



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MATERNAL SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMİN GEBELİĞİN
ADVERS SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEDA KUZUCU

İSTANBUL-2022



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MATERNAL SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMİN GEBELİĞİN
ADVERS SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DANIŞMAN

PROF. DR. ORHAN ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEDA KUZUCU

İSTANBUL-2022

TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ana dalında gerekli uzmanlık süresini ve rotasyonlarını tamamlayan uzmanlık öğrencisi,

Dr. Seda KUZUCU' nun

“Maternal Subklinik Hipotiroidizmin Gebeliğin Advers Sonuçları İle İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” konulu tezi 03/09/2022 tarihinde jürimiz tarafından değerlendirilmiş ve “ **bilime katkı sağlayan orijinal bir çalışma olduğu, tez yazım kurallarına uygun yazıldığı ve aday tarafından başarılı bir şekilde savunulduğu**” için başarılı bulunmuştur.

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Sınavı'na girmesi uygun görülmüş olup, bu tutanak düzenlenerek imza altına alınmıştır.

03/09/2022

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Erkut ATTAR

Üye

Prof.Dr. Rukset ATTAR

Üye

Prof.Dr.Selçuk ÖZDEN

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

03.09.2022

Dr. Seda KUZUCU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimini ve deneyimlerini bizlere her zaman aktaran, klinik ve cerrahi olarak hasta takip, tedavi ve yönetiminin yanı sıra bizlere evrensel birer biliminsanı olma amacı ve nosyonu kazandırmak için sabır ve özveri ile tecrübelerini paylaşan, desteğini her zaman hissettiğimiz değerli hocam sayın Prof. Dr. Erkut Attar’a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her daim bilgilerini, klinik ve cerrahi tecrübelerini sabır ve özveri ile bizlerle paylaşan, hayatın her alanında başarılı birer insan olabilmemiz için desteğini bizden asla esirgemeyen, asistanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde ilgi ve anlayışla bana rehberlik eden değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Orhan ÜNAL’a sevgi ve saygılarımı iletir, teşekkür ederim.

Bilgi birikimi ve yönetimi, insan ilişkileri, ekip çalışması, etik ilkeleri, hastalara yaklaşımı ile her zaman bizlere örnek olan; klinik ve cerrahi bilgilerini sabır ve sonsuz bir anlayışla bizlerle paylaşan, hayatın her anlamında her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Rukset Attar’a uzmanlık eğitimim boyunca bana olan kıymetli katkılarından dolayı sevgi ve saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana aktardığı cerrahi nosyunu ile her adımda varlığını hissettiğim, sabırla ve ilgi ile bizlerle bilgisini, klinik ve cerrahi tecrübelerini paylaşan; eğitimimiz için her zaman vaktini ve enerjisini ayırmanın yanı sıra güveni ile cesaretlendiren, gerek hastalara yaklaşımı gerekse meslektaşlarımıza olan sahiplenişi ve etik ilkeleri ile her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Gazi Yıldırım’a sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin son döneminde aramıza katılmasına rağmen mesleki değerleri, hastaya yaklaşımı, teorik ve klinik alandaki kıymetli bilgi birikimi ve tecrübelerini bizlere şevkle aktaran, eğitimimiz için emeklerini ve vaktini sunan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Başbuğ’a sevgi ve saygılarımı ileterek teşekkür ederim.

Çalışmamı yapabilmeme olanak tanıyan ve bu süreçte benimle bilgi birikimlerini paylaşan, emeklerini esirgemeyen Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'ndan sayın Prof. Dr. Aldülkadir Turgut, Op. Dr. Canan Satır Özel ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletirim.

Engin bilgilerini her zaman bizlere aktaran, gerek uzmanlık eğitimim gerekse tez yazım sürecimde her zaman kıymetli desteklerini bana sunan değerli uzmanım Op. Dr. Tanju Demirören'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerilerini, klinik ve cerrahi ilkelerini, etik değerlerini, insanlık ilişkilerini, saygı ve sevgilerini her zaman örnek aldığım; bizlere sıcak bir anlayış ve sabır ile yaklaşıp özveri ile eğitimimiz için çabalarını esirgemeyen değerli uzmanlarım Op. Dr. Melis Gökçe Koçer Yazıcı'ya ve Op. Dr. Mert Yeşiladalı'ya sadece profesyonel olarak değil hayatımın her alanında bana aktardıkları sonsuz bilgi ve tecrübeleri ve her an yolumu aydınlattıkları ve desteklerini hissettirdikleri için sevgi ve saygılarımı ileterek teşekkür ediyorum. Uzmanlık eğitimimde kendileri ile geçirebildiğim kısa ancak kıymetli sürede benimle bilgi birikimlerini paylaşan, emeklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili Op. Dr. Zeynep Ece Utkan Korun ve Op. Dr. Sultan Can'a gönülden teşekkür ediyorum.

Bu zorlu, meşakkatli, kimi zaman yorucu ve yıpratıcı kimi zaman mesleki tatmini ile yorgunluklarımızı unutturan, benzersiz güzellikte anılarımızın olduğu Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı eğitimim süresince iş yükünü paylaştığım, gerek mesleki gerekse özel hayatımın iyisiyle kötüsüyle pek çok anını benimle birlikte paylaşan, her sıkıştığımda bana el veren ve destek olan, her güzel anımda yanımda olup benimle beraber sevinen, bana öğrendiklerimi öğretmenin ve paylaşmanın kutsal hissiyatını yaşatan, birlikte başarmanın bireysel bütün başarılarından daha anlamlı olduğu asistan arkadaşlarım Dr. Ece Gümüsoğlu, Dr. Umut Göksel, Dr. Merve Turan ve Dr. Esra Öncü'ye teşekkür ederim.

İsimlerini yazmakla bitiremeyeceğim bu sürecin bana kattığı güzel insanlar; birlikte sabahladığım, her zaman kliniğin yükünü paylaştığım bütün ebe, hemşire arkadaşlarım ve olmazsa olmaz yardımcı sağlık personellerimiz ile bütün sağlık emekçilerine teşekkür ederim.

Beni paha biçilemez emekler ile yetiştirip bugünlere getiren, her zaman sevgi ve şefkat ile beni destekleyen, her kararımda anlayış ile yanımda olan, her üzüntümü

paylaşıp hafifleten, her sevincimin mimarı ve paylaşanı olan, hayattaki en büyük şansım kıymetli ailemin biricik üyerleri annem Selma Kuzucu'ya, canım babam Derviş Kuzucu'ya ve hayatıma anlam katan, bugüne dek bütün başarılarımin arkasında olan, her zaman örnek aldığım, elini görünmez bir kalkan gibi üzerimden esirgemeyen biricik kardeşim İbrahim Kuzucu'ya ve hayatımıza renk olup her zor anımdan beni uzaklaştırıp gülüşüyle kendime getiren, hayatın güzelliklerini ve saflığını anımsatan Nehir Kuzucu'ya sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hepiniz iyi ki varsınız...



İÇİNDEKİLER

TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroit Bezi Embriyolojisi	3
2.2. Tiroit Bezi Anatomisi.....	3
2.3. Tiroit Bezi Histolojisi.....	4
2.4. Tiroit Hormon Fizyolojisi.....	5
2.4.1. Tiroit hormonlarının sentezi	5
2.4.2. Tiroit hormon transportu.....	7
2.4.3. Tiroit hormon metabolizması.....	8
2.4.4. Tiroit hormonlarının fonksiyonları	8
2.4.5. Tiroit hormon üretiminin düzenlenmesi	9
2.5. Tiroit Fonksiyon Testleri	11
2.5.1. Tiroit stimulan hormon (TSH).....	11
2.5.2. Serbest tiroksin hormonu (sT4)	11
2.5.3. Tiroit otoantikorları.....	12
2.6. Tiroit ve Gebelik.....	12
2.7. Subklinik Hipotiroidizm	14
2.8. Subklinik Hipotiroidizm Epidemiyolojisi.....	15
2.9. Subklinik Hipotiroidizm Etiyoloji ve Risk Faktörleri	16
2.10. Subklinik Hipotiroidizmde Tarama ve Tanı	17
2.11. Subklinik Hipotiroidizmde Ayırıcı Tanı.....	19
2.12. Subklinik Hipotiroidizmde Takip ve Tedavi	20
2.13. Subklinik Hipotiroidizmin Maternal ve Fetal Komplikasyonları	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışma Grupları.....	23
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.4. Çalışmanın Tipi	24
3.5. Çalışmanın Yöntemi	24
3.6. İstatistiksel Yöntem	25
5. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKÇA.....	51



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Normal Hipotalamohipofizer Aks ile Görülen Tiroit Fonksiyon Bozuklukları	15
Tablo 2.2.	Anormal Hipotalamohipofizer Aks ile Görülen Tiroit Fonksiyon Bozuklukları	15
Tablo 2.3.	Gebelikte Tiroit Fonksiyon Bozuklukları Risk Faktörleri.....	17
Tablo 4.1.	Ölçüm Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	26
Tablo 4.2.	Çoklu Karşılaştırmalar Tablosu.....	27
Tablo 4.3.	Gebelikte Tiroit İlacı Kullanımı	30
Tablo 4.4.	Gebelikte Tiroit İlacı Kullanımı (4 Grup)	30
Tablo 4.5.	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları Görülme Oranları	30
Tablo 4.6.	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları (4 Grup).....	31
Tablo 4.7.	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları ve Sigara Kullanımı.....	32
Tablo 4.8.	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları ve Tiroit Fonksiyon Testleri.....	32
Tablo 4.9.	İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği Görülme Oranları.....	33
Tablo 4.10.	İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği Görülme Oranları (4 Grup).....	33
Tablo 4.11.	İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği ve Sigara Kullanımı	34
Tablo 4.12.	İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği ve Tiroit Fonksiyon Testleri	35
Tablo 4.13.	Gebelik Kaybı Görülme Oranları	35
Tablo 4.14.	Gebelik Kaybı Görülme Oranları (4 Grup)	36
Tablo 4.15.	Gebelik Kaybı ve Sigara Kullanımı.....	36
Tablo 4.16.	Gebelik Kaybı ve tiroit Fonksiyon Testleri	37
Tablo 4.17.	Erken Doğum Görülme Oranları	37
Tablo 4.18.	Erken Doğum Görülme Oranları (4 Grup)	38
Tablo 4.19.	Erken Doğum ve Sigara Kullanımı	38
Tablo 4.20.	Erken Doğum ve Tiroit Fonksiyon Testleri.....	39
Tablo 4.21.	Fetal Makrozomi Görülme Oranları	39
Tablo 4.22.	Fetal Makrozomi Görülme Oranları (4 Grup)	40
Tablo 4.23.	Fetal Makrozomi ve Sigara Kullanımı	40
Tablo 4.24.	Fetal Makrozomi ve Tiroit Fonksiyon Testleri.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tiroit Bezi Histolojisi.....	4
Şekil 2.2. Tiroit Hormon Sentez Aşamaları	7
Şekil 2.3. Tiroit Hormon Salgı Mekanizmasının Düzenlenmesi.....	10



