



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD FONKSİYON TEST SONUCU ANORMAL OLAN GEBELERİN
DEMOGRAFİK VE METABOLİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şeyma AKINCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Ahmet ÇİZMECİOĞLU

KONYA, 2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD FONKSİYON TEST SONUCU ANORMAL OLAN GEBELERİN
DEMOGRAFİK VE METABOLİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şeyma AKINCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Ahmet ÇİZMECİOĞLU

KONYA, 2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimin tüm aşamalarında, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana değerli vaktini ayıran, karşılaştığım her sorunda yanına çekinmeden gidebildiğim, gerekli tıbbi materyalleri temin edebileceğim bir ortam oluşturan, insani değerlerin de çok önemli olduğunu öğreten tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Ahmet ÇİZMECİOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimimde klinik deneyim ve tecrübelerini paylaşan, bu çalışmanın oluşturulmasında kaynak açısından bana yardımda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Süleyman BALDANE'ye;

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan bütün hocalarım, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline;

Emek, sabır ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan sevgili aileme;

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Embriyoloji	2
2.1.3. Histopatoloji.....	3
2.1.4. Anatomi	3
2.1.5. Fizyolojisi	3
2.1.6. Tiroid Hormon İşlevi	4
2.1.7. Hipotiroidizm.....	4
2.2. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi	6
2.2.1. Gebelikte Aşikâr Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi	7
2.2.2. Gebelikte Aşikâr Hipotiroidi Komplikasyonları.....	7
2.2.3. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Komplikasyonları.....	8
2.2.4. Gebelikte İzole Hipotiroidizm.....	9
2.2.2. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması.....	9
2.3. Gebelikte Renal ve Üriner Sistem Fizyolojisi	10

2.4. Ürik Asit Metabolizması	10
2.4.1. Hiperürisemi	12
2.4.2. Hipoürisemi	14
2.4.3. Ürik Asit ve Böbrekler.....	16
2.5. Hipotiroidizm ve Renal Fonksiyonlar ve Ürik Asit	16
2.5.1. Hipotiroidizm ve Kronik Böbrek Hastalığı.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 Verilerin İstatiksel Analizi	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Hastaların Özellikleri	21
4.2.Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR	37
ÖZET.....	45
ABSTRACT	47
EKLER.....	49
EK-A: Bilgilendirmiş Gönüllü Onam Formu.....	49

KISALTMALAR

Anti-TPO	: Anti-Tioperoksidaz Antikoru
Anti-Tg	: Anti-Tiroglobulin Antikoru
β-HCG	: İnsan Koryonik Gonodotropin
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
İUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
LT₄	: Levotiroksin Sodyum
rT₃	: Reverse Triiyodotironin
sT₃	: Serbest Triiyodotironin
sT₄	: Serbest Tetraiyodotironin
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tetraiyodotironin
TG	: Tiroid Globulin
TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globulin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Situmulan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Hipotiroidi Nedenleri	4
Tablo 2.2. Hipotiroidi Klinik Belirtileri	5
Tablo 2.3. Gebelikte Aşıkâr Hipotiroidi Komplikasyonları	7
Tablo 2.4. Hiperürisemi Artan Pürin Biyosentezi ve/veya Ürat Üretimine Bağlı	13
Tablo 2.5. Hiperürisemi Azalmış Ürik Asit Klirensine Bağlı	14
Tablo 2.6. Hipoürisemi Nedenleri	15
Tablo 4.1. Grupların Trimester Dağılımı.....	21
Tablo 4.2. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-1	22
Tablo 4.3. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-2	23
Tablo 4.4. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-3	24
Tablo 4.5. Gebelikte Subakut, Aşıkâr Hipotiroidiler ile Kontrol Kıyaslamaları.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Ürik Asit (7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione).....	11
Şekil 2.2. Pürin Metabolizması.....	12
Şekil 3.1. Çalışma alt grupları.....	19
Şekil 4.1. Hasta (Subklinik, Gebelikte LT ₄ Başlananlar, Gebelik Öncesi LT ₄ Kullananlar) ve Kontrol (Ötiroid) Trimester İle GFR Karşılaştırması.....	26
Şekil 4.2. Genel Olarak Trimesterlere Göre Ürik Asit Değişimi-1	27
Şekil 4.3. Genel Olarak Trimesterlere Göre Ürik Asit Değişimi-2	28
Şekil 4.4 Takipli Gebelerde Trimesterlere Göre Ürik Asit Değişimi	29
Şekil 4.5. Takipli Gebe Gruplarında Trimesterlere Göre Ürik Asit Seviyeleri	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdrarın azotlu bir bileşeni olan ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının zayıf çözünür bir nihai ürünüdür. (1). Hiperürisemi; ürik asit üretiminin artması, renal atılımının bozulması ya da bu iki durumun birleşiminden oluşur. Konjenital veya edinsel olabilir. Hiperürisemi, gut hastalarında uzun süreli sistemik inflamasyona yol açan ana faktördür. Ürat tarafından indüklenen asemptomatik hiperürisemili hastalarda inflamatuvar reaksiyonlar obezite, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (2-4).

Endokrin pratiğinde reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen önemli unsurlardan biri tiroid patolojileridir. Hipotiroidizm, tiroid hormon eksikliği veya doku düzeyindeki verimsizliği sonucu gelişen ve metabolizmanın yavaşlaması ile seyreden bir hastalıktır. (5).

Gebelikte hipotiroidizm prevalansı, aşikâr hipotiroidizm için %0,3 - 0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2 - 3 arasında değişmektedir. Tiroid otoantikörlerinin pozitiflik sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda yaklaşık %5 - 15, gebe kadınlarda ise yaklaşık %2 - %17'dir. (5, 6).

Yapılmış çalışmalarda tiroid disfonksiyonu ile ürik asit metabolizması arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir, ancak tiroid hormonlarının ürik asit metabolizması üzerindeki potansiyel etkili rolü hala tartışılmaktadır (7). İlaveten, aşikâr ve subklinik hipotrodili hastalarda ürik asit düzeyleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur (7, 8).

Ancak literatürde hipotiroidili gebelerde ürik asit düzeyleri hakkında yeni verilere ulaşılamamıştır. Bu çalışmayla gebelikte tiroid hormonlarının üremik bir toksin olan serum ürik asit düzeyleri üzerine etkileri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid

2.1.1. Tarihçe

Guatr, tiroid bezinin diffüz veya nodüler genişlemesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Guatr hastalığı, tıp tarihinde ilk olarak M.Ö. 2700 yılında Çin'de tanımlanmıştır. Daha sonra M.Ö. 1400 yıllarında Hindistan'da Veda tıbbında guatr hastalığının tanımı ve tedavisi anlatılmıştır. Eski Mısır'da bulunan bir röliefte Kleopatra'nın guatr hastalığına sahip olduğu tasvir edilmiştir.

Tiroid bezinin anatomik özellikleri, 1543 yılında Eustachius tarafından tanımlanmış, ancak çalışması 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. Andreas Vesalius, "De Humanı Corporis Fabrica" isimli kitabında tiroid bezini "Glandes Laryngis Racidi Adnatae" olarak tanımlamıştır (9).

Tiroid bezine "thyroid" adının verilmesi, Thomas Warton tarafından 1656 yılında yapılmıştır. Bu isim, Yunanca'da "tiroid kalkanı" anlamına gelen "thyreos" ve "eidos" kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur ve bezin kalkana benzer şekli nedeniyle verilmiştir (10).

2.1.2. Embriyoloji

Embriyoda, tiroid bezi farinks, akciğer ve üst gastrointestinal trakt gibi ön bağırsak kaynaklı endokrin bezler arasında ilk gelişen bezdir. Tiroid bezi, fetal yaşamın erken dönemlerinde yutak tabanında epitelyal birikimlerle başlayan ve daha sonra bir divertikül haline gelen bir oluşumdur. Bu divertikül, kaudal yönde ilerleyerek 7. gebelik haftasında anatomik yerine ulaşır ve Tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlanır. Tiroglossal kanalın gerilemesi, foramen çekum adı verilen bir yapıyı ortaya çıkarır. Fetus yaklaşık 10-12. gebelik haftalarında iyot tutmaya ve tiroid hormonları üretmeye başlar, ancak 8-20. gebelik haftaları arasında sınırlı hormon sentezi gerçekleşir. Daha sonra fetal tiroid sekresyonu kademeli olarak artar ve 35. gebelik haftasında yetişkin düzeylerine ulaşır (11-13).

2.1.3. Histopatoloji

Tiroid bezi, foliküller adı verilen halka şeklinde düzenlenmiş tek katlı küboid epitel hücrelerinden oluşur. Her bir folikülün lümeni, homojen bir materyal olan koloid ile doludur. Bu koloid içinde, bir glikoprotein olan TG (tiroid globulin) bulunur. Her gram normal tiroid dokusunda 20-100 mg TG vardır ve bu TG folikül hücrelerinde sentezlenir. Tiroid hormonlarının sentezi ve tirozin molekülüne iyot bağlanması da TG molekülü üzerinde gerçekleşir (10). Ayrıca tiroid bezinde, foliküler hücrelerin yanı sıra parafoliküler hücreler (C hücreleri) de bulunur ve bu hücreler vücut kalsiyum dengesinde önemli bir hormon olan kalsitonin salgılar (14, 15).

2.1.4. Anatomi

Tiroid bezi, C5-T1 omurları, larinks ve trekea arasında yerleşmiş kırmızı kahverengi renkte bir organdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi, yaklaşık 25-30 gr kadardır. Hamilelikte, yaş, vücut ağırlığı ile artar ve iyot alımı arttıkça azalır. Tiroid bezi, koni şeklindedir ve iki lobdan oluşur. Loblar yaklaşık 2 cm kalınlığında, 5cm uzunluğunda ve 3 cm genişliğindedir. Tiroid bezi vasküler yönden zengin bir organdır (16).

2.1.5. Fizyolojisi

Hipotalamustan salgılanan Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) ön hipofizden Tiroid Stimülan Hormon (TSH) salınımı uyarır. TSH, Triiyodotironin (T₃) ve Tetraiyodotironin (T₄) sentez ve salınımını uyarır. Bu sistem negatif feedback mekanizması ile düzenlenir (17).

Başlıca tiroid hormonları T₃ ve T₄, yapılarında iyot içeren biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Bu hormonlar metabolik fonksiyonun düzenleyicileri olarak işlev görür. Tiroid bezi hem tiroid hormonlarının üretildiği hem de tiroid hormonlarının depolandığı bir yer olarak işlev görür. (11). T₄ ve T₃, %1'den azı serbest formdadır ve dolaşımında TGB, albümin, pre-albumine bağlıdır. T₄ ana hormondur, dokularda serbest Triiyodotironin (sT₃) veya reverse Triiyodotironin (rT₃) dönüşür. Periferik dokularda T₃ biyolojik etkilerini gen ekspresyonunu değiştirerek gösterir (17).

2.1.6. Tiroid Hormon İşlevi

Tiroid hormonlarının önemli etkileri büyüme ve gelişme üzerinedir. Birçok genin transkripsiyonunu artırır ve çekirdek reseptörlerine etki eder. Tüm dokuların metabolik aktivitesini artırır ve bazal metabolizmayı yüzde 60-100 oranında artırabilir (18).

Tiroid hormonları hemen tüm hücrelerde mitokondriyal enzimlerin ve yapı öğelerinin sentezini, mitokondriyumun miktarını ve kaloriyenik aktivitesini artırır. Değişik doku ve hücre işlevleri, bunlara özgü genom aktivasyonu, protein ve reseptör sentezi modeline göre tiroid hormonlarından değişik şekillerde etkilenir. Böylece bu hormonların kalori oluşumu, su ve iyon transportu, kolesterol gibi substratların hücreye giriş çıkışı, aminoasit metabolizması, çeşitli dokuların büyüme ve gelişmesi gibi değişik dokularda çok yönlü uyarıcı etkileri ortaya çıkar (11).

2.1.7. Hipotiroidizm

Hipotiroidi, tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu üretememesi veya etkisiz kalması sonucu ortaya çıkar. Primer hipotiroidi; TSH'nun referans aralığından yüksek, serbest Tetraiyodotironin (sT₄) ise referans aralığından düşük olması ile tanı konur. Santral hipotiroidi ise TSH referans aralığından yüksek, düşük ve normal aralıkta olabilir ancak sT₄ ise referans aralığından düşüktür (5, 11).

