

T.C

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**GEBELERDE BİRİNCİ TRİMESTER SERUM
TİROİD STİMÜLAN HORMON DÜZEYİ VE
TİROİD OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN
GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Halime ŞEN SELİM

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Tıpta Uzmanlık Tezi

İZMİR

2013

T.C

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**GEBELERDE BİRİNCİ TRİMESTER SERUM
TİROİD STİMÜLAN HORMON DÜZEYİ VE
TİROİD OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN
GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Halime ŞEN SELİM

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.SEFA KELEKÇİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Tıpta Uzmanlık Tezi

İZMİR

2013

TEŞEKKÜRLER

Tez muammasını yaşadığım günlerde tez konum konusunda bana fikirleriyle ışık tutan, haksızlığa uğradığım zamanlarda benden desteğini esirgemedi bütünü haksızlıkların karşısında dimdik duran, zor zamanlarda bir baba gibi hep yanımda olduğunu hissettiğim, çalışkanlığına her zaman gıpta ile baktığım, başta laparoskopik cerrahi ve tüm kendimi eksik hissettiğim alanlarda eğitimimi sağlayan, dürüstlüğü ve eşitliği kendisine ilke edinmiş, sayın hocam, çok sevgili tez danışmanım, klinik şefimiz, anabilimdalı başkanımız, eğitim ve idari sorumlumuz... Kısacası hocam Prof. Dr. Sefa Kelekçi'ye en derin şükranlarımı, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Deneyim, bilgi ve tecrübelerini karşılıksızca ve sınırsızca bize aktaran , asistanlığımın ilk yıllarında kendilerinden çok şey öğrendiğim, hastanemizden ayrılan uzmanlarımız Op.Dr. Umur Yensel'e; Yrd.Doç.Dr.Merve Biçer'e; Op.Dr.Levent Hiçyılmaz'a, ve klinik şefimiz Prof.Dr.Ali Baloğlu hocama...

Kendileri ile uzun süre çalışmadığım fakat ürojinekoloji ve onkoloji alanındaki deneyimlerini izleme fırsatı bulduğum Doç.Dr.Akın Sivaslıoğlu'na ve Op.Dr. Hakan Yetimaller'a...

Medikal ya da paramedikal her türlü sorunumda yanımda olan ablam Op.Dr.Selda Uysal'a; servis işleyişi ile ilgili tüm sorunlarımızı çözmek için emek sarfeden Yrd.Doç.Dr. Serpil Aydoğmuş'a, akademik dünya ile bizi tanıştıran ve bu konuda bizi teşvik eden Op.Dr Çetin Aydın'a; her ay nöbet listeleri ile birlikte boğuştumuz Op.Dr. Hüseyin Aydoğmuş'a; birlikte çalıştığım uzmanlarımız Op.Dr.İncim Bezircioğlu, Op.Dr. Dilek Uysal, Op.Dr.Aşkın Yıldız'a..

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ...

Tez istatistiklerinin yapılmasında benden yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Bülent ÖZKAN'a

Tüm hayatım boyunca her türlü destek, ilgi, sevgi ve şefkatlerini benden esirgemeyen; sırtımı yaslamak istediğim her anda arkamda olduklarını bildiğim ve korkusuzca arkama bakmadan yaslandığım sevgili ailem; canım annem Günay Şen'e; canım babam Yaşar Şen'e, küçüklükten beri herşeyi bana öğreten, ilk öğretmenim, can yoldaşım, ağabeyim Uzm.Dr. Hakan Şen'e, asistanlık ve tez yazım süresince yaşadığım her türlü sıkıntıya ortak olan ve çözüm bulan sevgili eşim; hayat arkadaşım Op.Dr.Sedat Selim'e sonsuz teşekkürler..

İyi ki varsınız....

ÖZET:

Amaç :Gebelikte birinci trimester serum TSH düzeylerinin ve antitiroid antikor pozitifliğinin gebelik üzerine istenmeyen etkilerinin belirlenmesi, TSH üst limitinin 2,5 IU/ml alındığında maternal ve fetal-neonatal komplikasyon oranlarındaki değişimin belirlenmesi.

Materyal-Metod:Hastanemiz gebe polikliniğine Ekim 2012-Şubat 2013 ayları arasında başvuran ve birinci trimesterde olan gebeler prospektif gözlemsel kohort çalışmamıza dahil edildi. Bilinen bir tiroid bozukluğu öyküsü olmayan, tiroid cerrahi öyküsü olmayan, hipertansiyon, Diabetes mellitus gibi bir ek hastalığı olmayan gebelerden TSH düzeyi >2,50 mIU/L olanlar olgu grubumuzu oluşturduken; TSH düzeyi <2,5 mIU/L olanlar kontrol grubumuzu oluşturdu. Bu gebelerin, Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru (anti-TPO) değerleri de belirlendi. Gebelik sonlanana kadar rutin gebelik takipleri yapıldı ve maternal ve fetal komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular :TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı; TSH <2,5 ve anti-TPO pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer maternal ve fetal/neonatal komplikasyonlarda gruplar ve alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Gebelerde birinci trimester referans aralığı olarak 0.1-2.5 mIU/L 'nin kullanılmasını kanıt A düzeyinde önerebilmek için; fetüs sayısı, gebelik haftası ve kişinin antikor durumunu göz önüne alınarak geliştirilecek , toplumlara özgü normogramlara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: subklinik hipotiroidi, gebelik kaybı,gestasyonel hipertansiyon, gestayoeel diyabet, postpartum hemoraji, erken membran rüptürü

ABSTRACT

Objective: To define effect of serum TSH levels and anti-thyroid antibody status on maternal/ fetal adverse outcomes and determine percentage of maternal and fetal-neonatal complications changing If TSH upper limit level accepted 2,5 IU/ml.

Material and Methods:

We performed a prospective observational cohort study of first trimester pregnant women who referred to our hospital during October 2012-February 2013 period. Excluding patients with known diabetes, hypertension, thyroid surgery and any of thyroid disease history; women were divided into two groups based on their initial TSH: case groups, TSH level $>2,5$ IU/ml; control groups TSH level $<2,5$ IU/ml. Serum anti-thyroid antibodies status evaluated. We observed the pregnant women with routine prenatal visit until delivery or miscarriage.

Results: Incidence of miscarriage in TSH $>2,5$ and anti-TPO positive subgroup, statistically significantly higher than TSH $<2,5$ and anti-TPO positive subgroup ($p < 0,05$). There is not statistically significant difference about other maternal and fetal/neonatal complications in all groups.

Conclusion: For recommendation with evidence of Level-A of using serum TSH references range 0.1-2.5 mIU/L in the first trimester, we need to develop population based nomograms which constructed according to number of fetus, gestational week, antithyroid antibody status.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, miscarriage, gestational hypertension, gestational diabetes, postpartum hemorrhage, premature rupture of membranes

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	1
TABLolar DİZİNİ.....	3
ŞEKİL DİZİNİ.....	6
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	22
II.GENEL BİLGİLER.....	23
II.1.Tiroid Hormonları.....	23
II.1.1.İyot metabolizması.....	24
II.2.Tiroid Fonksiyonu Değerlendirme.....	25
II.3.İmmunolojik Anormallikler.....	26
II.3.1.Otoimmun tiroid hastalıkları.....	29
II.3.1.1. Hashimoto tiroiditi.....	29
II.4.Tedavi.....	32
II.4.1.Test ve tedavi için öneriler.....	32
II.5. Gebelik ve Tiroid.....	34
II.5.1.Gebelikte tiroid fonksiyonları.....	34
II.5.2.Gebelikte tiroid fizyolojisindeki değişiklikler.....	35
II.5.3. Fetal tiroid fizyolojisi.....	38
II.6. Gebelikte Hipotiroidi Komplikasyonları.....	39
II.6.1. Gebelikte hipertansiyon.....	40
II.6.1.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	41
II.6.1.2. Preklampsi ve eklampsi.....	41
II.6.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperimpoze preeklampsi).....	43
II.6.1.4. Kronik hipertansiyon.....	43
II.6.2.Gestasyonel diabet.....	44
II.6.3.Makrozomi	46
II.6.4. Omuz distosisi.....	46
II.6.5. Gebelik kaybı (Abortus).....	47

II.6.6. Hiperemesis gravidarum.....	48
II.6.7. Postpartum hemoraji.....	50
II.6.8. Erken membran rüptürü	51
II.6.9. Düşük doğum ağırlığı.....	52
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
IV. BULGULAR.....	56
V. TARTIŞMA.....	77
VI. SONUÇ.....	94
VII. KAYNAKLAR.....	97



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TRH: Tirotropin-releasing hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHR: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

Tg: Tiroglobulin

T4: Tiroksin hormonu

T3: Triiodotironin hormonu

rT3: reversT3

TPO: Tiroid peroksidaz (mikrozomal antijen)

Anti-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz antikoru=tiroid antimikrozomal antikorları

Tg Ab:Anti-T: Anti tiroglobulin antikoru

TSHRAb:TRAb:TSH reseptörüne karşı antikor

TBI: TSHR blokeeden immunglobulinler

TSI: TSHR stimüle eden immunglobulinler

TBII: TSHR-bağlanmasını inhibe edici immunglobulin

TNI: TSHR üne bağlanmayan immunglobulin

NISAb: Sodyum iyot simportera karşı antikor

NIS: Sodyum-iodid simporter

ATP: Adenosine trifosfat

Na-K ATPaz: Sodyum- Potasyum ATPaz pompası

MIT: monoiyodotironin

DIT: diiyodotironin

LATS: Uzun etkili tirod stimölatörü

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)

ADA: The American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

NDDG: National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)

CDA: Canadian Diabetes Association (Kanada Diyabet Derneği)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

IADPSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
(Diyabet Uluslararası Birliği ve Gebelik Çalışma Grupları)

ATA: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Birliği)

USPSTF: United States Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri
Önleyici Hizmetler Görev Gücü)

NSAI: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar

PKOS: polikistik over sendromu

hCG: human koriyonik gonadotropin hormonu

LGA: Large for gestational age (gestasyonel yaşa göre iri bebek)

IVF: in vitro fertilizasyon

DTR: derin tendon refleksleri

µg: mikrogram

Mom: multiples of the median

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

C/S: Sezaryen doğum

PPH: Postpartum hemoraji

EMR: Erken membran rüptürü

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1- TİROİD OTOANTİJENLER

Antijen	Yerleşim	Fonksiyon
Tiroglobulin (Tg)	Tiroid	Tiroid hormon deposu
Tiroid peroksidaz (TPO) (mikrozomal antijen)	Tiroid	TSHdan sinyal iletimi
TSH reseptör (TSHR)	Tiroid, lenfositler, fibroblastlar, adipositler (retroorbitaller dahil),kanserler	TSHdan sinyal iletimi
Na ⁺ /I ⁻ simporter (NIS)	Tiroid, meme, tükürük veya gözyaşı bezleri, gastrik veya kolonik mukoza, timus, pankreas	I ⁻ un Na ⁺ ile birlikte ATP aracılı alımı

TSH , tiroid stimüle edici hormon; ATP, adenosine trifosfat

TABLO -2 Tiroid otoantikorlarının insidansı ve immunopatolojideki rolleri

Antikor	Genel Population	Hipotiroid Otoimmun Tiroiditler	Graves Hastalığı
Antitiroglobulin (TgAb)	%3	%35-60	%12-30
Antimikrozomal tiroid peroksidaz (TPOAb)	%10-15	%80-99	%45-80
Anti-TSH reseptör (TSHRAb)	%1-2	%6-60	%70-100
Anti-Na/I simporet (NISAb)	%0	%25	%20

TSH , tiroid stimüle edici hormon

Tablo-3 Hipotiroidizmin Potansiyel Nedenleri

Primer
Tiroid glandının konjenital yokluğu
Eksternal tiroid glandının radyasyonu
Ailesel bozukluklar ve tiroksin sentezi
Hashimoto tiroiditi
Graves hastalığı için Iyot-131 ablasyonu
Antitiroid ilaç alımı
Iyot yetmezliği
İdiyopatik miksödem (otoimmün)
Tiroid bezinin cerrahi olarak çıkartılması
Sekonder
Hipotalamik tirotropin releasing hormon yetmezliği
Hipofizer ya da hipotalamik tümör ya da hastalığı

Tablo-4 Gestasyonel diabetes tanısında yaklaşım kriterleri (65)

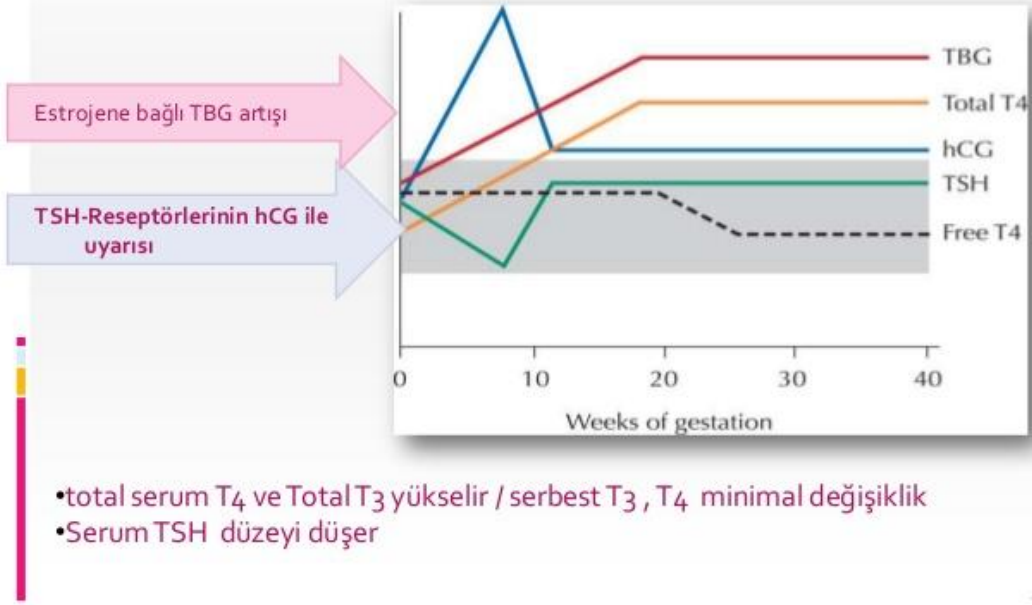
		Açlık mg/dL	1.Saat mg/dL	2.Saat mg/dL	3.Saat mg/dL
İki basamaklı (100gr yükleme)	Carpenter and Coustan	95 (5.3mmol/L)	180 (10.0mmol/L)	155 (8.6mmol/L)	140 (7.8mmol/L)
	NDDG	105 (5.8mmol/L)	190 (10.6mmol/L)	165 (9.2mmol/L)	145 (8.0mmol/L)
	CDA	95 (5.3mmol/L)	191 (10.6mmol/L)	160 (8.9mmol/L)	
Tek basamak (75 gr	WHO	126 (7.0mmol/L)	140 (7.8mmol/L)		

Tablo-5 GEBELİKTE TANSİYON YÜKSEKLİĞİ

		Sıklık	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0 YOK	179 (%84.8)	95.2	95.2
	1 GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3 (%1.4)	1.6	96.8
	2 PRE-EKLAMPSİ	6 (%2.8)	3.2	100.0
	Total	188 (%89.1)	100.0	
Missing	System	23 10.9		
Total		211 100.0		

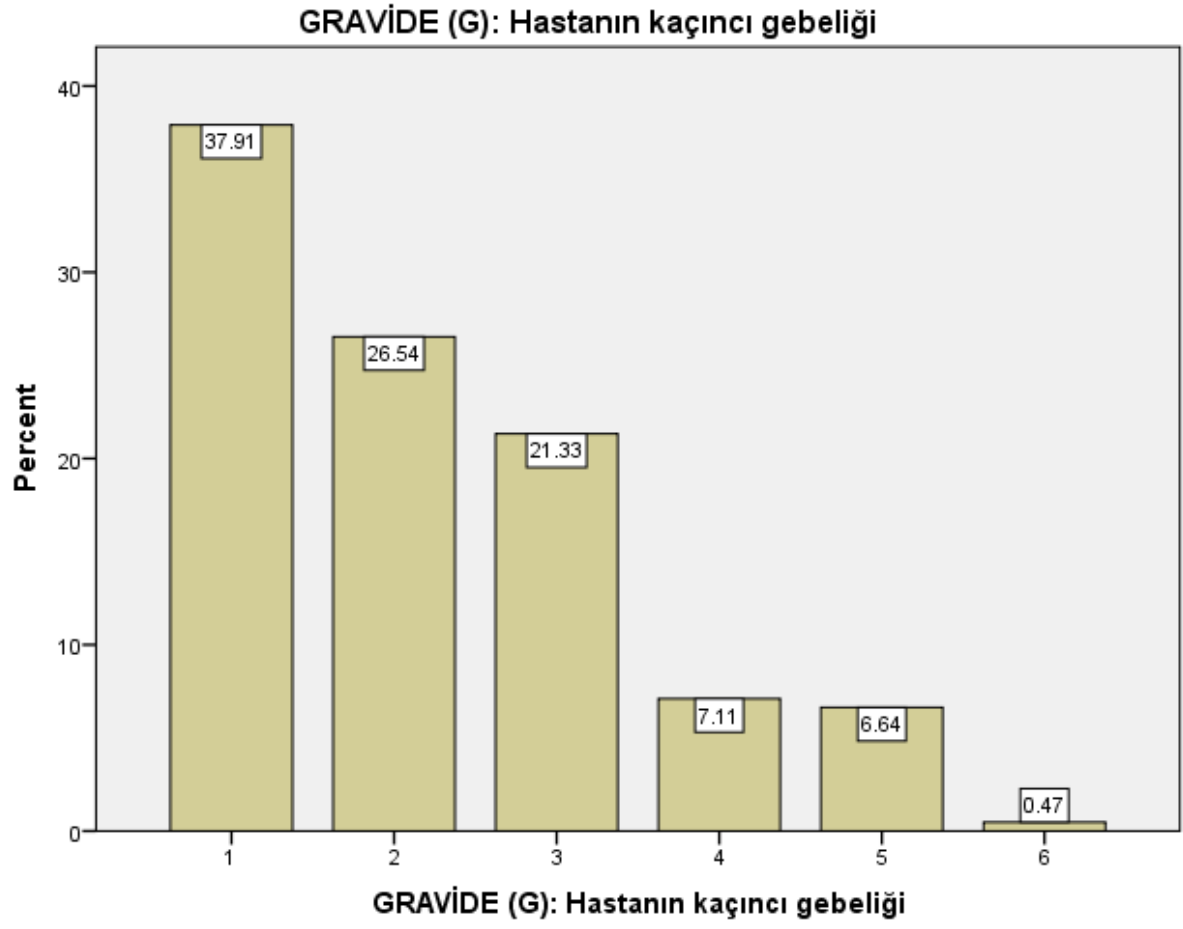
ŞEKİL DİZİNİ

Gebelikte fizyolojik değişimler

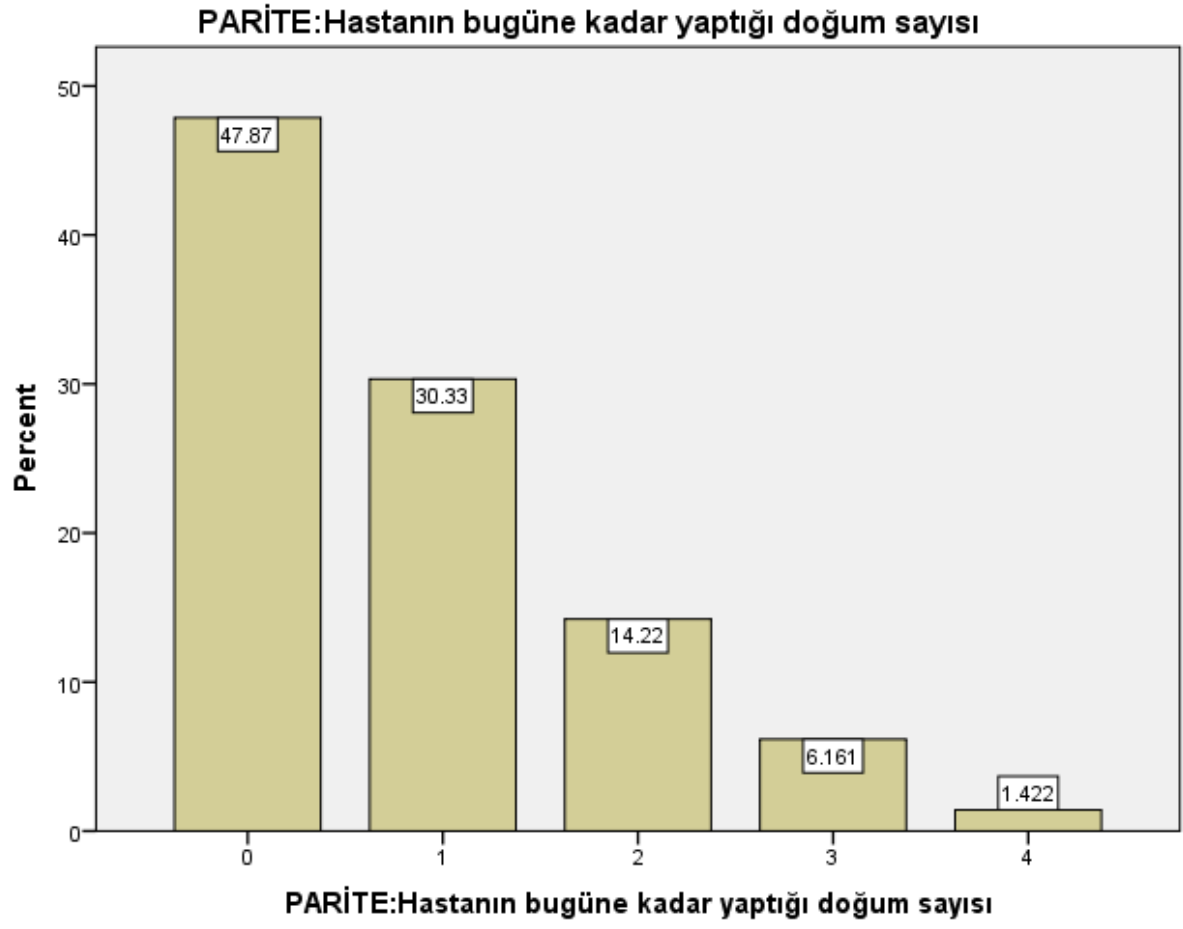


5

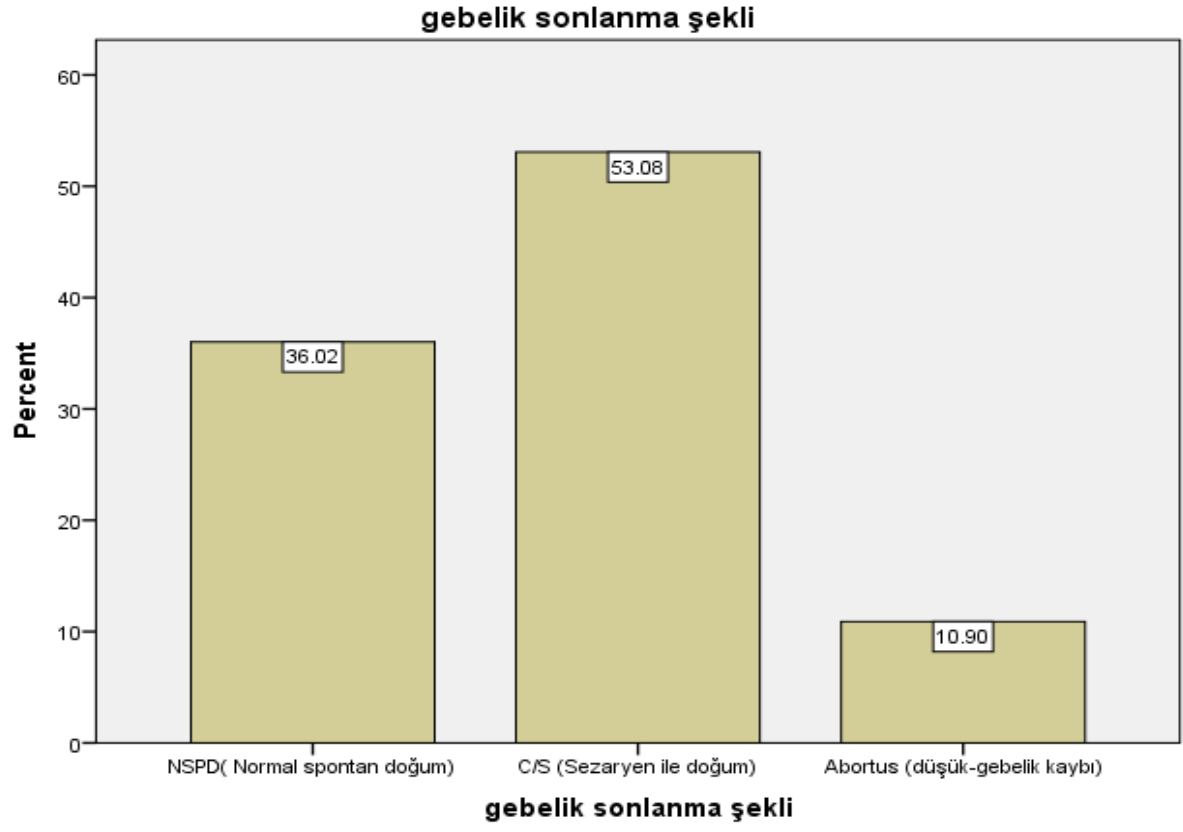
Şekil-1:TBG, total T4, hCG, TSH, ve serbest T4 deki gebelik ile ilişkili değişiklikler



