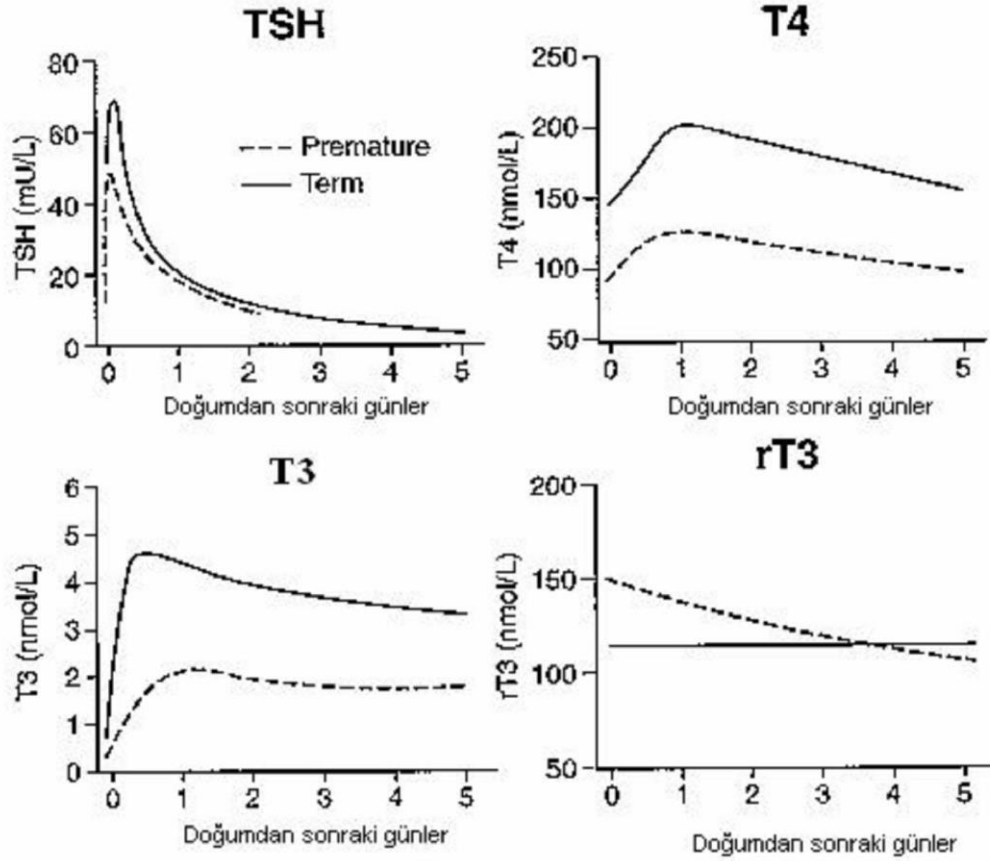
Hayvan deneylerinde doğum sonrasında çevre ısısının düşük olması TSH artışının en önemli nedeni olduğubelirtilmiştir(10). TSH'nin en üst değerine ulaşmasını takiben ilk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve TSH değeri 20 mIU/L altına iner. TSH değeri 48 saat sonunda stabil bir değer kazanır, 4. günde 1,3-16 mIU/L arasında değişir (54).

Serum TT4 ve ST4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde yükselme gözlenir. Bu artış hipertiroidi sınırlarına kadar çıkabilir. Bundan sonra ilk hafta boyunca tedrici azalma görülür. TT4 düzeyi 1-3. günlerde 16,5 µg/dl (11-22 µg/dl), 1-4. Haftalarda 12,7 µg/dl (8,2-17,2µg/dl), ST4 düzeyi 1-3. günlerde ortalama 4,2 ng/dl, 1-4. haftalarda 2,0 ng/dl (0,9-2,6 ng/dl)'dir (10).

Serum TT3 düzeyi doğumdan sonra ilk 24 saat içinde göbek arteri değerlerine göre 3-4 kat artar. Bunu izleyen birkaç gün içinde TT3 düzeyi artmaya devam eder. TT3 düzeyindeki bu artışta TSH yüksekliği yanı sıra tiroid dışı dokularda tip-1 monodeiyodinaz (MDI-I) veya tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) etkisi ile TT4'ün TT3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir.

Kahverengi yağ dokusunda tip-2 monodeiyodinazın aktivitesinde artış ile TT3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki TT3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Serum rT3, doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Beşinci güne kadar normal değerlerine ulaşır. Onuncu gün ve sonrasında TT4, TT3 düzeyleri önceki günlere göre daha düşük bulunmasına rağmen halen erişkin değerlerinden daha yüksektir (Şekil 5) (10).

Postnatal adaptasyonda prematüre bebekler ile zamanında doğan bebeklerin tiroid fonksiyon testlerinin günler içindeki değişimi farklılık göstermektedir ve bu durum dikkate alındığında prematürelere adaptasyonun daha uzun bir dönem boyunca devam edeceği görülecektir (Şekil 5).



Şekil 5. Tiroid hormonlarında doğum sonrası günler içindeki değişimi (10)

4.5. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama

Ülkemizde konjenital hipotiroidi topuk kanında TSH bakılması ile taranmakta. TSH değeri 5,5 mIU/L nin altında olanlar normal, 5,5-20 mIU/L arası şüpheli, 20 mIU/L nin üstünde saptananlar konjenital hipotiroidi kabul edilip tanı için FT4 bakılması gerekmektedir. Şüpheli durumda test tekrar edilmeli.

4.6. Venöz FT4 ve TSH sonuçlarını değerlendirme

4.6.1. Düşük FT4 ve yüksek TSH değerleri

FT4 değeri düşük ve TSH değeri >20 mU/l kadar yükselmiş her bebek doğumsal primer hipotiroidi olarak kabul edilir. L-T4 tedavisine başlanmalıdır..

4.6.2. Normal FT4 ve yüksek TSH değerleri

Etiyoloji olasılıkla heterojendir ve geçici veya kalıcı bir tiroid bozukluğu olabilir (55-58). Hipotalamus-hipofiz yolağının gecikmiş olgunlaşması neden

olabilir. Down sendromlarında sık rastlanmaktadır. Hormon replasmanının başlanması tartışmalıdır (59). Birçok araştırmacı 1. aydan sonra TSH değerlerinin 10 mU/l düzeyinin üzerinde olmasını anormal olarak kabul etmektedir(29).

4.6.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri

Yenidoğan bebeklerin %3-5'inde görülebilir. Sebep olarak hipotalamik olgunlaşma gecikmesi gösterilebilir. Hastalık esnasında, TBG eksikliğinde (sıklık 1/5000), santral hipotiroidide (sıklık 1/50000), pimer hipotiroidi ve gecikmiş TSH yüksekliğinde (sıklık 1/100000) görülebilir (59). İzole TRH eksikliğinde, TSH, TRH ve TRH reseptör geninde mutasyonlarda, zor doğum ve anoksida aynı laboratuvar bulguları görülür(55, 60, 61). Bu bebeklerin takibi için belirlenmiş standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu hastaların L-T4 ile tedavi edilmesinin yararlılığı tartışmalıdır(62, 63).

4.6.4. Düşük T4 ve gecikmiş TSH yüksekliği

Daha çok doğum ağırlıklı düşük term bebeklerde ve ağır hastalığı olan bebeklerde görülür. Sıklığı 1/100000'tür. Gecikmiş TSH yüksekliğinde başlangıçta T4 değerleri nadir de olsa normal olarak bulunabilir. Doğum ağırlığı düşük olan doğumsal hipotiroidili bebeklerin %5-10'u, tarama testinde normal hormon düzeyi göstermektedir (59). 3854 yenidoğanın tarandığı bir çalışma, düşük doğum ağırlıklı ve ilk haftada normal TSH sonucu gelen 19 bebeğin 4 hafta sonra tekrarlanan TSH ile hipotiroidi tanısı aldığını göstermiştir(64). Monozigot ikizlerin de fetüsler arası kan aktarımı nedeniyle yanlış negatif çıkabilecek tarama sonuçları nedeniyle 2. haftada tekrar taranması gerektiği bildirilmiştir (65). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ağır hastaların ikinci kez tarama programına dahil edilmesi görüşü ağırlık kazanmıştır (66).

5. MATERYAL METOD

Çoğul gebelikten doğan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testleri ve etki eden faktörlerin incelendiği çalışmamız İstanbul'un her iki kıtasını da kapsayacak şekilde İstanbul Medipol Üniversitesi bünyesinde faaliyet gösteren Koşuyolu Medipol Hastanesi ve Medipol Mega Hastaneler Kompleksinde yürütülmüştür. Retrospektif tipteki çalışmamız için öncelikle İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul'undan 22.12.2017 tarihinde onay alınmıştır.

01.01.2018 tarihinde yürütülen çalışmamızda, 349'u erkek 340'ı kız toplam 689 bebek dahil edilmiştir. Medipol Mega Hastaneler Kompleksindeki hasta kayıtları Temmuz 2013 ile Eylül 2017 tarihleri arasında, Koşuyolu Medipol Hastanesi için Temmuz 2013 ile Aralık 2017 tarihleri arasındaki doğumlar dahil edilmiştir. Katılımcıların maternal bilgileri (anne yaşı, gravida, parite vb.), doğum özellikleri (doğum şekli, doğum kilosu, doğum anındaki boyu, doğum haftası, gebelik sıralaması, yardımcı üreme tekniği kullanımı vb.), maternal tiroid problemleri, maternal komorbiditeler (Diyabet, HT vb.), bebeğe ait US ve EKO görüntüleme sonuçları ve tiroid fonksiyon test sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak temin edilmiştir. Bunun yanı sıra bebeklerde dopamin kullanılıp kullanılmadığı sorgulanarak istatistiksel analizler için sisteme kaydedilmiştir.

Gestasyon haftası: Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen doğum haftası.

Term, preterm ve geç preterm: Son adet tarihine göre 24 hafta ile 37 hafta arasında doğumu gerçekleşen bebekler preterm kabul edilmiştir. 34-37 haftalar arasında olan erken doğumlar, geç preterm kabul edilmiştir. 37 hafta ile 41 hafta arasında olan doğumlar ise miadında yani normal zamanında (term) doğumlar olarak değerlendirilmiştir.

Maternal tiroid hastalığı: Bu veri sadece tiroid hastalığı olup olmadığı şeklinde gruplanmıştır. Bu veri tiroid hastalığının tipi, annenin tiroid ilacı alıp almadığı, doğum sırasındaki tiroid değerleri, antikor varlığı gibi durumları ve hastalığın gebelik öncesi ya da gestasyonel başlangıçlı olup olmadığı bilgilerini içermemektedir.

Maternal ilaç kullanımı: Gebelikte rutin yapılan vitamin ve demir desteği dışındaki tüm ilaçlar dahil edilmiştir.

Bebeklerin tiroid fonksiyonları, sT4 ve TSH değerleri ile değerlendirildi. Ünitimizde bebeklerden düz tüpe alınan kanlardan İstanbul Medipol Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış olan sT4 ve TSH değerleri hastane verilerinden tarihleri ile hasta formuna kaydedildi. Tiroid fonksiyonları bebeğin postnatal yaşı ve gestasyon haftasına uygun olarak Adams ve ark. tarafından pretermier için belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirildi (

Tablo 1). Postkonsepsiyonel yaşı itibariyle terme ulaşan bebeklerde ünitimizde ve/veya ayaktan kontrollerinde alınan sT4 ve TSH değerleri de kaydedildi. Kaydedilen değerler, hastanın düzeltilmiş yaşına uygun olarak İstanbul Medipol Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı referans aralıklarına göre değerlendirildi (Tablo 2

Tablo 1).

Tablo 1. Pretermier için tiroid fonksiyonlarının referans aralıkları

Gestasyon haftası	sT4 (ng/dl)	TSH (mIU/L)
25 – 27	0,59 – 2,19	0.2 – 30.3
28 – 30	0,59 – 3,40	0.2 – 20.6
31 – 33	1,00 – 3.79	0.7 – 27.9
34 – 36	1,19 – 4.39	1.2 – 21.6

Tablo 2. Tiroid fonksiyonları referans aralıkları

Düzeltilmiş yaş	sT4 (ng/dl)	TSH (mIU/L)
4 – 30 gün	0,82 – 3,09	0.43 – 16.1
2 – 12 ay	0,48 – 2,33	0.62 – 8.05
2 – 6 yaş	0,85 – 1,74	0.54 – 4.53

Dahil Edilme Kriterleri

- Doğumun hastanemizde gerçekleşmesi,
- En az ikiz olmak üzere çoğul gebelik olması,
- Bağımsız parametrelerin tamamına ulaşılabilmesi,
- En fazla 30 gün içerisinde TFT bakılmış olması,
- İlk TFT'nin 3. gün ve sonrasında bakılması,
- İkizlerin bakılan TFT günleri arasında en fazla 7 gün fark olması.

Dışlanma Kriterleri

- Hastanelerimiz dışında gerçekleşen doğumlar,
- Bağımsız parametrelerine ulaşamayanlar,
- 30 günden daha uzun sürede TFT bakılmış olması,
- İlk TFT'nin doğumdan sonra ilk 3. gün içinde bakılması,
- İkizlerin bakılan TFT günleri arasında 7 günden fazla fark olması.

İstatistiksel Metod

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler (nonparametrik) iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, daha fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 349 erkek (%50,65) ve 340 kız (%49,35) olmak üzere toplam 689 bebek alınmıştır. C/S doğum oranı %99,40'dır. Doğumlardan 322'si ikiz (%95,55) 15'i üçüzdür (%4,45). Yardımcı üreme tekniği kullanma oranı %57,86'dır (n=195, 8 hasta inseminasyon (%2,37), 2 hasta ovulasyon indüksiyonu (%0,59), 185 hasta IVF (%54,90)). 142 gebelik (%42,14) spontandır. 100 bebek (%14,53) SGA ve 13 bebek (%1,89) LGA'dır.

Tablo 3. Hastaların doğum özellikleri ve cinsiyet oranları

		N	%
Doğum Şekli	C/S	335	(99,40)
	NVY	2	(0,60)
Doğum	İkiz	322	(95,55)
	Üçüz	15	(4,45)
Cinsiyet	Erkek	349	(50,65)
	Kız	340	(49,35)
Yardımcı Üreme Tekniği	IVF	185	(54,90)
	İnseminasyon	8	(2,37)
	Ovulasyon indüksiyon	2	(0,59)
	Spontan	142	(42,14)
Gebelik yaşına göre Doğum ağırlıkları	SGA	100	(14,53)
	LGA	13	(1,89)
	AGA	576	(83,59)

34 annede (%10,09) tiroid hastalığı mevcuttu (27 gebelik öncesi hipotiroidi (%8,1), 3 gebelikte ortaya çıkan hipotiroidi (%0,9), 2 hipertiroidi (%0,6)). 28 anne (%8,33) tiroid tedavisi almıştır.