Tablo 2.1. Hipotiroidi Nedenleri

1.Primer Hipotiroidizm

Kronik otoimmün tiroidit

İyot eksikliği veya fazlalığı

İyatrojenik

Tiroidektomi
Radyoiyot tedavisi veya harici ışınlama

İlaçlar

Tiyonamidler, interferon alfa, lityum, amiodaron, tirozin kinaz inhibitörleri, interlekin-2, checkpoint inhibitor immunoterapi

İnfiltratif hastalıklar

Sarkoidoz
Hemokromatoz
Fibröz tiroidit

Geçici hipotiroidizm	Ağrısız (sessiz, lenfositik) tiroidit Subakut granümatöz tiroidit Doğum sonrası tiroidit Subtotal tiroidektomi Graves hipertiroidizmi için Radyoaktif İyot tdv ardından Ötiroid hastalarda baskılayıcı tiroid hormonu dozlarının kesilmesini takiben
Konjenital hipotiroidizm	Tiroid agenezisi Tiroid disgenezisi Tiroid hormon sentezindeki bozukluklar
2.Santral Hipotiroidizm	TRH eksikliği TSH eksikliği

3.Tiroid Hormon Direnci

Tablo 2.2. Hipotiroidi Klinik Belirtileri

HİPOTİROİDİ KLİNİK BELİRTİLERİ

Sinir Sistemi	Unutkanlık Hafıza azalması Zihin yavaşlaması Depresyon Parestezi Karpal tünel sendromu Ataksi İşitme zayıflaması Tendon refleplerinde yavaşlama ve gecikme Nöbet Koma
Kardiyovasküler Sistem	Bradikardi Efor dispnesi Kalp debisinin azalması Düşük voltajlı ekg dalgaları Perikardial efüzyon
Gastrointestinal Sistem	İştahda azalma Kabızlık, Peristaltizmde azalma Atrofik gastrit Asit
Solunum Sistemi	Solunum hareketlerinde yavaşlama Hiperkapni ve hipoksiye yetersiz yanıt Plevral efüzyon Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)'nda azalma Diyastolik HT
Genitoüriner Sitem	Galaktore İnfertilite

	Pubertede gecikme Adet düzensizlikleri
İskelet ve Kas Sistemi	Myalji Parestezi Kas güçsüzlüğü
Hematolojik Sistem	Anemi Kaogülopati
Metabolizma	Halsizlik yorgunluk Gelişme geriliği Umbilikal herni ve rektal prolapsus Soğuk intoleransı Kilo alma Pozitif nitrojen dengesi Lipid artışı Açlık glisemisi Karotenemi
Hücreler arası maddelerin dağılımı	Deride kuruluk ve kabalaşma Kalın ses Ödem Dilde büyüme

2.2. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi

Gebelik, tiroid fonksiyonunda ve morfolojisinde önemli değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler gebelik sırasında tiroid hastalığının teşhisinde kafa karıştırıcı olabilir (5, 19).

Fertilizasyon gerçekleştikten sonra, artan östrojenin karaciğer üzerindeki etkisi ile Tiroid Bağlayıcı Globulin (TBG) düzeyi 6-8. haftadan başlayarak yükselir, 20. haftada doruk noktasına ulaşır ve gebelik süresince yüksek seyrederek. Artan TBG sebebiyle sT₄ ve sT₃'ü azalır ve yeterli miktarda sT₄ ve sT₃ sağlamak için tiroid bezinden T₄ ve T₃ sekresyonunu artar. Gebelik süresince total T₄ ve T₃ düzeyleri yüksek seyrederek (5, 20).

İnsan Koryonik Gonodotropin (β -HCG) ve TSH arasındaki moleküler benzerlik sebebi ile β -HCG'nin tiroid bezi üzerine uyarıcı etkisi vardır. Fertilizasyondan itibaren serum β -HCG artmaya başlar, 12. haftada en üst düzeylere

ulaşır. Bu durum hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etkileyerek, daha fazla tiroid hormonu salgılanmasına ve TSH değeriinde baskılanmaya neden olur (5, 19).

Glomerular filtrasyon hızında artışa bağlı artmış renal iyot atılımı, artan tiroid hormonları sentezi ve iyodun transplasental yolla fetusa taşınması nedeni ile gebelikte iyot ihtiyacı artmıştır ve gebelik esnasındaki tiroid bezi büyümesi daha da belirginleşir. Fetüs ise iyot eksikliğine daha hassastır ve iyot eksikliğinde kolaylıkla fetal hipotiroidi meydana gelmektedir (5, 21).

2.2.1. Gebelikte Aşikâr Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi

Aşikâr primer hipotiroidizm, trimestere özgü yüksek TSH ve azalan sT₄ konsantrasyonu ile tanımlanır. Subklinik hipotiroidizm, trimestere özgü artmış serum TSH konsantrasyonu ve normal serbest sT₄ konsantrasyonu olarak tanımlanır (5, 6). Bütün gebelere ve gebelik planlayan bütün kadınlara TSH bakılmalıdır. Gebelik sırasında artan TBG ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarının yanı sıra azalan albümin seviyeleri, ölçülen sT₄ değerlerini yanıltabilir (5).

Gebelikte hipotiroidizm prevalansı, aşikâr hipotiroidizm için %0,3 ila %0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2 ila %3 arasında değişmektedir (5). Tiroid otoantikörlerinin pozitiflik sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda yaklaşık %5-15, gebe kadınlarda ise yaklaşık %2-%17'dir (5, 6). İyot açısından zengin bir bölgede gebelik sırasında en yaygın hipotiroidizm nedeni Otoimmün Tiroid Hastalığıdır (5).

2.2.2. Gebelikte Aşikâr Hipotiroidi Komplikasyonları

Tablo 2.3. Gebelikte Aşikâr Hipotiroidi Komplikasyonları

Maternal Komplikasyonlar	Fetal Komplikasyonlar
Preeklampsi	Güven vermeyen fetal kalp atım trasesi
Gestasyonel hipertansiyon	Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)
Plasenta dekolmanı	Fetal distres
Preterm doğum	Oligohidroamniyoz
Miyad geçmesi	Psiko-entellektüel-nörolojik gelişim
Artmış sezeryan oranı	İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGR)

Artan perinatal morbidite ve mortalite	Prematüre doğum
Postpartum kanama	Spontan abortus
Laktasyonun gecikmesi	Ölü doğum
Anemi	

2.2.3. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Komplikasyonları

Subklinik hipotiroidisi olan gebeler, aşıkâr hipotiroidisi olan gebelerle komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında daha düşük riske sahiptir (22).

2008 yılında Amerika’da 10.990 gebenin katıldığı prospektif bir kohort çalışmasında subklinik hipotiroidizm ile olumsuz gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (22). 2021 yılında yayınlanan meta analizde ise levotiroksin sodyum (LT₄) ile tedavi edilen subklinik hipotiroidili gebelerde gebelik kaybı, erken doğum ve gestasyonel hipertansiyon riskini azalttığı bulunmuştur (23). 2022 yılında yayınlanan meta analizde gebelikte subklinik hipotiroidi ile gebeliğin hipertansif hastalıkları gelişme riski arasında ilişki olduğunu göstermiş ancak LT₄ ile tedavinin faydalı olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır (24). 2022 yılında yayınlanan 1736 gebenin katıldığı randomize bir çalışmada Anti-Tiroperoksidaz Antikoru (Anti-TPO) pozitif ya da subklinik hipotiroidisi olan ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların; LT₄ ile tedavisi, gebelik kaybı riskini azaltmış ve canlı doğum oranını arttırdığı gösterilmiştir (25).

Maternal subklinik hipotiroidizm ve hipotiroidoksiemi için LT₄ tedavisinin çocuğun nörogelişimsel sonuçları üzerindeki etkileri belirsizdir (26). 2018 yılında yayınlanan 11 kohort çalışmasının meta-analizinde, subklinik hipotiroidizmi veya hipotiroidoksiemisi olan annelerden doğan çocuklarda zihinsel bozukluk riskinin arttığını göstermiştir (27). 2018 yılında yayınlanan kontrollü antenatal tiroid çalışmasında, subklinik hipotiroidizmi veya izole hipotiroidoksiemisi LT₄ 150 mcg/gün ile tedavi edilen kadınların ve gebelikte normal TFT olan kadınların çocukları 9 yaşında test edildiğinde IQ seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuş (28). Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, LT₄ tedavisinin ortanca olarak 16,7 haftalık

gebelikte, ikinci trimesterde ve muhtemelen nörogelişim için kritik dönemin ötesinde başlamış olmasıdır (26). 2020 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmada optimal olmayan gestasyonel tiroid fonksiyonlarının tedavi edilmesinin çocuk bilişi üzerine etkileri araştırılmış ama anlamlı ilişki bulunmamıştır. “Aşırı tedavi görmüş” annelerin çocukları, normal annelerinkinden önemli ölçüde daha fazla Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu semptomu ve davranışsal zorluk sergilemiştir (29).

2.2.4. Gebelikte İzole Hipotiroksinemi

Gebelik izole hipotiroksinemisi; trimestere özgü TSH değerlerinin normal değer aralığında, sT4 değerlerinin ise 2,5 persentil altında olmasıdır. Gebelikte sık görülmektedir. Hipotiroksinemi; iyot eksikliği, demir eksikliği, çevresel endokrin bozucular (perklorat, cıva, poliklorlu bifeniller, nitratlar, tiyosiyanat, kömür türevleri, asetoklor, amitrol ve mankozeb) ve bazı tiroid hastalıkları sonucunda oluşabilir (30, 31). 2008 yılında Amerika’da 10.990 gebenin katıldığı prospektif bir kohort çalışmasında subklinik hipotirodizm ile olumsuz gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmamış ancak izole hipotiroksinemi ilk trimesterde erken doğum ve makrozomi, ikinci trimesterde gestasyonel diyabet ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (22). Literatürde izole hipotiroksineminin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisinde fikir birliği yoktur (32). Bu sebeble, mevcut veriler LT₄ tedavisini rutinde önermemektedir ama bu gebelere öncelikle en uygun iyot desteğinin verilmesi konusunda aynı görüş hakimdir (5).

2.2.2. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ve Endocrine Society, ailesinde tiroid hastalığı veya otoimmün hastalık öyküsü olan semptomatik kadınların taranmasını önermektedir (33, 34). Ancak bu şekilde yaklaşımın aşıkâr ve subklinik hipotiroidisi olan kadınların yaklaşık 1/3’ünün gözden kaçırılmasına neden olmuştur. Gregory A Brent, Bijay Vaidya ve arkadaşları bu nedenle, evrensel taramanın gerekli ve uygun maliyetli olduğu sonucuna varmıştır (35, 36).

Gebelike tiroid taraması için trimestera özgü referans aralığının kullanılması önerilmektedir. Bu mümkün değilse ilk trimester için 0,1-2,5 mU/L; ikinci trimester için 0,2-3,0 mU/L; üçüncü trimester için 0,3-3,0 mU/L referans aralığı kullanılabilir (5).

2.3. Gebelikte Renal ve Üriner Sistem Fizyolojisi

Gebelik, böbrek boyutlarını, GFR'yi ve renal plazma akışı artırır. Gebelik esnasında böbreklerin uzunluğu 1-1,5 cm uzar (37). Renal vasküler ve intertisyal hacimdeki artışa bağlı olarak böbrek hacmi yaklaşık %30 kadar artar (38). GFR artmasına rağmen histon sayısında ve histolojisinde değişiklik olmaz (38). Üreterlerin ve renal pelvisin genişlemesi (hidroüreter ve hidronefroz) hamile hastaların yaklaşık %80'inde görülür ve sağda soldan daha belirgindir (39).

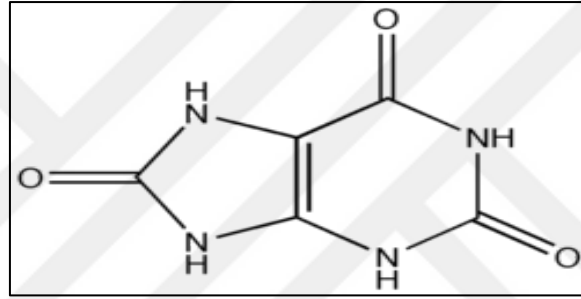
GFR'deki artış gebeliğin birinci ayında gözlenmeye başlar, ikinci trimesterde bazal seviyelerin yaklaşık %40 ila %50 üzerinde zirve yapar ve terme doğru hafifçe düşer (40, 41). Hamilelik sırasında GFR'deki fizyolojik artış, hamileliğin erken döneminde serum kreatinin konsantrasyonunda bir azalma ile sonuçlanırken, ikinci trimesterde dengelenir ve ardından üçüncü trimesterde kademeli olarak tekrar yükselerek neredeyse gebelik öncesi seviyesine ulaşır (42).

