



**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEÇ PRETERM YENİDOĞANLARDA ANTENATAL  
KORTİKOSTEROİDİN FETAL TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yasin Semih EKİCİ**

**TRABZON-2020**



**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEÇ PRETERM YENİDOĞANLARDA ANTENATAL  
KORTİKOSTEROİDİN FETAL TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yasin Semih EKİCİ**

**Tez Danışmanı:**  
**Prof. Dr. Turhan ARAN**

**TRABZON-2020**

## ÖNSÖZ

Çalışmanın her aşamasında verdiği değerli katkılarından ötürü saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Turhan ARAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle bu süreci başarılı bir şekilde tamamlamama yardımcı olan, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli hocaları; sayın Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Cavit KART'a, sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ'e ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer DEMİR'e teşekkür ederim.

Hekimliği, iyi hekim olmayı, teorik ve pratik anlamda bu kutsal mesleğin tüm gerekliliklerini bana ve çok değerli arkadaşlarıma öğreten; bizi iyi birer hekim olarak yetiştiren, üzerimizde emekleri çok olan mezunu olduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin kıymetli hocalarına teşekkür ederim.

Başta Op. Dr. Hidayet ŞAL olmak üzere bu süreçte Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde birlikte çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu zorlu dönemde de desteklerini hep arkamda hissettiren değerli aileme teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Yasin Semih EKİCİ

## ÖZET

### Geç Preterm Yenidoğanlarda Antenatal Kortikosteroidin Fetal Tiroid Fonksiyonlarına Etkisinin Retrospektif İncelenmesi

**Amaç:** Erken doğum tehdidi nedeniyle maternal antenatal steroid uygulamasının, 34-37. gebelik haftaları arası doğumu gerçekleştiren yenidoğanların tiroid fonksiyonlarına etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 2015–2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde, 34–37. gebelik haftaları arasında, preterm eylem tanısı alan ve preterm doğum yapan gebelerin ve yenidoğanların verilerinin retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır. Toplam 99 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular ilk olarak antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Antenatal steroid uygulanan olgular da kendi içinde tek doz ve çift doz uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Toplamda üç grup oluşturulmuştur. Birinci grup; 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış, tek doz antenatal steroid yapılmış ve preterm doğum yapmış olan olgular; ikinci grup 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış, çift doz antenatal steroid yapılmış ve preterm doğum yapmış olan olgular; üçüncü ve son grup ise 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış ve antenatal steroid uygulanmayıp preterm bir şekilde doğumu gerçekleştirmiş olgular olarak belirlenmiştir. Bu grupların demografik verileri ve neonatal Tiroid Stimulan Hormon ve Tiroksin seviyeleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama maternal yaş, doğum haftası ve tiroksin düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama Tiroid Stimulan Hormon düzeyi çift doz antenatal steroid uygulanmış Grup 2' deki yenidoğanlarda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Tek doz antenatal steroid uygulanması ile çift doz antenatal steroid uygulanması arasında gruplar arasında Tiroid Stimulan Hormon ve Tiroksin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Geç preterm doğum eylemi olgularında maternal antenatal kortikosteroid tedavisi yenidoğan döneminde daha düşük Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri ile ilişkilidir.

**Anahtar kelimeler:** Antenatal steroid, yenidoğan hipotiroidisi, erken doğum, tiroid disfonksiyonu

## ABSTRACT

### **Retrospective Analysis of The Effect of Antenatal Corticosteroid on Fetal Thyroid Function In Late Preterm Newborns**

**Objective:** In this thesis, we aim to evaluate the effect of antenatal corticosteroid application on fetal thyroid function in the late preterm period due to preterm labor.

**Material and Methods:** This study was carried out by retrospectively examining the data of pregnant women and newborns diagnosed with preterm labor between 34 and 37 weeks of gestation in the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University between 2015 and 2019. Records of a total of 99 cases were analyzed retrospectively. The cases were first divided into those who received antenatal steroid and those who were not. The cases administered antenatal steroid were divided into single dose and double dose administered cases. In total, three groups were formed. Group 1; The cases diagnosed as preterm labor between 34 and 37 weeks of gestation and who were given a single dose of antenatal steroid and gave a preterm delivery; Group 2 was the cases who were diagnosed as preterm labor between 34 and 37 weeks of gestation, double dose antenatal steroid and gave preterm delivery; Group 3 were determined as cases who were diagnosed as preterm labor between 34 and 37 weeks of gestation, delivered preterm without antenatal steroid administration. The demographic data and neonatal Thyroid Stimulating Hormone and Thyroxine levels of these groups were evaluated comparatively both with each other and within the group.

**Results:** There was no significant difference in maternal age, gestational week and neonatal T<sub>4</sub> level between groups. The mean Thyroid Stimulating Hormone level was significantly lower in Group 2 ( $p = 0.042$ ). No significant difference was found in the mean Thyroid Stimulating Hormone and Thyroxine levels between group 1 and group 2.

**Conclusion:** We found that maternal steroid administration in late preterm labor is associated with decreased neonatal Thyroid Stimulating Hormone levels.

**Keywords:** Antenatal steroid, neonatal hypothyroidism, preterm labor, thyroid dysfunction

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Preterm Doğum ve Prematürite.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. İnsidans .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	3
2.1.4. Preterm ve Prematürite Sınıflaması .....	4
2.1.5. Preterm Doğum Risk Faktörleri .....	6
2.1.5.1. Demografik Faktörler .....	8
2.1.5.2. Obstetrik Geçmiş .....	8
2.1.5.3. Servikal ve Uterin Faktörler .....	8
2.1.5.4. Çoğul Gebelikler .....	9
2.1.5.5. Vajinal Kanama .....	9
2.1.5.6. Enfeksiyon .....	10
2.1.5.7. Genetik faktörler .....	10
2.1.6. Preterm Doğumun Öngörülmesi .....	11
2.1.6.1. Biyokimyasal Belirteçler .....	11
2.1.6.2. Ultrasonografik Belirteçler .....	12
2.1.7. Preterm Doğumu Önleme .....	12
2.1.8. Preterm Doğuma Sekonder Hastalıklar .....	13
2.1.8.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS) .....	14
2.1.8.1.1. Respiratuar Distres Sendromu'nun Klinik Belirti ve Semptomları .....	15

2.1.8.1.2. Respiratuar Distres Sendromu'nun Laboratuvar Testleri .....	15
2.1.8.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	15
2.1.8.2.1. BPD'de Bozulmuş Akciğer Gelişimi .....	16
2.1.8.3. İntraventricüler hemoraji (IVH) .....	17
2.2. Tiroid Bezi.....	18
2.2.1. Fetal Tiroid Bezinin Hormon Düzenlemesi .....	19
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi .....	20
2.2.3. Preterm Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyonu .....	22
2.2.3.1. Prematür Geçici Hipotiroidizmi .....	24
2.2.3.2. İyot Fazlalığına Bağlı Hipotiroidi .....	24
2.2.3.3. İyot Eksikliğine Bağlı Hipotiroidi .....	24
2.2.3.4. Tiroid Dışı Hastalığa Bağlı Tiroid Disfonksiyonu .....	25
2.2.3.5. Konjenital Hipotiroidi .....	25
2.2.3.5.1. Türkiye'de Konjenital Hipotiroidi Taraması .....	26
2.3. Antenatal Kortikosteroid Uygulamaları .....	28
2.3.1. Steroid Hormonların Tiroid Hormonlarına Etkisi .....	31
2.3.2. Betametazon .....	31
3. MATERYAL ve METOD .....	33
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45

## KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

**ANS:** Antenatal Steroid

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**T4:** Tiroksin

**T3:** Triiyodotironin

**TBG:** Tiroksin Bağlayıcı Globulin

**MİT:** Monoiyodotirozin

**DİT:** Diiyodotirozin

**EDT:** Erken Doğum Tehdidi

**TPOAb:** Tiroid Peroksidaz Antikoru

**TgAb:** Tiroglobulin Antikoru

**Li:** Lityum

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**VLBW:** Çok Düşük Doğum Ağırlığı

**PPROM:** Preterm Prematür Membran Rüptürü

**USG:** Ultrasonografi

**RDS:** Respiratuar Distres Sendromu

**BPD:** Bronkopulmoner Displazi

**IVH:** İntraventriküler Hemoraji

**PDA:** Patent Duktus Arteriozus

**NEK:** Nekrotizan Enterokolit

**ROP:** Prematüre Retinopatisi

**YGT:** Yenidoğanın Geçici Takipnesi

**NICU:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

**MAS:** Mekonyum Aspirasyon Sendromu

**ELBW:** Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı

**NICHD:** Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü



**DIO1:** İyodotironin Deiodinaz 1  
**TSHR:** Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü  
**IYD:** İyodotironin Deiyodinaz  
**SLC:** Solut Taşıyıcı Ailesi  
**TG:** Tiroglobulin  
**TPO:** Tiroid Peroksidaz  
**TTF1:** Tiroid Transkripsiyon Faktör 1  
**TTF2:** Tiroid Transkripsiyon Faktör 2  
**FOXE1:** Forkhead Box E1 Geni  
**NKX2-5:** NK2 Homeobox 5 Geni  
**SHH:** Sonic Hedgehog Sinyal Molekülü  
**TBX1:** T-Box Transkripsiyon Faktör 1  
**SOD:** Septooptik Displazi  
**GNAS:** Guanin Nükleotid Taşıyıcı Protein, Alfa Uyarıcısı  
**HESX1:** HESX Homeobox 1  
**SOX3:** SRY-Box Transkripsiyon Faktör 3  
**LHX3:** LIM Homeobox Gen 3  
**LHX4:** LIM Homeobox Gen 4  
**OTX2:** Ortodentrik Homeobox 2  
**POU1F1:** POU Sınıf 1 Homeobox 1  
**PROP1:** PROP Eşleştirilmiş Homeobox 1  
**IGSF1:** Immunglobulin Süper Ailesi Üyesi 1  
**SECISBP2:** Selenosistein İnsersiyon Bölgesi Bağlayıcı Protein 2  
**MCT8:** Monokarboksilat Taşıyıcı 8  
**DEHAL1:** İyodotirozin Dehalogenaz 1  
**SLC26A4:** Solut Taşıyıcı Ailesi 26 Üye 4  
**THOX:** Tiroid Oksidaz  
**DUOX2:** Dual Oksidaz 2  
**DUOXA2:** Dual Oksidaz Matürasyon Faktör 2

**NIS:** Sodyum İyödür Simporter

**SLC5A5:** Solut Taşıyıcı Ailesi 5 Üye 5

**PAX8:** Paired Box 8

**POU1F1:** Hipofiz Spesifik Pozitif Transkripsiyon Faktör 1



## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** Gebelik haftasına göre preterm doğum tiplerinin sınıflandırılması

**Tablo 2:** Doğum ağırlığına göre preterm doğum tiplerinin sınıflandırılması

**Tablo 3:** Preterm doğumla ilişkili risk faktörleri

**Tablo 4:** Antenatal steroidlerin etkileri

**Tablo 5:** Tüm olguların maternal-fetal tanımlayıcı verileri

**Tablo 6:** ANS yapılma durumu gruplarına göre tanımlayıcı istatistikler

**Tablo 7:** Çift doz ANS uygulanan grupla hiç ANS uygulanmayan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 8:** Tek doz ANS uygulanan grup ile çift doz ANS uygulanan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 9:** Tek doz ANS uygulanan grup ile ANS uygulanmayan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Germinal matriksin morfolojisi

**Şekil 2:** Antenatal ve postnatal dönemde tiroid hormon değerleri değişiklikleri



## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1:** Preterm doğum oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antenatal steroid (ANS) uygulamaları erken doğum tehdidinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 2). ANS uygulaması doz bağımlı olarak yenidoğanda yüksek mortalite ve morbidite nedenleri olan, özellikle preterm doğumla birlikte görülme riskinin arttığı hastalıkları azaltmaktadır. Bu hastalıklardan bazıları respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrolizan enterokolittir. Bunun yanında fetüste erken başlangıçlı sepsis riskini de azaltmaktadır (2-4). Steroidler fetüste sürfaktan sentezini uyararak organ matürasyonunu indüklemekte ve yenidoğan ile ilişkili morbiditeleri azaltmaktadır (5, 6).

Erken doğum eylemi olgularının yönetiminde maternal ANS uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Antenatal kortikosteroid uygulamasının 34. gebelik haftasından önceki erken doğum eylemi olgularında rutin kullanımı Sağlık Bakanlığının ve uluslararası derneklerin kılavuzlarında yer almaktadır. Ancak 34. gebelik haftasından sonraki erken doğum eylemi olgularında ANS uygulamasının yararlı olabileceğine dair yayınlar bulunduğu halde ANS uygulamasının bu olgularda rutin kullanımına yönelik kılavuzlarda öneriler yer almamaktadır (8).

Literatürde maternal ANS uygulamasının yenidoğanın tiroid fonksiyonlarına etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 30. gebelik haftasından önce uygulanan steroidlerin yenidoğan döneminde daha düşük tiroid stimulan hormon düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Yine 34. gebelik haftasından önce uygulanan steroidlerin fetal tiroid fonksiyonlarına etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise çift doz steroid yapılan grupta hipertirotropinemi (TSH>15 mU/L) insidansının steroid yapılmayan gruptan anlamlı derecede daha düşük olduğu raporlanmıştır (9).

Literatürde 34-37. gebelik haftaları arasında, geç preterm eylem olgularında antenatal steroid uygulamasının fetal tiroid fonksiyonlarına etkisiyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tezdeki amacımız 34-37. gebelik haftaları arasında erken doğum eylemi tanısıyla antenatal steroid uygulaması alan ve yine 34-37. gebelik haftaları arasında doğumu gerçekleştiren yenidoğanların tiroid fonksiyonlarına steroid uygulamasının etkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Preterm Doğum ve Prematürite

#### 2.1.1. Tanım:

Preterm doğum, 37. gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen canlı doğumlar olarak tanımlanır. Term doğum ise 37–42. gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumlardır. Term doğumlar da kendi içinde erken term (37<sup>0/7</sup> haftadan 38<sup>6/7</sup> haftaya kadar), tam term (39<sup>0/7</sup> haftadan 40<sup>6/7</sup> haftaya kadar) ve geç term (41<sup>0/7</sup> haftadan 41<sup>6/7</sup> haftaya kadar) doğumlar olarak ayrılır (10).

34. gebelik haftası obstetrik açıdan özellikle akciğer matürasyonu açısından önem taşıdığından ve tüm dünyada bu konuda ortak bir görüş birliği sağlandığından, 34. gebelik haftasını tamamlamış ancak 37. gebelik haftasını tamamlamamış yenidoğanlar (34<sup>0/7</sup> gebelik haftası ile 36<sup>6/7</sup> gebelik haftaları arası) geç preterm; 34. gebelik haftasını tamamlamamış yenidoğanlar (20<sup>0/7</sup> gebelik haftası ile 33<sup>6/7</sup> gebelik haftaları arası) ise erken preterm yenidoğanlar olarak tanımlanmaktadır. Erken preterm yenidoğanlar da kendi içinde aşırı erken preterm doğum (28 hafta altı), çok erken preterm doğum (28 hafta-31 hafta 6 gün) ve orta preterm doğum (32 hafta-33 hafta 6 gün) olarak gruplandırılmaktadır.

Preterm eylem; 20. gebelik haftası ile 37. gebelik haftaları arasında, 10 dakikada 2 veya 30 dakikada 3-4 kez olan, en az 30 saniye süren uterin kontraksiyonlar ile birlikte servikal efasman (silinme) veya dilatasyonun (açılma) olmasıdır (11). Başka bir tanımlama yapılacak olursa; son adet tarihinin ilk gününden sonraki 259 gün veya döllemeden sonraki 245 günden önce meydana gelen, servikal silinme ve açılmaya neden olan uterus kasılmalarıdır. Uterusta giderek artan şiddette oluşan kasılmalar sonucunda servikste meydana gelen 2 cm'nin üzerinde açılma ile preterm eylem başlamış kabul edilir.

