

Preeklampside Tiroid Fonksiyonlarının Doğum Ağırlığı İle İlişkisi

RELATION OF THE THYROID FUNCTION WITH DELIVERY WEIGHT IN PREECLAMPSIA

B.Pınar ÇİLESİZ*, Selçuk ÖZDEN**, Vedat DAYICIOĞLU***

* Dr., S.B. Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yüksek Riskli Gebelik Servisi, Asistan

** Doç.Dr., S.B. Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yüksek Riskli Gebelik Servisi, Başasistan,

*** Dr., S.B. Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yüksek Riskli Gebelik Servisi, Klinik Şefi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Preeklampside tiroid fonksiyon değişikliklerinin, hastalığın şiddetine ve doğum ağırlığına etkisini irdelemek.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü trimesterdeki 70 preeklampitik, 34 normotansif gebenin tiroid fonksiyonları prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Preeklampitik gebelerde TT3 ve FT3 değerleri ile fetal doğum ağırlığı ve preterm doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Ancak normotansif grupta maternal tiroid hormon değerleri ile fetal doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da preeklampitik kadınlarda serum tiroid hormon konsantrasyonları normotansif olanlardan daha düşük bulundu.

Sonuç: Preeklampitik gebelerde TT3 ve FT3 düzeyleri ile fetal doğum ağırlığı arasında korelasyon saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tiroid fonksiyonları, Preeklampsia, Doğum ağırlığı

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:209-213

Summary

Objective: To evaluate the effects of thyroid function changes on severity of the preeclampsia and on fetal weight.

Materials and Methods: Thyroid functions of 70 preeclamptic and 34 normotensive pregnant women were evaluated prospectively.

Results: Values of TT3 and FT3, were found to be correlated statistically significant with fetal weight and preterm birth in preeclamptic women; but not in normotensive group. There was no significant difference in the concentrations of thyroid hormones between preeclamptic and normotensive group. Although, there was no significant difference statistically, thyroid hormone concentrations were found to be lower in preeclamptic than normotensive women.

Conclusion: There is a correlation between TT3 and FT3 levels with birth weight in the preeclamptic patients.

Key Words: Thyroid functions, Preeclampsia, Birth weight

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:209-213

Preeklampsia - eklampsia prematürite, intrauterin gelişme geriliği, perinatal asfiksi ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlara yol açarak perinatal mortalite ve morbiditenin nedenlerinin başında gelmektedir (1).

Normal gebelikte tiroid fonksiyonları iyi bilinmesine rağmen, preeklampsia gibi komplikasyonlu gebeliklerde tiroid fonksiyonları ile ilgili bilgi azdır.

Hepatik, renal, kardiyak, respiratuar sistem hastalıkları gibi ciddi sistemik hastalığı olanlarda tiroid dışı tiroksin (T4) triiodotironin (T3) deiodinasyonu da etkilenmektedir.

Normal veya yükselmiş T4 konsantrasyonları, azalmış T3 düzeyleri ile karakterize "Düşük T3 Sendromu" olarak adlandırılan bu durumun preeklampsia de görüldüğü bildirilmiştir (2,4).

Bu çalışma halen maternal ve fetal mortalitenin en sık nedenlerinden olan, teorilerin hastalığı olarak kabul edilen preeklampsia tiroid hormon değişiklikleri, hastalığın ciddiyeti ile olan ilişkisi ve doğum ağırlığına etkisini irdelemek amacıyla yapıldı.