Tablo 4. Tiroid problemi olan ve tiroid tedavisi alan annelerin oranı

		n	%
Annede tiroid problemi	Yok	303	(89,91)
	Var	34	(10,09)
Annede tiroid problemi	Hipotiroidi	27	(79,41)
	Hipotiroidi (gebelikte)	3	(8,82)
	Hipertiroidi	2	(5,88)
	Guatr	2	(5,88)
Annede tiroid tedavisi	Yok	309	(91,69)
	Var	28	(8,30)

46 annede (%13,65) diyabet vardır. İlaç kullananların 11'i (%13,75) insülin kullanmaktadır. 46 diyabetli annenin 11'i (%23,91) insülin almaktadır. 39 annede (%11,57) gebelikte hipertansiyon vardır. 18 annede (%5,34) ise gebelik kolestazı vardır.(Anne de diğer hastalıklara endometriozis, mitral yetmezlik, astım, pulmoner HT, pulmoner emboli, ailevi akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, polikistik over, opere konjenital kalp hastalığı, psöriazis, epilepsi, hiperprolaktinemi, ritim bozukluğu ve koagülasyon anormallikleri dahildir)

Tablo 5. Annelerin hastalık ve ilaç kullanma oranları

		n	%
Diyabet	Yok	291	(86,35)
	Var	46	(13,65)
HT	Yok	298	(88,43)
	Var	39	(11,57)
Annede diğer hastalık	Yok	219	(66,36)
	Var	111	(33,64)
Annede ilaç	Yok	249	(75,68)
	Var	80	(24,32)
İnsülin	Yok	69	(86,25)
	Var	11	(13,75)
Gebelik kolestazı	Yok	319	(94,66)
	Var	18	(5,34)

22 bebekte (%3,19) ek bulgu(Hipospadias, skin taq, pes ekinovarus, tek umbilikal arter, pektus carinatum ve sendromik fenotip), 582 bebekte (%84,47) ek ilaç ve 429 bebekte (%62,54) TPN vardır. Ek ilaç alan bebeklerin (%77,31) 450 si antibiotik kullanmıştır(Tüm bebeklerde antibiotik kullanım oranı % 65.31)

Tablo 6. Bebeklerdeki ek bulgu, ek ilaç ve TPN oranları

		n	%
Ek Bulgu	Yok	667	(96,80)
	Var	22	(3,19)
Ek ilaç	Yok	107	(15,53)
	Var	582	(84,47)
TPN	Yok	256	(37,15)
	Var	433	(62,84)

1 bebekte (%0,15) tiroid USG, 287 bebekte (%41,65) batın USG(pelvikalektazi, UPJ darlık, umbilikal herni, safra kesesi kalkül- çamur, renal ektopi, over-adneksial kist, NEK, Kc. hemanjiom, inguinal herni), 611 bebekte (%88,67) kranyal USG (intrakranyal kanama, koroid pleksus kisti, ventriküler asimetri-genişlik, serebellar hipoplazi, hidrosefali) ve 239 bebekte (%34,39) EKO (VSD, PFO, PDA, ASD, PHT, Aort Koarktasyonu) vardır.

Tablo 7. Tiroid, Batın ve Kranyal USG ile EKO oranları

		n	%
Tiroid USG	Yok	688	(99,85)
	Normal	1	(0,15)
Batın USG	Yok	402	(58,34)
	Var	287	(41,65)
Kranyal USG	Yok	78	(11,32)
	Var	611	(88,67)
EKO	Yok	450	(65,31)
	Var	239	(34,68)

Yaşları 21-47 arasında değişen annelerin ortanca yaşı 30'dur. Gebelik sırası 1-7 arasında değişmektedir ve ortanca gebelik sırası 1'dir. Doğum haftası 25,0-37,0 hafta arasında değişmektedir ve ortanca doğum haftası 33 haftadır. Ortanca doğum ağırlığı 1940 g olan bebeklerin ağırlıkları 542-3190 g arası değişmektedir.

Tablo 8. Anne yaşı, gebelik sırası, doğum haftası ve doğum kilosu değerleri

	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max
Anne yaşı	30,70	±5,04	30,00	21,00	47,00
Gebelik sırası	1,70	±1,14	1,00	1,00	7,00
Doğum haftası	32,96	±2,20	33,00	25,00	37,00
Doğum kilosu	1927,97	±458,92	1940,00	542,00	3190,00
Boy	43,22	±3,90	44,00	29,00	53,00
Baş çevresi	30,83	±2,23	31,00	23,80	41,00

Gebeliklerin %58,75'i ilk gebelik, %25,22'i ikinci gebeliktir.

Tablo 9. Gebelik sırası oranları

		n	%
Gebelik sırası	1	198	(58,75)
	2	85	(25,22)
	3	28	(8,30)
	4	14	(4,15)
	5	5	(1,48)
	6	4	(1,18)
	7	3	(0,89)

332 gebelik (%98,52) pretermdir. Bunların 148'i (%44,58) geç pretermdir.

Tablo 10. Term, preterm ve geç preterm oranları

		n	%
Preterm term	Term	5	(1,48)
	Preterm	332	(98,52)
Geç preterm	Geç preterm	148	(44,58)
	Preterm	184	(55,42)

İkiz doğumlarda ilk ve ikinci sırada doğan bebeklerin doğum ağırlıkları ve benzer günlerde alınan tiroid testleri karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 11. İkiz doğumlarda ilk ve ikinci sırada doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının ve benzer günlerde alınan tiroid testlerinin karşılaştırılması

	Doğum sırası						p ¹
	1. bebek			2. bebek			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Gebelik sırası	1,73	±1,16	1,00	1,73	±1,16	1,00	1,000
Doğum kilosu(gr)	1971,56	±457,16	1980,00	1917,53	±473,58	1955,00	0,239
Boy(cm)	43,59	±3,72	44,00	43,08	±4,22	44,00	0,203
Baş çevresi(cm)	30,91	±2,17	31,00	30,84	±2,27	31,00	0,998
Ft4-1(ng/dl)	1,53	±,38	1,52	1,49	±,34	1,51	0,402
TSH-1(μIU/ml)	5,34	±10,90	3,98	5,61	±7,57	3,63	0,350

¹Mann Whitney U Testi

Birinci bebeklerde kız oranı %48,52, ikinci bebeklerde %50,82'dir. Birinci bebeklerde erkek oranı %51,48, ikinci bebeklerde %49,18'dir.

Tablo 12. Doğum sırasına göre cinsiyet oranları

		Erkek		Kız	
		n	%	n	%
Doğum sırası	1. bebek	157	(51,48)	148	(48,52)
	2. bebek	150	(49,18)	155	(50,82)

Diyabet tanısı olan anneden doğan bebeklerin parametreleri, diğer bebekler ile karşılaştırılmıştır. Buna göre diyabetli annelerden doğan bebeklerin doğum haftası, doğum kilosu, boy, baş çevresi ortalamaları diğer bebeklere göre daha yüksekken, TSH-1 değeri daha düşüktür.

Tablo 13. Annede diyabet varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Diyabet						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum haftası	32,84	±2,24	33,00	33,76	±1,67	34,00	<0,001
Doğum kilosu(gr)	1901,67	±458,24	1930,00	2098,32	±427,94	2095,00	<0,001
Boy(cm)	43,03	±3,92	44,00	44,37	±3,54	45,00	0,003
Baş çevresi(cm)	30,74	±2,27	31,00	31,36	±1,88	32,00	0,010
Ft4-1(ng/dl)	1,51	±,35	1,51	1,54	±,36	1,53	0,504
TSH(μIU/ml)	5,43	±8,84	3,97	5,40	±9,38	3,05	0,007

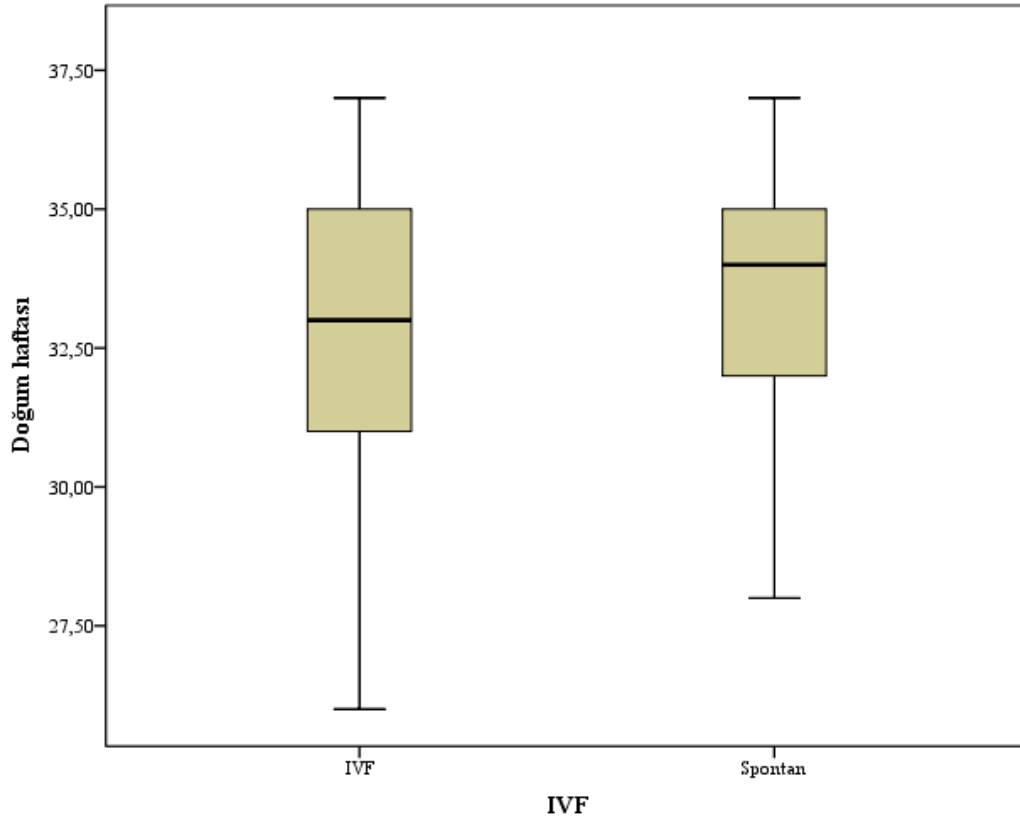
¹Mann Whitney U Testi

Yardımcı üreme tekniği kullanma durumuna göre parametreler karşılaştırıldığında; yardım alınan gebeliklerin doğum haftası ortalaması ($32,86 \pm 2,16$) spontan gebeliklere göre ($33,10 \pm 2,24$) daha düşüktür.

Tablo 14. Yardımcı üreme tekniği kullanma durumuna göre parametre karşılaştırması

	IVF						p ¹
	IVF			Spontan			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum haftası	32,86	$\pm 2,16$	33,00	33,10	$\pm 2,24$	33,00	0,040
Doğum kilosu	1928,38	$\pm 448,57$	1915,00	1927,39	$\pm 473,89$	1970,00	0,578
Boy	43,28	$\pm 3,78$	44,00	43,13	$\pm 4,05$	44,00	0,741
Baş çevresi	30,86	$\pm 2,26$	31,00	30,78	$\pm 2,18$	31,00	0,859
Ft4-1	1,52	$\pm 0,36$	1,51	1,50	$\pm 0,34$	1,53	0,586
TSH-1	5,64	$\pm 11,00$	3,92	5,13	$\pm 4,59$	3,63	0,973

¹Mann Whitney U Testi



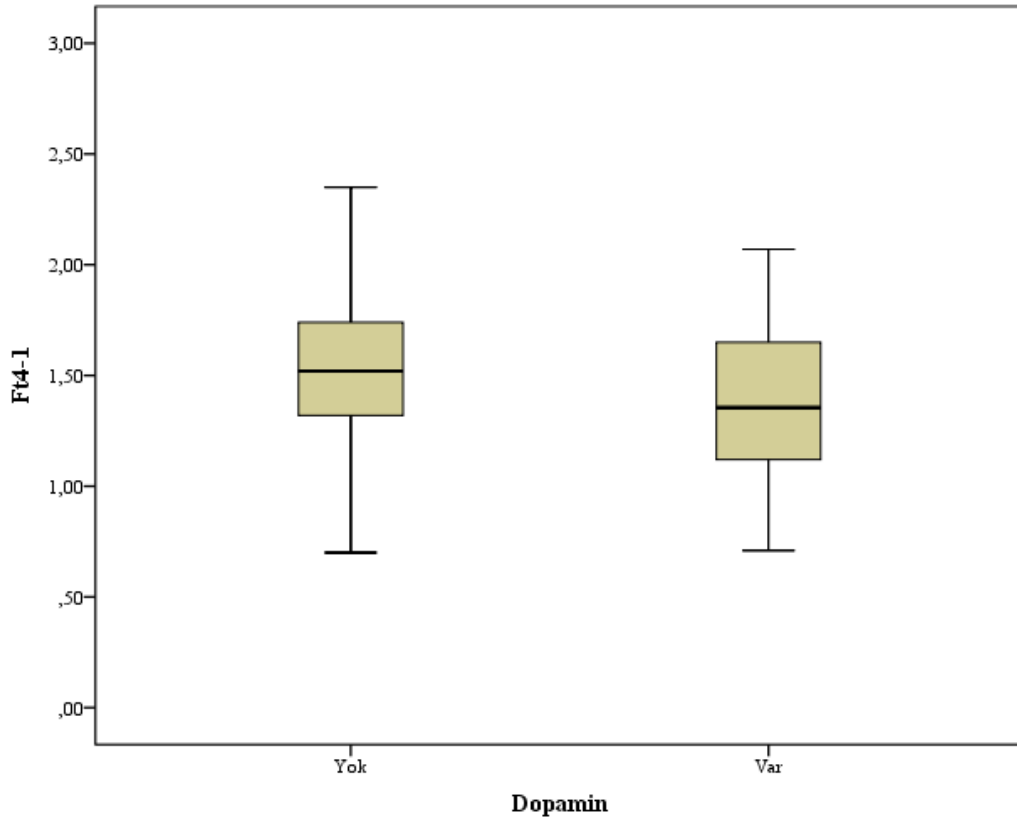
Şekil 6. Yardımcı üreme tekniği varlığına göre doğum haftası

Bebeklere dopamin uygulanma durumuna göre doğum özellikleri ve TFT karşılaştırılmıştır. Dopamin uygulanan bebeklerde doğum haftası ve ilk Ft4 ortalaması uygulanmayanlara göre daha düşüktür.