Erken doğum tehdidi (EDT) ise servikal silinme ve açılmanın meydana gelmediği uterin kontraksiyonların olması durumudur. Erken doğum tehdidi (EDT) olgularının insidansı, preterm eylem insidansından daha fazladır (12). EDT tanısında %20-40 gibi yüksek düzeyde bir yanlış pozitiflik oranı mevcuttur (13). EDT insidansının, gerçek preterm eylem insidansından yüksek olması; birçok yan etkiye

sahip tokolitik (uterus kontraksiyonlarını durdurucu) ilaçların gereksiz yere uygulanmasına, buna bağlı yüksek maliyete, gereksiz hastane yatışlarına ve üçüncü basamak kurumlara gereksiz transferlere neden olmaktadır (12). Yapılan birçok çalışmada kontraksiyonları olan gebelerin yaklaşık %33'ünün, 48 saatlik gözlem sonrasında herhangi bir ek tedaviye gerek duyulmadan sancılarının gerileyerek taburcu edilebileceği gösterilmiştir (14). Yapılan bir çalışmada ise EDT olup, tedavi verilmeyen gebelerin yalnızca %18'inde erken doğum eyleminin meydana geldiği gösterilmiştir (15).

### **2.1.2. İnsidans:**

Preterm doğum, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tanımlamasına göre; 20<sup>0/7</sup> gebelik haftası ile 36<sup>6/7</sup> gebelik haftaları arası olan canlı doğumlar olarak kabul edilmektedir (16, 17). 20. gebelik haftası öncesi meydana gelen gebelik kayıpları abortus olarak isimlendirilir. Preterm doğum, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerindedir. Antenatal dönemde hastaneye yatışın en yaygın nedenlerindedir (18-21).

Preterm doğumun insidansı çalışmalarda %7-12 aralığında gösterilmektedir (22, 23). Ülkeler ve ırklar arasında risk faktörlerinin de farklılıklar gösterebilmesinden dolayı erken doğum insidansı farklılıklar göstermektedir (24). Beyaz ırkta preterm doğum görülme insidansı %8,8 iken, siyah ırkta bu oran %18,9'a kadar çıkabilmektedir (22). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erken doğum oranı %12-13, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 olarak rapor edilmektedir (22). Erken doğum oranları ABD'de 1990'larda %10.6 seviyelerinde iken, 2006 yılında %12.9 seviyesine kadar yükselmiştir (25). Türkiye'de ise 2010 yılında preterm doğum oranı %11,97 olarak raporlanmıştır (24, 26, 27).

### **2.1.3. Epidemiyoloji:**

Preterm yenidoğanlar, zamanında doğan term yenidoğanlara göre morbidite ve mortalite açısından daha risklidir. Son yıllarda tüm preterm doğumların yaklaşık %75'ini oluşturan, geç preterm olarak tanımlanan (34<sup>0/7</sup> ile 36<sup>6/7</sup> gebelik haftasında doğan) gruptaki sayısal ve oransal artış, tedavi maliyetlerinin artışı; bu grubu ve



morbiditelerini ön plana çıkarmıştır (28, 29). Hem Kadın Hastalıkları ve Doğum hem de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimlerinin geç preterm yenidoğanlarda, term yenidoğanlardaki izlem ve tedavi yaklaşımlarını uygulaması yetersiz olabilmektedir. Çünkü geç preterm yenidoğanlarda gelişebilecek morbiditeler, sık karşılaşılan sorunlar yeterince tanımlanmamıştır. Bu durum geç preterm yenidoğanlarda hastaneye yeniden yatışa ve tıbbi tedavi maliyetlerinin artışına yol açmaktadır.

Preterm doğumlar yenidoğan ölümlerinin %70'inden, bebek ölümlerinin (bir yaşın altındaki bir çocuğun ölümü) %36'sından, çocuklardaki uzun dönemli nörolojik problemlerin ise yaklaşık %25-50'sinden sorumludur (30-32). Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğumun yıllık maliyetinin preterm yenidoğan başına 51.000 dolardan daha fazla, toplamda ise 26,2 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir (33).

34-37. gebelik haftaları arasındaki yani geç preterm dönemdeki doğumlarda göreceli olarak daha az morbidite ve mortalite oranları mevcuttur. Geç preterm yenidoğanların yaklaşık olarak %14'ü için yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gerekmektedir. Bu oran 34. gebelik haftası öncesi doğan yani erken preterm yenidoğanlarda ise neredeyse %90 civarındadır (34). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından paylaşılan verilerde 2007-2011 yıllarının ortalamasına göre bebek ölümlerinin (bir yaşın altındaki bir çocuğun ölümü) %69,2'si yenidoğan döneminde olmaktadır ve bu ölümlerin nedenlerinin ilk sırasında preterm doğum yer almaktadır (27).

#### **2.1.4. Preterm ve Prematürite Sınıflaması:**

Preterm doğum, gebelik haftasına göre alt gruplara ayrılabilir (25). Bu sınıflandırmaya göre preterm doğum olgularının oransal olarak çoğunu, 34-36 haftalık ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla olan, sınırdaki vakalar oluşturmaktadır (35, 36).

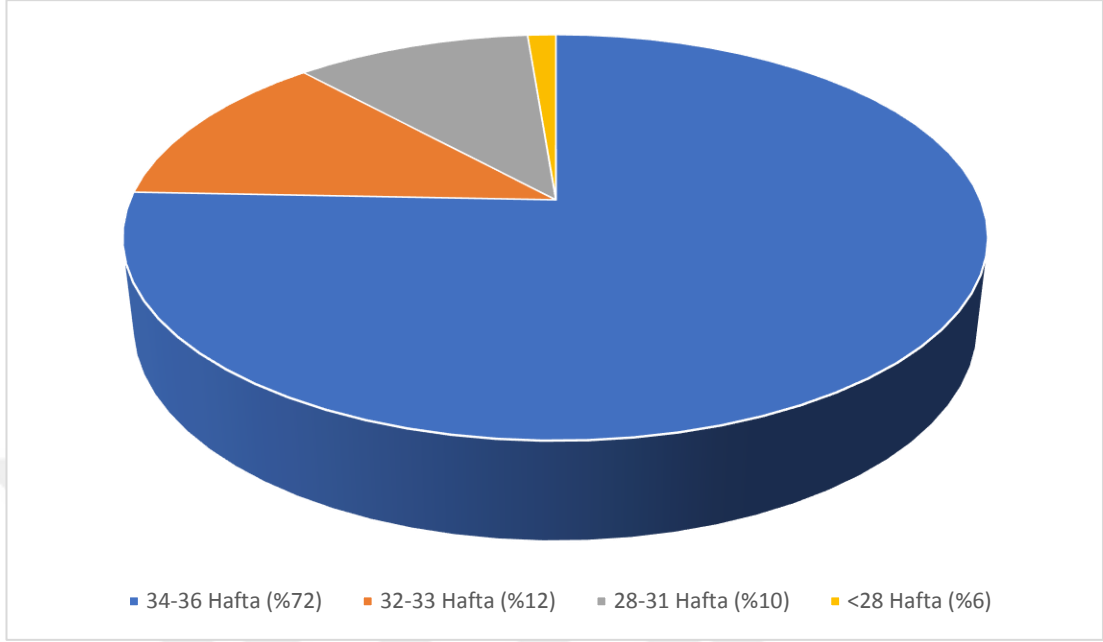
Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-WHO*) güncel olarak preterm doğumları 37. gebelik haftası tamamlanmadan canlı doğan yenidoğanlar olarak tanımlamaktadır. Alt gruplar olarak ise aşırı erken preterm doğum (28 hafta altı), çok erken preterm doğum (28 hafta-31 hafta 6 gün) ve orta ile geç preterm doğum (32 hafta-36 hafta 6 gün) olarak ayırmıştır. Orta preterm doğum 32 hafta-33 hafta 6

gün arası, geç preterm doğum ise 34 hafta-36 hafta 6 gün arası erken doğumlar olarak tanımlanmaktadır (37). Bu ayrımların temelinde preterm doğum kaynaklı mortalite ve morbidite risk farklılıkları yatmaktadır. Ancak neonatal hipotiroidi riski tüm preterm yenidoğanlarda zamanında doğan yenidoğanlara göre daha fazladır (38). Konjenital hipotiroidi yenidoğanlarda görülen zekâ geriliğinin önlenabilir başlıca nedenidir. Konjenital hipotiroidi eğer erken dönemde teşhis edilir ve tedavi edilirse, geri dönüşü olmayan zekâ geriliği önlenabilir (39).

<b>Preterm Doğum Tipi</b>	<b>Gebelik Haftası</b>
Aşırı erken preterm	28. gebelik haftasından daha küçük
Çok erken preterm	28-31. gebelik haftaları arası
Orta preterm	32-34. gebelik haftaları arası
Geç preterm	34-37. gebelik haftaları arası

<b>Prematüre Tipi</b>	<b>Gebelik Haftası</b>
Yüksek doğum ağırlığı (HBW)	>4000 gram
Normal doğum ağırlığı (NBW)	2500-4000 gram
Düşük doğum ağırlığı (LBW)	<2500 gram
Çok düşük doğum ağırlığı (VLBW)	<1500 gram
Aşırı düşük doğum ağırlığı (ELBW)	<1000 gram

**Grafik 1: Preterm doğum oranlarının gebelik haftalarına göre dağılımı (40)**



Preterm doğum, perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemelere rağmen, yenidoğan ölümlerinin yanı sıra hala önemli bir perinatal morbidite nedenidir (41). Preterm doğan yenidoğanlarda görülen sorunlar, genel itibariyle organ immatüritesine bağlıdır. 29. gebelik haftasından önceki doğumlarda yenidoğanın sağ kalımı için gestasyonel yaş daha önemli bir parametredir. 29. gebelik haftasından sonraki doğumlarda ise yenidoğanın doğum ağırlığı sağ kalım için daha büyük önem taşımaktadır. Ek olarak, 29. gebelik haftasına kadar erkek yenidoğanların neonatal mortalite oranları, kız yenidoğanlara göre iki kat daha fazladır. İkiz yenidoğanlarda mortalite oranı tekil gebeliklerin yaklaşık 3-4 katı kadardır (42, 43). Preterm yenidoğanlar için azalan her gebelik haftası; yenidoğan morbidite ve mortalite riskini iki katına çıkarmaktadır (44, 45).

#### **2.1.5. Preterm Doğum Risk Faktörleri:**

Erken doğum eyleminin belirlenmesi ve yönetimi, erken doğumla ilgili çeşitli epidemiyolojik, klinik ve çevresel risk faktörlerinin tanınmasıyla mümkün olabilmektedir. Bu risk faktörlerinin (Tablo 3) erken tanınması, doğum öncesi bakıma

yönelik geleneksel yaklaşımların değiştirilmesini sağlar ve nihayetinde erken doğum oranlarını azaltabilir (46).

<b>Tablo 3: Preterm doğumla ilişkili risk faktörleri (46)</b>
<b>Demografik faktörler</b>
• Yaş
• Eğitim durumu
• Sosyoekonomik durum
<b>Davranış Faktörleri</b>
• Sigara içmek
• Madde bağımlılığı
• Zayıf beslenme
• Yetersiz doğum öncesi bakım
<b>Maternal Tıbbi Durumlar</b>
• Kötü obstetrik öykü
• Uterin veya servikal malformasyonlar (kısa serviks, uterin septum gibi)
• Myomlar
• Dietilstilbestrole maruz kalma
• Hipertansiyon
• Diyabet
• Diğer tıbbi durumlar
<b>Güncel Gebelik Komplikasyonları</b>
• Çoğul gebelik
• Aşırı artmış veya azalmış amniyotik sıvı hacmi
• Vajinal kanama
• Düşük vücut kitle indeksi (<19,8 kg/m <sup>2</sup> )
• Fetal anomaliler
• Karın cerrahisi geçirmek
• Enfeksiyon (sistemik veya yerel)

### **2.1.5.1. Demografik Faktörler:**

Amerika Birleşik Devletleri'nde ırk, preterm doğum için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. 2015 yılı doğum verilerinde, siyah kadınların preterm doğum oranı %13,4 olup beyaz kadınlar için bu oran yaklaşık %8,9'dur. 32. gebelik haftasından önce preterm doğum oranı; Latin olmayan siyah kadınlarda (%3.09), Latin olmayan beyaz kadınlara (%1.27) kıyasla iki kattan daha fazladır (47). Benzer şekilde, neonatal morbidite ve mortalitenin en yüksek olduğu grup olan çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) yenidoğanların oranı, Latin olmayan siyah kadınlarda (%2,89) Latin olmayan beyazlara (%1.09) kıyasla iki kattan daha fazladır (47). İleri anne yaşı, daha düşük eğitim düzeyi ve daha düşük sosyoekonomik durum gibi diğer risk faktörleri de erken doğum risk artışıyla ilişkili durumlardır (48). Bununla birlikte, bu faktörler kontrol altına alındığında bile, siyah kadınlarda hala daha yüksek preterm doğum oranları mevcuttur (48).

### **2.1.5.2. Obstetrik Geçmiş:**

Önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsüne sahip olmak, preterm doğum için en önemli risk faktörlerinden biridir. Preterm doğumun tekrarlama riski, önceki preterm doğumların sayısına ve bu doğumların meydana geldiği gebelik yaşına bağlı olarak %12-57 arasında değişmektedir. Örneğin, önceden bir erken doğum yapmış kadınlarda, böyle bir öyküsü olmayan kadınlara kıyasla 3 kat daha fazla erken doğum riski varken; daha önce iki kez erken doğum yapmış kadınlarda bu risk 6-10 kat daha fazla görülmektedir (49). Ayrıca, daha önce yaşanan ikinci trimester gebelik kayıpları ve geçirilen küretajlar da erken doğum riskini arttırmaktadır.

### **2.1.5.3. Servikal ve Uterin Faktörler:**

Konjenital müllerian anomalili kadınlarda erken doğum riski artmıştır. Tüm erken doğumların yaklaşık %3-16'sı bir uterus malformasyonu ile ilişkilidir. Uterin malformasyonun tipine bağlı olarak preterm doğum insidansı değişmektedir. Preterm doğum insidansı septat uterusu yaklaşık %15'tir. Unikornuat uterus, bikornuat uterus ve uterus didelfis gibi diğer müllerian kanal anomalilerinde ise preterm doğum insidansı yaklaşık %35'tir. Ek olarak bu kadınlar gebeliklerinde plasenta dekolmanı

ve preterm prematür membran rüptürü (PPROM) açısından da yüksek risk altındadır (50).

Servikal yetmezlik, erken doğum için bir başka önemli risk faktörüdür. Servikal yetmezliğin klasik klinik tanımı, 12 ile 20. gebelik haftaları arasında ağrısız servikal dilatasyondur. İkinci trimester gebelik kaybı öyküsü servikal yetmezlik tanısı için çok önemlidir. Ancak servikal yetmezlik ve erken doğum arasında ayırım yapmak bazen zor olabilir. Ayrıca ayırım yapmak çoğu zaman bu hastaların klinik yönetimine yardımcı olmayabilir (51).

Servikal patolojilerin tedavisinde uygulanan LEEP (Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür) ve konizasyon gibi işlemler uzun dönem komplikasyonları olarak servikal yetmezliğe ve bunun sonucunda da preterm doğum riskinde artışa yol açmaktadır (52-55).

#### **2.1.5.4. Çoğul Gebelikler:**

Çoğul gebelikler, tekil gebeliklere kıyasla altı kat daha fazla erken doğum riski taşır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm erken doğumların %15-20'si çoğul gebeliklerde görülmektedir. İkizlerin yaklaşık %50'si ve daha fazla fetüslü çoğul gebeliklerin neredeyse tamamı 37. gebelik haftasından önce doğar. Ortalama gebelik süresi ikizler için 35,2 hafta, üçüzler için 32,1 hafta ve dördüzler için 29,7 haftadır. Yardımcı üreme teknikleri sayesinde, ABD'de ve tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoğul gebeliklerin prevalansı artmıştır (56, 57).

#### **2.1.5.5. Vajinal Kanama:**

Vajinal kanama erken doğum riski ile yakından ilişkilidir. Özellikle plasenta previa ve plasenta dekolmanı durumunda preterm doğumun en önemli göstergesidir. Gebeliklerde birinci veya ikinci trimesterde vajinal kanama olması da preterm doğum riskinde artış ile ilişkilidir. Vajinal kanama durumunda preterm doğumun gelişmesinden sorumlu mekanizma; hücre dışı matriksin tahrip olmasına yol açan bir dizi dejeneratif enzimi uyaran prostaglandin, plazminojen aktivatörlerinin üretimi ve trombin birikimi ile ilişkili görünmektedir (58).

