



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GEBELERDE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Aslıhan TÜRKMEN TUNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2021



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GEBELERDE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Aslıhan TÜRKMEN TUNÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seçil GÜNER ARICA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, varlığıyla her zaman güven veren, tüm değerli bilgi ve tecrübelerini özveriyle bizimle paylaşan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Seçil GÜNHİR ARICA'ya ve yine saygıdeğer hocam Doç. Dr. Reşat DABAK'a çok teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte çalışma fırsatı bulduğum Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hocaları başta olmak üzere doktor, hemşire, sekreter ve tüm sağlık personeli arkadaşlarıma, ayrıca doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Feyzanur ERDEM, Uzm. Dr. Sevinç ÇINAR , Uzm. Dr. Elif Sinem GÜÇLÜ ve Uzm. Dr. Fadime Merve TURAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Emek, sabır ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan annem Ayşen ve babam Muvaffak TÜRKMEN'e, her zaman yanımda olan kardeşlerim başta Ayşenur TÜRKMEN ŞAHİN olmak üzere Arzu TÜRKMEN KOÇ'a ve İsmail TÜRKMEN'e ve desteğini daima hissettiğim sevgili eşim Öğr. Gr. Dr. Muhammed TUNÇ'a, kızım Elif Zeynep TUNÇ'a ve oğlum Muhammed Ali Kerem TUNÇ'a, aynı zamanda zorlu nöbet dönemlerinde çocuklarıma sahip çıkan çocuklarımla halalarına büyükbabası ve babaannesine

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Aslıhan TÜRKMEN TUNÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİROİD TARİHİ.....	4
2.2. EMBRİYOLOJİ	5
2.3. TİROİD ANATOMİSİ.....	5
2.4. TİROİD HORMONU SENTEZİ, SALGILANMASI VE TAŞINMASI	9
2.4.1. Tiroid Hormonunun Metabolizması ve Salgılanması	11
2.4.2. Etkime Mekanizması.....	11
2.4.3. Tiroid Hormonlarının İşlevleri	11
2.4.3.1. Büyüme ve gelişim	12
2.4.3.2. Karbonhidrat (CHO) Metabolizması	12
2.4.3.3. Protein Metabolizması	12
2.4.3.4. Lipid Metabolizması	12
2.4.3.5. Kalori Oluşumu.....	12
2.4.3.6. Kardiyovasküler sistem.....	13
2.4.3.7. Sinir sistemi	13

2.4.3.8.	İskelet kası	13
2.4.3.9.	Gastrointestinal sistem.....	13
2.4.3.10.	Hemopoezis+--	13
2.4.3.11.	Üreme.....	14
2.5.	HAMİLELİKTE TİROİD FİZYOLOJİSİ	14
2.5.1.	Hamilelikte TSH için Kesim Değerleri.....	15
2.6.	FETÜS VE YENİ DOĞANLARDA TİROİD FİZYOLOJİSİ	15
2.6.1.	Fetal ve Neonatal (Yenidoğan) Tiroid Değişimlerinin Özeti.....	17
2.7.	HİPOTİROİDİZMİN NEDENLERİ	18
2.7.1.	Belirgin Hipotiroidizm	19
2.7.2.	Subklinik Hipotiroidizm	21
2.8.	İZOLE HİPOTİROKSİNEMİ	21
2.9.	HİPOTİROİDİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	22
2.9.1.	Hipotiroidizmin Tedavisi	22
2.9.1.1.	Levotiroksin	22
2.9.2.	Hamilelikte Hipotiroidinin Komplikasyonları	23
2.9.3.	Konjenital Hipotiroidi	24
2.9.3.1.	Konjenital Hipotiroidinin Klinik Özellikleri	24
2.9.4.	Postpartum Tiroidit	25
2.9.5.	Tiroid Antikorları	25
2.9.6.	Hipotiroidi ve İnfertilite	26
2.9.7.	Tiroid Disfonksiyonu ve Gebelik Kaybı	27
2.9.8.	Hamilelik süresinde tiroid disfonksiyonu taraması.....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.	ARAŞTIRMA MODELİ.....	29
3.2.	EVREN VE ÖRNEKLEM.....	30

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	30
3.4. VERİLERİN ANALİZİ	31
4. BULGULAR.....	31
4.1. Gruplarda ve Katılımcıların Geneline Yaş ile Parametrelerin İlişkisi	
34	
5. TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR	40



SİMGELER VE KISALTMALAR

TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T3	Tri iodo tyronine
T4	Tetra iodo tyronine
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
PIH	Pregnancy induced hypertension
IUGR	Intra uterine growth restriction
NVD	Normal vaginal delivery
LSCS	Lower segment caesarean section
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PROM	Premature rupture of membranes
LBW	Low birth weight
GDM	Gestational diabetes mellitus
HTN	Hypertension
PPH	Post partumhaemorrhage

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo. 2.1: Hipotiroidizmin Nedenleri.....	18
Tablo.4.1: Katılımcıların Yaşa Göre TSH Düzeyleri.....	32

Tablo. 4.2: Katılımcı Gebelerde Bebeklerin Boy ve Kg Dağılımı ile TSH Düzeyleri	32
Tablo.4.3: Bazı Parametrelerin TSH Değerleri ile Karşılaştırılması	32
Tablo.4.4: Bazı Demografik Özelliklerin TSH Değerleri ile Karşılaştırılması.....	33
Tablo.4.5: Gruplarda ve Katılımcıların Geneline Yaş ile Parametrelerin İlişkisi ...	34



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil. 2.1. Tiroid Anatomisi.....	5
-----------------------------------	---

Şekil. 2.2. Tiroid fizyolojisi iyot metabolizması ve hamilelik döneminde artan iyot gereksinimi.....	8
Şekil. 2.3. Tiroid hormonu sentezi, Salgılanması ve Taşınması	10
Şekil. 2.4. Tiroid hormonunun işlevi	11
Şekil. 2.5. Fetal Tiroid Fizyolojisi	16
Şekil. 2.6. Hipotiroidizm.....	19
Şekil. 2.7. Levotiroksin	22



ÖZET

Giriş: Maternal tiroid hormon fonksiyonlarının fetal merkezi sinir sisteminin gelişimindeki önemi iyi bilinmektedir. Geniş bir obstetrik popülasyonunda subklinik hipotiroidizmin gebelik sonuçlarına etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmış bu retroprospektif tarama çalışması, yukarıda anlatılan gözlemleri daha da kapsamlı olarak açıklamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın örneklemini, 01.11.2010 – 31.12.2018 tarihleri arasında, Türkiye, İstanbul İli'nin Gaziosmanpaşa İlçesi'nde bulunan Plevne ASM'ye kayıtlı, 18 yaş üstü olup, gebelik öncesi hipotiroidi öyküsü olmayan, troid fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan, geçirilmiş troid operasyonu öyküsü olmayan ve herhangi bir malignite öyküsü olmayan toplam 268 gebe oluşturmuştur. Bu hastalara TSH düzeyine göre gruplandırılmıştır. Analizler %95 güven düzeyinde SPSS 20.0 yazılımı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaşları, Bebek boy ve ağırlığı, gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil ettiğimiz 268 gebenin 68 (% 25.3) tanesinde subklinik hipotroidi tespit edildi. Çalışmanın genelinde yaştan TSH ile düzeyi arasında negatif yönlü %13,1 düzeyinde, t4 ile %14,9 düzeyinde pozitif yönlü, demir ile %15,1 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı ilişkisi bulundu.

Sonuç: Subklinik hipotroidi gebelerde ortaya çıktığında ciddi komplikasyonlara sebep olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz subklinik hipotroidi sıklığı %25,3 dür. Yani her dört gebenin birinde tespit edilebileceğini görmüş olduğumuzda gebelerde subklinik veya aşırı hipotroidi varlığının mutlaka yakından takip edilmesi gerektiği ortaya bir kez daha konmuştur. Dolayısıyla Subklinik hipotiroidizm ve gebelik arasındaki bağlantıların ortaya konması açısından hususi olarak Türkiye'de daha fazla çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalara ek olarak, tiroid hastalıklarının tedavisinin söz konusu duruma bir çözüm oluşturup oluşturmadığı hakkında ayrıca çalışmalar da yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Subklinik Hipotiroidizm, Gebelik , Tiroid Hastalıkları

ABSTRACT

Introduction: The importance of maternal thyroid functions in the development of the fetal central nervous system is well known. This retrospective study was designed to evaluate the effects of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes in a large obstetric population and to describe the observations described above in a more comprehensive way.

Methods: The study sample consisted of 268 pregnant women, aged over 18 years and registered in Plevne FHC that is located in Gaziosmanpasa county of Istanbul province in Turkey between 01/11/2010 and 31/12/2018, who had no a history of hypothyroidism, drug use that would affect thyroid functions, had no a history of thyroid operation and malignancy. These patients were divided into groups according to TSH levels. The analyses were performed with SPSS 20.0 software at 95% confidence interval.

Results: No significant difference was found between the groups in terms of age, infants' height and weight ($p>0.05$). Subclinical hypothyroidism was found in 68 (25.3%) of the 268 pregnant women included in the study. In general, age was negatively correlated with TSH by 13.1%, positively correlated with t4 by 14.9% and positively correlated with iron by 15.1%.

Conclusion: Subclinical hypothyroidism is known to cause serious complications when it occurs in pregnant women. We found the frequency of subclinical hypothyroidism as 25.3%. Namely, it was observed in one fourth of pregnant women indicating one more time that the presence of subclinical or overt hypothyroidism must be closely followed-up in pregnant women. Therefore, further studies are needed especially in Turkey to reveal the associations between subclinical hypothyroidism and pregnancy. In addition, studies should be conducted to investigate whether treatment of thyroid diseases may solve this problem.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, Pregnancy, Thyroid Diseases



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal tiroid hormon fonksiyonlarının fetal merkezi sinir sisteminin gelişimindeki önemi iyi bilinmektedir. Maternal tiroksin seviyesi bilhassa hamileliğin ilk trimesterinde kritik öneme sahiptir; zira fetal tiroid bezi gebeliğin 10. haftasına kadar iyodotronin sentezleyemez. Bu evreden itibaren hem maternal hem de fetal tiroid hormonları sinir sisteminin gelişiminde rol oynamaktadır (1). Ağır iyot eksikliğinden kaynaklanan maternal ve fetal tiroid yetmezliği, bebekte ciddi nörolojik sistem bozuklukları ve mental retardasyonla sonuçlanabilir (2,3).

Annede, özellikle ilk trimesterde, glandüler yetmezlikten kaynaklanan aşikar hipotiroidizm, preeklampsi, plasental abrupsiyon, erken doğum, düşük bebek doğum

ağırlığı ve bebek ölümü gibi gebelik komplikasyonlarının yanı sıra çocukluk çağında görülebilen zihinsel bozukluklarla da ilişkilendirilmektedir (4,5). Hafif maternal tiroid eksikliği ile normal çalışan fetal tiroid bezinin etkileri daha az belirgindir. Bu durum da oldukça önemlidir zira tiroid eksikliğinin spektrumu yükselmiş serum tirotropin (tiroid stimüle edici hormon, TSH) konsantrasyonuna rağmen normal bir serum serbest tiroksin seviyesi ile karakterize olan subklinik hipotiroidizm ile başlar (6,7).

Gebe kadınlarda subklinik hipotiroidizm prevalansı %2 ila %5 arasındadır (8,9,10). Hafif maternal tiroid hormonu eksikliğinin embriyo-fetal beyin gelişimine zararları olabileceği yönündeki endişeler, 1999 tarihli çığır açan birkaç çalışmada dile getirilmiştir. Pop ve diğ. (11), annenin gebeliğinin 32. haftası yerine 12. haftasında ölçümlenen 10. persentil altındaki serbest tiroksin düzeylerinin 10 aylık bebeklerde gözlenebilen psikomotor gelişim bozukluğu riskinde 5,8 kat artış ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Söz konusu bulgular daha sonra bu çocuklara 1 ve 2 yaşlarında uygulanan yaşa dayalı kohort gelişim testi ile doğrulanmıştır (12). Haddow ve ark. (13), gebeliğinin ortalarında TSH düzeyleri yüksek ölçümlenen kadınların çocuklarının, ötiroid kadınların bebekleriyle kıyaslandığında, 7 ila 9 yaş arasında ölçülen IQ seviyelerinin bir miktar ancak anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. TSH değerleri 10 mU/L'nin üzerinde ölçülen kadınlarda da ölü doğumla sonuçlanan gebelik oranının önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (14).