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13

Materyal ve Metod

Çalışma 5 Temmuz 2001 ile 6 Haziran 2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 104 olgu üzerinde prospektif olarak yapıldı. Doğumhane eklampsia ünitesinde yatarak tedavi gören üçüncü trimesterdeki 70 preeklampitik gebe çalışma grubuna alındı. Doğumhane travay ünitesinde izlenen üçüncü trimesterdeki normotansif 34 gebe ise kontrol grubuna alındı. Anamnezlerinde renal, hepatik, kardiyak, metabolik ve endokrin bozukluğu bulunan ve gebelik öncesi hipertansiyon öyküsü olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Preeklampsia tanısı için şu kriterler kullanıldı: 1) Hastanede en az 6 saat ara ile iki kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması, 2) 24 saatlik idrarda 300 mg/gün veya orta akım idrar örneğinde 100 mg/dl proteinüri olması, 3) ve/veya ödem. Her iki grupta hastaların yaşları, gravidaları, pariteleri, son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gebelik haftaları, arteriyel kan basınçları, idrarda protein varlığı, serum ürik asid ve albümin düzeyleri, tiroid hormon konsantrasyonları belir-

209

lendi. Olgular prospektif olarak takip edilerek doğum haftaları, doğum şekli ve doğum kiloları kaydedildi. 37. gebelik haftasından önce olan doğumlar prematür, 2500 gr altında doğum ağırlığına sahip olanlar ise düşük doğum ağırlıklı doğumlar olarak sınıflandırıldı. Gebelerin her birinden hastaneye başvurularını takiben, doğumdan önce 10 ml venöz kan alındı ve bekletilmeden santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örnek serumlar -20°C de saklandı. Serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH) konsantrasyonu ölçümleri Immulite I Analyzer'da ELISA yöntemi ile Total T3 (TT3), Total T4 (TT4), Free T3 (FT3), Free T4 (FT4) konsantrasyonu ölçümleri ise Immulate I Analyzer'da kompetitif immunasay yöntemi ile yapıldı. Çalışmaya ait verilerin istatistiksel analizleri GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde bağımsız t testi, ki-kare testi, tek yönlü ANOVA testi ve Tukey Kramer testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

Sonuçlar

Tablo 1'de iki gruba ait klinik, demografik ve labora-

tuar özellikler gösterilmiştir. Preeklampitik grupta serum ürik asid konsantrasyonu $6,32 \pm 1,42$ mg/dl iken normotansif grupta $3,87 \pm 1,38$ mg/dl bulundu ($p < 0,0001$). Preeklampitik ve kontrol gruplarının serum albümin konsantrasyonları karşılaştırıldığında preeklampitik grubun albümin düzeyi $2,82 \pm 0,52$ g/dl, kontrol grubunun $3,24 \pm 0,31$ g/dl olarak tespit edildi ($p < 0,0001$). Preeklampitik grupta serum tiroid hormon konsantrasyonları ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubu değerlerinden düşük bulundu. Preeklampitik grupta doğum haftası ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. Preeklampitik gruptaki gebelerin 64'ünde ağır preeklampsisi, fetal distres gelişimi gibi preeklampsisi komplikasyonları nedeniyle terminasyon kararı alındı, 6 gebe klinik bulguları düzeldikten sonra taburcu edilerek spontan travaylarının başlamasını takiben gebelikleri sonlandırıldı. Değerlendirmeye alınan diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 2'de olgular ortalama arteriyel basınca göre 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Arteriyel kan basıncı 111-115

Tablo 1. İki grubun demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Preeklampitik (n=70)	Kontrol (n=34)	p
Yaş	27,37±6,09	26,79±5,46	>0,05
Parite	0,95±1,22	0,97±1,05	>0,05
Kilo (kg)	79,42±16,85	75,02±10,72	>0,05
Gebelik Haftası	34,64±3,40	37,97±2,22	<0,0001
Doğum Haftası	34,82±3,40	39,29±1,38	<0,0001
Doğum Ağırlığı (g)	2188,78±0,48	3267,35±0,38	<0,0001
Doğum Şekli (n,%)			
C/S	45(%65,3)	6 (%17,6)	<0,0001
NSD	25(%35,7)	28 (%82,4)	
Ürik Asit (mg/dl)	6,32±1,42	3,87±1,38	<0,0001
Albumin (g/dl)	2,82±0,523	24±0,31	<0,0001
TT3 (ng/dl)	141,42±45,09	152,68±49,92	>0,05
TT4 (µg/dl)	10,83±2,45	11,33±2,67	>0,05
TSH(µIU/ml)	1,49±1,22	1,76±1,76	>0,05
FT3 (pg/ml)	3,24±1,26	3,48±1,17	>0,05
FT4 (ng/dl)	1,07±0,89	1,5±1,95	>0,05