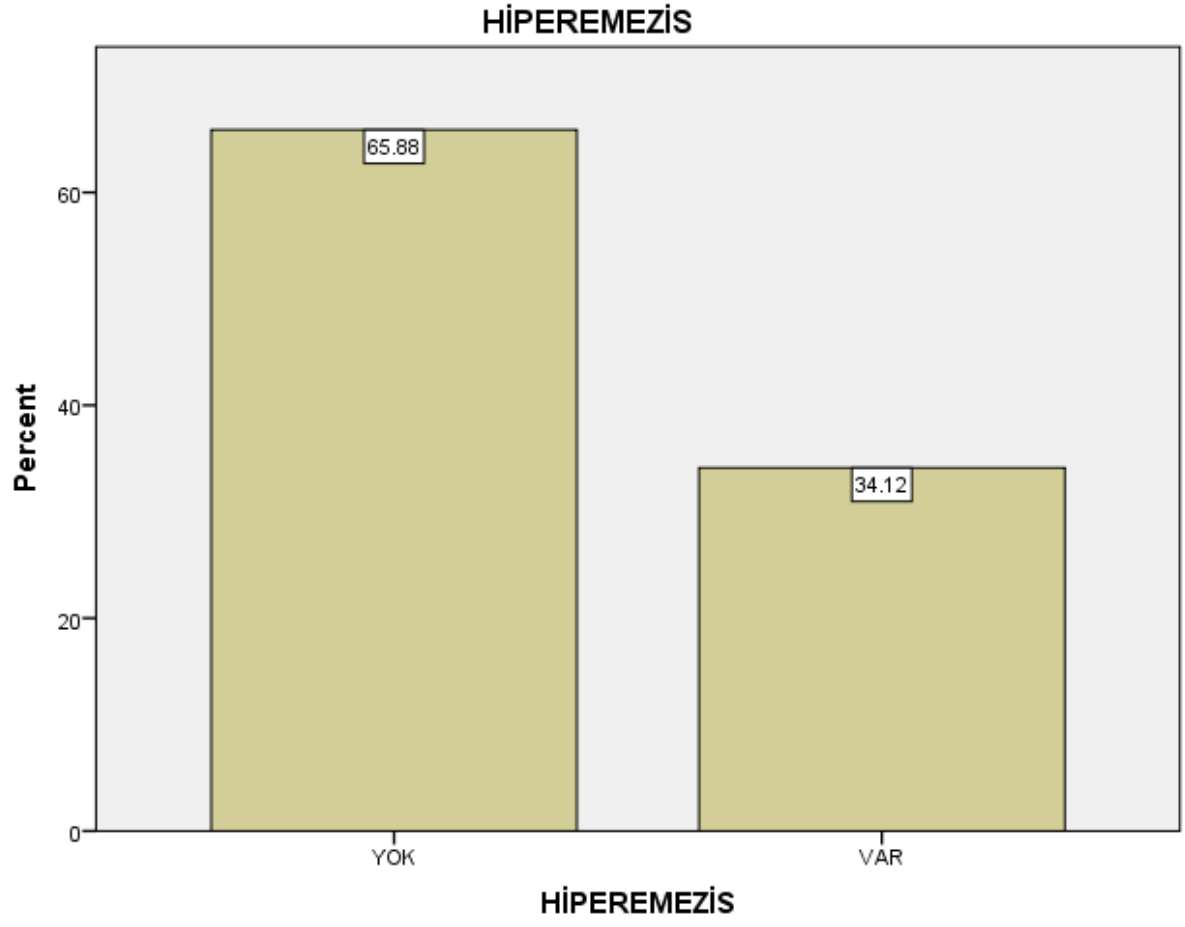
GRAFİK-1: GRAVİDE



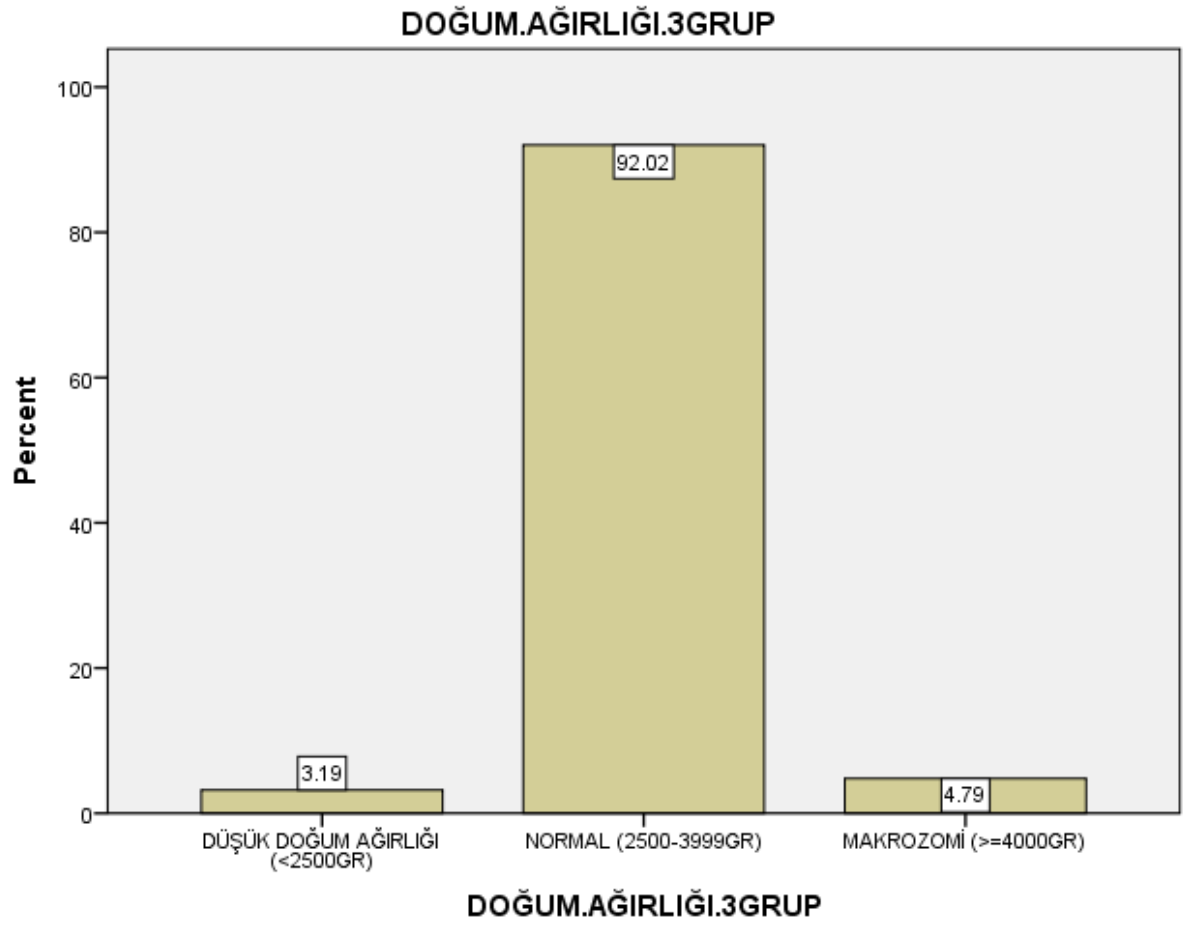
GRAFİK-2:Parite



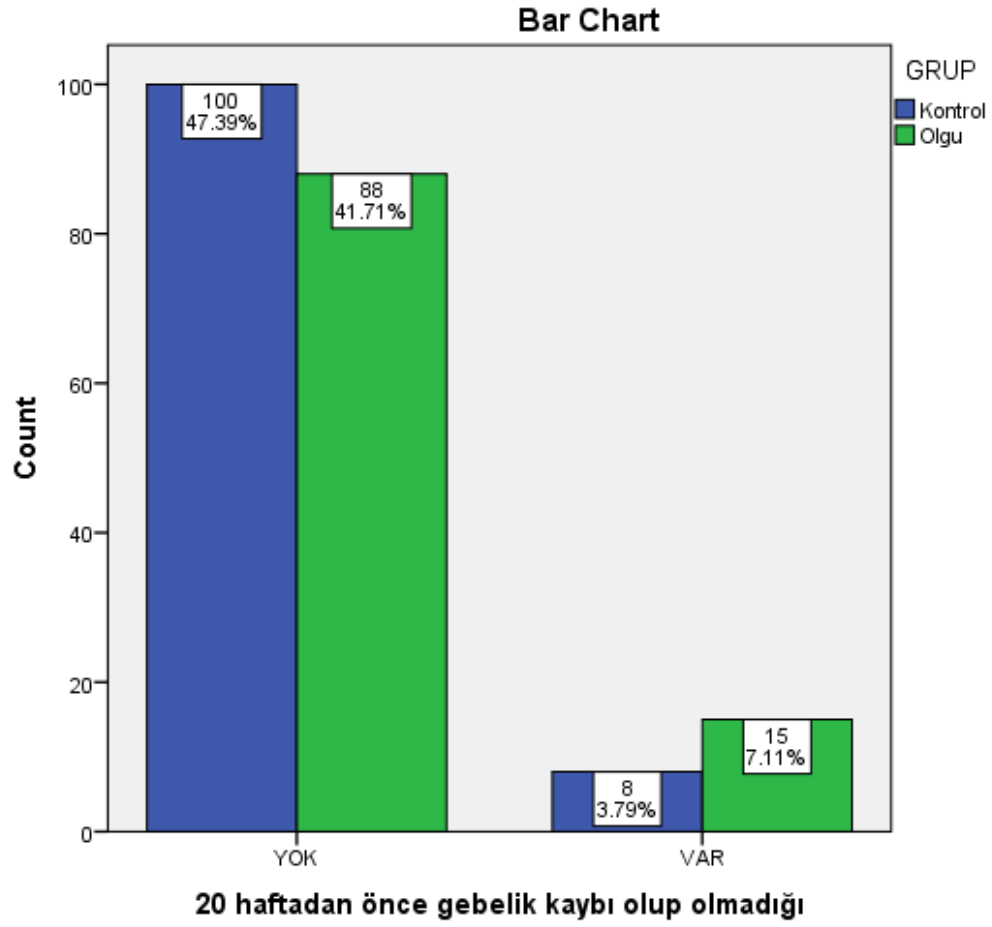
GRAFİK-3: GEBELİK SONLANMA ŞEKLİ



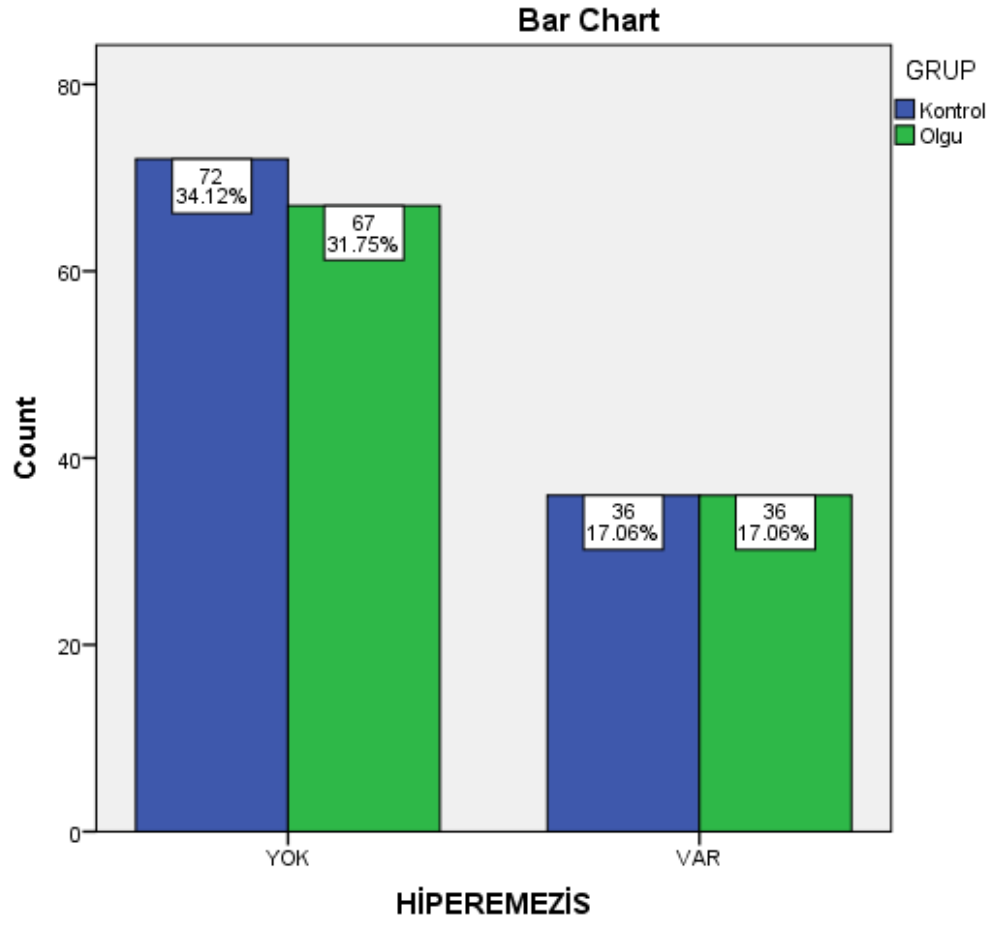
GRAFİK-4: Hiperemesis



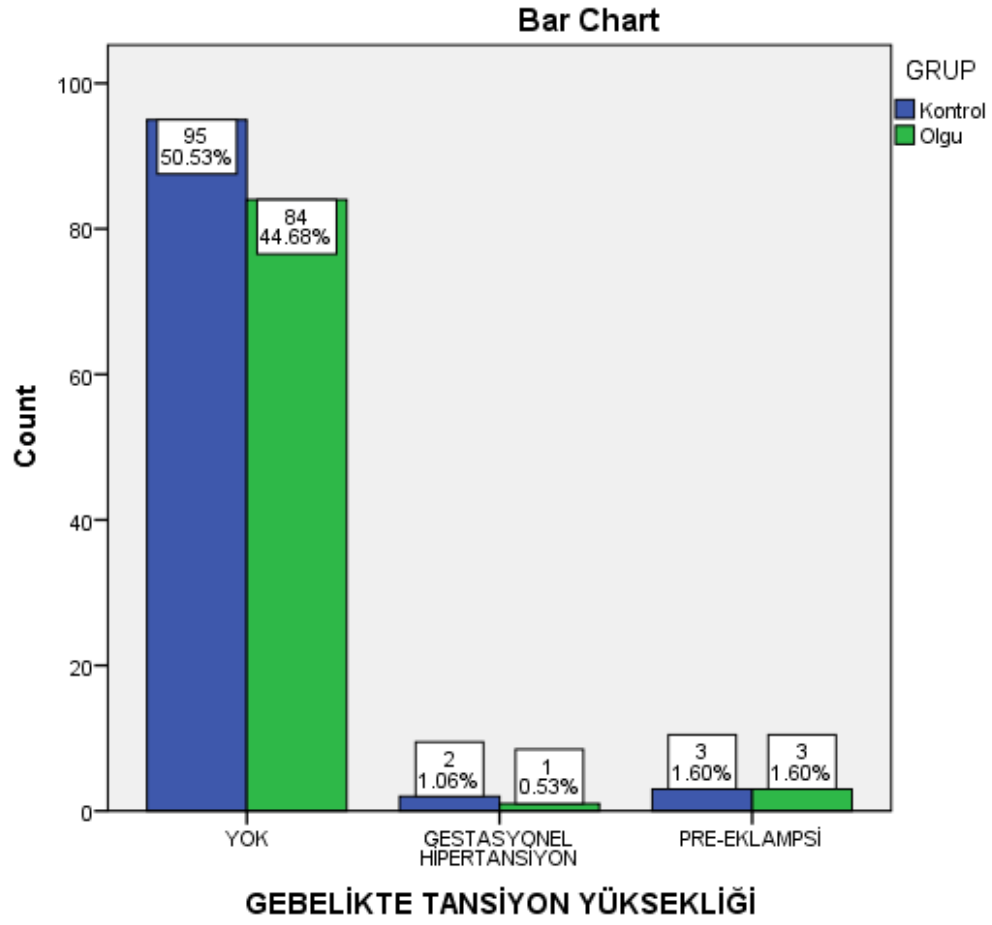
Grafik-5: Doğum Ağırlığı



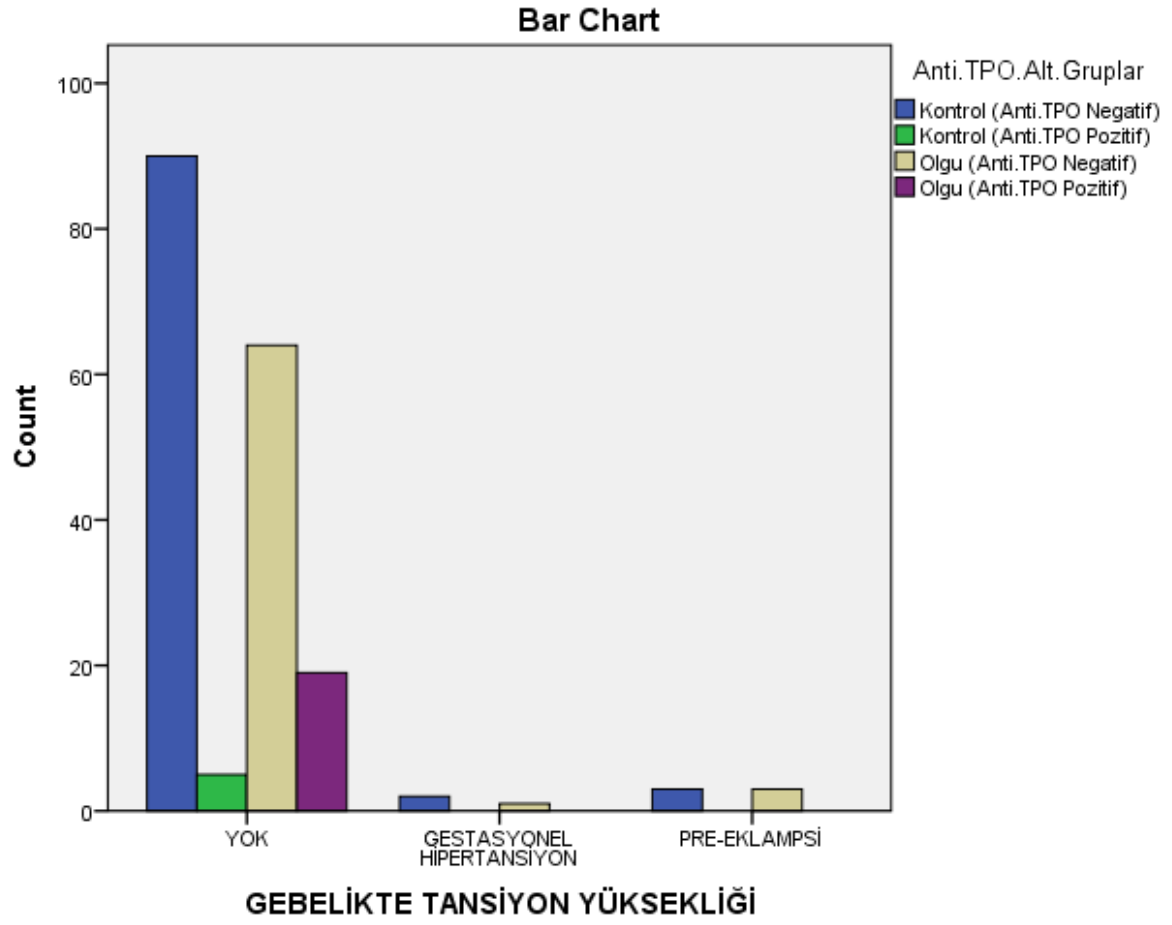
Grafik-6: olgu ve kontrol gruplarında gebelik kaybı



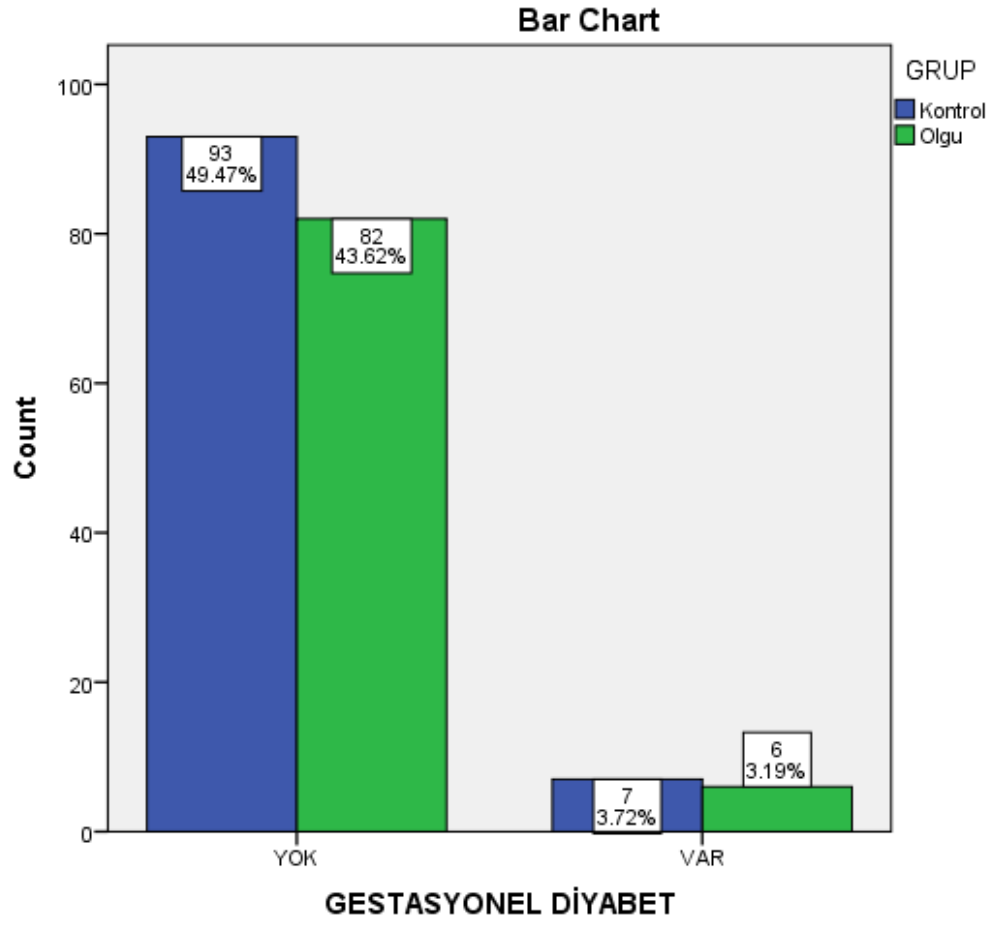
Grafik-7: olgu ve kontrol gruplarında hiperemesis



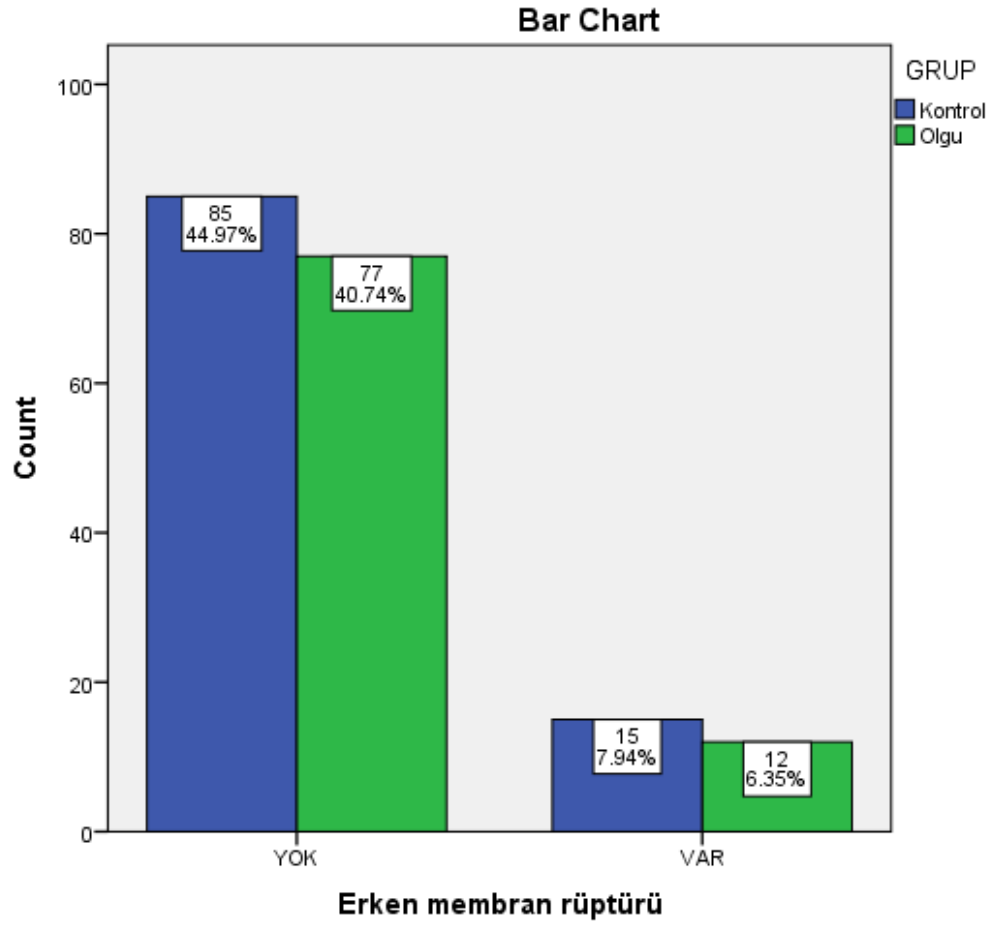
Grafik-8: olgu ve kontrol gruplarında tansiyon yüksekliği



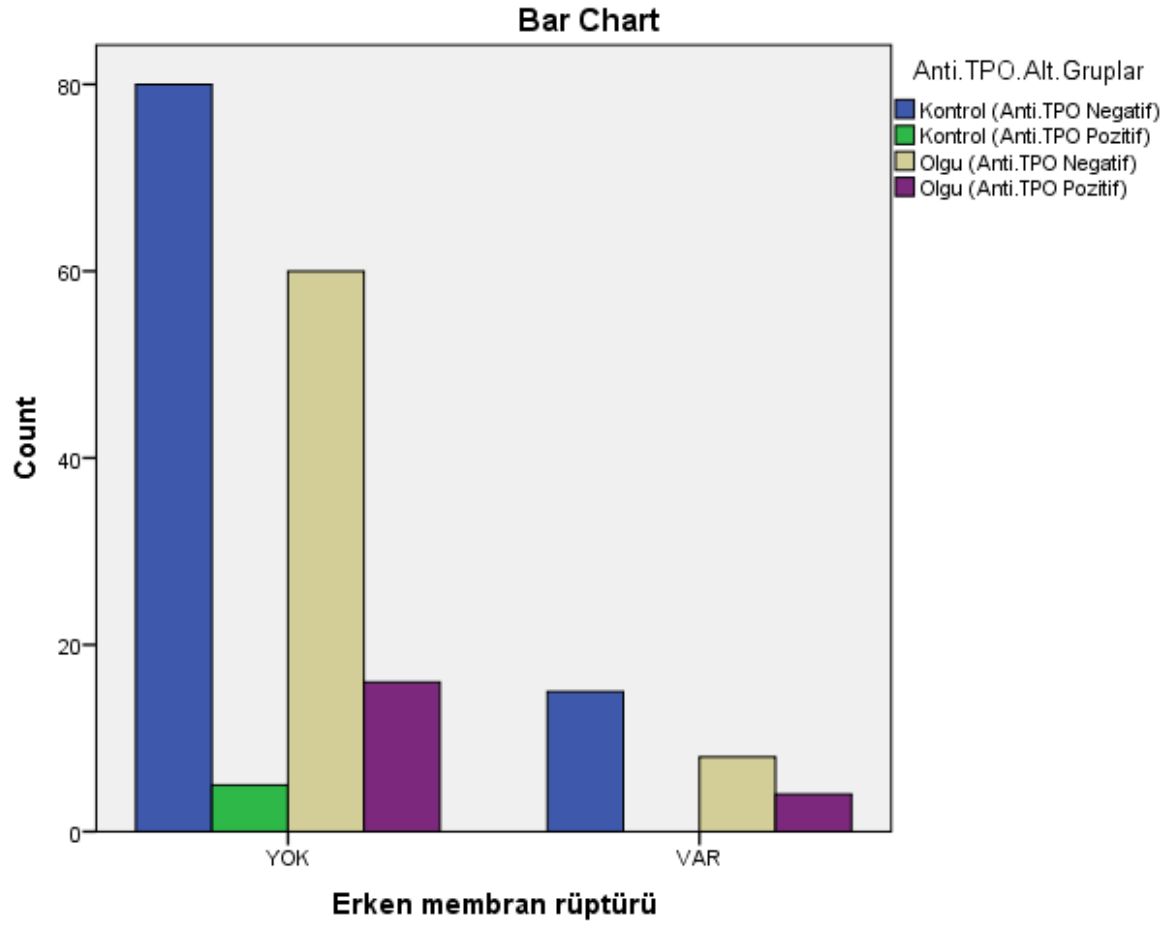
Grafik-9: alt gruplar bazında tansiyon yüksekliği



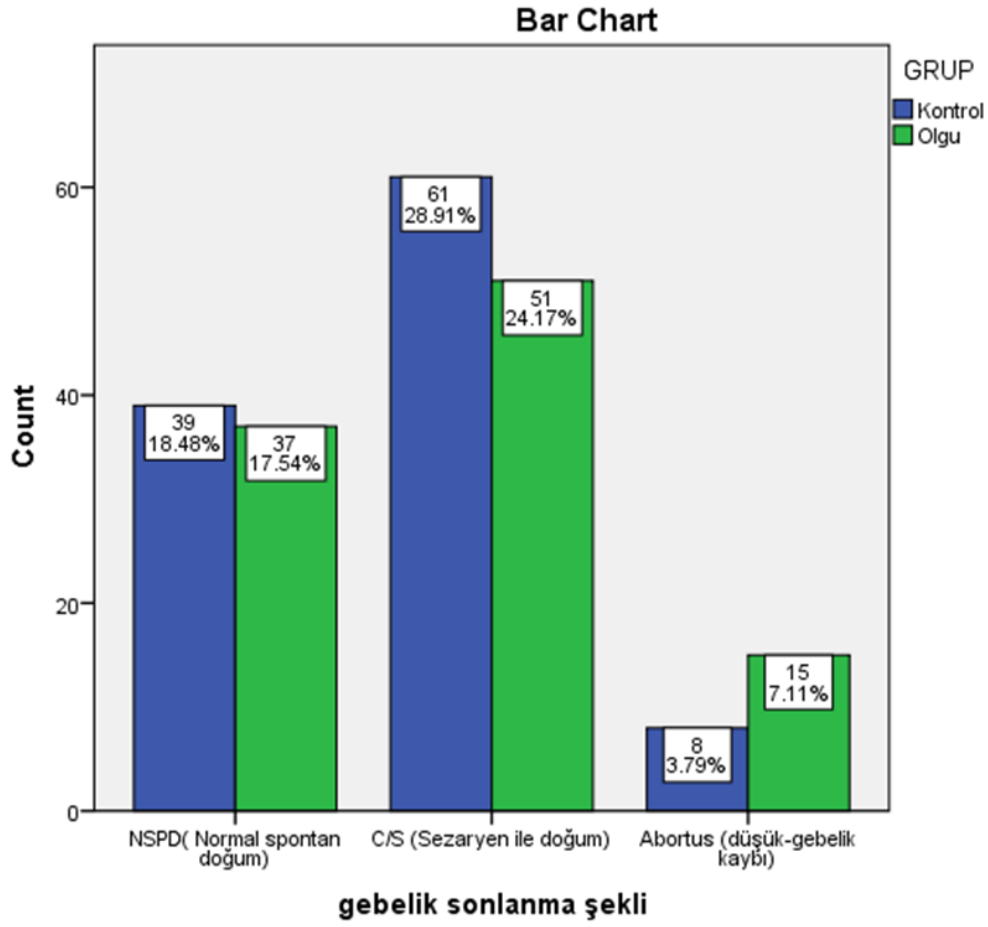
Grafik-10: olgu ve kontrol gruplarında gestasyonel diyabet



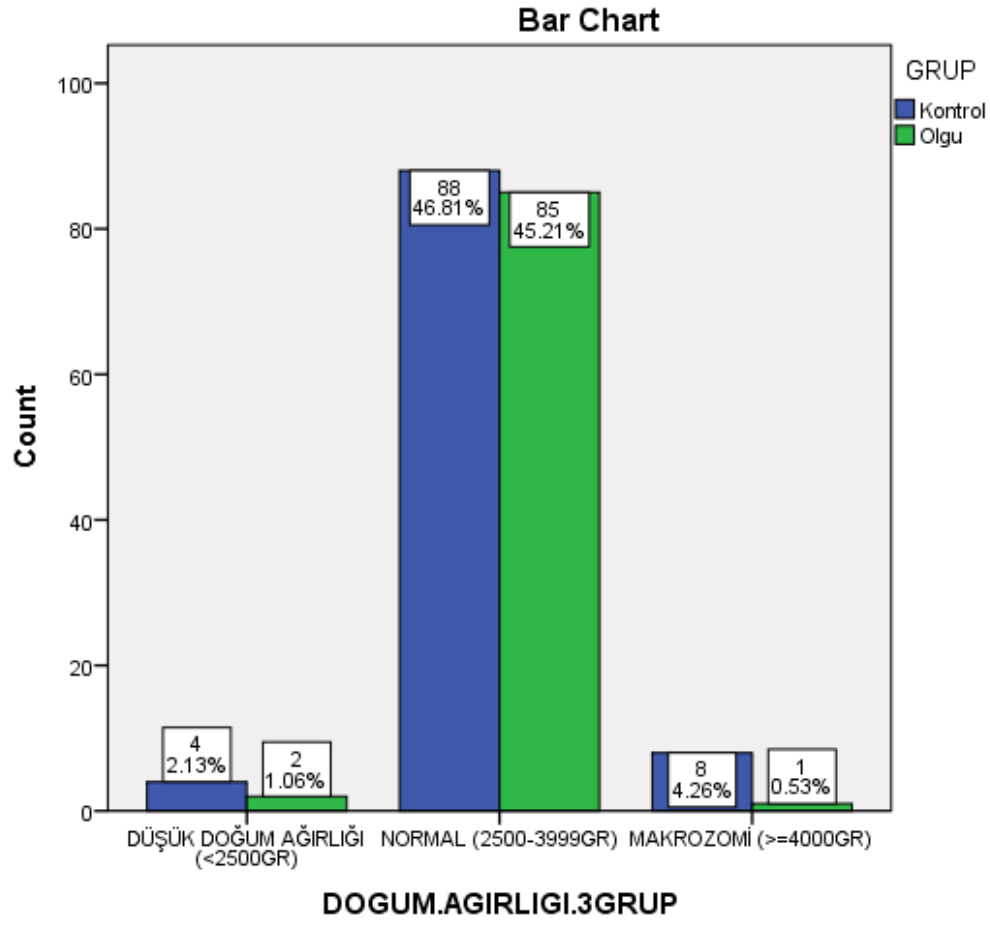
Grafik-11: Olgü ve kontrol gruplarında EMR



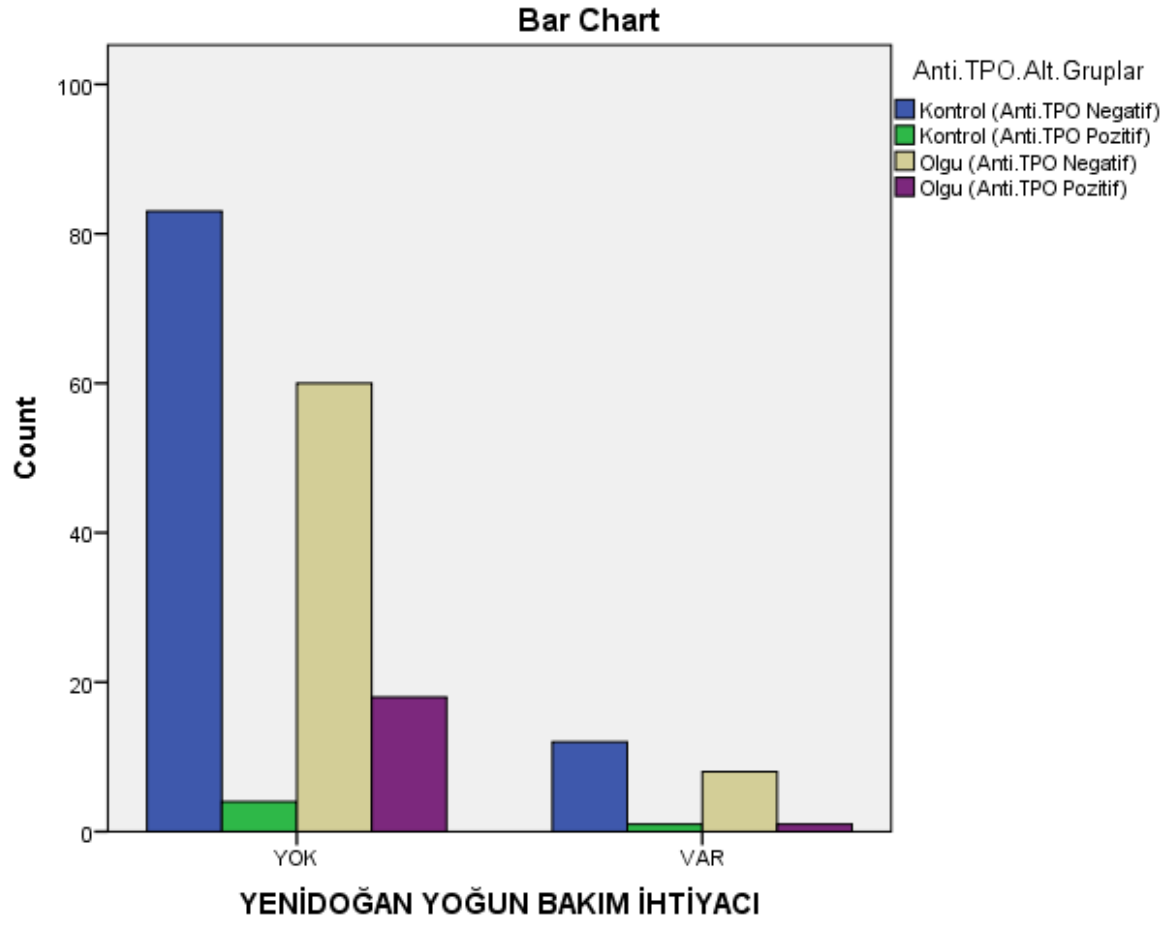
Grafik-12: alt gruplar bazında EMR



Grafik-13: Gebelik sonlanma şeklinin olgu ve kontrol grubunda dağılımı



Grafik-14: Doğum ağırlığının olgu ve kontrol grubunda dağılımı



Grafik-15: Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının alt gruplar bazında dağılımı

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları oldukça yaygındır. Kadınlarda hipotiroidizm yaklaşık 1000 de 3 oranında görülür. Tiroid bozuklukları kadınlarda erkeklerden 10kat fazla görülür. ABD'deki kadın popülasyonunun yaklaşık olarak %1inde aşikar hipotiroidi gelişecektir. Kadınlarda daha fazla görülen bu bozuklukların gebelikte de görülmesi kaçınılmazdır.

Gebelikte tedavi edilmemiş hipotiroidi, gestasyonel hipertansiyon /preeklampsi; gestasyonel diyabet; plasental ablasyo; gebelik kaybı; sezaryen doğum sıklığında artış; postpartum hemoraji (PPH); erken membran rüptürü (EMR), yenidoğanda nörofizyolojik ve kognitif bozukluklar gibi bir çok önemli maternal ve fetal sonuçları bulunmaktadır.