Subklinik maternal hipotiroidizmin plasental abrupsiyon, erken doğum ve bebeklerde düşük doğum kilosu gibi gebelik dönemi problemleri ile ilişkili olabileceğini öne süren eski tarihli çalışmalar da mevcuttur (4,5).

Geniş bir obstetrik popülasyonunda subklinik hipotiroidizmin gebelik sonuçlarına etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmış işbu retroprospektif tarama çalışması, yukarıda anlatılan gözlemleri daha da kapsamlı olarak açıklamayı amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD TARİHİ

M.Ö. 2700 yılında, Guatr (Latince - guttur), tiroid bezinin genişlemesi olarak tanımlanmıştır. Tiroid bezi (ifadesi)ni (Yunanca - thyroeides, kalkan şeklinde) 1656 yılında Thomas Wharton bulmuştur.

1874'te Guy's Hastanesi Yöneticisi William Gull, miksödemi tarif etmiş ve onu "yetişkinlerde zekâ geriliği hali" olarak adlandırmıştır, 1883 yılında ise Dr. Dawtrey Drewitt, Londra klinik topluluğunda hipotiroidinin klasik semptomlarıyla bir vaka sunumu yapmıştır. 1891'de George Redmayne tiroid ekstraktı ile hipotroidinin tedavisini açıklamıştır.

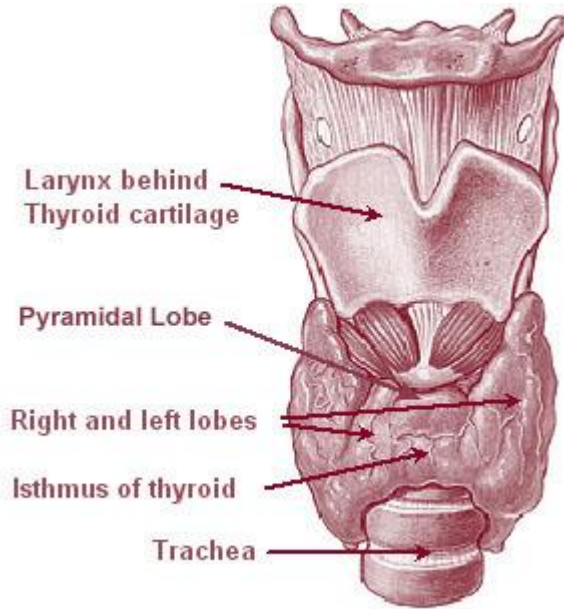
2.2. EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi gebeliğin üçüncü haftası civarında ön sindirim borucuğunun primitif öne doğru çıkıntı yapması şeklinde ortaya çıkar. Tiroid bezi frontal kör delik yakınında dilin altında başlar.

Farinjiyal endodermal hücreler tiroidin medial hücre topluluğunu oluşturmak üzere kalınlaşır. Boynun ön tarafından dil kemiğine doğru alçalır tiroglosal kanal orta tiroid hücre topluluğunu frontal kör deliğe bağlar. Tiroid hücre topluluğunun epitelyal hücrelerinden tiroid folikül hücreleri doğar.

Çiftli lateral hücre toplulukları 4'üncü brakiyal keseden çıkar ve medial tiroid hücre topluluğu ile kaynaşır. Bunlar esasen nöroektodermaldir ve kalsitonin salgırlar. Gebeliğin 11'inci haftasına kadar tiroid folikülünden kolloid oluşumu başlar.

2.3. TİROİD ANATOMİSİ



Şekil. 2.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi kelebek şeklinde bir organdır ve istmus vasıtasıyla bağlanan koni şeklinde iki lobdan oluşmaktadır. Her bir lob yaklaşık 5cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır. Organ boynun ön tarafında yer almaktadır, gırtlak ve soluk borusuna karşı ve bunların etrafında uzanır, özofagus ve karotid kılıfın arka tarafına ulaşır. Kraniyal olarak tiroid kıkırdağı üzerindeki eğik doğruda başlar ve aşağı doğru yaklaşık olarak beşinci veya altıncı trakeal halkaya uzanır (15).

Bezin vertebral düzeylerle üst ve alt sınırını çizmek zordur çünkü yutma esnasında bunlara bağlı olarak pozisyonu değişmektedir. Zaman zaman (popülasyonun %28-%55'i, ortalama %44,3) tiroid bezinin piramitsi lobu olarak adlandırılan üçüncü bir lob da bulunmaktadır (13). Bu koni biçimindedir ve istmusun üst tarafından, tiroid kıkırdağının üst karşısından dil kemiğine doğru uzanır. Piramitsi lob fetal tiroid sapının, ya da tiroglosal kanalın bir kalıntısıdır (11). Bazı durumlarda bir hayli ayrılmış durumdadır, ya da iki veya daha fazla parçaya bölünebilir. Piramitsi lob aynı zamanda Lalouette piramidi olarak da bilinmektedir (16).

Tiroid bezi iç ve dış katmanlardan oluşan ince lifli bir kılıf, capsula glandulae thyroideae, ile sarılmıştır. Dış katman ön tarafta pretrakeal fasya ile sürekli ve arka tarafta yanlamasına karotid kılıf ile sürekli. Bez ön tarafında infrahiyoid kaslarla ve yanlamasına ise sternomastoid kas olarak da bilinen sternokleidomastoid kası ile kaplıdır (17).

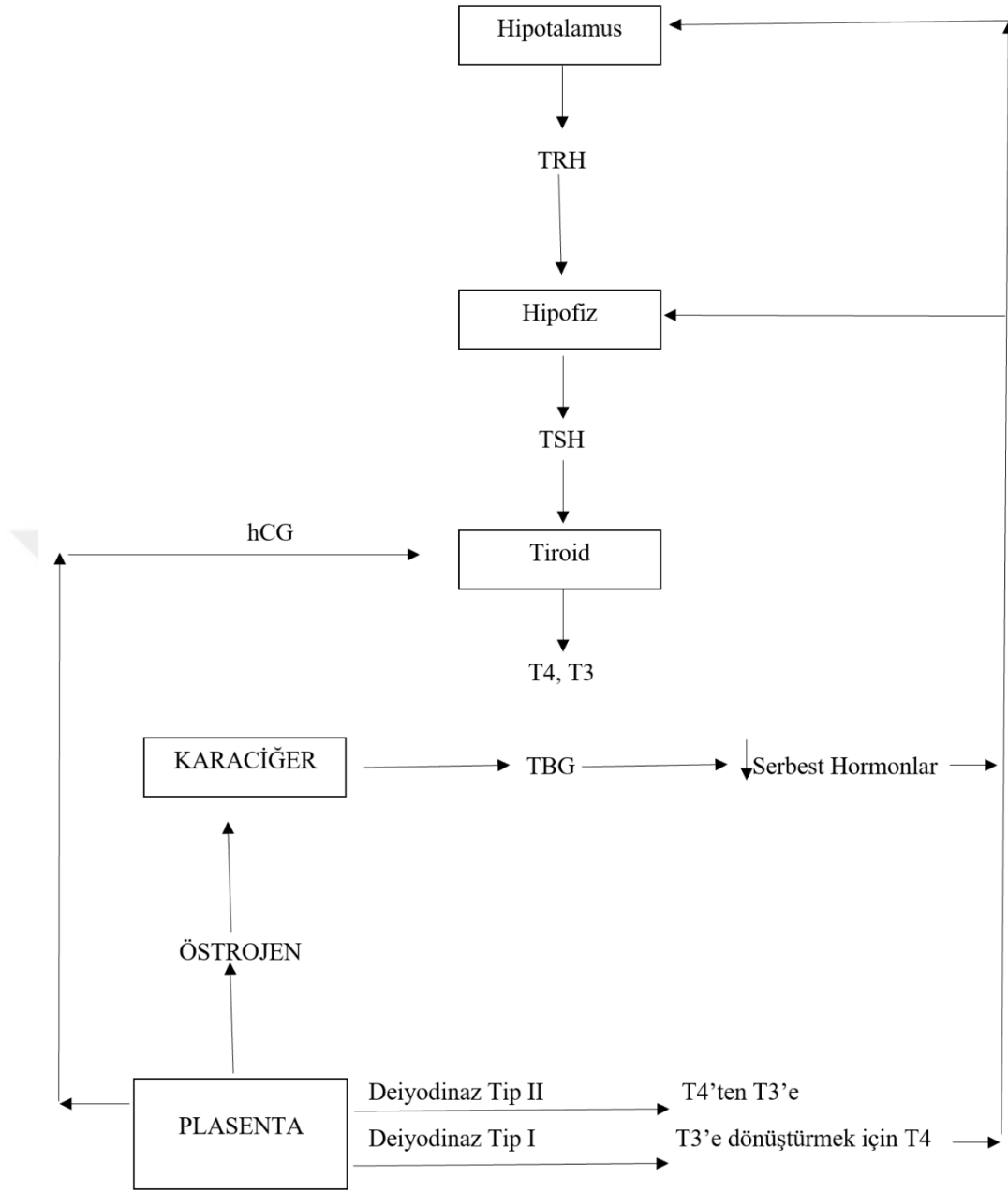
Arka tarafta, bez, tiroid bezinin aynı zamanda Berry ligamenti olarak da bilinen arka asıcı bağınyı oluşturmak üzere fasyanın kalınlaştırılmasıyla krikoid ve trakeal kıkırdağa ve krikofaringeal kasa sabitlenmiştir. Tiroid bezinin yutma ile birlikte görülen hareketinin arkasındaki neden, altındaki trakeaya sıkı bir şekilde bağlanmış olmasıdır (18). Değişken ölçüde, piramitsi lob, lobun en ön tarafında mevcuttur. Bu bölgede, rekürren laringeal sinir ve alt tiroid arter ligament ve tüberkül yanına veya içine geçer.

Kapsülün iki katmanı arasında ve lobların arka tarafında, her iki tarafta paratiroid bezleri vardır. Tiroid istmusu görünüş ve boyut bakımından farklılık gösterebilir, şekil ve boyut değiştirebilir ve piramitsi lobu kuşatabilir (*lobus orprocessuspyramidalis*). Tiroid büyük endokrin bezlerinden bir tanesi olup yeni doğan bebeklerde 2-3 gram ve yetişkinlerde 18-60 gram ağırlığındadır ve hamilelikte artış gösterir.

Sağlıklı bir insanda bez görünmez ancak elle muayene edildiğinde yumuşak bir kitle olarak fark edilebilir. Tiroid bezinin incelenmesi anormal kitlelerin araştırılmasını ve tüm tiroid boyutunun değerlendirilmesini içerir (19).

.





Şekil. 2.2. Tiroid fizyolojisi iyot metabolizması ve hamilelik döneminde artan iyot gereksinimi

Tavsiye edilen günlük iyot alım miktarı 0.1 mg'dır. Süt, balık, yumurta ve iyot takviyesi yapılmış tuz zengin iyot kaynaklarıdır. İyot mide ve boş bağırsakta hızlıca iyodüre dönüştürülür. Ve kana geçer. ATP'ye dayalı bir işlem ile iyodür aktif olarak tiroid foliküler hücrelerine girer. Vücuttaki iyodun yaklaşık %90'ı tiroidde depolanır. Fazla iyot böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır.

Hamilelik döneminde tiroid hormonu üretimindeki artış iyot miktarında da eşit bir artış gerektirdiğinden, DSÖ tarafından kadınların doğum öncesi dönemde ve emzirme döneminde günlük 250 mcg iyot almaları tavsiye edilmektedir.

Plasental deiyodinaz (D3) T4 & T3'ten iyodu çıkarır, inaktif iyodotronin ve karşı T3 üretir. Aynı zamanda fazla miktarda T4'ün plasentaya geçmesini engeller. İyodun artan üriner klerensi ile artan GFR hamilelik dönemindeki artan iyot talebinin nedenini açıklamaktadır. Fetal tiroid hamileliğin 12'nci haftası itibari ile gelişmeye başlasa da hamileliğin 20'nci haftasına kadar iyodu yoğunlaştıramaz.

Maternal T4 bu süreye kadar plasentaya geçebilen tek hormon türüdür. Beyinde ve diğer dokularda fetüsün D3 (Deiyodinaz) enzimi maternal FT4'ü T3'e dönüştürür. Dolayısıyla, fetal iyot depolaması, tamamen bu dönemde gerçekleşen maternal iyot alımına bağlıdır.