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ATA	Amerikan Tiroit Birliği
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DIT	Diiodotirozin
I ⁻	İyot
IUGR	İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği
K ⁺	Potasyum
LT4	Levotiroksin Sodyum
Na ⁺	Sodyum
NIS	Sodyum-İyot Simporter
MIT	Monoiodotirozin
SKH	Subklinik Hipotiroidizm
sT4	Serbest Tiroksin Hormonu
sT3	Serbest Triiodotironin Hormonu
T4	Tiroksin Hormonu
T3	3,5,3'-triiyodotironin Hormonu
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globülin
Tg	Tiroglobulin
TPO	Tiroit Peroksidaz
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroit Stimülan Hormon
tT3	Total Triiodotirozin Hormonu
tT4	Total Tiroksin Hormonu
TTR	Transtiretin

rT3
VKİ

Reverse Triiodotirozin Hormonu
Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Kuzucu S. (2022) . Maternal Subklinik Hipotiroidizmin Gebeliğin Advers Sonuçları İle İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Giriş ve Amaç: Subklinik hipotiroidizm (SKH) üreme çağındaki kadınlarda sık görülen (%7.5-8.5) çoğu zaman asemptomatik seyreden bir biyokimyasal tanıdır. Gebelik süresince yeterli maternal tiroit hormonunun maternal ve fetal açıdan önemi iyi bilinmektedir. Ancak aşikar hipotiroidizmin aksine SKH'nin gebeliğe etkileri ve tedavisinin fetomaternal sonuçlara etkisi net olarak bilinmemektedir. Öte yandan hipotiroidizm tanısı için 1. trimesterde tiroit stimulan hormon (TSH) üst seviyesini geçmişte 2.5 mU/L olarak öne-ren klinik rehberler güncel çalışmalar ışığında bu sınırı 4.0 mU/L olarak güncellemişlerdir. Bu durum klinisyenlerin, 1. trimester TSH konsantrasyonu 2.5-4.0 mU/L arasında olan gebelere yaklaşımında farklılıklar oluşmasına yol açmıştır. Bu çalışmanın amacı SKH'nin gebelik sonuçları ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmada sağlıklı, SKH ve aşikar hipotiroidizimli gebeler “Gebelik kaybı, intrauterin fetal gelişim geriliği (IUGR), erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve makrozomik fetüs görülme olasılığı” açı-sından karşılaştırılmıştır. Ayrıca SKH gebeler tiroit hormon tedavisi alan ve almayan olmak üzere iki alt gruba ayrılarak tedavinin fetomaternal sonuçlara etkisi araştırılmıştır. Ek olarak sigara kullanımının SKH ile ilişkisi ve 1. trimester serbest tiroksin hormonu (sT4) ve TSH değerlerinin gebelik sonuçları ile ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Gebeliğin ilk 14 haftası içinde tiroit fonksiyon testleri yapılmış tekil gebeler taranarak çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar TSH ve sT4 değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Katılımcılar subklinik hipotiroidizm (TSH: 2.5-4.0 mU/L sT4: 0.93-1.71 pg/dl) , aşikar hipotiroidizm (TSH> 4.0 mU/L sT4< 0.93pg/dl) ve sağlıklı gebelerin dahil edildiği kontrol (TSH< 2.5mU/L, sT4: 0.93-1.71pg/dl) gruplarına ayrılmıştır. Retrospektif olarak gebelerin muayene kayıtları, laboratuvar sonuçları ve doğum raporları taranmıştır ve olumsuz gebelik sonuçları (gebelik kaybı, IUGR, erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve makrozomik fetüs) açısından incelenmiştir. Ayrıca hastalara

arşiv kayıtlarındaki iletişim numaralarından ulaşılmış, çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek sözel aydınlatılmış onamları alınmış ve sistemdeki bilgileri teyit edilmiştir.

Bulgular: SKH ile aşikar hipotiroidizm grupları arasında IUGR (%7.1 ve %7.0 $p=0.06$) ve erken doğum (%12.4 ve %11.0 $p=0.13$) oranları benzer iken gebelik kaybı (%1.76 ve %5.0 $p=0.022$), gebeliğin hipertansif hastalıkları (%4.4 ve %10.0 $p=0.023$) ve makrozomik fetüs görülme (%5.1 ve %9.5 $p=0.047$) oranları aşikar hipotiroidizm grubunda istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. SKH gebelerde ilaç kullanımının gebelik kaybı (%1 ve %2.38 $p=0.3108$), IUGR (%6.5 ve %7.5 $p=0.12$), erken doğum (%13.5 ve %11.9 $p=0.66$) ve makrozomik fetüs görülme (%5.0 ve %5.2 $p=1$) oranları üzerine anlamlı etkisi gösterilmezken ilaç tedavisi alan SKH gebelerde gebeliğin hipertansif hastalıklarında (%7.0 ve %2.4 $p=0.006$) istatistiksel anlamlı artış görülmüştür. 1. trimester maternal serum sT4 ve TSH konsantrasyonlarının gebelik sonuçları ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Sigara kullanımı ise kontrol ve aşikar hipotiroidizm grubunda IUGR (%2.1 ve %9.8 $p=0.003$; %4.9 ve %16.2 $p=0.02$ sırasıyla) ve erken doğum (%6.1 ve %13.4 $p=0.034$; %8.0 ve %24.3 $p=0.008$ sırasıyla) riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Gebelik kaybı, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve makrozomik fetüs görülme oranları kontrol grubu ile SKH grup arasında benzer saptanmıştır; kontrol grubu ve aşikar hipotiroidizm grupları arasında ise anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Bu bulgular bize gebelik sonuçları hakkındaki öngörüler açısından TSH üst sınırının 4.0 mU/L alınmasının daha sağlıklı olduğunu göstermektedir. SKH'lerde ilaç kullanımının gebelik sonuçlarına olumlu etkisi olmadığı, aksine gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme riskini artırdığı görülmüştür. 1. trimester maternal serum sT4 ve TSH seviyeleri ile gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır. Gebelikte sigara alışkanlığının ise kontrol grubu ve aşikar hipotiroidizimli gebelerde IUGR ve erken doğum riskini artırdığı fakat SKH gebelerde gebelik sonuçlarını etkilemediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları, gebelik kaybı, intrauterin fetal gelişim geriliği, makrozomik fetüs, subklinik hipotiroidizm

ABSTRACT

Kuzucu S. (2022) . Retrospective Evaluation of The Relationship of Maternal Subclinic Hypothyroidism And Adverse Obstetric Outcomes. Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Gynecology And Obstetrics, Istanbul.

Introduction and Objective: Subclinical hypothyroidism (SCH) is a biochemical diagnosis, often asymptomatic, common among women of reproductive age (7.5 – 8.5%). It is well-known that sufficient maternal thyroid hormone during pregnancy is important for both maternal and fetal health. In contrast to overt hypothyroidism, the effects of SCH and its treatment on pregnancy and fetomaternal outcomes are not yet clearly known. On another note, the previously recommended first trimester upper limit of thyroid stimulating hormone (TSH) for hypothyroidism diagnosis of 2.5 mU/L is revised to 4.0 mU/L by clinical guidelines in the light of recent studies. This has led to a dispute over the clinical approaches to pregnancies with first trimester thyroid stimulating hormone (TSH) levels within 2.5 – 4.0 mU/L. In this work, the healthy pregnancies are compared to pregnancies with SCH and overt hypothyroidism in their risk of developing intrauterine growth restriction (IUGR), premature birth, hypertensive diseases and fetal macrosomia. The pregnancies with SCH are further subdivided depending on whether thyroid hormone treatment is given and the effect of the treatment on fetomaternal outcomes are investigated. Additionally, in this study, the relation between smoking and SCH as well as the effects of first trimester free thyroxine hormone (fT4) and TSH levels on pregnancy outcomes are explored, since the relevant data in literature is scarce to the best of our knowledge.

Material and Method: The entries of pregnancies with thyroid function tests within the first 14 weeks available are inspected and the ones which pass the criteria to be included in this study are grouped into three, according to the TSH and fT4 levels: healthy (TSH<2.5 mU/L, fT4: 0.93–1.71 pg/dl) , with SCH (TSH: 2.5–4.0 mU/L, fT4: 0.93–1.71 pg/dl) , and with overt hypothyroidism (TSH> 4.0 mU/L, fT4< 0.93 pg/dl). The pregnancy entries, medical examinations, lab results, and birth reports are studied retrospectively, in terms of adverse pregnancy outcomes such as pregnancy loss, IUGR, premature birth, pregnancy related hypertensive diseases and fetal macrosomia. We note that the patients included in this study are communicated and their informed consents are taken over the phone while their personal data in the entries are verified.

Results: Although the IUGR (7.1% and 7.0% with p of 0.06) and pregnancy loss (12.4% and 11.0% with p of 0.13) rates in the groups of SCH and overt hypothyroidism are statistically similar, the pregnancy related hypertensive diseases (4.4% and 10.0% with p of 0.023) and fetal macrosomia (5.1% and 9.5% with p of 0.047) rates in the overt hypothyroidism group are found to be statistically higher. While pregnancy loss (1% and 2.38% with p of 0.3108), IUGR (6.5% and 7.5% with p of 0.12), premature birth (13.5% and 11.9% with p of 0.66), and fetal macrosomia (5.0% and 5.2% with p of 1) rates are statistically insignificant in the group of SCH with thyroid hormone treatment, a statistically significant increase in the pregnancy related hypertensive diseases (7.0% and 2.4% with p of 0.006) is found. It is observed that the effect of first trimester free thyroxine hormone (fT4) and TSH levels on pregnancy outcomes is insignificant. In the groups of SCH and overt hypothyroidism, smoking is found to increase the risk of IUGR (2.1% and 9.8% with p of 0.003 and 4.9% and 16.2% with p of 0.02, respectively) and premature birth (6.1% and 13.4% with p of 0.034 and 8.0% and 24.3% with p of 0.008, respectively).

Conclusion: While rates of pregnancy loss, pregnancy related hypertensive diseases, and fetal macrosomia are found to be similar between the control group and the SCH group; there are statistically significant differences between the control group and the overt hypothyroidism group. These findings show that for healthier pregnancy outcomes the first trimester upper limit of TSH must be at 4.0 mU/L. Medication for pregnancies with SCH is found to be ineffective on the pregnancy outcomes considered in this study and even counterproductive for pregnancy related hypertensive diseases. The results show no meaningful connection between the first trimester fT4 and TSH levels and the pregnancy outcomes. In addition, smoking is found to increase the risk of IUGR and premature birth for the control and overt hypothyroidism groups while the relation is insignificant for the SCH group.

Keywords: Fetal macrosomia, intrauterine fetal growth restriction, pregnancy loss, pregnancy related hypertensive diseases, premature birth, subclinical hypothyroidism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin sağlıklı ilerlemesi ve fetal gelişim için tiroit hormonu gereklidir (1). Fetal tiroit bezi hormon sentezine ikinci trimesterde başlar, hipotalamus-hipofiz-tiroit aksı ancak gebeliğin 18-20. haftalarında gelişir (2). Bu nedenle özellikle gebeliğin ilk yarısında fetus tiroit hormonu açısından anneye bağımlıdır (3, 4). Gebelik döneminde tiroit hormonu fetal nörolojik gelişim ve fetal kayıp açısından kritik rol oynamaktadır (1, 5, 6).

Gebeliğin fizyolojik sürecinde artan fetal ve maternal ihtiyacı karşılayacak yeterli tiroit hormon seviyelerini sağlayabilmek için tiroit bezi ve fonksiyonlarında bir takım değişiklikler gerçekleşir (5, 7, 8). Gebelik sürecindeki biyokimyasal mekanizmalar sayesinde sağlıklı bir gebelikte hem tiroit bezinin boyutları hem de tiroit hormonlarının sentezi artar (9, 10). Ancak bazı faktörler ve patolojik süreçler nedeni ile tiroit fonksiyonlarında bozulmalar da gebelikte sık karşılaşılan durumlardır. Gebelikte en sık karşılaşılan tiroit disfonksiyonu hipotiroidizmdir. Subklinik hipotiroidizm insidansı %1.5-5 iken aşikar hipotiroidizm insidansı %0.3-1.9'dur (10, 11). Aşikar hipotiroidizm yüksek maternal serum TSH değeri ve düşük maternal serum sT4 değeri ile karakterizedir. Subklinik hipotiroidizm ise maternal serum TSH değerinin normal aralığın üst sınırından yüksek iken maternal serum sT4 değerinin normal aralıkta olduğu tablodur (12).

Gebelikte tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizmin fetal kayıp, prematürite, plasental dekolman, erken doğum, fetal nörokognitif gerilik gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (3, 13, 14, 15). Tiroit hormonu ile tedavinin bu sonuçlar üzerindeki önleyici etkisi kanıtlanmıştır dolayısıyla aşikar hipotiroidizmin tiroit hormon replasmanı ile tedavisi bilimsel olarak önerilir (10, 16) .