### **2.1.5.6. Enfeksiyon:**

Desidua, fetal membranlar ve amniyotik sıvının enfeksiyonları preterm doğumla ilişkilendirilmiştir (59, 60). İntraamniyotik enfeksiyon veya koryoamniyonit term gebeliklerin %1-5'ini komplike etse de enfeksiyonların erken doğuma katkısı en az %25–40'tır (60).

İntraamniyotik enfeksiyonun klinik özelliklerinin yokluğunda bile gizli üst genital sistem enfeksiyonu ile spontan erken doğum arasında bir bağlantı olduğunu düşündüren veriler vardır. Ayrıca, spontan erken doğum öyküsü olan kadınlarda pozitif bir amniyotik sıvı kültürü veya koryoamniyon kolonizasyonu olasılığı, doğumdaki gebelik yaşıyla ters orantılıdır (61). Histolojik olarak koryoamniyonit ile ilişkili tipik organizmalar arasında; Ureaplazma, Mikoplazma, Gardnerella, Bacteroides ve Mobilunkus türleri yer almaktadır.

İntraamniyotik enfeksiyonların altında yatan patogenezler ile ilgili çok sayıda teori mevcuttur. Bu teorilerden bazıları;

- 1- Vajina ve serviksten gelen assendan enfeksiyon,
- 2- Hematojen yayılım yoluyla transplental geçiş,
- 3- Fallop tüpleri yoluyla periton boşluğundan retrograd bulaş,
- 4- Amniyosentez, kordosentez ve koryon villus örnekleme gibi intrauterin prosedürlerin bir sonucu olarak iyatrojenik bulaştır.

Bu teorilerin her birini destekleyecek bazı kanıtlar vardır. Ancak vajina ve serviksten assendan yolla gelen enfeksiyon en çok kabul gören teoridir (62).

### **2.1.5.7. Genetik faktörler:**

Genetik faktörlerin gebelik süresine ve erken doğum riskine katkıda bulunduğu dair kanıtlara rağmen, yakın zamana kadar genetik varyantlarla güçlü ilişkiler tespit edilememiştir. Zhange bir çalışmada EBF1, EEFSEC, AGTR2 ve WNT4 olmak üzere dört genomun gebelik süresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi (63). Fonksiyonel analizde, WNT4'te yer alan bir varyantın östrojen reseptörünün bağlanmasını değiştirdiğini gösterdi. Genom çapında önemi olan EBF1,

EEFSEC ve AGTR2'deki yaygın varyantlar preterm doğum ile ilişkilidir (63). Bu genlerin uterin gelişimde, maternofetal alışverişte ve vasküler dirençte belirlenmiş rolleri, preterm doğumda etkin rol oynayabileceklerini desteklemektedir (64).

### **2.1.6. Preterm Doğumun Öngörülmesi:**

Erken doğumun çok faktörlü doğası, şimdiye kadar preterm doğumu azaltma ve ortadan kaldırma çabalarını engellemiştir. Belirtilen preterm doğumlar tüm doğumların %20-25'ini oluştururken, PPRM bu preterm doğumların başka bir %25-40'ı ile ilişkilidir. PPRM durumlarında tokoliz genellikle uygulanamaz veya kontrendikedir. Preterm doğumların kalan %40-50'sinin yarısından fazlası, tokoliz kullanımının da önerilmediği 34 haftalık gebeliğin ötesinde gerçekleşir. Sonuç olarak, preterm doğum riski taşıyan hastaların yalnızca yaklaşık %15-20'si gerçek tedavi adayıdır. Bu hasta grubunda önemli sayıda araştırma erken doğumu tahmin etmeye odaklanmıştır. Servikal değişiklikleri içeren klasik klinik belirleyiciler, uterus aktivitesi, sosyoekonomik, demografik ve diğer klinik değişkenler, çeşitli risk puanlama sistemi kombinasyonlarının preterm doğum için yararlı öngörücüler olduğu gösterilememiştir. Evde uterin izlemin kullanılması da tavsiye edilmemektedir (48, 65). Preterm doğumun öngörülmesinde diğer kategoriler; biyokimyasal öngörücüler ve ultrasonografik (USG) belirteçlerdir.

#### **2.1.6.1. Biyokimyasal Belirteçler:**

Term ya da preterm doğumun başlamasına yol açan biyokimyasal süreçler karmaşıktır. Öyle ki bu yollar insanlarda henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sınırlamaya rağmen, erken doğumun patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler, preterm doğumu öngörebilecek çeşitli biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesine yardımcı olmuştur (66).

Belki de bugüne kadar tanımlanan en önemli biyokimyasal belirteçten biri fetal fibronektindir (67). Bu glikoprotein; uteroplental bileşkede ekstrasvillöz trofoblastı çevreleyen hücre dışı matriks içinde bulunur. Klinik olarak, koriodesidual bozulmanın bir belirteçidir (67).



### **2.1.6.2. Ultrasonografik Belirteçler:**

Doğum zamanındaki gebelik yaşına bakılmaksızın, servikal değişiklikler preterm eylem ile ilişkili klinik semptomların başlangıcından daha önce meydana gelir. Bu değişikliklerin tespiti önceden yalnızca servikal muayeneyle mümkün olmaktadır. Serviksin tuşe edilmesi, enfeksiyonlara yol açabilmesi, uygulayıcılar arası farklılıklar, servikal uzunluğun olduğundan daha az tahmin edilmesi ve eksternal os kapalı olduğunda internal servikal osun değerlendirilememesi gibi olası faktörler nedeniyle sorunlu olan bir değerlendirmedir. Aslında bu değişikliklerin tuşe ile tespiti ancak sürecin ilerleyen safhalarında mümkün olabilir. Bu da klinisyenin potansiyel tedavileri başlatma yeteneğini sınırlar.

Ultrasonografinin birkaç potansiyel faydası vardır. Doğum sürecindeki değişikliklerin daha erken görüntülenmesi ile serviksin incelenmesine daha objektif bir yaklaşım sağlar (68). Ultrasonografi ile görülebilen servikal değişiklikler arasında servikal uzunluk ölçümü, internal servikal os genişlemesi, servikte zamanla meydana gelen dinamik değişiklikler, intraamniyotik debris varlığı, servikal hunileşme veya kama görünümünün izlenmesi yer almaktadır.

Transvajinal ultrasonografi, transabdominal ultrasonografiden servikal değerlendirme açısından çok daha üstündür. Transabdominal ultrasonografi teknik olarak daha zordur, çünkü ultrasonografi probu ile serviks arasındaki mesafe, özellikle obez hastalarda nispeten daha uzundur. Transabdominal ultrasonografi ile servikal uzunluğun ve internal os genişlemesinin değerlendirilmesi mesanenin doldurulması ve boşaltılmasından etkilenebilir. Son olarak fetal ekstremiteler, abdominal USG ile bakıldığında serviksin akustik gölgelenmesine neden olabilir. Transperineal ultrasonografi; servikal uzunluğun değerlendirilmesinde etkilidir ve digital servikal muayene ve/veya transvajinal görüntüleme ile elde edilenlerle iyi korelasyon gösteren bulguları ortaya çıkarır (69-71).

### **2.1.7. Preterm Doğumu Önleme:**

Erken doğum öyküsü olan kadınların optimal yönetimi, erken doğumun potansiyel olarak geri döndürülebilir sigara, akut enfeksiyonlar, yorucu aktiviteler gibi nedenlerine özel dikkat gösterilmesini ve gebelerin obstetrik, tıbbi ve sosyal

geçmişinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesiyle mümkün olur. Bu kadınların bakımı ayrıca doğru zamanda doğru şekilde ultrasonografi takibini, gerekli durumlarda progesteron tedavisini, klinik geçmişe bağlı olarak yine gerekli durumlarda serklaj veya pesser kullanımını ve hamilelik sırasında yakın gözetimi içermelidir.

Erken doğum oranını azaltmaya çalışan programlar artık üç ana yaklaşım kullanmaktadır. Bu yaklaşımlar; eğitim ve gözetim programları, servikal değerlendirme ve gerektiğinde progestinlerle destektir. Eğitim ve gözetim programları, kadınları erken doğumun semptomlarını tanımaları, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve sigarayı bırakma konusunda eğitir. Yapılan bir çalışmada uygulanan eğitim programı ile preterm doğum oranının %5,4'ten %3,7'ye düşürüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre modellenen sonraki çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir (72).

#### **2.1.8. Preterm Doğuma Sekonder Hastalıklar:**

Preterm doğuma bağlı gelişen patolojilerden bazıları; respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (IVH), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEC), hiperbilirübinemi, prematüre retinopatisi (ROP) ve neonatal sepsistir (73, 74). Term yenidoğanlarla karşılaştırıldığında geç preterm yenidoğanlarda; solunum problemleri, beslenme güçlükleri, hipoglisemi, indirekt hiperbilirübinemi, hipotermi ve neonatal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir.

Geç preterm yenidoğanlarda görülen en önemli komplikasyon solunum sıkıntısıdır. Geç preterm yenidoğanlar term yenidoğanlarla karşılaştırıldığında solunum sıkıntısı gelişme risklerinin yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (75). Solunum sıkıntısı görülme sıklığı ve meydana gelen solunum sıkıntısının şiddeti gebelik haftası azaldıkça artmaktadır. 39. gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda solunum sıkıntısı görülme sıklığı %0,7 iken, bu oran 34. gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda %22'ye kadar yükselebilmektedir. Bu grupta ortaya çıkan en sık solunum sıkıntısı nedeni, fetal akciğer sıvısının geri emilimindeki gecikmeye bağlı olarak ortaya çıkan yenidoğanın geçici takipnesidir (YGT). Doğuma yakın ve doğumdan sonraki dönemde alveoler epiteldeki sodyum kanallarının (ENaC)

sayısında ve aktivitesinde artış meydana gelir. Bu artışın alveol lümeninden apikal membrana doğru olan sodyum hareketine öncülük ettiği, hücre içindeki sodyumun ise Na/K-ATPaz ile bazal membrandan atıldığı bilinmektedir. Alveol epitelinde gelişimsel olarak en yüksek ENaC ekspresyonu gebelik term döneme ulaştığında oluşmaktadır. Geç preterm dönemde doğan bebekler bundan dolayı düşük ENaC ekspresyonuna sahiptir. Bu sürecin bozukluğu YGT'den respiratuvar distres sendromuna (RDS) kadar değişen hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Hastalığın; doğum eylemi başlamadan sıklıkla sezaryen ile gerçekleştirilen doğum sonrasında stres hormonlarının artmış etkilerine maruz kalınmaması, amilorid duyarlı ENaC'ın yeterli aktivite gösterememesi ve yenidoğanın göğüs kafesinin yeterli basıya maruz kalamaması sonucu ortaya çıktığı da düşünülmektedir (76).

Geç preterm yenidoğanlar nöral immatürite ve azalmış oromotor tonusdan dolayı zayıf emme ve yutma koordinasyonuna sahiptir. Bu nedenle beslenme güçlüğü oranı bu yenidoğanlarda daha yüksektir. Preterm doğumlarda laktogenez de üç gün kadar gecikebilmektedir. Laktasyonun devamı için prolaktin önemlidir. Bebeğin preterm doğuma bağlı emmesinin yeterli olmaması annenin prolaktin hormonunun az salgılanmasına neden olur. Beslenme problemi, uzamış hastane yatışı için en sık nedendir. Bir çalışmada 35. gebelik haftasındaki bebeklerin %7,3'ünün beslenme problemi ile yoğun bakıma kabul edildiği gösterilmiştir (14).

#### **2.1.8.1. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS):**

Yenidoğan respiratuvar distres sendromu (RDS), doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra (<24 saat) ortaya çıkan bir solunum bozukluğudur. Hayatın ilk 48 saatinde şiddeti artar (77). Gebelik yaşı 37 ile 42 hafta arasında olan term yeni doğanlar da etkilenebilmesine rağmen, yaklaşık beş vakanın dördü preterm yenidoğanlarda ortaya çıkmaktadır (78, 79). RDS'nin şiddeti ve insidansı, gebelik haftası ile ters orantılıdır. 24-25. Gebelik haftaları arası doğan yenidoğanların yaklaşık %92'si, 26-27. gebelik haftaları arası doğanların %88'i, 28-29. gebelik haftaları arası doğanların %76'sı ve 30-31. gebelik haftaları arası doğanların ise %57'si etkilenmektedir (80).

RDS'ye akciğerlerin fizyolojik ve yapısal olarak olgunlaşmamış olması neden olur. Yetersiz seviyelerdeki sürfaktan; alveolar bütünlüğü tehlikeye atar ve asiner

yüzey geriliminin bozulan regülasyonundan dolayı normal gaz değişimini engeller (81). Sonuçta ortaya çıkan atelettazi, terminal hava yollarında çökmüş alveollerin artmasıyla akciğer kompansasyonunun azalmasına neden olur (82). RDS hipoventilasyon, hipoksemi ve solunum asidozu yoluyla ilerler (82). Preterm yenidoğanlarda başlıca morbidite nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatışların en yaygın nedenidir (83).

#### **2.1.8.1.1. Respiratuar Distres Sendromu'nun Klinik Belirti ve Semptomları:**

RDS'nin klinik prezentasyonları arasında spesifik olmayan takipne, burun kanadı solunumu, siyanoz, substernal ve interkostal retraksiyonlar ve kısmen inleme yer almaktadır (82).

#### **2.1.8.1.2. Respiratuar Distres Sendromu'nun Laboratuvar Testleri:**

Siyanoz ile birlikte oda havasında arteriyel kısmi oksijen basıncı seviyelerinin 50 mmHg'nın altında olması ile veya arteriyel kısmi oksijen basıncı seviyelerini 50 mmHg'nın üzerinde tutmak için oksijen ihtiyacının olması ile RDS tanısı koyulur (81). Kan gazı bakılması ile anaerobik metabolizmayı ve atelettaziyi gösteren metabolik ve respiratuar asidoz düzeyleri belirlenebilir (84).

#### **2.1.8.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD):**

1967'de Northway, Rosen ve Porter hiyalen membran hastalığı olan preterm yenidoğanlarda, günümüzde respiratuar distres sendromu olarak adlandırılan yeni bir akciğer hastalığı tanımladılar. RDS o zamanlar oldukça ölümcül bir hastalık olarak tanımlanmıştı. RDS'li yenidoğanları kurtarmak için uygulanan pozitif ekspirasyon sonu basınç ve uygulanan mekanik ventilasyondan kaynaklanan yeni bir sendrom saptanmıştır (85). Bu yeni sendromu hava yolunun histopatolojik özelliklerine dayanarak, kronik akciğer hastalığı olarak da bilinen bronkopulmoner displazi (BPD) olarak adlandırdılar (86).

Çoğu preterm yenidoğan artık antenatal kortikosteroidler, gelişmiş yenidoğan bakım teknikleri, etkili solunum destek cihazları ve sürfaktan tedavileri kullanılarak hayatta kaldığından, son yarım yüzyılda BPD'nin tanımı ve tedavisi değişkenlik göstermektedir (87). BPD gelişen bazı yenidoğanların erken gebelik haftasında (24-28) doğduğu, başlangıçta respiratuar distres sendromlarının hiç olmadığı veya hafif düzeyde RDS geliştiği, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek düşük basınçlı oksijen ile ventilasyon uygulandığı ancak zamanla solunum bulgularının ağırlaştığı ve ventilasyon desteğinin uzadığı gözlenmiştir. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan yüksek basınç ve yüksek oksijen gibi en önemli iki faktörle karşılaşmadıkları halde bu yenidoğanlarda gelişen tablo yeni BPD veya kronik akciğer hastalığı olarak adlandırılmıştır.

Akciğer olgunlaşmasını desteklemek için akciğer geliştirme programının dikkate değer plastisitesi, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalması için çok önemlidir. Bununla birlikte, bu bebeklerin yapısal olarak olgunlaşmamış akciğerleri, hayatta kalmalarını sağlamak için gereken rutin bakımla bile kolayca zarar görür. Dikkat çekici bir şekilde akciğer gelişimi, ilave oksijen, mekanik ventilasyon ve/veya akciğer gerilmesi nedeniyle devam eden akciğer hasarına rağmen erken doğumdan sonra devam edebilir.