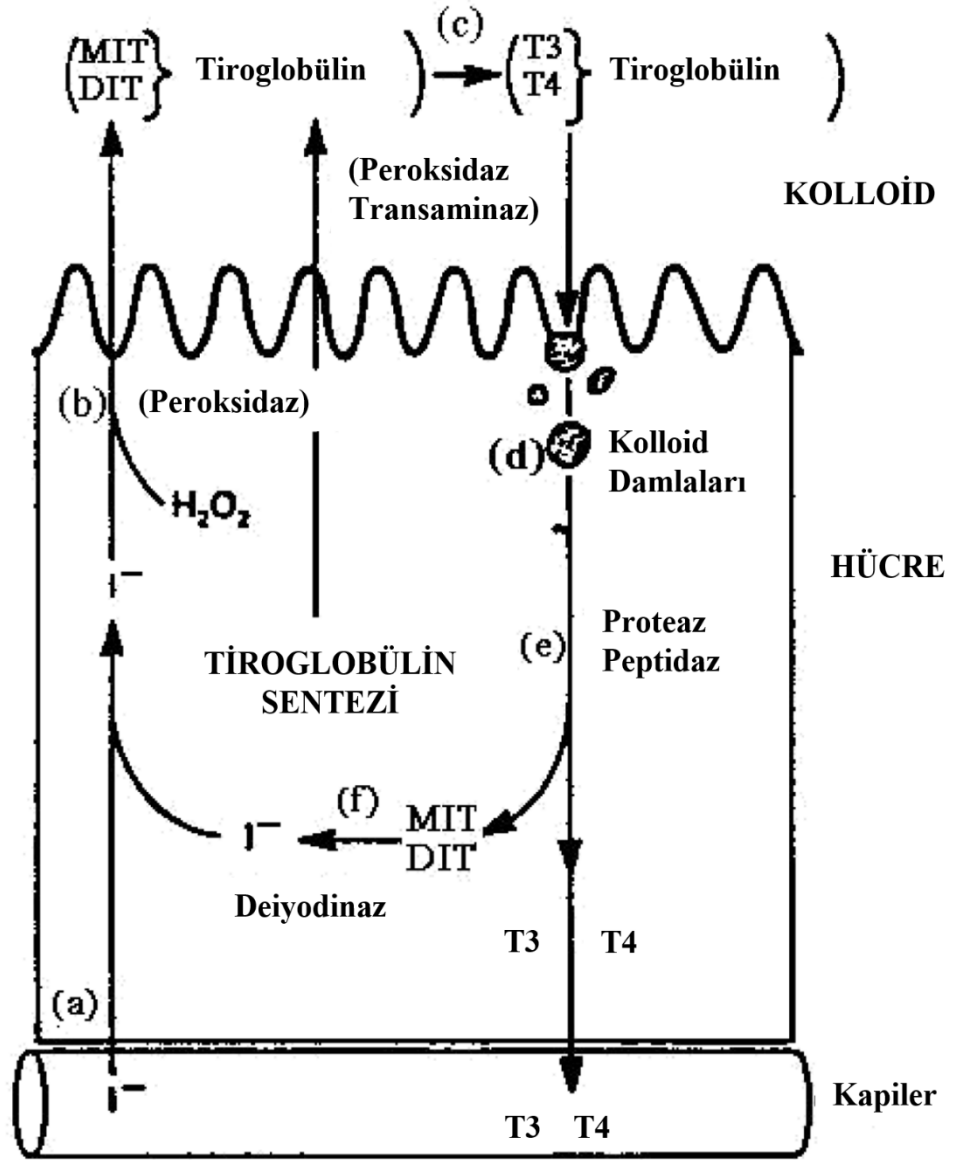
2.4. TİROİD HORMONU SENTEZİ, SALGILANMASI VE TAŞINMASI

İyodür tuzağı tiroid hormonlarının sentezindeki ilk adımdır. ATP'ye dayalı bir aktif taşıma ile iyodür tuzağı meydana gelir. İyodür iyoda oksitlenir ve daha sonra tiroglobülin üzerindeki tirozol elementlerin iyotlaştırılması görülür.

Bu adımlar tiroid peroksidaz ile katalize edilir ve nihai ürünler monoiyodotirozin ve diiyodotirozindir (MIT&DIT). Bunların bileşimi, T3 (triiyodotironin) veya rT3 (ters triiyodotironin) oluşturmak amacıyla T4 (tetraiyyodotironin) veya bir MIT (monoiyodotirozin) ve bir DIT (diyyodotirozin) molekülü oluşturmaktır.

Tiroglobülinin hidrolizi serbest T3 ve T4'ün salınmasına neden olur ve bir sonraki adım MIT & DIT'dir. Daha sonra, son sayılanlar iyodürü artırmak için deiyodine edilir ve tirozit tarafından yeniden kullanılır. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı pre-albümin (TPBA) ve albümine bağlı olarak, tiroid hormonları serum içinde taşınır.

T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yarılanma ömrü yedi gündür. T4 tamamen tiroid bezi tarafından serbest bırakılırken T3'ün sadece %20'si tiroid bezi tarafından salınır ve T3'ün kalan %80'i T4'ün karaciğer, kaslar ve böbreklerde deiyodinasyonu yoluyla üretilir.



Şekil. 2.3. Tiroid hormonu sentezi, Salgılanması ve Taşınması

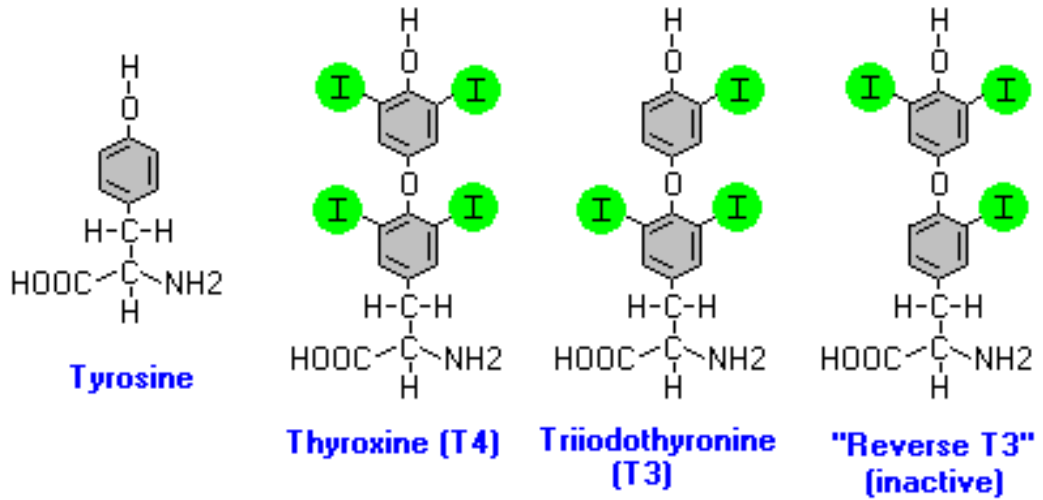
2.4.1. Tiroid Hormonunun Metabolizması ve Salgılanması

Glukuronid konjügasyonu ve deiyodinasyon ile, karaciğerde, böbreklerde ve tükürük bezlerinde T3'ün metabolik inaktivasyonu gerçekleşir ve daha sonra safrada salgılanır. Bağırsaklarda büyük bir parça dekonjüge edilir ve enterohepatik sirkülasyona yeniden absorbe edilir ve son olarak idrar içinde vücuttan atılır.

2.4.2. Etkime Mekanizması

T3 hücrelere nüfuz eder ve nükleer reseptör üzerinden spesifik DNA dizileri ile birleşir, gen transkripsiyonunun aktivasyonuna ya da doğrudan aktive edilmesine yol açar, protein sentezinin önceden belirlenmiş ekspresyonu ile sonuçlanır.

2.4.3. Tiroid Hormonlarının İşlevleri



Şekil. 2.4. Tiroid hormonunun işlevi

Tiroid hormonları vücuttaki hemen her sistemi etkiler.

2.4.3.1. Büyüme ve gelişim

Tiroid hormonları protein sentezi üzerinde çok önemli bir kontrol sergiler. Tiroid hormonu eksikliği fetal hayatın erken dönemlerinde özellikle sinir sistemini etkiler. Kretinizmde sinaptik formasyon, dendritik ve aksonal sonuçlar ve azalan miyelinasyon nedeniyle mental retardasyon ve nöral eksiklik vardır. Yetişkinlerde hipotiroidi zihinsel bozukluklara ve hareketlerin yavaşlamasına neden olur.

2.4.3.2. Karbonhidrat (CHO) Metabolizması

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Artan Bazal Metabolizma Hızına (BMH) bağlı olarak karbonhidratların kullanımı artsa da, glikojenoliz ve glikoneojenez bunu telafi eder. Hipertiroidide hiperglisemi durumu söz konusudur.

2.4.3.3. Protein Metabolizması

T4'ün proteinler üzerindeki etkisi kataboliktir. Uzun süreli etki negatif nitrojen dengesine ve doku kaybına neden olur. Bu nedenle hipertiroidi durumunda kilo kaybı ve hipotiroidi durumunda kilo alımı söz konusudur. Mukoprotein sentezi tiroid hormonları tarafından engellenir. İnhibisyon kaybı nedeniyle miksödemde toplanırlar.

2.4.3.4. Lipid Metabolizması

T3 ve T4, lipojenez de uyarılmasına rağmen, lipolizi arttırır. Safra asitlerine dönüşümü baskın olsa da Kolesterol Metabolizması hızlanır. Dolayısıyla hipertiroidi durumunda hipokolesterolemi söz konusu olurken hipotiroidi durumunda obezite ve hiperkolesterolemi vardır.

2.4.3.5. Kalori Oluşumu

BMH, hücrel metabolizmanın uyarılması ve enerji durumu düzeyinin yeniden ayarlanması yoluyla artırılır. Ancak gonadlarda, rahimde, dalakta, beyinde ve

lenf nodlarındaki BMH önemli ölçüde etkilenmez. Oksidatif fosforilasyonun çözülmesi sonucunda fazla enerji ısı olarak açığa çıkar.

2.4.3.6. Kardiyovasküler sistem

Kontraktilite, nabız ve kalp debisi artar ve sonuçta hızlı ve çok güçlü kalp atışına neden olur. Beta adrenerjik reseptörlerin tiroid hormonları tarafından yukarı regülasyonu pozitif kronotropik ve inotropik etki doğurur. Katekolaminlerin etkileri artar, dolayısıyla atriyal fibrilasyon, kalp ritim bozukluğu ve anjina hipertiroidide daha yaygındır. Sistolik kan basıncı genellikle yüksektir.

2.4.3.7. Sinir sistemi

Tiroid hormonları beyindeki solunum merkezinin normal hipoksik ve hiperkapnik seyrini muhafaza eder. Kretinizmde mental retardasyon vardır. Hipertiroidide tremor, hiperrefleksi ve anksiyete görülürken hipotiroidide miskinlik görülür.

2.4.3.8. İskelet kası

T3 ve T4'ün protein metabolizmasını artırması kasların kasılma ve gevşeme hızına neden olur. Miksödem ve tremor durumunda kas güçsüzlüğü görülür, tirotoksikozda artan kas tonusu görülür.

2.4.3.9. Gastrointestinal sistem

T3 ve T4 gastrik motiliteyi artırır. Hipotiroidide konstipasyon görülürken hipertiroidide diyare görülür.

2.4.3.10. Hemopoezis+--

Hipotiroidi hastalarında anemi görülür nitekim tiroid hormonlarının hemopoeziste rol oynadığı kanıtlanmıştır.

2.4.3.11. Üreme

Hipotiroidi olan kadınlarda oligomenore ve infertilite vardır. Bu nedenle tiroid hormonlarının hamileliğin ve emzirmenin devamı için elzemdir.

2.5. HAMİLELİKTE TİROİD FİZYOLOJİSİ

Hamilelik süresince tiroid fizyolojisinde birçok değişiklik görülür. Tiroglobülindeki tirozin artıklarının iyodinasyonu mono ya da diiyodotrosin (MIT&DIT) oluşumuna yol açar ve daha sonra bunlar da birleşerek T4 ve T3 oluşturur.

T4'ün büyük bir kısmı tiroksin bağlayıcı albümin (TPBA), albümin ve tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) gibi sirkülasyonlu taşıma proteinlerine bağlıdır.