Gebelikte tiroid fizyolojisi ve immunolojisinde birçok değişiklik oluşmaktadır, bunların anlaşılmasındaki gelişmeler, gestasyonel tiroid hastalıklarının tanı ve uygun tedavisinin bu değişikliklere uygun yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Gebelikte son derece önemli olan tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi oldukça tartışmalıdır. Yapılan araştırmalarda farklı sonuçlara varılması bir tarafa bırakılırsa, konuyla ilgili dernek ve cemiyetlerin de farklı önerileri bulunmaktadır. Öyle ki gebelerin ilk prenatal vizitte taranması bile tartışma konusu olup, tüm gebelerin taranması gerektiğini vurgulayanlar olduğu gibi sadece riskli grubun taranmasını önerenler de bulunmaktadır. Ayrıca subklinik hipotiroidinin maternal ve fetal komplikasyonları ve bunların tedaviyle düzeltilip düzeltilemeyeceği tartışılırken, son zamanlarda gebelerde subklinik ve aşikar hipotiroidinin tanı ve tedavisinde gebelere özgü trimester spesifik TSH ve T4 değerlerinin kullanılması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu konuda da farklı görüşler olmakla beraber ATA [American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Birliği)] 2011 yılında yayınladığı klavuzda eğer optimal iyot alan popülasyonda belirlenmiş trimester spesifik referans aralıkları mevcutsa bunun kullanılması gerektiğini Level-B düzeyinde önermiştir ancak TSH için trimester spesifik referans aralığı laboratuvarda mevcut değil ise; 1. trimester; 0,1-2,5mIU/L; ikinci trimester için 0,2-3.0mIU/L; üçüncü trimester için, 0.3-3.0 mIU/L referans aralığı olarak kullanılmasını ancak Level-I kanıt düzeyinde önerebilmiştir; yani bu konudaki kanıtların rutin uygulamanın karşısında ya da yanında olmak için yetersiz olduğu

sonucuna varmıştır. Bu kanıt düzeyinde, etkili kanıtlar eksik, yada düşük kalitede ya da çelişkilidir ayrıca yarar ve zarar arasındaki denge belirlenemeyebilir.

Bu konuda yapılan çalışmaların kısıtlılığı ve yetersizliği tüm çalışmalarda vurgulanmış ve destekleyici çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Tartışmanın tam da bu noktasında ülkemizde belirlenmiş trimester spesifik laboratuvar değerleri olmadığından yola çıkarak birinci trimesterde taradığımız gebelerin TSH <2,5 mIU/L ve TSH>2,5-5,50 mIU/L olmak üzere iki gruba ayırarak, yeni önerilere göre subklinik hipotiroidi olarak kabul etmemiz gereken ancak bugüne kadar ötiroid olarak kabul ettiğimiz TSH>2,5-5,50 mIU/L grubunda, maternal ve fetal komplikasyonların; TSH <2,5 mIU/L olan ve her iki görüşe göre de ötiroid olan gruba kıyasla farklı olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada elde edilen veriler ile, gebe kadınlar için trimester spesifik tiroid fonksiyon referans aralıklarının gelişimine katkıda bulunmak amacındayız.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Tiroid Hormonları

İodid, en önemlileri triiodotironin (T3), ve tiroksin (T4) olan ve “tironinler” olarak adlandırılan hormon sınıfının kritik komponentidir. Bu hormonların sentezi için, diyet kaynaklarından alınan iodid; tiroid foliküler hücrelerine aktif transportla alınır. Sodyum-iodid simporter (NIS) tiroid fonksiyonu için anahtar moleküldür, iodid molekülünün dolaşımdan elektrokimyasal gradiente karşı tirositlere geçişini sağlar. NIS Na-K ATPaz tarafından desteklenen enerjiye ihtiyacı vardır ve iodin uptake'i TSH ya da tirotropinler tarafından indüklenir. Tiroid peroksidaz (TPO) enzimi iyodür molekülünü hücrenin kolloid yüzeyinde oksidler ve MIT (monoiyodotironin) ve DIT (diiodotironin) oluşumu ile sonuçlanan tirozil rezidüleri ile birleştirir. MIT ve DIT moleküllerinin ikincil olarak eşleşmesi ile şekillenen T3 ve T4 TPO tarafından katalizlenir. Membran bağımlı ve hem içeren bir oligomer olan TPO enzimi, düz endoplazmik retikulumda, golgi veziküllerinde, lateral ve apikal veziküllerde ve

foliküler hücrelerin yüzeyinde yer alır. Tiroid bezinde üretilen major bir protein olan tiroglobulin ağırlıkça %0,1-1,1 arasında iyot içerir. İyot molekülünün yaklaşık %33ü MIT ve DIT formunda tiroglobulin içerisinde bulunur geriye kalan kısmı MIT ve DIT formunda ya da serbest formda bulunur. Tiroglobulin iki ay boyunca yeni tiroid hormon oluşumu olmadan ötiroid durumu sürdürme kapasitesinde bir depo sağlar. Otoimmün tiroid bozukluğu olan hastalarda bulunan tiroid antimikrozomal antikorları direkt TPO enzimine karşıdır (anti-TPO) (1,2).

TSH tiroidal iyot metabolizmasını adenilat siklaz aktivasyonu ile düzenler. Bu iyod alımı, tiroglobulin içeren kolloidin parçalanması ve T4,T3,reverseT3 (rT3) tiroid hormonlarının salınımının komponenti olan endositozu kolaylaştırır. T4 ,T3 konsantrasyonunun 40-100 katı olacak şekilde tiroidden salınır. İntrinsik tiroid aktivitesi bulunmayan rT3 konsantrasyonu T3ün %30-50si, T4ün %1i kadardır. Tiroid hormonları salgılandığında %70 kadarı TBG (tiroid bağlayıcı globulin)e bağlanır. T4 dolaşımdaki tirodi havuzunda T3den daha yüksek konsantrasyonda bulunur ve daha yavaş turn-over hızı vardır. T4ün yaklaşık %30u periferde T3e dönüşür. r T3 ,T4ünT3e dönüşüm regulasyonuna katılır. T3 hücre düzeyinde primer fonksiyonel tiroid hormonudur. T3 nükleer reseptörlere T4den 10 kat daha fazla afiniteyle bağlanır. Tiroid hormonlarının hücreler üzerindeki etkileri oksijen tüketimi, ısı üretimi, yağ,protein ve karbonhidrat metabolizmasını içerir. Sistemik olarak tiroid aktivitesi bazal metabolik hızdan sorumludur. Bu yakıt etkinliği ile verimi dengeler. Hipertiroid durumlar aşırı yakıt tüketimi ve marjinal performans ile sonuçlanır.

II.1.1.İyot metabolizması

Tiroid bezinin normal fonksiyonu iyoda bağımlıdır. Dünya Sağlık Örgütü reproduktif yaştaki kadınlarda günlük 150mikrogram, gebelik ve emzirme döneminde günlük 250 mikrogram iyot alımını önermektedir. Evsel tuzlarının yeterli iyotlanması, kilogram başına 15-40mg iyot içeren tuz olarak tanımlanmıştır. (3)

Hastalığı önlemek için optimaliyotalı tavsiye edilengünlük tüketimetrafındagöreceli olarakdar bir aralıktayer alıyor. Şiddetli iyot yetmezliği durumları kretenizm,guatr ve hipotirodizm ile ilişkili iken; iyot yeterliliği otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilidir ve Graves hastalığının remisyon hızını azaltır(4)

II.2.Tiroid Fonksiyonu Değerlendirme

Serbest serum T4 ve T3 düzeyi ölçümü sistemik dolaşımdaki serbest hormonların düşük oluşu nedeniyle karmaşıklaşır, T4ün sadece %0,02 ila %0,03ü ve T3ün %0,2 ila %0,3ü bağlı olmayan durumda dolaşır.(5) Dolaşımdaki T4 ve T3ün yaklaşık %70-75i TBGe bağlı, %10-15i prealbümine bağlı, %10-15i albümine bağlı, ve küçük bir bölümü (<%5)lipoproteine bağlıdır(5,6). Total tiroid ölçümü; değişken düzeyleri olan ve gebelik, oral kontraseptif kullanımı, östrojen terapisi, hepatit, genetik anormallikler gibi birçok durumdan etkilenen TBG düzeyine bağlıdır. Bu nedenle serbest T4 ve T3 düzeylerinin ölçümü için olan testler, total tiroid hormon düzeylerinin ölçümü için olanlardan klinik olarak daha anlamlıdır.

Tahmini serbest serum T4 ve T3 ölçümü için birçok değişik laboratuvar teknikleri vardır. Bu metodlar her zaman invivo olarak proteine bağlı olan parçadan ayrıştırılmış serbest hormon kısmını ölçer. Bu durum tüm testlerde aynı oranın ölçüldüğünü varsayarak küçük bir klinik önem yaratmakta ve testlerin kalibrasyonunda gözönünde bulundurulmaktadır(7). T3 resin uptake (T3 RU)test serumdaki serbest T4 hesaplamakta kullanılan laboratuvar metodlarına bir örnektir. T3 resin uptake radyoaktif işaretli T3ün fraksiyonel bağlanmasını belirler. Radyoaktif işaretli T3 serum örneğine eklendiğinde resin varlığında TBG ile T3 bağlamak için yarışır. Serumdaki TBGnin bağlama kapasitesi işaretli T3ün yapay resine bağlanma miktarı ile ters orantılıdır. Bununla birlikte düşük T3resin uptake; yüksek TBG T3 reseptör alanı varlığını gösterir ve dolaşımda yüksek TBG düzeyi anlamına gelir.

Serbest T4 indeksi (FTI) serum T4 konsantrasyonunun T3 resin uptake yüzdesi ile çarpılması ile elde edilir, serbest T4 seviyesinin indirekt hesaplanmasını verir:

$$\text{T3 RU\% X total T4=serbest T4 index.}$$

Yüksek T3 RU yüzdesi, düşük TBG reseptör alanı varlığını ve yüksek T4 indeksi ve dolayısıyla hipertiroidizmi belirler iken; düşük T3 resin uptake yüzdesi yüksek TBG reseptör alanı bağlanmasının ve dolayısıyla hipotiroidizmin sonucudur. Denge diyaliz(equilibrium dialysis) ve ultrafiltrasyon teknikleri serbest T4ün direkt

belirlenmesinde kullanılabilir. Serbest T4 ve T3 radyoimmunoassay ile belirlenebilir. Tahmini serbest T4ün belirlenmesinde kullanılan en yaygın laboratuvar yöntemleri serum TBGdeki ılımlı varyasyonları doğru olarak belirleyebilirler fakat serum TBGdeki geniş varyasyonlarda, endojen T4 antikorları varlığında ve ortamda konjenital albumin anormallikleri varlığında bu testler hataya yatkındır. (5) Hipertiroidizm ya da hipotiroidizm bozuklukları en çok tiroid bezinin disfonksiyonu ile ilişkilidir ve TSH düzeyleri dolaşımdaki tiroid hormonları eksikliği ya da aşırılığına hassastır ve TSH düzeyleri bu bozuklukların taranmasında kullanılır. Güncel tirotropin ve TSH sandwich immunassayleri oldukça sensitiftir ve düşük normal değerleri patolojik değerlerden ayırma ve iatrojenik subnormal değerleri ve elevasyonları ayırt etme yeteğindedir. TSH ölçümleri tiroid disfonksiyonlarını taramada en iyi yolu sağlamaktadır ve tiroid hormon disfonksiyonlarını vakaların yaklaşık %80inde kesin olarak öngördürür(8). TSH için referans değerler geleneksel olarak sağlıklı bireylerin değerlerinin %95 ortadeğerine dayanmaktadır ve normalin üst limiti hakkında bazı tartışmalar vardır. Normalin üst limitindeki değerler gelecek tiroid hastalığı konusunda tahmin oluşturuabilir (7,9)Pozitif tiroid otoantikorları (TPOAb ya da TgAb) olan kadınlar arasında yapılan longitudinal bir çalışmada TSH bazal değeri 2,5 mIU/L veya altında alındığında hipotiroidizm gelişme prevalansı %12.0(%3.0-%21.0; %95CI), TSH 2,5-4,0 mIU/L alındığında %55,2(%37.1-%73.3), ve TSH 4,0 mIU/L ve üzerinde alındığında %85,7(%74.1-%97.3) olarak bulunmuştur(10).Santral hipotiroidizm vakalarında, azalmış TSH siyalizasyonu; yarıömrünün uzaması ve bioaktivitede azalma ile sonuçlanır(11,12).

II.3.İmmunolojikAnormallikler

Tiroid glandını etkileyen birçok antijen-antikor reaksiyonu belirlenebilir. Tiroglobuline karşı (Tg Ab), TSH reseptörüne karşı (TSHRAb), sodyum iyot simporter (NISAb) ve tiroid hormonuna karşı olan antikorlar otoimmun tiroid hastlıklarında tespit edilmiş ve sorumlu tutulmuştur(13). Tanımlanmış tiroid otoantijenlerinin sayısı tablo-1de listelenmiştir. Tiroglobuline karşı antikor üretimi normal immun sitemin ihlaline bağlıdır(14,15). Değişik otoimmun tiroid hastalıklarındaki tiroid otoantikorları insidansı tablo-2de gösterilmiştir.

Tablo 1- Tiroid Ootoantijenleri

Antijen	Yerleşim	Fonksiyon
Tiroglobulin (Tg)	Tiroid	Tiroid hormon deposu
Tiroid peroksidaz (TPO) (mikrozomal antijen)	Tiroid	TSHdan sinyal iletimi
TSH reseptör (TSHR)	Tiroid, lenfositler, fibroblastlar, adipositler (retroorbitaller dahil),kanserler	TSHdan sinyal iletimi
Na ⁺ /I ⁻ simporter (NIS)	Tiroid, meme, tükürük veya gözyaşı bezleri, gastrik veya kolonik mukoza, timus, pankreas	I ⁻ un Na ⁺ ile birlikte ATP aracılı alımı

TSH , tiroid stimüle edici hormon; ATP, adenosine trifosfat

Tablo -2 Tiroid otoantikorlarının insidansı ve immunopatolojideki rolleri

Antikor	Genel Population	Hipotiroid Otoimmun Tiroiditler	Graves Hastalığı
Antitiroglobulin (TgAb)	%3	%35-60	%12-30
Antimikrozomal tiroid peroksidaz (TPOAb)	%10-15	%80-99	%45-80
Anti-TSH reseptör (TSHRAb)	%1-2	%6-60	%70-100
Anti-Na/I simporet (NISAb)	%0	%25	%20

TSH , tiroid stimüle edici hormon

Antitiroglobulin antikorları kompleman fiksasyonu yapmayan, poliklonal immunglobulin G(IgG) sınıfı antikorlardandır. Antitiroglobulin antikorları hipotiroid otoimmün tiroiditli hastaların %35-60'ında, Graves hastalarının %12-30'unda, genel popülasyonun %3'ünde bulunur(16,17). Antitiroglobulin antikorları akut tiroiditlerle, nontoksik guatr ile ve tiroid kanserleri ile ilişkilidir(13).

Daha önce antimikrozomal antikorlar olarak adlandırılan TPO antikorları direk tiroid peroksidaza karşıdır ve Hashimoto tiroiditlerinde, Graves hastalığında ve postpartum tiroiditlerde saptanır. Bu antikorlar karakteristik olarak sitotoksik ve kompleman fikse eden IgG antikorları olarak üretilirler. Tiroid otoantikorlu hastaların %99'u pozitif Anti-TPO antikorlarına sahip olacak iken sadece %36'sı antitiroglobulin antikorlarına sahip olacak olması, Anti-TPO uyu otoimmün tiroid hastalıkları için daha sensitif yapmaktadır(17). Anti-TPO antikorları hipotiroid otoimmün tiroiditli hastaların %80-99'unda, Graves hastalarının %45-80'inde ve genel popülasyonun %10-15'inde bulunur(16,18). Antitiroid peroksidaz antikorları klinik olarak Graves hastalığının tanısında; kronik otoimmün tiroidit tanısında; subklinik hipotiroidili hastalarda TSH testi ile birlikte, gelecekte hipotiroidi gelişme olasılığını tahmin etmede bir araç olarak ve guatr veya nodülü olan ötiroid hastalarda otoimmün tiroidit tanısına yardımda kullanılır(13).

Otoimmün tiroiditli hastalarda diğer önemli bir antikor grubu TSH reseptörüne bağlanır (TSHR). TSHR G-protein bağlı reseptör ailesindendir. TSHR Ab'ları patojeniktir ve TSH reseptör fonksiyonunu arttırabilir (TSI), ya da bloke edebilir (TBI). TBI'ler in iki çeşiti tespit edilebilir: bunlar TSH bağlanmasını bloke edebilir ve hem pre- hem de post-reseptör süreçleri bloke edebilir. Anti-TSH reseptör antikorları hipotiroid otoimmün tiroiditli hastaların %6-60'ında, Gravesli hastaların %70-100'ünde, ve genel popülasyonun %1-2'sinde rapor edilmiştir(19). TSHR Ab'ları yarışmalı (kompetitif) bağlanma analizleri ile inhibitör bağlanma olarak (TBI) ve fonksiyonel analizlerde: stimülatör (TSI); blokanlar (TBI), TSH etkilerini azaltma kapasitesine sahip olanlar; ve nötral (TNI), TSH bağlanması üzerine veya cAMP seviyesini değişimi üzerine etkisi olmayanlar olarak belirlenirler. TSHR Ab'ları klinik olarak, postpartum tiroiditi Graves hastalığından ayırmada; daha önce ablatif tedavi alan veya Graves hastalığı varlığında mevcut tiyonomid tedavisi alan kadınlarda fetal ve neonatal tirotoksikoz riskini tahmin etmede ve ötiroid Graves oftalmopati tanısında kullanılır(13). NIS'e karşı olan antikorlar birtakım tiroid bozukluklarında yaygındır.

Anti- NISAbler Haşimato tiroiditi olan hastalarının %24ünde ve Gravesli hastaların %22sinde saptanmıştır(20). Anti- NISAbler deneysel olarak kullanılmaktadır(13).

II.3.1.Otoimmun tiroid hastalıkları

Kadınlardaki en yaygın tiroid anormallikleri, multipl tiroid otoantikorlarının kombine etkisi ile prezente olan otoimmun tiroid hastalıklarıdır(21). Antijen-antikor değişkenlikleri bu hastalıkların geniş klinik spektrumu ile sonuçlanır. Bu immunglobulinlerin birkısımının transplasental geçişi fetusta tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. Otoimmun tiroid hastalıklarının varlığı; özellikle Graves hastalığı diğer otoimmun durumlarla ilişkilidir: Haşimato tiroiditi, Adisson hastalığı, ovaryen yetmezlik, romatoid artrit, Sjögren sendromu, diabetes mellitus(tip1), vitiligo, pernisiyöz anemi, myastenia gravis, ve idiopatik trombositopenik purpura.Otoimmun tiroid hastalıklarının gelişmesi ile ilişkili diğer faktörler; düşük doğum ağırlığı, iyot fazlalığı ya da yetmezliği, selenyum yetmezliği, parite, oral kontraseptif ilaç kullanımı, reproduktif yaş dönemi, stres, fetal mikrokimerizm, mevsimsel değişkenlikler, alerji, sigara kullanımı, tiroidin radyasyon zararlanması, ve viral, bakteriyel enfeksiyonlar(22).

II.3.1.1. Hashimato tiroiditi

Hashimato tiroiditi ya da kronik lenfositik tiroidit ilk defa 1912 yılında Dr. Haskin Hashimato tarafından tarif edilmiştir. Hashimato tiroiditi hipertirodizm, hipotirodizm, ötiroid guatr ya da diffüz guatr şeklinde bulgu verebilir. Yüksek seviyelerde antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorları genellikle mevcuttur ve TSHRAb belki bulunabilir(17,23, 24).Tipik olarak glanduler hipertrofi bulunur fakat atrofik formlar ayrıca bulunabilir. Hashimato tiroiditinde otoimmun zararlanmanın üç klasik tipi bulunur: (i)kompleman aracılı sitotoksiste (ii) antikor bağımlı hücre aracılı

sitotoiksisite ve (iii)hipo-, hiperfonksiyon ya da büyüme ile sonuçlanan hormon resptörlerinin blokaj ya da stimülasyonu olur.

Hashimato tiroiditinin histolojik resmi; selüler hiperplazi, foliküler hücrelerin yıkımı, bezin lenfositler, monositler ve plazma hücreleri ile infiltrasyonunu içerir. Bazen komşu lenfadenopati bulunabilir. Bazı epitelyal hücreler genişlemiş ve sitoplazma içinde oksifilik değişiklikler gösterir (bu hastalığa spesifik olmayan Askanazi hücreleri veya Hürthle hücreleri). İntersitisyel hücreler fibrozis ve lenfositik infiltrasyon gösterir.Graves Hastalığı ve Hashimato tiroiditi benzer zedelenme mekanizması ile manifeste olan çok benzer histolojik bulgulara neden olabilir(25).

Hashimato tiroiditinin tanısı ve klinik karakteristikleri

Hashimato tiroiditli hastalar hipotiroidinin tipik semptomlarıyla veya göreceli olarak asemptomatik olarak ortaya çıkabilir. Hastalar sıklıkla guatr ile presente olur. Hastalığın ileri evrelerinde hipotiroidizm guatr olmadan bulunabilir. Hashimato tiroiditi ile ilişkili göze çarpan klinik tablo,tükenmişlik; kilo alma; hiperlipidemi; kuru saç; kuru cilt; soğuk intoleransı; depresyon; menstruel bozukluklar; bradikardi ve/veya hafızada bozulmayı içerir. Haşitoksikoz, Hashimato tiroiditinin hipertiroidik manifestasyonu, hipotiroid durumundan sonra görülebilir, Graves hastalığı ile ilişkili TSH-stimülan antikorlar(TSI)n gelişmesinin sonucu sonucu olduğunu düşündürür(26). Bu varyant Hashimato tiroiditli hastaların %4-8inde görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu hastalar tedavi süresince sıklıkla hipotiroid olmaktadır.

Birçok vakada yükselmiş serum TSH rutin taramada belirlenmiştir. Yükselmiş serum anti-TPO antikorları tanıyı doğrular, ve serbest T4 ve T3 aşık ya da subklinik hipotiroidiyi belirtir. Sedimentasyon hızı tanı konduğu andaki hastalığın gidişatına bağlı olarak yükselebilir. Hipotiroidizmin diğer nedenleri gözden geçirilmelidir.(bknz.Tablo-3)Guatr veya tiroid otoantikorları olan hastalarda, subklinikten aşık hipotiroidiye progresyon için,%3-%20 arasında risk artışı rapor edilmektedir (27). Subklinik hipotiroidizmin tedavisi biraz tartışmalıdır fakat klinik

alışmalar subklinik hipotiroidizmin tedavisinin nörodavranışsal anormallikler, kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma ve lipid profilinde gelişme ile ilişkili olduğunu desteklemektedir(28,29).

Tablo-3 Hipotiroidizmin Potansiyel Nedenleri

Primer
Tiroid glandının konjenital yokluğu
Eksternal tiroid glandının radyasonu
Ailesel bozuklular ve tiroksin sentezi
Hashimoto tiroiditi
Graves hastalığı için İyot-131 ablasyonu
Antitiroid ilaç alımı
İyot yetmezliği
İdiyopatik miksödem (otoimmün)
Tiroid bezinin cerrahi olarak çıkartılması
Sekonder
Hipotalamik tirotropin releasing hormon yetmezliği
Hipofizer ya da hipotalamik tümör ya da hastalığı

Hipotiroidizm ovulasyon bozukluğundan kaynaklanan fertilitede azalma ile ilişkili görünmektedir ve tiroid otoimmün hastalıkları aşkar tiroid disfonksiyonu ile birlikte ya da değil artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir(30).Bir vaka-kontrol metaanalizi ve 1990dan beri uygulanan longitudinal çalışmalar tiroid otoantikörleri ile düşük arasında 2,73 (%95 CI, 2,30-3,40) odds ratio ile olası birilişkiyi ortaya çıkarmaktadır. Bu ilişki artmış otoimmün durumun fetal allograftı etkilemesi ile veya antikoru olmayan kadınlarla kıyaslandığında antikörlü kadınların hafifçe daha yüksek yaş (0,7+- 1 yaş,p<0.001) olması ile açıklanabilir(31).

Ciddi primer hipotiroidizm kadınların %23ündeki menstruel irregülerite ile ilişkilidir ,en yaygın form oligomenore olmaktadır(31). Hipotiroidizmdeki reproduktif disfonksiyon estradiol, serbest testosteron artışı ile sonuçlanan seks hormon bağlayıcı globulinin

bağlanma aktivitesindeki azalmadan ve hiperprolaktinemiden kaynaklanıyor olabilir(31).

II.4.Tedavi

Klinik olarak aşikar hipotiroidizm ya da guatrı olan subklinik hipotiroidili hastalarda tiroksin replasmanı başlatılır. Bez büyüklüğünde gerilemegenellikle görülmez fakat tedavi sıklıkla tiroid bezinin daha fazla büyümesini önler. Subklinik hipotiroidizmi hastalardatekrarlayan ölçümlerde 10mIU/Lden yüksek TSH varlığında, gebe hastalarda, ciddi tütün kullanma alışkanlığı, tiroid yetmezliği işaret ve semptomları olanlarda veya ciddi hiperlipidemili hastalarda tedavi önerilir(32). Yüksek TSH seviyeleri olan tüm gebe hastalar levotiroksin ile tedavi edilmelidirler. Tedavi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaz. Başlangıç *levotrioksin* dozu günlük 12,5 µg dan tam replasman dozuna kadar mümkün olan en küçük dozda olabilir. *Levotiroksinin* ortalama replasman dozu hastalar arası oldukça değişmesine rağmen günlük 1,6 µg/kg (vücut ağırlığı)dır(26). Aliminyum hidroksit (antiasid), kolestiramin, demir, kalsiyum, ve sukralfat absorbyionu engelleyebilir. Rifampin ve sertralin hidroklorid *Levotiroksinin* metabolizmasını arttırabilir.*Levotiroksinin* yarılanma ömrü yaklaşık 7gündür fakat dozaj değişikliğinin etkisini değerlendirmek için 6 hafta tedavi gereklidir.

Kombine tiroksin ve triiyodotiroin tedavisi, yalnızca tiroksin tedavisinden daha etkili değildir ve hipotiroidizmi hastalar yalnızca tiroksin ile tedavi edilmelidirler(33). Tedavi TSH değerinin normalize edilmesini hedeflemelidir ve *levotiroksinin* 0,012mgdan tam replasman dozuna değişen günlük dozu (1.6 µg/kg /gün) hastanın kilosu, yaşı, kardiyak durumu ve hipotiroidizm ciddiyetine ve sürecine bağlı olarak doz ayarlaması gerektirebilir(26).

II.4.1. Test ve tedavi için öneriler

Aşikar ve subklinik hipotiroidi; gebe ve gebe olmayanlara uygun hasta aralığı kullanılarak yüksek TSH ile düşük T4 ve yükselmiş TSH ile normal T4 ile belirlenir.

Profesyonel kuruluşların bir kısmı kadınlarda TSH ile tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için değişik öneriler yayınladılar. Hastalığın gelişiminden tanıya kadar geçen sürenin uzun olması, semptomların non-spesifik yapıda olması, gebelikte tedavi edilmemiş hipotiroidinin potansiyel fetal ve maternal istenmeyen sonuçlarının olması nedeniyle Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) kadınların gebe kalmadan önce ya da ilk prenatal randevusunda taranmasını önermektedir(26,34). AACE ayrıca hipotiroidi varlığı açısından tip 1 diyabetes mellituslu hastalar (3 kat artmış postpartum tiroid disfonksiyonu ve hepsinde %33 prevelans), lityum terapisi alan hastalar (%35 prevelans), infertilite ile prezente olan hastalar (>%12 prevelans), veya depresyon (%10-12 prevelans) varlığı gibi hipotiroidi riski artmış popülasyonun taranmasını önermektedir(26). Kadınlarda TSH taraması 50 yaşında başlanmalıdır çünkü bu popülasyonda hipotiroidizmin prevelansı artmıştır(35). Postpartum tiroidit öyküsü olan kadınların %50'sinde tanıdan itibaren 7 yıl içinde hipotiroidizm gelişecek olduğu için bu kadınlarda tiroid fonksiyonları yıllık olarak taranması önerilmelidir(36). Turner ve Down sendromlu kadınlarda hipotiroidizm prevelansı yüksek olduğu için bu hastalarda yıllık tiroid fonksiyonlarının kontrolü önerilmektedir(37,38).

Gebelik döneminde ve postpartum tiroid disfonksiyonunun yönetimi ile ilgili Endokrin derneğinin klinik pratik klavuzları takip eden bireysel durumlarda hedeflenmiş taramayı önermektedir ki; tiroid bozukluk öyküsü olanlar, tiroid hastalığı ile ilgili aile hikayesi olanlar, guatr, tiroid otoantikörleri, tiroid hastlığının klinik işaretleri ve semptomları olanlar, otoimmün bozukluklar, infertilite, baş ve boyun radyasyonu, ve pretem doğum bu durumlardandır. Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Kongresi (ACOG) TSH testi için bu önerileri kabul ettiler(39). (i) Fetus üzerine potansiyel önemli nörolojik etkileri ve diğer istenmeyen gebelik olayları; (ii) gebelikte TBG'deki fizyolojik yükseklik, ve hCG'nin TSH benzeri aktivitesi ve (iii) hedeflenmiş tarama grubunun aşikar ya da subklinik hipotiroidizmi olup olmadığı gebelik için referans aralıklarına (TSH<2.5, 3.1, ve 3.5 µIU/mL sırasıyla birinci, ikinci, üçüncü trimester) göre belirlenmiş, "hipotiroidizm için hedeflenmiş maternal testler" teşvik edilmesini önerdiler. Hedeflenmiş tarama protokolü belki subklinik hipotiroidizmi vakaların %30'una kaçırılmasını kabul eder. Bu önerilere göre gebelikten önce subklinik ya da aşikar hipotiroidi tanısı konan gebeler T4 dozlarını gebelikten önce TSH değeri 2.5 IU/ml olacak şekilde almalıdır. Zaten replasman alan kadınlarda gestasyonun 4-6.haftasında TSH değerinin 2.5 µIU/mL'den daha az olması için T4

dozajı rutin olarak doz artımını (%30-%50) gerektirecektir. Aşık hipotiroidisi olan gebe kadınlar mümkün olduğu kadar kısa sürede TSH düzeyi sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde 2,5 dan az ve 3µIU/mL olacak şekilde normalize edilmelidir. Tiroid otoantikorları olan ötiroid kadınlar hipotiroidizm geliştirme konusunda risk altındadırlar ve her trimesterde TSH taraması yapılmalıdır. Hipotiroid kadınlar doğumdan sonra gebelik süresince kullandığı T4 dozajında azaltmaya ihtiyaç duyarlar. Subklinik hipotiroidizm anne ve fetus için istenmeyen sonuçlar ile ilişkili olduğu için bu grupta T4 replasmanı önerilmektedir.

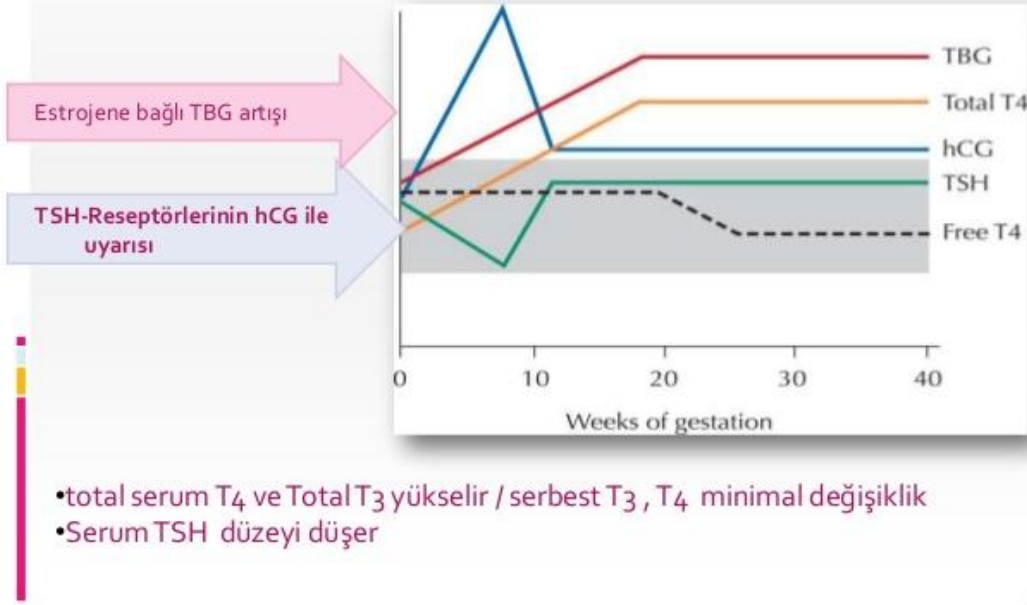
II.5. Gebelik ve Tiroid

II.5.1. Gebelikte tiroid fonksiyonları

Kinisyenler gebelik sürecinde tiroid fizyolojisindeki değişikliklerin farkında olmalıdırlar. Gebelik tiroid fizyolojisinde geridönüşümlü değişiklikler ile ilişkilidir ve tiroid anormalliklerinin tanısından önce belirtilmelidir.(40). (Şekil-1) Hipotiroidizm öyküsü olan kadınlar gebelik sürecinde sıklıkla artmış tiroksin replasmanı gerektirir, ve hastalara ilk prenatal vizitte ve bundan sonra her trimester süresince tiroid fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Kanıtlar desteklemektedir ki optimal fetal ve infant nörogelişimsel sonuçlar için sıklıkla gebeliğin artmış ihtiyaçlarını karşılayan dikkatli tiroksin replasman titrasyonu gerektirmektedir(41,42). Postpartum kadınlar gebelik öncesi levotiroksin dozlarına dönmelidirler ve postpartum 6-8 hafta sonra TSH

değerleri kontrol edilmelidir(25).