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD insidansı artar. BPD; preterm doğum ile ilişkili en yaygın komplikasyon olmaya devam etmektedir. Aşırı preterm yenidoğanlarda prevalansı artmaktadır (88).

BPD için en güçlü risk faktörleri preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır (89, 90).

#### **2.1.8.2.1. BPD'de Bozulmuş Akciğer Gelişimi;**

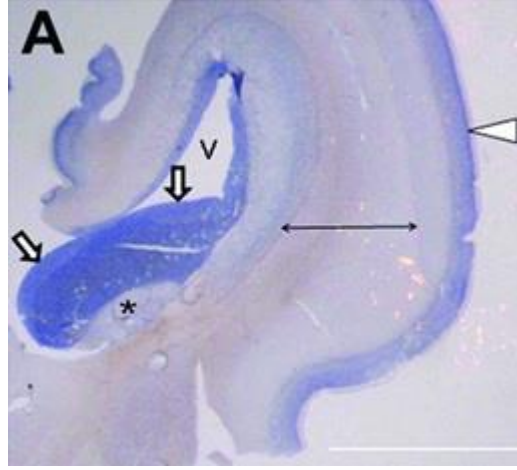
**-İnflamasyon;** İnflamasyon, BPD'ye ilerleyebilen akciğer hasarını başlatan ortak yoldur. Doğum sonrasında erken dönemde uygulanan yenidoğan solunum desteği, sıvı dolu akciğerlerden hava solumasına geçiş sırasında immatür olan akciğerlere kolaylıkla zarar verebilmektedir (91).

**-Vasküler anormallikler;** Pulmoner hipertansiyon ve buna bağılı pulmoner vasküler hastalığı olan preterm yenidoğanlarda vasküler anormalliklerin mortalite ve morbidite için güçlü katkı sağladığı kabul edilmiştir (85). 1980'deki bir raporda ve 2007'deki bir çalışmada belirtildiğine göre, hayatın ilk birkaç ayndan sonra da devam eden pulmoner hipertansiyon tanısı; %40-50 gibi yüksek ölüm oranlarına sebebiyet vermektedir (92, 93). Prospektif çalışmalarda; şiddetli BPD olan 36. gebelik haftasından önce doğan preterm yenidoğanların % 14–25 inde pulmoner hipertansiyon olduğu ekokardiyografik olarak kanıtlanmıştır (94).

### **2.1.8.3. İntraventriküler Hemoraji (IVH):**

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 12.000 preterm yenidoğanda intraventriküler kanama (IVH) gelişmektedir (95, 96). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde IVH insidansı 1980'lerin başında %40–50'lerdeyken 1980'lerin sonunda %20'lere kadar düşmüştür (97). Bununla birlikte, son yirmi yılda IVH oranları sabit kalmıştır (98). IVH, 500-750 gram ağırlığındaki aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanların yaklaşık %45'inde görülür (99). Bu nedenle IVH, Dünya çapında modern neonatal yoğun bakım ünitelerinde erken doğan bebeklerin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir.

IVH karakteristik olarak periventriküler germinal matrikste başlar. Kaudat çekirdeğin başında ve ventriküler endim altında bulunan germinal matriks, glial ve nöronal öncü hücrelerin oldukça vasküler bir koleksiyonudur (100). Bu periventriküler bölge, preterm yenidoğanlarda ağırlıklı olarak yaşamın ilk 48 saatinde kanamaya karşı savunmasızdır. Germinal matrikste kanama olduğunda, endim hasarlanır ve serebral ventrikül kanla dolar. Bu nedenle, IVH tipik olarak germinal matriks kanamasının bir ilerlemesidir. Bu yenidoğanların çoğu asemptomatiktir ve tanı taramaya göre kraniyal ultrasonografiye dayanır. Bazı yenidoğanlar bilinç, hareket, tonus, solunum ve göz hareketlerinde ince anormalliklerle kendini gösterirken nadiren uyuşukluk, koma, düzensiz duruş, jeneralize tonik nöbet ve kuadriparezi ile ortaya çıkan ciddi bir kötüleşme de meydana gelebilir (100).



**Şekil 1: Germinal matriksin morfolojisi (100)**

Şekil 1’de 20 haftalık bir fetüsün sağ taraftaki serebral yarım küresinin koronal bölümünün boyaması gösterilmiştir. Kortikal plak (ok başı), beyaz madde (2 uçlu ok), germinal matriks (ok başı), kaudat nükleus (yıldız işareti) ve lateral ventrikül ("v" ile gösterilir). Germinal matriks (mor boyama) tüm ventrikülü çevreler, ancak en çok kaudat çekirdeğin başında belirgindir.

IVH, preterm yenidoğanların hayatta kalma şansını azaltır ve bir dizi nörolojik sekel riskini artırır. Şiddetli IVH’li preterm yenidoğanlarda IVH’siz yenidoğanlara göre daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (101). Orta ile şiddetli IVH’li (evre 3-4) preterm yenidoğanlar, hemorajik hidrosefali, serebral palsy ve zekâ geriliği açısından yüksek risk altındayken; hafif IVH’li yenidoğanlar (evre 1-2) ise gelişim geriliği riski altındadır (102). Orta-şiddetli IVH’li preterm yenidoğanların yaklaşık %45-85’i önemli bilişsel eksiklikler geliştirir ve bu bebeklerin yaklaşık %75’inin okulda özel eğitim ihtiyacı olur (103).

## **2.2. Tiroid Bezi**

Tiroid bezi, trakeanın ön kısmında yer alan, 25-40 gram ağırlığında, şekli kelebeğe benzeyen endokrin bezdir. Boyutu küçük olmasına karşın salgıladığı T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonlarıyla vücudumuz için çok önemli işlevlere sahiptir.

Tiroid bezi embriyonal hayatın 4. haftasında 1. ve 2. faringeal poşun ön tarafındaki tomurcuktan gelişir. Burası farinksin ventral duvarının ortasına uyar ve

endodermal bir kalınlaşma şeklinde oluşmaya başlar. Bu kalınlaşma daha sonra duktus tiroglossus denilen bir divertikül şeklinde gelişir. Bu divertikül aşağı ve ön tarafa doğru tüp şeklinde büyümeye devam eder. Bu tüpün alt ucu, boyunda ikiye ayrılır ve daha sonra birçok hücre sütunları oluşur. Bu hücre sütunlarından tiroid bezinin istmus ve yan lobları gelişir. Bazen de orta bölümü gelişerek istmus parçasının ortasından yukarı doğru uzanan piramidal lobu oluşturur. Duktus tiroglossus daha sonra kapanır ve üst ağız erişkinlerde dil kökünde foramen çekum olarak kalır (104).

Tiroid bezinin gelişiminin programlanmasında çeşitli genler yer alır. Bu genler: HEX, TTF1, TTF2 ve PAX8'dir (105-109).

Tiroid bezi iki farklı hücreden oluşur. Foliküler hücreler  $T_3$  ve  $T_4$  üretirken parafoliküler veya C hücreleri olarak adlandırılan hücreler ise kalsitonin üretir (105, 106, 110). Tiroid bezinin foliküler hücrelerinin son farklılaşması ve folikül oluşumu, normal embriyoda yalnızca hücrel migrasyon tamamlandığında gerçekleşir (111).

### **2.2.1. Fetal Tiroid Bezinin Hormon Düzenlemesi:**

TSH konsantrasyonları fetüsün hipofiz ve plazmasında ikinci trimesterde hipofiz-portal dolaşımın gelişmesiyle birlikte artar (105, 112, 113). Plazma TSH seviyeleri gebeliğin son yarısında giderek artar. Plazma tiroid hormonu bağlayıcı globulin (TBG) ve total  $T_4$  konsantrasyonları gebeliğin 16 ila 18. haftasında en düşük değerlerdeyken aşamalı olarak artarak 35 ile 40. haftalardaki maksimum değerlerine ulaşır (114).

Hipotiroidide yüksek fetal serum TSH düzeyleri görülürken maternal Graves hastalığına bağlı hipertiroidide ise baskılanmış bir fetal TSH konsantrasyonu görülür. 26-28. Gebelik haftalarında doğan preterm yenidoğanlar eksojen TRH'ye yetişkinlerdekine benzer plazma TSH artışı ile yanıt verir (115). Bununla birlikte ekstrauterin maruziyette ise TSH azalır. Bu da hipotalamik immatüriteyi gösterir ve 28-30. gebelik haftalarında  $T_3$  ve  $T_4$  seviyeleri term yenidoğanlara göre daha azdır (116). Tiroid hormonlarına olan bu cevaplar 26-28. gebelik haftalarında gittikçe daha da azalır ve 23-26 haftalık yenidoğanlarda nerdeyse yoktur. Bu, azalan gebelik yaşı ile doğru orantılı olan bir hipotalamus-hipofiz-tiroid sistemi immatüritesini yansıtır (116).



Fetal gelişim sırasında maternal tiroid hormonunun rolü tartışmalıdır. Tip 3 deiyodinazın yüksek plasental konsantrasyonu, maternal dolaşımdan gelen tiroid hormonunun çoğunu inaktive etmektedir. Bu şekilde açığa çıkan iyot daha sonra fetal tiroid hormonu sentezi için kullanılır. Tiroksinin maternal-fetal plasental transferinin sınırlı olmasına ve insan fetüsünde inaktif tiroid hormonu metabolitlerinin baskın üretimine rağmen, plasental transfer yoluyla fetal sıvılarda önemli seviyelerde serbest T<sub>4</sub>, fetal tiroid üretimi nedeniyle gebeliğin erken döneminde ve sonrasında mevcuttur (105, 117). Gebeliğin erken dönemlerinde fetal sıvılarda T<sub>4</sub>'ün tek kaynağı plasental transferdir ve normal fetal nörogelişim için bu çok gereklidir. T<sub>4</sub>, fetal tiroid fonksiyonunun başlangıcından önce, gebeliğin 6 ila 11. haftaları arasında, çöломik sıvıda 0,5 ile 2 nmol/L seviyelerinde saptanabilir (118). Gebeliğin 11–12. haftalarında fetal TSH uyarısıyla birlikte tiroid bezinde tiroid hormon sentezi ve salgılanması başlar.

Gebeliğin yaklaşık 10. haftasında fetal beyinde düşük T<sub>4</sub> konsantrasyonları tespit edilebilir (119). Fetal beyindeki tiroid hormonlarının işlevi karmaşıktır. İşlevsel olarak tiroid hormonları beyin gelişimi sırasında sinir devrelerinin kurulması için kritik bir öneme sahiptir. Nörogenez ve gebeliğin 5 ile 24. haftaları arasında meydana gelen nöral migrasyon, nöronal farklılaşma, dendritik ve aksonal büyüme, sinaptogenez, gliogenez (fetüsten postpartum 6 aya kadar), miyelinizasyon (ikinci trimesterden doğum sonrası 24. aya kadar) ve nörotransmitter enzim sentezi gibi bir dizi işlemin farklılaşması ve olgunlaşması için indüksiyon sağlar. Tiroid reseptörleri, gelişen nöronlarda, serebrum, serebellum, işitsel ve görsel korteks dahil olmak üzere fetal beynin birçok bölgesinde yüksek konsantrasyonda bulunur (120, 121).

### **2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi:**

Tiroglobulin tiroid bezi foliküllerinin bazal kısmında endoplazmik retikulumda sentezlenen ve golgi aparatusunda son şekli verilen, glikoprotein yapıda, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün öncül molekülüdür. Sentezlenmesinin ardından lümene taşınarak kolloid içinde depolanır. Bir tiroglobulin molekülü; 70 tirozin amino asidi içerir ve iyot ile birleşerek tiroid hormonlarını oluşturur.

Tiroid hormonları sentezlenirken sodyum iyot symporter (NIS) tarafından iyodür folikül hücresi bazal membranından alınarak apikale taşınır. Folikül hücrelerinin apikal membranında bulunan TPO, iyodürü iyota dönüştürür. İyot, iyodinaz enzimi aracılığıyla tiroglobulindeki tirozine bağlanır. İyotun tirozine bağlanması olayına organifikasyon denir. Organifikasyonda tirozine bir iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MİT), iki iyot bağlanırsa diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bir MİT ile bir DİT birleşerek T<sub>3</sub>'ü, iki tane DİT birleşerek T<sub>4</sub>'ü oluşturur. Oluşan bu yapılar hücrenin apikal membranında bulunan megalin adı verilen bir protein aracılığıyla hücre içine alınır. Proteazlar tiroglobulini sindirirler. Bu sindirim sonucunda tiroglobuline bağlı MİT, DİT, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> serbest hale geçer. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> kana geçerek dolaşıma katılır. MİT ve DİT içeriğindeki iyotlar deiyodinaz enzimiyle ayrılır ve bu iyotlar tiroid hormonu sentezinde tekrar kullanılır. T<sub>4</sub>'ün büyük bir kısmı reseptöre bağlanmadan aktif form olan T<sub>3</sub>'e dönüşür. Bu dönüşüm 5' deiyodinaz enzimi ile gerçekleşir ve tiroid bezinde, hedef hücrelerde ve diğer periferik dokularda meydana gelebilir (113, 122).

Diğer hormonlar gibi, tiroksin (T<sub>4</sub>) de etkisini reseptörlere bağlanarak gösterir. Tiroid reseptörleri, diğer hormon reseptörlerinin çoğundan farklı olarak hücre membranı veya sitoplazmasında değil, çekirdeğinde lokalizedir. Pasif difüzyonla hücre membranını geçip sitoplazmaya ulaşan T<sub>4</sub>, orada T<sub>3</sub>'e çevrilerek aynı yolu izleyerek hücreye giren diğer T<sub>3</sub>'lerle birlikte çekirdek zarına doğru ilerler. Çekirdek zarını da geçip nükleoplazmaya ulaşan T<sub>3</sub> orada tiroid hormon reseptörlerine tutunur. Böylece oluşan T<sub>3</sub>-reseptör kompleksi DNA'nın belli bölgelerine bağlanma ve o segmentlerdeki genlerin etkinliklerini değiştirme yeteneği kazanır. Bu kompleks, her hücrede aynı DNA bölgesine bağlanmaz. Hücrelerin niteliklerine göre her hücrede farklı DNA bölgelerine afinite gösterir ve farklı genlerin etkinliklerini düzenler. Dolayısıyla her hücre gurubunda farklı etkiler oluşturur.

T<sub>3</sub> reseptörleri, yapı ve etki mekanizmaları yönünden benzer nitelikleri olan bir grup transkripsiyon faktöründen biridir. Geniş bir grup oluşturan bu reseptörler, birbirleri ile ilgili bir grup gen tarafından kodlanır. Bu genler kromozom 17'de TR $\alpha$  ve kromozom 3'te TR $\beta$ 'dir. Steroid hormonlar, tiroid hormonu ve vitamin D, bu reseptör ailesine afinite gösteren ajanlardandır (112, 113, 122, 123).

Klasik olarak tiroid hormonu etkilerine bakacak olursak, tiroid hormonu nükleer reseptörleri, steroid, retinoid türevleri ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin D vitamini ailesi aracılığıyla etkilerini gösterdikleri görülür. Reseptörleri iki gen tarafından kodlanmaktadır; kromozom 17'de TR $\alpha$  ve kromozom 3'te TR $\beta$  (112, 123).