Tablo 15. Bebeklerde dopamin kullanımına göre doğum özelliklerinin ve TFT sonuçlarının karşılaştırılması

	Dopamin						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum haftası	33,02	±2,14	33,00	31,95	±2,81	32,50	0,023
Doğum kilosu	1933,25	±447,50	1950,00	1837,63	±623,74	1895,00	0,267
Boy	43,24	±3,83	44,00	42,87	±4,92	43,75	0,867
Baş çevresi	30,86	±2,17	31,00	30,34	±3,04	30,90	0,353
Ft4-1	1,52	±,35	1,52	1,38	±,40	1,36	0,013
TSH-1	5,45	±9,12	3,80	5,01	±3,69	4,41	0,686

¹Mann Whitney U Testi

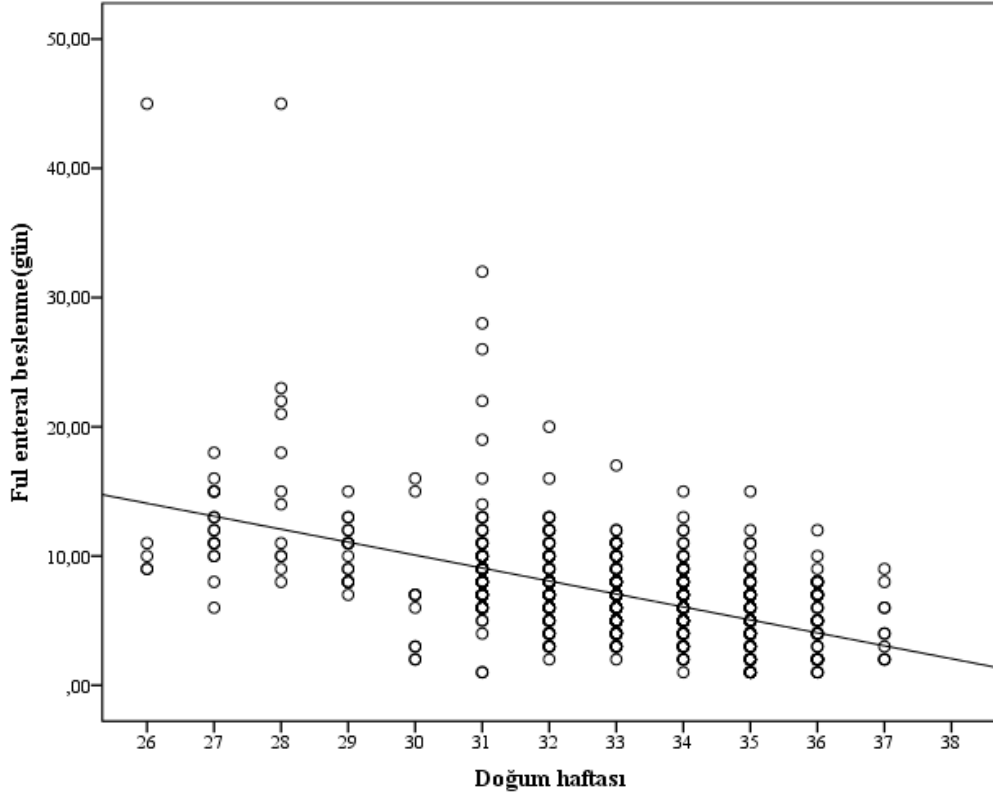


Şekil 7. Dopamin kullanımına göre Ft4-1 değerleri

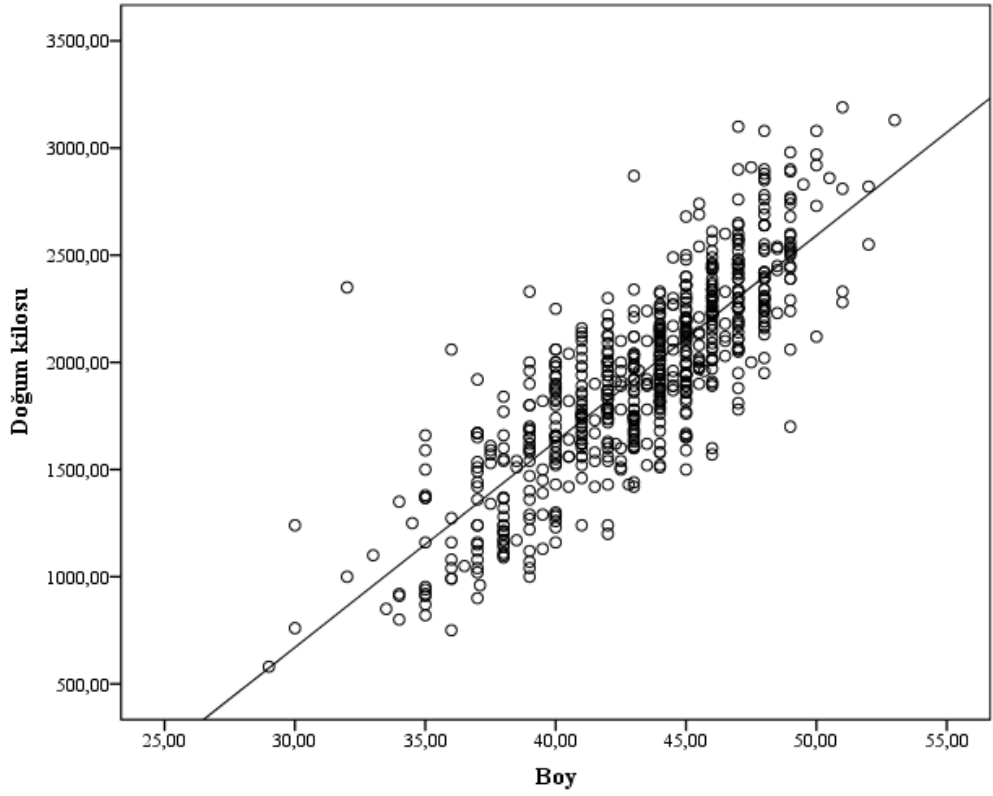
Doğum haftası ile doğum kilosu (r: 0,737), boy (r: 0,697) ve baş çevresi (r: 0,661) arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon vardır (p<0,001). Doğum haftası ile tam enteral beslenmeye geçiş süresi arasında negative yönde kuvvetli (r: -0,506) korelasyon vardır (p<0,001). Doğum kilosu ile boy (r: 0,821) ve baş çevresi (r: 0,819) arasında pozitif yönlü kuvvetli korelasyon vardır (p<0,001). Doğum kilosu ile tam enteral beslenmeye geçiş süresi arasında negatif yönde orta kuvvette (r: -0,458) korelasyon vardır (p<0,001). Boy ile baş çevresi arasında pozitif yönlü kuvvetli (r: 0,720) korelasyon vardır (p<0,001). Boy ile tam enteral beslenmeye geçiş süresi arasında negatif yönde orta kuvvette (r: -0,391) korelasyon vardır (p<0,001). Baş çevresi ile tam enteral beslenmeye geçiş süresi arasında negatif yönde orta kuvvette (r: -0,386) korelasyon vardır (p<0,001).

Tablo 16. Parametrelerin korelasyon tablosu

		Doğum kilosu	Boy	Baş çevresi	Tedavi dozu	Dopamin	Tam enteral beslenme
Doğum Haftası	r	0,737**	0,694**	0,661**	-0,816	-0,167	-0,506**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,184	0,317	<0,001
Doğum Kilosu	r		0,821**	0,819**	0,738	-0,203	-0,458**
	p		<0,001	<0,001	0,262	0,221	<0,001
Boy	r			0,720**	0,778	-0,198	-0,391**
	p			<0,001	0,222	0,232	<0,001
Baş Çevresi	r				0,778	-0,181	-0,386**
	p				0,222	0,277	<0,001
Tedavi Dozu	r						0,000
	p						1,000
Dopamin	r						0,084
	p						0,618



Şekil 8. Doğum haftası ile tam enteral beslenmeye geçiş günü arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 9. Boy ile doğum kilosu arasındaki korelasyon grafiği

Üçüz doğumların doğum haftası 31-34 hafta arasında değişmektedir ve ortalaması 32,00±0,98 haftadır.

Tablo 17. Üçüz doğumların doğum haftası ortalamaları

	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max
Doğum haftası	32,00	±0,98	32,00	31,00	34,00

İkiz eşlerinin serbest T4 değeri, TSH değeri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 18. İkiz eşleri arasında Ft4 ve TSH değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum sırası						p ¹
	1. bebek			2. bebek			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ft4-1	1,53	±,38	1,52	1,49	±,34	1,51	0,402
TSH-1	5,34	±10,90	3,98	5,61	±7,57	3,63	0,350

¹Mann Whitney U Testi

Doğum sırasına göre serbest T4 değeri, ilk TSH değeri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 19. Doğum sırasına göre Ft4 ve TSH değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum sırası									p ¹
	1. bebek			2. bebek			3. bebek			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ft4-1	1,54	±,37	1,52	1,49	±,34	1,51	1,49	±,27	1,42	0,501
TSH-1	5,32	±10,67	3,94	5,56	±7,40	3,74	6,48	±4,46	4,37	0,217

¹Kruskal Wallis Testi

Gebelikte hipotiroidi varlığına göre doğum haftası, Ft4 ve TSH değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Gebelikte hipotiroidi varlığına göre doğum haftası, Ft4 ve TSH

	Gebelikte hipotiroidi						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum haftası	32,97	±2,20	33,00	33,00	±1,91	34,00	0,913
Ft4-1	1,51	±,35	1,51	1,69	±,21	1,74	0,117
TSH-1	5,44	±9,03	3,83	4,07	±2,12	4,07	0,774

¹Mann Whitney U Testi

İkiz ve üçüz gebeliğe göre maternal hipotiroidi ve hipertiroidi oranlarına bakıldığında; ikiz gebeliklerde 27 annede (%8,54) hipotiroidi, 2 annede (%0,63) hipertiroidi olduğu görülmüştür. Üçüz gebeliklerde 1 annede hipotiroidi görülmüştür olup hipertiroidi görülmemiştir.

Tablo 21. İkiz ve üçüz gebeliğe göre hipotiroidi ve hipertiroidi oranları

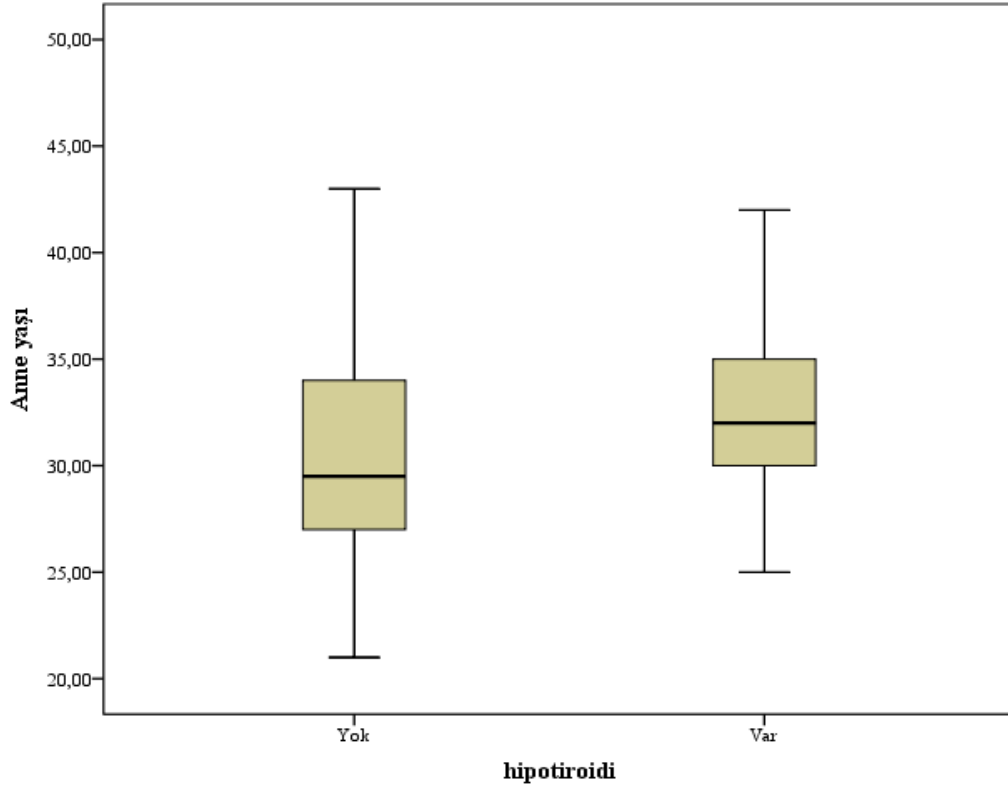
		İkiz		Üçüz	
		n	%	n	%
Hipotiroidi	Yok	289	(91,46)	14	(93,33)
	Var	27	(8,54)	1	(6,66)
Hipertiroidi	Yok	314	(99,37)	15	(100,00)
	Var	2	(0,63)	0	(0,00)

Anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy, baş çevresi, tedavi dozu, dopamin, tam enteral beslenmeye geçiş süresi maternal hipotiroidi varlığına göre karşılaştırılmıştır. Buna göre hipotiroidi olan annelerin yaşı ($32,85 \pm 4,64$) hipotiroidi olmayan annelere göre ($30,49 \pm 5,02$) daha büyüktür ($p:0,009$). Hipotiroidi olan anneden doğan bebeklerin ortalama doğum kilosu ($2057,20 \pm 468,25$) diğer bebeklere göre ($1918,06 \pm 455,07$) daha fazladır ($p:0,004$).

Tablo 22. Ölçülen değerlerin Hipotiroidi varlığına göre karşılaştırılması

	Hipotiroidi						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,49	$\pm 5,02$	29,00	32,85	$\pm 4,64$	32,00	0,009
Doğum haftası	32,93	$\pm 2,24$	33,00	33,44	$\pm 1,59$	34,00	0,197
Doğum kilosu	1918,06	$\pm 455,07$	1940,00	2057,20	$\pm 468,25$	1985,00	0,046
Boy	43,20	$\pm 3,87$	44,00	43,69	$\pm 4,09$	44,25	0,260
Baş çevresi	30,81	$\pm 2,23$	31,00	31,18	$\pm 2,13$	31,20	0,267
Tedavi dozu(mcg/kg)	6,00	$\pm 1,41$	6,00	12,50	$\pm 0,00$	12,50	0,333
Dopamin (gün)	2,65	$\pm 1,50$	2,00	1,25	$\pm 0,50$	1,00	0,052
Tam enterale geçiş (gün)	7,07	$\pm 4,15$	7,00	7,19	$\pm 4,04$	6,00	0,779

¹Mann Whitney U Testi



Şekil 10. Maternal Hipotiroidi varlığına göre anne yaşı

Çalışmaya katılan 689 bebeğin 7'sinde (% 1,01) hipotiroidi saptanmıştır. 644 ikiz bebeğin (322 ikiz doğum) 7'sinde (%1,08) hipotiroidi varken, 45 üçüz bebeğin (15 üçüz doğum) hiçbirinde hipotiroidi saptanmamıştır. Bu 7 bebeğin hepsinin kranyal USG sonuçları normaldir. SGA olan 100 bebeğin 2'si hipotiroididir (%2). LGA olan bebeklerde hipotiroidi saptanmamıştır.