Gebelikte fizyolojik değişimler



5

Şekil-1:TBG, total T₄, hCG, TSH, ve serbest T₄ deki gebelik ile ilişkili değişiklikler

II.5.2.Gebelikte tiroid fizyolojisindeki değişiklikler

Gebeliğe bağlı fizyolojik değişimler, maternal ve fetal gereksinimleri karşılamak için tiroid bezinin tiroid hormonu üretimini %40-%100 arttırmasına neden olur. Gebelik boyunca tiroid bezi glandüler hiperplazi ve artmış vaskülariteye bağlı olarak anatomik açıdan ortalama bir genişlemeye uğrar. Total hacim serum tirotropin düzeyi ile ters orantılıdır. Bu genişleme patolojik değildir, normal gebelik tipik olarak tiromegaliye yol açmaz(43).

İlk trimesterden itibaren esas taşıyıcı protein tiroksin bağlayıcı globulindir(43). Gebelik artan östrojenin etkisiyle tiroid bağlayıcı globulin düzeylerini (ve transtiretin) sentezlerini arttırıp, klerenslerini azaltarak arttırmaktadır. Bu artış 2. Gestasyonel haftada mevcuttur ve 20. gestasyonel haftada pik yapmaktadır. Bu yükselme plato seviyesine ulaşana kadar T₄ (%1-3) ve T₃ üretiminde ufak artışlara ihtiyaç

duymaktadır. Bu yolla T3 ve T4 artmaktadır(44).TBG düzeyler 20. hafta pikinden sonra gebeliğin geri kalan kısmında normal bazal değerin yaklaşık iki katı kadar bir düzeyde sabitlenir(43).

Total serum tiroksin(T4) düzeyleri 6-9. Haftalar arasından başlayarak hızla yükselir ve 18. Haftada plato değerine ulaşır. Serbest T4 değerleri ise hCG düzeyleri ile birlikte arar, pik yapar sonra normal düzeyine döner

Total triiodotironin (T3) düzeylerindeki artış 18. Haftaya kadar belirgindir, sonra plato yapar.

Tirotropin-releasing hormon (TRH) düzeyleri normal gebelik boyunca artmaz ancak bu nörotransmitter plasentayı geçer ve fetal hipofiz bezini uyarıp tirotropin salgılanmasını sağlar.

TSH ve hCG alfa ve beta subünitlerinden oluşan birer glikoprotein yapıda moleküldür ve bu iki hormonun alfa subünitleri ortak olup beta subünitlerinin aminoasit sekansları farklılık gösterir. Bu yapısal benzerliğin bir sonucu olarak hCG intrensek tirotropik aktiviteye sahiptir ve bu nedenle yüksek serum düzeyleri tiroidi uyarıcı etki gösterir ve gebelerin %80inde tirotropin düzeyleri azalır ancak gebe olmayan kadınlardaki normal sınırlarda kalmaya devam eder. Gebelikte TSH ın bu normal supresyonu yanlılıkla subklinik hipertiroidi tanısına götürebilir(43). hCG oligosakkaritleri içindeki değişiklikler hCG'nin tiroid fonksiyonlarını uyarma yeteneğini oluşturmada büyük önem taşımaktadır. Örneğin hCGnin asidik izoformları, tiroid aktivitesini uyarırken , bazı daha temel formları ise, iyod tutulumunu uyarmaktadır. Sonuç olarak LH/hCG reseptörü tiroid hücrelerinde eksprese olur ve hCG bu reseptör aracılığı ile tiroid aktivitesini uyarır(45).

Önceden tiroid mikrozomal otoantikörleri olarak da adlandırılan tiroid peroksidaz antikörleri tüm gebelerin %5-15inde belirlenmektedir. Bu antikörler postpartum tiroid disfonksiyonu ve ömür boyu kalıcı tiroid hastalığı yönünden risk teşkil ederler(46).

Belirgin hipotiroidi gebeliklerin %0,2-0,3ünde görülür. Halsizlik, kabızlık, soğuk intoleransı, kas krampları ve kilo alımını içeren sinsi nonspesifik klinik bulgularla karakterizedir. Ödem, kuru cilt, saç kaybı, ve derin tendon reflekslerinde (DTR) uzamış gevşeme fazı diğer bulgularıdır.

Otoantikorlara bağlı, -özellikle anti-TPO- glandüler yıkım ile karakterize Hashimoto tiroiditi, gebelikte hipotiroidinin en sık nedenidir. Gebelikte hipotiroidinin tanısı özellikle zordur, çünkü birçok bulgu ve semptom gebeliğin kendisinde de sık görülür.

Maternal TSH-reseptör bloke edici antikorlar plasentayı geçerek fetal tiroid disfonksiyonuna neden olabilir. Antikorların en yaygın olanları anti-tiroidperoksidaz ve anti-tiroglobulin antikorlarıdır ancak plasentayı geçmelerine rağmen fetal tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri çok azdır veya yoktur. Hashimoto tiroiditinde fetal hipotiroidi prevelansı yalnızca 180.000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir(46).

Gebelikte subklinik hipotiroidi; %1,7-2,3 oranında saptanmıştır. Belirgin tiroid yetmezliğine ilerleme oranı TSH düzeyi, yaşı, diyabet gibi diğer hastalıklar, ve antitiroid antikorlarının varlığından etkilenir. Sağlıklı subklinik hipotiroidili kadınlarda gebelikleri süresince belirgin hipotiroidi gelişme olasılığı görünmemektedir.

Gebelikte subklinik hipotiroidi kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olabilir. Preterm doğum, ablasyo plasenta, yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi bunlardan bazılarıdır(46).

İzole maternal hipotiroidemi; serum serbest T4 düzeyleri düşük fakat serum TSH düzeyleri normal olan gebelerde düşünülür. izole maternal hipotiroideminin gebelikte ciddi istenmeyen etkilere neden olmadığı ve biyokimyasal olarak kolayca saptanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle izole tiroksinemi için rutin tarama önerilmemektedir.

Konsepsiyon sonrası fetal nörolojik gelişimin başlaması için yeterli iyot alımı gereklidir ve anormallikler yetersizliğin derecesine bağlıdır. Şiddetli eksiklik sık ve ciddi hasarlar endemik kretenizmle ilgilidir. Orta derecede eksikliğin entelektüel ve psikomotor fonksiyonlar üzerinde değişken ve orta derecede etkileri vardır.

Tıp enstitüsü (2001) gebelerde 220 mikrogram (μ g) ve emziren kadınlarda 290 mikrogram günlük iyot alımını önermektedir. Gebelik öncesi iyot desteği ağır eksikliğe bağlı nörolojik morbiditeyi engellemekte ve gebelikten sonra verilse bile bunu sağlamaktadır. İyot desteği ayrıca fetal guatrı engellemektedir. Amerikan tiroid birliği gebe ve emziren kadınlar için prenatal vitaminlere 150 μ g iyot eklenmesini

önermektedir. Aşırı iyot alımı $>300\text{mg/gün}$ olarak tanımlanır-subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroidite yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda erken ve agresif tiroksin replasman tedavisi kritik öneme sahiptir. Uzun dönem kognitif sonuçlar konjenital hipotiroidinin şiddeti, tedavinin zamanlanmasından çok daha önemli bir faktördür(46).

II.5.3. Fetal tiroid fizyolojisi

Embryonik tiroid bezi, bukkal kavite endoderminden köken alır. Bez büyür ve embriyonik gelişimin 7. haftasında alt boyuna göç eder. Tiroid hormon sentezi 10-12. haftalarda başlar ama 14-16. haftalardan sonra esas salınımı başlar. Bu haftalardan önce tüm tiroid hormonları anneden gelir(47). Fetusta hipofiz-tiroid sistemi ilk trimesterin sonunda fonksiyoneldir. Tiroid bezi 10-12. haftalar arasında hormon sentezine başlayacak kapasitedir ve TSH, tiroksin, ve TBG fetal serumda 11. haftada saptanabilir. Plasenta aktif olarak 12. haftadan itibaren tüm gebelik boyunca fetal kısımdaki iyodu tutar. Fetal tiroid maternal tiroide göre daha fazla miktarda iyot tutabilmektedir. Bu nedenle bu haftadan sonra anneye fazla iyot vermek tehlikelidir. Serbest T4, serbest T3 ve TBG'inin normal fetal düzeyleri gebelik süresince sabit bir biçimde artar. 36. haftada erişkin düzeylerle karşılaştırıldığında, TSH'un fetal serum konsantrasyonları erişkindeki düzeyden fazladır, toplam ve serbest T3 düzeyleri erişkindekinden düşük iken, T4 konsantrasyonları aynı düzeydedir(48).

Fetal hipofiz bezi 20. Haftadan sonra TRH'a cevap verebilir, ancak ikinci trimester sonlarına kadar T3 ve T4'ün negatif feedback etkisine nispeten duyarsızdır.

Plasenta iyotlu maddeler, TRH, tiyonamidler, ve TSH reseptör immunglobulinlerini serbestçe geçirir ama TSH'ı geçirmez. T3 ve T4'ün önemli transferi gerçekleşir(47).

Plasenta anneden tiroid hormonlarının fetusa geçişini, maternal T4 ve T3'ü hızla deiyodine ederek, göreceli olarak daha inaktif bir form olan rT3'e çevirerek önler. Ayrıca birçok anti-tiroid antikoru yüksek konsantrasyonlarda plasentayı geçer. Bunlar LATs, LATs-P (LATs koruyucu) ve TSI'lerdir(48).

Tiroid hormonları optimum büyüme, santral sinir sistemi, akciğer, bağırsak, karaciğer gelişimi ve karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir

Tiroid hormonu için nöral ihtiyaçlar gebelik boyunca değişir. Annenin tiroid bezi, gebeliğin ilk yarısında fetusun primer tiroid hormon kaynağı olduğu için annenin tiroid hastalığı ile ilgili nörogelişimsel anomaliler, defektif fetal bez gelişiminden kaynaklanan ve gebeliğin sonrasında, neonatal periyotta gelişimi (örn., korteks, hipokampus ve serebellum) etkileyenlere göre farklı nöral yapılara (örn., beyin sapı) hasarı yansıtır. Böylece spesifik defisit tipleri tiroid hormon yetersizliğinin zamanını ve süresini yansıtır; visual-spatial defisite yol açan prenatal hipotiroidi, motor zayıflığa sebep olan perinatal hipotiroidi ve hafıza ve dil defisitlerine yol açan geç infant dönemindeki hipotiroidi gibi(47).

Maternal hipotiroidinin fetus üzerinde zararlı ve uzun dönem etkilerine dair bilgiler arttıkça, birçok otor gebeleri mümkün olan en kısa sürede taramayı savunmuştur. Bununla birlikte serbest T4ya da TSH'nin kullanılacağı, neyin sınır değeri olarak kabul edileceği, taraması pozitif olan kadınlarda ne tip bir tedavinin uygulanacağı belli değildir(47).

Tiroid hormon tedavisi kretinizmi önleyebilmesi nedeniyle tüm yenidoğanlar TSH'nin yüksek serum düzeyleri için test edilmelidir(48).

Gebelik süresince östrojen TBG üretimini ve siyalizasyonu artırır dolayısıyla TBG klerensi azalır, ve serum TBG konsantrasyonu iki kat artış gösterir(49).

II.6. Gebelikte Hipotiroidi Komplikasyonları

Gebelikte tedavi edilmemiş hipotiroidi gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi, gestasyonel diyabet, plasental abruption, gebelik kaybı, sezaryen doğum sıklığında artış, postpartum hemoraji, PPRM-PROM, yenidoğanda nörofizyolojik ve kognitif bozukluklar gibi bir çok önemli maternal ve fetal sonuçları bulunmaktadır.

Aşık hipotiroidi fertilité hızını azalttığı ve birinci trimester düşük insidansını arttırdığı için gebelikte çok yaygın değildir; taranan gebelerin %0,3-0,5 oranında görülür(50). Subklinik hipotiroidizm, aşık hipotiroididen çok daha fazladır ve iyot yetersizliği olmayan alanlarda %2-2,5 oranında görülür(51,52).

Gebelik komplikasyonları subklinik hipotiroidili kadınlarda aşikar hipotiroidilere göre daha hafiftir. Bazı çalışmalar subklinik hipotiroidili kadınlarda preterm doğum ve gebelik kaybı riskinin arttığını göstermektedir fakat çocuklarında nöropsikolojik bozulmanın olup olmadığı kesin değildir. Ayrıca izole maternal hipotiroksineminin perinatal ve neonatal sonuçları net değildir.

Ötiroid fakat serum anti-TPO konsantrasyonları yüksek olan kadınlarda; fetal kayıp, perinatal mortalite, ve LGA infant riski artmıştır (31,53). Yine in vitro fertilizasyon (IVF) yapılan anti-TPO pozitif-ötiroid kadınlarda düşük hızı daha fazladır(54).

Hipotiroidizm yeni tanı almış ya da yeterli tedavi edilmemiş ise birinci trimester spontan abortus sıklığında artış ile ilişkilidir(50). Devam eden gebeliklerde ise hipotiroidizm birçok ciddi komplikasyonun gelişme riski ile ilişkilidir (47, 55-57).

- Düşük
- Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon
- Plasental ablasyon
- Güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi
- Preterm doğum (32 hafta öncesi de dahil)
- Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacında artış
- Düşük doğum ağırlığı (preeklampsiye bağlı preterm doğumla ilişkili ya da değil)
- Makrozomi
- Omuz distosisi
- Sezaryen doğum sıklığında artış
- Perinatal morbidite ve mortalite
- Neonatal ölüm
- Nöropsikolojik ve kognitif bozukluklar
- Postpartum hemoraji

II.6.1. Gebelikte hipertansiyon

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5 ile 10unu komplike eder ve maternal morbidite ve mortalite oranlarına fazlasıyla katkıda bulunarak kanama ve infeksiyon ile birlikte ölüm triadını oluşturur. Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) 2000 yılında yayımladığı raporda gebelikte hipertansiyonu 4 tip olarak sınıflamıştır;

- Gestasyonel hipertansiyon
- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- Kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze preeklampsi
- Kronik hipertansiyon

II.6.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

İlk defa gebeliğin 20. haftasından sonra tespit edilen proteinüri yokluğunda sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olmak üzere hipertansiyon varlığıdır ve postpartum 12.haftadan önce normale döner. Bu nedenle kesin tanı yalnızca postpartum konabilir. Bu gebelerin yaklaşık yarısında proteinüri ve trombositopeni gibi bulgular veya baş ağrısı ya da epigastrik ağrı gibi belirtileri içeren preeklampsi sendromu gelişir.(58).

II.6.1.2. Preeklampsi ve eklampsi

Preeklampsi , uterus damarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu, maternal, paternel (plasental) ve fetal immunolojik toleransın uyumsuz olması, normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu, genetik ve epigenetik faktörler nedeniyle gelişen endotel disfonksiyonu, mikroangiopati ile seyreden multifaktöriyel ve poligenik bir multisistem hastalığıdır(58).

Preeklampsi; klinik olarak daha önceden normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHgveya diastolik kan

basıncı ≥ 90 mmHg ve ≥ 300 mg proteinüri / 24 saatlik idrarda ya da dipstik yöntemi ile 1+ ya da daha fazla protein olması ile tanı konur.

Eklampsi; preeklampitik bir gebede başka bir nedenle açıklanamayan konvülzyonların başlamasıdır(59).

Kan basıncı yüksekliği süreklilik arz etmelidir. En az altı saat en fazla 7 gün arayla yapılan iki ölçümde belirlenmelidir. Diastolik kan basıncı hasta oturur pozisyonda iken 5. koratkoff sesine göre belirlenmelidir.

Preeklampsi daha çok genç ve nullipar gebeleri etkiler ve nullipar popülasyonda preeklampsi insidansı %3-10 arasında bulunmuştur. Multiparlarda preeklampsi insidansı değişken olmakla beraber nulliparlardan daha azdır. Hipertansif multiparlarda ölü doğum riski çok fazladır. Obezite, çoğul gebelik, anne yaşının >35 olması preeklampsi için risk faktörleridir(58).

Eklampsi gelişmiş ülkelerde ortalama 2000 doğumda 1 görülür(58). Preeklampsi hafif ve ağır preeklampsi olarak sınıflandırılmış ve buna göre tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. Aşağıdaki kriterlerden bir tanesinin varlığı hafif preeklampsiyi ağır preeklampsi yapar(59,60):

- Santral sinir sistemi disfonksiyon semptomları:
 - Fotopsi skotom, kortikal körlük , retinal vazospazm
 - Ciddi baş ağrısı
 - mental durum değişiklikleri
- Kc. Kapsül distansiyon bulguları:
 - Sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı
 - Bulantı kusma
- Ciddi tansiyon yükselmesi:
 - Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik ≥ 110 mmHg en az altı saat arayla iki ölçümde
- Trombositopeni ($100.000/\text{mikrolitre}$)
- Proteinüri ($\geq 5\text{g}/24\text{ sa.}$)
- Oligüri ($500\text{ml}/24\text{sa.}$)
- Fetal gelişim kısıtlılığı
- Pulmoner ödem, siyanoz

II.6.1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperimpoze preeklampsi)

Tüm kronik hipertansif hastalıklar, nedenine bakılmaksızın preeklampsi ve eklampsi gelişimi için uygun bir zemin oluştururlar(58). Hipertansif bir gebede 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan $\geq 300\text{mg}/24$ saat proteinüri olması ya da 20. gebelik haftasından önce proteinürisi ve hipertansiyonu olan gebelerde ,proteinüri ve kan basıncındaki ani artış veya trombosit sayısının $<100.000/\text{mikrolitre}$ olması süperimpoze preeklampsi olarak tanımlanır(59).

Saf preeklampside tanımlanan ağır olma kriterleri süperimpoze preeklampsi için de kullanılır. Süperimpoze preeklampsi genellikle saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde gelişebilir ve daha ağır olma eğilimindedir. Sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir(58).

II.6.1.4. Kronik hipertansiyon

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlanamayan 20. gebelik haftasından önce başlayan sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHgveya diastolik kan basıncı $\geq 90\text{mmHg}$ olması ya da ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanı konan ve postpartum 12. Haftadan sonra devam eden hipertansiyondur(59).

Preeklampsinin her zaman anne için yararlı olan kesin tedavisi doğumdur. Doğum olmadan geçen gebelik süresi ne kadar uzunsa anne nöbet ,ablasyo, trombositopeni, serebral hemoraji, pulmoner ödem, k.c hemorajisi ve akut böbrek zedelenmesi-yetmezliği gibi komplikasyonların artmış riski altındadır. Preeklampsi tamamen geridönüşümlü bir hastalık prosesi olduğu için doğumla birlikte bu komplikasyonlar yatıştır.

Buna rağmen eğer fetus preterm ise doğum fetus için yararlı olmayabilir. Fetus preeklamptik çevrede IUGR ve ölüdoğum-düşük riski altında olmasına rağmen seçilmiş vakalarda konzervatif yönetim fetal maturiteyi sağlamak için denenebilir.

II.6.2.Gestasyonel diabet

Gebelik hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile seyreden bir durumdur. Gebelik sırasında plasentadan salgılanan büyüme hormonu, plasental laktojen, kortikotropin releasing hormon, progesteron gibi diabetojenik hormonlar, gebelik sırasında artan maternal adipoz doku depoları, azalmış egzersiz ve artmış kalori alımı insülin rezistansına neden olur. Gebelik sırasında oluşan bu diabetojenik dengeyi sağlayacak kadar yeterli insülin salgılamada pankreatik fonksiyonu yetersiz kalanlarda gestasyonel diabet gelişir.

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) gestasyonel diabeti; gebelik sırasında yeni başlayan ya da ilk defa gebelik sırasında tanı konan bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlar(61).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA); gestasyonel diyabet tanımının yalnızca önceden tanı konmuş aşikar diyabet olmayanlara kullanılması gerektiğini önermişlerdir(62).

Aşikar diyabet; ilk vizitte aşağıdaki kriterlerden birinin saptanması ile konur

- Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL [7.0 mmol/L], veya
- HbA1c ≥ 6.5 veya
- Rasgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL [11.1 mmol/L] (daha sonra yükselmiş açlık plazma glukozu veya HbA1c ile doğrulanmış)

Bu eşik değerler retinopati , koroner arter hastalığı gibi vasküler komplikasyonların gelişimi ile koreledir.

ADA gestasyonel diyabet tanısının aşağıdaki kriterlerden her birini karşılayan kadınlarda koyulmasını önerir(63).

- Herhangi bir gestasyon haftasında açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL [5.1 mmol/L], fakat < 126 mg/dL [7.0 mmol/L]
- 24-28. gestasyon haftasında: 75 gram iki saat oral glukoz tolerans test (GTT)de en az bir anormal sonuç: açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL [5.1

mmol/L], fakat <126 mg/dL [7.0 mmol/L] veya 1. Saat $\geq$ 180 mg/dL (10.0 mmol/L) veya 2. saat $\geq$ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Gestasyonel diyabet taramasında iki yaklaşım kullanılmaktadır.

- **İki basamaklı yaklaşım:** 50 gr glukoz yükleme testini takiben 1. Saatte bakılan venöz kan şekeri 140 mg/dL (7.8 mmol/L) veya 130 mg/dL (7.2 mmol/L) olanlarda, test pozitif kabul edilir ve 100 gr glukoz ile 3 saatlik glukoz tolerans testi uygulanır. Tanı için iki yüksek değer gerekmektedir. Bu yaklaşım ACOG tarafından önerilmektedir(64).
- **Tek basamaklı yaklaşım:** bu yaklaşım IADPSG tarafından önerildi ve ADA tarafından ve ACOG dışında bazı ülkelerdeki medikal organizasyonlar tarafından kabul edildi. Bu yaklaşımda tarama testi yapılmadan 75 gr glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testi yapılır ve tanı için yalnızca bir artmış değer yeterlidir

Tablo-4 Gestasyonel diabet tanısında yaklaşım kriterleri (65)

		Açlık mg/dL	1.Saat mg/dL	2.Saat mg/dL	3.Saat mg/dL
İki basamaklı (100gr yükleme)	Carpenter and Coustan	95 (5.3mmol/L)	180 (10.0mmol/L)	155 (8.6mmol/L)	140 (7.8mmol/L)
	NDDG	105 (5.8mmol/L)	190 (10.6mmol/L)	165 (9.2mmol/L)	145 (8.0mmol/L)
	CDA	95 (5.3mmol/L)	191 (10.6mmol/L)	160 (8.9mmol/L)	
Tek basamak (75 gr yükleme)	WHO	126 (7.0mmol/L)	140 (7.8mmol/L)		
	IADPSG	92 (5.1mmol/L)	180 (10mmol/L)	153 (8.5mmol/L)	

* NDDG = National Diabetes Data Group; CDA = Canadian Diabetes Association; WHO = World Health Organization; IADPSG = International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

Tarama pratiklerindeki farklılık , populasyon karakteristikleri ,kullanılan tanısal kriterler, test metodlarındaki değişkenlikler nedeniyle gebelikte diyabetin prevalansı oldukça değişkendir.Eğer IADPSG tanısal kriterleri kullanılırsa kadınların %18i gebeliği süresince diabet tanısı alabilir(66).

Gebelikte diyabet, preeklampsi, hidramnion, fetal makrozomi, fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali), doğum travması, operatif doğum, perinatal mortalite, açıklanamayan fetal ölüm, fetal hipertrofik kardiyomiyopati, neonatal respiratuar ve metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi polisitem vb.) gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Aşkar diyabeti olan gebelerde hiperglisemi organogenez döneminde de mevcut olabileceğinden bu gebeler düşük ve fetal anomali riski de taşımaktadırlar. Aşkar diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından diyabetik retinopatinin seyri gebelikte kötüleşir(67).

II.6.3. Makrozomi

Fetal makrozomi doğum ağırlığının 90. persentilin ya da 4000gr.ın üzerinde olmasıdır. Makrozomi tanımı birçok yazar tarafından farklı tanımlanmıştır. ACOG makrozomi tanısı için 4500 gr.ın eşik değer olarak kullanılmasını destekler çünkü 4000gr.ın üzerinde bazı morbidite riskleri artmış olsa da 4500gr.ın üzerinde bu riskler keskin bir şekilde artar(68).

Makrozomi, diabetik anne bebeklerinde nondiyabetik anne bebeklerinden daha sık görülür. Diabetik anne bebeklerinde görülen makrozomi aynı zamanda disproporsiyonudur ; göğüs-baş ve omuz-baş oranları , vücut yağı ve üst ekstremitelerde deri kalınlığı daha yüksektir(69).

Makrozomik bebeklerde operatif doğum, omuz distosisi, brakial pleksus felci sıklığı artmıştır ve ayrıca diabetik anne bebeklerinde görülen neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonların sıklığı makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinden daha sıktır(70).

II.6.4. Omuz distosisi

Omuz distosisi; vajinal doğum sırasında fetal omuzun doğurtulması için fazladan manevraya ihtiyaç duyulmasıdır. Ancak tanımlamalar subjektif olmakla beraber

objektif kriter olarak baş vücut doğum süresinin 60 saniyeyi aşmasını omuz distosi tanımında kullanılabileceğini önermişlerdir(71).

Omuz distosisi tüm doğumların %0,2 ile 3ünde gelişir ve obstetrik acil bir durumdur(72,73).

Obezite, multiparite, diyabet, gibi doğum ağırlığını artışa yol açan durumlar , önceki doğumda omuz distosisi öyküsü risk faktörleri olarak tanımlansa da omuz distosisi olgularının çoğu ön görülemez ve önlenemez(71).

Omuz distosisi maternal ve fetal komplikasyonlar ile birlikte olabilir. Komplikasyonlar;

- Uterin atoni
- Vajinal, servikal yırtık
- Postpartum kanama
- Brakiyal pleksus yaralanması
- Klavikula ve/veya humerus kırığı
- Kalıcı brakiyal pleksus felci
- Fetal hipoksik iskemik ensefalopati
- Fetal ölüm

II.6.5. Gebelik kaybı (Abortus)

Dünya Sağlık Örgütü abortusu 20. Gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması ya da 500 gr.dan küçük bir fetusun doğumu olarak tanımlamaktadır. Spontan gebelik kayıplarının %80inden fazlası ilk 12 hafta içinde meydana gelir en az yarısı kromozom anomalilerinden kaynaklanır. Spontan gebelik kaybı %31 olarak belirtildiğinde parite ve maternal/paternal yaş bu insidansı etkiler. Abortus insidansı 20 yaşın altındaki kadınlarda %12 iken, 40 yaşın üstündeki kadınlarda %26dır(74).

Spontan abortus erken gebeliklerin en yaygın komplikasyonudur(75). Gebelik haftasının artması ile sıklığı azalır. Klinik olarak tanı konmuş 20 haftanın altındaki gebeliklerin %8-20si spontan abortus ile sonuçlanır; bunların %80i ilk 12 hafta içinde

gerçekleşir. Klinik olarak tanınmamış ya da subklinik gebeliklerde kayıp oranı daha yüksektir, tüm gebeliklerin %13-26sında görülmektedir(76-78).

Risk faktörleri;

- Maternal yaş
- Geçirilmiş spontan abortus
- Gravidite
- Ovulasyon ile implantasyon arasındaki sürenin uzaması
- Sigara, alkol, kokain
- Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAI)
- Kafein
- Folat seviyesi düşüklüğü
- Aşırı anne kilosu
- Ateş ($>37.8^{\circ}\text{C} = 100^{\circ}\text{F}$)

Etiolojik faktörler;

- Fetal faktörler; kromozom anomalileri, konjenital anomaliler
- Travma
- Uterusun yapısal patolojleri
- Maternal hastalıklar; infeksiyonlar, endokrinopatiler (tiroid disfonksiyonu, polikistik over sendromu (PKOS), Cushing sendromu,)

Ciddi iyot yetmezliği gebelik kaybı ile ilişkili olabilir. Tiroid otoantikörleri artmış spontan gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir(74).

II.6.6. Hiperemesis gravidarum

Gebelikte ılımlı bulantı ve/veya kusma erken gebeliğin fizyolojisinden olarak kabul edilebilir. Genellikle gecikmiş birinci ve ikinci menstruel periyot arasında başlar ve 14-16 haftaya kadar devam eder. Şiddeti sabahları artma eğiliminde olsa da gün boyu devam eder(93).

Hiperemesis gravidarum, kilo kaybı, dehidratasyon, hidroklorik asit kaybına bağlı alkaloz ve hipokalemiye neden olan şiddetli kusma olarak tanımlanır. Açlığa bağlı asidoz gelişir. Bazı gebelerde karaciğer disfonksiyonu gelişir(94).

Kusmayla birlikte ya da tek başına çeşitli derecelerde bulantı tüm gebeliklerin %50-90'ında görülür(79,80). Ciddi semptomları olan hiperemesis durumunun insidansı çok iyi dökümanite edilememiş fakat %0,3-2 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir(81,82).

Semptomlar ortalama 5-6. gestasyonel haftada başlar, 9. Hafta civarında pik yapar ve genellikle 16-20. hafta civarında hafifler; gebeliklerin %15-20'sinde 3. trimestere kadar ve %5'inde doğuma kadar devam eder; kadınların %60'ında bulantılar başlamasından itibaren 6 hafta içinde yatışır(83,84).

Hiperemesis gebelikle ilişkili hormonların serum düzeylerindeki yükseklik veya hızlı artışla ilişkilidir. Gerçek uyaran net olarak bilinmese de varsayılan uyaranlar hCG, östrojenler, progesteron, leptin, plasental büyüme hormonu, prolaktin, tiroksin ve adrenokortikal hormonlardır(85)

Risk faktörleri;

- Gebelikten önce östrojen ilişkili (tedavi, migren..vs) bulantı-kusma öyküsü olanlar
- Tad alma duyusu iyi gelişmiş olanlarda (anosmik olanlara göre)
- Çoğul gebelik
- Mol gebelik
- Gastroözefageal reflü
- Genetik yatkınlık
- Kız fetus

Hiperemesis gravidarumlu kadınların yaklaşık %30-73'ü erken gebelikte anormal tiroid fonksiyon testleri vardır. İlimli hipertiroidi TSH benzeri aktivitesi olan hCG nin yüksek serum konsantrasyonuna bağlıdır(86).

II.6.7. Postpartum hemoraji

Postpartum hemoraji (PPH) tahmini kan kaybının vajinal doğum sonrası 500ml ve üstü; sezaryen doğum sonrası 1000ml ve daha fazla kan kaybı olmasıdır. Diğer bir tanım postpartum hemoglobin konsantrasyonunda antepartum düzeylere göre %10 düşme olmasıdır.

PPH primer ve sekonder olarak da sınıflandırılır. Primer PPH; erken PPH olarak da tanımlanan, doğumdan sonra ilk 24 saat içinde gerçekleşen kanamalardır. Sekonder PPH; doğum sonrası 24 saat ile 12 haftaya kadar gerçekleşen kanamalardır ve geç PPH de denir.

Etioloji ve risk faktörleri(87);

- Atoni
- Travma (perineal, vajinal, servikal, uterin lacerasyonlar, insizyonlar, uterin rüptür..vs)
- Koagulasyon defektleri
- Plasenta retansiyonu
- Doğumun ikinci evresinde başarısızlık
- Plasenta yapışma anomalileri(accreta, increta..vs)
- LGA (gestasyonel yaşa göre iri bebek)
- Hipertansif bozukluklar
- Oksitosin ile doğum indüksiyonu

PPH bazı yıkıcı sekelleri de içeren maternal morbiditenin major nedenidir.