TBG üretimi hamilelik süresince östrojen ile arttırılır. Artan T4 bağlayıcılığı, plasenta tarafından arttırılan metabolizma ve artan renal klerens serbest T4 seviyelerini sürdürmek için daha fazla üretim talebine yol açar.

Toplam T4 seviyesi normal hamilelik dışı dönemlerdeki seviyelerin üzerindedir. Ayrıca, fetüse iyodun artan plasental transferi normal tiroid hormonu üretimini muhafaza etmek için daha fazla maternal iyot talebine neden olur.

HCG, TSH ile aynı alfa alt birimine ve benzersiz beta alt birimine sahiptir. Bu nedenle, zayıf TSH türü aktiviteye sahiptir ve tiroid bezini stimüle etmesi TSH seviyesinin azalmasına ve T4 seviyelerinin yükselmesine neden olur. Molar gebelik, çoğul gebelik, hiperemesis gravidarum durumlarının hepsi artan HCG seviyeleri ile ilişkilendirilir ve tiroid bezinin artan ölçüde stimüle edilmesine yol açar, bu ise geçici ilk-trimester tirotoksikozuna neden olur.

HCG sabit bir durum seviyesine döndüğünde TSH de normal hamilelik dışı seviyelere geri gelir. Dolayısıyla, ilk üç aylık dönemden sonra TSH'de bir artış olurken serbest T4'te hafif bir azalma görülür. İşte bu nedenledir ki TSH & FT4 seviyeleri her üç aylık dönem için dikkatle yorumlanmalıdır.

2.5.1. Hamilelikte TSH için Kesim Değerleri

Artan tiroksin ve TSH salgılamasının gizil etkisinden dolayı, TSH normal hamilelikte minimum seviyesinde tutulur. TSH seviyesi 0.1-1.6 mIU/ml'dir ve ötiroid hamilelik durumunda tiroksin seviyesi bir buçuk kat artar.

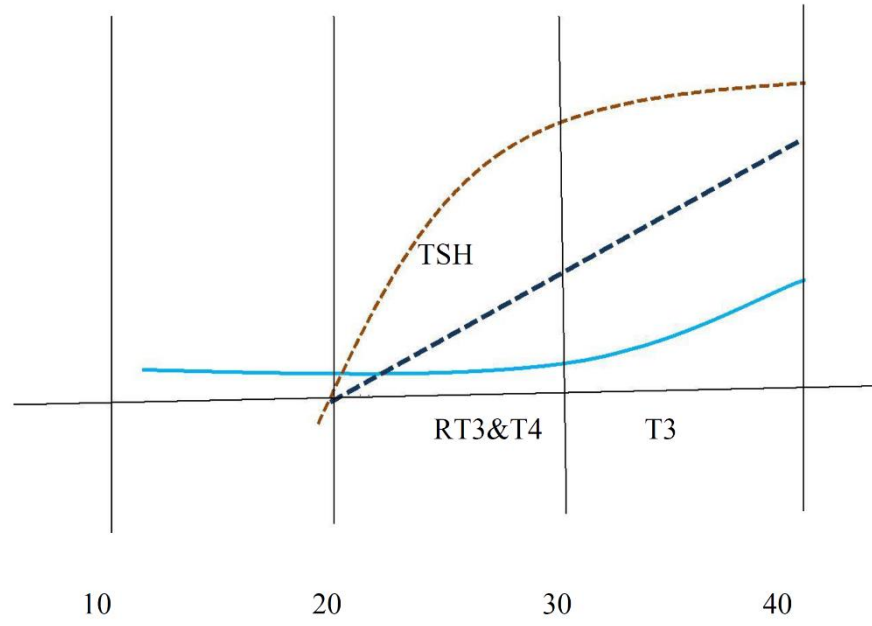
Spencer ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmaya göre, ilk üç aylık dönemde S.TSH>2.5 mIU/ml olması T4 eksikliğine işaret eder (20).

Yine 2005 yılında Green WL tarafından yapılan çalışmaya göre normal TSH aralığı 0.5 ila 2.5 mIU/ml'dir (21).

Prof. Ladenson, hamilelikte TSH > 2.5 mIU/ml ve/veya daha düşük T4 seviyesi olması halinde yeterli miktarda ikamenin yapılması gerektiğini ifade etmiştir.

2.6. FETÜS VE YENİ DOĞANLARDA TİROİD FİZYOLOJİSİ

Gebeliğin 8. ve 10. haftaları arasında iyot konsantrasyonu ve TSH sentezi ile birlikte tiroid hormonu sentezi başlar. Gebeliğin 12 ila 14'üncü haftaları civarında hipofiz tiroid eksenini tamamen gelişmiş olsa da işlevi minimal düzeydedir ve ancak 20'nci hafta civarında fetal TSH'de ani yükselme görülür. Ve 28'inci haftaya kadar TSH seviyesi yükselmeye devam eder ta ki plato seviyesine ulaşana kadar ve gebelik bitimine kadar aynı seviyede kalır.



Şekil. 2.5. Fetal Tiroid Fizyolojisi

Temel fetal tiroid hormonu T4'tür ve T3 seviyesi oldukça düşüktür. Hamilelik boyunca RT3 seviyeleri T4'ün yükselmesine paralel olarak yükselir. Böylece fetüs göreceli T3 eksikliği durumundan doğum sırasında T3 tirotoksikoz durumuna geçer. 48-72 saate kadar TSH değerleri hızla yükselir ve daha sonra tekrar temel (başlangıç-referans) düzeylere düşer. T3 ve T4 seviyeleri buna karşılık olarak yükselir ve sırasıyla yaşı 24'üncü saatine ve 24-48'inci saatine kadar en yüksek seviyelerine ulaşır. Tiroid hiperaktivitesinin tamamen ortadan kaybolması yaklaşık 3-4 hafta sürer.

Bu değişimler temel olarak TRH ve prolaktin seviyelerinde görülen ani yükselmelerden kaynaklanır. Bu tiroid değişimleri yeni doğan bebeğin doğum sırasında soğuk ortama hızlı girişine karşı koruyucu mekanizma niteliğindedir. Yaşamın ilk 72 saati süresince RT3 seviyeleri zirve seviyelere ulaşır ve daha sonra 12 haftada taban (başlangıç) seviyesine geri gelir.

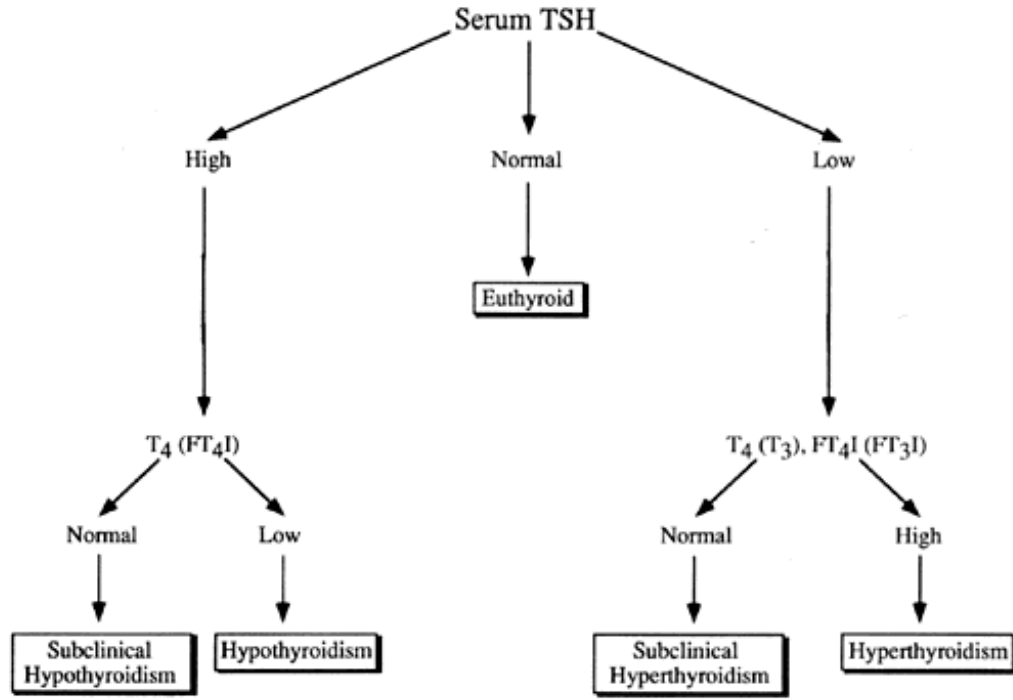
2.6.1. Fetal ve Neonatal (Yenidoğan) Tiroid Değişimlerinin Özeti

- Gebeliğin 10-13'üncü haftaları itibarıyla TSH ve T4 görülmeye başlanır.
- 20'nci haftaya kadar TSH ve T4 seviyeleri ani bir yükseliş gösterir.
- Termde T4 hızla artar ve maternal değerleri aşar.
- T3 seviyeleri artar, ancak değerler hipotiroidi olan yetişkinlerdekine benzer şekilde nispeten daha düşüktür.
- RT3 seviyeleri normal yetişkin düzeylerini aşar.
- Düşük T3 ve yüksek RT3 fetal değerleri kalori yoksunluğunda görülen değerlere benzer.
- TSH 30 dakikada zirve yapar, bunu 24 saatte görülen T3 zirve seviyesi ve doğumdan sonraki 24-48 saat içinde görülen T4 zirve seviyesi takip eder.
- Yükselen RT3 seviyeleri 3-5 gün devam eder, sonrasında plato yaparak 2 haftaya kadar normal seviyelere düşer.

2.7. HİPOTİROİDİZMİN NEDENLERİ

Tablo. 2.1. Hipotiroidizmin Nedenleri

Otoimmün	Hashimoto/kronik/subakut tiroidit
	De Quervan'ın tiroiditi
İyatrojenik	Tiroidin cerrahi olarak alınması
	Radyoaktif iyodin tedavisi
	İlaca bağlı (örn.: lityum, amiodoron)
Konjenital Hipotiroidizm	Tiroid bezi agenezi
	Tiroid dishormonogenezi
Madde yetersizliği	İyot yetersizliği (en genel sebep)
İnfiltratif bozukluklar	Sarkoidoz



Şekil. 2.6. Hipotiroidizm

2.7.1. Belirgin Hipotiroidizm

Artan TSH ve düşük T4 seviyeleri ile karakterizedir. Görülme sıklığı %0,3-0,5'tir. Açık hipotiroidi anemi, abortus, preeklampsi, plasental abrupsiyon , erken doğum, postpartum kanama, neonatal solunum sendromu ile ilişkilendirilmektedir.

Jones WS ve arkadaşları, 1969 yılında yaptıkları Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Dergisindeki çalışmalarında, düşük tiroksin seviyelerine sahip olan hamile kadınlarda erken doğum durumlarının daha yaygın olarak görüldüğünü belirtmiştir (22).

Leung AS ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmalarında açık hipotiroidinin yüksek preeklampsi görülme sıklığı ve bebeklerde düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (23).

Allan WC ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada fetal ölümlerin TSH>10mIU/ml olan hamile kadınlarda fazla olduğunu ifade etmiştir. 1988 yılında

Davis ve arkadaşları, 16'sı açık hipotiroidi hastası ve 12'si subklinik hipotiroidi hastası olan 25 kadını izlemiş ve açık hipotiroidi hastası olan annelerin yüksek

preeklampsi, erken doğum, plasental abrupsiyon , postpartum kanama, ölü doğum ve kalp yetmezliği riski ile karşı karşıya olduğu sonucuna ulaşmıştır (24).

2001 tarihli hamilelikte tiroid hastalığı konulu ACOG uygulama bülteninde, tedavi edilmeyen hipotiroidi hastası kadınların preeklampsiye daha açık oldukları ve yetersiz tedavinin düşük doğum ağırlıklı bebek vakalarına neden olduğu ifade edilmektedir (25).

Sahu MT ve arkadaşları 2010 yılında Kadın Hastalıkları ve Doğum Arşivleri'nde yayımladıkları çalışmalarında, gebelik hipertansiyonu, IUGR ve rahim içi fetal ölümlerin açık hipotiroidisi olan kadınlarda daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir (26).