Aşikar hipotiroidizme karşın maternal subklinik hipotiroidizm tablosunun gebeliğin kötü sonuçları ile ilişkisi ve tiroit hormonu ile tedavisinin gebelik sonuçlarına etkisi ise henüz tartışmalıdır (17, 18, 19, 20, 21). Gebelikte subklinik tiroit hastalıkları hakkındaki ilk çalışmalar SKH'in gebelik sonuçlarına ve yenidoğanın nörofizyolojik ve motor gelişimine negatif etkisi olduğunu göstermiştir (3, 22). Yapılan iki çalışmada ayrı ayrı TSH değerleri 98. persentilin üzerindeki ve sT4 değerleri 10. persentilin altındaki

gebelerden doğan çocukların IQ ve psikomotor gelişimlerinin normal değerlere sahip gebelerden doğanlarla kıyaslandığında daha geri olduğu gösterilmiştir (3, 22). Bu bilgilerin ışığında klinik rehberler tüm gebelerde tiroit fonksiyonlarının rutin taranmasını önermiştir (23). 2012 yılında yayınlanan Amerikan Tiroit Birliği (ATA) rehberinde gebelikte TSH üst limiti birinci trimesterde 2.5 mU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 3.0 mU/L olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin kullanılması dünya genelinde SKH prevalansını ve ilaç kullanma sıklığını artırmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise SKH tablosunun kötü gebelik sonuçları ile ilişkisinin olmadığı ve levotiroksin sodyum (LT4) ile tedavisinin gebelik sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir (21, 24, 25, 26). Öte yandan popülasyonun ‘normal’ TSH değer aralığının coğrafi faktörler ve etnisiteden etkilendiği gösterilmiştir (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38). Bu bulgular sadece TSH değerinin yüksekliği ile tanı konulan subklinik hipotiroidizmde hem tanı için kullanılacak uygun TSH değeri hakkında hem de SKH tablosunun yönetim ve tedavisinin gerekliliği konusunda tartışma yaratmıştır. 2015 yılında Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) maternal SKH tanı alsa dahi gebelikte LT4 tedavisinin yenidoğanın nörokognitif fonksiyonlarına olumlu etkisi olmadığını belirterek tiroit fonksiyonlarının sadece riskli gebelerde taranmasını önermiştir (39). Ardından gelen çalışmalar ışığında ATA, 2017 yılında klinik rehberini güncellemiş ve TSH değeri için popülasyona özgü değerler kullanılmasını eğer popülasyona özgü değerler mevcut değilse TSH için üst sınırının eski rehberdeki 2.5 mU/L yerine 4.0 mU/L alınmasını önermiştir.

Çalışmaların sonuçlarının birbiri ile tutarsızlığı ve klinik rehberler arası farklar klinisyenlerin uygulamalarında farklı yaklaşımlara neden olmaktadır. SKH, gebelikte sık görülen bir tablodur ve tedavisi gerek sağlık harcamaları ve hastane başvuruları gerekse gebelerin sorumlulukları açısından ciddi yük oluşturmaktadır (40). Bu çalışmada gebe popülasyonunda subklinik hipotiroidizm tablosunun ve bu tablonun tedavisinin gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun yanında sigara kullanımının gebelikte SKH ile ilişkisi ve birinci trimester sT4 ve TSH değerlerinin gebelik sonuçları ile ilişkisi de sekonder çıktılar olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Bezi Embriyolojisi

Gebeliğin 4. haftasında birinci ve ikinci faringeal ceplerin ön tarafındaki tomurcuktan gelişir. Farinksin ventral duvarının ortasında bir kalınlaşma olarak başlayan endoderm kökenli bu yapı duktus tiroglossus denilen bir divertikül haline dönüşerek aşağı ve öne doğru tüp şeklinde büyümeye devam eder. Boyun seviyesine ulaşan tüpün alt ucu ikiye ayrılarak tiroit bezinin isthmus ve loblarını oluşturacak hücre gruplarına dönüşür. Duktus tiroglossusun üst kısmı kapanır ve foramen caecum oluşturur (41, 42).

2.2. Tiroit Bezi Anatomisi

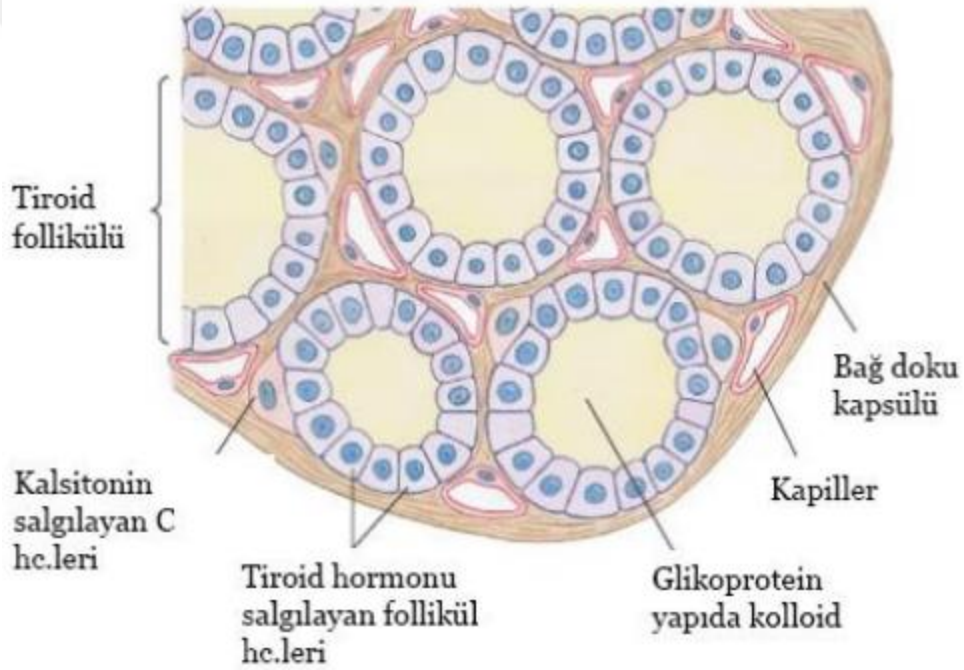
Tiroit bezi isthmus ile birbirine bağlanan sol ve sağda iki lobdan oluşan ortalama 20-25 gr ağırlığında bir endokrin organdır. İnsanların %40-50'sinde isthmustan yukarıya, hyoid kemiğe doğru uzanan bir piramidal lob da bulunabilir. Zuckerland tüberkülü, tiroit loblarının arkada laterale doğru uzantısı olup rekürren laringeal sinir ile önemli komşuluğa sahiptir (43, 44). Vücudun en büyük endokrin bezi olan tiroit bezi, servikal 5. ve torakal 1. vertebralar hizasında omurganın ventralinde, m. sternothyroideus, m. sternohyoideus, m. omohyoideus kasları arkasında; boynun visseral boşluğunda bulunur.

Tiroit bezinin vasküler beslenmesi kraniyal ve kaudalden gelen ve çok sayıda anastomoz oluşturan çok zengin bir arter ağı tarafından sağlanır. Arteria karotis eksternanın ilk dalı olan a. tiroidea superior, tiroidin üst polüne ulaşınca ön ve arka dallara ayrılır. Ön dalı tiroit bezinin üst ön duvarından seyrederek kontralateral dal ile anastomoz yaparken arka dalı üst paratiroit beze dal verir ve a. tiroidea inferior ile anastomoz yapar. A. tiroidea inferior ise subklavian arterin tiroservikal trunkusunun uç dalıdır. A. tiroidea inferior tiroit loblarının posterior yüzünde, orta seviyede dallarına ayrılır ve en alt dalı inferior paratiroit bezini besler. Toplumda %3-10 civarında görülebilen a. tiroidea ima ise brakiosefalik arter, arkus aorta ya da sol a. karotis kommunisten çıkarak tiroit bezinin ön yüzünde seyredip isthmus seviyesinden tiroide giren arterdir.

Tiroit bezinin venöz drenajı bezin içinde ve yüzeyinde plexus oluşturan 3 ven çifti tarafından sağlanır. Superior tiroit ven aynı adlı arter ile aynı trasede seyreder. V. tiroidea medialis tiroit bezinin yan yüzeyinden (2/3 anteroposterior) çıkar. V. tiroidea superior ve v. tiroidea medialis internal juguler vene; tiroit bezinin en geniş veni olan v. tiroidea inferior ise sağ ve sol brakiosefalik venlere drene olur.

Tiroit bezi sempatik ve parasempatik otonom sinir sisteminin kontrolündedir. tiroit bezinin innervasyonu onuncu kranial sinir olan n. vagusun süperior laringeal ve inferior (rekürren) laringeal dalları tarafından sağlanır (45).

2.3. Tiroit Bezi Histolojisi



Şekil 2.1. Tiroit Bezi Histolojisi (Guyton ve Hall 2015)

Tiroit bezinin histolojik temel birimi foliküllerdir. Folikül, hematoxilen-eozin ile boyandığında pembe görünüm veren kolloid adlı, protein yapısındaki madde ile dolu lümenin etrafını çevreleyen tek sıra epitel hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Kolloidin asıl içeriği olan tiroglobulin (Tg), tiroit hormonlarının sentezi ve depolanması için polipeptid iskeleti sağlar (46). Epitel hücresi, bez aktif hormon üretimi yaparken kolumnar iken bezin inaktif olduğu dönemde düz yapıdadır. Tiroit hormonu öncüsü tiroglobulinin üretimi foliküler hücreler adı verilen bu tek katlı kübik epitel hücrelerinde gerçekleşir.

tiroit bezinde foliküler hücrelerin dışında parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. Parafoliküler hücreler kalsiyum metabolizmasında rol alan kalsitonin sentezinde görevlidir (47).

Foliküler hücrelerin tiroit kapillerine bakan yüzeyine bazal membran, birbirleri ile komşu yüzeyine lateral membran ve folikül merkezindeki kolloide bakan yüzeylerine ise apikal membran adı verilir. Foliküler hücrelerde sentezlenen tiroglobulin apikal membrandaki mikrovillüsler aracılığıyla kolloide geçer.

2.4. Tiroit Hormon Fizyolojisi

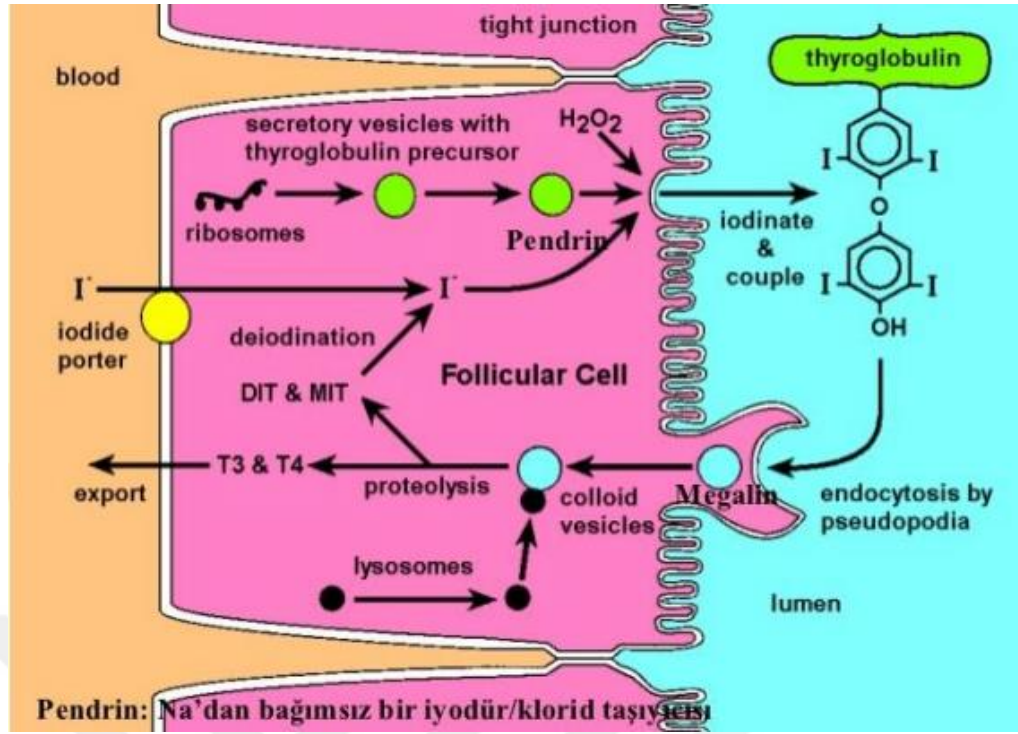
2.4.1. Tiroit hormonlarının sentezi

Biyolojik olarak aktif tiroit hormonları tirozin aminoasitinden zengin, iyotlu bileşikler olan 3,5,3'-triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4)'dir. Tirozindeki fenil halkasından bir iyot ayrılması ile T3; fenil olmayan halkadan bir iyot ayrılması ile biyolojik olarak inaktif formdaki reverse T3 (rT3) oluşur. Tiroit bezinde T4 üretimi T3 üretiminden 20 kat daha fazladır. Ancak vücuttaki tiroit hormon etkilerinden çoğunlukla T3 sorumludur. Tiroit hormonlarının reseptörleri çekirdekte yer alır. Çekirdekteki tiroit hormon reseptörlerinin T3'e afinitesi T4'e afinitesinden 10 kat daha fazladır; bu durum T3'ün dokulardaki aktivitesinin T4'e göre 3-5 kat daha etkili (potent) olmasını sağlar. T4'ün kendine özgü etkileri olsa da asıl görevini deiyodinasyon ile T3'e dönüşerek gerçekleştirir. Yetişkin bir bireyde günlük üretilen T4'ün yaklaşık 1/3'ü periferik dokularda T3'e dönüşürken %40'ı da inaktif rT3'e dönüşür. T4 yalnızca tiroit bezinde sentezlenir ancak T3 pek çok dokuda sentezlenebilir. Vücuttaki T3 üretiminin %80'i karaciğer ve böbrek başta olmak üzere ekstratiroidal dokularda gerçekleşir (48).