Değerler mean±SD ve n,% olarak verilmiştir

Tablo 2. Ortalama arteriyel basıncın üç düzeyine göre parametrelerin karşılaştırması

	<110 mmHg n=52	111-115 mmHg n=12	>115 mmHg n=40	p
Proteinüri (mg/dl)	89,42±210,44	321,66±335,77	309,25±315,11	<0,0001
Ürik Asit (mg/dl)	4,65±1,80	6,2±1,29	6,45±1,42	<0,0001
Albumin (g/dl)	5,52±0,51	3,06±0,53	2,85±0,48	>0,05
TT3 (ng/dl)	153,6±43,99	121,63±36,88	141,09±52,11	>0,05
TT4 (µg/dl)	11,02±2,44	10,9±2,81	10,99±2,61	>0,05
TSH (µIU/ml)	1,69±1,55	1,62±1,45	1,42±1,24	>0,05
FT3 (pg/ml)	3,5±1,26	2,86±0,99	3,22±1,24	>0,05
FT4 (ng/dl)	1,27±1,60	1,34±1,31	1,09±0,93	>0,05

Değerler mean±SD olarak verilmiştir

Tablo 3. Olguların tiroid hormonları düzeyinin düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkisi

	>2500 gr n=53	<2500gr n=51	p	>37 Hafta n=58	<37 Hafta n=46	p
TT3 (ng/dl)	159,36±49,20	130,28±40,66	<0,001	159,92±48,47	126,41 ±3 8,8	<0,0001
TT4 (µg/dl)	11,07±2,51	10,91±2,56	>0,05	11,30±2,51	10,61±2,52	>0,05
TSH (µIU/ml)	1,81±1,66	1,34±1,08	>0,05	1,64±1,55	1,49±1,25	>0,05
FT3 (pg/ml)	3,70±1,20	2,92±1,14	<0,001	3,61±1,25	2,95±1,11	<0,01
FT4 (ng/dl)	1,32±1,73	1,09±0,75	>0,05	1,30±1,65	1,10±0,80	>0,05

Değerler mean±SD olarak verilmiştir

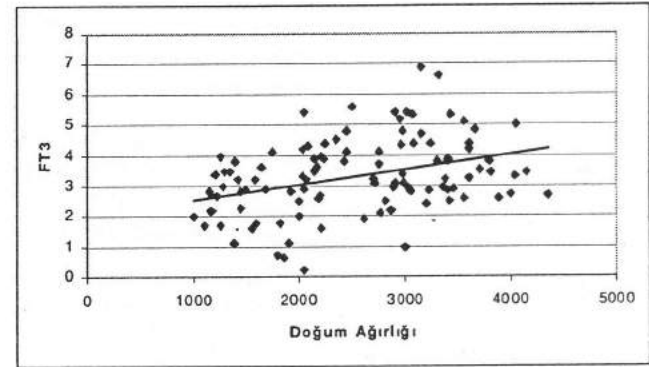
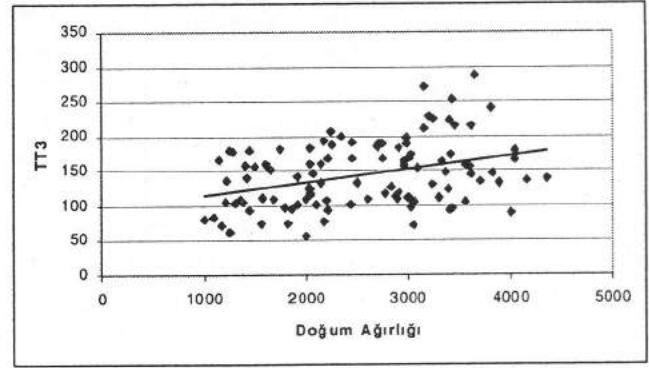
mmHg ve >115 mmHg olanlar preeklampitik, <110 mmHg olanlar kontrol grubunu oluşturdu. Üç grupta serum tiroid fonksiyon testleri açısından fark bulunmadı. Proteinüri düzeyleri ve serum ürik asid konsantrasyonları bakımından <110 ve 111-115 mmHg grupları ve <110 ve >115 mmHg grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmışken (sırasıyla p<0,05 ve p<0,01; p<0,001 ve p<0,001); 111-115 mmHg ve >115 mmHg grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3'de doğum ağırlığı ve doğum haftalarına göre tiroid hormon konsantrasyonları izlenmektedir. Doğum ağırlığı <2500 g olan olgularda TT3 ve FT3 düzeyleri >2500 g olanlara göre daha düşük bulundu (p<0,001). Olgular doğum haftasına göre karşılaştırıldığında TT3 ve FT3 seviyelerinin preterm grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p<0,0001 ve p<0,01). Diğer parametreler arasında fark yoktu.