GFR'deki artış nedeniyle erken gebelikte serum ürik asidi azalır, 2,0 ila 4,0 mg/dL (119 ila 238 mikromol/L) gibi bir alt düzeye ulaşır ve gebeliğin 22 ila 24. haftasına kadar düşük kalır. Daha sonra ürik asit seviyesi yükselmeye başlar ve terme göre gebelik dışı seviyelere ulaşır (43).

2.4. Ürik Asit Metabolizması

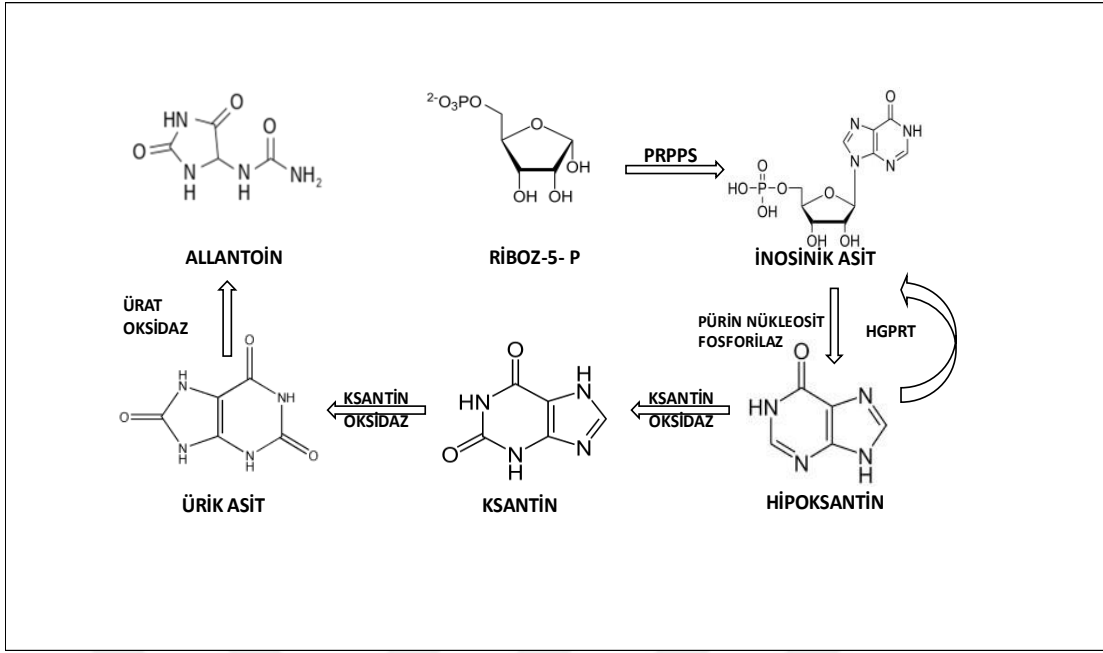
Ürik asit, moleküler ağırlığı 168 Da olan bir $C_5H_4N_4O_3$ heterosiklik bir organik ve pürin bileşiklerinin metabolizmasının son ürünü olan zayıf bir asittir. Endojen olarak karaciğer, böbrekler, ince bağırsaklar, damar endoteli ve kaslarda üretilirken, ekzojen olarak hayvansal gıdalar ve meyve früktozundan da alınabilir. Fruktokinaz aktivasyonu ile früktozdan ürik asit oluşumunun negatif feedback etkisi yoktur; bu nedenle hücre içinde fosfat tükenmesine ve hızlı ürik asit oluşmasına neden olur (3, 44, 45). Ürik asit allantoinine okside eden ürikaz enzimi insanlarda

mutasyona uğradığından, memelilere göre ürik asit değerleri insanlarda daha yüksek seyretmektedir (3, 44, 45). Pürinlerin anabolizması ve katabolizması günlük sabittir. Ürik asit; üçte ikisi böbreklerden, üçte biri de gastrointestinal sistemden elimine edilmektedir ve %10 kadarı idrarla atılmaktadır (3, 45). Pürin metabolizmasının anahtar enzimlerindeki kusurlar, pürin kullanımının bozulmasına veya pürin oksidaz aktivitesinin artmasına neden olur. Proksimal renal tübüllerde ürik asidin artan reabsorbsiyonu veya azalan sekresyonu, ürik asit atılım hızında bir azalmaya neden olur. Enzimlerin düzenlenmesi, ürik asit yıkımından ve üretiminden sorumludur. Bununla birlikte, hücresel ve moleküler süreçler ve etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır (4).



Şekil 2.1. Ürik Asit (7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione)

Ürik asit antioksidan bir bileşik olduğundan oksidatif stresin arttığı durumlarda artmış plazma ürik asit seviyeleri kompanzatuvar bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (46). Parkinson, alzheimer, Multiple Skleroz ve demansı olan hastalarda yüksek ürik asit seviyesinin protektif olduğu gösterilmiştir (47). Ancak hiperürisemi, gut hastalarında uzun süreli sistemik inflamasyona yol açan ana faktördür (2). Ürat tarafından indüklenen asemptomatik hiperürisemili hastalarda inflamatuvar reaksiyonlar; obezite, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (2). Ürik asit aterosklerotik sürecin erken safhalarında antioksidan özellik gösterirken, ürik asit seviyeleri arttığında prooksidan olarak etki etmektedir (48).



Şekil 2.2. Pürin Metabolizması

2.4.1. Hiperürisemi

Erkeklerde 7,0 mg/dL ve kadınlarda 6,0 mg/dL'nin üzerinde serum ürik asit düzeyi hiperürisemi olarak tanımlanır (49). Hiperürisemi; ürik asit üretiminin artması, renal ürik asit atılımının bozulması ya da bu iki durumun birleşiminden oluşur. Esas olarak pürinin metabolik bozukluklarının neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, diyabet, obezite riskindeki artışlarla yakından ilişkili hiperürisemi, konjenital veya edinsel olabilir (3).

Tablo 2.4. Hiperürisemi Artan Pürin Biyosentezi ve/veya Ürat Üretimine Bağlı

HİPERÜRİSEMİ		
ARTAN PÜRİN BİYOSENTEZİ VE/VEYA ÜRAT ÜRETİMİNE BAĞLI		
GENETİK BOZUKLAR	KLİNİK BOZUKLUKLAR	İLAÇ VE DİYETE BAĞLI BOZUKLUKLAR
Hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz eksikliği	Miyeloproliferatif bozukluklar	Aşırı etanol alımı
Fosforibosilpirofosfat sentetaz aşırı aktivitesi	Lenfoproliferatif bozukluklar	Aşırı diyet pürin alımı
Glikoz-6-fosfataz eksikliği (glikojen depo hastalığı, tip 1)	Hemolitik bozukluklar	Aşırı früktoz alımı
	Doku hipokisisi	Sitotoksik ilaçlar
	Down sendromu	
	Glikojen depo hastalıkları (tip III, V, VII)	
	Sedef hastalığı	

Ergenlik döneminde, kızlar aynı yaştaki erkeklerden daha ağır olduklarından, ürik asit seviyeleri erkeklerden biraz daha yüksektir (50). Yetişkin normal erkeklerin ürik asit değerleri, üreme çağındaki kadınlardan daha yüksek seyretmektedir. Postmenapozal kadınlardaki ürik asit değerleri, aynı yaştaki normal erkeklerdeki değerlere yaklaşmaktadır ancak hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda ürat düzeyleri daha az artmaktadır. Bu fark östrojenin ürikozürik etkisi ile ilişkilidir (51). Gebelikte GFR'deki artış nedeniyle erken gebelikte serum ürik asit düzeyleri 20-22. haftaya kadar düşer ve daha sonra yükselmeye başlar (52).

Tablo 2.5. Hiperürisemi Azalmış Ürik Asit Klirensine Bağlı

HİPERÜRİSEMİ				
AZALMIŞ ÜRİK ASİT KLİRENSİNE BAĞLI				
KLİNİK BOZUKLAR	MONOGENİK BOZUKLUKLAR	ÜRİK ASİT KLİRENSİNİ DÜZENLEYEN GEN VARYANTLARI	İLAÇ VE DİYETE BAĞLI BOZUKLUKLAR	
Kronik böbrek hastalığı	UMOD varyantlarının dominant böbrek hastalığı	patojenik otzomal tubulointertisyel böbrek hastalığı	SLC2A9	Diüretikler (tiyazid ve loop diüretikleri)
Kurşun nefropatisi	Glomerülökistik hastalığı	böbrek	ABCG2	Siklosiporin ve takrolimus
Diyabetik veya açlık ketoasidoz			SLC17A1	Ethambutol
Preekampsi			SLC22A11	Pirazinamid
Obeziye ve hiperinsülinemi			PDZK1	Etanol
Etkili hacim kaybı (önr. sıvı kayıpları ve kalp yetmezliği)			SLC16A9	Levodopa
			SLC22A12	Müşhil kötüye kullanımı(alkaloz)
				Tuz kısıtlaması
				Nikotinik asit

2.4.2. Hipoürisemi

Hipoürisemi, serum ürik asit konsantrasyonun 2 mg/dL'den (119 mikromol/L) düşük olmasıdır (53). K Ogino ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı çalışmada hipoürisemi hastanede yatan hastaların yaklaşık %2'sinde ve normal popülasyonun yaklaşık %0,5'inde görülmüştür (54). Benzer çalışmalarda toplanan verilere göre, batılılar arasında hipoüriseminin toplam yaygınlık oranı %0.61 ila %0.97 arasında değişmiştir (53). Chang-Nam Son ve arkadaşlarının 2016 yılında Kore'de

yayınladıkları 3. basamak bir hastanede 30.757 kişinin serum ürik asit seviyelerinin değerlendirildiği çalışmada hipoürisemi prevalansı yatan hastalarda %4,14, ayaktan hastalarda %0,53 ve genel prevalans %1,39 bulunmuştur (55). Aynı çalışmada hipoüriseminin olası nedenleri altta yatan hastalık ve ilaçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (55).

Hipoürisemi, üretimin azalmasından ve renal klirensin artması nedeniyle oluşabilir. Renal hipoürisemide üç komplikasyon meydana gelebilir, bular akut böbrek hasarı, nefrolitiazis ve posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (56-58).

Tablo 2.6. Hipoürisemi Nedenleri

HİPOÜRİSEMİ			
ÜRİK ASİT ÜRETİMİN AZALMASI		ÜRİK ASİT RENAL KLİRENSİN ARTMASI	
RHUC	Tip 1: URAT1/ SLC22A12 Mutasyonları Tip 2: GLUT9/ SLC2A9 mutasyonları Tip 3: Bilinmeyen mutasyon tipi	Ksantinüri	Tip 1: XOR mutasyonları Tip 2: MOCOS mutasyonları
Wilson		Molibden Kofaktör Eksikliği	
Fanconi Sendromu		Pürin Nükleosit Fosforilaz Eksikliği	
SIADH		Fosforibozil Pirofosfat Sentetaz Eksikliği	
Malignite		Karaciğer Bozukluğu	
İlaçlar		İlaçlar	
		İdiyopatik Hipoürisemi	
		Yetersiz Beslenme	
		Diğer Nedenler	Gebelik, DM, Parantral beslenme, İnflamasyon, İntrakraniyal hastalık, Amanita phalloides zehirlenmesi,
RHUC= Ailesel renal hipoürisemi, SIADH= Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu			

2.4.3. Ürik Asit ve Böbrekler

Böbrekler günlük ürik asit atılımının büyük bir kısmından sorumludur. Hiperürisemi genellikle bozulmuş ürik asit atılımından kaynaklanır ve böbrek yetmezliği ürik asit düzeylerini artırır; ancak yüksek ürik asit düzeylerinin böbrek hasarına ve hasarın ilerlemesine neden olduğu bulunmuştur (59). Ürik asit ve urat kristalleri üç tip böbrek hastalığına neden olur: akut urat nefropatisi, kronik urat nefropatisi ve urat nefrolitiazisi (60).

Ürik asidin hücre dışı ortamda güçlü bir antioksidan olduğu, ancak Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat oksidazını uyardığı ve hücre içinde bir prooksidan olduğu farzedilmektedir. Ürik asidin oksidatif stresi artırarak ve endotelial nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltarak endotelial disfonksiyonuna yol açmaktadır (61). Artmış ürik asit düzeyleri, hayvan modellerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu artırarak preglomerüler arteriyel vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve preglomerüler vaskülopati de afferent arteriyollerin otoregülasyonunu bozarak glomerüler HT'a neden olur. Vasküler duvar kalınlaşmasının neden olduğu lümen obliterasyonu, renal kan akışını, GFR'yi ve peritübüler kapillerlere perfüzyonu azaltan ciddi vazokonstriksiyona neden olarak arteriyel hipertansiyona, tubulointerstisyel inflamasyona ve fibrozise neden olur. Hiperürisemi sıçanlarda renin anjiyotensin aldoesteron sistemini aktive ederek de HT, fibrozis ve renal hasara yol açmaktadır (62-65). Hiperürisemik bireylerde allopurinol ile 4 aylık tedavinin, ilaç öncesi dönemle karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ve proteinüriyi azalttığı, GFR artırdığı ve endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (66). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, hiperürisemi tedavisinin kronik böbrek yetmezliğinin başlamasını önleyebileceğini veya geciktirebileceğini düşündürmektedir (67).