Tablo 23. Hipotiroidi olan 7 bebeğin bilgileri

	1. bebek	2. bebek	3. bebek	4. bebek	5. bebek	6. bebek	7. bebek
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek
Boy	43,00	38,00	38,00	47,00	29,00	48,00	37,00
Baş Çevresi	32,00	31,00	31,00	35,00	23,80	33,50	30,10
Doğum	İkiz	İkiz	İkiz	İkiz	İkiz	İkiz	İkiz
Gebelik Sırası	1	2	2	2	1	2	1
Doğum Haftası	33,00	31,00	31,00	33,00	31,00	37,00	33,00
Doğum Şekli	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S
Doğum Kilosu	2040,00	1840,00	1600,00	2580,00	580,00	2900,00	1240,00
IVF	İnseminasyon	IVF	IVF	Spontan	IVF	IVF	IVF
Annede Tiroid problemi	Yok	Hipotiroidi	Hipotiroidi	Hipotiroidi	Yok	Yok	Yok
Kranyal USG	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
SGA	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var
LGA	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Ft4-1	,11	1,24	1,26	1,22	,73	1,59	1,13
Ft4-2	1,38	,98	,92	.	1,15	.	1,10
Ft4-3	.	1,47	,77	.	1,36	.	1,12
TSH-1	100,00	48,39	63,85	49,13	26,40	177,00	22,80
TSH-2	10,70	74,71	99,20	.	1,18	.	2,18
TSH-3	.	13,74	136,50	.	4,10	.	6,81

SGA ve LGA varlığına, kranyal USG ve IVF varlığına göre anne yaşı incelendiğinde; yardımcı üreme tekniği uygulanan annelerin yaş ortalamasının (31,10±4,86) spontan gebelik olan annelere göre (30,06±5,27) daha büyük olduğu görülmüştür.

Tablo 24. SGA ve LGA varlığı ile anne yaşının karşılaştırılması

		Anne yaşı			p ¹
		Ort.	s.s.	Medyan	
SGA	Yok	30,55	±4,96	30,00	0,081
	Var	31,89	±5,58	32,00	
LGA	Yok	30,68	±5,02	30,00	0,774
	Var	31,86	±6,59	35,00	
Ek Bulgu	Yok	30,80	±5,11	30,00	0,699
	Var	30,13	±4,16	29,00	
Kranyal USG	Yok	29,96	±5,06	29,00	0,130
	Var	30,85	±5,03	30,00	
IVF	IVF	31,10	±4,86	30,00	0,033
	Spontan	30,06	±5,27	29,00	

¹Mann Whitney U Testi

SGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları karşılaştırıldığında; SGA olan bebeklerin spontan gebelikten doğma oranının (%52) SGA olmayan bebeklere göre (%39,80) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 25. SGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları

		AGA & LGA		SGA		p ¹
		n	%	n	%	
Ek Bulgu	Yok	561	(97,06)	92	(94,85)	0,256
	Var	17	(2,94)	5	(5,15)	
Yardımcı üreme t.	IVF	354	(60,20)	48	(48,00)	0,022
	Spontan	234	(39,80)	52	(52,00)	
Kranyal USG	Yok	69	(11,73)	12	(12,00)	0,939
	Var	519	(88,27)	88	(88,00)	

¹Ki-Kare Testi

LGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları incelendiğinde; LGA olan bebeklerin spontan gebelikten doğma oranının (%69,23) LGA olmayan bebeklere göre (%41,04) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 26. LGA varlığına göre ek bulgu, IVF ve kranyal USG oranları

		SGA & AGA		LGA		p ¹
		N	%	n	%	
Ek Bulgu	Yok	640	(96,68)	13	(100,00)	0,504
	Var	22	(3,32)	0	(,00)	
IVF	IVF	398	(58,96)	4	(30,77)	0,041
	Spontan	277	(41,04)	9	(69,23)	
Kranyal USG	Yok	80	(11,85)	1	(7,69)	0,645
	Var	595	(88,15)	12	(92,31)	

¹Ki-Kare Testi

Kranyal USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu incelendiğinde; kranyal USG sonucu normal olan hastaların doğum haftası ve doğum kilosu ortalamaları diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 27. Kranyal USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu

	Normal			Diğerleri			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,75	±5,09	30,00	32,27	±3,92	32,00	0,064
Doğum haftası	32,86	±2,14	33,00	31,24	±2,98	32,00	0,003
Doğum kilosu	1906,18	±452,41	1910,00	1607,76	±536,80	1700,00	0,002

¹Mann Whitney U Testi

Kranyal USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları incelendiğinde; aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 28. Kranyal USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları

		Normal		Diğerleri		p ¹
		n	%	n	%	
IVF	IVF	340	(59,54)	21	(56,76)	0,738
	Spontan	231	(40,46)	16	(43,24)	
Doğum sırası	1. bebek	279	(48,86)	21	(56,76)	0,471
	2. bebek	279	(48,86)	16	(43,24)	
	3. bebek	13	(2,28)	0	(,00)	
SGA	Yok	486	(85,26)	33	(89,19)	0,511
	Var	84	(14,74)	4	(10,81)	
LGA	Yok	560	(98,25)	35	(94,59)	0,122
	Var	10	(1,75)	2	(5,41)	

¹Ki-Kare Testi

Batın USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 29. Batın USG sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu

	Normal			Diğerleri			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,96	±4,14	30,00	31,89	±5,78	31,00	0,772
Doğum haftası	32,90	±2,21	33,00	32,74	±2,23	33,00	0,613
Doğum kilosu	1866,41	±471,03	1895,00	1926,70	±496,43	1990,00	0,246

¹Mann Whitney U Testi

Batın USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları incelendiğinde; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 30. Batın USG sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları

		Normal		Diğerleri		p ¹
		N	%	n	%	
IVF	IVF	132	(56,41)	26	(52,00)	0,569
	Spontan	102	(43,59)	24	(48,00)	
Doğum sırası	1. bebek	108	(46,15)	28	(56,00)	0,429
	2. bebek	122	(52,14)	21	(42,00)	
	3. bebek	4	(1,71)	1	(2,00)	
SGA	Yok	189	(80,77)	43	(86,00)	0,385
	Var	45	(19,23)	7	(14,00)	
LGA	Yok	230	(98,29)	48	(96,00)	0,307
	Var	4	(1,71)	2	(4,00)	

¹Ki-Kare Testi

EKO sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 31. EKO sonucuna göre anne yaşı, doğum haftası ve kilosu

	Normal			Diğerleri			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,74	±5,29	30,00	29,59	±3,50	29,00	0,256
Doğum haftası	31,72	±2,25	32,00	31,33	±2,80	32,00	0,380
Doğum kilosu	1730,94	±447,15	1725,00	1646,83	±529,92	1640,00	0,398

¹Mann Whitney U Testi

EKO sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları incelendiğinde; anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 32. EKO sonucuna göre IVF, doğum sırası, SGA ve LGA oranları

		Normal		Diğerleri		p ¹
		N	%	n	%	
IVF	IVF	105	(59,66)	34	(56,67)	0,684
	Spontan	71	(40,34)	26	(43,33)	
Doğum sırası	1. bebek	81	(46,02)	30	(50,00)	0,833
	2. bebek	90	(51,14)	28	(46,67)	
	3. bebek	5	(2,84)	2	(3,33)	
SGA	Yok	157	(89,20)	53	(88,33)	0,852
	Var	19	(10,80)	7	(11,67)	
LGA	Yok	170	(96,59)	58	(96,67)	0,978
	Var	6	(3,41)	2	(3,33)	

¹Ki-Kare Testi

Doğum kilosuna göre anne yaşı ve doğum haftası karşılaştırıldığında; doğum kilosu 2500 gr üzerinde olan bebeklerin ortalama doğum haftasının diğer ağırlıktaki bebeklere göre daha büyük olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 33. Doğum kilosuna göre anne yaşı ve doğum haftası

	Doğum kilosu											p ¹	
	1000 gr altı			1000-1500 gr arası			1500-2500 gr arası			2500 gr üzeri			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.		Medyan
Anne yaşı	30,86	±3,96	30,50	29,69	±4,49	29,00	30,81	±5,16	30,00	31,90	±5,32	32,00	0,456
Doğum haftası	27,81	±2,23	27,00	30,30	±2,20	31,00	33,29	±1,57	33,00	35,10	±1,07	35,00	<0,001

¹Kruskal Wallis Testi

Doğum kilosuna göre IVF, doğum sırası, SGA, LGA, EKO oranları incelenmiştir. 1000 gr altında doğan bebeklerde SGA oranı diğerlerine göre daha yüksektir. 2500 gr üzerinde doğan bebeklerde LGA oranı diğerlerine göre daha fazladır. 2500 gr üzerinde doğan bebeklerin kranyal USG sonucunun normal olma oranı diğerlerine göre daha yüksektir.

Tablo 34. Doğum kilosuna göre IVF, doğum sırası, SGA, LGA, EKO

		Doğum kilosu								p ¹
		1000 gr altı		1000-1500 gr arası		1500-2500 gr arası		2500 gr üzeri		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
IVF	IVF	12	(57,14)	40	(50,63)	308	(59,23)	42	(61,76)	0,486
	Spontan	9	(42,86)	39	(49,37)	212	(40,77)	26	(38,24)	
Doğum sırası	1. bebek	7	(33,33)	33	(41,77)	260	(50,00)	37	(54,41)	0,055
	2. bebek	13	(61,90)	41	(51,90)	251	(48,27)	31	(45,59)	
	3. bebek	1	(4,76)	5	(6,33)	9	(1,73)	0	(,00)	
SGA	Yok	15	(71,43)	56	(70,89)	449	(86,35)	68	(100,00)	<0,001
	Var	6	(28,57)	23	(29,11)	71	(13,65)	0	(,00)	
LGA	Yok	21	(100,00)	77	(97,47)	515	(99,04)	62	(91,18)	<0,001
	Var	0	(,00)	2	(2,53)	5	(,96)	6	(8,82)	
EKO	Normal	10	(55,56)	38	(74,51)	120	(76,43)	8	(80,00)	0,275
	Diğer	8	(44,44)	13	(25,49)	37	(23,57)	2	(20,00)	
Batın USG	Normal	10	(83,33)	32	(80,00)	171	(82,21)	21	(87,50)	0,896
	Diğerleri	2	(16,67)	8	(20,00)	37	(17,79)	3	(12,50)	
Kranyal USG	Normal	16	(76,19)	69	(87,34)	432	(95,36)	53	(98,15)	<0,001
	Diğerleri	5	(23,81)	10	(12,66)	21	(4,64)	1	(1,85)	

¹Ki-Kare Testi

Doğum sırasına göre baş çevresi, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri incelendiğinde; ortalama baş çevresi ve doğum kilosunun ilk doğan bebeklerde ikinci ve üçüncü doğan bebeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 35. Doğum sırasına göre baş çevresi, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri

	Doğum sırası									p ¹
	1. bebek			2. bebek			3. bebek			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
BÇ	30,87	±2,15	31,00	30,86	±2,30	31,00	28,99	±1,73	29,20	0,005
Doğum kilosu	1961,65	±450,68	1960,00	1909,73	±466,01	1920,00	1579,73	±313,88	1560,00	0,002
Boy	43,44	±3,66	44,00	43,07	±4,12	44,00	41,13	±3,33	41,50	0,055
Ft4-1	1,53	±,37	1,52	1,49	±,34	1,51	1,49	±,27	1,42	0,502
Ft4-2	1,31	±,28	1,31	1,31	±,29	1,28	1,32	±,25	1,24	0,906
Ft4-3	1,26	±,29	1,29	1,23	±,27	1,24	1,30	±,05	1,30	0,589

¹Kruskal Wallis Testi

Doğum sırası, haftası ve kilosuna göre tam enteral beslenmeye geçiş süresi incelenmiştir. Buna göre ilk doğan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresi ikinci doğan bebeklere göre daha uzundur. 30 haftanın altında doğan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresi diğer bebeklere göre daha fazladır. 1000 gr altın doğan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresi diğer bebeklere göre daha fazladır.

Tablo 36. Doğum sırası, haftası ve kilosuna göre tam enteral besl. geçiş süresi

		Enteral beslenme(gün)			p ¹
		Ort	s.s.	Medyan	
Doğum sırası	1. bebek	7,09	±4,24	7,00	0,004
	2. bebek	6,93	±4,10	7,00	
	3. bebek	9,87	±3,72	9,00	
Doğum haftası	30 haftanın altı	13,30	±7,74	11,00	<0,001
	30-33 hafta arası	7,72	±3,59	7,00	
	34-37 hafta arası	5,42	±2,65	5,00	
Doğum kilosu	1000 gr altı	14,17	±8,43	12,50	<0,001
	1000-1500 gr arası	11,13	±6,54	10,00	
	1500-2500 gr arası	6,47	±2,89	7,00	
	2500 gr üzeri	5,09	±2,51	5,00	

¹Kruskal Wallis Testi

Ek ilaç kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri incelenmiştir. Buna göre ek ilaç kullanımı olan hastalarda ortalama doğum haftası, doğum kilosu boy ve ilk Ft4 değerleri ek ilaç kullanımı olmayanlara göre daha düşüktür.

Tablo 37. Ek ilaç kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri

	Ek ilaç						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	32,62	±5,78	32,00	30,63	±5,01	30,00	0,244
Doğum haftası	34,83	±1,00	35,00	32,62	±2,18	33,00	<0,001
Doğum kilosu	2272,52	±313,90	2250,00	1864,51	±453,35	1890,00	<0,001
Boy	46,18	±2,40	46,00	42,62	±3,87	43,00	<0,001
Ft4-1	1,61	±,29	1,59	1,49	±,36	1,51	0,007
Ft4-2	1,19	±,22	1,23	1,31	±,28	1,29	0,232
Ft4-3	1,37	±,25	1,30	1,24	±,27	1,27	0,453

¹Mann Whitney U Testi

Ek ilaç kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranlarına bakıldığında; ek ilaç kullananlarda IVF oranının ek ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 38. Ek ilaç kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranları

		Ek ilaç				p ¹
		Yok		Var		
		N	%	n	%	
Doğum sırası	1. bebek	57	(53,27)	280	(48,11)	0,185
	2. bebek	50	(46,73)	287	(49,31)	
	3. bebek	0	(,00)	15	(2,58)	
IVF	IVF	52	(48,60)	350	(60,14)	0,026
	Spontan	55	(51,40)	232	(39,86)	

¹Ki-Kare Testi

Surfaktan kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri incelenmiştir. Surfaktan kullanımı olanların doğum haftası, doğum kilosu, boy ve ilk Ft4 değerleri, diğerlerine göre daha düşüktür.