Ohara N ve arkadaşları 2004 yılında tiroid hormonunun trofoblast işlev ve fetal sinir gelişimindeki rolü üzerine bir literatür incelemesi yapmıştır. Erken hamilelik döneminde yeterli hormon seviyelerini temin etmek üzere maternal tiroid hormonlarının yakından detaylı bir şekilde incelenmesi düşüklerin ve bebeklerde sinirsel gelişim eksikliklerinin önlenmesi bakımından birinci derecede öneme sahip olduğu sonucuna varmışlardır (27).

Evelyn Man ve meslektaşları tarafından 1969 yılında yapılan bir çalışmada, 1252 normotiroksinemik hamilelik ile 168 hipotiroksinemik hamileliğin sonuçları karşılaştırılmıştır. 168 hipotiroidi hastası olan kadından 30'u erken doğum ya da fetal ölüm (%19,6) yaşarken ötiroid grupta bu oran %12,6 olmuştur.

Tedavi edilmeyen hipotiroidi hastası hamile kadınlarda hamileliğin sonuçlarına ilişkin az sayıda rapor bulunmaktadır. Bu veriler yeterli tiroksin ikamesinin obstetrik komplikasyonların sıklık derecesini önemli ölçüde iyileştirdiğini ancak tamamen baskılayamadığını göstermektedir (29).

2.7.2. Subklinik Hipotiroidizm

Tanım olarak ifade etmek gerekirse, TSH'nin yükseldiği ancak FT4'ün normal olduğu bir durumdur. Subklinik hipotiroidinin görülme insidansı en az % 2,5'tir. Genellikle asemptomatiktir ancak %50-60'ta otoimmün tiroid hastalığına (pozitif TPO Abs ve/ya TG antikörleri) dair kanıtlar vardır (30).

Subklinik hipotiroidinin 32 haftadan önce doğum yapan kadınlarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (30). Subklinik hipotiroidi ile komplike olan hamileliklerde ötiroidi olan kadınlara kıyasla onların 3 katı kadar plasental abrupsiyon geliştirme ve 2 katı kadar erken doğum yapma riski vardır (31). Bu kadınlarda gestasyonel hipertansiyonu da daha yaygın olarak görülmüştür (32). Hatta yükselen maternal TSH (normalin yüksek seviyesi) neonatal distres sendrom, abortus ve erken doğum ile ilişkilendirilmektedir (30).

Hamilelik sırasında hipotiroidi teşhisi konulan hastaların hamilelikten sonra da bu hipotiroidi durumlarının devam etmesi ihtimali başlangıçtaki TSH değerlerine bağlıdır. Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü başlangıçta TSH>10 mIU/ml seviyesinde bir değere sahip olan hemen hemen tüm hastaların 5 yıl içerisinde açık hipotiroidi geliştirdiklerini bildirmiştir (33).

2.8. İZOLE HİPOTİROKSİNEMİ

Normal TSH ve düşük FT4 durumu olarak tanımlanır. Cleary Goldman ve meslektaşları 2008 yılında tiroid disfonksiyonu için 10,990 hastayı incelemiştir. İlk üç aylık dönemde bu izole edilmiş hipotiroidinin varlığının erken doğum ve makrozomideki artış ile ilişkilendirildiğini bildirmiştir. İkinci üç aylık dönemdeki varlığı ise gestasyonel diyabet ile ilişkilendirilmiştir (34).

2.9. HİPOTİROİDİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

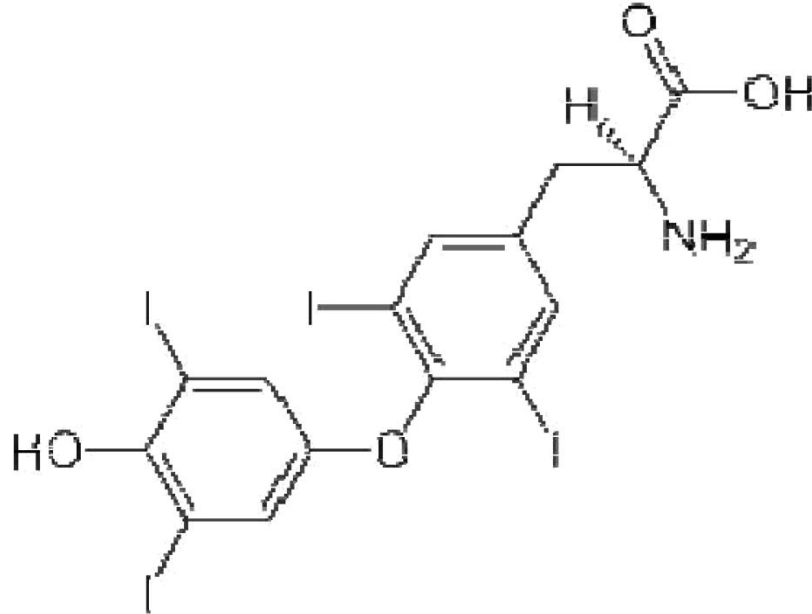
Çocukluk döneminde gelişen hipotiroidi gelişimde gecikmeye neden olur ve hatta abdominal distansiyon , umbilikal herni ve rektal prolapsusa yol açabilir. Mental performans azalır fakat ciddi retardasyon nadiren görülür (33).

Yetişkinlerde çoğu semptom spesifik değildir. Bu semptomlar arasında kilo alma, yorgunluk, soğuk intoleransı ve menoraji gibi adet düzensizlikleri yer almaktadır.

Miksödemi olan hastaların tipik yüz özellikleri vardır. Karotenin A vitaminine dönüştürülmesi azaldığından cilt sarımsıdır. Saçlar kırılabilir (hassas) hale gelir ve aynı zamanda kaşların üçte ikisinin kaybı karakteristik bir durum arz eder. Tedavi edilmeyen hastalarda miksödem deliryumu olarak adlandırılan bunama gelişebilir. Her iki cinsiyet için libidoda ve doğurganlıkta azalma söz konusudur. Kardiyovasküler değişiklikler arasında bradikardi , perikardiyal veya pulmoner efüzyon vardır (34).

2.9.1. Hipotiroidizmin Tedavisi

2.9.1.1. Levotiroksin



Şekil. 2.7. Levotiroksin

Levotiroksin ya da T4, L-şeklinde tiroid kiral tarafından normal olarak salgılananın sentetik halidir. Saf hali İngiliz kimyacı Edward Calvin Kendall tarafından 1914 yılında domuz tiroid bezlerinin ekstraktlarından sentezlenmiştir. L tiroksinin emilimi %50-75 arasında eksiktir.

Terapötik amaçlar bakımından L tiroksin sahip olduğu daha uzun etkime süresinden dolayı liyotironinden üstündür. Liyonun kullanımı için kabul edilen tek endikasyon hızlı tepkinin zaruri olduğu miksödem komasıdır.

Levotiroksin yemeklerden yaklaşık yarım saat önce aç karnına alınmalıdır. Hastalar tiroksin almaktan kaçınmalıdır zira bunlar bu ilacın emilimi ile karışabilir (çakışabilir).

Amerikan Tiroid Derneğine göre, tiroksin hormonu ile tedavi edilen hamile kadınların genellikle %30-50 doz artışına gereksinim duymaktadır. Doz artışı ihtiyacı henüz 5 haftalık Gebelik Süresinde iken başlar. Dernek, gebe kalmadan önce subklinik tiroid disfonksiyonu olan kadınların belirlenmesinde ve tedavi edilmesinde dikkatli (tedbirli) olmaları konusunda doktorlara tavsiyede bulunmaktadır.

Hormon 1927 yılında İngiliz kimyacı Charles Robert Harington tarafından sentezlenmiştir. L tiroksinin emilimi 50 terapötik amaçtan farklı olarak eksiktir. L tiroksin sahip olduğu daha uzun etkime süresinden dolayı liyotironinden üstündür. Liyonun kullanımı için kabul edilen tek endikasyon hızlı tepkinin zaruri olduğu miksödem komasıdır.

Tiroksin dozajının genellikle gebelik süresinin 4-6'ncı haftalarında arttırılması gerekir ve %30-50 düzeyinde bir artış gerekli olabilir. Bir hastaya hamilelik sırasında açık hipotiroidi teşhisi konulursa, TSH seviyesini ilk üç aylık dönemde 2.5 IU/ml'nin altında ve ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerde ise 3 IU/ml'nin altında tutmak için doz hızlı bir şekilde titre edilir.

2.9.2. Hamilelikte Hipotiroidinin Komplikasyonları

1. Spontan düşük
2. Preeklampsi, eklampsi
3. Plasental abrupsiyon (plasentanın erken ayrılması)

4. IUGR (İntrauterin Gelişme Geriliği)
5. Oligohidramniyoz
6. Erken doğum
7. Fetal distres
8. Düşük doğum ağırlığı

2.9.3. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital Hipotiroidi (KH) zeka geriliğinin en yaygın önlenebilir nedenlerinden bir tanesidir. Görülme oranı dünya genelinde 1:4000/canlı doğum iken Hindistan'da 1:2500-2800/canlı doğum seviyesindedir. Tiroid disgenezi vakaların büyük çoğunluğunun dayandırıldığı en yaygın sebeptir. KH kalıcı veya geçici olabilir. Maternal sitotoksik antikorlar ve tiroid reseptörün inaktivasyonuna yol açan genetik mutasyonlar bir neden olabilir.

Morreale de Escobar ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, tiroid hormonunun 20 haftadan önce serebral kortekste biriktiği bildirilmiştir (35).

Tiroid hormonu eksikliğinin serebral korteks üzerindeki etkisinin başlıca kanıtı Lavado-Autric ve arkadaşları tarafından 2003 yılında incelenmiştir (36).

Pharoah ve arkadaşları 1971 yılında referans niteliğinde bir çalışma yapmış ve hamilelikte iyot takviyesinin sonradan ortaya çıkan kretenizmi önlediği sonucuna ulaşmıştır (37).

Konjenital hipotiroidisi olan bebekler için tiroksinle erken ve agresif tedavi hayati öneme sahiptir. Hatta gecikmeden replasman işlemi yapılan bazı bebeklerde ergenlik döneminde hafif zihinsel kusurlar görülmüştür (38).

2.9.3.1. Konjenital Hipotiroidinin Klinik Özellikleri

Tedavi edilmeyen ağır konjenital hipotiroidi geri dönülmez büyüme geriliğine ve zekâ geriliğine yol açar. Erken semptomlar arasında beslenme problemleri, kabızlık, büyüme geriliği ve boğuk sesle ağlama yer alır. Daha sonra cilt kuruluğu

geliştirirler ve tırnakların ve saçların uzamasında azalma görülür; diş sürmesi gecikir. Ön ve arka bingıladağın kapanması gecikir. Kardiyomegali olabilir.

Diğer klinik özellikler geniş, düz burun, psödohipertelorizm, şiş, miksödemli fasiyes , büyük, çıkık dil, uzun süren yenidoğan sarılığı, dışarı çıkmış karın, umbilikal hernidir (39).

2.9.4. Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Bildirilen insidansı hamileliklerin yaklaşık %5'idir (40). Genellikle doğumdan sonraki birinci ayda görülür. Tirotoksik bir safha olarak başlar ve aylarca süren hipotiroidi safhası ile devam eder.

Tipik olarak TPO antikorlarının varlığı ile karakterizedir ancak bu antikorlara sahip olmayan kadınlarda görüldüğü de bildirilmiştir. TPO antikorları antenatal olarak tespit edildiğinde risk daha da büyüktür. Çalışmalar postpartum hipotiroidi geliştiren kadınların %50'si kadarının postpartum birinci yılın sonunda hala hipotiroidi hastası olarak kaldıklarını göstermiştir. Bu durumun erken tedavisini destekleyen ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır (41).

2.9.5. Tiroid Antikorları

Bu testler tiroid işlevini belirlemez, bunun yerine altta yatan bozukluğu belirtirler. Antitiroglobülin, antimikromozal ve tiroid stimüle edici immünoglobülin tiroid antikorlarıdır.

Hashimoto tiroidi olan hastaların yaklaşık %80'inde tiroid antikor seviyeleri yüksektir.

Tiroid peroksidaz (TPO) antikorları ve AntiTiroglobülin (TG) antikorları hamilelik komplikasyonlarıyla bağlantılıdır. Tekrarlayan düşük ve erken doğum yapan ötiroid kadınların TPO'ya ya da TG'ye antikorlarının olduğunun tespit edildiğini gösteren çalışmalar vardır. TPO antikorlarının aynı zamanda postpartum tiroidinin gelişmesiyle de ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Otoimmün tiroidit ve tiroid işlevinden bağımsız ters obstetrik sonuç arasındaki ilişki bir başka prospektif çalışmada da kanıtlanmıştır şöyle ki erken hamilelik

döneminde tiroksin takviyesi alan ötiroid TPO antikoru pozitif olan kadınlarda düşük yapma oranı ve erken doğum oranı düşüktür (42).