Komplikasyonlar;

- Ölüm
- Hipovolemik şok ve organ yetmezlikleri:renal yetmezlik, stroke, miyokardial infarkt, postpartum hipopitütarizm (Sheehan sendromu)
- Sıvı yüklenmesi (pulmoner ödem, dilüsyonel koagulopati)
- Abdominal kompartman sendromu
- Anemi
- Transfüzyon ile ilişkili komplikasyonlar
- Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)
- Anestezi ile ilişkili komplikasyonlar
- Sepsis, pnomoni, yara yeri enfeksiyonu

- Venöz trombozis veya embolizm
- Planlanmamış sterilizasyon (histerektomi)
- Asherman sendromu

II.6.8.Erken membran rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR) fetal membranların regüler uterin kontraksiyonların başlamasından önce rüptüre olmasıdır. EMR(PROM) gerçekleştiği haftaya göre de 37 haftanın altında ise preterm EMR (PPROM), 37 hafta ve üzerinde ise term EMR olarak adlandırılır. Midtrimester EMR 16-26. Gestasyonel hafta arasında gerçekleşen preterm EMRler için kullanılır fakat bu tanım araştırmacılar arasında değişebilmektedir(88Term EMR yaklaşık olarak %8, preterm EMR %3(89). (midtrimester <%1 gebelikte görülür.

Risk faktörleri(90)

- Preterm doğum öyküsü
- EMR öyküsü
- Servikal yetmezlik öyküsü
- Multipl gestasyon
- Antepartum kanama
- Genital trakt enfeksiyonu
- Sigara kullanımı
- Genetik
- İnvaziv prosedürler sonrası
 - Amniyosentez
 - Fetoskop
 - Perkutanöz umbilikal kan örneklemesi
 - Serklaj komplikasyonu (nadir)

Komplikasyonlar;

- Koryoamniyonit
- Fetal ölüm
- Maternal sepsis

- Prematür doğum komplikasyonları (RDS, intrakarniyal hemoraji, nörolojik sekeller..vs)

II.6.9. Düşük doğum ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı (DDA) 2500 gr ve altında olan bebekler olarak tanımlanır. Prematur doğum, IUGR başta olmak üzere pek çok etiyolojik faktör sorumlu tutulmaktadır.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Akademik Kurul kararı ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2012/70 nolu etik kurul onayı ile çalışmamıza başladık.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları ve doğum Kliniği gebe polikliniğine Ekim 2012-Şubat 2013 ayları arasında başvuran ve birinci trimesterde (12 hafta ve altında) olan gebeler çalışmamızın evrenini oluşturmaktaydı. Bu gebelerden istenilen rutin gebelik tetkikleri arasında olan serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi hastanemiz referans aralıklarına (0,35-5,50 mIU/L) göre normal aralıkta olan ve bilinen bir tiroid bozukluğu öyküsü olmayan, tiroid cerrahi öyküsü olmayan, hipertansiyon, Diabetes mellitus gibi bir ek hastalığı olmayan gebelerden olgu ve kontrol grubu oluşturuldu. Bu gebelerden TSH düzeyi 2,51-5.50 mIU/L aralığında olan ilk 110 gebe olgu grubumuzu oluşturduken; TSH düzeyi 0,35-2,5 mIU/L aralığında olan ilk 120 gebe kontrol grubumuzu oluşturdu. Olgu grubumuzdan 7 gebe, kontrol grubumuzdan 12 gebe hastanemiz takibine gelmemiş ya da telefon ile ulaşılamamış olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Bu gebelerin aynı kan örneklerinden ayrıca serum serbest T4, Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru (anti-TPO) ve Anti-Tiroglobulin antikoru (Anti-T) çalıştırıldı. Ayrıca rutin gebelik tetkiklerinin bir parçası olan hemogram ve açlık kan şekeri(AKŞ) ölçümleri de yapılarak birinci trimester hemoglobin (Hg) ve AKŞ değerleri kaydedildi.

Sonrasında gebeler rutin gebelik takibine alındı. Hastaların gebelik boyunca en az 5 ziyaret yapmaları sağlandı.

Gebelerin her kontrolde tansiyon ölçümlerinin yapılması sağlandı ve ayrıca bağlı oldukları aile sağlığı merkezlerinde tansiyon takiplerini yaptırmaları söylendi. Doğuma kadar gestasyonel hipertansiyon açısından takip edildi. Doğum için başvurdıklarında ve doğumdan sonra normal doğumlarda 24 saat boyunca, sezaryen uygulananlarda ise 48 saat boyunca tansiyon takipleri yapıldı.

İlk defa gebeliğin 20. haftasından sonra tespit edilen proteinüri yokluğunda, en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya Diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olanlar “gestasyonel hipertansiyon” olarak tanımlandı.

Gebeliğin 20. Haftasından sonra tespit edilen en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya Diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve ≥ 0.3 gr proteinüri / 24 saatlik idrarda olanlar “preeklampsi” olarak tanımlandı.

Gebelere 24.haftada 75 gr oral glukoz yükleme testi yapılarak 0. dk, 60. dk, ve 120. dk kan şekeri ölçümleri yapılarak gestasyonel diyabet açısından değerlendirildi. 0.dk 92 mg/dl ve altı, 60. Dk 180mg/dl ve altı; 120. Dk 153 mg/dl ve altı değerler normal kabul edilerek gebelde gestasyonel diyabet ya bozulmuş glukoz toleransı gelişip gelişmediği belirlendi. Bu değerlerden bir tanesinde olan yükseklik gestasyonel diyabet olarak tanımlandı.

Gebelerde 3. trimesterde herhangi bir zamanda ya da doğum için başvurdıklarında doğumdan önce alınan hemogram ölçümlerinde 3. trimester hemoglobin değerleri kaydedildi. Gebelerin doğumu gerçekleştikten 6 saat sonra alınan kanlardan hemogram ölçümü yapılarak postpartum hemoglobin değerleri kaydedildi. Ayrıca gebeler doğum sonrası kanama miktarı açısından sözel olarak sorgulandı ve subjektif ped ölçümü değerleri kaydedildi. Günlük kanama miktarı 4-5pedden daha fazla olanlar postpartum kanama olarak kaydedildi.

Gebelik boyunca demir desteği alıp almadıkları da kaydedildi.

Hastahane kayıtlarından kontrol edilerek ve ayrıca dış merkeze başvurma olasılığı düşünülerek hastalar ile sözel olarak görüşülerek gebelikte bulantı-kusma yakınması olup, olmadığı ve bu konuda medikal yardım alma ihtiyacı olup olmadığı,

hastahane de yatarak tedavi görüp görmedikleri sorgulanarak hiperemesis gravidarum gelişip gelişmediği belirlendi.

Doğum zamanlamasına eski sezaryenli gebeler dışında müdahale edilmedi. Eski sezaryenli gebelere 39. gestasyonel haftada elektif sezaryen planlandı. Bu tarihten önce spontan olarak kontraksiyonları başlayan ya da membran rüptürü olan gebeler doğum salonuna başvurdular ve acil sezaryene alındılar. Geçirilmiş sezaryeni olmayan gebeler sancı, su gelmesi, gün geçmesi, bebek hareketlerinde azalma ya da kanama şikayeti ile doğum salonuna başvurdularında ; spontan olarak travayı başlayanların normal spontan doğum ile doğumu gerçekleşti. Membran rüptürü gerçekleşip spontan travayı başlamayanlara, postdate olanlara oksitosin ile; bishop skoru uygun olmayanlara vajinal prostaglandin uygulanması ile doğum indüksiyonu yapıldı. İndüksiyona yanıt verenlerin yine normal spontan yolla doğumu gerçekleşti. Fetal distress gelişen, sefalopelvik uygunsuzluk, ya da malprezentasyon endikasyonları olan gebelere sezaryen uygulanarak gebelik sonlandırıldı. Yine preeklampsi, maternal ek hastalık, maternal istek, geçirilmiş uterus operasyonu, plasenta previa, vasa previa gibi endikasyonlarla sezaryen uygulandı. Gebelerin doğum sonlanma haftaları, doğum sonlanma şekli, sezaryen uygulandı ise sezaryen endikasyonları kaydedildi.

Gebelik sonlanma haftası 20. Haftadan önce olanlar, gebelik kaybı; 36 hafta 6 güne kadar olan doğumlar, preterm doğum; 37hafta ile 41hafta 6gün arasında doğanlar, term doğum; 42 hafta ve üzerindeki doğumlar postterm doğum olarak tanımlandı.

Doğum sırasında omuz distosisi gelişip gelişmediği hem doğumu gerçekleştirenlere sorularak, hasta kayıtları incelenerek ve her hasta ile doğum sonrası telefon ile görüşülerek doğum sırasında omuz takılması gibi bir durum yaşayıp yaşamadıkları ve bebekte omuz ve kol hareketleriyle ilgili bir problem olup olmadığı sorularak teyit edildi ve kaydedildi.

Yenidoğanın doğum ağırlığı kaydedilerek; 2500 gr altındaki bebekler “düşük doğum ağırlığı” olan bebekler olarak, 4000 gr ve üzeri “makrozomik bebek” olarak kaydedildi.

Ayrıca ilk bir hafta içinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi.

Hastalarla yüz yüze ya da telefonla görüşerek gebeliği sırasında sigara kullanıp kullanmadığı; anne, baba, kardeşler ve amca,hala,teyze gibi birinci ve ikinci derece akrabalarında guatr öyküsü olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi.

Tiroid Fonksiyonlarının ve Tiroid Antikorlarının Analiz Edilmesi

Tetkiklerin tümü aynı laboratuvarında analiz edildi. TSH ölçümleri; direkt kemiluminometrik teknoloji kullanılarak gerçekleştirilen bir sandviç immun testi olan ADVIA Centatur TSH testi ile yapılmıştır. Kemilüminesans teknolojisi kullanılan bir rekabetçi (kompetitif) immun test olan ADVIA Centatur TPO testi, ADVIA Centatur T4 testi ve ADVIA Centatur anti-Tg testi sırasıyla anti-TPO, anti-T; ve serum serbest T4 ölçümleri için kullanılmıştır.

Testin referans aralığı T4 için, 0,89-1,76 ng/dl; TSH için,0,35-5,50 mIU/L; anti-TPO ve anti-T için cutt of değeri 60 U/ml; olarak belirtilmiş olup gebe ve gebe olmayanlar için ayrı referans aralıkları bulunmamaktadır.

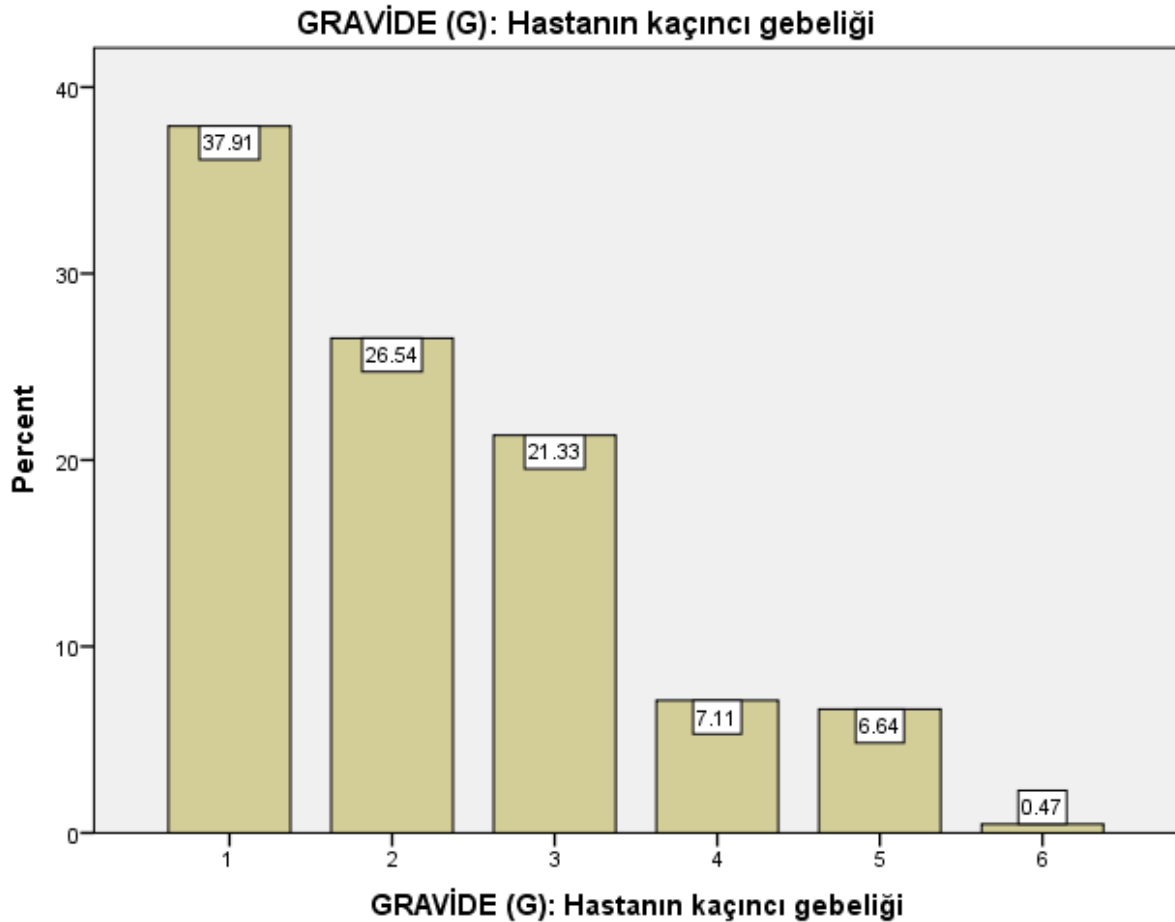
İstatistiksel incelemeler

Çalışma verileri toplanmadan önce Gpower versiyon 3.1 programı ile yapılan istatistiksel güç analizinde, küçük ile orta dereceler arası bir etki varsayılarak ($w=.20$), 1 serbestlik derecesi ve %5 alpha seviyesi ile yapılacak ki-kare testlerinde, toplam 197 örneklem büyüklüğünün en az %80 istatistiksel güç sağlayacağı görüldü. İstatistiksel analizler için, IBM SPSS Statistics version 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student's t-test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve risk rasyoları, ek olarak, OR'ların gruplar arasında homojenliğini test etmek için Mantel-Haenszel testi kullanıldı. Gebelik kaybının bazı risk faktörleriyle tahmini için binari lojistik regresyonu uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

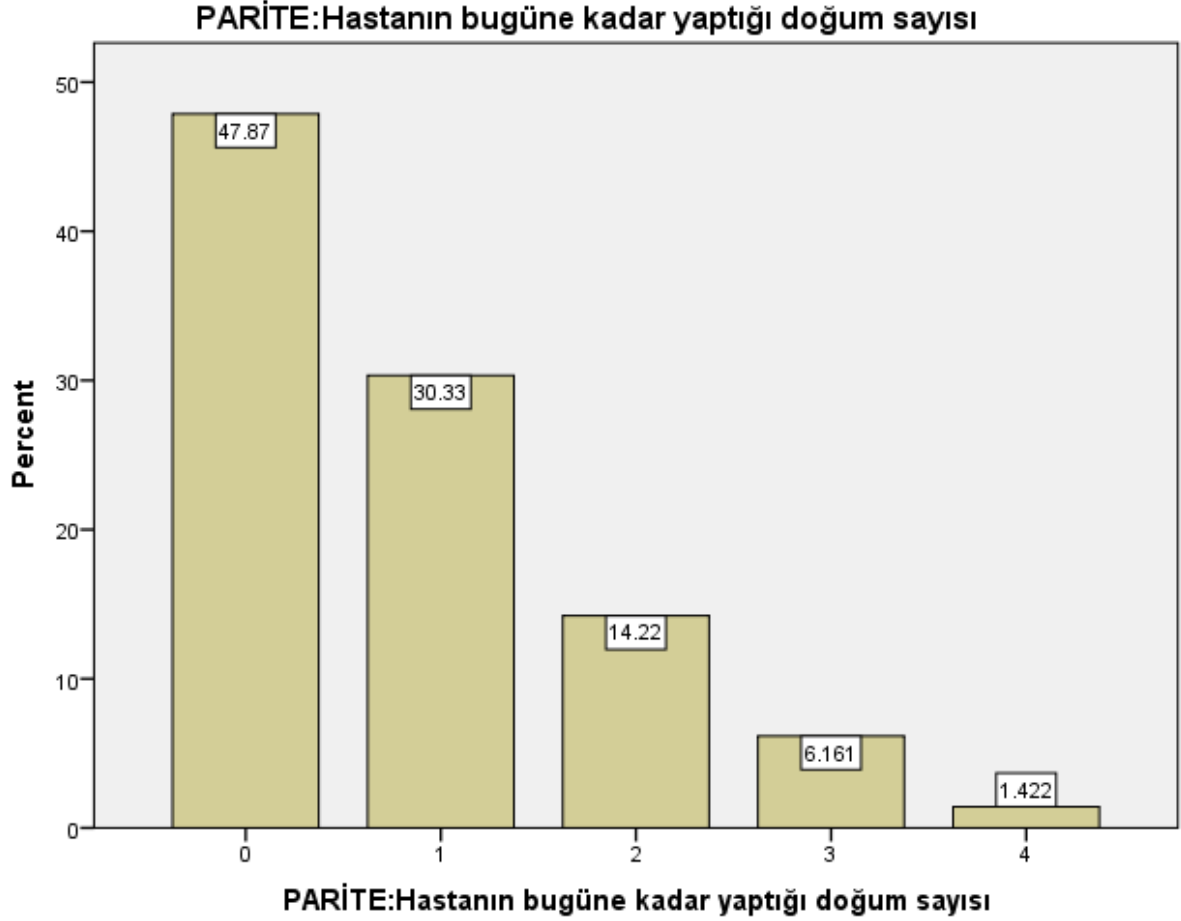
IV.BULGULAR

230 gebenin incelendiği çalışmamızda, TSH düzeyi 2,51-5.50 mIU/L aralığında olan ilk 110 gebe olgu grubumuzu oluştururken; TSH düzeyi 0,35-2,5 mIU/L aralığında olan ilk 120 gebe kontrol grubumuzu oluşturmuştu. Olgu grubumuzdan 7 gebe, kontrol grubumuzdan 12 gebe hastanemiz takibine gelmemiş ya da telefon ile ulaşılamamış olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Toplam 211 gebe tiroid fonksiyon testleri ve çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlar açısından değerlendirildi, ayrıca olgu grubu ve kontrol grubu da antitiroid antikor pozitifliğine göre alt gruplara ayrılarak komplikasyonların görülme sıklığı karşılaştırıldı.

Gebelerimizin yaş ortalaması 27 idi. Serum TFT örneklerinin alındığı gestasyonel yaş ortalama 8,26 hafta idi ve yaklaşık %37,91 i nullipar idi. (Grafik-1 ve 2) Gebelerimizin gebelik süresince sigara içme yüzdesi 18,5 idi. 211 gebemizden 162 (%86.2) tanesi gebelik süresince düzenli oral demir desteği aldığını bildirdiler. Gebelerimizin 52 (%24,6) tanesi ailesinde guatr öyküsü tanımlarken; bu sayı olgu grubunda 18(%17,5), kontrol grubunda 34 (%31,5) olmaktadır.



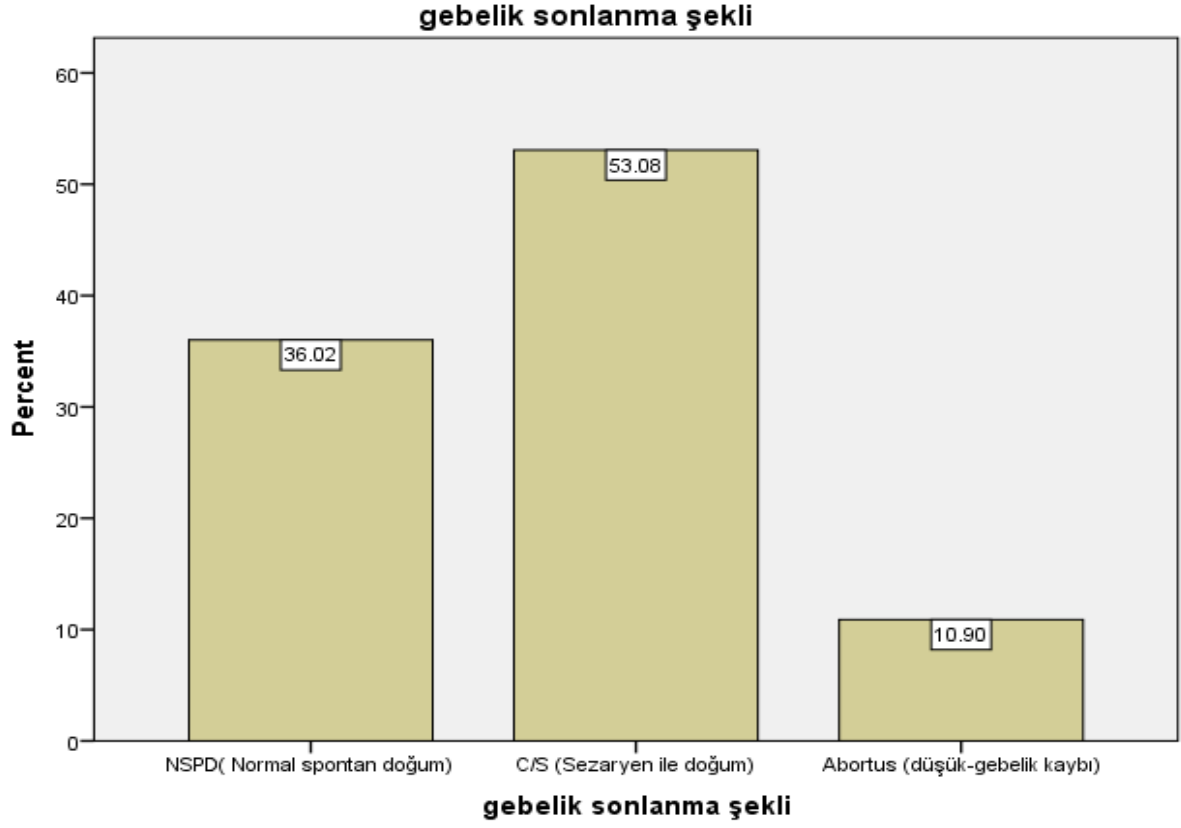
GRAFİK-1: GRAVİDE



GRAFİK-2:Parite

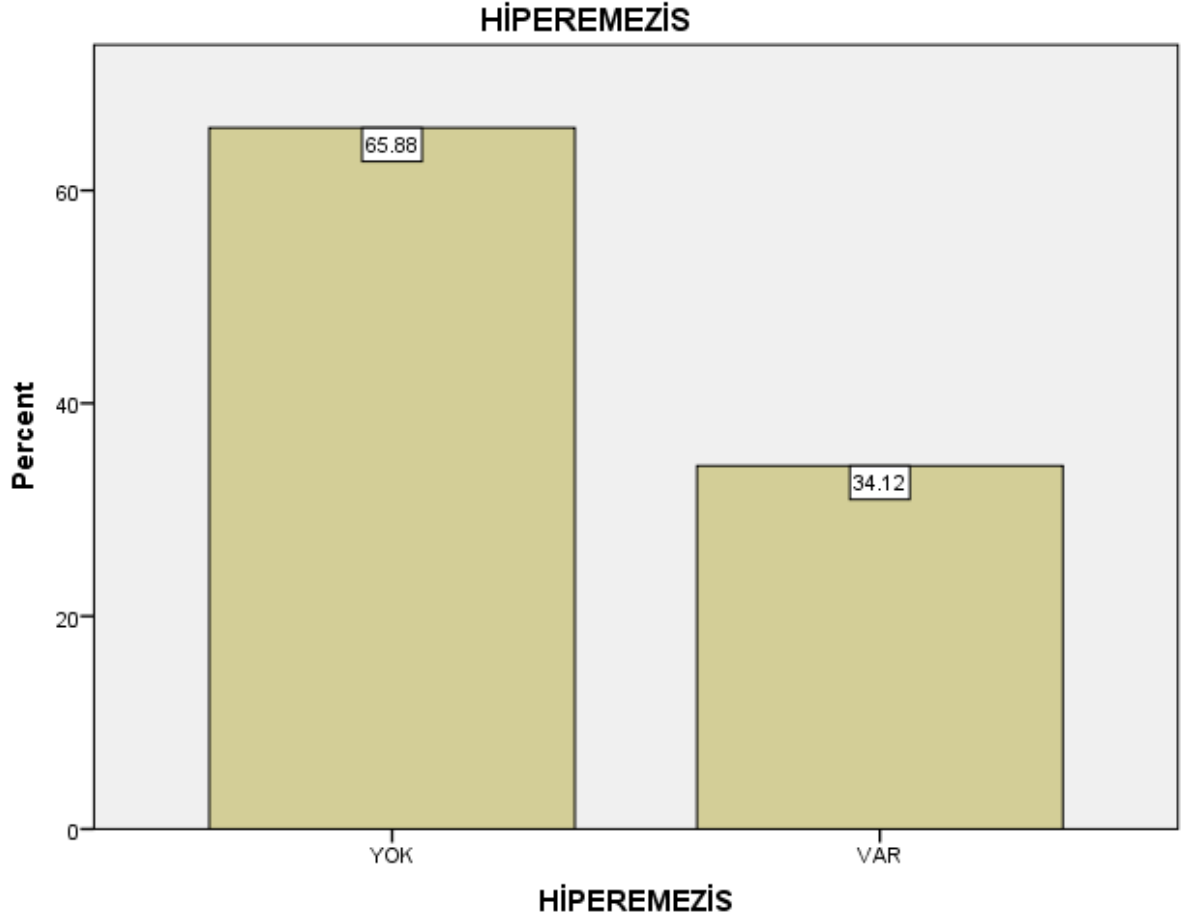
Ortalama TSH değerimiz $2,24 \pm 1.19$ uIU/ml (0,35-5,34 IU/ml), FT4: $1,11 \pm 0.14$ ng/dl (0,89- 1,55 ng/dl) olarak saptandı. Olgu grubundan 25 (%24) hastada anti-TPO pozitif saptanırken, kontrol grubunda 5 (%4.6) hastada anti-TPO pozitif saptandı; ve toplamda 30 (%14) hastada saptanmış oldu. Anti-T pozitifli ise, Olgu grubundan 19 (%17,5) hastada; kontrol grubunda 4(%3,7) hastada; ve toplamda 23 (%10,9) hastada saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 211 gebeliğin 23 tanesi (%10,9), abortusla sonuçlanırken; 76 tanesi (%36) normal spontan vajinal doğum ile 112 tanesi (%53,1) sezaryen doğum ile sonuçlanmıştır.(Grafik-3)



GRAFİK-3: GEBELİK SONLANMA ŞEKLİ

Gebelerimizin 72 tanesinde hiperemesis gelişirken bunların 36 tanesi olgu 36 tanesi kontrol grubundan idi. Olgu grubu içinde hiperemesis görülme oranı %33,3; kontrol grubunda %35 olarak bulundu. (grafik-4)



GRAFİK-4: Hiperemezis

Gebeliği devam eden 188 olgudan, 13 kadında (%6,9) gestasyonel diyabet veya glukoz tolerans bozukluğu saptandı; gestasyonel hipertansiyon 3 gebede (%1,5), preeklampsi 6 gebede (%3,1) gelişirken, eklampsi ve plasental ablasyo hiçbir gebemizde görülmemiştir. (Tablo-5).

Tablo-5 GEBELİKTE TANSİYON YÜKSEKLİĞİ

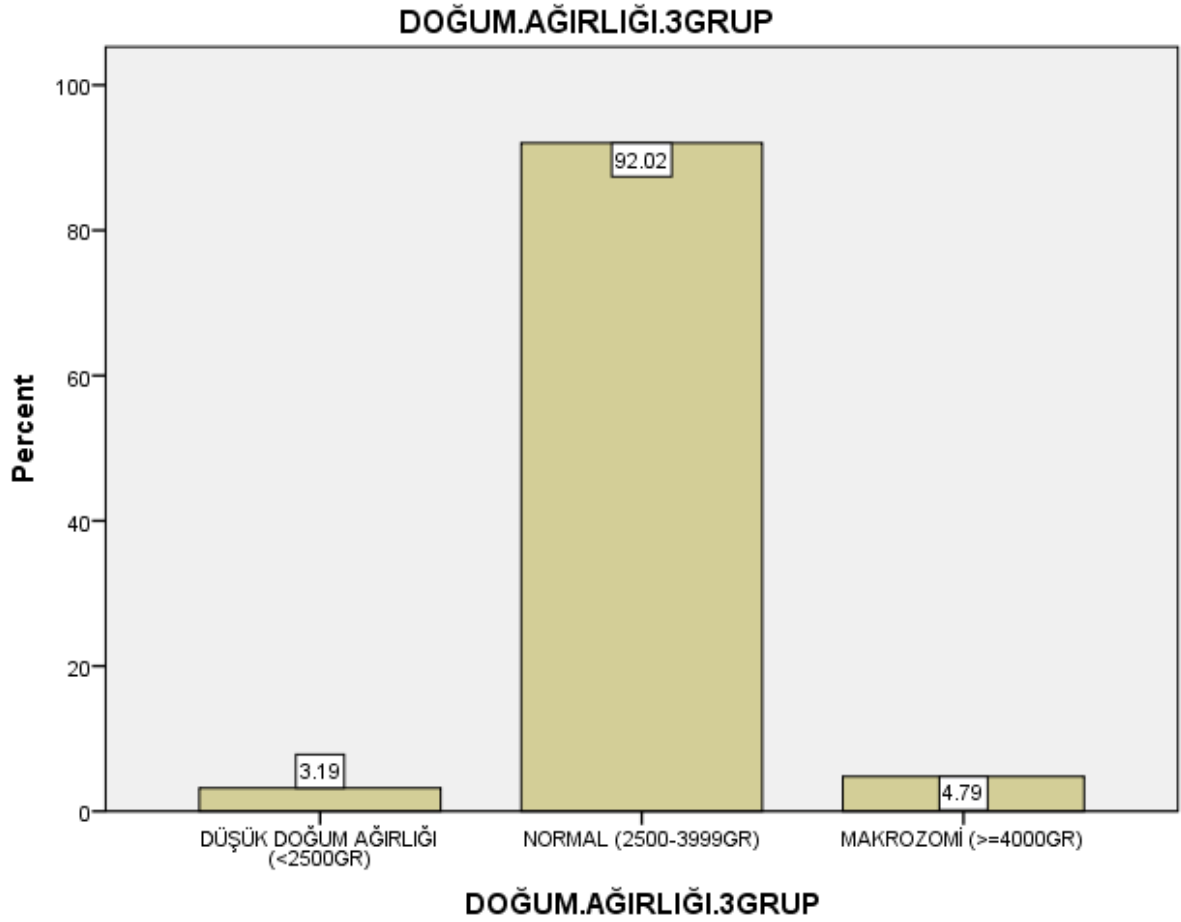
	Sıklık	Valid Percent	Cumulative Percent
0 YOK	179 (%84.8)	95.2	95.2
1 GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3 (%1.4)	1.6	96.8
2 PRE-EKLAMPSİ	6 (%2.8)	3.2	100.0
Total	188 (%89.1)	100.0	

Missing System	23	10.9
Total	211	100.0

EMR, %14,3 oranında görülürken; 43 doğumdan sonra (%22,9) PPH görülmüştür. NSVD yapanların içinde omuz distozisi 3 (%3,9) olguda saptanmıştır.

Gebeliği C/S ile sonlanan olguların sezaryen endikasyonları; eski c/s ya da geçirilmiş uterus operasyonu olanlar 43 (%38,3); ilerlemeyen eylem/CPD/ prezentasyon anomalisi olanlar 29 (%25.8); oligohiraniyoz/fetal distres/ diğer fetal nedenler 12 (%10,7); maternal istek/maternal ek hastalık olanlar 22 (%19,6); preeklampsi/eklampsi olanlar 5(%4,4); plasenta previa/vasa previa olanlar 1 (%0,8) olarak belirlenmiştir.

Yeni doğan bebekler doğum kilosuna göre sınıflandırıldığında, 6 (%3,2) bebek düşük doğum ağırlıklı; 9 (%4,8)bebek makrozomik; 173 (%92) normal doğum ağırlıklı olarak bulunurken (bkz grafik-5); yenidoğanlarımızın 22sinde (%11,7) ilk bir hafta içinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmuştur.