2.5. Hipotiroidizm ve Renal Fonksiyonlar ve Ürik Asit

Tiroid hormonları böbreğin gelişimini, yapısını, hemodinamiklerini ve glomerüler filtrasyon hızını etkiler. Nefronlardaki birçok taşıma sisteminin işlevini ve sodyum ve su homeostazını etkiler. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri, doğrudan renal etkilerin yanı sıra sistemik

hemodinamik, metabolik ve kardiyovasküler etkilerin sonucudur. Tiroid bozukluklarının renal belirtilerinin çoğu tedavi ile geri döndürülebilir (68). 2018 yılında yayınlanan bir vaka-kontrol çalışmasında subklinik hipotiroidizmle takipli 2-14 yaş arası çocuklarda ürik asit ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırılmış ve subklinik hipotiroidizmde kreatinin ötiroid hastalardan daha yüksek olduğu, ürik asit değerlerinde fark olmadığı bulunmuştur (69). Tiroid karsinomunun izlenmesi için radyoiodot taramasından önce indüklenen iatrojenik hipotiroidizmi olan ardışık 24 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, serum kreatinin değerlerinde tutarlı ve geri dönüşümlü bir yükselme olduğu bulunmuştur (70). Vandana ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aşikar hipotiroidisi olan hastalarda TSH ile serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif, sT₄ ile ürik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (71). 2017 yılında yayınlamış bir çalışmada aşikâr hipotiroidi ile takipli hastalarda LT₄ ile tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri karşılaştırılmış ve hastalar ötiroid hale geldiğinde böbrek fonksiyonlarının düzeldiğini bulunmuştur (72). 2021 yılında Yuling Xing ve arkadaşları subklinik tiroid disfonksiyonu artmış hiperürisemi prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. LT₄ tedavisi ile ürik asit değerlerinin tedavi öncesine kıyasla azaldığını göstermiştir (7).

2.5.1. Hipotiroidizm ve Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek normalde iyodürün temizlenmesine birincil olarak glomerüler filtrasyonla katkıda bulunur. Böbrek yetmezliği olan hastalar arasında, iyodür atılımında azalma ve plazma inorganik iyodürde artış vardır, bu da tiroid bezi tarafından iyodür alımının artmasına neden olur (73). Toplam vücut inorganik iyodüründeki artışlar potansiyel olarak tiroid hormonu üretimini bloke edebilir (Wolff-Chaikoff etkisi). Böyle bir değişiklik, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda biraz daha yüksek guatr ve hipotiroidizm sıklığını açıklayabilmektedir (74).

Son dönem böbrek hastalığı olan hastaların çoğunda, periferde T₄'ün T₃'e dönüşümünün bozulması sonucu plazma sT₃ seviyeleri düşük seyretmektedir (75).

Dong Ho Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 2-4 kronik böbrek hastalığı olan subklinik hipotiroidizm hastalarında LT₄ tedavisinin; böbrek

fonksiyonunu daha iyi korumakla kalmadığı, aynı zamanda subklinik hipotiroidizmi olan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek sonucunun bağımsız bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır (76). 2022 yılında yayınlanan Natsumi Matsuoka Uchiyama ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında hipotiroidi ile azalmış böbrek fonksiyonu ve nefrotik düzeydeki proteinürinin ilişkili olduğunu bulmuştur (77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Selçuk Üniversitesi İlaç Dışı Araştırmalar Etik kurulunun 05.07.2022 tarihli toplantısında alınan 2022/340 nolu karar sonrasında başlatılmıştır.

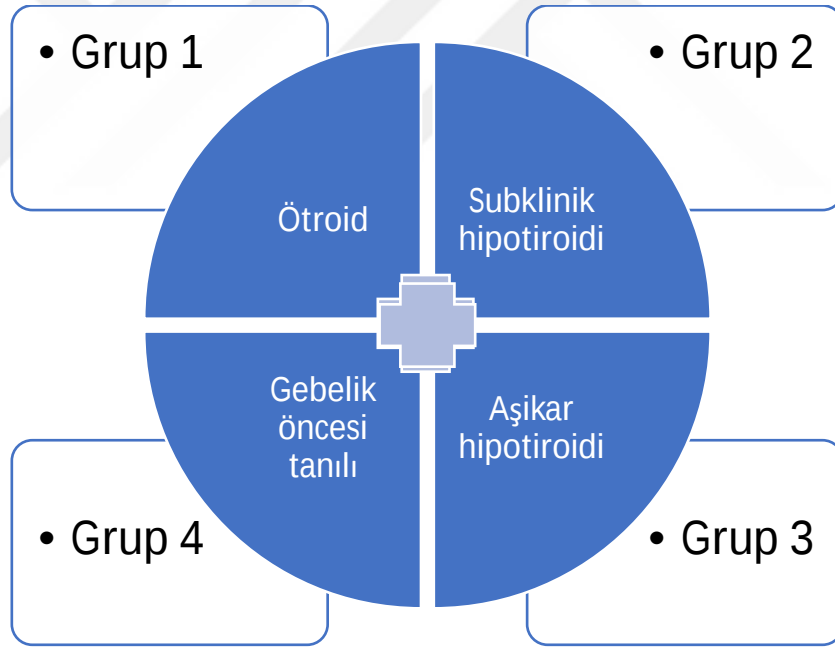
Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için 05.07.2022 ve 05.07.2023 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi genel dahiliye ve endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran tiroid fonksiyon testlerinde anormallik tespit edilen (düşük/yüksek TSH) ve biyokimyasal olarak gebeliği tespit edilmiş olan 18 yaş üzeri kadın hastalar dâhil edildi. Çalışmamıza konu olan metabolizma göstergesi “ürik asit” metabolizmasına etki edecek ilaç kullanımı (salisilatlar, tiazid, loop diüretikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokleri, β -blokör, siklosporin, takrolimus), kronik böbrek hastalığı, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan, gebeliği indüksiyon ile yapılmış gebeler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Takipleri esnasında herhangi bir endikasyonla ürik asit metabolizmasına etki edecek ilaç başlanması durumunda ise söz konusu gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kriterleri karşılayan gebelerin demografik özellikleri yanında gerek kadın doğum kliniğinde yapılmış gerekse anormal tiroid test sonuçlarının ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar testleri dahil edilmiştir. Buna göre yaş, gravidasyon, paritasyon durumu, canlı doğum sayıları, abortus sayıları, akraba evlilik durumları, konsepsiyon sonrası son adet tarihleri, gebelik haftaları, kullandıkları ilaçlar, destek tedavileri, vücut indeksleri gibi sorgulamalar anamnez esnasında, TSH, sT₄, sT₃, kreatinin, üre, GFR, ürik asit, hemogram, glukoz, albümin, tam otomatik idrar, insülin, anti-Tg (Anti-Tiroglobulin Antikoru), anti-TPO (Anti-Tiroperoksidaz

Antikoru), albümin, total protein, elektrolitler, ALT, AST, ALP, GGT, T.bilirubin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, HbA1C, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL gibi laboratuvar sonuçları ise dijital hastane sisteminden alınmıştır.

Çalışma için kullanılan laboratuvar testleri üniversite hastanemizde bulunan SYSMEX XN-3000 marka cihaz ve COBAS C701-C702 marka cihazlarda rutin prosedürlerde çalışılmıştır.

Başlangıçta, tüm gebeler ait oldukları trimesterların tiroid fonksiyon test sonuçlarına göre ötiroid ya da hipotiroid olmak üzere iki gruba ayrıldı (5). Ötiroid olanlar kontrol (normal gebelik) grubu olarak oluşturuldu (grup 1). Hipotiroidisi olan gebeler subklinik (grup 2), yeni tanılı (aşıkâr) hipotiroidi (grup 3) ve gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olanlar (grup 4) şeklinde de alt gruplarda da kategorize edildiler (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Çalışma alt grupları

Gebelik seyirleri esnasında bazı gebeler gerek yeni başlanılan tiroid replasman tedavilerinin kontrolü için gerekse çalışmamızda yer almayı kabul

etmelerinden dolayı devam eden trimesterlarında da mükerrer olarak değerlendirilmeye alındılar. Bu grup kendi içinde ayrıca değerlendirmeye alınmıştır.

Ürik asit referans aralıkları için Türkiye’de yaygın olarak kullanılan biyokimyasal analitler için ülke çapında Abbott analizörleri kullanarak yaptıkları çok merkezli referans aralıkları (ürik asit erkek<7,254 kadın<6,050) çalışması baz alınmıştır (78).

3.1 Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmaya alınacak örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında %5 anlam seviyesi, 0,2 etki büyüklüğünde (Cohen’s $f = 0,2$) %95 istatistiksel güce ulaşabilmek adına her grupta 83 gebe olmak üzere 249 gebenin dahil edilmesi planlanmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 ve Prism-GraphPad.v6 ile yapılmıştır. Analiz öncesinde veri dağılımlarını değerlendirmek üzere Shapiro-Wilk normallik testi ve Levene testi yapılmıştır. Sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler normal dağılımlı olanlarda ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılımlı olmayanlarda ise medyan (çeyreklik arası genişlik) şeklinde belirtilmiştir. Kategorik verilerde ise sırasıyla sıklık (n) ve yüzdelik (%) şeklinde verilmiştir. Ötiroid ve hipotiroid hastaların genel kıyaslanmasında Bağımsız t-Testi kullanılmıştır. Gebelik öncesi tiroid ilacı kullananlar kategorizasyon dışı bırakıldıklarında hipotiroid ile kontrol grubunun kıyaslanmasında yine Bağımsız t-Testi kullanılmıştır. Tüm grupların kıyaslanması Oneway-Anova ile yapılmış olup, anlamlılık saptanan sonuçlarda post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Trimesterlere göre hasta kıyaslamaları için ise bazı gruplarla örnek sayılarının azalması bazı gruplarda da normal olmayan dağılım olmasından ötürü Mann Whitney-U testi tercih edilmiştir. Gruplar arasında trimester bazında değişimlerin kıyaslanmasında ise Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır. Takipli gebelerin mükerrer testlerini kıyaslarken ise trimesterlar ikili olarak kıyaslandıklarında paired t-Testi ile hep birlikte değerlendirmeye alındıklarında ise Wilcoxon Testi ile kıyaslandılar. Kategorik grup kıyaslamalarında örnek gruplarının sayılarının yeterli olmasından ötürü Ki-Kare testi tercih edilmiştir. Tüm istatistiklerde H_0 hipotezinin reddi için eşik p değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 18 yaş üzeri 236 gebelik verisi ile yapılmıştır. Gebelerin 98'i ötiroid olup kontrol grubuna dahil edilmiştir. Tüm verilerin dağılımları 1.trimesterde 93, 2. trimesterde 89, 3.trimesterde 54 gebelik verisi şeklindedir. Gebelik seyirleri esnasında bazı gebeler gerek yeni başlanılan tiroid replasman tedavilerinin kontrolü için gerekse çalışmamızda yer almayı kabul etmelerinden dolayı devam eden trimesterlarında da mükerrer olarak değerlendirmeye alındılar. Bu grup (n = 71) kendi içinde ayrıca değerlendirmeye alınmıştır.

4.1. Hastaların Özellikleri

10 haftalık iken abortus olan ve 10 haftalık molar gebelik nedeniyle küretaj yapılan 2 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Aşikâr hipotiroidi ile takip edilen bir gebemiz 20. haftada missed abortus, subklinik grupta dahil edilen takiplerinde LT₄ başlanan 22. haftasında olan bir gebemizde de mort fetüs gelişmiştir. 2 gebe ötiroid, 2 gebe subklinik, 1 gebe gebelikte LT₄ başlanan grupta olup 5 katılımcıda ikiz gebelik mevcuttur. 4 gebemizde akraba evliliği mevcut olup 3 tanesi kontrol grubu 1 tanesi de aşikâr hipotiroidi ile takip edilen gruptadır. Subklinik grupta takip edilen 9 gebeye takiplerinde LT₄ başlanmıştır.