Preeklampitik grupta doğum ağırlığı ile TT3 ve FT3 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla: r=0,43, p<0,0001; r=0,01, p<0,0001) (Grafik 1). Ancak bu grupta doğum ağırlığı ile TSH, TT4 ve FT4 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla: r=0,07, p>0,05; r=0,43, p<0,0001 ve r= -0,6, p>0,08).

Tartışma

Çalışmamızda preeklampitik olgularla normotansif grup arasında tiroid hormon konsantrasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte TT3 ve TT4 değerleri preeklampitik grupta daha düşük düzeydeydi. Çalışmamızda her iki grup arasındaki çarpıcı fark serum ürik asid ve albümin konsantrasyonlarında tespit edildi. 1976 yılında Osathanondh ve ark. (3) eklampitik bir hastada serum TT4 ve FT4 konsantrasyonlarını düşük olarak tespit etmişler ve yaptıkları çalışmada preeklampitik gebelerde TT3 ve FT3 düzeyini düşük olarak göstermişlerdir. Lao TT ve ark.'nın (6) 1990 yılında yaptığı diğer bir çalışmada preeklampitik hasta grubunda, kontrol grubuna göre FT4 düzeyi anlamlı olarak düşük, TSH seviyeleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Preeklampitik gebelerin normotansiflere göre hipotiroidik durumda olduğu görüşünü bildirmişlerdir. Kaya E ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada; üçüncü trimesterde 45



Grafik 1. Preeklampitik olgularda doğum ağırlığı ile TT3 ve FT3 arasındaki korelasyon.

preeklampitik- eklampitik gebe ile 45 normotansif gebe incelenmiş ve preeklampitik olguların kontrol grubuna göre anlamlı olarak hipotiroidik olduğunu saptamışlardır. Tokseminin protein kaybına yol açması sonucu maternal serum albümin düzeylerinin etkilendiği, protein kaybı ile proteinlere bağlı hormonların da atılımının arttığını, böylelikle tokseminin şiddetine bağlı olarak maternal TT3 ve TT4 hormon konsantrasyonlarının azaldığını iddia etmişlerdir. Yılmaz I. ve ark.'nın (8) toplam 51 olguluk serilerinde preeklampitik gebelerin serum T3 ve T4 seviyelerini normotansif gruptan anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve fetal prognostik faktörler ile ilişkilendirmişlerdir.