Tiroit hormon sentezi için en önemli basamak diyet ile vücuda alınan iyotun folikül hücrelerine alınmasıdır. İntestinal sistemden emilimi gerçekleşen iyot dolaşıma katılarak tiroit kapillerine ulaşır. Foliküler hücrede hem iyot konsantrasyonu plazmaya göre daha fazladır hem de hücre içi negatif yüklü olduğundan dolayı iyotun foliküler hücre içine alınabilmesi için yenilmesi gereken elektrokimyasal gradient oluşur. Kapillerdeki negatif yüklü inorganik iyot, folikül hücresinin bazal membranındaki sodyum-iyot değiştirici protein tarafından sekonder aktif transport yolu ile hücre içine alınır. Sodyum-iyot simporter (NIS) veya iyot pompası olarak bilinen bu protein

elektrokimyasal gradiente karşı çalışarak 2 Na⁺ ve 1 I⁻ iyonunun hücre içine geçişini sağlar (49). Bu transport tiroit hormon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve ön hipofizden salgılanan tirotrop hormon TSH tarafından kontrol edilir. TSH sodyum-iyot pompasının aktivitesini arttırırken plazma iyot miktarının artması ile pompa aktivitesinde azalma görülmektedir (50). Düşük plazma iyot konsantrasyonunda pompa aktive olurken yüksek iyot konsantrasyonunda pompa inhibe olmaktadır. Bu inhibisyona Wolf Chaikoff etkisi denmektedir. Bu pompa sayesinde foliküler hücre içinde plazmaya göre 20-40 kat daha fazla I⁻ konsantrasyonu sağlanır (51). Hücre içine geçen Na⁺ iyonları ise Na-K pompası ile tekrar hücre dışına verilir. Hücre içine alınan iyot, pendrin adı verilen protein kanaldan pasif transport yolu ile kolloid lümenine geçer (51). Negatif yüklü iyot lümenine geçerken öncelikle tiroit peroksidaz (TPO) enzimi tarafından okside edilerek iyodüre dönüştürülür.

Foliküler hücre ribozomlarında sentezlenen tirozinden zengin bir polipeptid endoplazmik retikulumda glikolize edilerek bir glikoprotein olan tiroglobulin üretilir. Tiroglobulin golgi aygıtında veziküllerin içine alınarak apikal membrandan lümenine verilir. Lümenine geçen tiroglobulindeki uygun tirozil halkalarına tiroit peroksidaz (TPO) enzimi tarafından iyodür eklenir (organifikasyon) (52,53). Tirozil halkasına bir iyodür eklenmesi ile monoiidotirozin (MIT), iki iyodür eklenmesi ile diidotirozin (DIT) molekülleri oluşur (54,55). Oluşan iidotirozinlerden iki DIT eşleşerek T4'ü, bir DIT ve bir MIT eşleşerek T3'ü oluşturur. Bu reaksiyon da TPO tarafından katalizlenir. Ayrı tiroglobulin zincirlerindeki iidotrioninler arasında veya aynı tiroglobulin zincirinin katlanması ile bu eşleşmeler oluşabilir (56).



Şekil 2.2. Tiroit Hormon Sentez Aşamaları (Guyton ve Hall 2015)

Sonuçta tiroglobulin iskeletine bağlı olarak bulunan MIT, DIT, T3 ve T4 kolloidde depolanır. Foliküler hücrenin bazal membranında bulunan reseptörlerin TSH ile uyarımı hücre içinde ikincil haberci olarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) molekülünün kullanıldığı bir olaylar dizisini başlatır ve kolloiddeki tiroglobulin, foliküler epitel hücrelerine endositoz yolu ile alınır. Foliküler hücreye alınan tiroglobulinden lizozomal proteolitik enzimler ile MIT, DIT, T3 ve T4 serbestleştirilir; MIT ve DIT foliküler hücredeki tiroit deiyodinaz enzimi tarafından deiyodine edilir böylelikle elde edilen iyot tekrar tiroit hormonu sentezinde kullanılır. T3 ve T4 ise kapillere geçer ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanır. (53,57,58).

2.4.2. Tiroit hormon transportu

Tiroit hormonları dolaşımda büyük oranda (%99) taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur (59). Tiroit hormonlarının serumdaki taşıyıcı proteinleri; tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (TTR, tiroksin bağlayıcı prealbumin), lipoprotein ve albümindir (8,9,60). Esas taşıyıcı protein TBG olup serumdaki bağlı tiroit hormonlarının %70'ini taşır. Transtiretin ve albümin ise lokal olarak maternal-fetal hormonal transportu düzenler, tiroit hormonlarının geri alımını ve deiyodinasyonunu değiştirirler (8). Tiroit hormonlarının plasental deiyodinasyonu transtiretin tarafından baskılanır böy-

lece tiroit hormonlarının maternal kandaki konsantrasyonu yüksek tutularak fetüse transferleri sağlanır (8). Albümin ise tiroit hormonlarının yeniden yakalanmasında ve fetal dolaşımında görevlidir (61).

2.4.3. Tiroit hormon metabolizması

Deiyodinazlar tiroit hormonlarının etkileri ve metabolizmasında önemli rol alırlar (62). Üretilen T4'ün %40'ı, T3'ün ise tamamına yakını Tip II ve Tip III deiyodinaz enzimleri tarafından inaktif forma çevrilir. Tip I deiyodinaz, başta karaciğer ve böbrekte olmak üzere vücutta en çok bulunan tiptir. Tip II deiyodinaz ağırlıklı olarak hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde T3 konsantrasyonunun düzenlenmesinde görevlidir. Tip III deiyodinaz ise plasenta koryonik membranlarında ve glial hücrelerde bulunur ve T4'ü rT3'e; T3'ü de DIT'e dönüştürerek inaktif hale getirmektedir. T3 ve T4 metabolizasyonu sonucunda hücre dışı sıvıya her gün 60 µg iyot geçer. Bu iyotun %2'si tekrar tiroit bezi tarafından kullanılır, % 80'i ise idrarla atılır (63,64). Tiroit hormon metabolitlerinin bazıları safrayla atılır bunların bir kısmı enterohepatik dolaşımda geri emilir ve gaita ile yaklaşık 20 µg/gün net iyot atılımı olur (51).

2.4.4. Tiroit hormonlarının fonksiyonları

Plazmadaki tiroit hormonlarının %0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroit hormonları hücre çekirdeğindeki reseptörlerine bağlanarak mRNA üzerinden etki gösteren anabolizan hormonlardır. Tiroit hormonu neredeyse tüm dokularda ve metabolik süreçlerde etkilidir. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması gibi pek çok alanda etkileri vardır (65,66) . Bazı temel fonksiyonları şöyle sınıflandırılabilir:

- a. Bazal metabolizma hızının ayarlanması: Bazal metabolizma hızı büyük ölçüde T3 ve rT3 üretimi ile ayarlanır. Ateşli hastalıklar, yanık, malnütrisyon, anoreksiya nervoza gibi stresli dönemlerde T3 üretimi azalır, rT3 üretimi artar ve bazal metabolizma hızı düşürülerek enerji muhafaza edilmeye çalışılır. İyileşme dönemlerinde ise bu durum tersine döner ve bazal metabolizma hızı artar (48). Tiroit hormonu Na-K pompasının aktivitesini artırarak beyin ve dalak dışındaki tüm dokuların enerji ve oksijen tüketimini artırır ve ısı artışına yol açar (67,68). Artan enerji tüketimi dolayısıyla glikoliz, gliko-

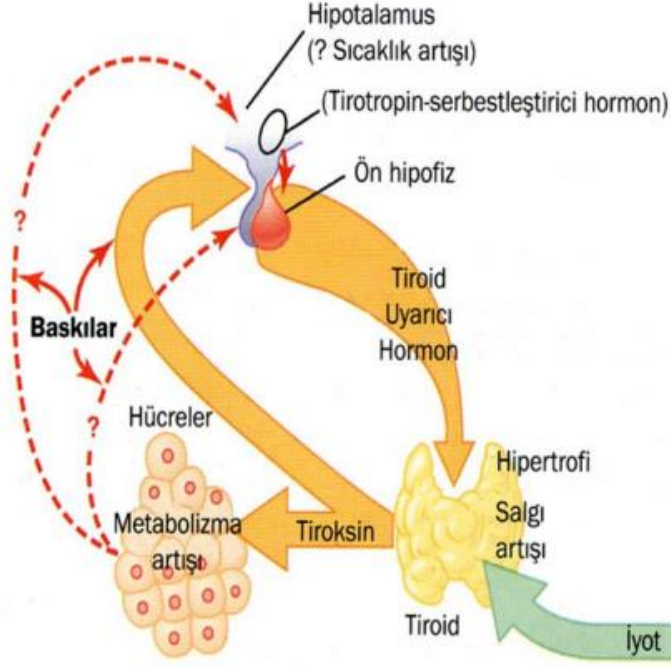
neogenez, lipoliz, plazma serbest yağ asidi seviyeleri, LDL yapımı, fosfolipit ve trigliserit seviyeleri artar.

- b. Mental ve fiziksel gelişimin kontrolü: Tiroit hormonları özellikle fetal dönemde olmak üzere nörokognitif gelişim için hayatidir. Hipotiroidizm durumunda zihinsel faaliyet yavaşlar, beyin omurilik sıvısında protein düzeyi azalır; özellikle serebral korteks, bazal ganglionlar ve kohleada gelişimde gerileme çarpıcıdır. Zeka geriliği, rijidite, sağırılık görülebilir. Fetal dönemde eksikliği 'kretenizm' adı verilen ağır mental retardasyon ile seyreden tabloya neden olabilir. Bazı çalışmalarda aşikar hipotiroidizmin infertilite ve gebelik kaybı, preeklampsi, IUGR gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel büyüme ve gelişmede çok önemli role sahiptir. Tiroit hormonları protein yapımını artırır, adrenokortikotropin hormon (ACTH) sentezini artırarak glukokortikoid sentez ve salınımını artırır (66).
- c. Mediatörlere duyarlılığın düzenlenmesi: Özellikle beta-1 adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırarak hücrelerin katekolaminlere duyarlılığını ve sempatik yanıtı artırır (65). Kalpteki beta reseptör sayısını artırarak pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir (69). Periferik arterlerde vazodilatasyon yapar böylece sistolik kan basıncı yükselirken diastolik kan basıncı düşer, nabız basıncı artar.

2.4.5. Tiroit hormon üretiminin düzenlenmesi

Tiroit hormon düzenlenmesi hipofiz düzeyinde olur. Bu düzenlenmede kontrolü sağlayan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) için esas belirleyici faktör serumdaki serbest T3 ve T4 konsantrasyonudur.

Taşıyıcı proteinler, T3 ve T4'ün dokulara ulaşımını sağlamanın yanı sıra serum serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarının dar sınırlar içinde tutulmasını sağlar. Bu dar aralık nedeni ile serbest T3 ve T4 değerlerindeki küçük değişiklikler dahi TSH sentezinde önemli etkilere yol açar. Bu nedenle bu taşıyıcı proteinlerin değişimi tiroit hormon dengesi ile yakından ilişkilidir.