Abbassi-Ghanavati ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada, TPO antikoru olan hamile kadınların antikor kontrolü negatif olan kadınlara kıyasla plasental abrupsiyon yaşama ihtimalinin üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur (43).

Pop ve arkadaşları, fiilen ötiroidi olmalarına rağmen, gebeliğin 32'nci haftasında TPO antikoru pozitif olan annelere sahip 5 yaşındaki çocukların IQ seviyelerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur (44).

Bazı tiroid antikorları plasentaya geçer ve fetal tiroid disfonksiyonuna neden olur. Ancak maternal Hashimoto tiroiditinin tipik olarak fetal tiroid anomalileri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Brown ve meslektaşları 1996 yılında bir milyondan fazla bebek üzerinde bir çalışma yapmış ve anneleri Hashimoto tiroiditi olan yenidoğanların sadece 180,000'de 1'inde tiroid disfonksiyonu olduğunu tespit etmiştir (45).

2.9.6. Hipotiroidi ve İnfertilite

İnfertilite, gebelikten korunma olmaksızın bir yıllık cinsel ilişki süresinden sonra hamile kalamama durumu olarak tanımlanır (46). Hipotiroidinin hafif derecelerinde, ovülasyon ve hamile kalma görülebilir, ancak sonuçlanan hamilelikler abortus, ölü doğum ya da prematürite ile komplikedir (24).

Diğer taraftan, ağır hipotiroidi yaygın olarak yumurtlama problemi ve dolayısıyla infertilite ile ilişkilendirilir. Hipotiroidisi olan kadınlar özellikle oligomenore olmak üzere adet düzensizlikleri gösterebilir.

Hipotiroidi, HPO eksenini değiştirerek, seks hormonu-bağlayıcı globülinin (SHBG) bağlayıcı aktivitesini azaltmak suretiyle serumsuz testosteron ve estradiyolde artışa neden olarak, androstenedion ve estronun metabolik klerensini azaltarak daha dolaylı olarak da etkisini gösterebilir.

Ayrıca, TRH hipotiroidide yükselir ve bu prolaktin seviyelerinde artışa ve LH salgılayan hormona (LHRH) LH salgılanmasında bir gecikmeye neden olur.

Hipotiroidin L-tiroksin (L-T4) ile tedavisi genellikle normal menstrüal düzeni yeniden sağlar ve bu patolojik mekanizmaları hafifletir (47).

Son zamanlarda bilişsel ve ruhsal bozuklukların beyindeki tiroid metabolizmasındaki değişimle ilişkili olarak geliştiği kabul edilmektedir. Tiroid disfonksiyonu ile postpartum depresyon gibi ruhsal bozukluklar arasındaki bağlantıyı gösteren az sayıda küçük çaplı çalışma da bulunmaktadır.

2.9.7. Tiroid Disfonksiyonu ve Gebelik Kaybı

Normal tiroid fonksiyonu gonadal eksenin normal işlevini görmesi için kritik öneme sahiptir, dolayısıyla da normal üremenin sürdürülmesi için önemlidir.

Oositler tarafından gonadal steroid sentezi yapılması yeterli düzeyde tiroid hormonuna bağlıdır. T3, LH ve FSH'nin steroid biosentezi üzerindeki düzenleyici etkisini modüle eder, tiroid hormonları östrojenik tepkileri artırır ve iyileştirir (19).

Distiroidi anovulatuvar döngüler, subfertilite veya infertilite ile ilişkilendirilir. Yeterli şekilde tedavi edilmeyen açık hipotiroidi durumlarında abortus oranı %60'a kadar yükselirken subklinik hipotiroidide bu oran %70'i bulmaktadır (48). Matsua ve arkadaşları hamilelikleri abortus ile son bulan kadınlarda serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin anlamlı biçimde daha düşük olduğunu belirtmiştir (49).

Dönmez ve arkadaşları tiroid disfonksiyonunu düşüklere neden olan bir faktör olarak araştırmak amacıyla 2005 yılında bir vaka kontrol çalışması yapmıştır. Spontan düşük yaşayan 60 hastaya tiroid fonksiyonu testi yapmış ve bu hastaları term'e ulaşacakları tahmin edilen, aynı gebelik süresindeki 40 hamile kadın ile karşılaştırmışlardır (50).

Düşük yapan grupta T3 ve T4 değerlerinin anlamlı biçimde daha düşük ve TSH değerlerinin anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu tespit etmiş ve subklinik hipotiroidinin spontan düşüklerin nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir (50).

Otoimmün tiroiditi artan T lenfositleri aktivasyonunun bir sonucu olarak gören teoriler mevcuttur. Geçmişinde habitüel abortus olan hastalarda artan sayıda endometriyal T lenfositleri görülür.

Antitiroid antikörlerinin ekspresyonu otoimmün dengesizliğini yansıtan bir epifenomen olabilir, gebelik ürününün reddine neden olur. Bu hipotez tekrarlayan

düşük durumu olan kadınlarda artan CD5/20 lenfosit pozitifliğinin varlığı ile desteklenmektedir (51).

1990 yılında Stagnaro-Green ve arkadaşları tiroid antikorları bakımından incelenen 552 kadın arasında pozitif antikor grubunda düşük oranının %17 olduğunu, buna kıyasla negatif antikor grubunda bu oranın %8.4 olduğunu göstermişlerdir (52).

Bussen Steck ve arkadaşları 1995 yılında kötü obstetrik geçmişi olan 22 hamile olmayan kadını tiroid antikorları bakımından incelemiş ve bu kadınlarda, daha önce çok sayıda doğum yapmış olanlarda görülen %9 ve hiç doğum yapmamış olanlarda görülen %5 oranına kıyasla, daha yüksek - %36 - tiroid antikoru prevalansı tespit etmiştir (53).

Matalon ST ve arkadaşları 2001 yılında ötiroidisi olan kadınlarda görülen artan düşük oranlarının yüksek tiroid otoantikorları ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (54).

Vaquero ve arkadaşları 2000 yılında hafif tiroid anomalileri olan hastalarda hamilelik sonuçlarına ilişkin bir çalışma yapmıştır. Buna göre, hafif tiroid anomalileri olan kadınlarda düşük yapma oranı yüksektir. Intravenöz immünoglobülinler (IVIG) ile yapılan tiroid replasman tedavisi yeni bir düşüğün önlenmesinde fayda sağlamıştır (55).

Pratt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tekrarlayan düşük yaşayan kadınlarda anti tiroid antikorlarının insidansının diğer organa-özgü olmayan oto-antikorlardan dikkate değer bir ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir (56).

2.9.8. Hamilelik süresinde tiroid disfonksiyonu taraması

Bir hastalık için genel taramanın tavsiye edilmesi için,

1. Hastalığın görülme sıklığının taramayı gerektirecek kadar yüksek olmalıdır.
2. Tarama mümkün olduğunca maliyet etkin olmalıdır.
3. Olumsuz sonuçların hastalıkla ilişkili olduğunu doğrulayacak nitelikte kanıtlar olmalıdır.
4. Aynı zamanda müdahalenin sonuçları iyileştireceğine ilişkin kanıtlar da olmalıdır.

Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi 2007 yılında bir klinik uygulama kılavuzu yayınlamıştır ve buna göre aşağıda belirtilen yüksek risk grubundaki kadınlar için tarama tavsiye edilmiştir (41):

- a) Hipertiroidi/hipotiroidi hastalığı/tiroidektomi/guatr geçmişi olan kadınlar
- b) Aile geçmişinde tiroid disfonksiyonu olan kadınlar
- c) Tiroid disfonksiyonunu düşündüren semptomları/belirtileri olan kadınlar
- d) Tip 1 DM gibi otoimmün hastalıkları olan kadınlar
- e) İnfertilite geçmişi olan kadınlar
- f) Baş ve boyun ışınlaması geçmişi olan kadınlar
- g) Tekrarlayan düşük veya erken doğum geçmişi olan kadınlar

381 Sayılı ACOG Komisyonu Kararına göre (Ekim 2007), hamilelikte tiroid taraması sadece semptomu olan/tiroid hastalığı ya da tiroid hastalığı ile ilişkilendirilebilecek diğer tıbbi hastalık (örn: diyabet) geçmişi olan kadınlara yapılmalıdır.

Bijay Vaidya ve arkadaşları 2007 yılında JCEM'de yayımlanan çalışmalarında, sadece yüksek riskli kadınlara tiroid testi yapılmasının açık/subklinik hipotiroidisi olan kadınların yaklaşık 1/3'ünün gözden kaçırılmasına neden olduğunu belirlemiştir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırmanın modeli, verilerin elde edildiği evren ve örneklem, verilerin toplanmasında kullanılan araçlar, veri toplama işlemi ve verilerin çözümlenmesinde uygulanan istatistiksel tekniklere ilişkin açıklamalar yer almıştır.

3.1. ARAŞTIRMA MODELİ

Bu araştırma retrospektif, tek merkezli, tanımlayıcı-analitik olarak tasarlanmış bir araştırmadır. 18 yaş üstü gebelerde TSH, T4, T3, HCT, demir, demir bağlama,

ferritin laboratuvar sonuçları, sigara ve alkol kullanımı ve kilo alma yüzdeleri arasındaki ilişki bazı değişkenler açısından incelenmiştir.

3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM

Araştırma örneklemini uygun örnekleme yöntemiyle belirlenmiştir.

Araştırmanın evrenini, Kasım 2010-Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Gaziosmanpaşa Plevne ASM’de takibi yapılmış olan 530 gebe oluşturmaktadır. Bu evrenden %5 hata payı ile %90-%99 arasında güven seviyelerinde örneklem büyüklükleri hesaplanmıştır. Buna göre;

- Kabul edilebilir hata : +/- : % 5
- Evren büyüklüğü: 530
- Güven Seviyesi: % 95
- Önerilen Örneklem Büyüklüğü : 223

Bu yaklaşım çerçevesinde bu araştırmanın örneklemini, 01.11.2010 – 31.12.2018 tarihleri arasında, Türkiye, İstanbul İli’nin Gaziosmanpaşa İlçesi’nde bulunan Plevne ASM’ye kayıtlı, 18 yaş üstü olup, gebelik öncesi hipotiroidi öyküsü olmayan toplam 268 gebe oluşturmuştur.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Gebelerin sosyodemografik özellikleri, oluşturulan anket formlarına kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Daha önce tiroid hastalığı öyküsü,
- Tiroid cerrahisi öyküsü ve tiroif fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü,
- Ailesinde tiroid hastalığı varlığı,
- Malignite öyküsü varlığı,

- Sigara kullanmak olarak alındı.