Khaliq F ve ark.'nın (9) benzer konulu çalışmalarında preeklampitik gebelerde T3, T4 ve TBG değerlerinin belirgin bir şekilde düşük, TSH değerinin ise yüksek olduğu saptanmış, özellikle TT3 konsantrasyonunun serum albümin

düzeyleri ile korelasyonuna işaret edilmiştir. Başbuğ M ve ark.'nın (10) 37 preeklampitik, 20 normotansif hastayı değerlendiren serilerinde preeklampitik grupta düşük TT3, TT4, FT3 ve FT4 düzeyleri, anlamlı olarak yüksek TSH düzeyleri tespit etmişlerdir. Preeklampside tespit edilen bu hipotiroidik durumun hastalık stresine bağlı hipotalamo-hipofizer eksenin etkilenmesine sekonder olabileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmaların tümünde preeklampitik gebelerde biokimyasal açıdan hipotiroidi tespit edilmiş olup, tiroid hormon profili açısından ortak sonuç bildirilmemektedir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı daha geniş olmakla birlikte preeklampitik gebeler ile kontrol grubu arasında tiroid hormon konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi, ancak TT3, TT4, TSH, FT3 ve FT4 değerlerinin ortalamaları, preeklampitik gebelerde normotansif gruba göre hafifçe düşük saptandı. Diğer çalışmalarla olan bu farklılık değerlendirilen vaka sayısına, değişik ticari kitlerin kullanımına, tiroid hormon normallerinin geniş marjına bağlanabilir.

Çalışmamızda preeklampitik olgularda, kontrol grubuna göre düşük doğum ağırlıkları saptanması, bozulmuş uteroplasenter perfüzyon sonucu intrauterin gelişme geriliği ile açıklanabilir. Çalışma grubunun doğum haftalarının düşük saptanması, ağır preeklampsisi ve fetal distres gelişmesi sonucunda gebeliğin erken sonlandırılması nedeniyle olabilir. Ancak yapılan korelasyon çalışmasında doğum ağırlığı ile TT3 ve FT3 arasında pozitif ilişki bulunmuştur. 2500 gr altında doğum yapan olguların TT3 ve FT3 değerleri 2500 gramın üstünde doğum yapan olgulardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Lao TT ve ark.'nın (5) 1988 yılında yaptığı 24 preeklampitik, 24 normotansif olguyu kapsayan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı (SGA'lı) preeklampsisi olgularında büyük derecede hipotiroidik ve yüksek TSH düzeyleri tespit etmişlerdir. Değişik yıllarda yapılmış aynı konulu yayınlarda düşük TT4 ve TT3 konsantrasyonunun preeklampsinin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve bu hastaların SGA'lı bebekler doğurduğu ileri sürülmüştür (7, 10). Lao TT ve ark.(11), preeklampitik gebelerde TBG düzeylerinin hafifçe azaldığını ve T4 düzeylerinin belirgin olarak azaldığını, doğum ağırlığı ile TBG seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ancak T4 düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır. Preeklampitik olgularda tespit edilen düşük TBG seviyelerine açıklama olarak hastalığındaki plasental fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olabileceği ve bunun idrarla protein kaybı ile artabileceği belirtilmiştir. Hipertiroidik 181 gebenin incelendiği bir çalışmada olguların 90'ı hipertiroidisi kontrol altında olanlar, 91'i tedavi almamış olanlar olarak iki grupta incelenmiş ve hipertiroidisi kontrol edilmemiş grupta, maternal ve fetal komplikasyonların arttığına işaret edilmiştir. Preterm

doğum, fetal gelişme geriliği ve artmış preeklampsisi riski gibi komplikasyonlar hipertiroidisi kontrol altında olmayan grupta daha fazla olmak üzere tüm hipertiroidili olgularda yüksek olarak bulunmuştur (12).