Şekil 2.3. Tiroit Hormon Salgı Mekanizmasının Düzenlenmesi (Guyton ve Hall 2017)

Tiroit hormon sentezi hipotalamus-hipofiz-tiroit aksı tarafından sağlanır. Hipotalamik paraventricüler çekirdekte sentezlenen TRH, hipotalamohipofizer portal sisteme sekrete edilir. Ön hipofizdeki nöronlarda TRH'nin etkisi ile sentezi artan ve dolaşıma salınan TSH, folikül hücresi bazal membranında bulunan TSH reseptörlerine bağlanır. Hücre zarındaki TSH reseptörleri aktive olunca adenilat siklaz enzimi ile ATP'den cAMP üretilir. cAMP bir ikincil habercidir ve protein kinaz aktivasyonunu sağlar. Bu kaskadın aktive olması sonucunda sodyum-iyot simporter ekspresyonu artar, tiroglobulin ekspresyonu artar, tiroit peroksidaz enzim aktivasyonu artar, kolloidde depolanan tiroglobulinin foliküler hücreye alınması sağlanır, lizozomal enzimler vasıtası ile T₃, T₄, MIT ve DIT'nin serbestleşmesi sağlanır. Sonuçta dolaşıma katılan T₃ ve T₄ artar (70).

T₃ ve T₄ hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif feed-back etki yaparlar. Aksın son ürünü olan tiroit hormonları hipotalamustan TRH üretimini azaltır ve hipofizdeki TRH reseptör ekspresyonunu azaltarak TRH'ya duyarlılığı düşürürler. Hipofizden TSH salınımını inhibe eden diğer faktörler dopamin, glukokortikoidler ve somastatindir. Östrojen ise hipofiz TRH reseptör sayısını artırarak TSH üretimini artırır.

2.5. Tiroit Fonksiyon Testleri

Tiroit hastalıklarının tanısı için kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerden biri fonksiyon testleridir. Tiroit fonksiyon testleri için serum TSH, sT4, rT3, total T4, total T3 düzeyleri ve tiroit otoantikorları gibi biyokimyasal belirteçler kullanılabilir (71).

2.5.1. Tiroit stimulan hormon (TSH)

TSH non-kovalent bağlar ile birbirine bağlanan alfa (α) ve beta (β) alt ünitelerinden oluşan glikoprotein yapılı bir hormondur. α alt ünitesi diğer glikoprotein yapılı hormonlarla (FSH, LH, hCG) yapısal benzerlik gösterirken β alt ünitesi hormonun spesifik yapısını oluşturur. Ölçümlerde alfa (α) ve beta (β) alt ünitelerine yönelen monoklonal antikorlar kullanılır. Referans aralıkları laboratuvarlar arasında farklılık gösterir ancak ölçümler 0,01-0,02 μ IU/mL kadar düşük konsantrasyonları ölçebilecek derecede hassastır (72,73,74). TSH, hipofizin T4 maruziyetine bağlıdır ve T4 konsantrasyonundaki değişikliklere kat kat artmış bir yanıt gösterir bu nedenle doku düzeyinde tiroit hormon aktivitesinin değerlendirilmesi için çok duyarlı bir göstergedir. TSH sekresyonu sirkadiyen ritim gösterir; sabah erken saatlerde en yüksek değerlere ulaşır, geceye doğru düşme eğilimindedir. Ölçümler sabah erken saatte yapılmalıdır.

2.5.2. Serbest tiroksin hormonu (sT4)

Serbest T4 düzeyleri TBG miktarı ve bağlanmadaki değişikliklerden etkilenmez. Ancak serum total T4 konsantrasyonu nanomolar düzeyde iken serbest T4 konsantrasyonu pikomolar düzeylerindedir bu nedenle özellikle de gebelikte TGB ve bağlı T4 düzeylerinin artışı ile birlikte serum serbest T4 konsantrasyonlarının ölçülmesi oldukça zordur. Ek olarak yine indirekt analog immünolojik testlerde sıcaklık, derişim, afinite, T4 antikor reaktifinin konsantrasyonu gibi parametrelere göre sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilmektedir. Eğer bu yöntemlerle sT4 ölçümü yapılacaksa tercih edilen kite ve trimestere özgü referans değerleri kullanılmalıdır (10).

Serbest T4 ölçümü için altın standart tiroit hormon bağlayıcı proteinler ve heterofilik antikorlardan etkilenmeyen equilibrium dializidir. Fakat bu yöntem zahmetli, zaman alıcı ve pahalıdır; maalesef ulaşılabilirliği de azdır.

2.5.3. Tiroit otoantikörleri

Laboratuvarda en sık kullanılan otoantikörler antimikrozomal antikör (AMA), antitiroit peroksidaz antikörü (TPOAb), antitiroglobulin antikörleri (AntiTg) ve TSH reseptör antikörleri (antiTRAb)'dır. TSH reseptörüne bağlanmak için yarışan antikörlerin tümü TSH reseptör antikörleri (TRAb) olarak adlandırılır. Bu antikörler tiroidi stimüle veya inhibe edici özellikte olabilirler. TSH bağlanmasının inhibisyonunu ölçerler. Özellikle Graves Hastalığının otoimmün olmayan hipertiroidizmden ayrımında tedavi seçimi açısından önemli bir testtir. TPOAb, Hashimoto tiroiditinde yüksek oranda pozitif saptanır. AntiTg otoimmün tiroiditlerde ve Graves Hastalığında pozitif saptanabilir ancak TPOAb'ye göre duyarlılığının düşük olmasından ötürü kullanımı sınırlıdır (75).

2.6. Tiroit ve Gebelik

Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve fetal gereksinim maternal tiroit hormonlarına ihtiyacı artırır. Fetal sinir sisteminin gelişimi için tiroit hormonu elzemdir. Aktif fetal tiroit hormonu sentezi gebeliğin ancak 18-20. haftalarında gerçekleşir (2). Bu süreye dek fetüsün büyümesi, nörolojik gelişimi ve sağlıklı gebeliğin devamı için gerekli tiroit hormonu maternal dolaşımdan karşılanır (2).

Gebelikte tiroit hormonlarının sentezinde ve günlük iyot gereksiniminde yaklaşık %50 artış olur (10). Artan tiroit hormonu üretimi ve buna bağlı olarak tiroit hormon sentezi için temel bir bileşen olan iyot gereksinimlerinin artması nedeni ile gebelikte birtakım maternal değişiklikler gerçekleşir (1,76,77,78). Artmış tiroit hormonu ihtiyacını karşılayabilmek için tiroit bezinde glandüler hiperplazi ve vaskülaritede artış görülür, bunların doğal bir sonucu olarak tiroit bezinin hacmi de artar. Tiroit gland boyutları iyot alımı yeterli ülkelerde %10 civarında artarken bu oran yetersiz iyot alan ülkelerde %20-%40 seviyelerine ulaşabilir (10). Gebelikte artan tiroit bezi volümü ile ilişkili olarak tiroglobulin düzeyleri de artar (9).

Gebelikte artan tiroksin hormonu üretimine, artan renal iyot atılımına ve fetüsün iyot gereksinimine bağlı olarak günlük iyot gereksinimi artar (79). Öte yandan glomerüler filtrasyon hızının artışına bağlı olarak artan günlük iyot klirensi nedeni ile maternal dolaşımdaki iyot konsantrasyonu azalır (8,9). İyot eksikliği fetal nörolojik ge-

lişim bozukluğunun önlenabilir en sık ikinci nedenidir ve ciddi iyot eksikliği kretinizme yol açabilir (80). Tiroit bezindeki tiroitlerde ve plasentada iyotun yakalanması ve transferinde görevli sodyum-iyot taşıyıcı proteini ve pendrinin üretimi artar (81).

Trofoblastlar tarafından salgılanan insan gonadotropik hormonu (hCG) glikoprotein yapılı hormon ailesindendir ve serum düzeyi fertilizasyon ile birlikte artarak gebeliğin 10-12. haftalarında pik yapar. Bu ailenin bir diğer üyesi olan TSH ile alfa subunitleri aynıdır, beta subunitleri ise benzer olmakla birlikte aminoasit sekansları farklılık gösterir. Bu moleküler benzerlikleri sayesinde hCG tiroit bezi üzerinde TSH benzeri etkiye sahiptir. Gebeliğin ilk haftalarında kanda artan hCG, tiroit reseptörlerini uyarıcı etkisi sayesinde vücutta artmış tiroit hormonu ihtiyacını bir miktar telafi eder ve özellikle gebeliğin erken dönemlerinde TSH değerlerinde bir miktar baskılanmaya neden olur (8,9,11,82). Artmış tiroksin hormonlarının hipotalamusa negatif feed back etkisi ile maternal TRH sentezi azalır ve maternal serumda saptanamayacak kadar düşük değerlere gelir.

Gebelikte artan östrojenin uyarımı ile karaciğerde TGB sentezi 2-3 kat artar. İlk trimester ile başlayıp yaklaşık 20. haftaya dek artan TGB düzeyi daha sonra gebeliğin sonuna dek plato çizir. Artmış TBG düzeyine bağlı olarak serumdaki total tiroksin (tT4) ve total triiodotironin (tT3) konsantrasyonları yükselirken fizyolojik önemi olan serbest serum T4 ve T3 seviyeleri etkilenmez (9).

Dolaşımdaki TGB düzeyleri ve total serum T4 konsantrasyonu gebeliğin 7. haftasından itibaren artarak yaklaşık 16-18. gebelik haftalarında pik değerlerine ulaşır ve doğuma dek plato çizerek. Total serum T4 konsantrasyonu gebelik öncesine göre yaklaşık %50 artış gösterir (83). Serum serbest T4 düzeyi ise hCG düzeyi ile birlikte artarak pik yapar ve sonrasında normal değerlerine döner (84).

Normal fetal tiroit fonksiyonlarının sağlanması için fetüs plasentadan geçen maternal tiroksin hormonlarına bağımlıdır (85). Fetal tiroit bezi 10-12. haftadan önce iyot konsantrasyonu yapamaz. Maternal TSH plasentayı geçemediğinden doğrudan fetal etkisi yoktur. Maternal TRH plasentayı geçer ve fetal hipofiz bezini uyarak TSH sentezini sağlar. Gebeliğin ortalarından itibaren fetal serum TRH konsantrasyonu ölçülebilir seviyelere ulaşır ve gebelik ilerledikçe artmaz, stabil seyrederek (86). Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroit aksı ancak intrauterin 20. hafta civarında tiroit stimulan hormon aracılığı-

ğıyla tiroit hormonu sentezi ve sekresyonuna başlar (84). Ancak gebeliğin ikinci yarısında da maternal tiroksin hormonlarının katkısı önemini korur. Doğumda umbilikal kordda bakılan serbest T4 miktarının yaklaşık %30'unun maternal kökenli olduğu tespit edilmiştir (84,86,87).

Deiyodinazlar tiroit hormonlarının sinyalleri ile hedef hücrelerdeki sitoplazmik T3 deposunu düzenlemek, tiroit hormon reseptörlerinin sayısını ayarlamak gibi görevlerde yer alırlar. D1, D2 ve D3 olmak üzere üç tip deiyodinaz enzimi vardır. (51,58). Gebelikte deiyodinazların sentezi de değişir. Fetüsün pek çok dokusunda deiyodinaz ekspresyonu artar. Gebeliğin başında uterus baskın olarak sentezlenen deiyodinaz tip 3 iken birinci trimesterde baskın olarak deiyodinaz tip 2 görülür (9,88).

Bütün bu düzenlemeler bazı çevresel ve genetik faktörlerden etkilenebilir. Örneğin bazı kimyasallar (dioksin, poliklorinat biofenil vb.), sigara kullanımı, iyot yetersizliği gebelikte maternal ve fetal tiroit fonksiyonlarını etkiler (89,90,91,92,93).

2.7. Subklinik Hipotiroidizm

Hipotiroidizm doku düzeyinde yetersiz tiroit hormon aktivitesi durumudur. Hipotalamohipofizer-tiroit aksında sorunun kaynaklandığı seviyeye göre klinik olarak sınıflandırılır.

- a. Primer Hipotiroidizm: Hipotalamohipofizer aks sağlıklı olmasına rağmen tiroit bezinden kaynaklanan yetersiz tiroit hormonu sentezidir.
- b. Sekonder Hipotiroidizm: Hipofizden yetersiz TSH salınımı nedeni ile gelişen yetersiz tiroit hormon sentezidir.
- c. Tersiyer Hipotiroidizm: Hipotalamik TSH salınım problemleri nedeni ile gelişen yetersiz tiroit hormon sentezidir.

Nadiren periferik dokuda tiroit hormonlarına karşı direnç ve TSH reseptörünün nadir görülen mutasyonlarından kaynaklı hipotiroidizm görülebilir (Refetaff Sendromu) (94).