Araştırmada kullanılan anket formlarıyla aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

- Hastanın doğum tarihi üzerinden kronolojik yaşı
- Hastanın gravida ve parite abort sayısı
- Hastanın kilo ve boy bilgisi
- Hastanın sosyo ekonomik düzeyi
- Sigara, alkol kullanım öyküsü
- Daha önce tiroid hastalıkları ile ilgili tedavi alıp almadığı
- Daha önce tiroid ile ilgili cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı
- Ailede tiroid hastalığı öyküsü

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

Araştırma verileri toplandıktan sonra bilgisayar ortamına aktarılarak analizler için hazır duruma getirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar TSH düzeyi 2,5 altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Katılımcılara ait yaş, bebek boy ve ağırlık ile ölçülen parametrelerin TSH gruplarına göre ortalamaları ve bu ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı bağımsız gruplarda t testi ile incelenmiştir. Gebelik ile ilgili parametrelerin (sayısı, canlı doğum, hastalık) TSH grupları ile arasındaki ilişki ki kare analizi ile incelenmiştir. TSH gruplarında ve katılımcıların tamamında yaş ile ölçülen diğer parametrelerin arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler %95 güven düzeyinde SPSS 20.0 yazılımı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Kasım 2010-Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Gaziosmanpaşa Plevne ASM’de takibi yapılmış olan 530 gebeden 268 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo.4.1: Katılımcıların Yaşa Göre TSH Düzeyleri

Grup		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Yaş	TSH 2,5 den az	202	32,32	5,99	0,680	0,497
	TSH 2,5'den çok	66	31,76	5,40		

Katılımcıların yaşları gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo. 4.2: Katılımcı Gebelerde Bebeklerin Boy ve Kg Dağılımı ile TSH Düzeyleri

Grup		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Bebek kg	TSH 2,5 den az	82	3209,21	411,44	0,161	0,873
	TSH 2,5'den çok	24	3192,92	514,97		
Bebek boy	TSH 2,5 den az	79	50,38	2,76	0,072	0,942
	TSH 2,5'den çok	21	50,33	1,96		

Bebek boy ve ağırlığı gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo.4.3: Bazı Parametrelerin TSH Değerleri ile Karşılaştırılması

Grup		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
t4	TSH 2,5 den az	190	0,85	0,98	-0,672	0,502
	TSH 2,5'den çok	48	0,97	1,68		
t3	TSH 2,5 den az	170	2,99	0,45	0,242	0,809
	TSH 2,5'den çok	43	2,98	0,48		
Demir	TSH 2,5 den az	185	76,85	40,28	0,390	0,697
	TSH 2,5'den çok	50	74,28	45,52		
Febk	TSH 2,5 den az	180	342,72	98,92	-0,256	0,798

	TSH 2,5'den çok	49	346,86	105,62		
Glukoz	TSH 2,5 den az	195	82,60	11,43	0,204	0,839
	TSH 2,5'den çok	59	82,22	15,50		
Hgb	TSH 2,5 den az	201	11,76	1,09	0,049	0,961
	TSH 2,5'den çok	66	11,75	1,22		
Hct	TSH 2,5 den az	201	35,47	2,99	-0,431	0,667
	TSH 2,5'den çok	66	35,66	3,78		
b12	TSH 2,5 den az	59	165,14	74,80	1,081	0,283
	TSH 2,5'den çok	16	142,63	70,22		
Folat	TSH 2,5 den az	9	35,54	27,14	1,134	0,286
	TSH 2,5'den çok	2	12,55	12,51		
Plt	TSH 2,5 den az	200	240,50	65,28	-0,266	0,790
	TSH 2,5'den çok	66	242,98	67,63		
Mcv	TSH 2,5 den az	200	86,06	9,93	-0,307	0,759
	TSH 2,5'den çok	66	86,47	6,86		
Mpv	TSH 2,5 den az	200	9,87	1,36	1,574	0,117
	TSH 2,5'den çok	65	9,55	1,61		
Alt	TSH 2,5 den az	187	15,41	11,52	-1,141	0,255
	TSH 2,5'den çok	51	17,65	15,25		
Ast	TSH 2,5 den az	187	17,68	6,82	-1,432	0,153
	TSH 2,5'den çok	51	19,31	8,54		
kreatinin	TSH 2,5 den az	191	0,49	0,25	-0,743	0,458
	TSH 2,5'den çok	50	0,53	0,46		

Ölçülen parametreler gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo.4.4: Bazı Demografik Özelliklerin TSH Değerleri ile Karşılaştırılması

		TSH 2,5 den az		TSH 2,5'den az		p
		N	%	n	%	
Gebelik sayısı	1	74	37,0%	27	40,3%	0,923
	2	58	29,0%	20	29,9%	
	3	42	21,0%	13	19,4%	
	4+	26	13,0%	7	10,4%	
Kaçınıcı gb	0	1	,5%	0	0,0%	0,935
	1	75	37,5%	27	40,3%	
	2	56	28,0%	20	29,9%	

	3	42	21,0%	13	19,4%	
	4+	26	13,0%	7	10,4%	
canlı	0	92	46,0%	34	50,7%	0,553
	1	68	34,0%	20	29,9%	
	2	34	17,0%	9	13,4%	
	3	5	2,5%	4	6,0%	
	5	1	,5%	0	0,0%	
düşük	0	142	71,0%	48	71,6%	0,687
	1	41	20,5%	16	23,9%	
	2	16	8,0%	3	4,5%	
	3	1	,5%	0	0,0%	
ölü	0	196	98,0%	65	97,0%	0,469
	1	4	2,0%	2	3,0%	
Ht	0	197	97,5%	67	100,0%	0,236
	1	5	2,5%	0	0,0%	
dm	0	201	99,5%	66	98,5%	0,437
	1	1	,5%	1	1,5%	
trimester	1	163	80,7%	48	72,7%	0,35
	2	33	16,3%	16	24,2%	
	3	6	3,0%	2	3,0%	
Önce tiroid	0	202	100,0%	67	100,0%	-

Gebelik sayısı, kaçınıcı gebelik olduğu ile canlı doğum sayısı, düşük ve ölü doğum sayısı ile ht, dm ve trimester durumu gruplar ile ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.1. Gruplarda ve Katılımcıların Geneline Yaş ile Parametrelerin İlişkisi

Tablo.4.5: Gruplarda ve Katılımcıların Geneline Yaş ile Parametrelerin İlişkisi

		Toplam	TSH < 2,5	TSH>2,5
		yaş		
TSH	r	-,131*	-,100	,328
	p	,037	,157	51
t4	r	,149*	,142	,168
	p	,022	,050	48
t3	r	,009	,059	,163

	p	,894	,445	43
demir	r	,151*	,143	,202
	p	,020	,053	50
febkc	r	-,059	-,021	,152
	p	,370	,776	49
Glukoz	r	,099	,081	,241
	p	,115	,260	58
hgb	r	,055	,041	,423
	p	,368	,566	65
hct	r	,096	,070	,156
	p	,120	,326	65
b12	r	,014	-,055	,543
	p	,902	,680	16
folat	r	,155	,382	
	p	,650	,310	
plt	r	-,063	-,025	,126
	p	,308	,720	65
mcv	r	,100	,094	,271
	p	,105	,184	65
mpv	r	,018	,048	,448
	p	,774	,498	64
alt	r	-,021	,032	,232
	p	,748	,663	51
ast	r	-,045	-,019	,437
	p	,493	,797	51
kreatinin	r	-,048	-,017	,407
	p	,461	,818	49

Buna göre çalışmanın genelinde yaşı TSH ile düzeyi arasında negatif yönlü %13,1 düzeyinde, t4 ile %14,9 düzeyinde pozitif yönlü, demir ile %15,1 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı ilişkisi bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınları en sık etkileyen ikinci endokrin bozukluktur (58). Gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklerden dolayı tiroid hormon düzeyleri de değişebilmektedir. Bu değişiklikler genel olarak sorun teşkil etmemekle birlikte takip edilmesi gerekir. Hipotiroidizm genellikle artmış TSH değeri ile karakterize olup gebeliklerin yaklaşık %2,5'inde görülür (59-60).Ancak bizim çalışmamızda bu oran oldukça yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi özellikle çalışmanın yapıldığı bölgedeki hastaların genel sosyoekonomik durumları ve genetik faktörleri ile ilişkili olabilir.

Özellikle hipotiroidizmde neonatal ve çocukluk çağında nörolojik gelişim bozuklukları oluşabilmektedir (61). Belirgin tiroid disfonksiyonunun yansıra gebelikte subklinik hipertiroidizm veya hipotiroidizm de meydana gelebilir. Özellikle hipotiroidizmde olduğu gibi subklinik hipotiroidizm de yeni doğanda nöro-psikoentellektüel gelişim bozukluğuna yol açabileceğinden tanı ve tedavisi çok büyük önem taşımaktadır (60). Tedavi edilmemiş belirgin hipotiroidisi ve subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda gebelik kaybı riski artabilir. Subklinik tirotoksikozun uzun dönemdeki etkilerinin büyük bir bölümü şu an bilinmemektedir. Özellikle kadınlarda kardiyak aritmi ve hipertrofi ile birlikte osteopeniye de neden olabilmektedir (62). Subklinik tirotoksikozun gebelik üzerindeki yan etkileri de araştırılmamıştır. Bu sebeple sürekli olarak düşük serum tirotropin düzeyleri olması dışında asemptomatik olan genç bir kadında başkaca belirgin bir neden yoksa, bu noktada periyodik bir izlem önerilmektedir (63).Bizim çalışmamızda da nitekim bu oranın yüksek olarak tespit edilmiş olması bu konunun önemini daha da artırmaktadır. Özellikle tiroid hastalıklarının yaygın olarak görüldüğü genetik alt yapının fazla olduğu bölgelerde birinci basamak hekimlerinin bu konuda çok daha dikkatli olması ve gebeleri bu yönden sıklıkla kontrol etmesi gerektiği bizim çalışmamız ile de yeniden vurgulanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre yaştan TSH ile düzeyi arasında negatif yönlü %13,1 düzeyinde, t4 ile %14,9 düzeyinde pozitif yönlü, demir ile %15,1 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Yani bizim yaptığımız çalışmada yaş ilerledikçe tsh düzeylerinin düştüğü t4 düzeylerinin yükseldiğini tespit etmiş bulunmaktayız. Buradan gebelikte yaştan artması ile gebeliğe bağlı subklinik veya

aşikar hipertiroidi görölme ihtimalinin artabileceği sonucuna varılabilir. Mutlaka bu konu ile ilgili daha geniş hasta katılımı olan çalışmalar yapılmasında ihtiyaç vardır.

Hipotiroidizm artmış abort sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (69). V. Rama Chandra RAO ve arkadaşları (70) yaptıkları çalışmada, hipotiroidisi olan gebe hastalarda ilk trimesterde abort sıklığını %4,29 olarak tespit etmişlerdir. Buna rağmen Bijay Vaidya ve arkadaşları (71) daha önce abort hikayesi olan olguların gebeliğinde tiroid hastalıklarının görölme sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmemişlerdir.

Her ne kadar tiroid hastalıklarının abortus için bir sebep olduğu söylene de aşikâr hipotiroidizm infertiliteye sıkça eşlik etmektedir; dolayısıyla böyle hastalar zaten gebe kalamayacağı için abortusun da tiroid hastalarında artabileceğini söylemek için daha kapsamlı çalışmalar yapmak gereklidir.

American Association of Clinical Endocrinologist ve Endocrin Society gibi dernekler; sadece riskli hastaların taranmasını önermişlerdir (72). Bijay Vaidya ve arkadaşları (71) yaptığı çalışmada anti-TPO'su pozitif olanlar, daha önce tiroid hastalığı ve ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olan hastaların erken gebeliklerinde tiroid hastalığı sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir. Elizabeth N. ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada da anti-TPO'su pozitif olan gebelerde tiroid hastalığı görölme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve çalışmamızla bağlantılı olarak sigara ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Davis ve arkadaşlarının (74) hipotiroidi olan 28 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, 16'sı klinik hipotiroid ve 12'si subklinik hipotiroid olarak hastaları 2 gruba ayırmıştır. Bu çalışmada overt hipotiroidizmi olan gebelerin preeklampsisi için daha yüksek risk oluşturduğu ortaya konmuştur (74). Bizim yaptığımız çalışmada da tsh düzeyleri ile canlı doğum ,ölü doğum veya abortus sıklığı arasında herhangi bir farklılık tespit edilmemiş olup daha yoğun katımlı ve prospektif olarak hastaların takip edilebileceği çalışmalar yapılarak bu konu ile ilgili daha detaylı ve doğru yargılara varılabilir. Bu konuda bizim çalışmamızın kısıtlılığı hastaların dosyalarının retrospektif olarak taranması olabilir.

Hiperprolaktinemi sıklıkla subklinik hiptiroidizm tanısı alan gebelerde görölmektedir (75).

Yüksek TRH seviyelerinin prolaktin konsantrasyonunda yükselmeye sebep olduğu, dolayısıyla düşük gebeliklerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (76-77).

Yükseltilmiş prolaktin seviyelerinin progesteronda bir düşüşe sebep olabilmektedir, bu da gebeliğin sürdürülebilirliği için büyük önem taşımaktadır. Progesteron olmadan korpus luteumun yaşamını sürdürmesi mümkün değildir, bu da düşüşe sebep olmaktadır (84). Dolayısıyla, yüksek prolaktin ve TSH değerlerine sahip gebeler, olmayanlara göre daha yüksek prematüre gebelik sonlanması riski taşımaktadır.