Tablo 39. Surfaktan kullanımına göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, boy ve Ft4 değerleri

	Surfaktan						p ¹
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,81	±5,05	30,00	30,26	±4,99	29,00	0,491
Doğum haftası	33,46	±1,82	34,00	31,43	±2,51	32,00	<0,001
Doğum kilosu	1995,73	±418,31	2000,00	1721,50	±513,69	1750,00	<0,001
Boy	43,71	±3,68	44,00	41,71	±4,17	42,00	<0,001
Ft4-1	1,55	±,33	1,54	1,40	±,39	1,41	<0,001
Ft4-2	1,35	±,26	1,36	1,23	±,31	1,22	0,004
Ft4-3	1,29	±,27	1,30	1,19	±,26	1,26	0,218

¹Mann Whitney U Testi

Surfaktan kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranları incelendiğinde; surfaktan kullanımı olanlarda IVF oranının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 40. Surfaktan kullanımına göre doğum sırası ve IVF oranları

		Surfaktan				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Doğum sırası	1. bebek	256	(49,33)	81	(47,65)	0,185
	2. bebek	257	(49,52)	80	(47,06)	
	3. bebek	6	(1,16)	9	(5,29)	
IVF	IVF	297	(57,23)	105	(61,76)	0,026
	Spontan	222	(42,77)	65	(38,24)	

¹Ki-Kare Testi

Dopamin kullanımına göre SGA, LGA, annede tiroid problemi ve diğer hastalık olma oranları incelenmiştir. Dopamin kullanımının olduğu hastalarda LGA oranı diğerlerine göre daha yüksektir.

Tablo 41. Dopamin kullanımına göre SGA, LGA, annede tiroid problemi ve diğer hastalık olma oranları

	Dopamin				p ¹
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
SGA	Yok	553 (85,08)	35 (92,11)	0,232	
	Var	97 (14,92)	3 (7,89)		
LGA	Yok	640 (98,46)	35 (92,11)	0,005	
	Var	10 (1,54)	3 (7,89)		
Annede tiroid problemi	Yok	574 (89,83)	34 (89,47)	0,944	
	Var	65 (10,17)	4 (10,53)		
Annede diğer hastalık	Yok	424 (66,56)	26 (68,42)	0,813	
	Var	213 (33,44)	12 (31,58)		

¹Ki-Kare Testi

Tiroid hormon tedavisi alan yedi hastanın bilgileri aşağıda verilmiştir.

Tablo 42. Tiroid hormon tedavisi alan 7 hastanın bilgileri

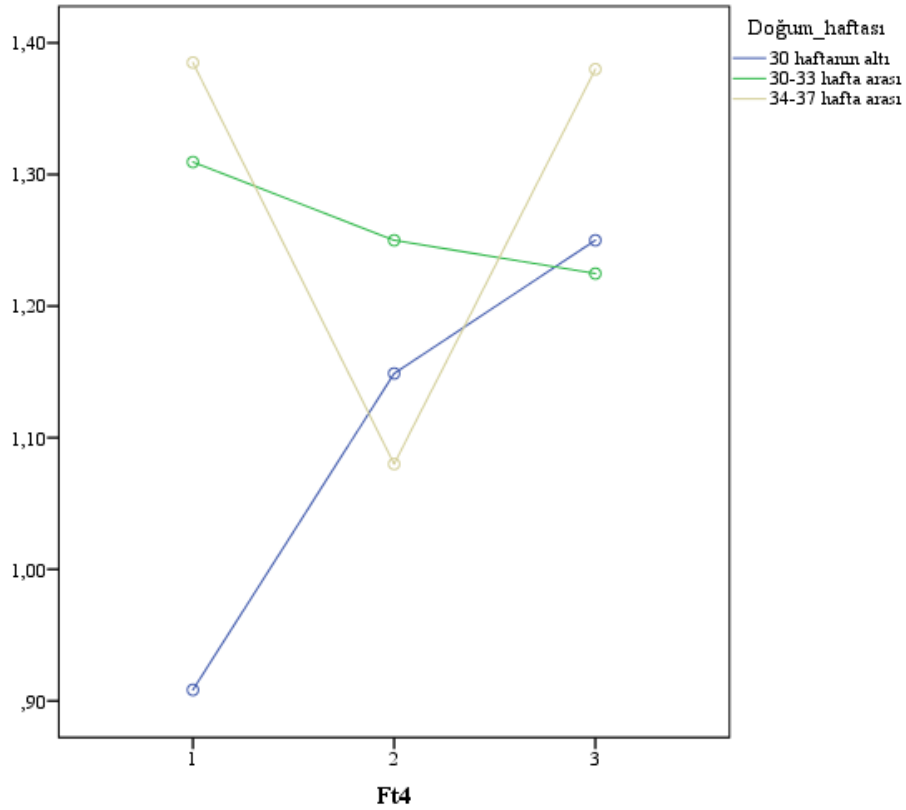
		n	%
Annede tiroid problemi	Yok	4	(57,14)
	Var	3	(42,86)
Annede diğer hastalık	Yok	1	(14,29)
	Var	6	(85,71)
EKO	Normal	3	(42,85)
Batın USG	Normal	2	(28,57)
Kranyal USG	Normal	6	(85,71)

Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre Ft4 değerleri incelenmiştir. Buna göre doğum haftası 30 haftanın altında olanlarda Ft4 değeri artış gösterirken, doğum haftası 30-33 arası olanlarda azalma göstermiştir.

Tablo 43. Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre Ft4 değerleri

		Ft4-1			Ft4-2			Ft4-3			p ¹
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Annede tiroid Problemi	Yok	1,51	±,35	1,51	1,31	±,29	1,29	1,25	±,27	1,29	0,271
	Var	1,54	±,36	1,51	1,30	±,25	1,26	1,18	±,30	1,16	
Annede diğer Hastalık	Yok	1,51	±,34	1,52	1,34	±,28	1,35	1,24	±,25	1,28	0,095
	Var	1,52	±,37	1,51	1,22	±,29	1,23	1,23	±,34	1,27	
Doğum Sırası	1. bebek	1,53	±,37	1,52	1,31	±,28	1,31	1,26	±,29	1,29	0,962
	2. bebek	1,49	±,34	1,51	1,31	±,29	1,28	1,23	±,27	1,24	
	3. bebek	1,49	±,27	1,42	1,32	±,25	1,24	1,30	±,05	1,30	
Doğum Haftası	30 haftanın altı	1,00	±,34	1,07	1,16	±,31	1,12	1,25	±,29	1,36	<0,001
	30-33 hafta arası	1,48	±,33	1,48	1,35	±,28	1,31	1,22	±,26	1,26	
	34-37 hafta arası	1,63	±,29	1,60	1,32	±,22	1,33	1,38	±,18	1,31	

¹Tekrarlayan ölçümler



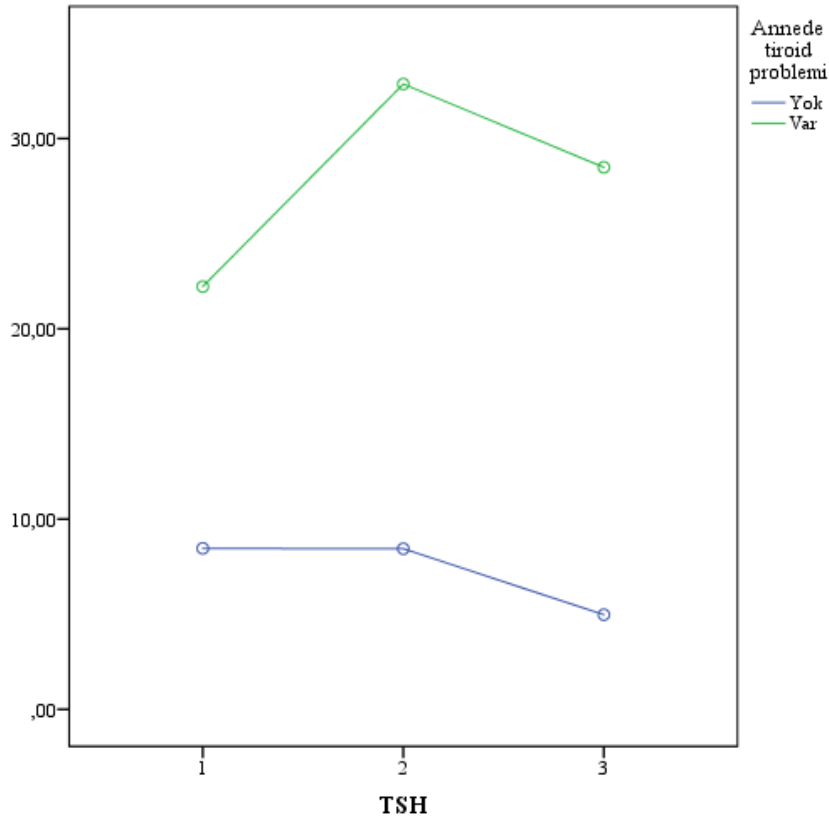
Şekil 11. Doğum haftasına göre Ft4 değerleri

Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre TSH değerleri incelendiğinde; annede tiroid problemi olan hastalarda TSH değeri artış gösterirken, annede tiroid problemi olmayanlarda TSH değeri önce artıp sonra azalma göstermiştir.

Tablo 44. Annede tiroid problemi, annede diğer hastalık, doğum sırası ve doğum haftasına göre TSH değerleri

		TSH-1			TSH-2			TSH-3			p ¹
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Annede tiroid Problemi	Yok	5,23	±8,77	3,69	5,91	±5,78	4,55	4,97	±3,01	4,93	<0,001
	Var	7,15	±10,62	4,45	16,67	±27,72	4,45	28,49	±48,56	5,30	
Annede diğer Hastalık	Yok	5,23	±5,71	3,99	6,47	±6,41	5,16	5,42	±4,87	4,80	0,923
	Var	5,85	±13,33	3,35	8,53	±17,32	3,81	13,51	±31,85	5,30	
Doğum Sırası	1. bebek	5,27	±10,44	3,88	6,69	±9,84	4,23	6,10	±5,54	5,34	0,773
	2. bebek	5,53	±7,25	3,77	7,38	±11,72	4,97	8,49	±22,15	4,56	
	3. bebek	6,48	±4,46	4,37	7,16	±3,90	8,00	9,27	±4,43	9,27	
Doğum Haftası	30 haftanın altı	5,65	±3,82	5,33	6,72	±6,97	3,41	5,11	±3,71	4,93	0,226
	30-33 hafta arası	5,92	±8,06	4,00	7,16	±12,01	4,74	8,70	±21,76	4,72	
	34-37 hafta arası	4,85	±10,26	3,52	7,10	±9,63	4,73	11,34	±12,75	5,94	

¹Tekrarlayan ölçümler



Şekil 12. Annede tiroid problemi varlığına göre TSH değerleri

Ek bulgu varlığına göre IVF, doğum sırası, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları incelendiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 45. Ek bulgu varlığına göre IVF, doğum sırası, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları

		Ek Bulgu				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
IVF	IVF	387	(59,26)	10	(45,45)	0,195
	Spontan	266	(40,74)	12	(54,55)	
Doğum sırası	1. bebek	320	(49,00)	10	(45,45)	0,736
	2. bebek	319	(48,85)	11	(50,00)	
	3. bebek	14	(2,14)	1	(4,55)	
EKO	Normal	163	(75,46)	8	(88,89)	0,355
	Diğer	53	(24,54)	1	(11,11)	
Batın USG	Normal	222	(83,46)	10	(71,43)	0,244
	Diğerleri	44	(16,54)	4	(28,57)	
Kranyal USG	Normal	536	(93,54)	21	(100,00)	0,229
	Diğerleri	37	(6,46)	0	(,00)	

¹Ki-Kare Testi

Annede diyabet varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 46. Annede diyabet varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları

		Diyabet				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
SGA	Yok	254	(87,29)	41	(89,13)	0,725
	Var	37	(12,71)	5	(10,87)	
LGA	Yok	284	(97,59)	45	(97,83)	0,924
	Var	7	(2,41)	1	(2,17)	
EKO	Normal	70	(71,43)	11	(84,62)	0,314
	Diğer	28	(28,57)	2	(15,38)	
Batın USG	Normal	85	(77,98)	23	(85,19)	0,407
	Diğerleri	24	(22,02)	4	(14,81)	
KranyalUSG	Normal	241	(93,05)	38	(92,68)	0,932
	Diğerleri	18	(6,95)	3	(7,32)	

¹Ki-Kare Testi

Annede HT varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları incelendiğinde; anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 47. Annede HT varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları

		HT				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
SGA	Yok	263	(88,26)	32	(82,05)	0,270
	Var	35	(11,74)	7	(17,95)	
LGA	Yok	291	(97,65)	38	(97,44)	0,934
	Var	7	(2,35)	1	(2,56)	
EKO	Normal	68	(73,12)	13	(72,22)	0,938
	Diğer	25	(26,88)	5	(27,78)	
Batın USG	Normal	95	(78,51)	13	(86,67)	0,461
	Diğerleri	26	(21,49)	2	(13,33)	
KranyalUSG	Normal	246	(93,18)	33	(91,67)	0,738
	Diğerleri	18	(6,82)	3	(8,33)	

¹Ki-Kare Testi

Annede gebelik kolestazi varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları incelendiğinde anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 48. Annede gebelik kolestazi varlığına göre SGA, LGA, EKO, batın USG, kranyal USG oranları

		Gebelik kolestazi				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
SGA	Yok	280	(87,77)	15	(83,33)	0,579
	Var	39	(12,23)	3	(16,67)	
LGA	Yok	311	(97,49)	18	(100,00)	0,497
	Var	8	(2,51)	0	(,00)	
EKO	Normal	81	(73,64)	0	(,00)	0,099
	Diğer	29	(26,36)	1	(100,00)	
Batın USG	Normal	99	(79,84)	9	(75,00)	0,692
	Diğerleri	25	(20,16)	3	(25,00)	
KranyalUSG	Normal	263	(92,93)	16	(94,12)	0,852
	Diğerleri	20	(7,07)	1	(5,88)	

¹Ki-Kare Testi

Annesinde tiroid hastalığı olma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları incelenmiştir. Annede tiroid problemi olanlarda IVF oranı diğerlerine göre daha yüksektir. Benzer şekilde annede tiroid problemi olanlarda EKO sonucunun normal olma oranı diğerlerine göre daha yüksektir.