Tablo 2.1. Normal Hipotalamohipofizer Aks ile Görülen Tiroit Fonksiyon Bozuklukları

Tanı	TSH	sT4	sT3
Ötiroid	Normal	Normal	Normal
Primer Hipotiroidi	Yüksek	Düşük	Normal veya Düşük
Subklinik Hipotiroidi	Yüksek	Normal	Normal
Primer Hipertiroidi	Düşük	Yüksek	Yüksek veya Normal
Subklinik Hipertiroidi	Düşük	Normal	Normal

Tablo 2.2. Bozulmuş Hipotalamohipofizer Aks ile Görülen Tiroit Fonksiyon Bozuklukları

Tanı	TSH	sT4	sT3
Sekonder Hipotiroidi	Düşük	Düşük veya Normal	Düşük veya Normal
Sekonder Hipertiroidi	Yüksek	Yüksek	Yüksek

Subklinik hipotiroidizm; serumda yükselmiş TSH seviyesi ile beraber normal sınırlarda sT4 konsantrasyonu ile karakterize bir biyokimyasal tanıdır (95).

Özellikle TSH değerleri ılımlı artış gösteren hastalar (<10 mU/L) klinik olarak semptom vermeyebilir veya halsizlik, depresyon, kabızlık, kilo artışı, kas krampları, gode bırakmayan ödem, hipotermi, saç kaybı gibi hipotiroidizm semptomları görülebilir (96,97). Ancak SKH semptomatik olsa dahi gebeliğe özgü bulgu ve semptomlarla kolaylıkla karışabileceğinden klinik tanısı özellikle gebelikte zordur.

Yüksek TSH değerlerine rağmen serum tiroksin düzeylerinin normal aralıklarda seyrettiği subklinik hipotiroidizm vakalarının azalmış serum tiroksin değerleri ile karakterize aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı başlangıçtaki TSH düzeyi, yaş, komorbid hastalıklar ve özellikle antitiroit antikorların varlığından etkilenir. Yapılan çalışmalar neticesinde gebelerde saptanan SKH'nin aşikar hipotiroidizm gelişmesi riskini arttırmadığı görülmektedir (98,99).

2.8. Subklinik Hipotiroidizm Epidemiyolojisi

SKH, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekle birlikte insidansı yaş, diyet ile alınan iyot düzeyi ve tanı için kullanılan TSH referans değerlerine göre deği-

şiklik gösterebilmektedir (100). Popölasyon bazlı çalışmalarda subklinik hipotiroidizm insidansı kadınlarda % 7.5-8.5, erkeklerde % 4.4 olarak bulunmuştur (101,102)

Tiroit fizyolojisindeki gebeliğe özgü değişiklikler ve maternal-fetal-plasental etkileşimler nedeni ile gebelik döneminde tiroit hastalıklarının görölme sıklığı ve tanısı artar. SKH, gebelik sürecinde sık karşılaşılan bir tablodur (95, 103). Ancak ölkelere ve kullanılan klinik rehberlerin önerilerine göre TSH üst sınırı değişiklik gösterebildiğı için gebelikteki SKH prevalansını tahmin etmek zordur (17). Bazı çalışmalara göre gebelikte subklinik hipotiroidizm prevalansı %2-5 arasındadır ve kadınların yaklaşık %1-2'sinin gebelikte ekzojen tiroit hormonu kullandığı saptanmıştır (20, 21, 77, 103, 104, 105, 106, 107, 108).

Ancak 2011 ATA rehberinde önerildiğı gibi gebeliğın ilk trimesterinde TSH üst sınırı için 2.5 mU/L değerinin kullanılması durumunda gebelikte SKH prevalansı yaklaşık 5 kat artarak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki gebelikler için %15, Avrupa'daki gebelikler için %14 olmaktadır (109, 110).

2.9. Subklinik Hipotiroidizm Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Pek çok araştırma göstermektedir ki üreme çağında gebe olmayan kadınların yaklaşık %2-3'ünde TSH değeri yüksek saptanabilir, iyot yetersizliği görölün ölkelerde bu oran daha yüksek olabilir (15, 20).

Dünya genelinde ve gelişmekte olan ölkelerde hipotiroidizmin en sık sebebi iyot yetersizliğidir. İyot yetersizliği durumunda tiroit hormonlarının üretimi azalır ve hipofiz bezinden tiroit stimölün hormon sentezi artar. Bu durum, serum iyot konsantrasyonuna ve bireysel özelliklere göre değişmekle birlikte subklinik hipotiroidizmden aşıkar hipotiroidizme kadar farklı kliniklere yol açabilir.

İyot alımı yeterli ölkelerde ise hipotiroidizm için en sık etiyolojik faktör kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto Hastalığı)'dır (97, 111). Otoimmünitenin tiroit fonksiyon bozukluklarındaki rolü pek çok mekanizma ile tanımlanmıştır (1,112). Tiroit otoantikörleri tiroit hormonları ile yarışmalı olarak reseptörlere bağlanarak tiroit fonksiyonlarını uyarabilir, engelleyebilir veya foliküler hücre hasarına neden olan inflamasyona yol açabilirler. Tiroit peroksidaz antikörleri ve antitiroglobulin antikörleri tüm gebeliklerin yaklaşık %2-17'inde pozitif saptanmaktadır (113, 114,115, 116, 117). SKH saptanan

gebelerin ise yaklaşık %30-50'sinde tiroit otoantikorlarının pozitif olduğu gösterilmiştir (118, 119, 120). Bu antikorların pozitifliği erken gebelik kaybı, erken doğum gibi fetomaternal komplikasyonlarda artış ile ilişkili bulunmuştur (121, 122, 123). Öte yandan tiroit peroksidaz ve/veya anti-tiroglobulin otoantikorlarının gebelikten önce pozitif saptandığı kadınlarda yapılan bir araştırma, gebelikte bu kadınların %20'sinde serum TSH değerlerinin 4 mU/L üzerine çıktığını göstermiştir (124). Bu nedenle tiroit otoantikorları gebelikten önce pozitif saptanan kadınların tiroit fonksiyonlarının en az 2. trimesterin ortasına dek 4 hafta aralıklarla değerlendirilmesi ayrıca SKH tanısı alan gebelerde de mutlaka tiroit otoantikorlarının kontrol edilmesi önerilmektedir (10).

Gebelikte hipotiroidizm açısından diğer risk faktörleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bunlar hipotiroidizm açısından risk faktörü olup spesifik olarak subklinik veya aşikar hipotiroidizm için ayrıca incelenmemiştir.

Tablo 2.3. Gebelikte Tiroit Fonksiyon Bozuklukları Risk Faktörleri (8, 20, 11, 113)

>30 yaş
Özgeçmişinde tiroit fonksiyon bozukluğu / Tiroit otoantikor pozitifliği hikayesi
Tiroit bezi hasarı (Radyoterapi, cerrahi, ablasyon tedavisi)
Ailede tiroit hastalıkları öyküsü
Hipo/hipertiroidizm düşündürülen klinik semptom veya bulguların varlığı
Aşikar hipotiroidizmin yetersiz / uygunsuz tedavisi
Otoimmün hastalık öyküsü
Geçirilmiş veya geçirilmekte olan tiroiditler (Subakut, sessiz, postpartum)
Toksik ajan maruziyeti
İlaçlar (Amiodaron, radyokontrast ajanlar, lityum, sülfanilüreler vs.)
İnfiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, amiloidoz vs.)

2.10. Subklinik Hipotiroidizmde Tarama ve Tanı

Gebelikte tiroit fonksiyon bozukluklarının sık görülmesi ve maternal tiroit hormonunun özellikle erken gebelik döneminde gebeliğin devamı, fetal büyüme ve fetal nörokognitif gelişim için elzem olması nedeni ile erken gebelikte tiroit fonksiyonları sıklıkla değerlendirilir. Ancak tiroit fizyolojisinin gebeliğe özgü mekanizmalardan etkilenmesi nedeni ile maternal ve fetal tiroit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde zorluk-

lar vardır. Gebelerde tiroit fonksiyon testlerinin normal değerleri gebe olmayan kadınlarda kullanılan değerlerden farklıdır. Subklinik hipotiroidizm sıklıkla asemptomatik seyretmektedir, semptomatik olanlarda da klinik bulgular gebelik semptomları ile karışabileceğinden hekime yardımcı olmayabilir.

ACOG, Amerika Endokrin Derneği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği gebelikte tiroit hastalıkları için evrensel tarama yapılmasını önermemekte ve yalnızca semptomu veya hipotiroidizm açısından risk faktörü bulunan gebelerde tiroit fonksiyon tarama testi yapılmasını önermektedir (16,97).

ACOG, eğer endikasyon varsa ve tarama yapılacaksa ilk tercih olarak maternal serum TSH değerine bakılmasını, TSH değerinin popülasyon ve trimestere özgü normal aralıkların dışında saptanması durumunda maternal serum sT4 konsantrasyonu ile birlikte değerlendirilmesini önermektedir (99). Serum TSH ölçümü sabah erken saatlerde yapılmalı, normalin dışında bir değer saptanması durumunda serum serbest T4 ölçümü ile birlikte TSH da tekrar değerlendirilmelidir.

Gebe kadınlarda gebe olmayan sağlıklı kadınlarla kıyaslandığında TSH referans değerlerinin hem alt hem de üst sınırlarının daha düşük olduğu izlenir. Serum TSH alt sınırında yaklaşık 0.1-0.2 mU/L; üst sınırında ise yaklaşık 0.5-1.0 mU/L azalma görülür. TSH seviyesindeki bu azalma erken gebelikte maternal serum hCG konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak özellikle birinci trimesterde belirgindir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde serum TSH düzeyi bir miktar yükselir ancak gebelik öncesi değerlere ulaşamaz (127, 128).

2011 ATA kılavuzunda literatürdeki mevcut çalışmaların bulguları dikkate alınarak TSH üst sınırı gebeliğin ilk trimesteri için 2.5 mU/L, ikinci ve üçüncü trimesteri için 3.0 mU/L olarak belirlenmiştir (16, 126). Ardından yapılan güncel ve daha geniş kohortlu çalışmalarda gebelik trimesterlerine, coğrafyaya ve popülasyona özgü TSH değerleri yayınlanmış ve bu çalışmalarda gebelerde TSH üst sınırında gebe olmayan sağlıklı kadınlara kıyasla çok az değişiklik olduğu, farklı popülasyonlarda TSH üst referans değerinin anlamlı derecede farklı saptandığı, özellikle gebeliğin 7. haftasına dek TSH konsantrasyonunda gebe olmayanlarla istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (27, 28, 30, 31, 129, 130). Bu çalışmaların verileri ışığında gebelikte TSH değerlerinin normal aralık üst sınırının popülasyonun iyot yeterlilik durumuna, etnisiteye,

coğrafi özelliklere ve vücut kitle indeksi (VKİ) parametrelerine göre değişiklik gösterdiği sonucuna ulaşılmış ve 2017 yılında yenilenen ATA rehberinde TSH üst sınırı için popülasyona ve gebelik trimesterine özgü değerlerin kullanılması tavsiye edilmiştir. Popülasyon ve trimestere özgü değerler mevcut değilse gebe olmayan sağlıklı kadın popülasyonunun değerlerinin revize edilerek (TSH alt sınırının 0.4 mU/L, üst sınırının 0.5 mU/L azaltılarak) kullanılması önerilmiştir. TSH sınırlarındaki bu değişikliğin ilk trimesterin geç dönemleri için (7-12. gebelik haftaları) kullanılması önerilir. Bu durumda komorbiditesi olmayan bir gebe için TSH üst sınırı 4.0 mU/L'ye tekabül etmektedir (7).

Ülkemizde ise gebelikte tiroit fonksiyonlarının taraması için T.C Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi doğrultusunda gebelerde ilk 14 hafta içerisinde TSH değerinin ölçülmesi ve normal aralık üst sınırı olarak 2.5 mU/L kullanılması önerilmektedir (131). TSH değeri normal aralıkların dışında saptanır ise sT4 değerinin de kontrolü önerilir. TSH değeri üst sınırdan yüksek iken sT4 değerinin laboratuvarında kullanılan ölçüm metoduna göre belirlenmiş normal aralıklarda saptanması halinde subklinik hipotiroidizm tanısı konulur.

2.11. Subklinik Hipotiroidizmde Ayırıcı Tanı

TSH seviyelerinin yüksek saptandığı ancak sT4 düzeylerinin normal seyrettiği durumda subklinik hipotiroidizm tanısı koymadan önce bu tabloya yol açabilecek bazı etiyolojik nedenleri göz önünde bulundurmak gerekir.