Tablo 4.1. Grupların Trimester Dağılımı

	TRİMESTER	n	%
Kontrol Grubu (Grup 1)	1	47	47,9
	2	33	33,7
	3	18	18,4
Subklinik Olanlar (Grup 2)	1	23	69,7
	2	8	24,3
	3	2	6,0
Gebelikte LT₄ Başlananlar (Grup 3)	1	13	19,4
	2	30	44,8
	3	24	35,8
Gebelik Öncesi LT₄ Alan (Grup 4)	1	10	26,3
	2	18	47,4
	3	10	26,3

LT₄= Levotiroksin sodyum, n= Hasta sayısı,

Kontrol (ötiroid) ve hasta (subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar, gebelik öncesi LT₄ kullananlar) grupları arasında ortalama yaş benzer bulunmuştur. Çalışmamızda yaş ortalaması ötiroid grupta 28,8 hasta grubunda 29 bulunmuştur. Kontrol (ötiroid) ve hasta (subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar, gebelik öncesi LT₄ kullananlar) grupları arasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Ortalama VKİ ötiroid grupta 25,1 kg/m² hasta grupta 27,5 kg/m² bulunmuştur. Gruplar arasında parita, gravida, yaşayan çocuk, sistolik ve diyastolik tansiyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında abort sayıları arasında hasta grubunda anlamlı artış bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.2. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-1

	GRUP 2,3,4 (n=138)	GRUP 1 (n=98)	p *
Yaş (/yıl)	29,09±5,56	28,89±5,33	0,771
Gravida	2 (1 -3)	2 (1-3)	0,217
Parita	1 (0-1)	1 (0-2)	0,511
Yaşayan Çocuk	1 (0-1)	1 (0-2)	0,655
Abort	0 (0-1)	0 (0-1)	0,001
VKİ (kg/m²)	27,53±6,32	25,14±4,39	0,036
Sistolik Tansiyon (mmHg)	108,10±7,00	107,27±6,73	0,381
DiyastolikTansiyon (mmHg)	65,53±6,09	67,04±6,63	0,083

* Bağımsız t-Testi, **Grup1**= Kontrol grubu normal gebeler, **Grup 2**= Subklinik hipotiroidi ile takipli gebeler, **Grup 3**= Yeni tanı (aşikâr) hipotiroidi, **Grup 4**= Gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olanlar, **LT₄**=Levotiroksin sodyum, **n**= Hasta sayısı, **VKİ**=Vücut kitle indeksi

4.2.Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında ürik asit, üre, kreatin, Na, K, Ca, P anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında GFR'de hasta grubunda anlamlı artış bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.3. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-2

	GRUP 2,3,4 (n=138)	GRUP 1 (n=98)	p*
TSH (mIU/mL)	2,84±1,70	1,5038±0,56	<0,001
sT₃ (pg/mL)	2,99±1,80	2,8751±0,52	0,575
sT₄ (ng/dL)	1,1031±0,66	1,21±1,15	0,330
anti-Tg (IU/mL)	0 (0 – 0)	0 (0- 0)	0,132
anti-TPO (IU/mL)	0 (0 – 1)	0 (0 - 1)	0,997
Kreatinin (mg/dL)	0,54±0,10	0,55±0,10	0,504
Üre (mg/dL)	12,74±5,19	11,37±5,98	0,64
Ürik Asit (mg/dL)	3,32±0,78	3,26±0,71	0,537
GFR (ml/dk) (CKD-EPI)	142,59±14,67	133,86±15,59	0,001
Na (mEq/L)	136,71±12,71	136,93±2,68	0,883
K (mmol/L)	5,45±2,71	4,60±2,27	0,572
Ca (mg/dL)	9,1 (8,8 – 9,3)	9,1 (8,8 – 9,48)	0,209
P (mg/dL)	3,6 (3,3 - 4)	3,3 (3 – 3,72)	0,159

* Bağımsız t-Testi, **anti-Tg**=Trioglobulin antikor; **anti-TPO**=Tiroid Peroksidaz Antikor, **Ca**= Kalsiyum, **GFR**, Glomerüler Filtrasyon Hızı, **Grup1**= Kontrol grubu normal gebeler, **Grup 2**= Subklinik hipotiroidi ile takipli gebeler, **Grup 3**= Yeni tanı (aşikâr) hipotiroidi, **Grup 4**= Gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olanlar **K**= Potasyum, **n**= Hasta sayısı, **Na**= Sodyum **TSH**= Tiroid Stimulan Hormon **P**=Fosfor

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında hemoglobin, lökositöz, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, HbA1c anlamlı fark bulunmamışken (p>0,05), bazı hemogram parametrelerinde fark tespit edilmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hasta (Grup 2,3,4) ve Kontrol (Grup 1) Karşılaştırmaları-3

	GRUP 2,3,4 (n=138)	GRUP 1 (n:98)	p*
WBC (K/uL)	9,48±6,82	9,13±5,13	0,654
HGB (g/dL)	12,40±1,29	12,54±1,08	0,350
MCV (fL)	86,71±5,47	86,28±5,85	0,536
Glukoz (mg/dL)	82,10±8,72	84,34±12,00	0,111
İnsülin (mIU/mL)	9,5 (5,97-14,75)	6,85 (5,35-10,67)	0,354
IR	1,85 (1,15-2,82)	1,38 (0,99-2,35)	0,683
Trigliserid (mg/dL)	152,90±70,25	140,71±77,12	0,363
T.Kolestrol (mg/dL)	193,69±53,47	185,27±57,51	0,410
LDL (mg/dL)	104,13±37,60	94,03±36,51	0,140
HDL (mg/dL)	60,15±14,80	58,10±15,61	0,466
HbA1c (mmol/mol)	5,23±0,30	5,10±0,46	0,119

* Bağımsız t-Testi, Mann Whitney U; **Grup1**, Kontrol grubu normal gebeler; **Grup 2**, Subklinik hipotiroidi ile takipli gebeler; **Grup 3**, Yeni tanı (aşıkâr) hipotiroidi; **Grup 4**, Gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olanlar; **IR**, İnsülin Direnci.

Sadece gebelikte subakut, aşıkâr hipotiroidi tanısı alanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, VKİ, gravida, parita, yaşayan çocuk, abort sayısı, diyastolik ve sistolik hipertansiyon, ürik asit, kreatin ve üre arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sadece gebelikte subakut (Grup 2), aşıkâr hipotiroidi tanısı alanlar (Grup 3) ve kontrol grupları (Grup 1) karşılaştırıldığında GFR ve fosforda hasta grupta anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Gebelikte Subakut Ya Da Aşikâr Tanı Alanlar ile Kontrol Grubunun Kıyaslamaları

	GRUP 2,3 (n=100)	GRUP 1 (n:98)	p*
Yaş (/yıl)	28,42 ±5,23	28,89±5,33	0,495
Gravida	2 (1-3)	2 (1-3)	0,886
Parita	1 (0-1)	1 (0-2)	0,299
Yasayan Çocuk	1 (0-1)	1 (0-2)	0,345
Abort	0 (0-0)	0 (0-0)	0,128
VKİ (kg/m²)	27,08±6,22	25,14±4,39	0,097
Sistolik Tansiyon (mmHg)	108,00±6,56	107,27±6,73	0,450
Diastolik Tansiyon (mmHg)	65,52±6,04	67,04±6,63	0,097
TSH (mIU/mL)	2,79±1,41	1,50±0,56	<0,001
Ürik Asit (mg/dL)	3,34±0,79	3,26±0,71	0,422
Üre (mg/dL)	11,95±5,04	11,37±5,98	0,454
Kreatinin (mg/dL)	0,53±0,08	0,55±0,10	0,283
GFR (ml/dk) (CKD-EPI)	137,03±14,55	146,51±15,66	0,001
Potasyum (mmol/L)	5,88±1,99	4,60±4,127	0,466
Kalsiyum (mg/dL)	9,00 (8,80-9,32)	9,10 (8,80-9,48)	0,175
Fosfor (mg/dL)	3,60 (3,30-4,00)	3,30 (3,00-3,72)	0,005

* Bağımsız t-Testi, **GFR**=Glomerüler Filtrasyon Hızı, **Grup1**= Kontrol grubu normal gebeler, **Grup 2**= Subklinik hipotiroidi ile takipli gebeler, **Grup 3**= Yeni tanılı (aşikâr) hipotiroidi, **TSH**= Tiroid Stimülan Hormon, **VKİ**=Vücut kitle indeksi

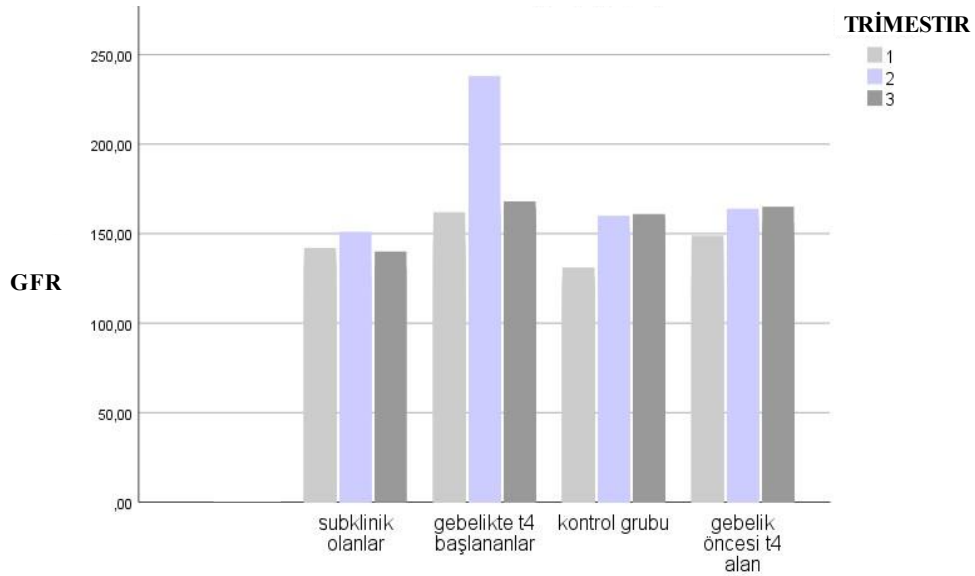
Hasta (Grup 2,3,4) ve kontrol (Grup1) grupları karşılaştırıldığında akraba evliliği, trimester, normal ve artmış VKİ arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar ve ötiroid grupları karşılaştırıldığında akraba evliliği, trimester, normal ve artmış VKİ arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Hasta (Grup 2,3,4) ve kontrol (Grup1) grupları karşılaştırıldığında düşük ve normal ürik asit arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar ve ötiroid grupları karşılaştırıldığında düşük ve normal ürik asit arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tüm gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında gravida, abort, VKİ, hematokrit, üre, kreatin, GFR, glukoz, HDL arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). VKİ ve hematokritteki bu farka tüm grupların etkisi eşittir. Kreatin ve HDL'deki bu fark gebelikte LT₄ başlanan, üredeki fark kontrol grubu ve gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olan, glukozdaki fark ise kontrol grubu ve gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olan gruptan kaynakmaktadır.

Hasta (Grup 2,3,4) ve kontrol (Grup1) grubu 1.trimesterde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda parite, yaşayan çocuk sayısı anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).

Hasta (Grup 2,3,4) ve kontrol (Grup1) grubu 1.trimesterde karşılaştırıldığında hasta grubunda TSH, GFR, Na, P arasında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$). Subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar ve ötiroid grubu 1.trimesterde karşılaştırıldığında kontrol grubunda parite, yaşayan çocuk sayısında artış; hasta grupta TSH, GFR, Na, P arasında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).



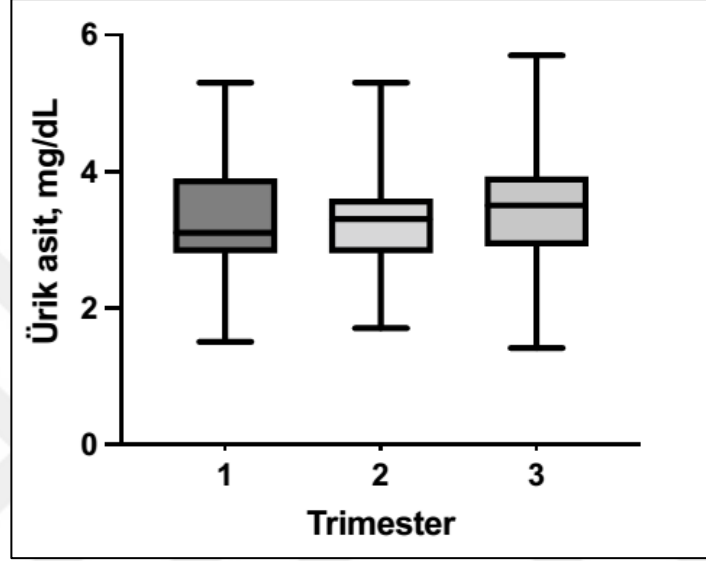
Şekil 4.1. Genel Olarak Hasta (Subklinik, Gebelikte LT_4 Başlananlar, Gebelik Öncesi LT_4 Kullananlar) ve Kontrol (Ötiroid) Trimester İle GFR Karşılaştırması

Hasta (subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar, gebelik öncesi LT_4 kullananlar) ve kontrol (ötiroid) grubu 2.trimesterde karşılaştırıldığında hasta grupta abortus sayısı, TSH, anti-Tg, Na arasında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$). Subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar ve ötiroid grubu 2.trimesterde karşılaştırıldığında kontrol grubunda hemogram ve hematokrit arasında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).