Tablo 49. Annesinde tiroid hastalığı olma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları

		Annede tiroid problemi				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
IVF	IVF	351	(57,73)	49	(71,01)	0,033
	Spontan	257	(42,27)	20	(28,99)	
Doğum haftası	30 haftanın altı	46	(7,57)	2	(2,90)	0,324
	30-33 hafta arası	293	(48,19)	33	(47,83)	
	34-37 hafta arası	269	(44,24)	34	(49,28)	
Doğum kilosu	1000 gr altı	19	(3,13)	1	(1,45)	0,154
	1000-1500 gr arası	70	(11,53)	7	(10,14)	
	1500-2500 gr arası	463	(76,28)	49	(71,01)	
	2500 gr üzeri	55	(9,06)	12	(17,39)	
EKO	Normal	151	(72,95)	23	(92,00)	0,038
	Diğer	56	(27,05)	2	(8,00)	
Batın USG	Normal	206	(82,73)	27	(81,82)	0,897
	Diğerleri	43	(17,27)	6	(18,18)	
Kranyal USG	Normal	506	(94,40)	58	(89,23)	0,101
	Diğerleri	30	(5,60)	7	(10,77)	

¹Ki-Kare Testi

Annenin tiroid tedavisi alma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları incelenmiştir. Annede tiroid tedavisi olanlarda IVF oranı diğerlerine göre daha yüksektir. Annede tiroid tedavisi olanların doğum haftası 34 haftadan sonra olma oranı diğerlerine göre daha fazladır.

Tablo 50. Annenin tiroid tedavisi alma durumuna göre IVF, doğum haftası, doğum kilosu, EKO, batın USG ve kranyal USG oranları

		Annede tiroid tedavisi				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
IVF	IVF	361	(57,30)	41	(71,93)	0,032
	Spontan	269	(42,70)	16	(28,07)	
Doğum haftası	30 haftanın altı	50	(7,94)	0	(,00)	0,037
	30-33 hafta arası	305	(48,41)	25	(43,86)	
	34-37 hafta arası	275	(43,65)	32	(56,14)	
Doğum kilosu	1000 gr altı	20	(3,18)	1	(1,75)	0,071
	1000-1500 gr arası	74	(11,76)	4	(7,02)	
	1500-2500 gr arası	478	(75,99)	41	(71,93)	
	2500 gr üzeri	57	(9,06)	11	(19,30)	
EKO	Normal	160	(73,06)	16	(94,12)	0,055
	Diğer	59	(26,94)	1	(5,88)	
Batın USG	Normal	209	(82,61)	25	(80,65)	0,786
	Diğerleri	44	(17,39)	6	(19,35)	
Kranyal USG	Normal	521	(94,21)	48	(90,57)	0,289
	Diğerleri	32	(5,79)	5	(9,43)	

¹Ki-Kare Testi

Mortaliteye göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu ve boy değerleri incelendiğinde; ex olan bebeklerin ortalama doğum haftası, doğum kilosu ve boyunun sağ bebeklere göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 51. Mortaliteye göre anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu ve boy değerleri

	Mortalite						p ¹
	Sağ			Ex			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Anne yaşı	30,69	±5,07	30,00	30,89	±3,95	30,00	0,774
Doğum haftası	33,04	±2,09	33,00	27,33	±2,55	26,00	<0,001
Doğum kilosu	1940,66	±444,42	1950,00	970,22	±549,37	760,00	<0,001
Boy	43,28	±3,84	44,00	36,17	±4,12	36,00	0,001

¹Mann Whitney U Testi

Mortaliteye göre IVF, diyabet, HT, EKO, batın USG, kranyal USG oranları incelendiğinde; ex olanların kranyal USG sonucunun normal olma oranının diğerlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 52. Mortaliteye göre IVF, diyabet, HT, EKO, batın USG, kranyal USG oranları

		Mortalite				p ¹
		Sağ		Ex		
		n	%	n	%	
IVF	IVF	399	(58,68)	3	(33,33)	0,125
	Spontan	281	(41,32)	6	(66,67)	
Diyabet	Yok	589	(86,62)	8	(88,89)	0,842
	Var	91	(13,38)	1	(11,11)	
HT	Yok	601	(88,38)	9	(100,00)	0,277
	Var	79	(11,62)	0	(,00)	
EKO	Normal	171	(75,33)	5	(55,56)	0,181
	Diğer	56	(24,67)	4	(44,44)	
Batın USG	Normal	231	(82,50)	3	(75,00)	0,696
	Diğerleri	49	(17,50)	1	(25,00)	
Kranyal USG	Normal	566	(94,49)	5	(55,56)	<0,001
	Diğerleri	33	(5,51)	4	(44,44)	

¹Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılan bebeklerin 100'ü (%14,53) SGA, 13'ü (%1,89) LGA ve 576'i (%83,59) AGA'dır.

Tablo 53. Bebeklerin SGA, LGA ve AGA oranları

	n	%
SGA	100	(14,53)
LGA	13	(1,89)
AGA	576	(83,59)

SGA, LGA ve AGA durumuna göre TSH değerleri karşılaştırıldığında; SGA ve LGA olan bebeklerin TSH değeri AGA olan bebeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001).

Tablo 54. SGA, LGA ve AGA durumuna göre TSH değerleri

	SGA			LGA			AGA			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
TSH-1	6,17	±4,81	4,76	6,09	±4,42	6,63	5,29	±9,52	3,63	<0,001

¹Kruskal wallis

Annesi tiroid tedavisi alan 57 bebeğin 9'u (%15,79) SGA, 2'si (%3,51) LGA ve 46'sı (%80,70) AGA'dır. 3 bebek de (%5,26) hipotiroididir.

Tablo 55. Annesi tiroid tedavisi alan bebeklerin SGA, LGA, AGA ve hipotiroidi oranları

	N	%
SGA	9	(15,79)
LGA	2	(3,51)
AGA	46	(80,70)
Hipotiroidi	3	(5,26)



7. TARTIŞMA

Bu çalışmada çoğul gebelikten doğan yenidoğanlarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, bunlara etki eden faktörlerin araştırılması ve bulgularımızın güncel literatür bilgileri doğrultusunda tartışılması amaçlanmıştır.

Tiroid hormonu normal büyüme ve beyin gelişimi için oldukça önemlidir ve dünya genelinde infantlarda önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenidir. Bu nedenle konjenital hipotiroidi erken tanı konması ve zaman geçmeden tedavisi başlanması gereken bir durum olup, üzerinde durulması gerekir (67). Bu bağlamda, dünya genelinde çeşitli tarama programları geliştirilmiştir ve son yıllarda tarama programları sonuçlarına göre konjenital hipotiroidi insidansında artış saptanmıştır. Çalışmalara ve popülasyonlara göre değişiklik göstermekle birlikte konjenital hipotiroidi oranları 1:1400 ile 1:2800 oranında bildirilmiştir (67, 68). Diğer yandan, çoklu gebeliklerin tiroid bozuklukları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle bizim de çalışmamıza çoklu gebelikten doğan 349'ü erkek ve 340'si kız olmak üzere toplam 689 bebek dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerde C/S oranı %99,41 olup, doğumlardan 322'si ikiz (%95,55) 15'i üçüzdür (%4,45). Bu gebeliklerde yardımcı üreme tekniği kullanma oranı %57,86'dir. Çalışmamızda C/S oranının yüksek olması çoklu gebeliklerde C/S endikasyonu olması ile açıklanabilir. Ayrıca normalde ortalama her sekiz gebelikten birinde çoklu gebelik beklenirken, yardımcı üreme tekniklerinde bu oran daha da artmıştır (69, 70). Çalışmamızda yardımcı üreme tekniklerinin kullanım oranının yüksek olması bu durum ile açıklanabilir.

Çoklu gebelikler artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Multipl gebelikler preeklampsi, gestasyonel diyabet, aşırı kilo artışı, anemi, bel/sırt ağrısı, doğum sonrası pelvik laksite ve en önemlisi prematüre doğum için risk faktörüdür. Genel olarak çoklu gebelikler tekli gebeliklere göre daha düşük doğum ağırlığı ve serebral palsi için riskli bulunmuştur (71). Örneğin üçüz gebeliklerde serebral palsi riski tekli gebeliklere göre yaklaşık 16,6 kat artmıştır. Yine ikiz gebeliklerde serebral palsi riski 1000 canlı doğumda 7,4 ve üçüz gebeliklerde 26,7 bulunurken, tekli gebelikte 1,6 bulunmuştur (72). Retrospektif olarak 2005 ve 2015 yılları arasındaki verilerin değerlendirildiği bir çalışmada tekli veya ikiz gebeliklerin değerlendirilmiş ve 142.277 olgu dahil edilmiştir. Bunların

%2,8'inde maternal hipotiroidi saptanmıştır. Maternal hipotiroidi olan annelerin yaşı olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yine gestasyonel diyabet maternal hipotiroidi olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (%7,3 vs. %3,3). Benzer şekilde hipertansiyon oranı da daha yüksek bulunmuştur (%3,7 vs. %2,3). İkiz gebelik oranı maternal hipotiroidi olanlarda daha yüksek bulunmuştur (%7,8 vs. %5,2). Ayrıca bu çalışmada maternal hipotiroidinin olumsuz obstetrik sonuçlarının olduğu vurgulanmıştır (73). Bizim çalışmamıza ikiz veya üçüz gebelikler dahil edilmiştir. Tekli gebelik grubu olmadığı için primer karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak çalışmamıza katılan bebeklerin annelerinde diyabet oranı %13,65, HT oranı %11,57, insülin kullanım oranı %13,75'tir. Literatüre göre maternal komorbiditelerin daha yüksek bulunması dahil edilen hastaların özelliklerinden kaynaklanmış olabilir. Örneğin bizim çalışmamıza üçüz gebelikler de dahil edilmiştir. Kısacası çoklu gebeliklerde maternal komorbidite ve komplikasyonların önemini bir kez daha vurgulamak gerekir.

Çoklu gebeliklerde tiroid fonksiyon bozukluklarına ilişkin ilk data bildiğimiz kadarıyla 1910'lu yıllarda yayımlanmıştır. Manson (74) ve Herman (75) birer olgu sunumlarında ikiz erkek bebeklerinin birer tanesinde hipotiroidi bildirmiştir. Ancak bu iki olgu sunumunda da tek ya da çift yumurta ikizi olduğuna dair bilgi verilmemiştir. Daha sonra Faxen (76) tek yumurta ikizlerinin birinde hipotiroidi bildirmiştir. İkizlerin sadece birisinde olması nedeniyle genetik nedenler dışında başka bir nedenin altta yattığı vurgulanmıştır. Sonraki yıllarda ise bu konudaki araştırmaların sayısı artış göstermiştir.

Otuz dokuz ikiz ve dört üçüz bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada, erken dönemde olguların %14,3'ünde hipotiroidi saptanırken, uzun dönem takiplerde tiroid yönünden tekrar değerlendirme yapılmıştır. Birinci yıl sonunda dört yeni olguda daha hipotiroidi saptanmıştır. Sonuç olarak yazarlar, ilk taramada sonuçlar normal çıksa bile uzun dönemde yeni taramaların gerekli olabileceği sonucuna varmışlardır (77). Benzer şekilde bir olgu sunumunda postpartum 2. günde tarama sonucu normal çıkan bir ikiz bebekte sekiz aylıkken hipotiroidi tanısı konmuştur; ancak tekrarlayan taramalar için maliyet-etkinlik açısından araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır. (78). İtalya'da yürütülen sürveyans çalışmasında ise ikizlerde konjenital hipotiroidinin genel popülasyona kıyasla 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (79). Bizim popülasyonumuzda tekli gebelikler olmadığı için tekli

gebeliklere kıyasla karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte hastalarımızın 7'sinde (%1,01) hipotiroidi saptanmıştır. Saptanan 7 hipotiroidi vakası da ikizlerde görülmüştür. Diğer yandan 15 üçüz doğumdan doğan 45 bebeğin hiçbirinde hipotiroidi gözlenmemiştir.

Yenidoğan döneminde saptanan tiroid bozuklukları prenatal ya da postnatal bir dizi nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Fetal tiroid bezi gelişimi ile bağlantılı genetik bozukluklar, annenin gebelik öncesi veya gebelikte ortaya çıkan tiroid hastalıkları, annenin kullandığı ilaçlar, iyot eksikliği veya yüklenmesi fetal tiroid bezine etkilidir. Aynı şekilde doğum sırasında ve sonrasında iyotlu antiseptiklere maruz kalma, gestasyonel yaş, yenidoğanda kullanılan ilaçlar, yenidoğan dönemi hastalıkları da bebeğin tiroid fonksiyonlarını etkiler. En sık karşılaşılan ve eğer tedavi edilmezse zeka gelişimini etkileyen hipotiroidinin yanında, yenidoğan döneminde hipertiroidi, guatr gibi tiroid hastalıkları da görülebilir (80). Konjenital hipotiroidinin fizyopatolojisine baktığımızda temel olarak iki mekanizma vardır. Birincisi tiroid disgenezisidir, yani tiroid organogenez defektidir ve genelde altta yatan genetik mutasyonlar vardır. İkincisi ise tiroid dishormonogenezisidir ve sonuç olarak tiroid hormon sentez bozukluğu olur. Altta iodin organifikasyon defekti, iodin transport defekti, tiroglobulin defekti vb. yer alır. Konjenital hipotiroidi olanların %2'sinde aile öyküsü de yer alır. Ancak genel olarak bu bozukluk sporadiktir (81). Altta genetik bir yatkınlığın olduğu ve çevresel faktörlerin tetiklediği görüşü baskın olsa da tek yumurta ikizlerinin birinde hipotiroidi görülmesi, diğerinde görülmemesi genetik faktörler dışında da bazı faktörlerin patofizyolojide rol aldığını düşündürmüştür (75, 77). Bir olgu sunumunda ise tek yumurta ikizlerinin birinde 10 yaşında hipotiroidi görülürken diğerinde hipertiroidi görülmüştür. Yazarlar hem Graves hem de hipotiroidi mekanizmasında tiroid inhibe edici antikörlerin rolüne değinmişlerdir (82). Sonrasında ise genetik tabanlı epigenetik farklılıkların monozigot ikizlerde farklı prezentasyonlar göstereceği bulunmuştur (83). Altmış dokuz tek monozigot ve 45 dizigot ikiz çiftin dahil edildiği bir çalışmada genetik ve çevresel faktörlerin ikizlerin tiroid bez hacmi ve istmus kalınlığına olası etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ailesel faktörlerin tiroid ölçümlerindeki etkisi vurgulanmıştır. Ayrıca azalmış tiroid volümünün tiroid kanseri ile ilişkisine değinilmiştir (84).