- Aşık hipotiroidizmde tedavinin yetersiz olması,
- TSH üreten hipofiz adenomları,
- Tiroit hormonu direnç sendromu,
- Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Metoklopramid veya domperidon gibi tiroit fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kullanımı,
- Ekstratiroidal hastalıklar sırasında baskılanmış TSH'ın iyileşme döneminde geçici olarak yükselmesi,
- Postpartum tiroidit, sessiz tiroidit ve subakut tiroidit durumları ve
- Örneğin alınış saati TSH yüksekliğine sebep olabilecek bazı durumlardır ve subklinik hipotiroidizmin ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır (132, 133).

Ayrıca heterofilik antikorlar ve romatoid faktörlerin varlığı yanlış TSH ölçüm yüksekliğine neden olabilir (133, 134). Bu nedenle anamnez alırken hastanın ek hastalıklarını, kullandığı ilaçları ve eşlik eden semptomlarını detaylı şekilde sorgulamak son derece önemlidir.

2.12. Subklinik Hipotiroidizmde Takip ve Tedavi

Hipotiroidizmin tedavisi ekzojen tiroit hormon replasmanıdır. Bu amaçla levotiroksin hormonu kullanılır. Ancak subklinik hipotiroidizmde tedavinin gerekliliği ve gebelik sonuçlarına etkisi henüz tartışmalıdır. Literatürde gebelikte yüksek TSH seviyeleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma olmasına rağmen yüksek TSH seviyelerinde LT4 tedavisinin gebelik sonuçlarına etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Açık hipotiroidizmde LT4 tedavisinin gebelik sonuçlarına olumlu etkisinin bilinmesine ve önerilmesine karşın SKH için bu durum net değildir. Yapılan çalışmalarda tiroit otoantikorlarının pozitif olduğu SKH gebelerde LT4 tedavisinin gebelik kaybı gibi kötü gebelik sonuçları üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği gösterilmiştir (135). Ancak çalışmaların tiroit otoantikorlarının negatif olduğu SKH gebelerde LT4 tedavisinin olumlu etkisini göstermedeki gücü düşüktür. 2017 ATA rehberi, güncel çalışmalara göre SKH için TPOAb pozitif gebelerde LT4 tedavisini zayıf öneri olarak sunarken, TPOAb negatif olan gebelerde LT4 tedavisini önermemektedir (10).

SKH tedavisi oral LT4 preparatları ile yapılır. SKH tanısı konulan gebelere tedavi verilecekse 50 mcg/gün dozuyla başlanması önerilir. Tedavi başlanan SKH gebelerde TSH için hedef; popülasyon ve trimestere özgü TSH aralığının alt yarısında tutulması, popülasyon ve trimestere özgü TSH değerleri mevcut değilse 2.5 mU/L'nin altında tutulmasıdır. SKH gebeler tedavi durumlarından bağımsız olarak TSH değerlerinin 4 hafta aralıklarla kontrol edilmesi ve bu kontrollerin en az bir tanesinin 30. gebelik haftası civarında olması önerilir. Gebelikte tiroit hormon tedavisi başlanan SKH gebeler doğum sonrasında tiroit hormon tedavisine ihtiyaç duymayabilirler. Bu nedenle doğumdan sonra klinik durum değerlendirilerek tedavi bitirilebilir. Doğumdan yaklaşık 6 hafta sonra tiroit fonksiyonlarının kontrol edilmesi önerilir (10).

2.13. Subklinik Hipotiroidizmin Maternal ve Fetal Komplikasyonları

SKH tanısı olan hastaların aşikar hipotiroidizme ilerleme kümülatif insidansı %33-55 olup yıllık progresyon hızı %2-4'tür. Ancak gebelikte subklinik hipotiroidizm tanısı alan hastalarda gebelikte aşikar hipotiroidizm gelişimi için risk artışı gösterilmemiştir. Gebe olmayan hastalarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki aşikâr hipotiroidizm gelişmese de SKH ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. Bu risk bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intima media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein ve bazı koagülasyon faktörlerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır. Ancak gebelerde bunları söyleyebilmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

SKH'nin gebelik sonuçlarına etkisi tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda sT4 normal dahi olsa TSH yüksekliği saptanan gebeliklerde gebeliğin hipertansif hastalıkları, erken membran rüptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı fetüs, gebeliğin erken kaybı, yenidoğanda nörokognitif fonksiyon geriliği gibi kötü sonuçların daha sık görüldüğü gösterilmiştir (17-21, 29, 59, 127, 128, 136, 137). Ancak yapılan daha güncel çalışmalarda sağlıklı gebelerin TSH referans aralıklarının popülasyona özgü olarak değiştiği, tek başına TSH yüksekliğinin gebelik sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir (27-38, 59, 129, 138). Ek olarak bu çalışmalar tiroit otoantikorlarının gebelik sonuçları üzerinde subklinik hipotiroidizmden daha etkili olduğunu göstermişlerdir (139). Tiroit fonksiyonları normal aralıklarda olan tiroit otoantikorları pozitif gebeler, negatif olanlara kıyasla kötü gebelik sonuçları için artmış risk altında saptanmıştır (118). Bir başka çalışmada ise subklinik hipotiroit gebelerde tiroit otoantikorları bakılmış ve tiroit otoantikorları pozitif olan SKH gebelerde gebeliğin kötü sonuçları açısından risk artışı görülmüştür (120). Sonuç olarak fetomaternal komplikasyonlar açısından SKH'nin tiroit otoantikorlarından bağımsız olarak etkileri net değildir, tiroksin hormon tedavisi başlamak için tek bir TSH eşik değeri belirlemek yerine tiroit fonksiyonları ve otoantikorlarının beraber değerlendirilmesi, TSH değerleri için popülasyon ve trimester spesifik değerlerin belirlenmesi ve hastaya özgü yönetim planlanması önerilmektedir (10).

SKH'nin gebelik sonuçlarına etkisi ve LT4 tedavisinin bu sonuçlar üzerine katkısı tartışmalıdır. Gebelikte SKH'nin yönetimi hakkında klinik rehberler arasında da

farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bu durum SKH gebelerin takip ve tedavisinde klinisyenler arasında farklılıklara sebep olmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Yeditepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.04.2022 tarih ve 17 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Ardından 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebeler tarandı ve toplamda 1064 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmanın örneklem hesabı G*Power versiyon 3.1.9.2. ile yapılmıştır. Daha önce yapılmış benzer çalışmanın (140) sonuçlarına dayanarak, gruplar arası ortalama sT4 ölçümünün elde edilen 0.4 etki büyüklüğü, tek yönlü Mann -Whitney U Testi, %80 güç ve %5 Tip I hata payı ile bu çalışma için uygun örneklem sayısı her bir grupta n=82 örnek olmak üzere belirlenmiştir.

Çalışmada TSH üst sınırı olarak ATA 2017 kılavuzunda önerilen 4.0 mU/L değeri kullanıldı. Laboratuvar referans aralığı sT4 için ise 0.93-1.71 ng/dl idi. TSH değeri 2.5-4.0 mU/L arasında ve serum sT4 değeri normal aralıkta olan gebeler subklinik hipotiroidizm grubuna (n=452), TSH> 4.0 mU/L olan gebeler (n=200) aşikar hipotiroidizm grubuna dahil edildi. TSH ve sT4 değerleri normal aralıkta olan sağlıklı gebeler (n=412) ise kontrol grubuna alındı. Ayrıca subklinik hipotiroidizm grubu gebelik süresince tiroit hormonu kullananlar (n=200) ve kullanmayanlar (n=252) olarak iki alt gruba ayrıldı. Gruplar ortalama yaş, vücut kitle indeksi, serum sT4 ve TSH konsantrasyonları açısından karşılaştırıldı; ardından erken gebelik kaybı, gebeliğin hipertansif hastalıkları, erken doğum, intrauterin fetal gelişim geriliği ve fetal makrozomi açısından kıyaslandı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- a) 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran,
- b) 18-45 yaş aralığında,

- c) Gebeliğin ilk 14 haftasında tiroit fonksiyon testlerini yaptırmış,
- d) Tekil gebeler

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- a) Gebeliğin öncesinde bilinen tiroit disfonksiyonu olanlar (hipo-hipertoridi),
- b) Gebeliğin ilk 14 haftasında tiroit fonksiyon testi yapılmamış olanlar,
- c) Çoğul gebeler,
- d) Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelikler,
- e) Takipsiz gebeler,
- f) Gebeliğin öncesinde diyabet hastası olan gebeler,
- g) Kronik hipertansiyon hastası olan gebeler

3.4. Çalışmanın Tipi

Bu çalışma retrospektif, kesitsel, gözlemsel tipte bir araştırmadır.

3.5. Çalışmanın Yöntemi

Çalışma İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebeliklerinin ilk 14 haftası içinde başvurmuş, gebelik takipleri ve doğumları bu hastanede gerçekleştirilmiş gebelerin arşiv kayıtları taranarak yürütülmüştür. Gebelik yaşı son adet tarihine göre hesaplanmıştır. Gebelerin kliniğe başvurularında yapılan rutin tarama tetkiklerinden olan maternal serum tiroit stimulan hormon değeri ve serbest tiroksin hormonu değeri bilgileri arşivden edinilmiştir. Hastalara sistemde kayıtlı telefon bilgilerinden ulaşılarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve onay verenlerde; çalışmaya dahil edilme kriterleri sorgulanarak uygun olanlar randomize edilmişlerdir. Ardından bu gebelerin gebelik izlem ve doğum kayıtları taranarak araştırılan kötü gebelik sonuçlarının görülme oranları belirlenmiştir. Çalışma gruplarına dahil edilme kriterlerini karşılayan gebelerde subklinik hipotiroidizm tanısı için Amerikan Tiroit Birliği'nin 2011 ve 2017 yıllarında yayımladığı "Gebelik ve Postpartum Dönemde Tiroit Hastalıklarının Tanı ve Yönetimi Rehberi" kullanılmıştır (10, 126). Subklinik hipotiroidizm tanı kriterlerini karşılayan gebeler ilaç kullanımlarına göre 2 alt gruba ayrılarak (İlaç kullananlar-Evet ve İlaç kullanmayanlar-Hayır) gebelik sonuçları sağlıklı ve aşık hipotiroidizimli gebeler ile

karşılaştırılmıştır. Böylece hem subklinik hipotiroidizmin gebeliğin advers sonuçları ile ilişkisinin değerlendirilmesi hem de subklinik hipotiroidizimli gebelerde ilaç kullanımının bu sonuçlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada gebeliğin advers sonuçları olarak kabul edilen ve sorgulanan durumlar şunlardır:

- 1) Gebeliğin hipertansif hastalıkları: Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve HELLP tanıları klinik rehberlere göre kullanılmıştır (141).
- 2) İntrauterin fetal gelişim geriliği: Tahmini fetal ağırlığın gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması (142)
- 3) Makrozomik bebek: Doğum ağırlığının 4000 gr üzerinde olması (143)
- 4) Erken doğum: Son adet tarihine göre gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlar (144)
- 5) Gebelik kaybı: Son adet tarihine göre 20. haftadan önce gebeliğin sonlanması

3.6. İstatistiksel Yöntem

Veriler bilgisayarda SPSS 28.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında MannWhitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için Ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. İki'den fazla grubun normal dağılıma uyan değişkenlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi, ikili karşılaştırmaları için ise Tukey testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Tablo 4.1. Ölçüm Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

		N	Ortalama	St.Sapma	St.Hata	Ortalama için %95		Min	Maks	P değeri			
						Güven Aralıkları							
						Alt sınır	Üst Sınır						
Yaş (Yıl)	Kontrol	412	30,049	5,9762	0,2944	29,470	30,627	18,0	45,0	<0.001*			
	SKH-Evet	200	29,595	5,6932	0,4026	28,801	30,389	18,0	44,0				
	SKH-Hayır	252	28,401	5,5511	0,3497	27,712	29,089	18,0	45,0				
	Aşıkâr	200	26,130	4,8405	0,3423	25,455	26,805	18,0	42,0				
	Toplam	1064	28,836	5,8000	0,1778	28,488	29,185	18,0	45,0				
sT4 (pg/dl)	Kontrol	412	1,0548	0,11568	0,00570	1,0436	1,0660	,94	1,59	<0,001*			
	SKH-Evet	200	1,0603	0,11838	0,00837	1,0438	1,0768	,93	1,56				
	SKH-Hayır	252	1,0710	0,12360	0,00779	1,0557	1,0864	,93	1,57				
	Aşıkâr	200	0,7055	0,20284	0,01434	0,6772	0,7337	,10	,91				
	Toplam	1064	0,9940	0,19606	0,00601	0,9822	1,0058	,10	1,59				
TSH (mU/L)	Kontrol	412	1,172118	,5107406	,0251624	1,122655	1,221581	,4061	2,4292	<0,001*			
	SKH-Evet	200	3,124682	,4141442	,0292844	3,066935	3,182430	2,5000	4,0000				
	SKH-Hayır	252	3,047656	,4120210	,0259549	2,996539	3,098773	2,5028	3,9900				
	Aşıkâr	200	6,947599	4,373621	,3092617	6,337749	7,557450	4,0102	27,4034				
	Toplam	1064	3,068964	2,824836	,0866009	2,899036	3,238893	,4061	27,4034				
VKİ	Kontrol	412	27,583	3,0464	0,1501	27,287	27,878	20,0	35,0	<0,001*			
	SKH-Evet	200	26,500	4,3445	0,3072	25,894	27,106	15,0	44,0				
	SKH-Hayır	252	24,496	4,5947	0,2894	23,926	25,066	14,0	41,0				
	Aşıkâr	200	26,665	2,9795	0,2107	26,250	27,080	21,0	34,0				
	Toplam	1064	26,476	3,8960	0,1194	26,241	26,710	14,0	44,0				

ANOVA *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar arasında tüm ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için çoklu karşılaştırmalar Tukey testi yapılmıştır.