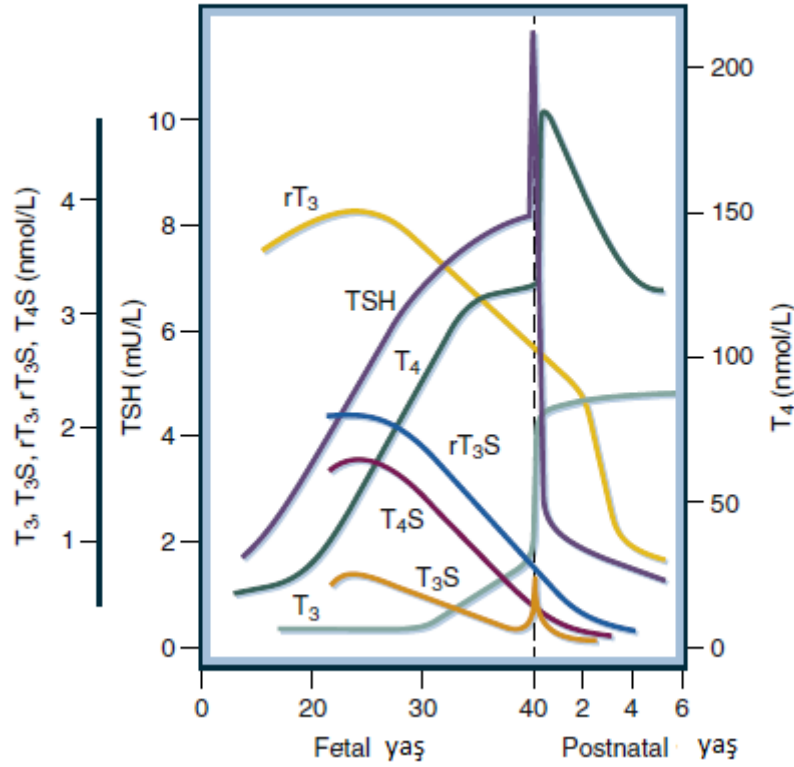
Tiroid hormonlarının metabolizmasını etkileyen pek çok ilaç ve gıda bulunmaktadır. Lityum (Li), glukokortikoidler, yüksek dozlarda dobutamin, dopamin, somatostatin analogu oktreotid gibi ilaçlar tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir (124, 125, 126, 127). T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü engelleyen ilaçlardan bazıları amiodaron, glukokortikoidler, propiltiourasil, propranolol ve nadolol gibi ilaçlardır (128). Özellikle preterm eylem veya başka nedenlerle erken doğum riski olan durumlarda daha çok fetal akciğer matürasyonunun sağlanması amacıyla kullandığımız betametazon gibi steroidler erişkinlerde tiroid fonksiyonlarını bozmaktadır (129, 130). Farmakolojik dozlarda glukokortikoidler (günde 20 mg'dan fazla prednizon veya eşdeğeri ilaçlar) periferik T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü bozarak etkilerini göstermektedir (124).

### **2.2.3. Preterm Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyonu:**

Term yenidoğanlara kıyasla serbest T<sub>4</sub> seviyelerindeki artışlar 31–34. gebelik haftaları arasında doğan preterm yenidoğanlarda daha az miktardadır. Aynı şekilde 28 ila 30 haftalık preterm yenidoğanlarda bu artış daha da az olmaktadır. Gebeliğin 23 ila 27 haftaları arasında doğan preterm yenidoğanlarda ise serbest T<sub>4</sub> yoktur (131). Bu durum, gebelik haftası ile doğru orantılı olarak hipotalamus–hipofiz–tiroid bezi sisteminin immatüritesinden kaynaklanır (116).

Doğumdan yetişkinliğe kadar olan dönemde tiroid fonksiyonunda yaşa özgü değişiklikler mevcuttur (132). Yenidoğan döneminde T<sub>4</sub> ve TSH değerlerinin referans değerleri ileri yaştakilerden farklıdır (133). Bu nedenle yenidoğanların T<sub>4</sub> ve TSH düzeylerinin daha büyük çocukların veya yetişkinlerin değerleriyle karşılaştırılması uygun değildir.

Yenidoğan döneminde tiroid hormon değerleri, oluşturulan nomogramlar dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu şekilde yapılırsa yanlış pozitif veya yanlış negatif olguların ortaya çıkması engellenebilir. Gereksiz ileri tetkik, üst merkeze sevk ve gereksiz tedavilerin önüne geçilmiş olur.



**Şekil 2: Antenatal ve postnatal dönemde tiroid hormon değerleri değişiklikleri** (115, 134, 135). (Tiroid uyarıcı hormon (TSH), Tiroksin (T<sub>4</sub>), Triiyodotironin (T<sub>3</sub>), reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) ve İyodotironin sülfatlar (T<sub>4</sub>S, rT<sub>3</sub>S ve T<sub>3</sub>S))

Preterm doğum, üçüncü trimesterde meydana gelen tiroid hormonu metabolizmasındaki değişiklikleri kesintiye uğratar. Bu sebeple preterm yenidoğanlarda gebelik haftasıyla orantılı olarak düşük T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> konsantrasyonları görülür (131). Preterm yenidoğanlarda tiroid hormonu ölçümleri beklenenden daha

düşük görünmektedir (136). Bunun başlıca nedenleri; immatür TSH–T<sub>4</sub> aksı, düşük iyot depoları ve azalmış iyodotironin deiyodinaz 1 (DIO1) aktivitesidir.

Fizyolojik olarak postnatal 7. günde Tiroksin (T<sub>4</sub>) konsantrasyonları en düşük seviyededir ve daha sonra T<sub>4</sub> konsantrasyonlarında bir artış olur (116, 131, 137).

Preterm yenidoğanlarda birkaç tiroid disfonksiyonu paterni ortaya çıkabilir (131, 138, 139). Bunlar: prematür geçici hipotiroksinemisi, primer hipotiroidi, iyot fazlalığına bağlı hipotiroidi, iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi, tiroid dışı hastalığa bağlı tiroid disfonksiyonu ve konjenital hipotiroididir.

#### **2.2.3.1. Prematür Geçici Hipotiroksinemisi (140):**

Düşük T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>, normal TSH düzeyleri ile tanımlanan ve 28. gebelik haftasından önce doğan preterm yenidoğanların %50'sinde görülen geçici prematür hipotiroksinemisi tedavi gerektirmemektedir. Postnatal dönemde yaklaşık 6 haftada tiroid fonksiyonları normale dönmektedir (141).

Hipotalamus-hipofiz aksının matürasyonu preterm doğum durumunda muhtemelen gecikecektir. Term doğan yenidoğanlarda postnatal TSH artışı görülse de çoğu preterm yenidoğanda TSH azalmış gibi görünmektedir.

#### **2.2.3.2. İyot Fazlalığına Bağlı Hipotiroidi (142):**

Preterm yenidoğanlar iyot içeren antiseptikler ve kontrast maddeler nedeniyle risk altındadır. Bu maddelerin kullanımı sonucunda yenidoğanlarda meydana gelen iyot fazlalığı dishormonogeneze yol açarak preterm yenidoğanlarda iyot fazlalığına bağlı hipotiroidi gelişmesine yol açabilir.

#### **2.2.3.3. İyot Eksikliğine Bağlı Hipotiroidi:**

İyot depoları genellikle üçüncü trimesterde geliştiğinden preterm yenidoğanlar düşük iyot depolarına sahiptir. Bu yenidoğanlar enteral ve parenteral beslenmeyle de

az miktarda iyot içeriği aldıkları için iyot eksikliği riski altındadır (143). Bu iyot eksikliği preterm yenidoğanlarda iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi gelişimine yol açabilmektedir.

#### **2.2.3.4. Tiroid Dışı Hastalığa Bağlı Tiroid Disfonksiyonu:**

Genellikle düşük T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> ve TSH değerleri ile karakterizedir. Tedavi endikasyonu yoktur, ancak 1-2 haftada bir tiroid fonksiyon testlerinin tekrarlanması önerilmektedir.

#### **2.2.3.5. Konjenital Hipotiroidi:**

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. 3000-4000 canlı doğumda bir görülmektedir. Hipotiroidi, tiroid hormon eksikliği anlamına gelir. Başka bir deyişle konjenital hipotiroidi, doğuştan gelen ve tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan bir durumdur. Yenidoğan döneminde klinik tanısı güç olmakla birlikte tarama yöntemlerinin duyarlılığı oldukça yüksektir.

Konjenital hipotiroidinin klasik belirtileri: sarılık, uyuşukluk hali, makroglossi, miksödem, hipotermi, büyüme gelişme geriliği, zekâ katsayısında (IQ) bozulma gibi durumlardır. Bu belirtiler ekstraterin yaşamın ilk haftalarında ve aylarında ortaya çıkmaktadır. Çünkü maternal T<sub>4</sub> hormonu fetüs için artık kullanılamaz hale gelir ve santral sinir sistemi dışındaki dokular tiroid hormonuna yanıt verir hale gelir (105, 113).

Nadiren de olsa konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı ile de ilişkili olabilir. Beyin gelişiminin tiroid hormonlarına olan bağımlılığı üç yaşına kadar sürmektedir. Bu sebeple çoğu ülkede erken teşhis ve tedaviyi sağlamak için titiz tarama programları mevcuttur (144). Ülkemizde de konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olup yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tarama programı yürütülmektedir (145-150).

Kalıcı konjenital hipotiroidi vakalarının çoğu tiroid disgenezisine bağlıdır. Bilinen genlerdeki mutasyonlar, konjenital hipotiroidi ve tiroid disgenezisi olan hastaların %5'inden azında mevcuttur. Carré ve arkadaşları yakın zamanda

insanlarda tiroid disgenezisinin genetik bir nedeni olarak BOREALIN mutasyonlarını tanımlamışlardır. İnsan embriyonik tiroisitlerindeki BOREALIN ekspresyonu, tiroid hormonu sentezinin başlamasından önce ve sonra gösterilmiştir. BOREALIN, tiroid ektopisinin fenotipi ile uyumlu olarak tiroisitlerin yapışması ve yer değiştirmesinde rol oynar (144). Son çalışmalar, hastaların önemli bir oranının, tiroide özgü birden fazla gende birden fazla gen mutasyonuna sahip olduğunu ortaya koymaktadır (151). Konjenital hipotiroidide, tiroid bezi ile ilişkili bilinen nedensel genler arasında TG, TPO, DUOX2, DUOXA2, SLC5A5, SLC26A4, IYD ve TSHR yer almaktadır.

Konjenital hipotiroidide umbilikal korddaki T4 seviyeleri incelendiğinde normalden %25-50 oranında fazla konsantrasyonlarda fetüse doğru maternal tiroid hormon akışı olduğu görülmektedir. Gebeliğin ilk yarısında, fetal tiroid hormon seviyeleri düşük olduğunda, maternal-fetal T4 transferinin arttığına dair kanıtlar mevcuttur (152). Tiroid hormonlarının transplasental geçişi, beyin deiyodinaz aktivitesindeki ayarlamalarla bağlantılı olarak, fetal hipotiroidinin yan etkilerini en aza indirmede kritik bir role sahiptir. Bu durum hipotiroidi gelişen fetüslerde hipotiroidinin hızlı ve yeterli tedavisinin sağlanması şartıyla tiroid hormon seviyelerinin normal veya normale yakın seviyelerde olması durumunu açıklayabilir. Bu sebeple doğumda konjenital hipotiroidili yenidoğanların çoğu nispeten normal klinik görünümündedir. Öte yandan, hem maternal hem de fetal hipotiroidi varlığında erken başlanan tiroid hormon replasmanına rağmen ciddi nörobilişsel bozukluklar olabilmektedir (153).

Konjenital hipotiroidinin tanı ve tedavisi için uluslararası kılavuzlar mevcuttur (154).

#### **2.2.3.5.1. Türkiye’de Konjenital Hipotiroidi Taraması:**

Avrupa ülkelerinde konjenital hipotiroidi insidansı yaklaşık 1,3000-1,4000’dir (155). Bu oran Finlandiya’da 1,2634 (156), Macaristan’da 1,5632 (157) olarak bildirilmiştir. Türkiye’de konjenital hipotiroidi görülme sıklığı 30.097 taranmış yenidoğanda 1,2736 olarak bildirilmiştir (158).

Türkiye’de Yenidoğan Tarama Programı kapsamında yenidoğanların konjenital hipotiroidi yönünden taranması sağlanmaktadır. Bu sayede konjenital hipotiroidi nedeniyle oluşacak beyin hasarları, IQ düşüklüğü, morbidite ve

mortalitenin engellenmesi amaçlanmaktadır. Maliyet etkinlik açısından gereksiz harcamaların önlenmesi, bu hastalık hakkında toplum bilincinin artırılması, tanı alan yenidoğanlarda bu hastalıklar nedeniyle oluşacak rahatsızlıkları önlemek amacıyla uygun tedavinin başlanması ve böylece yenidoğanların belli bir zekâ seviyesine ulaşmalarının sağlanması da tarama programının amaçlarındandır (146, 159-161).

Ulusal Yenidoğan Tarama Programı; Fenilketonüri taramasına Konjenital Hipotiroidi taramasının eklenmesi ile 25.12.2006 tarihinde başlatılmıştır (145).

İllerdeki tüm sağlık birimlerinde, Yenidoğan Tarama Programı için alınacak topuk kanları, İl Sağlık Müdürlüğünde toplanarak, Ankara ve İstanbul Tarama Laboratuvarlarına gönderilmektedir. Tarama laboratuvarında hastalık için çalışılan kan sonuçları Yenidoğan Tarama Programı Web Uygulaması üzerinden illere iletilmekte, tarama sonucu şüpheli çıkan yenidoğanlar ilgili kliniklere yönlendirilmektedir. Tarama programında her bir hastalık için kurulan bilimsel komisyonlar, izleme ve değerlendirme çalışmalarına destek olmaktadır (161).

Tarama çalışmaları sayesinde yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması sağlanabilmekte, engelliliğin önüne geçilmektedir (161). Tarama paneline eklenebilecek hastalıklar konusunda çalışmalar sürdürülmektedir (145-150, 158).

Ülkemizde konjenital hipotiroidi taraması yaşamın 3-5. günlerinde topuktan kan alınarak yapılmaktadır. Topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçümü yapılmaktadır. Türkiye’de yenidoğan tüm bebeklerden yaşamın ilk haftasında topuk kanı alınmakta ve bu topuk kanı yenidoğan bilgileri girilerek kapalı zarf ya da kutuda İl Sağlık Müdürlüklerine gönderilir. İl Sağlık Müdürlüklerinde ilk değerlendirmesi yapılan örneklerde uygunsuzluk tespit edilirse örnek tekrarı istenir. Uygun bir şekilde gelen örnekler Ankara ve İstanbul Tarama Laboratuvarına gönderilir. Bakılan örneklerde TSH değeri 5,5 mU/L’nin altındaysa normal olarak kabul edilir. 5,5–20 mU/L arasındaki değerlerde tekrar kan örneği istenir. Tekrar incelenen örnekteki TSH değeri 5,5 mU/L’nin altındaysa normal olarak kabul edilir ancak 5,5 mU/L’nin üzerinde bir değer tespit edilirse ildeki uygun laboratuvarında serum TSH ve T<sub>4</sub> değerleri incelenir. Tarama laboratuvarına gelen testte TSH değeri >20 mU/L olarak saptanırsa direkt olarak ildeki uygun laboratuvarında serum TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin bakılması istenir. İldeki uygun laboratuvarında bakılan serum TSH ve T<sub>4</sub> değerleri danışman hekim



tarafından değerlendirilir. Sonuçlar şüpheli ise aileler Pediatrik Endokrinoloji Kliniğine sevk edilir. Pediatrik Endokrinoloji Kliniğinde değerlendirilen yenidoğanların değerlendirme formları İl Sağlık Müdürlüklerine gönderilir (161).

### **2.3. Antenatal Kortikosteroid Uygulamaları**

Steroid hormonlar, prekürsörü kolesterol olan, steran halkası içeren bileşiklerdir. Cinsiyet hormonları ve bileşikleri ile adrenal korteks hormonları ve antagonistlerini kapsar. Kadınlarda overlerde, gebelikte ise plasentada östradiol, östron ve progesteron; erkeklerde testislerde erkek cinsiyet hormonu olan testosteron; her iki cinste de adrenal kortekste adrenokortikoid hormonlar olan kortikosteron, dezoksikortikosteron, aldosteron, kortizon ve hidrokortizon kolesterol üzerinden sentezlenir.

Günümüzde steroid hormon sentezi için yarı sentetik yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla androstenolon ve pregnelonon kullanılmaktadır.

Tüm steroidler plasentayı geçemez. Kortizol büyük ölçüde plasentada inaktive edilir ancak betametazon ve deksametazon gibi sentetik steroidler inaktive olmaz. Erken doğum eylemi olan gebelere antenatal deksametazon veya betametazon uygulaması neonatal ölüm insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır (162). Antenatal kortikosteroidler respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit dahil olmak üzere preterm yenidoğanın diğer bazı ciddi komplikasyonlarını da azaltmaktadır (163, 164). Antenatal kortikosteroid uygulamasının uzun vadeli yan etkisi gösterilmemiştir (165). 79395 yenidoğan ve süt çocuğundan oluşan bir çalışmada antenatal steroid tedavisinin, 36 ila 72 aylık takipte astım için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak uzun vadede astım prevalansını değiştirmediği saptanmıştır (166, 167).