Daha önce yapılan çalışmalarda konjenital hipotiroidi için bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Konjenital hipotiroidili her bir infant için 4 kontrol hastasının dahil edildiği çalışmada 173 konjenital hipotiroidi ve 690 sağlıklı infant ile hipotiroidi risk faktörleri için karşılaştırılmıştır. Çoklu regresyon analizine göre ikiz eşi olmak risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yine maternal diyabet kalıcı konjenital hipotiroidi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Geçici hipotiroidi için ise intrauterin büyüme geriliği ve preterm doğum bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ailede tiroid öyküsü olanlarda konjenital hipotiroidi riski artmış bulunmuştur (85). Retrospektif olarak yürütülen ve 5 yılda 119,701 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada konjenital hipotiroidi oranı %10,8 bulunmuştur. Konjenital hipotiroidisi olan ve olmayan bireyler arasında cinsiyet ve doğum mevsimi açısından fark bulunmamıştır. İlginç bir şekilde, düşük doğum ağırlığı, geç doğum ve makrozomi konjenital hipotiroidi olan grupta normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Normal vajinal doğum konjenital hipotiroidili hastalarda daha yüksek bulunmuştur (86). Bir diğer çalışmada <2000 g veya >4000 g ağırlığında doğan bebeklerde konjenital hipotiroidi riski iki kat artmıştır (87). Larson ve ark. (66) tarafından yürütülen çalışmada ise 1500 g altında doğan bebekler hipotiroidi için riskli bulunmuştur. Preterm doğumu artmış konjenital hipotiroidi ile ilişkili bulunmayan çalışmalar olduğu gibi (68), konjenital hipotiroidi insidansındaki artışın neredeyse yarısının preterm doğumla ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (88). Bizim çalışmamızda hipotiroidi olan infant sayısı düşük olmasından dolayı çoklu değişkenli regresyon analizi yapılamamıştır. Ancak daha önce literatürde risk faktörleri olarak değerlendirilen faktörler bizim de çalışmamızda değerlendirilmiştir. Örneğin annelerin yaklaşık %10'unda tiroid fonksiyon bozukluğu vardı. Yine annelerin yaklaşık %13,65'inde diyabet öyküsü vardı. Bununla birlikte infantların neredeyse tamamında (%98,52) preterm doğum öyküsü vardı. IVF yapılan annelerin bebeklerinde prematürite yüzdesi spontan gebelik durumuna göre daha yüksekti. Ayrıca bizim çalışmamızda ikiz eşlerinde birinci sırada doğan bebek ile ikinci sırada doğan bebeklerin tiroid hormonu değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Üzerinde durulması gereken bir durumda çalışmamıza dahil edilen bebeklerin ortalama ağırlığının 1940 g olmasıdır ki en küçük doğum ağırlığı 540 g, maksimum doğum ağırlığı 3190 g'dir. Olguların çoğu düşük doğum ağırlığı ile doğmuştur ve hipotiroidi için daha önce kabul edilen risk faktörü olan <2000 g altında doğma kriterini karşılamaktadır.

Nitekim hipotiroidi saptanan 7 bebeğin tamamı C/S ile dünyaya gelmiş olup, biri 37 haftalık iken doğmuştur. Kalan 6'sı ise 31-33 gebelik haftasında doğmuştur. Ayrıca hipotiroidi saptanan 7 bebeğin 3'ünde aile öyküsü pozitif. Prematüre infantlarda hipotalamus-hipofiz-tiroid fonksiyonu immatürdür ve bu durum özellikle çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hipotiroidi etiyolojisinde rol oynamaktadır(89). Yapılan bir çalışmada tiroid binding globulin (TBG) konsantrasyonu çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde (<1350 g) düşük bulunmuş, ayrıca TBG doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile korele bulunmuştur (90). Diğer yandan üçüz doğumların hiçbirinde hipotiroidi görülmemiş olması konjenital hipotiroidi etiyolojisinde çoklu gebelik dışında başka faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir ve bu konuda daha büyük örneklem gruplarıyla planlanmış çalışmalar gerekmektedir.

Kordosentez fetal tiroid fonksiyonunun çalışılmasına ve fetusta tiroid fizyolojisinin ve gelişim basamaklarının anlaşılmasına imkan vermiştir. İntrauterin hayatta normal fetüslerde TSH ve TBG konsantrasyonları sürekli artış gösterir ve her zaman gebe olmayan erişkinlere göre daha yüksek seviyededir. Fizyolojik olarak, TBG konsantrasyonları gebelik sonunda erişkin seviyelere döner(91). Diğer yandan, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı, boy ve baş çevresinin -2 standart sapmadan düşük olmasına yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA: *small for gestational age*) denir. SGA olan bebeklerde tiroid fonksiyon bozuklukları daha önce çalışılmıştır ve SGA'lı bebeklerin hipotiroidi için risk faktörü olabileceği gündeme gelmiştir (92-94). Plazma T3, total T4 ve serbest T4 konsantrasyonları SGA olan bebeklerde daha düşük bulunurken, TSH ve revers triiodotironin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur(92). Yaşa göre normal doğum ağırlığı (AGA) olan bebeklere kıyasla SGA bebekler karşılaştırıldığında, T4 seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak T3 seviyesinin ise benzer olduğu bulunmuştur (92, 93). SGA'lı infantlarında TSH değerleri ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda SGA'lılarda yüksek bulunurken, bazılarında ise normal bulunmuştur(1-3, 94, 95). Thorpe-Beeston ve ark.(92) yüksek TSH ve düşük sT4 konsantrasyonlarının fetal hipoksemi ve asidemi ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Düşük tiroid fonksiyonunun beyin gelişimini olumsuz etkilese de SGA popülasyonunda oksijen gereksinimini azalttığı ve böylece bazı yararlı etkisinin olabileceğini vurgulamışlardır. SGA'lı bebeklerde doğum sonrası erken dönemde tiroid

fonksiyonlarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Erken dönemlerde TSH bazal seviyesinin AGA infanlara göre SGA'da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan, T4 ve T3 serum seviyelerinin veya hipofizde TRH stimülasyonunun AGA ve SGA bebeklerde benzer olduğu gösterilmiştir(91). 14,092 infantın değerlendirildiği bir çalışmada (13,333 AGA ve 759 SGA) preterm ve SGA bebeklerin daha düşük T4 seviyesine sahip olduğu bulunmuştur(94). Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi saptanan 7 infantın sadece 2'sinde SGA vardı. SGA saptanan 100 infantın 2'sinde (%2) hipotiroidi saptanmıştır. LGA infantların hiçbirinde hipotiroidi görülmemiştir. SGA olan bebeklerin TSH ortalamasının AGA olan bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

SGA olan infantlarda doğum ağırlığı düştükçe, SGA şiddeti arttıkça anomali, beslenme problemleri gibi parametrelerin de sıklığı artış gösterir (91). Nitekim bizim de çalışmamızda 1000 gr altında doğan bebeklerde SGA oranı diğerlerine göre daha yüksek, 2500 gr üzerinde doğan bebeklerin kranyal USG sonucunun normal olma oranı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Üzerinde durulması gereken bir durum da saptanan konjenital hipotiroidinin geçici olup olmadığıdır. Doğumda düşük T4 ve yüksek TSH düzeyi saptanan bebekler daha sonra özellikle ilk birkaç ay sonra tiroid hormonu sentezlemeye başlar(96). Doğumda tarama programı ile konjenital hipotiroidi saptanan çocukların %17-40 kadarının daha sonra tiroid hormonu sentezlemeye başladığı gösterilmiştir(96, 97). Prematüre olmak, iyot eksikliği, maternal tirotropin reseptör bloke edici antikorlar, maternal antitiroid ilaç kullanımı, maternal ya da yenidoğan iyot maruziteyi, hepatik hemanjiomlar gibi çeşitli nedenler yenidoğanda geçici hipotiroidi ile ilişkili bulunmuştur (96-99). Hatta tiroid replasman tedavisinin erken dönemde kesildiği 24 prematüre infantın hepsinde ötiroid tiroid fonksiyonu sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda tarama programı ile TSH değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir. Uzun dönemlerde tekrarlayan ölçümler ile TSH ölçümü yapılmadığından infantlarda saptanan hipotiroidinin kalıcı ya da geçici olduğuna dair data olmaması çalışmamızın limitasyonlarındanadır.

Türkiye de konjenital hipotiroidinin sık görüldüğü ülkeler arasındadır ve ülkemizde çeşitli tarama programları yürütülmektedir. Ayrıca bu konuda yürütülmüş çalışmalar da yayımlanmıştır (100-102). 30,097 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada konjenital hipotiroidi sıklığı 1:2736 olarak bulunmuştur

(100). Yine bir diğerk çalışmada pediatrik popölasyonda iyot eksikliği ve hipotiroidinin öneme değinilerek tarama programının etkinliği vurgulanmıştır (101). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde çoklu gebeliklerde konjenital hipotiroidi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ölkemizde çoklu gebeliklerde tiroid bozukluklarının değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır ve bu durum çalışmamızın güçlü yanlarındanır.

Literatürde çoklu gebelikler ve tiroid bozuklukları konusundaki yazıların çoğunluğu hipotiroidi konusundadır. Çoklu gebeliklerde hipertiroidi arasındaki ilişkiye ait oldukça sınırlı sayıda makale yayımlanmıştır. Rüst ve ark. (103) monozigot ikizlerde erişkin yaşta beş yıl arayla Graves gelişimi bildirmiş ve fizyopatolojide genetik zeminde çevresel faktörlerin, özellikle sigara, önemini vurgulamıştır. Bir diğerk olgu sunumunda, Graves tanısı olan bir annenin ikiz bebeğinin birinde Graves diğerinde ise hipotiroidi gelişmiştir (104). Bizim vakalarımızın hiçbirinde hipertiroidi saptanmadı. Tiroid bozukluğu saptanan 7 yenidoğanın 7'sinde de hipotiroidi saptandı.

Sonuç olarak bulgularımızın çoklu gebeliklerde tiroid fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde faydalı olacağı ve ileriki çalışmalar için yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Limitasyonlar

Çalışmamızda tekli gebelik olan infantlardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması, bebeklerin geçici veya kalıcı tiroid fonksiyon bozukluğu açısından uzun dönem takiplerinin olmaması, ardışık tiroid fonksiyon testlerinin yapılmamış olması, çoklu değişkenli regresyon analizi ile risk faktörlerin belirlenmemiş olması limitasyonlarımızdandır.

SONUÇ

Tiroid fonksiyon bozuklukları neonatal erken dönemde tanı konması ve zaman geçmeden tedavisi başlanması gereken bir durum olup, üzerinde durulması gerekir.

Çalışmamıza çoklu gebelikten doğan 349'ü erkek ve 340'si kız olmak üzere toplam 689 bebek dahil edildi. Örneklem grubumuzda C/S oranı %99,41 olup, doğumlardan 322'si (%95,55) ikiz, 15'si (%4,45) üçüzdür. Bu gebeliklerde yardımcı üreme tekniği kullanım oranı %57,86'dır.

Tiroid bozukluğu saptanan 7 yenidoğanın 7'sinde de hipotiroidi saptandı. Hipotiroidi oranı %1,0 bulundu.

Maternal komorbiditelere baktığımızda annelerinde tiroid hastalığı oranı %10,27, diyabet oranı %13,65, HT oranı %11,57, kolestaz oranı %5,34 tür.

Dahil edilen bebeklerin ortalama ağırlığı 1940 g olup, en küçük doğum ağırlığı 540 g, maksimum doğum ağırlığı 3190 g'dir. Olguların çoğu düşük doğum ağırlığı ile doğmuştur ve hipotiroidi için daha önce kabul edilen risk faktörü olan düşük doğum ağırlığı riskini taşımaktadır.

Sonuç olarak bulgularımızın çoklu gebeliklerde tiroid fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde faydalı olacağı ve ileriki çalışmalar için yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. Tekli ve çoklu gebeliklerin karşılaştırıldığı prospektif dizaynda çalışmalar beklenmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Brent, G.A., The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med*, 1994. 331(13): p. 847-53.
2. Yordam, N. and A. Özön, Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2000. 21: p. 315-329.
3. Ranke, M.B., C. Poets, and I. Krägeloh-Mann, Introduction: Thyroid Function and Thyroid Therapy in the Premature Infant. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2007. 20(Supplement): p. 93-94.
4. Yetkin, E. and G. İçöz, Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroid patolojilerinde cerrahi tedavi. *Klinik tiroid*, ed. H. Hatemi and G. Erdoğan. 2001.
5. Braverman, L.E. and R.D. Utiger, *The Thyroid. A Fundamental and Text*. 9 ed. Thyroid disease during pregnancy. 2005. 1086-1108.
6. İliçin, G., S. Unal, K. Biberoglu, S. Akalın, and G. Suleymanlar, *Endokrin Sistem Hastalıkları. İç Hastalıkları*. Vol. 2. 2003, Ankara: Güneş Kitabevi. 2167-2172.
7. Tsoumalis, G. and A. Tsatsoulis, Ontogenesis and Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis, in *Diseases of the thyroid in childhood and adolescence*. 2007, Karger Publishers. p. 1-24.
8. LaFranchi, S., Thyroid physiology in the fetus and preterm infant. *Uptodate*, 2006.
9. Larsen, P.R., Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. *Williams textbook of endocrinology*, 2003.
10. Gönç, N. and N. Yordam, *Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları*. 1 ed. *Pediatric Endocrinoloji*, ed. H. Günöz, G. Öcal, N. Yordam, and S. Kurtoğlu. 2003, Ankara *Pediatric endocrinoloji ve oksoloji derneği yayınları*. 261-360.

11. Corvilain, B., J. Van Sande, and J.E. Dumont, Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the “Wolff-Chaikoff” effect is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochemical and biophysical research communications*, 1988. 154(3): p. 1287-1292.
12. Günöz, H., Tiroid Bezi. *Pediatrici*, Neyzi O, Ertuğrul T, 2002. 3: p. 1229-1247.
13. Glinoeer, D., The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*, 1997. 18(3): p. 404-433.
14. Van der Geyten, S., C. Verhoelst, E.R. Kühn, and V.M. Darras, Ontogenetic development of the iodothyronine deiodinases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2007. 20(Supplement): p. 95-98.
15. Bianco, A.C., D. Salvatore, B. Gereben, M.J. Berry, and P.R. Larsen, Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, 2002. 23(1): p. 38-89.
16. Greenberg, A.H., P. Czernichow, R.C. Reba, J. Tyson, and R.M. Blizzard, Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life. *The Journal of clinical investigation*, 1970. 49(10): p. 1790-1803.
17. Calvo, R.M., E. Jauniaux, B. Gulbis, M. Asunción, C. Gervy, B. Contempré, and G. Morreale de Escobar, Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(4): p. 1768-1777.
18. Iskaros, J., M. Pickard, I. Evans, A. Sinha, P. Hardiman, and R. Ekins, Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. 85(7): p. 2620-2623.