Subklinik hipotiroidizmin gebelik komplikasyonlarına sebep olmasıyla ilgili son bir yorum yapılacak olursa, altta yatan otoimmün bir hastalığın sonuçlarına bağlanılabilir. Hipotiroidizm genellikle Hashimoto hastalığı olarak da bilinen otoimmün hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İkincil hastalıkta, tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) gibi antikorlar tiroid hormonlarının sentezinden sorumlu enzimleri yok etmektedir. Bu antikorların plasentayı geçip komplikasyonlara sebep olduğu net olarak ortaya konmamasına rağmen, yapılan belirli çalışmalar bu oto-reaktif antikorların gelişmekte olan fetüse zararlı olduğunu öne sürmektedir (78-83).

SONUÇ

Gebelikte tiroid disfonksiyonu olanlarda preeklampsi, dekolman plaseenta, İUGR, ölü doğum, erken doğum tehdidi, kalp yetmezliği insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (5,74,85). Ayrıca gebeliğin erken dönemlerinde fetüs nöropsikomotor gelişim açısından olumsuz etkilenir ve bu fetüslerin IQ skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (14,86).

Gebelerde tiroid hastalıklarının kılavuzlarda tanımlanmasıyla ilgili incelemeler konusunda süregelen tartışmalarda uzmanlar hala ortak kanıya varmamışlardır. Düşük maliyetine dayanarak tiroid hastalıklarının incelenmesi ve tedavisini savunan uzmanlar sayesinde birçok gebe kadının hamilelik komplikasyonları geçirmesi önlenmektedir (87). Ancak incelemeye karşı olan uzmanlar, bu hastalıkların evrensel inceleme kriterlerini karşılamadığını savunmaktadır. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü'ne göre, yeni popülasyonun incelemesini başlatmada kullanılan kriterler şunları içermektedir (88):

- 1- İncelemenin meşrulaştırılması için hastalıkların teşhisinin yeteri kadar önemli veya yaygın olması

- 2- Teşhisle bağlantılı negatif sonuçların açık kanıtı
- 3- Müdahalelerin sonuçlarda olumlu gelişme göstermesi
- 4- İncelemelerin maliyetlerinin düşük olması.

Overt hipotiroidizmin gebelik sırasında komplikasyonlara sebep olduğu ortaya konmasına rağmen, overt hipotiroidizm prevalansı sadece %0,02'dir. Bundan dolayı, subklinik hipotiroidizmi olan kadınlar yeterli düzeyde prevalans oluşturmadığından ötürü evrensel görüntülemeye dahil edilmemektedir (88).

Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre, subklinik hipotiroidi olan hastaların kan değerlerinde yüksek seviye TSH ve normal T4 seviyelerinin gözlenmesinin altında belirli sebepler olduğu ve bunların gebelik komplikasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir. Dolayısıyla, subklinik hipotiroidizmin evrensel görüntülemeye mutlaka yer alması gerektiği düşünülmektedir. Zira ABD yetişkin popülasyonunun %4-8'inde subklinik hipotiroidizm gözlemlendiği de dikkate alınmalıdır (82). Subklinik hipotiroidizm ve gebelik arasındaki bağlantıların ortaya konması açısından hususi olarak Türkiye'de daha fazla çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalara ek olarak, tiroid hastalıklarının tedavisinin söz konusu duruma bir çözüm oluşturup oluşturmadığı hakkında ayrıca çalışmalar da yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. N Engl J Med 1999;341:601–02.

2. Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, Rakeman MA, Ming-Li Z, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739–44.
3. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R. Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:317–24.
4. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72: 108–12.
5. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349–53.
6. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260–5.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228–38.
8. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41–6.
9. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065–8.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34.
11. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149–55.
12. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59: 282–8.

13. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
14. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
15. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.*1990;71:276-287.
16. Jones WS, Man EB. Thyroid function in human pregnancy. Premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low serum butanol-extractable iodines. Maternal serum TBG and TBPA capacities. *Am J Obstet Gynecol.*1969;104:909-914.
17. DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R. Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder. *Dev Med Child Neurol* 2002;21:325–32.
18. Montoro, M.M., Collea, J.V., Frasier, S.D. and Mestman, J.H. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 1981;94:31±34.
19. Cecconi S, Rucii N, Scadaferri ML, et al. Thyroid hormones effects on mouse oocyte maturation and granulose cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999;140:1783-8.
20. Spencer et al. Thyroid function tests and pregnancy: what's normal? Endocrine Society Annual Meeting, May 2005.
21. Green WL. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: a clinician's response. *AAPS J.* 2005;7:E54-E58.
22. Jones WS, Man EB. Thyroid function in human pregnancy. Premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low serum butanol-extractable iodines. Maternal serum TBG and TBPA capacities. *Am J Obstet Gynecol.*1969;104:909-914.

23. Leung AS, Millar LK, Koonings PP. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
24. Davis, L.E., Leveno, K.J. and Cunningham, F.G. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1988;72:108±112.
25. ACOG practice bulletin on thyroid disease in pregnancy. No :32 Nov 2001 issue. *Am Fam Physicians* 2001; 65(10):2158 -2162.
26. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(2):215-220. doi:10.1007/s00404-009-1105-1.
27. Ohara N, Tsujino T, Mauro T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004; 26: 982-90.
28. Jones WS, Man EB. Thyroid function in human pregnancy: premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low butanol-extractable iodines. Maternal serum TBG and TBPA capacities. *Am J Obstet Gynecol*, 104:909 – 914.
29. Montoro, M.M., Colle, J.V., Frasier, S.D. and Mestman, J.H. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann. Intern. Med*, 1981;94:31±34.
30. Lazaws, J.H. *Journal of thyroid research.* 2011;397012:4. DOI: 10.4061/2011/397012.
31. Casey,B.M., Dashe, J.S. Wells, C.E. McIntire, D.D. Byrd,W., Leveno, K.J. et al. *Green Journal*, Feb 2005;105(2):239-245.
32. James, D.K., Steer, P.J., Weiner, C.P., Gonik, B. High risk pregnancy management options. Third edition, Elsevier, Philadelphia, pg:1005.

33. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for The US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.*2004;140:128-141.

34. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J et al, Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome.*Obstet Gynecol.*2008 Jul;112(1):85-92.

35. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(suppl 3):U25-37.

36. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111:4037-4047.

37. Pharoah, P.O., Buttfield, I.H., Hetzel, B.S.. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 1971;1:308–310.

38. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22:376.

39. Brown RS, Bellisario RL, Botero D et al; Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptorblocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol.* 1996;Metab81:1147.

40. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:1-15.

41. The journal of clinical endocrinology and metabolism. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post partum: An endocrine society clinical practise guideline. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007;92/8 (supplement):1-47.

42. Lazaws, JH. Journal of thyroid research. 2011;397012:4. DOI: 10.4061/2011/397012.
43. Abbassi-Ghanavati, M., Casey, B.M., Spong, C.Y., McIntire, D.D., Halvorson L.M., Cunningham, F.G. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynaecol. 2010;116(2):381-6.
44. Pop VJ, JI Kuijpers, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol.1999;50:147-148.
45. Brown, RS, Bellisario, RL, Botero, D et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptorblocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocrinol. 1996;Metab81:1147.
46. Healy, D.L., Trounson, A.O. and Andersen, A.N. Female infertility: causes and treatment. Lancet. 1994;18:1539-1544.
47. Krassas, G.E. Thyroid disease and female reproduction. Fertil. Steril. 2000;74:1063-1070.
48. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle Oovert and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. 2002 Jan;12(1):63-8.
49. Matsua K, Kaberlein G, Burrow G. Spontaneous pregnancy termination and thyroid abnormalities. Hum Reprod. 2000;15:163-79.
50. Donmez M, Sisli T, Atis A, Aydin Y. Spontaneous Abortions and Thyroid Functions. Perinatal journal, 2005;13:110-4.
51. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, et al. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. Eur J Endocrinol 1996;134:84-6.
52. Stagnaro-Green A,Roman SH,Cobin RH,et al.Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA. 1990;264:1422-1425.

53. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 1995;10:2938-2940.
54. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, et al. The association between antithyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2001;45:72-77.
55. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis H. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol.* 2000; 43: 204-8.
56. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G. Antithyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 837-41.
57. Bijay Vaidya, Sony Anthony, Mary Bilous, Beverly Shields, John Druy, Stewart Hutchinson et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnancy: Universal screening or targeted high risk case finding? *JCEM* 2007 92;203-207 doi:10.1210/jc.2006-1748.
58. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Hermos RJ. Prevalance of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (oxf).* 1991; 35: 41-46.
59. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid.* 2003; 13: 1069.
60. Pop VJ, Kuji pens JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50:149.
61. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Mcitire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-245.
62. Speroff L, Fritz MA. Tiroid Hastalıkları. Editörler Özkan S. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 7. Baskı İstanbul. Güneş Kitabevi. 2007;7:806-823.

63. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *End Metab C* 1998; 27:37.

64. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808.

65. Davis LE, Leveno KL, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:108.

66. Leung AS, Millar LE, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349.

67. Surks MI, Ortiz E , Daniels GH, Sawin CT, Col NF Cobin RH, Franklyn JA, subclinical thyroid disease; scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.

68. Marqusee E. Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis *End Metab C* 1998; 27: 37.

69. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L, Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment, *Clin Investigator* 1993;71:367.

70. Rama V, Rao C, Lakshmi A. Prevalance of Hypothyroidism in Recurrent Pregnancy Loss in First Trimester. *Indian J Med.* 2008; 62 (9): 357-361.

71. Vaidya BJ, Anthony S, Bilous M, Shield B. Detection of Thyroid Dysfunction in Early pregnancy. universal screening or Targeted High-Risk Case Finding. *The journal of Clinical Endocrinology.* 2008; 92(1): 203-207.

72. Surks MI, Ortiz E , Daniels GH, Sawin CT, Col NF Cobin RH, Franklyn JA, subclinical thyroid disease; scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.

73. Elizabeth N, Emily O, Matthew W, Stephanie L, Magnani B, Platek D, Lewis E. Association of First Trimester Thyroid Function Test Values With

Thyroperoxidase Antibody Status, Smoking, And Multivitamin Endocr Pract. 2008; 14(1): 33-39.

74. Davis, L.E., Leveno, K.J. and Cunningham, F.G. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet. Gynecol. 1988;72:108±112.

75. Pioro, E., Scheithauer, B., Laws, E., Randall, R., Kovacs, K., & Horvath, E. Combined thyrotroph and lactotroph cell hyperplasia simulating prolactin-secreting pituitary adenoma in long-standing primary hypothyroidism. Surgical Neurology. 1988;29(3): 218-226. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019\(88\)90010-9](http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(88)90010-9)

76. Mohyiddin, S., & Ahmed, S. Recurrent Pregnancy Loss: An update. Pakistan Journal Of Medicine And Dentistry. 2014;3(1).

77. Hirahara, F., Andoh, N., Sawai, K., Hirabuki, T., Uemura, T., & Minaguchi, H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. Fertility And Sterility. 1998;70(2):246-252. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00164-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00164-2)

78. Stagnaro-Green, A. Thyroid Antibodies and Miscarriage: Where Are We at a Generation Later? Journal Of Thyroid Research. 2011;-7. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/841949>

79. Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., & Negro, R. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081-1125. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>

80. Stagnaro-Green, A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. Clinical Obstetrics And Gynecology. 2011;54(3):478-487. <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0b013e3182272f32>

81. Su, P., Huang, K., Hao, J., Xu, Y., Yan, S., & Li, T. et al. Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and Subsequent Fetal and Infant Development: A Prospective Population-Based Cohort Study in China. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(10):3234-3241. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0274>

82. Surks, M., Ortiz, E., Daniels, G., Sawin, C., Col, N., & Cobin, R. et al. Subclinical Thyroid Disease. JAMA. 2004;291(2):228. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.2.228>

83. Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E., Kilby, M., Franklyn, J., & Coomarasamy, A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ. 2011;342(may09 1):d2616-d2616. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2616>

84. Blanchette Porter, M., Brumsted, J., & Sites, C. Effect of prolactin on folliclestimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. Fertility And Sterility. 2000;73(1):99-105. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00463-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00463-x)

85. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC: Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;54:159.

86. Pop VJ, Brauvers EP, Vader HL. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development a 3-year follow up study. Clin endocrinol 2003;59: 282-288.

87. Negro, R., & Stagnaro-Green, A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. BMJ. 2014;349(oct06 4):g4929-g4929. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4929>

88. Casey, B., & de Veciana, M. Thyroid screening in pregnancy. American Journal Of Obstetrics And Gynecology. 2014;211(4):351-353.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.013>