Diğer bir çalışmada hipotiroid gebeler ele alınmış olup, 68 hipotiroid olgulu çalışmada vakalar 23'ü klinik bulgu veren, 45'i subklinik olarak iki gruba ayrılarak gebelik sonuçları incelenmiştir. Klinik hipotiroidili hastaların %22'sinde, subklinik olguların %15'inde gestasyonel hipertansiyon tespit edilmiş, ancak bu sonucun sebepleri açıklanamamış, gebe olmayan hipotiroidi olgularında da hipertansiyona rastlandığını vurgulamışlardır (13,14). Aynı çalışmada klinik hipotiroidili olguların %22'sinde, subklinik grubun %9'unda düşük doğum ağırlığı saptanmış ve bu durum gestasyonel hipertansiyonla açıklanmaya çalışılmıştır. Maternal tiroid hormonlarının plasental geçişi ihmal edilecek düzeyde az olmasına rağmen fetal doğum ağırlığına olan bu etkisi henüz belirsizdir. Maruo ve ark. (15) tarafından tiroid hormonlarının trofoblastik endokrin fonksiyonları uyardığı rapor edilmiştir. Özellikle T3 bir trofoblast mitojeni olan epidermal growth faktör yapımını uyarmaktadır. Trofoblastlarda T3 için yüksek bir bağlama kapasitesi bulunmaktadır. Bu da plasental tiroid bağımlı bir doku olduğunu düşündürmektedir (16). Tiroid hormonları endokrin ve otokrin faktörler arasındaki etkileşimi sağlayarak villöz gelişimde ve plasentasyonda önemli bir rol alırlar (17). Bu bilgiler çerçevesinde tiroid hormonlarının plasentasyonu etkileyerek IUGR'a neden olabileceği söylenebilir. Ancak bu konu gelecekte daha ileri araştırmalarla aydınlatılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642-8.
2. Andreoli T. The thyroid. In: Andreoli T, Bennett J, Carpenter C, Plum F, ed. *Essentials of Medicine*. 3th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; 461-528.
3. Osathanondh R, Tulchinsky D, Chapra JJ. Total and free thyroxine and triiodotironin in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:89-94
4. Mızgala L, Lao TT, Hannah ME. Hypothyroidism presenting as hypothermia following preeclampsia at 23 weeks gestation. Case report and review of literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:221-4.
5. Lao TT, Chin RKH, Swaminathan R. Thyroid function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:880-3.
6. Lao TT, Chm RKH, Swaminathan R, Lam YM. Maternal thyroid hormones and outcome of preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:71-4.
7. Kaya E, Şahin Y, Özkeçeci Z, Paşaoğlu H. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:30-3.
8. Yılmaz I, Aktan E, Soylu F, Tosun S. Preeklampside tiroid fonksiyon değişiklikleri ve fetal prognostik değeri. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 236-40.

9. Khaliq F, Singhal U, Arshad Z, Hossain MM. Thyroid functions in preeclampsia and its correlation with maternal age, parity, severity of blood pressure and serum albumin. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999;43:193-8.
10. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Tutuş A. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;94:551-4.
11. Lao TT, Chin RKH, Panesar NS, Lam YM. Birth weight and thyroxine-binding globulin in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1989;29:8-10.
12. Millar LK, Wing DA, Leug AS. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84: 946-9.
13. Leung AS, Millar LK, Koonings PP. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
14. Bing RF, Briggs RSJ, Bunden AC, Russel GI. Reversible hypertension and hypothyroidism. *Clin Endocrinol*, 1980;13:339-342.
15. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differential function in early pregnancy. *Acta Endocrinol*. 1991; 25:58-61.
16. Banovac K, Ryan EA, O'Sullivan MJ. Tri-iodothyronine nuclear binding sites in human placenta and decidua. *Placenta* 1986;7: 543-9.
17. Kumar R, Chaudhuri BN. Altered maternal thyroid function: fetal and neonatal development. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1989;33:233-8.

Geliş Tarihi: 25.11.2002

Yazışma Adresi: Dr.Selçuk ÖZDEN

S.B. Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yüksek Riskli Gebelik Servisi, İSTANBUL
selcuk.ozden@isbank.net.tr