19. Rapaport, R., Functional interaction of the maternal and fetal thyroid systems. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2007. 20(Supplement): p. 99-102.
20. Haddow, J.E., G.E. Palomaki, W.C. Allan, J.R. Williams, G.J. Knight, J. Gagnon, C.E. O'heir, M.L. Mitchell, R.J. Hermos, and S.E. Waisbren, Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(8): p. 549-555.
21. Vulsmma, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder, Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*, 1989. 321(1): p. 13-16.
22. Wasco, E.C., E. Martinez, K.S. Grant, E.A. St. Germain, D.L. St. Germain, and V.A. Galton, Determinants of iodothyronine deiodinase activities in rodent uterus. *Endocrinology*, 2003. 144(10): p. 4253-4261.
23. Huang, S.A., D.M. Dorfman, D.R. Genest, D. Salvatore, and P.R. Larsen, Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(3): p. 1384-1388.
24. Bernal, J., Action of thyroid hormone in brain. *Journal of endocrinological investigation*, 2002. 25(3): p. 268-288.
25. Bernal, J., A. Guadaño-Ferraz, and B. Morte, Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid*, 2003. 13(11): p. 1005-1012.
26. Bates, J.M., D.L. St. Germain, and V.A. Galton, Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology*, 1999. 140(2): p. 844-851.
27. Kester, M.H., R. Martinez de Mena, M.J. Obregon, D. Marinkovic, A. Howatson, T.J. Visser, R. Hume, and G. Morreale de Escobar,

- Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(7): p. 3117-3128.
28. Goodyear, R.J., C.A. Woods, M.J. Schneider, E. Diamond, G.P. Richardson, M.W. Kelley, D.L.S. Germain, V.A. Galton, and D. Forrest, Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004. 101(10): p. 3474-3479.
 29. Fisher, D., Disorders of the thyroid in the newborn and infant. *Pediatric endocrinology*, 2002: p. 161-185.
 30. Hume, R., J. Simpson, C. Delahunty, H. van Toor, S.-Y. Wu, F.L. Williams, T.J. Visser, and w.c.f.t.S.P.T. Group, Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(8): p. 4097-4103.
 31. Thorpe-Beeston, J.G., K.H. Nicolaidis, C.V. Felton, J. Butler, and A.M. McGregor, Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *New England Journal of Medicine*, 1991. 324(8): p. 532-536.
 32. Thorpe-Beeston, J., K. Nicolaidis, and A. McGregor, Fetal thyroid function. *Thyroid*, 1992. 2(3): p. 207-217.
 33. Ares, S., H.c.F. Escobar-Morreale, J. Quero, S. Durán, M.a.J. Presas, R. Herruzo, and G. Morreale de Escobar, Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(6): p. 1704-1712.
 34. Williams, F.L., J. Simpson, C. Delahunty, S.A. Ogston, J.J. Bongers-Schokking, N. Murphy, H. van Toor, S.-Y. Wu, T.J. Visser, and R. Hume, Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(11): p. 5314-5320.

35. Smyth, P.P., A.M. Hetherington, D.F. Smith, M. Radcliff, and C. O'Herlihy, Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(9): p. 2840-3.
36. Knudsen, N., P. Laurberg, H. Perrild, I. Bülow, L. Ovesen, and T. Jørgensen, Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*, 2002. 12(10): p. 879-888.
37. Secretariat, W., M. Andersson, B. De Benoist, F. Delange, and J. Zupan, Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public health nutrition*, 2007. 10(12A): p. 1606-1611.
38. d'Herbomez, M., G. Forzy, F. Gasser, C. Massart, A. Beaudonnet, and R. Sapin, Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2003. 41(7): p. 942-947.
39. Krassas, G., S.A. Rivkees, and W. Kiess, Diseases of the thyroid in childhood and adolescence. Vol. 11. 2007: Karger Medical and Scientific Publishers.
40. Trowsdale, J. and A.G. Betz, Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nature immunology*, 2006. 7(3): p. 241.
41. Maziukiewicz, U. and G. Burrow, Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid*, 1999. 9(7): p. 647-652.
42. Glinoer, D., Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*, 1998. 8(9): p. 859-864.
43. Mestman, J.H., Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 18(2): p. 267-288.

44. Mandel, S.J., G.A. Brent, and P.R. Larsen, Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid*, 1994. 4(1): p. 129-33.
45. Barbero, P., C. Ricagni, G. Mercado, R. Bronberg, and M. Torrado, Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet A*, 2004. 129a(1): p. 83-6.
46. Laurberg, P., B. Nygaard, D. Glinoe, M. Grussendorf, and J. Orgiazzi, Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*, 1998. 139(6): p. 584-6.
47. Moleti, M., V.P. Lo Presti, M.C. Campolo, F. Mattina, M. Galletti, M. Mandolino, M.A. Violi, G. Giorgianni, D. De Domenico, F. Trimarchi, and F. Vermiglio, Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(7): p. 2616-21.
48. Alexander, E.K., E. Marqusee, J. Lawrence, P. Jarolim, G.A. Fischer, and P.R. Larsen, Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2004. 351(3): p. 241-9.
49. Kabalak, T., *Tiroid el kitabı. 1. baskı. İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2009.*
50. Kamel, N., *Tiroid bezi, hormonları ve hastalıkları hakkında genel bilgiler. Klinik Endokrinoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTIP AŞ Yayınları, 2003: p. 67-81.*
51. Ataş, A., A. Çakmak, and H. Karazeybek, *Konjenital hipotiroidizm. Güncel Pediatri, 2007. 5(2): p. 70-6.*
52. Ahmed, O.M., A. El-Gareib, A. El-Bakry, S.A. El-Tawab, and R. Ahmed, *Thyroid hormones states and brain development interactions. International Journal of Developmental Neuroscience, 2008. 26(2): p. 147-209.*

53. Emral, R. and M.S. Arslan, Tiroid ve Beyin. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2009. 29(1): p. 215-220.
54. Brook, C. and P. Hindmarsh, Growth assessment purpose and interpretation. *Clinical pediatric endocrinology*, 4th edn. Blackwell Science, London, 2001: p. 115-123.
55. Calaciura, F., R.M. Motta, G. Miscio, G. Fichera, D. Leonardi, A. Carta, V. Trischitta, V. Tassi, L. Sava, and R. Vigneri, Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(7): p. 3209-3214.
56. Brown, R.S., R.L. Bellisario, D. Botero, L. Fournier, C. Abrams, M.L. Cowger, R. David, P. Fort, and R.A. Richman, Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. 81(3): p. 1147-1151.
57. Daliva, A.L., B. Linder, J. DiMartino-Nardi, and P. Saenger, Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*, 2000. 136(1): p. 53-56.
58. Cody, D., Y. Kumar, S.M. Ng, M. Didi, and C. Smith, The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2003. 16(3): p. 375-378.
59. Rose, S.R., R.S. Brown, A.A.o. Pediatrics, and A.T. Association, Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2006. 117(6): p. 2290-2303.
60. Bartalena, L., F. Bogazzi, L. Braverman, and E. Martino, Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of endocrinological investigation*, 2001. 24(2): p. 116-130.

61. Pereira, D. and R. Procianoy, Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pædiatrica*, 2003. 92(3): p. 339-345.
62. Rapaport, R., S.R. Rose, and M. Freemark, Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *The Journal of pediatrics*, 2001. 139(2): p. 182-188.
63. Biswas, S., J. Buffery, H. Enoch, M. Bland, M. Markiewicz, and D. Walters, Pulmonary Effects of Triiodothyronine (T₃) and Hydrocortisone (HC) Supplementation in Preterm Infants less than 30 Weeks Gestation: Results of the THORN Trial—Thyroid Hormone Replacement in Neonates. *Pediatric research*, 2003. 53(1): p. 48.
64. Tylek-Lemańska, D., M. Kumorowicz-Kopiec, and J. Starzyk, Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *Journal of Medical Screening*, 2005. 12(4): p. 166-169.
65. Perry, R., C. Heinrichs, P. Bourdoux, K. Khoury, F. Szots, J.H. Dussault, G. Vassart, and G. Van Vliet, Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4072-7.
66. Larson, C., R. Hermos, A. Delaney, D. Daley, and M. Mitchell, Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2003. 143(5): p. 587-91.
67. Wassner, A.J. and R.S. Brown, Congenital hypothyroidism: recent advances. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2015. 22(5): p. 407-412.
68. Mitchell, M.L., H.W. Hsu, I. Sahai, and M.P.E.W. Group, The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clinical endocrinology*, 2011. 75(6): p. 806-810.

69. Harton, G., M. De Rycke, F. Fiorentino, C. Moutou, S. SenGupta, J. Traeger-Synodinos, and J. Harper, European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod*, 2011. 26(1): p. 33-40.
70. Zegers-Hochschild, F., G.D. Adamson, J. de Mouzon, O. Ishihara, R. Mansour, K. Nygren, E. Sullivan, and S. Van der Poel, The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction*, 2009. 24(11): p. 2683-2687.
71. Johnston, I., G. Driscoll, and S. Mortimer, Multiple pregnancy and assisted reproductive technology. Australia's National Infertility Network, 2011.
72. Petterson, B., K.B. Nelson, L. Watson, and F. Stanley, Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *Bmj*, 1993. 307(6914): p. 1239-1243.
73. Barenholz-Goultshin, O., R. Farkash, A. Samueloff, and G. Munter. Hypothyroidism in pregnancy is associated with twin pregnancies and with adverse obstetric outcome: Analysis of 142,277 deliveries data from a single center. in 19th European Congress of Endocrinology. 2017. BioScientifica.
74. Manson, L., Thyroid deficiency in twins. *J Pediatr*, 1910. 16(210).
75. Herman, C., Sporadic Cretinism: Clinical Study of 41 Cases. *New York J Med*, 1914. 14: p. 394.
76. Faxen, N., Hypothyroidism in one of twins. *Acta Pædiatrica*, 1935. 17(4): p. 565-573.
77. Olivieri, A., G. Weber, A. Cassio, P. Costa, F. Calaciura, E. Medda, M.C. Vigone, F.T. De, G. Gelmini, and F. Marelli. Congenital Hypothyroidism in Twin Couples and Triplets. in 54th Annual ESPE. 2015. European Society for Paediatric Endocrinology.

78. Azam, A., W. Cutfield, F. Mouat, P.L. Hofman, C. Jefferies, D. Webster, and A.J. Gunn, Missed congenital hypothyroidism in an identical twin. *Journal of paediatrics and child health*, 2012. 48(10): p. 936-938.
79. Olivieri, A., E. Medda, S. De Angelis, H. Valensise, M. De Felice, C. Fazzini, I. Cascino, V. Cordeddu, M. Sorcini, and M.A. Stazi, High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(8): p. 3141-3147.
80. Poğlu, N.H., D. Büyükkayhan, and S. Kurtoğlu, Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 2006. 2(10): p. 63-82.
81. Guilmette, J. and A. Chi, Congenital hypothyroidism. *Pathology Outlines*, 2018.
82. Illicki, A., C. Marcus, and F. Karlsson, Hyperthyroidism and hypothyroidism in monozygotic twins: detection of stimulating and blocking THS receptor antibodies using the FRTL5-cell line. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1990. 13(4): p. 327-331.
83. Watanabe, M., Y. Takenaka, C. Honda, and Y. Iwatani, Genotype-Based Epigenetic Differences in Monozygotic Twins Discordant for Positive Antithyroglobulin Autoantibodies. *Thyroid*, 2018. 28(1): p. 110-123.
84. Tarnoki, A.D., D.L. Tarnoki, G. Speer, L. Littvay, P. Bata, Z. Garami, V. Berczi, and K. Karlinger, Genetic and environmental influence on thyroid gland volume and thickness of thyroid isthmus: a twin study. *Archives of endocrinology and metabolism*, 2015. 59(6): p. 487-494.
85. Medda, E., A. Olivieri, M.A. Stazi, M.E. Grandolfo, C. Fazzini, M. Baserga, M. Burrioni, E. Cacciari, F. Calaciura, and A. Cassio, Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *European Journal of Endocrinology*, 2005. 153(6): p. 765-773.
86. Dalili, S., S.M. Rezvany, A. Dadashi, A. Medghalchi, H. Mohammadi, H. Dalili, M. Mirzanejad, H. Gholamnezhad, and A. Amirhakimi, Congenital

- hypothyroidism: a review of the risk factors. *Acta Medica Iranica*, 2012. 50(11): p. 735-739.
87. Waller, D.K., J.L. Anderson, F. Lorey, and G.C. Cunningham, Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990–1998. *Teratology*, 2000. 62(1): p. 36-41.
 88. Olivieri, A., C. Fazzini, and E. Medda, Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*, 2015. 83(2): p. 86-93.
 89. Fisher, D.A., Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinemia of prematurity. *Clinics in perinatology*, 1998. 25(4): p. 999-1014.
 90. Hirano, T., J. Singh, G. Srinivasan, and R. Pildes, Postnatal thyroid function in low birth weight infants: a cross-sectional assessment of free thyroxine and thyroid hormone binding globulin. *European journal of pediatrics*, 1982. 139(4): p. 244-246.
 91. Bagnoli, F., F. Laura, N. Sara, and G. Salvatore, Thyroid function in small for gestational age newborns: a review. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2013. 5(Suppl 1): p. 2.
 92. Thorpe-Beeston, J.G., K.H. Nicolaides, R. Snijders, C.V. Felton, and A.M. McGREGOR, Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstetrics and gynecology*, 1991. 77(5): p. 701-706.
 93. Setia, S., M. Sridhar, V. Bhat, and L. Chaturvedula, Growth hormone in intra-uterine growth retarded newborns. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2007. 74(11): p. 991-994.
 94. Bagnoli, F., L. Farneschi, L. Peruzzi, P. PAFFETTI, S. BADI, M. CASUCCI, L. PASQUI, and F. LACOPONI, Altered thyroid function in small for gestational age newborns: study based on screening test for congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Sciences*, 2010. 2(4).

95. Toni, R., Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. *Pituitary*, 2000. 3(2): p. 83-95.
96. Kanike, N., A. Davis, and P.S. Shekhawat, Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Translational pediatrics*, 2017. 6(4): p. 349.
97. Korzeniewski, S.J., V. Grigorescu, M. Kleyn, W.I. Young, G. Birbeck, D. Todem, R. Romero, and N. Paneth, Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *The Journal of pediatrics*, 2013. 162(1): p. 177-182.
98. Ford, G.A., S. Denniston, D. Sesser, M.R. Skeels, and S.H. LaFranchi, Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the age of 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA. *Hormone research in paediatrics*, 2016. 86(3): p. 169-177.
99. Cho, M.S., G.S. Cho, S.H. Park, M.H. Jung, B.K. Suh, and D.G. Koh, Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 2014. 19(3): p. 141.
100. Simsek, E., M. Karabay, and K. Kocabay, Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *International journal of clinical practice*, 2005. 59(3): p. 336-341.
101. Simsek, E., M. Karabay, A. Safak, and K. Kocabay, Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2003. 1 Suppl 2: p. 155-61.
102. Dilli, D., S. Czbas, D. Acican, N. Yamak, M. Ertek, and U. Dilmen, Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5(2): p. 73-9.

103. Rüst, C.A., B. Knechtle, and T. Rosemann, Graves' disease in monozygotic twins—a case report. *BMC endocrine disorders*, 2013. 13(1): p. 17.
104. O'connor, M., A. Paget-Brown, and W. Clarke, Premature twins of a mother with Graves' disease with discordant thyroid function: a case report. *Journal of perinatology*, 2007. 27(6): p. 388.