Kortikosteroidlerin RDS'nin görülme sıklığını ve şiddetini azaltmasının yanında birçok vücut sistemi üzerinde olgunlaştırıcı etkisi vardır. Doğum sonrası eksojen sürfaktan tedavisinin yararları ile etkileşimi özellikle önemlidir. Antenatal steroidler sürfaktan sentezi için gerekli enzimlerin ve sürfaktan proteinleri A, B, C ve D'nin üretimi için genlerin uyarılması ile etkilerini gösterir (168). Üretilen yüzey aktif maddenin daha verimli hale gelmesi sağlanır (169). Deksametazon gibi

glukokortikoidler, fetal akciğerde yetişkin düzeylerinin iki ila üç katı kadar SP-B gen ekspresyonu sağlayarak fetal akciğerlerin önemli ölçüde uyarılmasına neden olabilir (170). Akciğerlerin sürfaktan üretmeyen dokularını da olgunlaştırır (171, 172). Ek olarak, antenatal steroidler antioksidan enzim aktivitesini arttırarak oksidatif stresi azaltır (173).

<b>Tablo 4: Antenatal steroidlerin etkileri</b>	
Yüksek Apgar skorları	(174)
Akciğer yapısının olgunlaşması	(171, 172)
Sürfaktan protein sentezinin başlatılması	(168)
NO aracılı pulmoner venöz gevşemede düzelme	(175)
Azalmış pulmoner kapiller kaçış	(176)
Doğum sonrası eksojen sürfaktan tedavisi ile etkileşim	(176)
Yüksek oksijen maruziyetine karşı artan direnç	(177)
Erken neonatal dönemde daha iyi kan basıncı	(178)
Daha yüksek neonatal lökosit sayısı	(179)
Daha az patent duktus arteriozus	(163, 180)
Daha az germinal matriks hasarı ve IVK	(181, 182)
Daha az NEK	(163)

Randomize kontrollü çalışmalarda maternal tedaviye başladıktan 24 ila 168 saat sonra doğan bebeklerde yararın maksimum olduğu göstermiştir (181). 24 saatten kısa süre tedavi gören kadınlarda da daha küçük de olsa faydalı bir etki görülmektedir.

Çoklu kortikosteroid kürünün güvenilirliği konusunda şüpheler vardır ve rutin tedavi olarak önerilmez (176, 183). Tekrarlayan tedavi kürleri maternal ve fetal hipotalamus–hipofiz-adrenal eksenini baskılayabilir (184). Ayrıca maternal hiperglisemi ve enfeksiyon riskini de artırır. Tekrarlayan antenatal steroid kürlerinden sonra neonatal Cushing sendromu nadir de olsa gelişebilir (185). Bununla birlikte steroidler, normal dozlarda kullanıldığında bile neonatal dönemde adrenal bezi baskılayabilir (186). Hayvan modellerinde yapılan sekiz randomize kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, tekrarlanan antenatal kortikosteroid dozlarının akciğer fonksiyonu açısından yararlı etkilere sahip olmasına rağmen, beyin fonksiyonu ve fetal büyüme üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (187). Büyük bir randomize kontrollü çalışmada tekrarlayan steroid kürlerinin (haftalık), hem RDS riskini hem de ek oksijen ihtiyacını azaltmasına ve mekanik ventilasyon süresini kısaltmasına rağmen, hastaneden taburcu edilirken fetal kilo ve baş çevresi ölçümlerinin bu grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (188). Başka bir büyük randomize kontrollü çalışmada ise tekrarlanan kürlere (iki haftada bir) maruz kalan bebekler benzer morbidite ve mortaliteye sahipken bu gruptaki yenidoğanlarda kilo, boy ve baş çevresi olarak büyümenin daha kötü olduğu görülmüştür (189).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği (ACOG), Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği (RCOG), İngiliz Perinatal Tıp Derneği ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri kılavuzlarının antenatal kortikosteroid uygulanması ile ilgili önerileri mevcuttur (190, 191, 192). ANS tedavisi 24 ila 34 hafta arasında preterm doğum riski taşıyan tüm kadınlar için tüm kılavuzlarda önerilmektedir. 23-24. gebelik haftaları arasında antenatal kortikosteroid uygulaması hastalara göre bireyselleştirilerek düşünülebilir. Bazı kılavuzlarda 34-36. gebelik haftaları arasında, bazı kılavuzlarda 34-37. gebelik haftaları arasında, bazı kılavuzlarda ise 34-39. gebelik haftaları arasında da tek kür ANS uygulanması hasta bazlı değerlendirilerek önerilmektedir. Tek kür steroid tedavisi, intramuskuler olarak 24 saat arayla verilen iki doz betametazon veya 12 saat arayla verilen dört doz deksametazondan oluşmalıdır. Günümüzde betametazon tercih edilmektedir (193). Randomize olmayan bir karşılaştırmada, betametazon deksametazon ile karşılaştırıldığında daha düşük RDS ve BPD oranları ile ilişkilendirilmiştir (194). ANS uygulaması sonrası 24 saatten daha az bir süre geçmiş olsa bile, neonatal morbidite ve mortalite riskinde iyileşmeler gösterilmiştir. Bu nedenle acil doğum beklenen gebelere kortikosteroidler verilmelidir.

EMR ile komplike olan gebeliklerde de koryoamniyonit yokluğunda antenatal kortikosteroidler önerilmektedir. Kortikosteroidlerin anneyi olumsuz etkileyeceğine dair kanıt olmadığından diğer komplike gebeliklerde de önerilmektedir.

### **2.3.1. Steroid Hormonların Tiroid Hormonlarına Etkisi**

Hayvan çalışmaları, steroid-tiroid etkisinin, en azından kısmen, T<sub>3</sub>'ün toplam vücut üretiminin azalmasına bağlı olduğunu ve aslında, deksametazon ile tedavi edilen sıçanların karaciğerinde azalmış deiyodinaz-1 aktivitesinin gözlendiğini göstermiştir (195).

Cavalieri ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı çalışmada; steroid alan ratlarda periferik T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> dönüşümünün bozulduğu ve T<sub>3</sub>'ün net doku bağlanması, T<sub>3</sub>'ün serum bağlanmasından daha da büyük ölçüde azaldığını göstermişlerdir. İn vitro T<sub>4</sub>, 5'-deiyodinaz oranının, glukokortikoidlerle tedavi edilen hayvanlardan elde edilen dokularda azaldığı ve bu da aktif T<sub>4</sub> 5'-deiyodinazın hepatik seviyesinin de azaldığını göstermiştir. Böylece, steroidin T<sub>3</sub> metabolizmasında birden fazla değişikliğe neden olduğu ve tiroidin etkilediği hücrelerde ve özellikle karaciğerde T<sub>4</sub>'ten total T<sub>3</sub> üretiminin azaldığı saptanmıştır (196).

### **2.4. Betametazon**

Betametazon antiinflamatuvar ve immünosupresif özelliklere sahip olan sentetik bir glukokortikoiddir. Molekülün mineralokortikoid aktivitesi azdır ve adrenal yetmezlik durumlarında bir mineralokortikoid ile birlikte kullanılmalıdır. Betametazon dipropiyonat ve betametazon valerat dahil olmak üzere molekülün topikal ilaç türevleri de mevcuttur. Topikal ilaçlar genellikle kortikosteroidde yanıt veren dermatolojik patolojilerde kullanılır. Betametazon ilk olarak 1961'de FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır (197).

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar, antipruritik ve vazokonstrüktif özelliklere sahiptir. Kortikosteroidler hücresel düzeyde lipokortinler adı verilen peptitleri indükler. Lipokortinler, lökositlerin lizozomal membranlarının parçalanarak araşidonik asit salınmasına neden olan bir enzim olan fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi antagonize eder.

Bu etki, prostaglandinler, kininler, histamin, lipozomal enzimler ve tamamlayıcı sistem dahil olmak üzere endojen inflamatuvar araçların oluşumunu ve salınmasını azaltır (198, 199).

Betametazon sodyum fosfat, IM, IV, eklem içi, intrasinoviyal, intralezyonel veya yumuşak doku enjeksiyonu ile uygulanabilir. Betametazon sodyum fosfat ve betametazon asetat içeren kortikosteroid süspansiyonu, IM enjeksiyonu ile veya intrasinoviyal, intraartiküler, intralezyonel veya yumuşak doku enjeksiyonu ile lokal olarak uygulanabilir. Sistemik olarak emilen betametazon böbreklere, bağırsaklara, cilde, karaciğere ve kaslara hızla dağılır. Betametazon plazma proteinlerine zayıf bir şekilde bağlanır ve dolaşımdaki bağlanmamış kısmı aktiftir. Sistemik betametazon, CYP3A4 tarafından inaktif metabolitlere dönüştürülür. Bu inaktif metabolitler ve değişime uğramamış küçük bir kısmı idrarla atılır. Betametazonun biyolojik yarı ömrü 35-54 saattir (200).

IM enjeksiyon yoluyla uygulanan betametazon süspansiyonlarının etki başlangıcı ve süresi, uygulandığı yerin kanlanma yapısına ve enjekte edilen formülün niteliklerine bağlıdır. Hızlı ve uzun süreli depo aktivitesini birleştiren bazı formülasyonları mevcuttur (201).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 2015–2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında değerlendirilen, 34–37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı alan, erken doğum yapan gebelerin ve yenidoğanların verilerinin retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır. Maternal tiroid hastalığı, gestasyonel ve pregestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gibi gebeliğin hipertansif hastalıkları, fetal intrauterin büyüme kısıtlılığı, çoğul gebelik, fetal anomali, fetal anöploidi gibi fetüsün biyokimyasal parametrelerini değiştirebilecek tanılara sahip gebeler ile yenidoğan döneminde tiroid disfonksiyonu saptanan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 2019/292 protokol numaralı onayı alınarak başlanmıştır.

Belirtilen dışlama kriterleri çalışma dışı bırakıldığında, toplam 99 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaş, gravida, parite ve abortus gibi obstetrik özgeçmişlerinin yanında antenatal steroid (ANS) uygulanıp uygulanmamış olması, ANS uygulanan olgularda ANS'nin uygulandığı gebelik haftası, ANS uygulama sayısı, yenidoğanların APGAR skorları, kordon kan gazı pH değeri, neonatal TSH ve T<sub>4</sub> değerleri temel araştırma parametreleri olarak belirlenmiştir. Neonatal TSH ve T<sub>4</sub> değerleri doğum sonrası 5. gün serum TSH ve T<sub>4</sub> değerleridir.

Olgular ANS uygulanmasına göre öncelikle çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma grubu tek doz steroid uygulananlar ve çift doz steroid uygulananlar olarak kendi içinde ayrılarak tüm olgular toplamda 3 grup altında incelenmiştir. Çalışma grupları Grup 1 ve Grup 2'dir. Grup 1; 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış, tek doz olarak 12 mg betametazon uygulaması yapılmış ve erken doğum yapmış olan olgulardır. Grup 2; 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış, 24 saat arayla iki doz şeklinde toplamda 24 mg betametazon uygulanmış ve erken doğum yapmış olan olgulardır. Kontrol grubu ise Grup 3'tür. Grup 3; 34-37. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış ve ANS uygulanmadan erken doğum gerçekleşmiş olgulardır. Bu grupların demografik verileri ve neonatal TSH ve T<sub>4</sub> seviyeleri hem birbirleri ile hem de grup içinde karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir.

Veri analizi SPSS sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapıldı. Tüm veriler ortalama ve standart sapma olarak raporlandı. Yaş, gravida, doğumla ilgili veriler ve biyokimyasal parametreler gibi değişkenlerin dağılımını analiz etmek için tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Sonuçlar ortalama fark ve %95 güven aralıkları (CI) kullanılarak yorumlandı. Normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için bağımsız t-testi ve gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 112 hasta değerlendirilmiş olup 13 hasta doğum sonrası gebeliğin hipertansif hastalığı (8 olgu preeklampsi, 2 olgu HELLP sendromu, 3 olgu eklampsi) nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Araştırma kapsamında incelenen gebelerin 58'ine steroid uygulaması yapılmıştı. Tek doz ANS uygulanan Grup 1'de 21 hasta, çift doz ANS uygulanan Grup 2'de 37 hasta, ANS uygulanmayan Grup 3'te ise 41 hasta bulunmaktaydı. Çalışma dışı bırakılan olgular ayrıldıktan sonra geri kalan 99 olgunun yaş, yenidoğan doğum ağırlığı, doğum zamanı, TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin ortalaması Tablo 5'te verilmiştir.

Yaş (yıl)	30,5 ± 5,4 (19 – 42)
Doğum haftası (hafta)	35 (34 – 36)
Doğum kilosu (gram)	2666,2 ± 420 (1710 – 3600)
TSH (mU/L)	4,5 ± 2,7 (1,24 – 16,07)
T <sub>4</sub> (mU/L)	1,56 ± 0,32 (0,80 – 2,44)

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon (minimum – maksimum) olarak tabloda gösterilmiştir



Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ortalama maternal yaş ve doğum haftası için gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Ortalama TSH değerleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi. ANS yapılmayan grupta; tek doz veya çift doz yapılan gruba göre TSH değeri daha yüksekti.

<b>Tablo 6: ANS yapılma durumu gruplarına göre tanımlayıcı istatistikler</b>			
	<b>Grup 1 Tek Doz ANS n=21</b>	<b>Grup 2 Çift Doz ANS n= 37</b>	<b>Grup 3 ANS (-) n= 41</b>
Yaş (yıl)	30,7 ± 6,2 (21 – 42)	30 ± 5,1 (20 – 41)	30,8 ± 5,3 (19 – 39)
Doğum haftası, (hafta)	35 (34 – 36)	35 (34 – 36)	35 (34 – 36)
Doğum kilosu, (gram)	2603,1 ± 482,8 (1710 – 3400)	2530,3 ± 401,8 (1800 – 3500)	2821,2 ± 356,4 (2260 – 3600)
TSH, (mU/L)	4,5 ± 2,2 (1,68 – 9,10)	3,8 ± 1,9 (1,24 – 8,92)	5,1 ± 3,4 (1,61 – 16,07)
T4, (mU/L)	1,56 ± 0,26 (0,99 – 2)	1,57 ± 0,26 (1,1 – 2,01)	1,55 ± 0,41 (0,80 – 2,44)

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon (minimum – maksimum) olarak tabloda gösterilmiştir

Çift doz ANS uygulanan grupta hiç uygulanmayan gruba göre TSH değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,042). Grupların ortalama T<sub>4</sub> değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,0797) (Tablo 7).

<b>Tablo7: Çift doz ANS uygulanan grupla hiç ANS uygulanmayan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması</b>			
	<b>Grup 2 Çift Doz ANS n= 37</b>	<b>Grup 3 ANS (-) n= 41</b>	<b>p</b>
TSH, (mU/L) (Tiroid stimulan hormon),	3,8 ± 1,9 (1,24 – 8,92)	5,1 ± 3,4 (1,61 – 16,07)	<b>0,042</b>
T <sub>4</sub> , (mU/L)	1,57 ± 0,26 (1,1 – 2,01)	1,55 ± 0,41 (0,80 – 2,44)	0,0797

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon (minimum – maksimum) olarak tabloda gösterilmiştir

Tek doz ANS uygulaması ile çift doz ANS uygulaması arasında gruplar arasında ortalama TSH ve T<sub>4</sub> değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,250, p=0,817; sırasıyla) (Tablo 8).