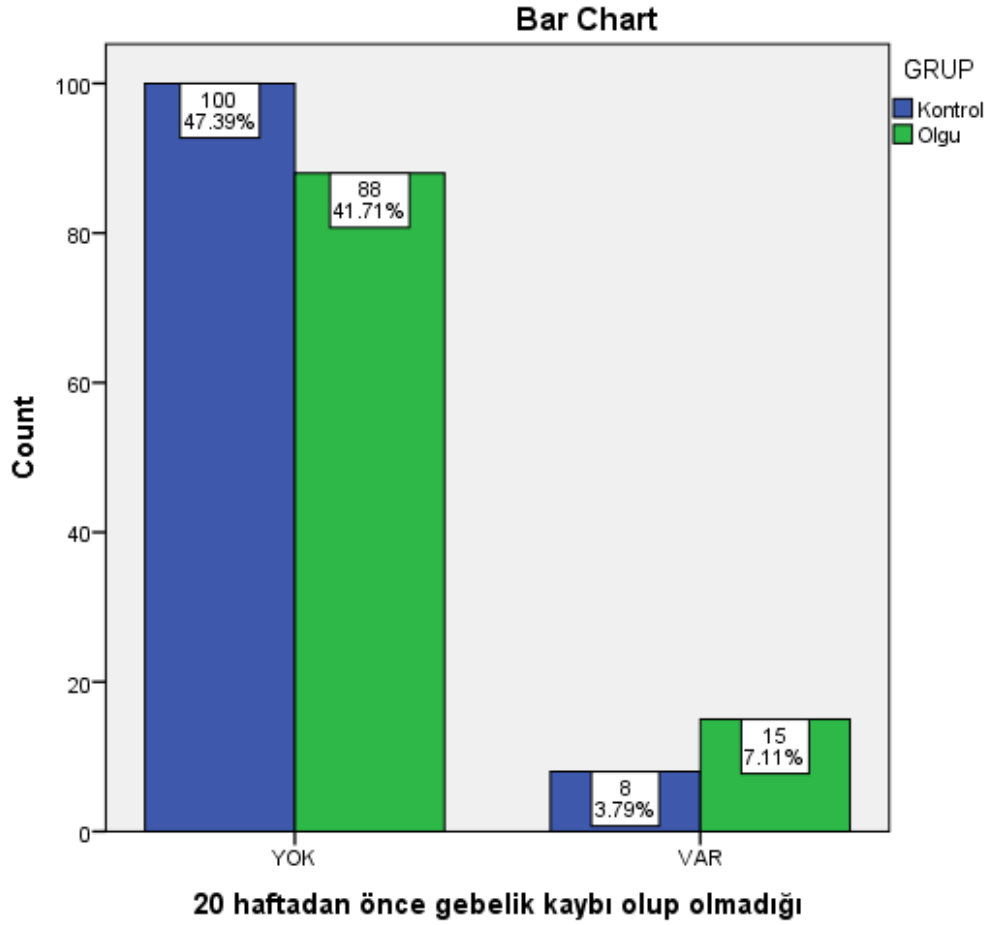


Grafik-5: Doğum Ağırlığı

Gebelik kaybı

Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 211 gebeliğin 23 tanesi (%10,9) u abortusla sonuçlandı. 19 haftalık bir gebelik kaybını saymazsa diğer tüm gebelik kayıpları ilk trimesterde gerçekleşti. Gebelik kaybı gerçekleşen olguların 8 tanesi (%34,8) kontrol grubunda yer alırken; 15 tanesi (%65,2) olgu grubundaydı. Sonuç olarak kontrol grubunda abortus sıklığı %7,4 iken, olgu grubunda %14,6'dır. Gebelik kaybı için artmış risk bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. [OR:2,13

%95 CI(0.86, 5.2)].



Grafik-6: olgu ve kontrol gruplarında gebelik kaybı

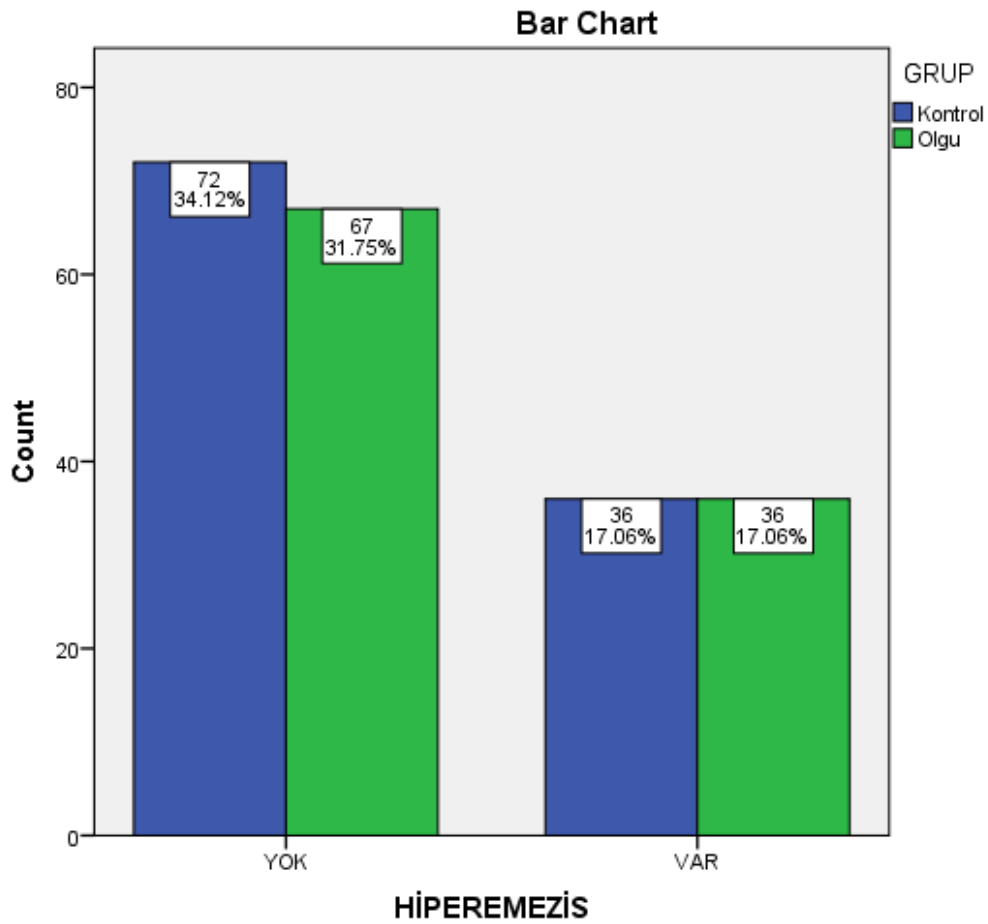
Gebelik kaybı olan 23 olgumuzu anti-TPO alt gruplarında değerlendirdiğimizde; kontrol grubundaki 8 (%34.8) gebelik kaybı anti-TPO negatif gruptaydı; olgu grubundaki kayıplardan 9 (%39,1) tanesi anti-TPO negatif gruptayken; 6 kayıp (%26,1) anti-TPO pozitif grupta yer almaktaydı.

TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı %24 (n=6) iken TSH >2,5 ve anti-TPO negatif grupta ise %11,5 bulundu. TSH <2,5 anti-TPO negatif alt grubun %7,8i gebelik kaybı ile sonuçlanırken; anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı izlenmedi. TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı; TSH <2,5 ve anti-TPO pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05)

Çalışmamızda gebelik kaybı ile maternal yaş,gravide,parite ve önceki gebelik kayıp sayıları arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hiperemezis gravidarum

Gebelerimizin 72 tanesinde hiperemezis gelişirken bunların 36 tanesi olgu 36 tanesi kontrol grubundan idi. Olgu grubu içinde hiperemezis görülme oranı %33,3; kontrol grubunda %35 olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır[OR:1,07 %95 CI (0,6-1,8)]. Bizim çalışmamıza göre TSH>2,5 olması hiperemezis gelişme sıklığı açısından bir fark yaratmamaktadır.



Grafik-7: olgu ve kontrol gruplarında hiperemezis

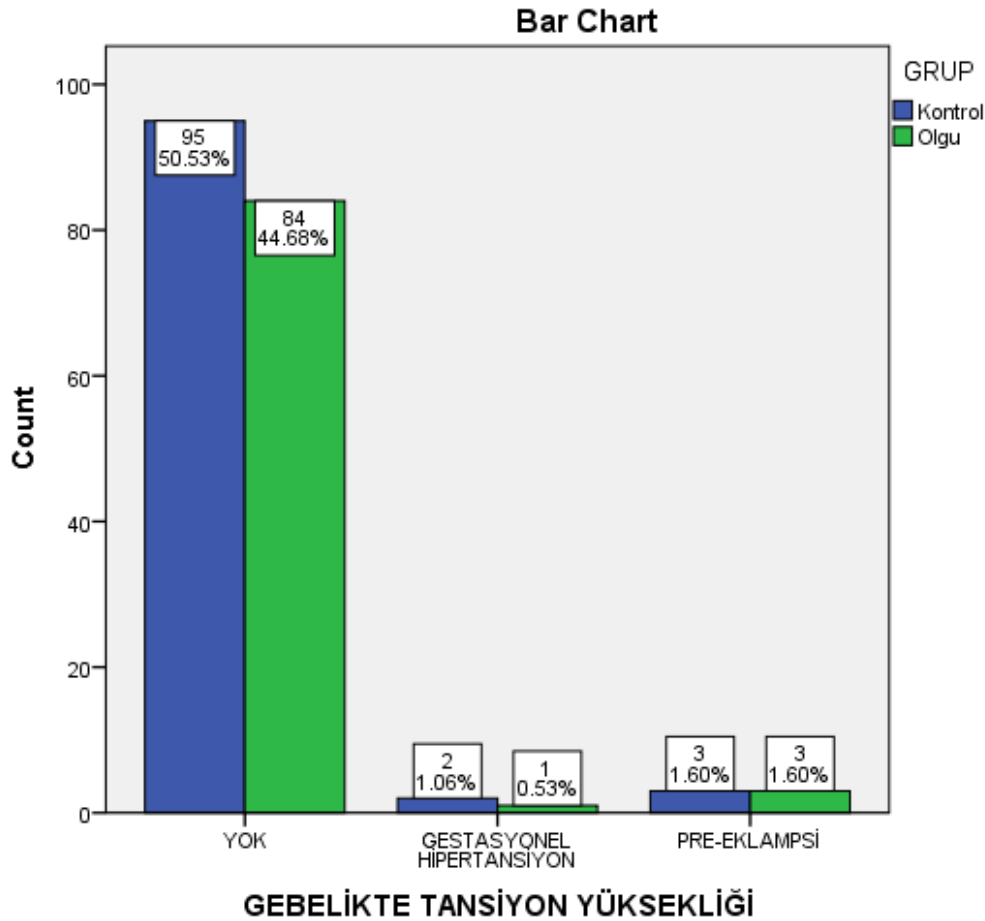
Hiperemezis gelişen 72 gebemizi değerlendirdiğimizde; hiperemezis gelişme insidansı, TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif altgrupta %36 (n=9); anti-TPO negatif altgrupta %35,1 (n=27) olarak bulunurken; kontrol grubu anti-TPO pozitif altgrupta %40(n=2); anti-TPO negatif altgrupta %33(n=34) olarak hesaplanmıştır. Gruplardaki insidanslar

birbirine çok yakın bulunmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ayrıca TSH düzeylerine bakılmaksızın hiperemesis gelişme insidansı anti-TPO pozitif grupta, %36,7 iken; anti-TPO negatif grupta, %33,9 bulunmuş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,08)

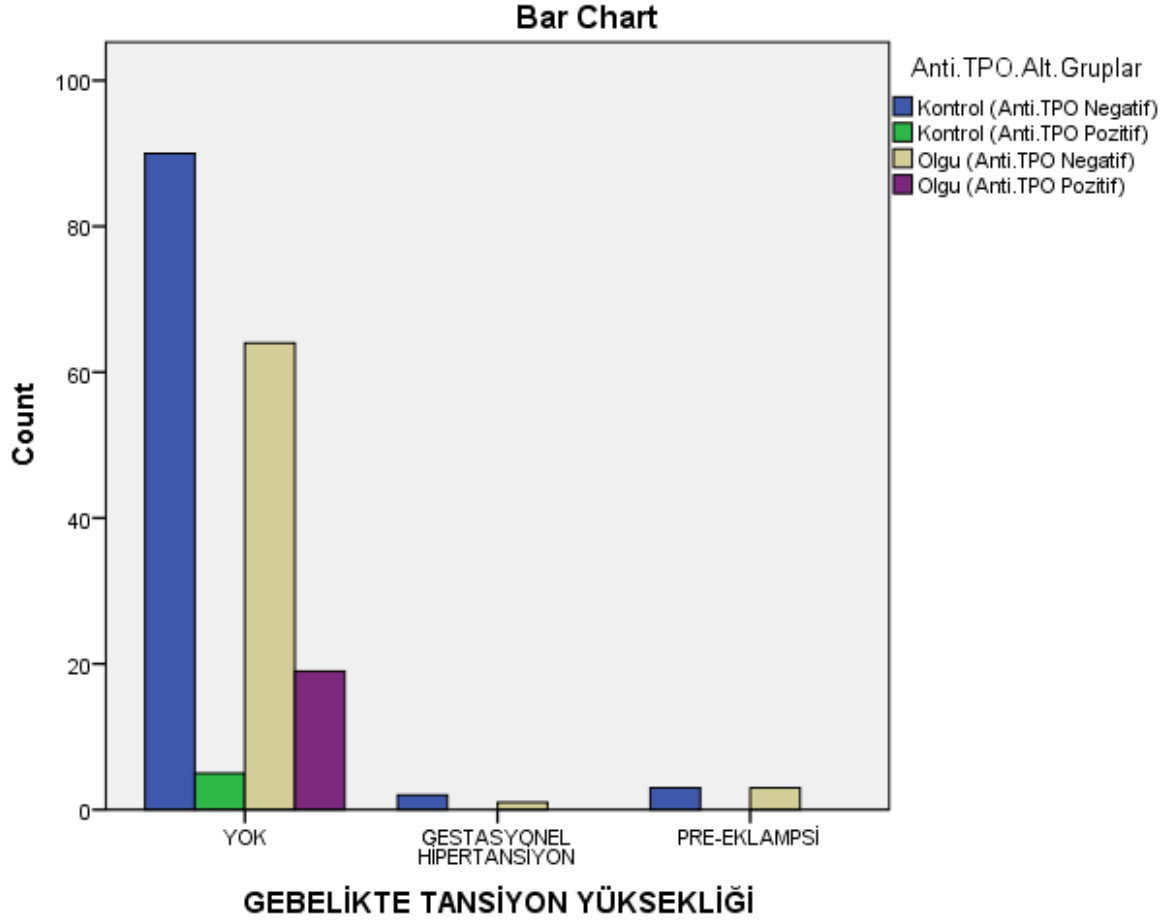
Gebelikte tansiyon yüksekliği

Bizim çalışmamızda 3 gebemizde gestasyonel HT gözlenirken, 6 gebemizde preeklampsi gözlemlendi. Gestasyonel HT görülme yüzdesi kontrol grubunda %2; olgu grubunda %1,1 iken preeklampsi görülme yüzdesi sırasıyla %3 ve %3,4 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi .



Grafik-8: olgu ve kontrol gruplarında tansiyon yüksekliği

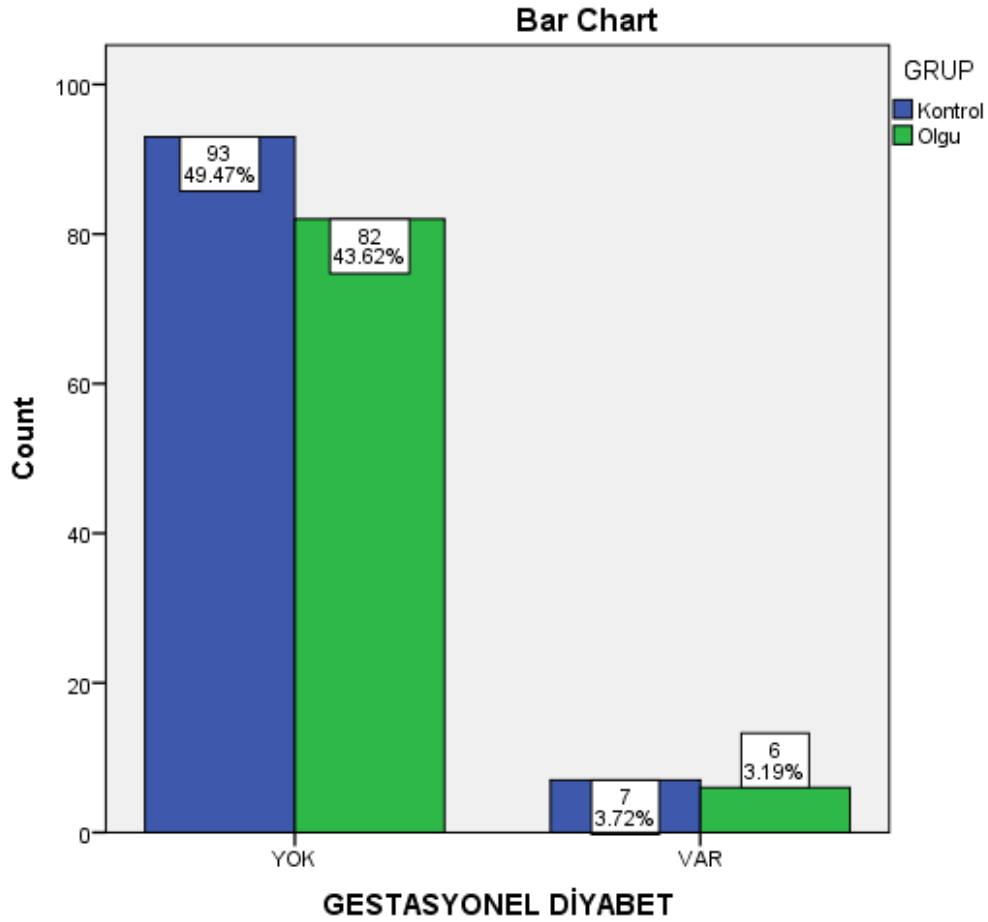
Gebelikte hipertansif hastalık gelişme insidansı alt gruplar içinde değerlendirildiğinde her iki grupta da olgular anti-TPO negatif alt grupta yer almaktaydı. Gestasyonel HT gelişme insidansı TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta %2,1 (n=2) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %1,5 (n=1) idi. Preklampsi insidansı ise TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta %3,2 (n=3) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %4,3 (n=3) idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Grafik-9: alt gruplar bazında tansiyon yüksekliği

Gstasyonel diabet

Bizim çalışmamızda GDM gelişen 13 gebenin 7si kontrol grubunda; 6sı olgu grubunda yer almaktaydı. Olgu grubu içinde GDM gelişme insidansı %6,8 bulunurken kontrol grubunda %7 çıkmataydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. [OR:0,97 %95 CI (0,3-3,0)]



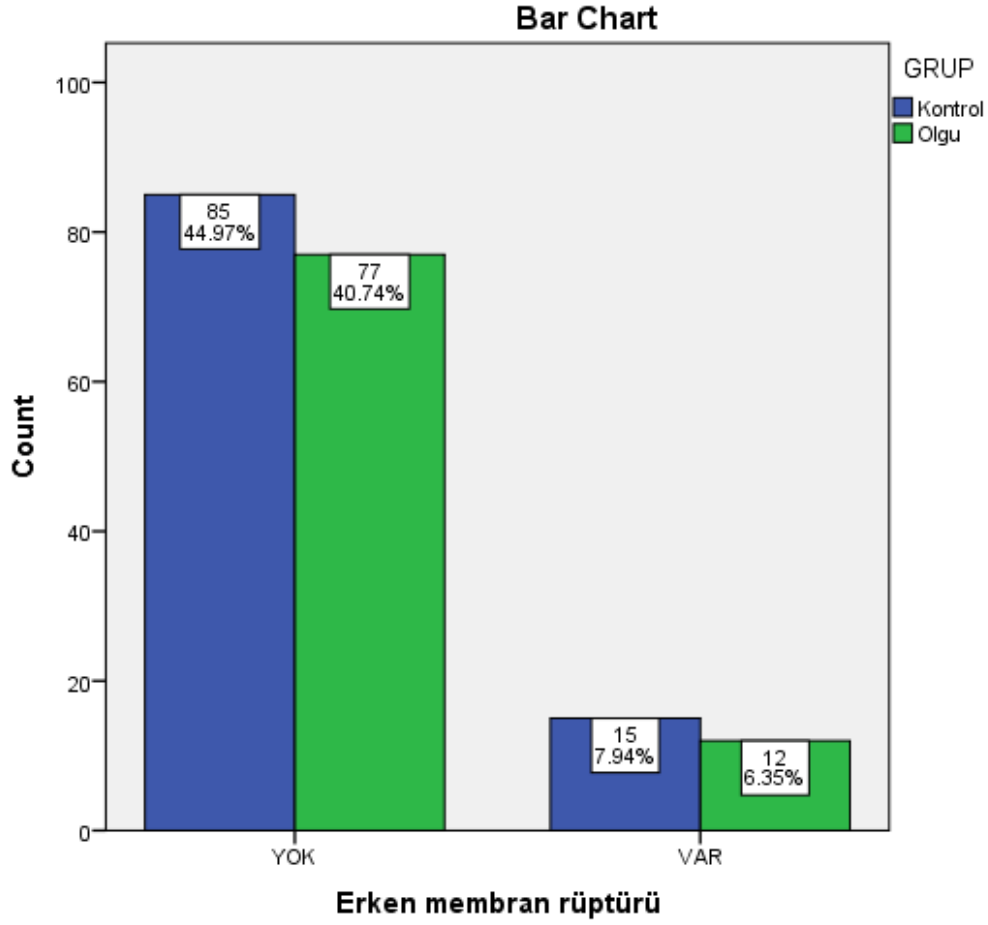
Grafik-10: olgu ve kontrol gruplarında gestasyonel diyabet

GDM gelişme insidansı alt gruplar içinde değerlendirildiğinde her iki grupta da GDM gelişen gebelerimiz anti-TPO negatif altgruptan idi. TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta GDM gelişme insidansı %7,4 (n=7) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %8,6 idi. Olgu grubunda minimal bir artış görülmekle beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antikor pozitifliği ise GDM gelişimi için hiç risk artışı yaratmamış gibi görünmektedir.

Erken membran rüptürü

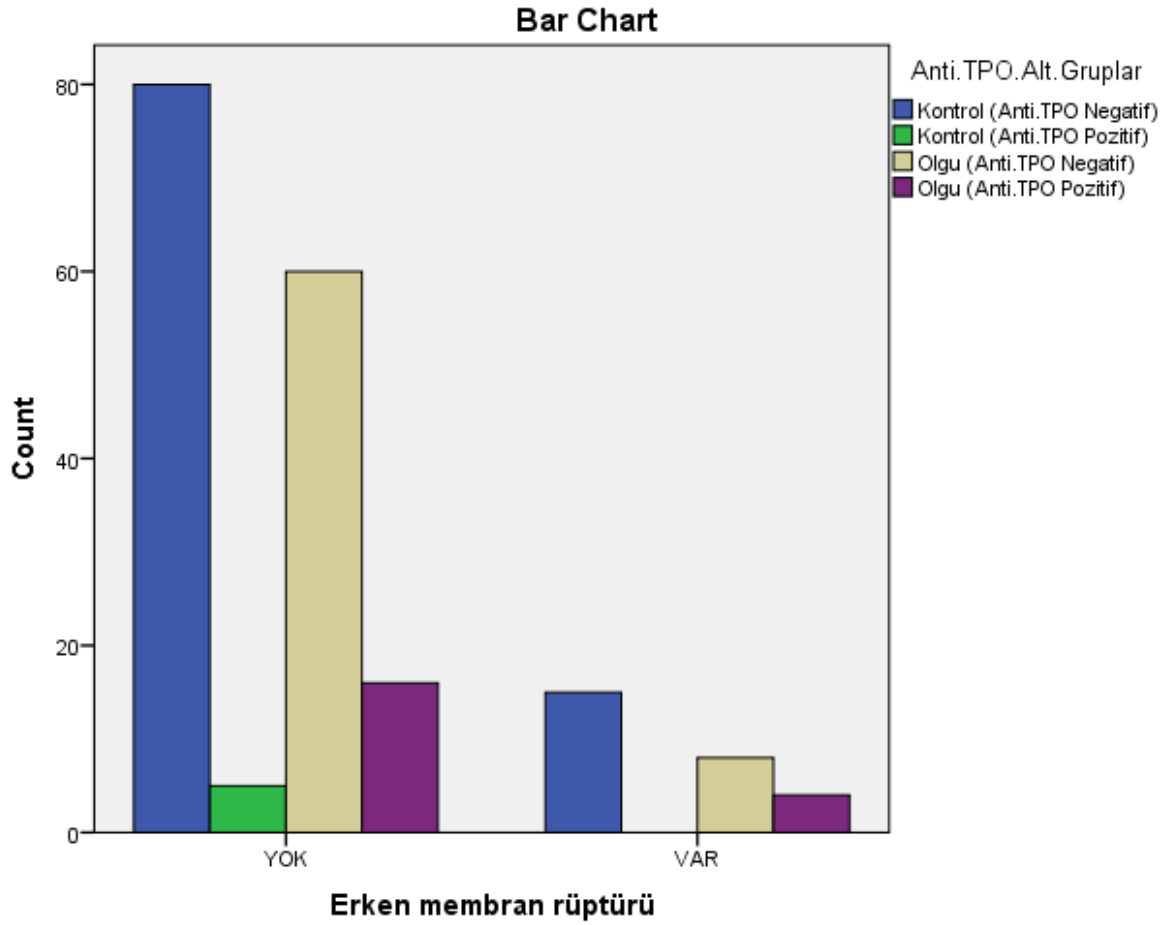
EMR toplamda 27 olgumuzda görülürken; olgu grubunda yer alan bir prematür erken membran rüptürü hariç diğer tüm olgular term idi. Kontrol grubunda 15 (%15) EMR

olgusu yer alırken; olgu grubunda 12 (%13,5) EMR görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp [OR:0,88,%95 CI (0,38-2,00); birinci trimesterdeki TSH>2,5 olması EMR insidansı için risk yaratmıyor gibi görünmektedir.



Grafik-11: Olgu ve kontrol gruplarında EMR

EMR alt gruplar bazında değerlendirildiğinde TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta EMR gelişme insidansı %15,8 (n=15) iken anti-TPO pozitif alt grupta EMR görülmedi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta insidans %11,8 (n=8) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %20(n=4) idi. Gruplar ve alt gruplar arası istatistiksel fark olmamakla beraber TSH artışı ve antikor pozitifliği EMR insidansını arttırmıyor gibi görünmektedir.



Grafik-12: alt gruplar bazında EMR

Ablasyo Plasenta

Olgu ve kontrol gruplarımızın hiçbirinde plasental abruption görülmemiştir.

Gebelik sonlanma haftası

Çalışmamızda preterm doğum oranı kontrol grubumuzda %8(n=8) iken olgu grubumuzda %6,8 (n=6) olarak bulunmuştur. Risk kontrol grubunda ılımlı olarak daha yüksek gibi görünmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Preterm doğumlar alt gruplar bazında değerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta preterm doğum görülme insidansı %8,4 (n=8); TPO pozitif alt grupta

preterm doğum görülmedi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta insidans %5,8 (n=4) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %10,5 (n=2) idi. Gruplar ve alt gruplar arası istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi. TSH artışı ve antikor pozitifliği preterm doğum açısından risk artışına yol açmamıştı.

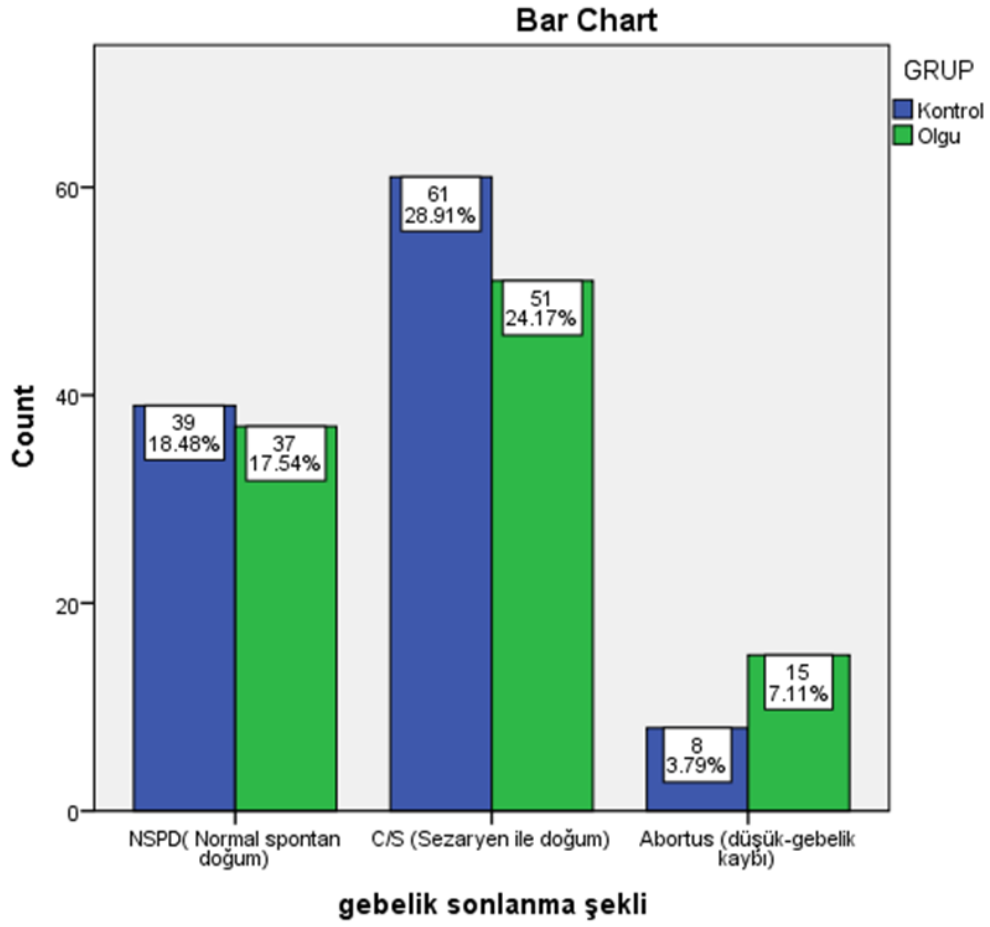
Gebelik sonlanma şekli

Gebelik sonlanma şekli alt gruplar bazında değerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların %60 ı (n=57) C/S doğum ile sonuçlanırken; %40 ı NSVD ile sonuçlanmıştır. TPO pozitif alt grupta C/S doğum oranı %80 (n=4) iken NSVD %20 (n=1) idi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta C/S doğum insidansı %57,3 (n=39) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %57,8 (n=11) idi. Geçirilmiş C/S nedeniyle C/S olanların önceki gebeliklerindeki C/S endikasyonlarını ve önceki gebeliklerindeki tiroid fonksiyonlarını bilmediğimizden net bir yoruma varmak çok mümkün değildir.

Bu nedenle verilerimizi C/S endikasyonu eski C/S ya da geçirilmiş uterus operasyonu olanlar 43 (%38,3); maternal istek/maternal ek hastalık olanlar 22 (%19,6)ı hesaplama dışı bırakarak gebelik sonlanma şekli açısından yeniden değerlendirdik. Bu durumda C/S oranımız %38.2 iken; NSVD oranımız %61,8 olmaktadır.

TSH düzeylerine bakılmaksızın C/S doğumların %17si anti-TPO pozitif iken; % NSVD in %11,8i anti-TPO pozitif bulundu. Anti-TPO pozitif gebeliklerin %52,9u NSVD ile sonlanırken; anti-TPO negatif gebeliklerin %63,2 si NSVD ile sonlandı. anti-TPO+ grupta C/S insidansı, %47.1 iken; anti-TPO- grupta %36,8 olup istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak gebelik sonlanma şekli ile antikor pozitifliği arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu.