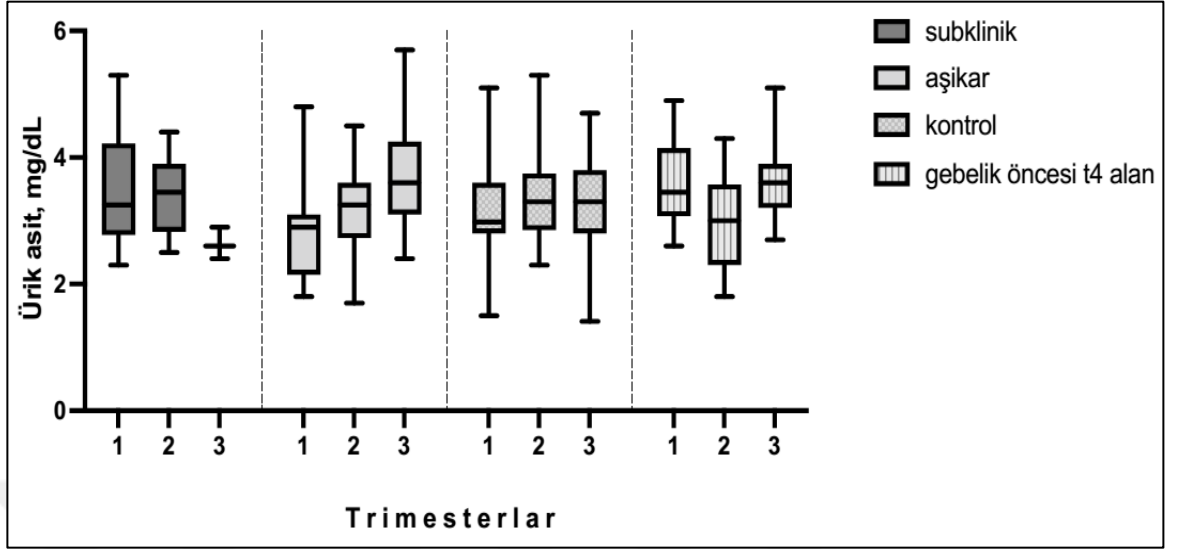
Hasta (subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar, gebelik öncesi LT_4 kullananlar) ve kontrol(ötiroid) grubu 3.trimesterde karşılaştırıldığında hasta grupta TSH, K, P

arasında anlamlı artış; kontrol grubunda eozinofil sayısında artış bulunmuştur ($p<0,05$).

Subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar ve ötiroid grubu 3.trimesterde karşılaştırıldığında hasta grupta TSH, K anlamlı artış; kontrol grubunda eozinofil sayısında artış bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Genel Olarak Trimesterlere Göre Ürik Asit Değişimi-1



Şekil 4.3. Genel Olarak Trimesterlara Göre Ürik Asit Değişimi-2

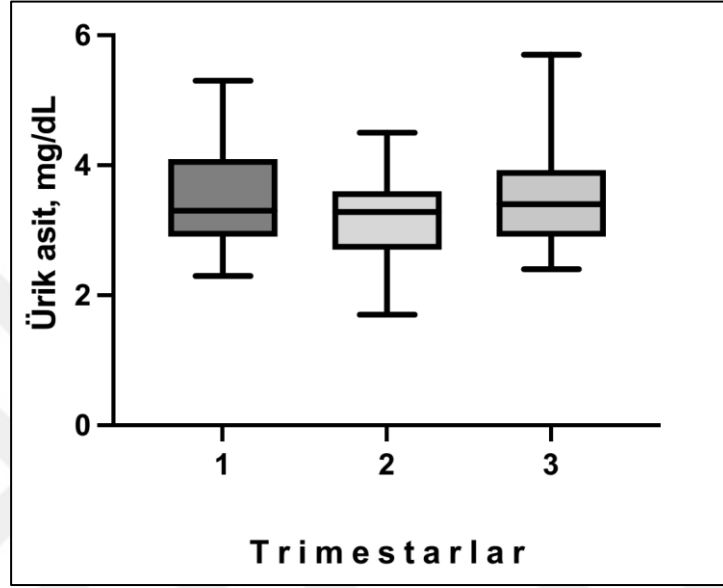
Subklinik ve gebelikte LT₄ başlanan gruplar trimesterlara göre karşılaştırıldığında 1.trimester ve 3.trimesterde ürik asit değerleri arasında artış bulunmuştur ($p<0,05$). Bu artış 1.trimesterde subklinik grupta, 3.trimesterde da gebelikte LT₄ başlanan gruptadır.

Subklinik, gebelikte LT₄ başlanan ve kontrol grupları trimesterlara göre karşılaştırıldığında 3.trimesterde ürik asit değerleri arasında anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$). Bu artış gebelikte LT₄ başlanan gruptadır.

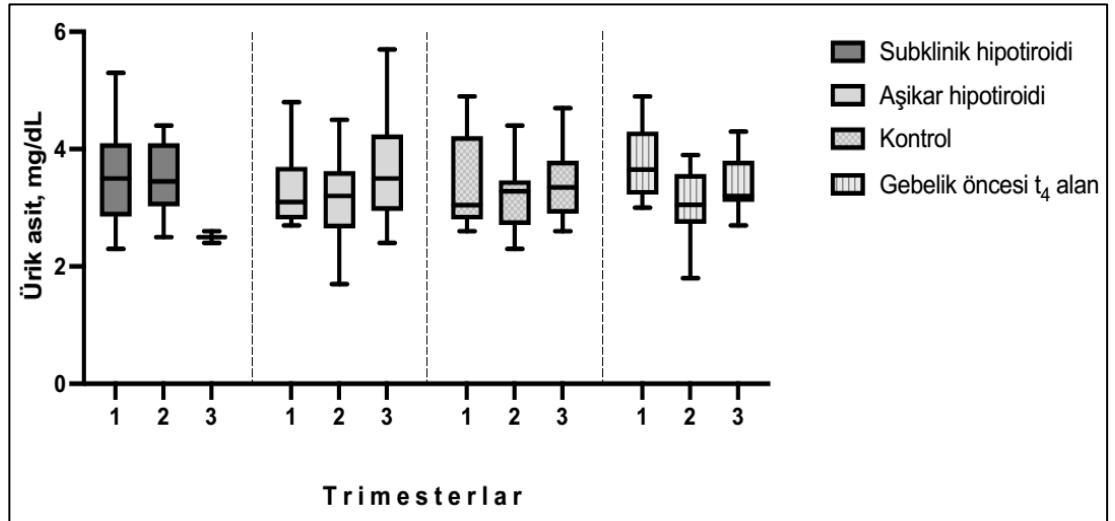
Tüm gruplar trimesterlara göre karşılaştırıldığında 1.trimesterde ürik asit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu fark gebelik öncesi LT₄ almakta olan gruptadır.

Gruplar arasında trimesterlar arası ürik asit değişimi kıyaslamasında gebelikte LT₄ başlamak ürik asiti artırıyor gibi görünmektedir ($p<0,05$).

3 trimester boyunca takip edilmiş gebelerdeki (n = 66) değerlendirmelerimiz ise şunlardır:



Şekil 4.4 Takipli Gebelerde Trimesterlara Göre Ürik Asit Değişimi



Şekil 4.5. Takipli Gebelerde Gruplar Arası Trimesterlara Göre Ürik Asit Seviyeleri

Gruplar arasında 1. ve 2. trimester kıyaslamasında ürik asit seviyeleri arasında anlamlı ilişki yok. Gruplar arasında 1. ve 3. trimester ürik asit seviyeleri kıyaslamasında gebelikte LT₄ başlananlarda 3 trimesterde ürik asit artışı olmaktadır. Gruplar arasında 2. ve 3. trimester ürik asit seviyeleri kıyaslamasında gebelik öncesi LT₄ alan veya gebelikte LT₄ başlananlarda 2 ve 3 trimester arasında ürik asit artışını gösteren anlamlılık var ($p<0,05$).

Normal ürik asit değerleri olan hasta (Grup2,3,4) ve kontrol (Grup1) grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda abort sayısı, üre, Na, K, P, Total Kolesterol, LDL, GFR' deki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Normal ürik asit değerleri olan subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda anti Tg, GFR, Na, K artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bir farklı değerlendirme ise düşük ürik asit seviyesi olan gebelerde yapılmıştır. Düşük ürik asit değerleri olan hasta (subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar) ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda parametreler içinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$).

Düşük ürik asit değerleri olan subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda sistolik tansiyonda, kontrol grubunda ise T.Kolesterol anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tiroid fonksiyon test sonuçları anormal olan gebelerin metabolik ve demografik özelliklerinin nasıl değiştiğini incelemeyi amaçladık. Trimester bazlı kategorilendirmelere göre aşikâr hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, gebelik öncesi LT₄ kullanmakta olan gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üre, kreatinin, GFR, ürik asit seviyeleri arasında fark bulunmamıştır ancak gebelikte LT₄ başlanan gebelerde ürik asit ve GFR diğer gruplara göre daha fazla artmıştır.

Endokrin pratiğinde reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen önemli unsurlardan biri tiroid patolojileridir (79). Kadınlarda gebelikte birlikte hem tiroid dokuda hem renal sistemde fizyolojik değişimler ve adaptasyonlar meydana gelmektedir. Hipotiroidi, tiroid bezinin yeterli tiroid hormonu üretememesi veya etkisiz kalması sonucu ortaya çıkar (5, 80). Aşikâr hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm olan kadınlarda infertilite; gebelerde ise abortus ve preterm doğum oranı artmaktadır. Aşikâr hipotiroidizm olan gebelerde preeklamsi, gestasyonel HT, perinatal morbite ve mortalitede artış görülmektedir (81). Fetal komplikasyonlarda ise IUGR, prematüre doğum, DDA görülmektedir (82). Neonatal dönemde ise psiko-entelektüel-nörolojik gelişim bozukları meydana gelebilmektedir (83).

Tiroid ve böbrek fonksiyonu yakından ilişkilidir. Böbrek gelişimi, elektrolit ve su dengesi için tiroid hormonları elzemdir. Böbrekler tiroid hormonlarının metabolizma ve eliminasyonunda görev alır (68). Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit hem antioksidan hem de prooksidan özelliklere sahiptir. Ürik asit böbrek fonksiyon bozukluğu, HT, gut, inflamatuvar reaksiyonlar, DM ve preeklampsii ile ilişkilidir (52).

Preeklampsii gebelerde artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (84). Etiyolojisi ve patogenezi hala bilinmemektedir. Ancak nihai patolojinin plasental kan akımının endotel hasarına bağlı olarak bozulması olduğu sonucuna varılmıştır. Azalmış plasental dolaşım ve plasental oksijenasyona bağlı olarak artan serum ürik asit konsantrasyonu, maternal ve fetal stresin bir işareti olabilir (85-87).

Yapılan çalışmalar, aşikâr ve subklinik hipotiroidizm ile takip edilen hastalarda serum ürik asit düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. Biz bu çalışmayla ürik asit ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin gebelerde nasıl değiştiğini değerlendirdik. Tiroid hormonları oksijen kullanımını, substrat ihtiyacını artırır. Kalbin kontraktilesine direkt ve indirekt etki eder, arteriyollerde dilatasyona yol açar, sistemik vasküler rezistansı azaltır ve efektif arteriyal dolumu azaltır. Sonuçta renin-anjiotensin-aldesteron sistemin aktivasyonu renal su ve sodyum tutulumu artarak plazma hacmi artar. Ek olarak, artan eritropoietin sekresyonu, kırmızı kan hücresi kütesini artırır (88). Aşikâr ve subklinik hipotiroidizm kardiyak kontraktileti azaltabilir ve GFR normal seviyelerin altına düşebilir, böylece tübüler reabsorpsiyon ve sekresyonu değiştirerek eş zamanlı olarak ürik asit seviyesini artırır ve bu da ürik asit atılımında azalmaya neden olur (89). Gebelik sırasında da anjiyotensin-2, noradrenalin ve antidiüretik hormon gibi vazopresörlere azalan vasküler yanıt GFR'yi artırır (90). Gebelik sırasında salınan relaksin renal dolaşımında endotelin ve nitrik oksit üretimini artırarak global renal vazodilatasyona, renal afferent ve efferent arteriolar rezistansta azalmaya ardından renal kan akışı ve GFR'da artışa neden olur (91). Gebelikte GFR'daki artış nedeniyle erken gebelikte serum ürik asit düzeyleri 20-22. haftaya kadar düşer ve daha sonra yükselmeye başlar (52). Çalışmamızda gebelikte tiroid fonksiyon test bozukluğu saptananlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GFR ve fosfor haricinde birçok parametrede fark bulunmamıştır. Bunun nedeni LT_4 etkisi ile plazma hacminin artması, vasküler rezistansın azalması olabilir.