<b>Tablo 8: Tek doz ANS uygulanan grup ile çift doz ANS uygulanan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması</b>			
	<b>Grup 1 Tek Doz ANS n=21</b>	<b>Grup 2 Çift Doz ANS n= 37</b>	p
TSH, (mU/L)	4,5 ± 2,2 (1,68 – 9,10)	3,8 ± 1,9 (1,24 – 8,92)	0,250
T <sub>4</sub> , (mU/L)	1,56 ± 0,26 (0,99 – 2)	1,57 ± 0,26 (1,1 – 2,01)	0,817

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon (minimum – maksimum) olarak tabloda gösterilmiştir

ANS uygulanmayan grup ile tek doz ANS uygulanan grup arasında ortalama TSH ve T<sub>4</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,399, p=0,976; sırasıyla) (Tablo 9)

<b>Tablo 9: Tek doz ANS uygulanan grup ile ANS uygulanmayan grubun TSH ve T<sub>4</sub> değerlerinin karşılaştırılması</b>			
	<b>Grup 1 Tek Doz ANS n=21</b>	<b>Grup 3 ANS Yapılmayan n= 41</b>	p
TSH (mU/L)	4,5 ± 2,2 (1,68 – 9,10)	5,1 ± 3,4 (1,61 – 16,07)	0,399
T <sub>4</sub> (mU/L)	1,56 ± 0,26 (0,99 – 2)	1,55 ± 0,41 (0,80 – 2,44)	0,976

\*Değerler ortalama ± standart deviasyon (minimum – maksimum) olarak tabloda gösterilmiştir

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 34-37. gebelik haftaları arasında maternal çift doz antenatal kortikosteroid uygulamasının yenidoğanlarda daha düşük ortalama TSH düzeyleri ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu çalışma; geç preterm eylem tanılı olgularda maternal ANS uygulamasının yenidoğanın tiroid fonksiyonları üzerine etkisinin olabileceğini gösteren ilk klinik çalışmadır.

Steroidler periferik kanda  $T_4$ 'ün aktif form olan  $T_3$ 'e dönüşümünü engellemektedir (124). Ancak fetüste steroid etkisi düşük  $T_3$  düzeyleri ile ilişkili değildir. Bunun nedeni fetal tiroid dokusunun, gelişimi için steroide ihtiyaç duymasındır (202). Böylelikle steroid uygulaması ile fetal tiroid dokusu daha çok çalışır ve tiroid hormonları daha çok üretilir. Hayvan çalışmaları, ANS uygulamasından sonra dolaşımdaki  $T_3$  düzeylerinin arttığını göstermiştir (203, 204). Steroid uygulaması ile steroid fetal dolaşıma geçip akciğer gelişimine katkı sağladığı gibi, bu mekanizma ile fetal tiroid hormon seviyelerini de dolaylı yoldan kontrol altında tutmaktadır (205). Böylece preterm doğumlarda sıklığı artmış olan konjenital hipotiroidi gibi kalıcı ve ciddi hasarlar oluşturan bir durumun da engellenebileceği düşünülebilir. Nekrotizan enterokolit, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama gibi ölümcül hastalıkların insidansının ANS ile azaltılmasının preterm yenidoğanların hayatta kalma şansını arttırmada önemli rol oynadığı bilinmektedir (206, 207). Bu faydalarına ek olarak tiroid fonksiyonları üzerinde de olumlu etkisinin olup olmayacağını belirlenmesi oldukça önemlidir.

Gebelikte, tiroid fonksiyon değişikliklerinin beklendiği ve bu değişikliklerin de kliniğe ve fetal tiroid dokusunda değişikliklere neden olabileceği bir süredir bilinmektedir. Gebelikte fetal kanda tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest halde dolaşan tiroid hormonları ve tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) seviyeleri, sırasıyla hipofiz, tiroid bezi ve karaciğerin fonksiyonel olgunlaşmasıyla birlikte ilerleyen gebelik haftaları ile artar (208). Gebelikte hipertiroidi nispeten daha nadirdir ve tüm gebeliklerin %0,1 ila %0,4'ünü etkiler. En yaygın etiyojiler; Graves hastalığı (hipertiroidizmin %95'i) ve gestasyonel geçici tirotoksikozdur (209). Gebelikte hipertiroidiye nazaran çok daha sık görülen tiroid patolojisi hipotiroididir. Üreme çağındaki kadınlarda primer hipotiroidinin en yaygın nedeni kronik otoimmün

tiroidittir (210). Gebe kadınların %18 kadarında tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) veya tiroglobulin antikoru (TgAb) pozitifdir (211). Tiroid otoantikoru pozitifliği doğumdan sonraki dönemde de tiroid fonksiyon bozukluğu riskini arttırmaktadır. Hamilelik sırasında aşikâr hipotiroidinin tedavisi önerilmektedir. TSH>2,5 mIU/L olan kadınlar için levotiroksin (L-tiroksin) kullanımı önerilmektedir (211). Konjenital fetal hipotiroidinin en sık etiyolojileri; tiroid disgenezisi, aplazisi, hipoplazisi veya ektopik tiroid bezidir. Başvuran olguların yaklaşık %85'ini bu etiyolojiler oluşturur (212). Önceki teorilerin aksine, tiroksinin (T<sub>4</sub>), hipotiroid durumdaki fetüsü eksiklikten postpartum döneme kadar korumak için yeterli miktarlarda plasentayı geçtiği bilinmektedir (213).

Klinik ve deneysel çalışmalar ile tiroid hormonlarının yenidoğanın beyin ve nörolojik gelişimi için gerekli olduğunun gösterilmesi özellikle son yıllarda gebelikte hipotiroidi konusuna olan ilgiyi arttırmıştır (214, 215). Fetüs 12. gebelik haftasından itibaren kendi tiroid hormonlarını üretmektedir (216). Fetüsün tiroid hormonu ihtiyacı bu haftaya kadar ise anneden plasenta yolu ile geçen T<sub>4</sub> ile sağlanmaktadır (217). Klinik hipotiroidi dışında maternal TSH taraması ile belirlenen subklinik hipotiroidinin de infantlarda psikolojik–entelektüel–nörolojik gelişim bozukluklarına yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (218).

Embriyolojik olarak tiroid bezi, faringeal boşluğun iki bölgesinden oluşur. T<sub>4</sub> üreten foliküler hücreler primitif farinksten gelişir. Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler veya diğer adıyla C hücreleri ise dördüncü faringeal poştan gelişir. Tiroid bezi esas olarak endokrin görevi ile tiroksin (T<sub>4</sub>) ve 3.5.3'-triiodotironin (T<sub>3</sub>) üretir (9). Sağlıklı tiroid dokusu hipotalamus–hipofiz-tiroid eksenindeki değişiklikler, pozitif ve negatif feedbackler yoluyla bu değişikliklere uyum sağlar (211). Nöronal migrasyonun gerçekleşmesi ve fetal beynin miyelinizasyonu için normal tiroid hormon seviyeleri gereklidir (219). Hipotiroidi beyinde beyaz cevher hasarı, serebral palsy, zayıf nöronal gelişim ve ölüm gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilidir (220, 221).

Preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonlarının seyrini ve bu fonksiyonları etkileyen durumları anlamak giderek daha önemli hale gelmiştir. Erken doğum tehdidi saptanan gebelere 34. gebelik haftasından önce antenatal steroid uygulanması günümüzde standart obstetrik yaklaşımdır. Antenatal steroidlerin yenidoğan tiroid fonksiyonu üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır (202, 222). Literatür incelendiğinde erken preterm yenidoğanlarda antenatal kortikosteroid uygulamasının

fetal tiroid hormonları üzerine etkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, geç preterm yenidoğanlar üzerinde yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (205, 223). Bu kapsamda geç preterm yenidoğanların değerlendirildiği bu araştırma literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Literatür gözden geçirildiğinde; Martin ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı bir çalışmada, 28. gebelik haftası öncesi aşırı erken preterm yenidoğanlarda antenatal dönemde glukokortikoide maruziyet ile total tiroksin (T<sub>4</sub>) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (224). Antenatal kortikosteroid kürünü tamamlamış olan aşırı erken preterm yenidoğanlarda doğum sonrası ilk haftada toplam tiroksin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (224). Antenatal steroidlerin erken neonatal tiroid fonksiyonunu etkilediğini düşünmekle birlikte maternal, perinatal ve erken neonatal değişkenler ile bu ilişkiyi tam olarak açıklayamamışlardır (224). Bunun üzerine 2007 yılında bu ilişkiye bir açıklık getirilebilmesi adına Forhead ve arkadaşları, klinik kullanımdaki dozlarda maternal deksametazon tedavisinin, koyun fetüslerindeki plazma tiroid hormon konsantrasyonları ve doku deiyodinaz aktiviteleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır (222). Koyunlarda, doku deiyodinaz aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadan deksametazon tedavisi ile T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> plazma konsantrasyonları azalmış ve serbest T<sub>3</sub> seviyeleri artmıştır. Bu nedenle, maternal deksametazon tedavisinin gebe koyun ve fetüsünün tiroid hormon ekseni üzerinde farklı etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (222). Fetüste, dolaşımdaki serbest T<sub>3</sub>'teki deksametazon kaynaklı artışın, hem T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün artan hepatik üretimine, hem de T<sub>3</sub>'ün böbrek ve plasenta tarafından azaltılmış klirensinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. T<sub>3</sub> biyoyararlanımındaki değişiklikler, preterm fetüste antenatal steroid tedavisinin tiroid bezinin olgunlaşmasına aracılık edebileceğini ifade etmiştir (222). Aynı şekilde araştırmamızda da preterm eylem tanımlı gebelere uygulanan antenatal kortikosteroidin yenidoğan TSH seviyelerini, ANS uygulanmayan gebelere göre olumlu yönde etkilediğini saptadık.

ANS'ler erken doğum riski olan gebeler için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Erken preterm yenidoğanlarda ANS'nin tiroid hormon fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair kanıtlar sınırlıdır. Kaluarachchi ve arkadaşlarının 2018 yılında preterm yenidoğanlarda ANS'nin tiroid hormon fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaları vardır (205). Çalışmada 30. gebelik haftasından önce doğan yenidoğanların tiroid fonksiyonları retrospektif olarak

değerlendirilmiştir. Yenidoğanlar ANS uygulanmamış, tek doz ANS uygulanmış ve çift doz ANS uygulanmış olarak 3 gruba ayrılmış ve tiroid fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. 260 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada, ANS uygulanmamış ve kısmi ANS uygulanmış gruba kıyasla, tam kür ANS uygulanan preterm yenidoğanlarda Levotiroksin (LT<sub>4</sub>) başlanma sıklığı daha az bulunmuştur. ANS uygulanmayan gruptaki yenidoğanların TSH değerlerinin 6 mIU/mL'nin üzerinde bir değere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böylece bu çalışmada ANS uygulanmayan gruptaki yenidoğanların çift doz ANS uygulanan gruptaki yenidoğanlara kıyasla tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı alma ihtimallerinin daha yüksek olduğu sonucu çıkarılmıştır (205). Bizim çalışmamızda da ANS uygulaması yapılmayan gruptaki yenidoğanların doğum sonrası TSH değerleri tek doz ve çift doz ANS uygulaması yapılan gruptaki yenidoğanların postnatal değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak çift doz ANS uygulaması yapılan olgularda TSH değerleri ANS uygulanmayan olgulara göre anlamlı derecede farklı saptandı. Bu fark, artan steroid hormon seviyelerinin TRH seviyelerinde artışa neden olmasıyla ilişkili olabilir.

Kaluarachchi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak Haziran 2020'de Shintaro Hanaoka ve arkadaşları tarafından yeni bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da erken preterm yenidoğanlarda, antenatal kortikosteroidlerin (ANS) tiroid fonksiyonlarına etkisi incelenmiştir (205, 223). 34. gebelik haftası altında ANS tedavisi alan, çift doz steroid alan 99 olgu ile tek doz steroid alan veya steroid almayan 50 olgunun tiroksin (T<sub>4</sub>) ve TSH değerleri karşılaştırılmıştır. Çift doz ANS uygulanan grupta hipertirotropinemi (TSH>15 mIU/L) insidansı, ANS uygulanmayan veya tek doz ANS uygulanan gruptan anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (%6'ya karşılık, %22). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise, hipertirotropinemi insidansının çift doz ANS uygulaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ANS uygulamasının erken preterm yenidoğanlarda tiroid olgunlaşmasını kolaylaştırdığını belirtmişlerdir (223). Bu iki çalışma ile ortak olarak bizim çalışmamız da göz önüne alındığında preterm dönemde uygulanan ANS tedavisinin preterm doğmuş yenidoğanların tiroid dokularının olgunlaşmasına katkı sağladığı düşünülebilir.

Çalışmanın retrospektif olması, olgu sayısının azlığı, olguların doğum sonrası takip edilememiş olması araştırmanın zayıflatıcı yönleridir. Bununla birlikte, araştırmanın risk faktörü olmayan olguları içermesi, ANS uygulaması açısından tek doz ve çift doz olarak birden fazla grubu içermesi, literatürde daha önce bu şekilde bir çalışmanın olmaması çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.





## 6. SONUÇ

Sonuç olarak geç preterm doğum eylemi olgularında maternal antenatal kortikosteroid tedavisinin uygulanmış olmasının yenidoğan döneminde daha düşük Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri ile ilişkili olduğunu saptadık. Antenatal steroid uygulamasının fetal tiroid fonksiyonları üzerindeki bu etkisini kanıtlamak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clinics in perinatology*. 2019;46(2):159-72.
2. Mirzamoradi M, Joshaghani Z, Hasani Nejhadd F, Vafaenia M, Heidar Z. Evaluation of the effect of antenatal betamethasone on neonatal respiratory morbidity in early-term elective cesarean. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(12):1994-9.
3. Hong S, Lee SM, Kwak DW, Lee J, Kim SY, Oh JW, et al. Effects of antenatal corticosteroids in twin neonates with late preterm birth (ACTWIN [Antenatal Corticosteroids in TWIN late preterm neonates] trial): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):114.
4. Gyamfi-Bannerman C, Zupancic JAF, Sandoval G, Grobman WA, Blackwell SC, Tita ATN, et al. Cost-effectiveness of Antenatal Corticosteroid Therapy vs No Therapy in Women at Risk of Late Preterm Delivery: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2019;173(5):462-8.
5. Raghuraman N, Porcelli B, Temming LA, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG, et al. Clinical implications of umbilical artery Doppler changes after betamethasone administration(dagger). *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(1):42-8.
6. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:CD004454.
7. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *American family physician*. 2017;95(6):366-72.
8. No RG-tG. 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London: RCOG. 2010.
9. Santisteban P. Development and anatomy of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis. *Werner&Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text*. 2005:8-23.
10. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.
11. Bektaş M, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji*. Malatyalıoğlu E Perinatal Enfeksiyonlar MN Medikal & Nobel. 2001:470-523.
12. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy e-book: Management options-expert consult: Elsevier Health Sciences; 2010*.
13. KING JF, GRANT A, KEIRSE MJ, CHALMERS I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1988;95(3):211-22.
14. KRAGT H, KEIRSE MJ. How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(4):317-23.
15. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(3):775-9.
16. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2013;62(3):1-20.
17. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *The Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.

18. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(3):343-7.
19. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(2):467-71.
20. Kramer MS. Preventing preterm birth: are we making any progress? *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 1997;70(3):227.
21. Moaddab A, Dildy GA, Brown HL, Bateni ZH, Belfort MA, Sangi-Haghpeykar H, et al. Health care disparity and pregnancy-related mortality in the United States, 2005–2014. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(4):707-12.
22. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. *Retinal vascular disease*: Springer; 2007.
23. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
24. Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2008;1(3):106.
25. Yurdakök M, Erdem G. *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji. Prematürite*; 2004.
26. Organization WH. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. 2012.
27. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112:1-3.
28. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. “Late-preterm” infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
29. Volpe JJ. Overview: perinatal and neonatal brain injury. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1997;3(1):1-2.
30. Mathews T, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics*. 2011;127(1):146-57.
31. MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews T, Hoyert DL, Kochanek KD. Trends in preterm-related infant mortality by race and ethnicity, United States, 1999–2004. *International Journal of Health Services*. 2007;37(4):635-41.
32. Butler AS, Behrman RE. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*: National Academies Press; 2007.
33. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age—specific neonatal mortality. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(1):78-84.
34. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(5):1020-37.
35. Hamilton BE. *Birth rates for US teenagers reach historic lows for all age and ethnic groups*: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2012.
36. Reece EA, Hobbins JC, Petric R. *Medicine of the Fetus and Mother*: Philadelphia: Lippincott, 1992; 1992.
37. Dbstet A. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
38. Muhammad Z, Irshad M. Comparison of serum TSH and T4 levels in preterm and term neonates for screening of congenital hypothyroidism. *Journal Of Medical Sciences*. 2013;21(4):194-7.

39. Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Nov;91(6):F468.
40. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. 2019.
41. Yılmaz E. Preterm doğumun öngörülmesinde servikovajinal vascular endothelial growth factor (VEGF) düzeylerinin servikal uzunluk ile korelasyonu. 2013.
42. Rush R, Keirse M, Howat P, Baum J, Anderson A, Turnbull A. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J.* 1976;2(6042):965-8.
43. Reddy UM, Ko C-W, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2009;124(1):234-40.
44. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* 2008;121(2):e223-e32.
45. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New England journal of medicine.* 2005;352(1):9-19.
46. Meloni A, Antonelli A, Deiana S, Rocca A, Atzei A, Paoletti AM, et al. Late preterm: obstetric management. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2010;23(sup3):113-5.
47. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Mathews T. Births: final data for 2013. 2015.
48. McCarty-Singleton S, Sciscione A. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pract Bull.* 2009:964-73.
49. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2007;196(6):576. e1-. e7.
50. Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006;194(4):1168-74.
51. Bruinsma F, Quinn M. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2011;118(9):1031-41.
52. Witt BL, Factor RE, Jarboe EA, Layfield LJ. Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion: frequency and clinical significance. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2012;136(10):1259-61.
53. Guducu N, Sidar G, Bassullu N, Turkmen I, Dunder I. Three-step approach versus see-and-treat approach in patients with cytological abnormalities. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2013;6(5):372-6.
54. Kazandi M, Oztekin K, Kazandi AC, Zekioglu O. Evaluation of LOOP electrosurgical excisional procedure: case series. *European journal of gynaecological oncology.* 2010;31(5):562-3.
55. Eren S, Kuyumcuoğlu U, Erbay F, Alkan A, Ertekin K. ANALYSIS OF LOOP ELECTRO SURGICAL EXCISION FOR BENIGN AND PREMALIGN CERVICAL LESIONS. *SCIE.* 1999;10(2):746-8.
56. Blickstein I, Shinwell E. Obstetric management of multiple gestation and birth. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant 9th ed Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier. 2011.
57. Alpay A, Ugurbas SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *The Turkish journal of pediatrics.* 2012;54(2):113.
58. Salafia CM, López-Zeno J, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1995;173(4):1065-70.

59. Casey M, Cox S, Beutler B, Milewich L, MacDonald P. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(2):430-6.
60. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(3):661-6.
61. Bastek JA, Gómez LM, Elovitz MA. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Clinics in perinatology*. 2011;38(3):385-406.
62. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection: clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clinics in perinatology*. 1995;22(2):281-342.
63. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1156-67.
64. Hallman M, Haapalainen A, Huusko JM, Karjalainen MK, Zhang G, Muglia LJ, et al. Spontaneous premature birth as a target of genomic research. *Pediatric research*. 2019;85(4):422-31.
65. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(2):405-15.
66. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):S36-S46.
67. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clinics in perinatology*. 2003;30(4):701-33.
68. Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):586-96.
69. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2003;46(4):947-62.
70. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(9):1682-9.
71. Committee SfM-FMP. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5):376-86.
72. Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus J, Collin D, Winisdorffer G, Guegen Sea, et al. Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics*. 1985;76(2):154-8.
73. Rush R, Davey D, Segall M. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1978;85(11):806-11.
74. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
75. Jain L, Eaton DC, editors. *Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor*. Seminars in perinatology; 2006: Elsevier.
76. Lee J, Seong HS, Kim BJ, Jun JK, Romero R, Yoon BH. Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in "indicated" than in "spontaneous" preterm birth. *Journal of perinatal medicine*. 2009;37(1):53-8.
77. Levene M, Chiswick M, Field D, Forsyth S, Gamsu H, Grant A. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(10):1221-7.

78. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(9):16273-9.
79. Obstetricians RCo, Gynaecologists. Perinatal management of pregnant women at the threshold of infant viability (the obstetric perspective) scientific impact paper no. 41. UK: RCOG. 2014.
80. Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Upsala journal of medical sciences*. 2012;117(1):10-7.
81. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
82. Grappone L, Messina F. Hyaline membrane disease or respiratory distress syndrome? A new approach for an old disease. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2014;3(2):e030263.
83. El HE-DGM, Hany S, Mahmoud MK, Ali AM. Lung ultrasonography in evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;46(2):469-74.
84. Bober K, Swietliński J. Diagnostic utility of ultrasonography for respiratory distress syndrome in neonates. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2006;12(10):Cr440-6.
85. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine*. 1967;276(7):357-68.
86. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):78.
87. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(4):421-4.
88. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
89. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(6):420-6.
90. Young TE, Kruyer LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. *The North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics*. 1999;104(2):e17.
91. Pillow JJ, Hillman N, Moss TJ, Polglase G, Bold G, Beaumont C, et al. Bubble continuous positive airway pressure enhances lung volume and gas exchange in preterm lambs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(1):63-9.
92. Fouron JC, Le Guennec JC, Villemant D, Perreault G, Davignon A. Value of echocardiography in assessing the outcome of bronchopulmonary dysplasia of the newborn. *Pediatrics*. 1980;65(3):529-35.
93. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;120(6):1260-9.
94. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean circulation journal*. 2010;40(3):131-6.
95. Guyer B, Hoyert DL, Martin JA, Ventura SJ, MacDorman MF, Strobino DM. Annual summary of vital statistics--1998. *Pediatrics*. 1999;104(6):1229-46.

96. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2002;86(2):F86-90.
97. Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989;84(5):797-801.
98. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2009;22(6):491-500.
99. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005;115(4):997-1003.
100. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1-8.
101. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Seminars in neonatology : SN*. 2001;6(2):135-46.
102. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2002;87(1):F37-41.
103. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e340-6.
104. Sprinzl GM, Koebke J, Eckel HE, Wimmers-Klick J, Thumfart WF. Morphology of the human thyroglossal tract: a histologic and macroscopic study in infants and children. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(12):1135-9.
105. Brown R, Huang S, Fisher D. The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1013-28.
106. Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. 2000.
107. Vliet GV. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clinical genetics*. 2003;63(6):445-55.
108. Parlato R, Rosica A, Rodriguez-Mallon A, Affuso A, Postiglione MP, Arra C, et al. An integrated regulatory network controlling survival and migration in thyroid organogenesis. *Developmental biology*. 2004;276(2):464-75.
109. Trueba SS, Augé JI, Mattei Gr, Etchevers H, Martinovic Jlen, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):455-62.
110. Santisteban P, Bernal J. Thyroid development and effect on the nervous system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2005;6(3):217-28.
111. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Molecular medicine today*. 2000;6(1):36-42.
112. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. *Williams textbook of endocrinology*. 1998:811-41.
113. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(16):1072-8.
114. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocrine reviews*. 2004;25(5):722-46.

115. Roti E. Regulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion in the fetus and neonate. *Journal of endocrinological investigation*. 1988;11(2):145-58.
116. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5314-20.
117. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *European journal of endocrinology*. 2004;151(Suppl\_3):U25-U37.
118. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, De Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(6):1719-22.
119. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. 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):13-6.
120. de Escobar GM, Obregón MaJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):225-48.
121. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017;342:68-100.
122. Germain DLS, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid*. 2005;15(8):905-16.
123. Terzano C, Romani S, Paone G, Conti V, Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung*. 2014;192(1):103-9.
124. Brabant G, Brabant A, Ranft U, Ocran K, Köhrle J, Hesch R, et al. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;65(1):83-8.
125. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J. Antithyroid effects of lithium. *The Journal of clinical investigation*. 1970;49(7):1357-67.
126. Cooper DS, KLIBANSKI A, Ridgway EC. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: in vivo and in vitro studies. *Clinical Endocrinology*. 1983;18(3):265-75.
127. Bertherat J, Brue T, Enjalbert A, Gunz G, Rasolonjanahary R, Warnet A, et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(2):540-6.
128. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):204.
129. GONZALES LW, BALLARD PL, ERTSEY R, WILLIAMS MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;62(4):678-91.
130. Kaluarachchi DC, Zhao Q, Colaizy TT. Antenatal steroids and thyroid hormone function in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2018;38(11):1466-70.
131. Mercado M, Yu V, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early human development*. 1988;16(2-3):131-41.
132. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MA, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):3170-8.
133. Knobel RB. Thyroid hormone levels in term and preterm neonates. *Neonatal network : NN*. 2007;26(4):253-9.



134. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(12):702-12.
135. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):493-8.
136. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatric research*. 1997;42(5):604-9.
137. Greaves RF, Zacharin MR, Donath SM, Inder TE, Doyle LW, Hunt RW. Establishment of hormone reference intervals for infants born < 30 weeks' gestation. *Clinical biochemistry*. 2014;47(15):101-8.
138. Wassner AJ, Brown RS. Hypothyroidism in the newborn period. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(5):449.
139. Korzeniewski SJ, Kleyn M, Young WI, Chaiworapongsa T, Schwartz AG, Romero R. Screening for congenital hypothyroidism in newborns transferred to neonatal intensive care. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(4):F310-F5.
140. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4332-4.
141. Hong T, Paneth N. Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy. *Seminars in perinatology*. 2008;32(6):438-45.
142. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(4):760-2.
143. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*. 1998;8(12):1185-92.
144. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):549-55.
145. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(Suppl 1):8.
146. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(2):73.
147. Kara C, Günindi F, Yılmaz GC, Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: An analysis on frequency and natural course. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2016;8(2):170.
148. Kuşdal Y, Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):590-5.
149. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *International journal of clinical practice*. 2005;59(3):336-41.
150. Simşek E, Karabay M, Safak A, Kocabay K. 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. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2003;1:155-61.
151. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, Vigone MC, Di Frenna M, Marelli F, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(13):2507-14.
152. Morreale de Escobar G, Jesús Obregón Ma, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):3975-87.

153. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2003;59(3):282-8.
154. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Hormone research in paediatrics*. 2014;81(2):80-103.
155. Toublanc S. Epidemiological inquiry on congenital hypothyroidism in Europe (1985–1988). *Hormones*. 1990;34(1):1-3.
156. Virtanen M, Perheentupa J, Mäenpää J, Pitkänen L, Pikkarainen J. Finnish national screening for hypothyroidism. *European journal of pediatrics*. 1984;143(1):2-5.
157. Toublanc J-E. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Hormone research in paediatrics*. 1992;38(5-6):230-5.
158. Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European journal of pediatrics*. 1995;154(8):614-6.
159. Kor Y, Kor D. Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(6):619-24.
160. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006;19(11):1291-8.
161. Turkey Republic Health Ministry TDGoPH, Child and Adolescent Health departments. Neonatal Metabolic and Endocrine Disease Screening Program 2017. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan\\_tarama\\_programi.html](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html).
162. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(3).
163. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clinics in perinatology*. 1994;21(3):523-42.
164. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009;88(8):933-8.
165. Dessens AB, Smolders-de Haas H, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics*. 2000;105(6):e77-e.
166. Pole JD, Mustard CA, To T, Beyene J, Allen AC. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation: is there an association with childhood asthma? *Journal of Asthma*. 2009;46(1):47-52.
167. Dalziel SR, Rea HH, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rodgers A, et al. Long term effects of antenatal betamethasone on lung function: 30 year follow up of a randomised controlled trial. *Thorax*. 2006;61(8):678-83.
168. Mendelson C, Alcorn J, Gao E, editors. The pulmonary surfactant protein genes and their regulation in fetal lung. *Seminars in perinatology*; 1993.
169. Ueda T, Ikegami M, Polk D, Mizuno K, Jobe A. Effects of fetal corticosteroid treatments on postnatal surfactant function in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology*. 1995;79(3):846-51.
170. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. *Clin Perinatol*. 1993;20(4):791-811.
171. Bunton TE, Plopper CG. Triamcinolone-induced structural alterations in the development of the lung of the fetal rhesus macaque. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(2):203-15.

172. Lanteri CJ, Willet KE, Kano S, Jobe AH, Ikegami M, Polk DH, et al. Time course of changes in lung mechanics following fetal steroid treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(3):759-65.
173. Vento M, Aguar M, Escobar J, Arduini A, Escrig R, Brugada M, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(12):2945-55.
174. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):170-4.
175. Zhou H, Gao Y, Raj JU. Antenatal betamethasone therapy augments nitric oxide-mediated relaxation of preterm ovine pulmonary veins. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1996;80(2):390-6.
176. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(1):178-84.
177. Frank L. Prenatal Dexamethasone Treatment Improves Survival of Newborn Rats during Prolonged High O<sub>2</sub> Exposure. *Pediatric Research*. 1992;32(2):215-21.
178. Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics*. 1995;95(6):845-50.
179. Barak M, Cohen A, Herschkowitz S. Total leukocyte and neutrophil count changes associated with antenatal betamethasone administration in premature infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1992;81(10):760-3.
180. Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. *American journal of diseases of children (1960)*. 1993;147(2):187-92.
181. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):322-35.
182. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1995;149(6):617-22.
183. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(1 Pt 1):114-21.
184. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1980;14(2):122-7.
185. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt 2):869-72.
186. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. *Pediatr Res*. 1996;40(2):319-24.
187. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(4):843-9.
188. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1913-9.
189. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9656):2143-51.

190. Roberts D. Royal college of obstetricians and gynecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality Green-top Guideline. 2010;7.
191. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
192. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Jama*. 1995;273(5):413-8.
193. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau P-H, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(16):1190-6.
194. Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3):284. e1-. e4.
195. Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Endocrinology*. 2000;141(3):1027-40.
196. CAVALIERI RR, CASTLE JN, McMAHON FA. Effects of dexamethasone on kinetics and distribution of triiodothyronine in the rat. *Endocrinology*. 1984;114(1):215-21.
197. Das P, Delost MD, Qureshi MH, Smith DT, Njardarson JT. A survey of the structures of US FDA approved combination drugs. *Journal of medicinal chemistry*. 2018;62(9):4265-311.
198. Rotmensch S, Lev S, Kovo M, Efrat Z, Zahavi Z, Lev N, et al. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal diagnosis and therapy*. 2005;20(5):371-6.
199. Rotmensch S, Liberati M, Vishne T, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities, A prospective randomized trial. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(6):493-500.
200. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
201. Valtonen EJ. Double acting betamethasone (Celestone Chronodose®) in the treatment of supraspinatus tendinitis: a comparison of subacromial and gluteal single injections with placebo. *Journal of International Medical Research*. 1978;6(6):463-7.
202. Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. *Archives of disease in childhood*. 1986;61(6):589-92.
203. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Kohen R, et al. Postnatal lung function in preterm lambs: Effects of a single exposure to betamethasone and thyroid hormones. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(3):872-81.
204. Ikegami M, Polk D, Tabor B, Lewis J, Yamada T, Jobe A. Corticosteroid and thyrotropin-releasing hormone effects on preterm sheep lung function. *Journal of applied physiology*. 1991;70(5):2268-78.
205. Kaluarachchi DC, Zhao Q, Colaizy TT. Antenatal steroids and thyroid hormone function in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2018;38(11):1466-70.
206. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2000;83(2):F154-F7.
207. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(2):174-9.
208. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33.

209. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(5):700-6.
210. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4382-90.
211. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
212. Segni M. Congenital Hypothyroidism. *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.; 2019.
213. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3.
214. Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi B. Maternal thyroid function during the second half of pregnancy and child neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 months of age. *Journal of thyroid research*. 2011;2011.
215. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2004;26(11):982-90.
216. Sugiyama S. *The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related*: Springer Science & Business Media; 2012.
217. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2009;5(1):45-54.
218. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):842-52.
219. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler M, Perez V, Quinn F, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(4):509-14.
220. Weber G, Siragusa V, Rondanini GF, Cerai LMP, Mora S, Colombini J, et al. Neurophysiologic studies and cognitive function in congenital hypothyroid children. *Pediatric research*. 1995;37(6):736-40.
221. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(5):700-4.
222. Forhead AJ, Jellyman JK, Gardner DS, Giussani DA, Kaptein E, Visser TJ, et al. Differential effects of maternal dexamethasone treatment on circulating thyroid hormone concentrations and tissue deiodinase activity in the pregnant ewe and fetus. *Endocrinology*. 2007;148(2):800-5.
223. Hanaoka S, Iwanaga K, Tomotaki S, Niwa F, Takita J, Kawai M. Antenatal corticosteroids for threatened labor facilitate thyroid maturation among preterm neonates. *Clinical Endocrinology*.
224. Martin CR, Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A. Antenatal glucocorticoids increase early total thyroxine levels in premature infants. *Neonatology*. 2005;87(4):273-80.