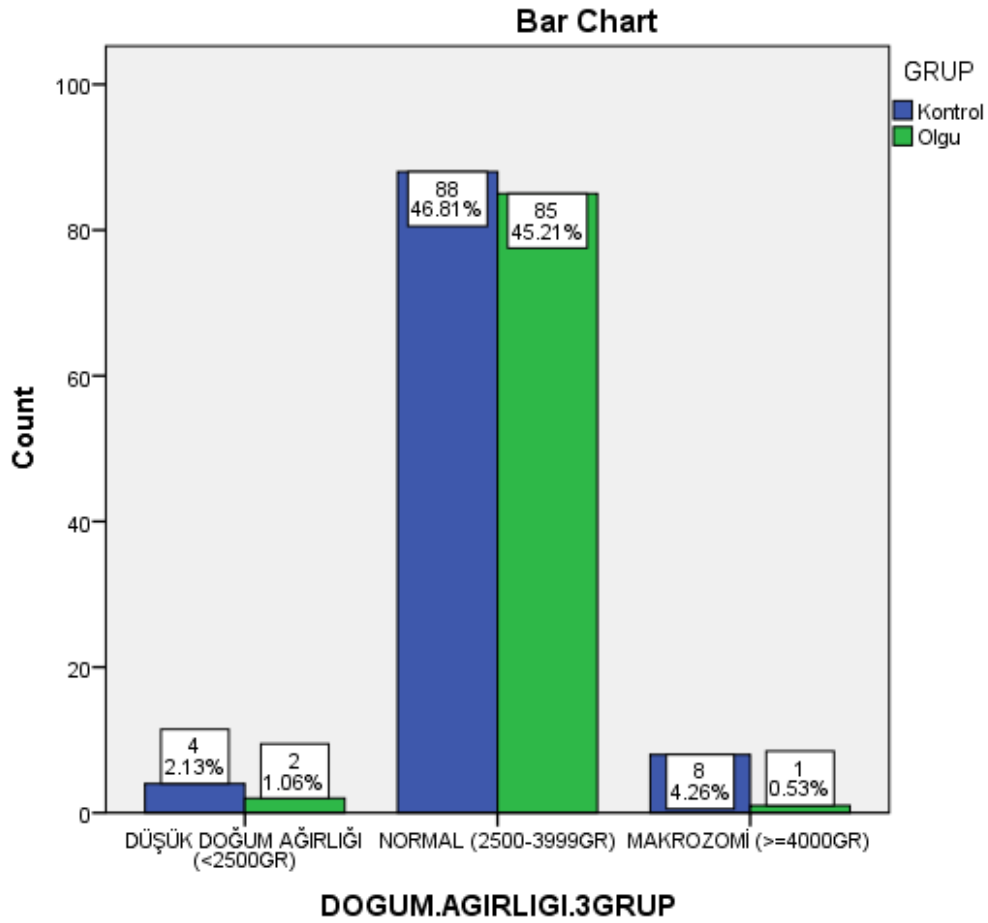
TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların % 42,4ü (n=28) C/S doğum ile sonuçlanırken; %57,6sı(n=38) NSVD ile sonuçlanmıştır. TPO pozitif alt grupta C/S doğum oranı %66,7 (n=2) iken NSVD %33,3 (n=1) idi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta C/S doğum insidansı %27.5 (n=11) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %42.9 (n=6) idi



Grafik-13: Gebelik sonlanma şeklinin olgu ve kontrol grubunda dağılımı

Doğum ağırlığı

Olgu ve kontrol gruplarındaki yenidoğanlarımızı doğum ağırlıklarına göre sınıflandırdığımızda; olgu grubumuzun %96.6 (n=85) si normal doğum ağırlığında iken %2,3 (n=2) ü düşük doğum ağırlıklı, %1,1 (n=1) i makrozomik olarak değerlendirildi. Bu oranlar sırasıyla kontrol grubunda %88 (n=88); %4 (n=4); %8 (n=8) olarak bulunmuştur. Makrozomi ya da düşük doğum ağırlıklı bebek oranı kontrol grubunda daha yüksek görünmesine rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak TSH artışı yenidoğan doğum ağırlığı üzerine olumsuz etki oluşturduğu gözlenmemiştir.



Grafik-14: Doğum ağırlığının olgu ve kontrol grubunda dağılımı

Komplike doğum ağırlığı (makrozomik veya düşük doğum ağırlıklı) olan yenidoğanları kendi içinde olgu ve kontrol grupları arasında kıyasladığımızda; komplike doğum ağırlıklı bebeklerin %53.33ü kontrol grubundaki makrozomik bebeklerden; %6,67si olgu grubundaki makrozomik bebeklerden oluşurken; %26.67si kontrol grubu DDA

bebekler ve %13,33ü olgu grubu DDA bebeklerden oluşmaktaydı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi [OR:0,25, %95 CI (0,01-3,66)] Diğer bir deyişle komplike doğum ağırlıklı bebeklerin %80i kontrol grubunda yer almaktaydı.

Doğum ağırlıkları alt grup bazında değerlendirildiğinde, DDA insidansı, kontrol grubu anti-TPO negatif altgrupta %4.2(n=4); TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %2,9(n=2) olarak hesaplanmış. Her iki grupta da anti-TPO pozitif altgrupta DDA saptanmamıştır. Gruplardaki insidanslar birbirine çok yakın bulunmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Makrozomi insidansı ise; , kontrol grubu anti-TPO negatif altgrupta %7,4 (n=7); TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %1(n=2) olarak hesaplanmıştır. Makrozomi görülen olgulardan biri antiTPO+ kontrol grubunda yer alırken bu grupta makrozomi insidansı %20 olarak hesaplanmıştır. Olgu grubu antiTPO+ alt grupta ise makrozomi görülmemiştir. Makrozomi gelişme insidansı en yüksek grup TSH<2,5 antiTPO+ alt grubu olmakla beraber; istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması bu alt gruptaki olgu sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

TSH düzeylerine bakılmaksızın makrozomi insidansı anti-TPO + grupta %4,2 iken negatif grupta %4.9; DDA insidansı sırasıyla %0 ve %3.7 saptanmış olup gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

Anti-TPO + grupta bazı komplikasyonların sıfır olarak çıkması bu alt gruplarda olgu sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Omuz distosisi

Bizim çalışmamızda NSVD yapan 76 gebenin doğumu esnasında omuz distozisi 3 (%3,9) olguda saptanmıştır. Omuz distosisigelişen 3 olgu da kontrol grubunda yer almaktaydı; kontrol grubunda omuz distosisi görülme oranı %7,6 olgu grubunda %0 olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Olguların hepsi TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta yer almaktaydı ve bu alt grupta omuz distosisi gelişme insidansı %7,8 bulunmuştur

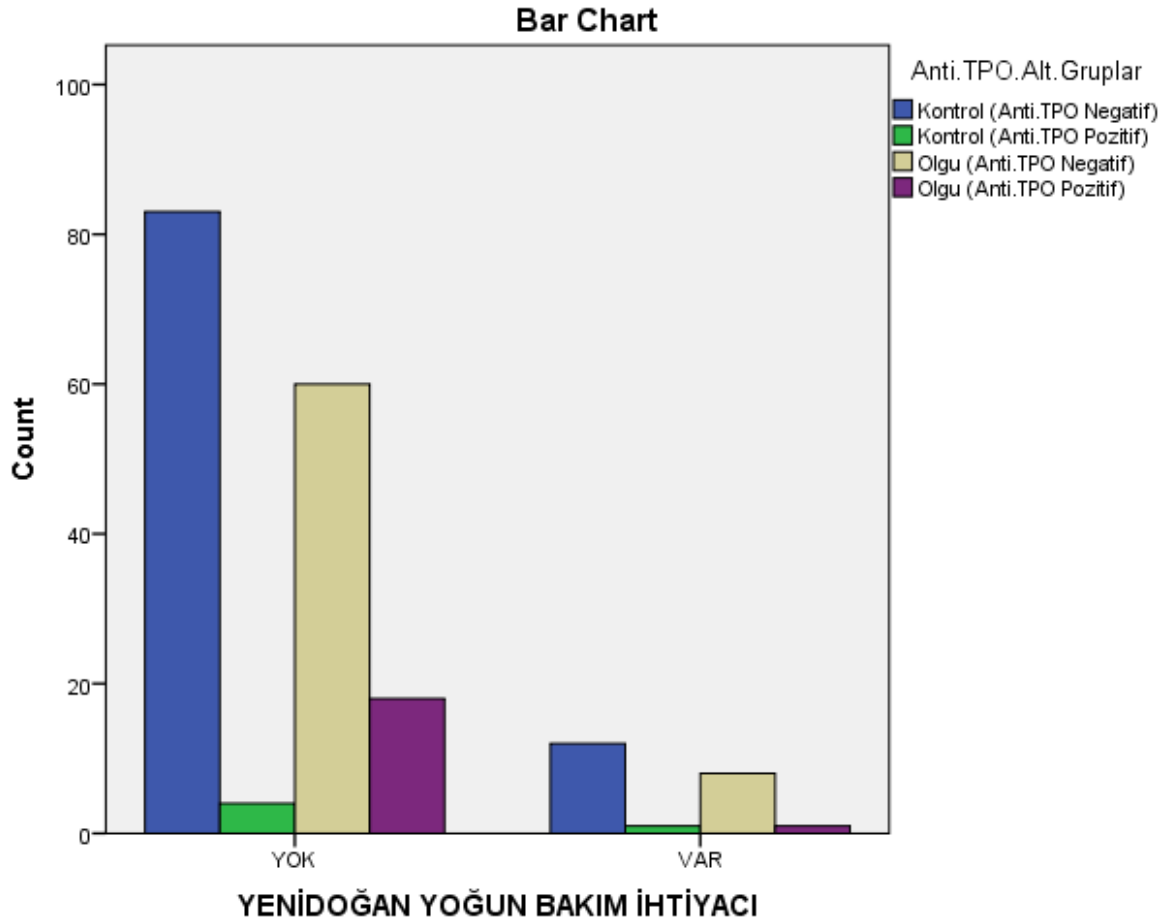
Omuz distozisi gelişen 3 gebenin TSH değerleri ortalaması 1,43 IU/ml; T4 değeri ortalaması 1,03 idi.

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı

Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı olgu grubumuzda %10,2 (n=9) , kontrol grubumuzda %13 (n=13) bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Alt gruplar bazında değerlendirdiğimizde TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %11,7 (n=8); anti-TPO pozitif altgrupta %5,2 (n=1); TSH<2,5 anti-TPO negatif altgrupta %12,6 (n=12); anti-TPO pozitif altgrupta %20 (n=1) olarak bulunmuştur. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

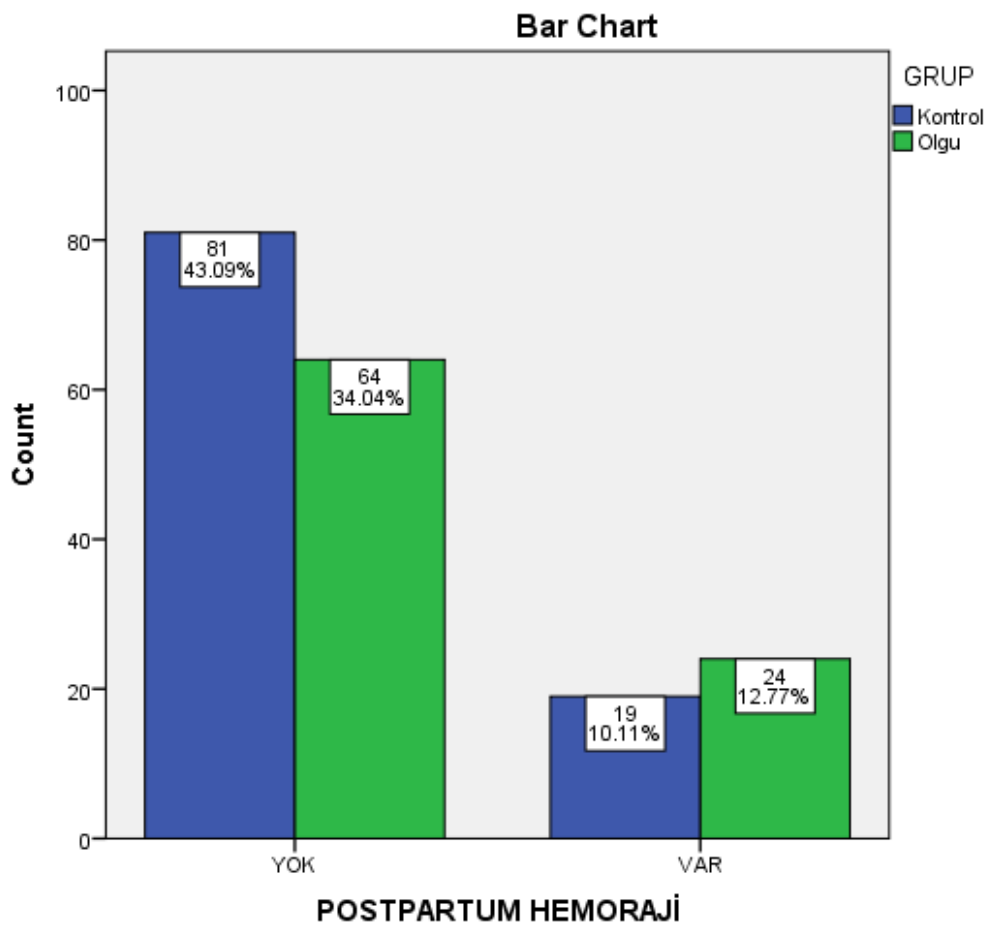
TSH düzeyine bakılmaksızın anti-TPO negatif altgrupta %12,3; anti-TPO pozitif altgrupta %8,3 yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. İstatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.



Grafik-15: Yenidoğan yoğunbakım ihtiyacının alt gruplar bazında dağılımı

Postpartum hemoraji

Gebeliği doğumla sonuçlanan 188 olguda değerlendirilen postpartum hemoraji kontrol grubundan 19 (%19) olgu grubundan 24 (%27,3) lohusada görülmüştür. Olgu grubunda bir artış söz konusu olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. [OR:1,59 %95 CI (0,80-3,17)]



Grafik-16: Olgu ve kontrol gruplarında postpartum hemoraji

Alt gruplar bazında değerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların %20sinde (n=19) PPH gelişirken; TPO pozitif alt grupta yer alan 5 hastadan hiçbirinde PPH gelişmemiştir. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta PPH

gelişme insidansı %22,1 (n=15) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %42,1 (n=8) idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp en yüksek oran % 42.1 ile TSH >2,5 ve anti-TPO+ grupta idi.

TSH düzeyine bakılmaksızın anti-TPO pozitif alt grupta %33,3ünde postpartum hemoraji görülürken anti-TPO negatif alt grupta %20,9 olarak bulunmuştur.



V.TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınları en sık etkileyen ikinci endokrin bozukluktur.

Gebelik süresince hipotiroidizm insidansı %2,5 civarındadır. Etiolojide sıklıkla anti-TPO antikorlarının varlığı ile karakterize otoimmün tiroidit vardır(36). Sadece aşikar hipotiroidili olgularda değil, subklinik hipotiroidli olgularda da hipotiroidi komplikasyonları artmış sıklıktadır(91) Aşikar veya subklinik hipotiroidizm gebeliklerin yaklaşık %2,5unda görülür ve infertilite nedeni olmakla beraber obstetrik ve neonatal komplikasyonlara yol açmaktadır(36).

194 gebenin incelendiği bir çalışmada gebelerin %1inde (n=2) subklinik hipotiroidi tespit edildi(92). Yine bu çalışmada tiroid hastalığı görülen ogularda anti-tpo pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışmamızda ötiroid olarak kabul edilen TSH<2,5 grubunda anti-TPO pozitiflik oranı %4,62 olarak bulundu; bu oran %5 olarak saptanan Negro ve ark. nın çalışması ile benzerdir(93).

ATA, birinci trimesterdeki tüm gebe kadınların %10-20si tiroid peroksidaz veya tiroglobulin antikorları pozitif ve ötiroid olduğunu belirtmiştir(94).Lazarus ve ark. tiroid peroksidaz antikorları pozitifliğini, gebeliğin 14. haftasında olan kadınların %10unda mevcut olduğunu bildirmişlerdir(95). Bizim çalışmamızda da tiroid peroksidaz antikorları pozitifliği oranı %14.2 olarak bulunmuştur. Bizim antikor pozitiflik oranımızın ılımlı yüksek çıkmasının nedeni; gebelerimizin yarısının TSH>2,5 olan olgulardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Gebelik Kaybı

Hipotiroidizm artmış abort sıklığı ile ilişkilendirilmiştir(96). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 211 gebeliğin 23 tanesi (%10,9) u abortusla sonuçlandı. 19 haftalık bir gebelik kaybını saymazsa diğer tüm gebelik kayıpları ilk trimesterde

gerçekleşti. Gebelik kaybı gerçekleşen olguların 8 tanesi (%34,8) kontrol grubunda yer alırken; 15 tanesi (%65,2) olgu grubundaydı. Sonuç olarak kontrol grubunda abortus sıklığı %7,4 iken, olgu grubunda %14,6'dır. TSH>2.5 grubunda gebelik kaybı için artmış risk bulunsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. [OR:2,13 %95 CI(0.86, 5.2)]. Baker ve ark.nın yaptığı çalışmada da benzer olarak TSH düzeyi artışı ile düşük riski artma eğilimi gösterse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamış.TSH <2.5 olanlarda 89 gebelik kaybı(54 biyokimyasal ,35 klinik gebelik kaybı usg ile) TSH>2.5 olanlarda 31 spontan abortus , (16 biyokimyasal gebelik kaybı 15 klinik) gerçekleşmiş(97).

Gebelik kaybı olan 23 olgumuzu anti-TPO alt gruplarında değerlendirdiğimizde; kontrol grubundaki 8 (%34.8) gebelik kaybı anti-TPO negatif gruptaydı; olgu grubundaki kayıplardan 9 (%39,1) tanesi anti-TPO negatif gruptayken; 6 kayıp (%26,1) anti-TPO pozitif grupta yer almaktaydı.

TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı %24 (n=6) iken TSH >2,5 ve anti-TPO negatif grupta ise %11,5 bulundu. TSH <2,5 anti-TPO negatif alt grubun %7,8i gebelik kaybı ile sonuçlanırken; anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı izlenmedi. TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı; TSH <2,5 ve anti-TPO pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

TSH yüksekliği ve/veya anti-TPO+ olması gebelik kaybı insidansı açısından tüm gruplar arasında artmış riske sahip olarak bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızda gebelik kaybı ile maternal yaş,gravide,parite ve önceki gebelik kayıp sayıları arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Negro ve ark.nın yaptığı çalışmada ant-TPO negatif olanTSH 2.5 - 5.0 mU/L ve normal T4 değerleri olan gebeler ile TSH< 2.5 mU/L olan gebeler kıyaslanmış ve gebelik kaybı sıklığı daha yüksek bulunmuştur. (%6,1 vs %3,6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TSH >2,5 ve anti-TPO negatif grupta %11,5 gebelik kaybı gözlenirken TSH <2,5 anti-TPO negatif alt grubun %7,8i gebelik kaybı ile sonuçlandı(98).

Kronik otoimmün tiroiditi olan gebe kadınlarda spontan düşük insidansı daha yüksektir(99).Bizim çalışmamızda da benzer şekildeTSH düzeyine bakılmaksızın anti-TPO pozitif gebelerde, negatif gebelere göre abortus insidansı daha yüksek bulunmuştur. (%20 vs %9,4). Yine vaka-kontrol ve kohort çalışmaların metaanalizinde , ötiroid kadınlarda tiroid otoantikorlarının varlığı spontan düşük riskini antikor olmayan kadınlara göre2-3 kat arttırmakta olduğu belirtilmiştir(100,101).

1098 IVF yapılan kadının incelendiği 4 gözlemsel çalışmanın metaanalizinde; abortus riski anti-TPO pozitif ötiroid kadınlarda anti-TPO negatif olanlara göre 2 kat daha yüksek bulunmuş (RR 1.99, 95% CI 1.42-2.78)(54).

Temur ve ark yaptıkları çalışmada tiroid hastalığı tespit ettikleri gebelerle ,ötiroid olgular arasında abortus açısından istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır ve abortusun tiroid hastalıklarında artabilceğini söylemek için daha kapsamlı çalışmalar gerektiğini vurgulamışlardır(92). Bizim çalışmamızda da TSH düzeyi artışı ve anti-TPO pozitifliği ile gebelik kaybında risk artışları tespit ettiysek de bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ancak örneklem sayısı artırılarak anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Prospektif bir çalışmada 115 anti-TPO pozitif kadın randomize edilerek yarısı T4 ile tedavi edilmiş diğer yarısı tedavi edilmemiş ve 869 anti-TPO negatif kadınla karşılaştırılmış. Düşük hızları, anti-TPO pozitif ve tedavi alan grupta %3,5 ; anti-TPO negatif grupta %2,4; anti-TPO pozitif ve tedavi almayan grupta %13,8 olarak bulunmuş(102). Bu çalışmada anti-TPO pozitif ötiroid kadınlardan bir kısmı subklinik hipotiroidizm geliştirdi. Erken gebelikte anti-TPO pozitif kadınlar normal aralıkta fakat anlamlı olarak antikor negatif kadınlara göre daha yüksek TSH değerlerine sahipti.

Tiroid otoantikor pozitif kadınlarda %13-22 arasında düşük riski mevcut iken otoantikor negatif ötiroid kadınlarda %3,3-8,4 arasında görülür(103). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tiroid otoantikor pozitif kadınlarda %20-24 arasında düşük riski mevcut iken; otoantikor negatif ötiroid kadınlarda %7,8 oranında abortus görüldü.

Çalışmamızda TSH düzeylerinden bağımsız olarak gebelik kaybı ve sigara kullanımı ilişkisi değerlendirildiğinde ; gebelik kaybı olanların(n=23), %63,6'sı sigara kullanmayan grupta yer alır iken; %36,4'ü sigara kullanan grupta yer almış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0,05$). Negro ve ark. nın yaptığı gebelik kaybı riski ile TSH düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada; sigara içme oranı gebelik kaybı olmayan gruplarda daha yüksek çıkmıştır(98). Bu açıdan bakıldığında sigara kullanımı koruyucu bir faktör gibi görünmekle beraber; diğer taraftan bizim çalışmamızda sigara kullanımı olmayan gebelerin %8,3'ü abortusla sonuçlanırken, sigara kullananların %20,5'i abortusla sonuçlanmıştır ; sigara içmeyenlerde gebelik kaybı olmaması ihtimali daha fazladır [OR:1,3 %95 CI (0,94-1,8)]. Sigara kullanımı yaygın kabul görmüş bir bilgi olarak abortus için bir risk faktörü olarak bilinse de; tiroid otoantikorlarının varlığı durumunda otoimmünite ile ilişkilendirilen abortus mekanizmalarında belki immunitiyi baskılayarak bu abortusların bir kısmını önleyebilir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapılarak arada ilişki netleştirilmelidir.

Çalışmamızda gebelik kaybı ile maternal yaş,gravide,parite ve önceki gebelik kayıp sayıları arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hiperemesis

Gebelerimizin 72 tanesinde hiperemesis gelişirken bunların 36 tanesi olgu 36 tanesi kontrol grubundan idi. Olgu grubu içinde hiperemesis görülme oranı %33,3; kontrol grubunda %35 olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.[OR:1,07 %95 CI (0,6-1,8).] Bizim çalışmamıza göre TSH>2,5 olması hiperemesis gelişme sıklığı açısından bir fark yaratmamaktadır.

Hiperemesis gelişen 72 gebemizi değerlendirdiğimizde; hiperemesis gelişme insidansı, TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif altgrupta %36 (n=9); anti-TPO negatif altgrupta %35,1 (n=27) olarak bulunurken; kontrol grubu anti-TPO pozitif altgrupta %40(n=2); anti-TPO negatif altgrupta %33(n=34) olarak hesaplanmış. Gruplardaki insidanslar birbirine çok yakın bulunmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ayrıca TSH düzeylerine bakılmaksızın hiperemezis gelişme insidansı anti-TPO pozitif grupta, %36,7 iken; anti-TPO negatif grupta, %33,9 bulunmuş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.($p=0,08$)

Akdemir ve ark.nın hiperemezis gravidarumda tiroid disfonksiyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada hiperemezisli grupta TSH değerlerini normal referans aralıklarında (0,3-4,2 mIU/L) kalmak koşuluyla anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar(104). Bizim çalışmamız bunu desteklememektedir. Yine bu çalışmada hiperemezis grubu ile hiperemezis olmayan grup anti-TPO pozitifliği açısından kıyaslanmış iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(%5,5 vs %6) Panesar NS ve ark.nın hiperemezis ve anti-TPO ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada hiperemezis gravidarumlu gebelerde anti-TPO seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır(105). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hiperemezis gelişen gebelerde hiperemezis olmayanlara göre anti-TPO pozitifliği daha yüksek saptanmış(%15,3 vs %13,8) ancak istatistiksel anlamlılık yakalanmamıştır.

Fell DB ve ark.nın hiperemezis risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada (84) sigara içmek hiperemezis riskini azaltıyor olarak belirtilse de bizim çalışmamızda sigara içen grupta hiperemezis daha fazla oranda görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (%38,5 vs %33,1)

Gebelikte tansiyon yüksekliği

Bizim çalışmamızda 3 gebemizde gestasyonel HT gözlenirken, 6 gebemizde preeklampsi görüldü. Gestasyonel HT görülme yüzdesi kontrol grubunda %2; olgu grubunda %1,1 iken preeklampsi görülme yüzdesi sırasıyla %3 ve %3,4 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi .

Gebelikte hipertansif hastalık gelişme insidansı alt gruplar içinde değerlendirildiğinde her iki grupta da olgular anti-TPO negatif alt grupta yer almaktaydı. Gestasyonel HT

gelişme insidansı TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta %2,1 (n=2) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %1,5 (n=1) idi. Preeklampsi insidansı ise TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta %3,2 (n=3) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %4,3 (n=3) idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bostancı MS ve ark. yaptığı 633 kadının tiroid fonksiyonlarının (hipertiroidi, ötiroid, hipotiroidi) ve bu fonksiyonların komplikasyonlarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, hipertansiyon tüm olgular içinde 40 (%6,31) hastada; preeklampsi 8 (%1,26) hastada gözlenirken eklampsi hiçbir hastada gözlenmemiştir. Preeklampsi tanısı konan 8 hastanın 3'ü (%37,5) hipotiroidi, 1 tanesi hipertiroidi tanısı alan gruptanmış.

Preeklampsi hipotiroidili olgularda %16,67 oranında gözlenmiştir (106). Ayrıca bu çalışmada hipertansiyonu olan hastaların serbest T4 değerlerinin hipertansiyonlu olmayanlar ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş. ($p<0,05$).

Subklinik hipotiroidili hastalarda preeklampsi oranı %11,1 olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda da benzer olarak hiçbir olguda eklampsi gözlenmemiş olup, bu artan gebe takiplerinin ve gebelerin sağlık hizmetine ulaşmasındaki kolaylık nedeniyle gestasyonel ht ve pre-eklampsinin erken tanınip gerekli tedavi ve önlemlerin alınıyor olmasından kaynaklanabilir.

Allan ve ark. subklinik hipotiroidli olgularda preeklampsi sıklığını %15 olarak bulmuşlar. Bu çalışmada TSH üst limiti 6 mIU/l olarak alınmış ve subklinik hipotiroidili olgularda fT4 düzeyinden bağımsız olarak TSH>6 mIU/l olduğu durumlarda gestasyonel hipertansiyon ve plasenta dekolmanı riski arttığı bulunmuş (51).

Hipotiroidizmin sonuçları üzerine yapılan bir çalışmada, Ek hastalığı olmayan 68 hipotiroid hasta aşikar hipotiroidisi olan 23 kadın ve subklinik hipotiroidisi olan 45 kadın olarak iki gruba ayrılmış; Eklampsi, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon olarak tanımlanan gestasyonel hipertansiyon aşikar (%22) ve subklinik hipotiroidili (%15) grupta genel popülasyona (%7,6) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Ayrıca doğum sırasında belirgin hipotiroidizmi olan hastaların %36'sında ve subklinik hipotiroidizmi olanların %25'inde gestasyonel hipertansiyonun mevcut olduğu saptanmıştır (56).

Gruplara arasında gest. Ht riskini artıran faktörleri belirlemek için olası risk faktörleri; ırk, yaş, parite, immün tiroid hastalıkları, antitiroglobulin, ve antimikrozomal antikor varlığı, tedaviye başlama zamanı, doğum öncesi serbest T4 ve TSH değerleri değerlendirilmiş, lojistik regresyon analizi uygulanmış sadece doğum öncesi TSH düzeyi anlamlı bulunmuş(56). Bizim çalışmamızda da; maternal yaş, gravide, parite, önceki abort sayısı, ailede guatr öyküsü, sigara kullanımı gibi değerler ile gebelikte tansiyon yüksekliği ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Gestasyonel diabet

Bizim çalışmamızda GDM gelişen 13 gebenin 7si kontrol grubunda; 6sı olgu grubunda yer almaktaydı. Olgu grubu içinde GDM gelişme insidansı %6,8 bulunurken kontrol grubunda %7 çıkmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. [OR:0,97 %95 CI (0,3-3,0)]

GDM gelişme insidansı alt gruplar içinde değerlendirildiğinde her iki grupta da GDM gelişen gebelerimiz anti-TPO negatif altgruptan idi. TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta GDM gelişme insidansı %7,4 (n=7) ve TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta %8,6 idi. Olgu grubunda minimal bir artış görülmekle beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antikor pozitifliği ise GDM gelişimi için hiç risk artışı yaratmamış gibi görünmektedir.

Bostancı MS ve ark. yaptığı 633 kadının tiroid fonksiyonlarının (hipertiroidi, ötiroid, hipotiroidi) ve bu fonksiyonların komplikasyonlarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ; Glukoz tolerans bozukluğu olan 61 hastanın 5 tanesi (%8,19); GDM tanısı alan 41 gebeden 4 tanesi (%9,76) hipotiroidili olgulardan oluşmaktaydı(106).

Erken membran rüptürü

EMR toplamda 27 olgumuzda görülürken; olgu grubunda yer alan bir prematür erken membran rüptürü hariç diğer tüm olgular term idi. Kontrol grubunda 15 (%15) EMR olgusu yer alırken; olgu grubunda 12 (%13,5) EMR görüldü. Bu fark istatistiksel olarak

anlamli olmayip [OR:0,88,%95 CI (0,38-2,00); birinci trimesterdeki TSH>2,5 olmasi EMR insidansi icin risk yaratmiyor gibi gornmektedir.

EMR alt gruplar bazinda degerlendirildiğinde TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta EMR gelisme insidansi %15,8 (n=15) iken anti-TPO pozitif alt grupta EMR gorulmedi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta insidans %11,8 (n=8) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %20(n=4) idi. Gruplar ve alt gruplar arasi istatiksel fark olmamakla beraber TSH artisi ve antikor pozitifligi EMR insidansini arttirmiyor gibi gornmektedir.

10990 gebeyi iceren FASTER calismasinda antitiroglobulin ve anti-TPO antikorlarini olcmusler ve her bir antikoru gorulme insidansinin yaklasik %15 oldugunu bildirmissler. Her ikisi beraber bulunduğu zaman membranların erken rüpturu riski yaklasik 3 kat arttigi belirtilmistir.

Gebelik sonlanma haftası

Calismamizda preterm dogum oranı kontrol grubumuzda %8(n=8) iken olgu grubumuzda %6,8 (n=6) olarak bulunmustur. Risk kontrol grubunda ılımlı olarak daha yuksek gibi gornmesine ragmen bu fark istatiksel olarak anlamlı değıldir.

Preterm dogumlar alt gruplar bazında degerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta preterm dogum gorulme insidansi %8,4 (n=8); TPO pozitif alt grupta preterm dogum gorulmedi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta insidans %5,8 (n=4) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %10,5 (n=2) idi. Gruplar ve alt gruplar arasi istatiksel olarak anlamlı fark gorulmedi. TSH artisi ve antikor pozitifligi preterm dogum acısından risk artişına yol acmamisti.

Yuksek TSH seviyelerine sahip kadınlarda 3 kat artmiş çok erken dogum riski vardır. Ve bazı analizlerde antitiroglobulin antikor (TgAb) pozitif saptanan 2 kat artmiş çok erken dogum riski saptanmistir(107,108).

17298 kadının değerlendirildiği bir çalışmada gestasyonel yaşa göre belirlenmiş TSH düzeyi 97,5 persentilin üstünde (TSH aralığı 2.74 - 11 mU/L) bulunan subklinik hipotiroidili kadınlarda 2 kat artmış preterm doğum riski saptanmış(107).

TSH dan bağımsız olarak beklendiği gibi ikiz gebeliklerde daha erken doğum haftası ve daha düşük doğum ağırlığı saptanmış. İkiz gebelikler ve tekil gebelikler birlikte değerlendirildiğinde TSH>2,5 grubunda doğum haftası ve doğum ağırlığı daha küçük bulunmuş(97).

Bizim çalışmamızla benzer şekilde ;Negro ve ark.nın yaptığı çalışmada(98) TSH 2.5 - 5.0 mU/L ve normal T4 değerleri olan gebeler ile TSH < 2.5 mU/L olan gebeler kıyaslanmış ve erken doğum sıklığı açısından fark bulunmamıştır.

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaların metaanalizinde , ötiroid kadınlarda tiroid otoantikorlarının var olan kadınlarda, antikor olmayan kadınlara göre preterm doğum riski yaklaşık 2 katıdır(101).