Bin Gao ve arkadaşlarının Çinde 21.414 Çinli kişinin katıldığı retrospektif bir çalışmada hastaların VKİ ile serum ürik asit seviyesi arasında ilişkili olduğunu göstermiş, kilo verme süresi ile serum ürik asit seviyesindeki azalma ilişkili bulunmuş (92). Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları arasında ortalama yaş benzerdir. Çalışmamızda yaş ortalaması kontrol grubunda 28,8 hasta grubunda 29 bulunmuştur. Kontrol (ötiroid) ve hasta (subklinik, gebelikte LT_4 başlananlar, gebelik öncesi LT_4 kullananlar) grupları arasında VKİ anlamlı fark bulunmuştur ($p>0,05$). Ortalama VKİ kontrol grubunda 25,1 kg/m^2 hasta grubunda 27,5 kg/m^2 bulunmuştur. Dolayısıyla hasta ve kontrol grubu VKİ sınıflamasında kilolu grubuna girmektedir. Her ne kadar ürik asit seviyelerinin yüksek olmasını beklesek de beklentimiz

doğrultusunda bir sonuç bulmadık. Bunun nedeni gebelikte kardiyak debinin artması, GFR artışı ve ayrıca hasta grubunda LT₄ başlanması sonucu GFR'deki daha fazla artış olabilir.

Aşikar hipotiroidizm abort insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda gravida, parita, yaşayan çocuk sayıları benzerdir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda abort sayısı artmıştır. 1.trimester hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında parita ve yaşayan çocuk sayısı kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. 2.trimesterde hasta grubunda abort sayısının anlamlı arttığı bulunmuştur. Abortus ve tiroid patolojileri arasında anlamlı bir ilişki olsa da tiroid patolojilerinde infertilite oranları arttığı ve gebe kalma oranları düştüğü için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda serum ürik asit ortalaması hasta grubunda daha yüksektir. Çalışmalarda aşikâr ve subklinik hipotroidide üre, kreatinin ve ürik asit değerlerinin arttığı, GFR'nin azaldığı gösterilmiştir (7, 8, 93). Çalışmamızda hasta (aşikâr, subklinik ve gebelik öncesi LT₄ hipotroidi) grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üre, kreatin, ürik asit arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm gruplar trimesterlere göre karşılaştırıldığında 1.trimesterde gebelik öncesi LT₄ kullanmakta olan grupta ürik asit artmaktadır. Gruplar kendi arasında 1. ve 3. trimester ürik asit seviyeleri kıyaslamasında gebelikte LT₄ başlananlarda 3 trimesterde ürik asit artışı olmaktadır. Gruplar arasında 2. ve 3. trimester ürik asit seviyeleri kıyaslamasında gebelik öncesi LT₄ alan veya gebelikte LT₄ başlananlarda 2 ve 3 trimester arasında ürik asit artmaktadır. Subklinik, gebelikte LT₄ başlanan ve kontrol grupları trimesterlere göre karşılaştırıldığında 3.trimesterde ürik asit değerleri arasında anlamlı artış bulunmuştur. Bu artış gebelikte LT₄ başlanan gruptadır. Subklinik ve gebelikte LT₄ başlanan gruplar trimesterlere göre karşılaştırıldığında 1.trimesterde subklinik grupta, 3.trimesterde da gebelikte LT₄ başlanan grupta ürik asit artışı anlamlıdır. Gruplar arasında trimesterler arası ürik asit değişimi kıyaslamasında gebelikte LT₄ başlamak ürik asiti artırdığı bulunmuştur. (p<0,05). Ancak 2021 yılında Yuling Xing ve arkadaşları subklinik tiroid disfonksiyonu artmış hiperürisemi prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur ve LT₄ tedavisi ile ürik asit değerlerinin tedavi öncesine kıyasla azaldığını bulmuştur (7).

Bellomo ve arkadaşlarının 900 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları prospektif bir çalışmada ürik asit ve tahmini GFR arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bulunmuş. Bu ilişkinin VKİ, kan basıncı ve idrarda albümin/kreatinin oranı gibi parametreler, düzeltilmiş istatistikler sonrası da devam ettiği sonucuna varılmıştır (94). Çalışmamızda hasta grubunda GFR değeri ortalama daha yüksektir. Gebelikte LT₄ başlanan hastalarda GFR değeri anlamlı artmıştır. Gebelikte GFR'deki artışa bağlı olarak serum ürik asit düzeyleri 20-22. haftaya kadar düşer ve daha sonra yükselmeye başlar (52). Ancak çalışmamızda yeni LT₄ başlanan ve LT₄ kullanan gebelerde 3.trimesterde hem ürik asit hem GFR artışı anlamlı bulunmuştur. Ford HC ve arkadaşları hipertiroidizmin ürik asit üretimini artırarak veya renal atılımı azaltarak hiperürisemiye neden olabileceğini göstermiştir (95). Yeni LT₄ başlanan ve LT₄ kullanan gebelerde GFR artışı olsada, gebelikte trimestra özgü TSH referans aralıklarının kullanılması, hem metabolizma hızının daha fazla artması hem de LT₄ pürin nükleotid dönüşümünü artırabileceği için ürat artışı daha ön planda olabilir.

Xiujuan Su ve arkadaşları; hipotiroksinemi ve preeklampsinin karşılaştırıldığı 59.463 kadın dahil edildiği çalışmada, hipotiroksineminin sadece, özellikle gebeliğin ilk yarısında kalıcı hipotiroksinemisi olan kadınlarda artan preeklampsi-eklampsi riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Gestasyonel hipertansiyon ile hipotiroksinemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (96). Preeklampsili gebelerde serum ürik asit düzeyleri normotansif kadınlara göre arttığı bulunmuş (97). Xiaobo Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ürik asit değeri için her 1mg/dl artış preeklampsi riskini 3,3 kat artığı bulunmuş (98). Çalışmamızda düşük ürik asit değerleri olan subklinik ve gebelikte LT₄ başlanan gebeler, kontrol grubundaki gebelere göre karşılaştırıldığında sistolik tansiyonda artış anlamlı olduğu bulunmuştur.

Japonya ve Çin'de hipertrigliseridemi, hiperürisemi ve obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hipertrigliseridemi ile hiperürisemi arasındaki ilişkinin hiperkolesterolemiden daha yakın olduğunu göstermiştir (99). Tao Chun Peng ve arkadaşları yüksek serum Trigliserid, T.Kolesterol ve LDL değerlerinin yüksek serum ürik asit değerleri ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu, HDL değerlerinin ise serum ürik asit değerleri ile negatif ilişkili olduğunu bulmuştur

(100). Çalışmamızda normal ürik asit değerleri olan hasta ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda T.kolesterol, LDL artış anlamlı bulunmuştur. Düşük ürik asit değerleri olan subklinik, gebelikte LT₄ başlananlar ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında kontrol grubunda ise T.Kolesterol anlamlı bir artış bulunmuştur.

Hiponatremi, gebelik sırasında çeşitli klinik durumlarda ve hipotiroidiye de ortaya çıkabilir (101, 102). Çalışmamızda normal ürik asit değerine sahip hasta ve kontrol grubundaki gebeler karşılaştırıldığında hasta grubunda Na değerinde anlamlı bir artış bulunmuştur. Bunun nedeni hasta grubunda LT₄ başlanması olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, normal gebelik ve fetüs gelişimi için gerekli olan tiroid hormonlarının gebelikte metabolizmaya olan etkilerini araştırdık. Sonuç olarak aşikâr, subklinik, gebelik öncesi LT₄ alan hipotiroidi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üre, kreatin, GFR, ürik asit arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak gebelikte LT₄ başlanması ürik asit ve GFR seviyelerinde bir artış olduğunu göstermiştir.

Tiroid hormonları fetüsün gelişimi ve beyin fonksiyonları için gereklidir. Anormal tiroid fonksiyonu olan gebelerde fetüste DDA, İUGR, prematüre doğum, spontan abortus, ölü doğum riski; neonatal dönemde de psiko-entellektüel-nörolojik gelişim bozukluğu artmaktadır. Aşikâr hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm olan kadınlarda infertilite; gebelerde ise abortus ve preterm doğum oranı artmaktadır. Aşikâr hipotiroidizm olan gebelerde preeklampsi, gestasyonel HT, perinatal morbidite ve mortalitede artış görülmektedir. Bu nedenle gebelere ve gebelik planlayan kadınlara TFT'ye yönelik tarama yapılmalıdır.

Gebeleri tiroid fonksiyonları ve metabolik değerleri ile karşılaştırdığımız bu çalışmamızda LT₄ başlanması ile GFR'da artış olması gibi literatürdeki veriler ile benzerlikler olması yanında karşıt verilere de ulaştık.

Anormal tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebelerde böbrekteki fizyolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için böbrek fonksiyonlarının daha objektif biyokimyasal belirteç ve parametrelerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelik öncesi, gebelikte ve gebelik sonrası dönemde de serum ürik asit değerleri ve tiroid fonksiyon testlerinin beraber karşılaştırıldığı ve ürik asitin gebelikte metabolizmasının nasıl değiştiğini gösteren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. American journal of translational research. 2020;12(7):3167-81.
2. Joosten LA, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJNRR. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. 2020;16(2):75-86.
3. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. International Journal of Cardiology. 2016;213:8-14.
4. Desideri G, Bocale R, D'Amore AM, Carnassale G, Necozone S, Barini A, et al. Thyroid hormones modulate uric acid metabolism in patients with recent onset subclinical hypothyroidism by improving insulin sensitivity. Internal and emergency medicine. 2020;15(1):67-71.
5. Akarsu E. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020 [Available from: https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar_
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2017;27(3):315-89.
7. Xing Y, Yang L, Liu J, Ma H. The Association with Subclinical Thyroid Dysfunction and Uric Acid. International journal of endocrinology. 2021;2021:9720618.
8. Jia D, Liang LB, Tang GH, He H, Zhang M, Li ZP, et al. [The Association Between Serum Uric Acid and Creatinine in Patients with Hypothyroidism]. Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Sichuan University Medical science edition. 2015;46(5):747-9.
9. Baskan S. Tiroid Cerrahisinin Dünü Bugünü Yarini 2011 [
10. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. World journal of surgery. 2010;34(8):1793-804.
11. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 22010.
12. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. 1994;331(16):1072-8.
13. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi2008.
14. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. American journal of clinical pathology. 1997;108(4):417-21.
15. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji 2009.
16. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 12006.

17. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. Current Diagnosis and Treatment & Pediatrics 2013.
18. Guyton CA. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyolojisi: NOBEL TIP; 2013.
19. Cunningham FG, Leveno KJ, Blomm SL. Williams Obstetrics: NOBEL TIP; 2010.
20. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2012.
21. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(7):2587-91.
22. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstetrics and gynecology. 2008;112(1):85-92.
23. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in endocrinology. 2021;12:797423.
24. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in endocrinology. 2022;13:823710.
25. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2022;38(6):488-94.
26. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2021;106(3):883-92.
27. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. Clinical endocrinology. 2018;88(4):575-84.
28. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(4):1583-91.
29. Hales C, Taylor PN, Channon S, McEwan K, Thapar A, Langley K, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(3).

30. Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, et al. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(3):1613-24.
31. Hu X, Teng X, Zheng H, Shan Z, Li J, Jin T, et al. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats. *Nutrition research (New York, NY)*. 2014;34(7):604-12.
32. Ramezani Tehrani F, Nazarpour S, Behboudi-Gandevani S. Isolated maternal hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(7):102057.
33. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):959-60.
34. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
35. Brent GA. Diagnosing Thyroid Dysfunction in Pregnant Women: Is Case Finding Enough? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):39-41.
36. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):203-7.
37. Bailey RR, Rolleston GL. Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1971;78(1):55-61.
38. Roy C, Saussine C, Jahn C, Le Bras Y, Steichen G, Delepaul B, et al. Fast imaging MR assessment of ureterohydronephrosis during pregnancy. *Magnetic resonance imaging*. 1995;13(6):767-72.
39. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1988;27(3):249-59.
40. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney international*. 1980;18(2):152-61.
41. Lopes van Balen VA, van Gansewinkel TAG, de Haas S, Spaan JJ, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;54(3):297-307.
42. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, et al. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. *Jama*. 2019;321(2):205-7.
43. Lind T, Godfrey KA, Otun H, Philips PR. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1984;91(2):128-32.

44. Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang D-H, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, et al. Hormonal and cytokine effects of uric acid. 2006;15(1):30-3.
45. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Medicine*. 2013;3(3):208-20.
46. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RGJA. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? 2000;148(1):131-9.
47. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2009;66(12):1460-8.
48. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(9):1402-8.
49. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *British medical journal*. 1973;1(5851):449-51.
50. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(2):276-87.
51. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(7):1853-62.
52. Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(2):75-86.
53. Ramsdell CM, Kelley WN. The clinical significance of hypouricemia. *Annals of internal medicine*. 1973;78(2):239-42.
54. Ogino K, Hisatome I, Saitoh M, Miyamoto J, Ishiko R, Hasegawa J, et al. Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients. *Journal of medicine*. 1991;22(2):76-82.
55. Son CN, Kim JM, Kim SH, Cho SK, Choi CB, Sung YK, et al. Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(5):971-6.
56. Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(6):1447-53.
57. Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Molecular genetics and metabolism*. 2006;89(1-2):14-8.

58. Fujinaga S, Ito A, Nakagawa M, Watanabe T, Ohtomo Y, Shimizu T. Posterior reversible encephalopathy syndrome with exercise-induced acute kidney injury in renal hypouricemia type 1. *European journal of pediatrics*. 2013;172(11):1557-60.
59. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*. 2010;12(2):113-9.
60. Gül BDs. Renal Hastalık Patofizyolojisi, 2. baskı,. McGraw-Hill. 1987:s.418.
61. Kang D-H, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. 2002;13(12):2888-97.
62. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G, Jefferson JA, Kang D-H, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. 2001;38(5):1101-6.
63. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. 2002;283(5):F1105-F10.
64. Nakagawa T, Mazzali M, Kang D-H, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. 2003;23(1):2-7.
65. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. 2005;67(1):237-47.
66. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(8):1887-94.
67. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(6):845-52.
68. Ponsoye M, Paule R, Gueutin V, Deray G, Izzedine H. [Kidney and thyroid dysfunction]. *Nephrologie & therapeutique*. 2013;9(1):13-20.
69. Sayari S, Molaei Z, Torabi Z. The relationship between subclinical hypothyroidism and serum levels of uric acid and creatinine in children aged 2-14 years. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2018;23(1):38-42.
70. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of internal medicine*. 1999;159(1):79-82.
71. Saini V, Yadav A, Arora MK, Arora S, Singh R, Bhattacharjee J. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism - a requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? *Clinical biochemistry*. 2012;45(3):212-4.

72. Bulur O, Dal K, Ertugrul DT, Eser M, Kaplan Efe F, Karakaya S, et al. Renal function improves with the treatment of hypothyroidism. *Endocrine research*. 2017;42(3):246-51.
73. Ramírez G, Jubiz W, Gutch CF, Bloomer HA, Siegler R, Kolff WJ. Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Annals of internal medicine*. 1973;79(4):500-4.
74. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev*. 1996;17(1):45-63.
75. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine*. 1988;67(3):187-97.
76. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2732-40.
77. Matsuoka-Uchiyama N, Tsuji K, Sang Y, Takahashi K, Fukushima K, Takeuchi H, et al. The association between hypothyroidism and proteinuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Scientific reports*. 2022;12(1):14999.
78. Ozarda Y, Ichihara K, Aslan D, Aybek H, Ari Z, Taneli F, et al. A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(12):1823-33.
79. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clinical endocrinology*. 1991;35(1):41-6.
80. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(11):1069-78.
81. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1988;72(1):108-12.
82. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014;24(12):1670-751.
83. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(2):239-45.
84. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
85. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.

86. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension* : JASH. 2008;2(6):484-94.
87. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 1987;316(12):715-8.
88. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84(4):455-60.
89. Ye Y, Gai X, Xie H, Jiao L, Zhang S. Association between serum free thyroxine (FT4) and uric acid levels in populations without overt thyroid dysfunction. *Annals of clinical and laboratory science*. 2015;45(1):49-53.
90. Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1974;43(6):854.
91. Leo CH, Jelinic M, Ng HH, Marshall SA, Novak J, Tare M, et al. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *British journal of pharmacology*. 2017;174(10):1002-14.
92. Gao B, Zhou J, Ge J, Zhang Y, Chen F, Lau WB, et al. Association of maximum weight with hyperuricemia risk: a retrospective study of 21,414 Chinese people. *PloS one*. 2012;7(11):e51186.
93. Verhelst J, Berwaerts J, Marescau B, Abs R, Neels H, Mahler C, et al. Serum creatine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism: clinical and experimental*. 1997;46(9):1063-7.
94. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(2):264-72.
95. Ford HC, Lim WC, Chisnall WN, Pearce JM. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes. *Clinical endocrinology*. 1989;30(3):293-301.
96. Su X, Liu Y, Li G, Liu X, Huang S, Duan T, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:777152.
97. Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, Fathi L. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. *Archives of physiology and biochemistry*. 2022;128(6):1434-7.
98. Zhao X, Frempong ST, Duan T. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2021;34(17):2825-31.

99. Nakamura H. [Association of hyperuricemia with hyperlipidemia and obesity]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1996;54(12):3289-92.
100. Peng TC, Wang CC, Kao TW, Chan JY, Yang YH, Chang YW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *BioMed research international*. 2015;2015:127596.
101. Belzile M, Pouliot A, Cumyn A, Côté AMJBP, Obstetrics RC, Gynaecology. Renal physiology and fluid and electrolyte disorders in pregnancy. 2019;57:1-14.
102. Baajafer FS, Hammami MM, Mohamed GE. Prevalence and severity of hyponatremia and hypercreatininemia in short-term uncomplicated hypothyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22(1):35-9.



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD FONKSİYON TEST SONUCU ANORMAL OLAN GEBELERİN DEMOGRAFİK VE METABOLİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şeyma Akıncı

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2023

Amaç: Endokrin pratiğinde reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen önemli unsurlardan biri tiroid patolojileridir. Yapılmış çalışmalarda aşikâr ve subklinik hipotirodili hastalarda ürik asit düzeyleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Ancak literatürde hipotirodili gebelerde ürik asit düzeyleri hakkında yeni verilere ulaşamamıştır. Çalışmamızda tiroid fonksiyon test sonuçları anormal olan gebelerin gebelik süreçleri boyunca ürik asit ilişkili metabolik ve demografik özelliklerinin nasıl değiştiğini gözlemlemeyi amaçladık.

Metot: Çalışmaya biyokimyasal olarak gebeliği tespit edilmiş olan 18 yaş üzeri 1.trimesterde 93, 2. trimesterde 89, 3.trimesterde 54 gebe olmak üzere 236 gebe dahil edilmiştir. Gebeler demografik ve laboratuvar sonuçları yönünden değerlendirilmişlerdir. Tüm gebeler ait oldukları trimesterların tiroid fonksiyon test sonuçlarına göre ötiroid ya da hipotiroid olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ötiroid olanlar kontrol (normal gebelik) grubu olarak oluşturuldu (grup 1). Hipotiroidisi olan gebeler subklinik (grup 2), yeni tanılı (aşikâr) hipotiroidi (grup 3) ve gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı almış olanlar (grup 4) ekinde de alt gruplarda da kategorize edildiler.

Bulgular: Çalışmamızda ortalama serum ürik asit seviyeleri sırasıyla hasta grubunda $3,32 \pm 0,78$ mg/dL, kontrol grubunda ise $3,26 \pm 0,71$ mg/dL idi. Ürik asit seviyelerinin gruplararası farklılık göstermediği sonuçlar arasında GFR de belirgin farklılıklar tespit edilmiştir ($p = 0,001$). Hasta grubunda abort sayısının arttığı görülmüştür. Gruplar arasında trimesterlar arası ürik asit değişimi kıyaslamalarında ise gebelikte LT₄ başlanan (Grup 3) de belirgin ürik asit artışı olmuştur. 2. Trimesterde pik yapan ürik asit seviyesi 3. Trimesterde azalmaya geçse de ilk trimesterden yüksek olarak bulunmuştur. Tüm artışlar ürik asit için normal referans aralıkları içinde olmuştur.

Sonuç: Gebelikte Hipotiroidi tanısı konulan hastalarda LT₄ replasmanı sonrası ürik asit artışı beklenilebilir. Limiti aşmayan bu artış GFR artışı ile senkronizasyonun neticesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; Hipotiroidizm; Ürik asit.

ABSTRACT

Evaluation of the Demographic and Metabolic Characteristics of Pregnants with Abnormal Thyroid Function Test Results

Aim: Thyroid pathologies stand as a significant determinant impacting females in the realm of endocrine practice during their reproductive phase. Existing studies have unequivocally demonstrated a notable elevation in uric acid levels among individuals afflicted by overt or subclinical hypothyroidism. Regrettably, the current body of literature fails to provide updated insights into uric acid levels, specifically among hypothyroid pregnant. Therefore, our study endeavors to meticulously examine the dynamic alterations in metabolic and demographic attributes associated with uric acid throughout the entire gestational journey of females presenting abnormal thyroid function test outcomes.

Methodology: The study encompassed a cohort of 236 females aged 18 years and above who had undergone biochemical confirmation of pregnancy. These individuals were meticulously categorized into distinct groups according to their respective trimesters: 93 participants in the first trimester, 89 participants in the second trimester, and 54 participants in the third trimester. A comprehensive assessment was conducted, encompassing the enrolled subjects' demographic characteristics and laboratory findings. Subsequently, each trimester-based cohort was further stratified into two distinct groups based on their thyroid function test results: a control group comprising euthyroid individuals (representing normal pregnancies) denoted as Group 1, and a hypothyroid group comprising subclinical hypothyroidism (Group 2), newly diagnosed overt hypothyroidism (Group 3), and individuals with a pre-existing hypothyroidism diagnosis prior to conception (Group 4).

Results: In our study, the mean serum uric acid levels were 3.32 ± 0.78 mg/dL in the patient group and 3.26 ± 0.71 mg/dL in the control group. No significant differences were observed in uric acid levels between the groups. However, notable variations were detected in glomerular filtration rate (GFR) among the different groups ($p =$

0.001). It was observed that the patient group had a higher number of abortions. Regarding uric acid changes between trimesters, a significant increase in uric acid levels was observed in pregnant who initiated levothyroxine (Group 3). Uric acid levels peaked in the second trimester and subsequently decreased in the third trimester but remained higher than the levels observed in the first trimester. All increases in uric acid levels were within the normal reference range.

Conclusion: Our study suggests that pregnant women diagnosed with hypothyroidism may experience a rise in uric acid levels following levothyroxine replacement therapy. Notably, this increase in uric acid remains within clinically acceptable ranges. It is plausible to speculate that this phenomenon could be attributed to a synchronized response with the observed elevation in GFR.

Keywords: Hypothyroidism; Pregnancy; Uric acid.

EKLER

EK-A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

“Tiroid fonksiyon test sonucu anormal olan gebelerin demografik ve metabolik olarak değerlendirilmesi”

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu çalışmada yer alması öngörülen hasta ve kontrol grubu toplam gönüllü yaklaşık 400'dür.

3. ARAŞTIRMANIN AMACI

“Tiroid fonksiyon test sonucu anormal olan gebelerin demografik ve metabolik olarak

değerlendirilmesi”

4. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği başvuran gebelerden rutin takiplerinde alınan tahlillerinden ürik asit değerlendirilecektir.

5. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

“Tiroid fonksiyon test sonucu anormal olan gebelerin demografik ve metabolik olarak

değerlendirilmesi” bilimsel literatüre katkı sağlayacaktır.

6. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Mevcut hastalığınız esnasında hastalığınızın gelişimini değerlendirmek için alınacak kandan çalışma yapılacağı için herhangi bir riski yoktur.

7.ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu değildir.

8. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

9. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü araştırmamızı maddi olarak desteklemektedir.

10. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

11. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir.

12. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba-Kardeş-Çocuk/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Doç.Dr. Ahmet ÇİZMECİOĞLU ve Arş. Görevlisi Dr. Şeyma AKINCI tarafından İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında

kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI	İMZASI
-------------	--------

<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		