Prospektif bir çalışmada(102) 115 anti-TPO pozitif kadın randomize edilerek yarısı T4 ile tedavi edilmiş diğer yarısı tedavi edilmemiş ve 869 anti-TPO negatif kadınla karşılaştırılmış. Premature doğum hızları, anti-TPO pozitif ve tedavi alan grupta %7; anti-TPO negatif grupta %8,2; ve anti-TPO pozitif ve tedavi almayan grupta %22,4 olarak bulunmuş; bu çalışmada anti-TPO pozitif ötiroid kadınlardan bir kısmı subklinik hipotiroidizm geliştirdi. Erken gebelikte anti-TPO pozitif kadınlar normal aralıkta fakat anlamlı olarak antikor negatif kadınlara göre daha yüksek TSH değerlerine sahip imiş.

Gebelik sonlanma şekli

Gebelik sonlanma şekli alt gruplar bazında değerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların %60 ı (n=57) C/S doğum ile sonuçlanırken; %40 ı NSVD ile sonuçlanmıştır. TPO pozitif alt grupta C/S doğum oranı %80 (n=4) iken NSVD %20 (n=1) idi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta C/S doğum insidansı %57,3 (n=39) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %57,8 (n=11) idi. Geçirilmiş C/S

nedeniyle C/S olanların önceki gebeliklerindeki C/S endikasyonlarını ve önceki gebeliklerindeki tiroid fonksiyonlarını bilmediğimizden net bir yoruma varmak çok mümkün değildir.

Bu nedenle verilerimizi C/S endikasyonu eski c/s ya da geçirilmiş uterus operasyonu olanlar 43 (%38,3); maternal istek/maternal ek hastalık olanlar 22 (%19,6)ı hesaplama dışı bırakarak gebelik sonlanma şekli açısından yeniden değerlendirdik.

TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların % 42,4ü (n=28) C/S doğum ile sonuçlanırken; %57,6sı (n=38) NSVD ile sonuçlanmıştır. TPO pozitif alt grupta C/S doğum oranı %66,7 (n=2) iken NSVD %33,3 (n=1) idi. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta C/S doğum insidansı %27.5 (n=11) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %42.9 (n=6) idi

TSH düzeylerine bakılmaksızın anti-TPO+ grupta C/S insidansı, %47.1 iken; anti-TPO- grupta %36,8 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Gebelik sonlanma şekli ile antikör pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Negro ve ark.nın yaptığı çalışmada(93) C/S doğum oranı hipotiroidi grubunda ortalama %20,8; ötiroid grupta %20,6 olarak yakın oranlarda bulunmuş. Bizim çalışmamızda da olgu grubu ile kontrol grubu C/S oranlarında (%31,5 vs %43,5) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda C/S oranlarının kısmen yüksek çıkması; C/S endikasyonlarının farklılık göstermesi, özellikle ilerlemeyen eylem/ CPD/ prezentasyon anomalisi gibi endikasyonların kısmen subjektif olmasından ya da gebelerin normal doğum konusunda yeterince eğitilmemiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ablasyo plasenta

Casey ve ark. (2010) bir çalışmada subklinik hipotiroidi bulunan 17298 kadında %31e karşın ötiroid olan grubunda %4 oranında anti-TPO antikörleri göstermiş. Anti-TPO antikörleri olan kohort grubunda plasenta dekolmanı için anlamlı derecede üç kat artmış risk olduğunu belirtmişler(109). Bizim çalışmamızda ablasyo plasenta hiçbir hastamızda görülmediğinden bu konuda yorum yapmamız mümkün olmamakla beraber anti-TPO olgu sayısının genişletildiği başka çalışmalarda değerlendirmek uygun olacaktır.

Doğum Ağırlığı

Olgu ve kontrol gruplarındaki yenidoğanlarımızı doğum ağırlıklarına göre sınıflandırdığımızda; olgu grubumuzun %96.6 (n=85) sı normal doğum ağırlığında iken %2,3 (n=2) ü düşük doğum ağırlıklı, %1,1 (n=1) i makrozomik olarak değerlendirildi. Bu oranlar sırasıyla kontrol grubunda %88 (n=88); %4 (n=4); %8 (n=8) olarak bulunmuştur. Makrozomi ya da düşük doğum ağırlıklı bebek oranı kontrol grubunda daha yüksek görünmesine rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak TSH artışı yenidoğan doğum ağırlığı üzerine olumsuz etki oluşturduğu gözlenmemiştir.

Komplike doğum ağırlığı (makrozomik veya düşük doğum ağırlıklı) olan yenidoğanları kendi içinde olgu ve kontrol grupları arasında kıyasladığımızda; komplike doğum ağırlıklı bebeklerin %53.33ü kontrol grubundaki makrozomik bebeklerden; %6,67si olgu grubundaki makrozomik bebeklerden oluşurken; %26.67si kontrol grubu DDA bebekler ve %13,33ü olgu grubu DDA bebeklerden oluşmaktaydı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi [OR:0,25, %95 CI (0,01-3,66)] Diğer bir deyişle komplike doğum ağırlıklı bebeklerin %80i kontrol grubunda yer almaktaydı.

Doğum ağırlıkları alt grup bazında değerlendirildiğinde, DDA insidansı, kontrol grubu anti-TPO negatif altgrupta %4.2 (n=4); TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %2,9 (n=2) olarak hesaplanmış. Her iki grupta da anti-TPO pozitif altgrupta DDA saptanmamıştır. Gruplardaki insidanslar birbirine çok yakın bulunmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Makrozomi insidansı ise, kontrol grubu anti-TPO negatif altgrupta %7,4 (n=7); TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %1 (n=2) olarak hesaplanmıştır. Makrozomi görülen olgulardan biri antiTPO+ kontrol grubunda yer alırken bu grupta makrozomi insidansı %20 olarak hesaplanmıştır. Olgu grubu antiTPO+ alt grupta ise makrozomi görülmemiştir. Makrozomi gelişme insidansı en yüksek grup TSH<2,5 antiTPO+ alt grubu olmakla beraber; istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması bu gruptaki olgu sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

IVF hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada prekonsepsiyonel TSH >2.5 mU/L olan 45 doğuma kıyasla; TSH <2.5 mU/L olan 150 doğumda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı daha yüksek bulunmuş(97).

Ek hastalığı olmayan 68 hipotiroid hasta aşikar hipotiroidisi olan 23 kadın ve subklinik hipotiroidisi olan 45 kadın olarak iki gruba ayrılmış. Gestasyonel hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, konjenital anomali, maternal anemi ve postpartum hemorajinin gebelik komplikasyonlarının belirlemeyi hedeflemiştir. Düşük doğum ağırlığı her iki grupta gestasyonel hipertansiyon için yapılan erken doğumlara bağlı olarak bulunmuş. Düşük doğum ağırlığı subklinik hipotiroidili grupta %9 olarak bildirilmiş (56).

Aşikar hipotiroidili grupta (%22) düşük doğum ağırlığı genel popülasyona göre (%6.8) daha fazla bulunmuş. Bu artmış insidans aşikar hipotiroidili 3 hastadave 1 subklinik hipotiroidili hastada gest. Ht nedeniyle yapılan prematur doğumu yansıtmaktadır. Spontan başlayan travay sonrası gerçekleşen prematur doğum sıklığı heriki hipotiroidi grubunda genel popülasyonla benzer bulunmuş(56).

Omuz distosisi

Omuz distosisi subjektif bir bulgu olduğundan ve bildirim sınırlı olabildiğinden bu konudaki veriler kısıtlı olabilir.

Bizim çalışmamızda NSVD yapan 76 gebenin doğumu esnasında omuz distozisi 3 (%3,9) olguda saptanmıştır. Omuz distosisi gelişen 3 olgu da kontrol grubunda yer almaktaydı; kontrol grubunda omuz distosisi görülme oranı %7,6 olgu grubunda %0 olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Olguların hepsi TSH<2,5 anti-TPO negatif alt grupta yer almaktaydı ve bu alt grupta omuz distosisi gelişme insidansı %7,8 bulunmuştur.

Karakurt F. Ve ark. yaptığı çalışmada omuz distozisi gelişen 2 gebenin TSH değerleri ortalaması 4.14 uIU/ml olarak saptanmış(110). Ancak bizim çalışmamızda omuz distozisi gelişen 3 gebenin TSH değerleri ortalaması 1,43 IU/ml; T4 değeri ortalaması 1,03 idi.

Omuz distosisi tanımı ve kaydı subjektif verilere dayandığından, textbook referansları da dahil olmak üzere değişken insidanslarda rapor edilmiştir. Ayrıca TSH>2,5 grubunda omuz distosisi ön görülerek bu hastalara zaten C/S uygulanmış olabilir. Tüm bu nedenlerle omuz distosisi, kontrol grubunda yüksek görülmüş olsa da TSH<2,5 olması omuz distosisi riskini arttırmış olduğunu söylemek yanlış olur

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı

Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı olgu grubumuzda %10,2 (n=9) , kontrol grubumuzda %13 (n=13) bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Alt gruplar bazında değerlendirdiğimizde TSH >2,5 anti-TPO negatif altgrupta %11,7 (n=8); anti-TPO pozitif altgrupta %5,2 (n=1); TSH<2,5 anti-TPO negatif altgrupta %12,6 (n=12); anti-TPO pozitif altgrupta %20 (n=1) olarak bulunmuştur. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı yalnızca ilk 24 saatteki akut olgular değil, doğum sonrası uzamış hiperbilirubinemi de dahil, ilk bir hafta içinde farklı nedenlerle yoğunbakım ihtiyacı olan bebekler dahil edildiğinden yoğun bakım ihtiyacı oranlarımız biraz yüksek çıkmış olabilir.

Postpartum hemoraji

Gebeliği doğumla sonuçlanan 188 olguda değerlendirilen postpartum hemoraji kontrol grubundan 19 (%19) olgu grubundan 24 (%27,3) lohusada görülmüştür. Olgu grubunda bir artış söz konusu olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. [OR:1,59 %95 CI (0,80-3,17)]

Alt gruplar bazında değerlendirildiğinde, TSH<2,5 anti-TPO negatif alt gruptaki doğumların %20sinde (n=19) PPH gelişirken; TPO pozitif alt grupta yer alan 5 hastadan hiçbirinde PPH gelişmemiştir. TSH>2,5 anti-TPO negatif alt grupta PPH gelişme insidansı %22,1 (n=15) olurken, anti-TPO pozitif alt grupta %42,1 (n=8) idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp en yüksek oran % 42.1 ile TSH >2,5 ve anti-TPO+ grupta idi.

Bostancı MS ve ark. yaptığı 633 kadının tiroid fonksiyonlarının (hipertiroidi, ötiroid, hipotiroidi) ve bu fonksiyonların komplikasyonlarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, hipotiroidi tanısı alan 18 hastanın 4 tanesinde (%22,22) postpartum kanama tespit edilmiş (106). Bu hipotiroidi komplikasyonu bizim subklinik hipotiroidi dediğimiz olgu grubumuzda %27,3 olarak tespit edilmiş olup kontrol grubundan daha yüksektir (%27,3 vs %19). Leung ve ark. ise postpartum hemorajiyi subklinik hipotiroidili grupta 0 olarak bulmuşlardır (56). Çalışmamızda TSH>2,5 anti-TPO pozitif grup PPH açısından en yüksek riskli grup gibi görünmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varmak doğru olmayacaktır.

Leung ve ark. (56) ölü doğum subklinik hipotiroidili grupta 0 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta hiç ölü doğum görülmemiştir. Hipotiroidi komplikasyonu ya da birlikte eşlik eden GDM ve HT gibi ölü doğuma neden olabilen durumların erken tanısı, yakın takibi ve sıkı regülasyonu buna neden olmuş olabilir. Gebe takiplerinin sıkı yapılıyor olması, yakın NST monitorizasyonu sayesinde fetal ölüm gerçekleşmeden fetal distress tanılarıyla sezaryen uygulanmış olabilir. Ölü doğum nedenleri çok çeşitli olması ve çalışmamızda hiçbir alt grupta ölü doğum görülmemesi nedeniyle, ölü doğum ve subklinik hipotiroidi arasındaki ilişkiye dair kesin bir yorum yapılamaz. Ayrıca bu komplikasyonların genel obseterik

populasyondaki prevelansları da düşük olduğundan bizim çalışma popülasyonumuzu kesmemiş olabilir.

Hipotiroidizm komplikasyonlarının subklinik hipotiroidi de daha ılımlı olarak görülebileceği öngörülmektedir. Bu konuda yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Cleary-Goldman ve ark, FASTER çalışmasında maternal subklinik hipotiroidizm ile istenmeyen sonuçlarının paterninde tutarlı bir sonuç bulamamışlar ve subklinik hipotiroidizm preterm doğum eylemi, preterm doğum, abortus, EMR gibi komplikasyonlarında artış ile ilişkili bulunmadığını belirtmişlerdir(111). Öte yandan Casey ve ark. (2005) bir çalışmada gebeliklerin ilk yarısından önce taranan 17298 kadının %2,3ünde subklinik hipotiroidi saptamışlar ve bu kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında , preterm doğum, ablasyo plasenta, ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksiniminin yüksek olduğunu bulmuştur(107). Bizim çalışmamızda ise, eğer TSH>2,5 olana gebeleri subklinik hipotiroidi olarak kabul edersek abortus, PPH ve EMR insidansı subklinik hipotiroidi grubunda artmış görülmektedir.

Subklinik hipotiroidi tanısı koymak için kullanılması gereken referans aralıkları üzerine de farklı görüşler mevcut olup, bu konuda Soldin OP ve ark. “gebeliğin ilerleyen süreçlerinde fetal, neonatal veya çocuk sağlığı, gebelik süresince olan yeterli tiroid hormon desteğine bağlıdır ve tiroid fonksiyonlarının trimester spesifik referans aralıkları, fetal ve maternal sağlık için kritik olabilir. Çoğul gebelik vakalarında, değerlerin MoM olarak ifade edilmesi değişik laboratuvarları ve değişik popülasyonları karşılaştırmayı kolaylaştırabilir”demektedirler. Ayrıca gebelik süreci için tiroid hormon konsantrasyonlarındaki anormallikleri saptamak için; her trimestere özgü referans aralıklarının tanımlanması gerekli olduğunu ve bu referans aralıkları iyot yetmezlik popülasyonlarında farklı olacağını belirtmişlerdir(99).

ATA “Gebelik süresince tiroid fizyolojisindeki değişiklikler nedeniyle TSH için trimester spesifik referans aralıkları kullanılmalıdır” demektedir(94).

Pearce ve ark. trimester spesifik referans aralıkları oluşturulurken gebelerin TPO-Ab durumu gözden geçirilmesigerektiğini çünkü artmış TPO-Ab seviyeleri artmış TSH ve düşük T4 değerleri ile ilişkili olduğunu söylemektedirler(112).

Mandel ve ark. trimester spesifik TSH referans aralıklarının geliştirmek için; İyot yeterli alanlarda otoimmün tiroid hastalıklarının kanıtı olmadan gebelik süresince TSH düzeyleri ile ilgili daha fazla longitudinal çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır(113).

Soldin ve ark. normal gebelik süresince hCGnin tiroid üzerine stimülatör etkisi, birinci trimesterin sonunda, parsiyal TSH süpresyonunu indüklediğini ve gebe olmayan referans aralığının altına indiğini belirtmişler (ortalama 0.89 mIU/L (114) ve trimester spesifik T3, FT4, TSH, ve Tg konsantrasyonları birinci ve üçüncü Trimester arasında anlamlı olarak farklı (hepsi $P \leq 0.05$) olduğunu; ikinci ve üçüncü trimester FT4, TSH, ve Tg değerleri birbirinden anlamlı olarak farklı olmadığını (hepsi $P > 0.25$) belirtmişlerdir(114-116)

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda FT4 seviyesi normal iken, TSH düzeyi ılımlı şekilde artmıştır. Bu gebelerde olası hipotiroidi sebebinin Hashimoto hastalığı olup olmadığını belirlemek için Anti-TPOAb ve anti-TgAb değerleri ölçülmesi gerektiğini belirtmişlerdir ve otoimmün antikor olmayan ve iyot yeterli popülasyonda, immün assayları kullanarak TSH için referans aralığı birinci trimester için ,0.24–2.99 mIU/L, ikinci trimester için 0.46–2.95 mIU/L; üçüncü trimester için , 0.43–2.78 mIU/L olarak tespit etmişler(99).

Dashe ve ark. TSH için normal referans aralığını hesaplamışlar, TSH birinci trimester süresince anlamlı olarak düşmekte olduğunu ve bu düşüş ikiz gebeliklerde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir ($P < 0.001$). Birinci trimesterdeki tekil gebelikler için üst limit yaklaşık olarak 4.0 Mom (multiples of the median), ve ikizler için , 3.5 Mom olarak belirlemişlerdir(117).

Birinci-trimester spesifik referans aralıkları Spencer C ve ark; Dashe JS ve ark; Walker JA. Ve ark.; Haddow JE ve ark. olmak üzere birkaç çalışmada sunulmuşlardır. (117-120).

Anti-TPO + grupta bazı komplikasyonların sıfır olarak çıkması bu alt gruplarda olgu sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Pearce ve ark. trimester spesifik referans aralıklarını belirlerken, gebe kadınların TPO-Ab durumlarını dikkate almanın önemli olacağını çünkü artmış TPO-Ab düzeyleri artmış TSH ve düşük T4 düzey ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır(112).

ATA'nın 2011 yılında yayınladığı klavuzda(94) gebelerde birinci trimester TSH aralığı ne olmalıdır sorusuna TSH için ; İyot alımı normal olan popülasyon için belirlenmiş trimester spesifik referans aralığı uygulanmalıdır denmektedir (LEVEL-B). Eğer TSH için trimester spesifik referans aralığı laboratuvarda mevcut değil ise; 1. Trimester için, 0,1-2,5; ikinci trimester için, 0,2-3,0; üçüncü trimester için, 0,3-3,0 mIU/L referans aralığı olarak kullanılmasını ise LEVEL I düzeyinde önermektedir.

Bu çalışmalara göre, gebelerde TSH değerleri gebe olmayan popülasyona göre daha düşük gibi görünmekle beraber, bu değerlerin toplumdan topluma fark edebileceği, özellikle iyot yetmezlik alanlarında farklı dağılımlar gösterebileceği, ayrıca gebeliğin tekil ya da çoğul olmasının; anti-TPO pozitifliğinin bu referans aralıklarını değiştirebileceği anlaşılmaktadır.

Fetüs sayısı ve gebelik haftası ve kişinin antikor durumuna göre, tiroid fonksiyon testlerinin toplumlara özgü belirlenmiş normogramlar hastalığın belirlenmesini büyük ölçüde geliştirir yorumuna varılabilir

VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gebeliğin; iyot metabolizması ve klerensinde, serum tiroid bağlayıcı protein düzeylerinde anlamlı değişiklikler ile birlikte tiroid fonksiyonları üzerine bir çok etkisi vardır. Bu etki özellikle değişken iyot yetmezliği alanlarında daha belirgindir.

Gebeliğin taleplerini karşılamakla karşı karşıya kalan maternal tiroid bezi; yeterli iyot desteği olan, hastaliksız ve yeterli yanıt verebilecek kapasitede olmalıdır(99). Aksi takdirde maternal ve fetal bir çok komplikasyonla karşı karşıya kalınabilir.

Çalışmamızda TSH >2,5 ve anti-TPO pozitif grupta gebelik kaybı insidansı; TSH <2,5 ve anti-TPO pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.TSH yüksekliği ve/veya anti-TPO+ olması gebelik kaybı insidansı açısından tüm gruplar arasında artmış riske sahip görünmektedir.

Hiperemesis gravidarum gelişme sıklığı tüm gruplarımızda benzer bulunmuştur.

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi gelişimi için TSH >2,5 veya anti-TPO pozitifliği bir risk artışı yaratıyor gibi görünmemektedir.

GDM insidansı da TSH artışı ve/veya antikor pozitifliği ile artış göstermemiştir.

EMR gelişme insidansı en yüksek grup; TSH>2,5 anti-TPO pozitif altgrup olmakla beraber istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu gruptaki olgu sayısının artırılması ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yakalanabilir.

TSH artışı ve antikor pozitifliği preterm doğum açısından risk artışına yol açmamıştır.

Gebelik sonlanma şekli ile antikor pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TSH>2,5 olması C/S doğum için anlamlı bir risk artışı yaratmıyor gibi görünmektedir.

Ablasyo plasenta hiçbir hastamızda görülmediğinden bu konuda yorum yapmamız mümkün olmamakla beraber anti-TPO olgu sayısının genişletildiği başka çalışmalarda değerlendirmek uygun olacaktır

TSH artışı yenidoğan doğum ağırlığı üzerine olumsuz etki oluşturduğu gözlenmemiştir.

Anti-TPO pozitifliği hem makrozomi hem de DDA gelişimi açısından risk teşkil etmemektedir.

Omuz distosisi olgu sayımız sınırlı olmakla beraber hem TSH yüksekliği hem de anti-TPO pozitif alt grupta risk yaratmamaktadır.

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı TSH artışından ve anti-TPO pozitifliğinden olumsuz etkilenmemiştir.

Postpartum hemoraji insidansı hem TSH>2,5 ve/veya ve anti-TPO pozitif gruplarda artmaktadır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda gebelik kaybı istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da EMR ve PPH TSH>2,5 olması ve anti-TPO pozitif olmasından olumsuz etkileniyor gibi görünmektedir. Gebelikte hipotiroidi komplikasyonu olarak tanımlanan diğer komplikasyonların; TSH birinci trimester üst limitini 2,5 IU/ml olarak kabul eder isek subklinik hipotiroidili olarak tanımlayacağımız olgu grubumuzda artış göstermediğini gördük.

Çalışmamız prospektif kohort bir çalışma olduğundan bazı hastalarımızın çalışma dışı kalması; sayıca fazla olmasalar da bir kısıtlılık yaratmaktadır. Diğer taraftan, olgu ve kontrol gruplarımızdaki gebe sayılarımız istatistik hesaplamalarında yeterli sayıda olmakla beraber; alt gruplara böldüğümüzde zaten insidansı az olan bazı komplikasyonların, alt gruplara düşen gebe sayısını azaltmakta; bu da bazı komplikasyonların bu alt gruplarda hiç görülmemesine ya da sayıca yeterli olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

“The Endocrin Society” ve “American Thyroid Association” gibi önde gelen endokrin ve tiroid cemiyetleri riskli olmayan gebelerde, rutin birinci trimesterde TSH taranmasının önermemektedirler. Rutin anti-TPO taraması ile ilgili makaleler olsa da genel kabul yine gebelerde birinci trimesterde rutin taramaya gerek olmadığı yönündedir. Rutin taranmanın önerilmediği TFT konusunda subklinik hipotiroidinin tanımlanmasında trimester spesifik referans aralıklarına göre tanı konulması ve tedavi edilmesi konusu bir süre daha tartışma konusu olmaya devam edecek gibi görünüyor. Zaten giriş kısmında da belirttiğimiz gibi ATA’nın 2011 yılında yayınladığı klavuzda gebelerde birinci trimester TSH aralığı ne olmalıdır sorusuna TSH için ; İyot alımı normal olan popülasyon için belirlenmiş trimester spesifik referans aralığı uygulanmalıdır denmektedir (LEVEL-B). Eğer TSH için trimester spesifik referans

aralığı laboratuarda mevcut değil ise; 1. Trimester için, 0,1-2,5; ikinci trimester için, 0,2-3,0; üçüncü trimester için, 0,3-3,0 mIU/L referans aralığı olarak kullanılmasını ise LEVEL I düzeyinde önermektedir. Yani USPSTF LEVEL I kanıt düzeyi olarak; bu konudaki kanıtların rutin uygulamanın karşısında ya da yanında olmak için yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Etkili kanıtlar eksik, yada düşük kalitede ya da çelişkili ve yarar ve zarar arasındaki denge belirlenemeyebilir. Ülkemiz iyot açısından orta-yüksek yetmezlik bölgesi olduğundan ayrıca ülkemiz için belirlenmiş referans aralıkları da mevcut olmadığından bu konudaki uygulama klinisyenin tercihinine kalmaktadır.

Çalışmamızda gebelik kaybı olan olgularda, gebelik tanısı konması ve TSH, anti-TPO değerlerinin belirlenmesi ile abortus arasında geçen süre çoğunda dört haftadan kısadır. Bu gebelerde subklinik hipotiroidi tanısı konup tedaviye başlanması ve tedavi etkinliğinin görülmesi için gereken süre abortusu önlemek için yetersiz olacak gibi görünüyorsa da, bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

EMR ve PPH hakkında kesin bir yorum yapmak için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Gebelerde birinci trimester referans aralığı olarak 0.1-2.5 mIU/L 'nin kullanılmasını kanıt A düzeyinde önerebilmek için; fetüs sayısı, gebelik haftası ve kişinin antikor durumunu göz önüne alınarak geliştirilecek , toplumlara özgü normogramlara ihtiyaç vardır.

VII.KAYNAKLAR

1. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ, Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody, *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):1001-3.
2. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S, Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases, *FEBS Lett.* 1985 Oct 7;190(1):147-52.
3. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for program managers. Geneva: WHO, 2007:1-108
4. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A., Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):13-27.
5. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):265-89
6. Benvenga S, Cahnmann HJ, Robbins J. Characterization of thyroid hormone binding to apolipoprotein-E: localization of the binding site in the exon 3-coded domain. *Endocrinology.* 1993;133(3):1300-5
7. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):579-94, v.
8. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, Toft AD. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet.* 1985;1:1117-9
9. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38
10. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1095-104
11. Persani L, Borgato S, Romoli R et al. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2486-92

12. Persani L, Ferretti E, Borgato S et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3631-5.
13. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:315-37
14. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:859-62,
15. Asamer H, Riccabona G, Holthaus N et al. [Immunohistologic findings in thyroid disease in an endemic goiter area]. *Arch Klin Med.* 1968;215:270-84.
16. Wright-Pascoe R, Smikle MF, Barton EN et al. Limited usefulness of antithyroperoxidase and antithyroglobulin assays in Jamaicans with Graves' disease. *Hum Antibodies.* 1999;9:161-4
17. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153:862-5
18. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet.* 1992;20;339:1506-8
19. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:90-7
20. Spitzweg C, Morris JC. The immune response to the iodide transporter. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:389-98
21. Vanderpump M. The thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996
22. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605-18.).
23. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:661-9
24. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M et al. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;228:199-202
25. Kuzbari O, Dorais J, Peterson CM. *Endocrine Disorders.* Ed: Berek JS, Berek & Novak's Gynecology. pp.1110-1123, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2012

26. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-69
27. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:260-5
28. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585-90
29. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85:2993-3001
30. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9:149-161
31. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:751.
32. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:595-615
33. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4543-4550.
34. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-555
35. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* 2007;13:8-13
36. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005;4:31-41
37. Livadas S, Xekouki P, Fouka F et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid.* 2005;15:1061-1066
38. Hardy O, Worley G, Lee MM, et al. Hypothyroidism in Down syndrome: screening guidelines and testing methodology. *Am J Med Genet A* 2004 ;124A:436-437

39. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37. Int J Gynaecol Obstet 2002;79:171-180
40. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 2006 ;108:1283-1292.
41. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med. 2004;351:241-249.
42. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, et al. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. J Med Screen. 2001;8:18-20.
43. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev: Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.127-128, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
44. James D.K., Steer P.J., Weiner C.P, Gonik B., Yüksek Riskli Gebelikler: Yönetim Seçenekleri, (Çev: Güner H.) s.1005-1015, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2008
45. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev: Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.64, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
46. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev: Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.1126-1134, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
47. James D.K., Steer P.J., Weiner C.P, Gonik B., Yüksek Riskli Gebelikler: Yönetim Seçenekleri, (Çev: Güner H.) s.474-483, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2008
48. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev: Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.97-98, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
49. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:689
50. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002; 12:63.
51. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000;7(3):127-30

52. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 35:41
53. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:772.
54. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. Eur J Endocrinol 2010; 162:643
55. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? Thyroid 2005; 15:60.
56. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol 1993; 81:349.
57. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72:108.
58. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev:Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.706-749, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
59. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
60. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:159.)
61. ACOG Committee on Practice Bulletins-Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2011; 118:751.
62. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1:S67
63. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1:S62.)
64. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. Obstet Gynecol 2001; 98:525.

65. Draft statement March 6, 2103. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT National Institutes
of Health Consensus Development Conference: Diagnosing Gestational Diabetes
Mellitus Conference
66. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus
Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and
pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of
hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676.)
67. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams
Obstetrik (Çev:Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.1104-
1121, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
68. ACOG Practice Bulletin No.22: Fetal Macrosomia. American College of
Obstetricians and Gynecologists, Washington DC 2000.
69. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705
infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes
Care* 2011; 34:1145
70. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between
birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without
gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:672.e1
71. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams
Obstetrik (Çev:Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.481-486,
Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
72. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, The American College of
Obstetrician and Gynecologists. ACOG practice bulletin clinical management
guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 40, November 2002. *Obstet
Gynecol* 2002; 100:1045.
73. Hoffman MK, Bailit JL, Branch DW, et al. A comparison of obstetric maneuvers for
the acute management of shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1272.
74. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams
Obstetrik (Çev:Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.215-234,
Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
75. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839.

76. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2:173.
77. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189.
78. Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79:577.
79. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG* 2008; 115:1484.
80. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40:309
81. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:811.
82. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26:291
83. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:401.
84. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:277.)
85. Cunningham F., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse D., Spong C. Williams Obstetrik (Çev:Ceylan Y., Yıldırım G., Gedikbaşı A., Aslan H., Gül A.) S.1050-1052, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010
86. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res* 2011; 2011:142413.
87. Sheiner E, Sarid L, Levy A, et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18:149
88. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007.
89. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
90. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130.

91. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ, Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep;59(3):282-8.
92. Muzaffer TEMUR, Hüseyin CENGİZ, Bülent ARICI, Levent YAŞAR, İsa Aykut ÖZDEMİR, Erken Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluğunun Tespiti, *Gazi Medical Journal*, 2012; 23: 6-9
93. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A, Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy., *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1699-707. doi: 10.1210/jc.2009-2009. Epub 2010 Feb 3.
94. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081
95. Lazarus JH., Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management., *Treat Endocrinol*. 2005;4:31-4
96. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L., Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment., *Clin Investig*. 1993 May;71(5):367-71
97. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, et al. Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jun;194(6):1668-74; discussion 1674-5.
98. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E44.
99. SoldinOP., Thyroid Function Testing in Pregnancy and Thyroid Disease: Trimester-specific Reference Intervals., *Ther Drug Monit*. 2006 February; 28(1): 8–11.
100. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:513.
101. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616
102. 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, J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jul;91(7):2587-91. Epub 2006 Apr 18.
103. Abramson J, Stagnaro-Green A., Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. Thyroid. 2001 Jan;11(1):57-63.
104. Akdemir N, Bilir C. Thyroid dysfunction in hyperemesis gravidarum: a study in Turkish pregnant women. J Turkish-German Gynecol Assoc 2011; 12: 140-3
105. Panesar NS, Chan KW, Li CY, Rogers MS. Status of anti-thyroid peroxidase during normal pregnancy and in patients with hyperemesis gravidarum. Thyroid. 2006 May;16(5):481-4.
106. Bostancı MS, Taşkesen F. Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları ve sonuçlarının değerlendirilmesi, Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi , 2011; 2 (2): 196-201
107. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105:239–245.
108. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. Thyroid. 2005;15:351–357
109. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG., Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies, Obstet Gynecol. 2010 Aug;116(2 Pt 1):381-6.
110. Karakurt F, Gümüş İl, Kargılı A, Uz B, Keskin E, KÖROĞLU M, Gebe Hastalarımızda Tiroid Fonksiyon Testleri, Yeni Tıp Dergisi, 2007;24(1):51
111. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2008; 112:85
112. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, Braverman LE., Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use., Endocr Pract. 2008 Jan-Feb;14(1):33-9
113. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? Thyroid. 2005;15:44–53
114. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. Thyroid. 2004;14:1084–1090

115. Soldin OP, Hilakivi-Clarke L, Weiderpass E, et al. Trimester-specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine-sufficient women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2004;349:181–189.
116. Soldin OP, Tractenberg RE, Soldin SJ. Differences between measurements of T4 and T3 in pregnant and nonpregnant women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays: are there clinical implications? *Clin Chim Acta*. 2004;347:61–69
117. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol*. 2005;106:753–757
118. Spencer C, Lee R, Kazarosyan M, et al. Thyroid reference ranges in pregnancy: Studies on an iodine sufficient cohort. *Thyroid*. 2005;15(Supp 1):1–16.
119. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1365–1371
120. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen*. 2004;11:170–174