Tablo 4.2. Çoklu Karşılaştırmalar Tablosu

Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Yaş (Yıl)	Kontrol	SKH-Evet	0,4535	0,4847	0,786	-0,794	1,701
		SKH-Hayır	1,6478*	0,4498	0,001*	0,490	2,805
		Aşıkâr	3,9185*	0,4847	0,00*	2,671	5,166
	SKH-Evet	Kontrol	-0,4535	0,4847	0,786	-1,701	0,794
		SKH-Hayır	1,1942	0,5326	0,113	-0,176	2,565
		Aşıkâr	3,4650*	0,5624	0,000*	2,018	4,912
	SKH-Hayır	Kontrol	-1,6478*	0,4498	0,001*	-2,805	-0,490
		SKH-Evet	-1,1942	0,5326	0,113	-2,565	0,176
		Aşıkâr	2,2708*	0,5326	0,00*	0,900	3,641
	Aşıkâr	Kontrol	-3,9185*	0,4847	0,00*	-5,166	-2,671
		SKH-Evet	-3,4650*	0,5624	0,00*	-4,912	-2,018
		SKH-Hayır	-2,2708*	0,5326	0,00*	-3,641	-0,900
sT4 (pg/dl)	Kontrol	SKH-Evet	-0,00549	0,01193	0,968	-0,0362	0,0252
		SKH-Hayır	-0,01623	0,01107	0,459	-0,0447	0,0123
		Aşıkâr	0,34936*	0,01193	0,00*	0,3187	0,3801
	SKH-Evet	Kontrol	0,00549	0,01193	0,968	-0,0252	0,0362
		SKH-Hayır	-0,01073	0,01311	0,846	-0,0445	0,0230
		Aşıkâr	0,35485*	0,01384	0,00*	0,3192	0,3905
	SKH-Hayır	Kontrol	0,01623	0,01107	0,459	-0,0123	0,0447
		SKH-Evet	0,01073	0,01311	0,846	-0,0230	0,0445
		Aşıkâr	0,36558*	0,01311	0,00*	0,3319	0,3993
	Aşıkâr	Kontrol	-0,34936*	0,01193	0,00*	-0,3801	-0,3187
		SKH-Evet	-0,35485*	0,01384	0,00*	-0,3905	-0,3192
		SKH-Hayır	-0,36558*	0,01311	0,00*	-0,3993	-0,3319
TSH (mU/L)	Kontrol	SKH-Evet	-1,9525648*	,1672149	0,00*	-2,382827	-1,522302
		SKH-Hayır	-1,8755382*	,1551665	0,00*	-2,274799	-1,476278
		Aşıkâr	-5,7754818*	,1672149	0,00*	-6,205744	-5,345219
	SKH-Evet	Kontrol	1,9525648*	,1672149	0,00*	1,522302	2,382827
		SKH-Hayır	0,0770265	,1837455	0,975	-0,395771	0,549824
		Aşıkâr	-3,8229170*	,1940273	0,00*	-4,322171	-3,323663
	SKH-Hayır	Kontrol	1,8755382*	,1551665	0,00*	1,476278	2,274799
		SKH-Evet	-0,0770265	,1837455	0,975	-0,549824	0,395771
		Aşıkâr	-3,8999435*	,1837455	0,00*	-4,372741	-3,427146
	Aşıkâr	Kontrol	5,7754818*	,1672149	0,00*	5,345219	6,205744
		SKH-Evet	3,8229170*	,1940273	0,00*	3,323663	4,322171
		SKH-Hayır	3,8999435*	,1837455	0,00*	3,427146	4,372741
VKİ	Kontrol	SKH-Evet	1,0825*	0,3202	0,004*	0,259	1,907
		SKH-Hayır	3,0865*	0,2972	0,000*	2,322	3,851
		Aşıkâr	0,9175*	0,3202	0,022*	0,094	1,742
	SKH-Evet	Kontrol	-1,0825*	0,3202	0,004*	-1,907	-0,259
		SKH-Hayır	2,0040*	0,3519	0,000*	1,099	2,909
		Aşıkâr	-0,1650	0,3716	0,971	-1,121	0,791
	SKH-Hayır	Kontrol	-3,0865*	0,2972	0,00*	-3,851	-2,322
		SKH-Evet	-2,0040*	0,3519	0,00*	-2,909	-1,099
		Aşıkâr	-2,1690*	0,3519	0,00*	-3,074	-1,264
	Aşıkâr	Kontrol	-0,9175*	0,3202	0,022*	-1,742	-0,094
		SKH-Evet	0,1650	0,3716	0,971	-0,791	1,121
		SKH-Hayır	2,1690*	0,3519	0,00*	1,264	3,074

Tukey HSD *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya dahil edilen bütün gebeler en az 18 en fazla 45 yaşındadırlar.

Kontrol grubu ile SKH-Hayır ve aşikar hipotiroidizm grupları arasında yaş ortalamaları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunun yaş ortalaması (30,0 yıl); SKH-Hayır (28,4 yıl) ve aşikar hipotiroidizm (26,1 yıl) gruplarındaki gebelere göre istatistiksel olarak daha fazladır.

SKH-Evet grubundaki gebeler ile sadece aşikar hipotiroidizm grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. SKH-Evet grubunun yaş ortalaması (29,5 yıl) aşikar hipotiroidizm grubuna (26,1 yıl) göre daha fazladır. SKH-Evet grubu ile kontrol grubu ve SKH-Hayır grubundaki gebeler yaş ortalaması olarak istatistiksel açıdan benzerdir.

SKH-Hayır grubu ile kontrol ve aşikar hipotiroidizm grupları arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. SKH-Hayır grubu yaş ortalaması (28,4 yıl) aşikar hipotiroidizm grubunun yaş ortalamasına (26,1 yıl) göre daha fazla, kontrol grubunun yaş ortalamasına (30,0 yıl) göre daha ise daha azdır.

Aşikar hipotiroidizm grubu ile tüm gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak fark vardır. Aşikar hipotiroidizm grubunun yaş ortalaması (26,1 yıl) diğer gruplara göre daha azdır.

1.trimester maternal serum sT4 konsantrasyonu için aşikar hipotiroidizimli gebeler (0,70 pg/dl) ile diğer tüm çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p: 0.001$). Aşikar hipotiroidizm grubunun sT4 ortalaması diğer gruplara göre daha düşüktür. Kontrol grubu (1,05 pg/dl) ile SKH-Evet (1,06 pg/dl) ve SKH-Hayır (1,07 pg/dl) gruplarının maternal serum sT4 konsantrasyonları ise benzerdir ($p>0.05$).

SKH-Evet grubu ile aşikar hipotiroidizm grupları arasında sT4 ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). SKH-Evet grubunun ortalaması aşikar hipotiroidizm grubuna göre daha fazladır.

SKH-Hayır grubu ile aşikar hipotiroidizm grupları arasında sT4 ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). SKH-Hayır grubunun ortalaması aşikar hipotiroidizm grubuna göre daha fazladır.

Kontrol grubu, aşikar hipotiroidizm grubu ve SKH gebeler arasında maternal serum TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Kontrol grubunun ortalaması (1,17 mU/L) diğer gruplara göre daha az, aşikar hipo-

tiroidizmli grubunun ortalaması (6,9 mU/L) ise diğer gruplara göre daha yüksektir. SKH gebeleri kendi içinde tedavi alan ve almayan olarak incelediğimizde bu iki grup arasında 1. trimester maternal serum TSH değerlerinin benzer olduğu görülmüştür ($p=0.975$).

SKH-Evet grubu ile kontrol ve aşikar hipotiroidizm grupları arasında TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). SKH-Evet grubunun maternal serum TSH konsantrasyon ortalaması (3,12 mU/L) kontrol grubuna göre fazla, aşikar hipotiroidizm grubuna göre daha azdır ancak SKH-Hayır grubu ile benzerdir.

SKH-Hayır grubu ile kontrol ve aşikar hipotiroidizm grupları arasında TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). SKH-Hayır grubunun maternal serum TSH konsantrasyon ortalaması (3,04 mU/L) kontrol grubuna göre fazla, aşikar hipotiroidizm grubuna göre daha azdır ancak SKH-Evet grubu ile benzerdir.

Kontrol grubu ile tüm gruplar arasında VKİ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$). Kontrol grubunun VKİ ortalaması (27,5) diğer gruplara göre daha fazladır.

SKH-Evet grubu ile kontrol ve SKH-Hayır grupları arasında VKİ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). SKH-Evet grubu ortalaması (26,5) kontrol grubuna göre daha az, SKH-Hayır grubuna (24,4) göre daha fazladır.

SKH-Hayır ile tüm gruplar arasında VKİ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak fark vardır $p<0.05$. SKH-Hayır grubun ortalaması diğer gruplara göre daha azdır.

Aşikar hipotiroidizm grubu ile kontrol ve SKH-Hayır grupları arasında VKİ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır $p<0.05$. Aşikar hipotiroidizm grubunun ortalaması (26,6) kontrol grubuna göre daha az, SKH-Hayır grubuna göre daha fazladır.

Tablo 4.3. Gebelikte Tiroit İlacı Kullanımı

		Grup				P Değeri	
		Kontrol	SKH	Aşık	Toplam		
Gebelikte tiroit ilacı kullandınız mı?	Hayır	Sayı	412 _a	252 _b	67 _c	731	<0.001*
		Grup içi %	100%	55,8%	33,5%	68,8%	
	Evet	Sayı	0 _a	200 _b	133 _c	333	
		Grup içi %	0%	44,2%	66,5%	31,2%	
Toplam		Sayı	412	452	200	1064	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası gebelikte tiroit ilacı kullanım dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05) . Aşık hipotiroidizm grubunun %66.5'i, kontrol %0 ve SKH grubu %44.2'sine göre gebelikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla tiroit ilacı kullanmışlardır.

Tablo 4.4. Gebelikte Tiroit İlacı Kullanımı (4 Grup)

								P Değeri	
Grup									
			Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Aşık	Toplam		
Gebelikte tiroit ilacı kullandınız mı?	Hayır	Sayı	412 _a	0 _b	252 _a	67 _c	731	<0.001*	
		Grup içi %	0,0%	0,0%	100,0%	33,5%	68,6%		
	Evet	Sayı	0 _a	200 _b	0 _a	133 _c	333		
		Grup içi %	0,0%	100,0%	0,0%	66,5%	31,4%		
	Toplam		Sayı	412	200	252	200		1064
			Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		100,0%

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası gebelikte tiroit ilacı kullanım dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05) . SKH-Evet grubunun tamamı ve aşık hipotiroidizm grubunun %66,5'u gebelikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla tiroit ilacı kullanmışlardır.

Tablo 4.5. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları Görülme Oranları

			Grup 1		P Değeri		
			Kontrol	SKH	Aşık	Toplam	
Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	387 _{a, b}	432 _b	180 _a	999	0.023*
		Grup içi %	93,9%	95,6%	90,0%	93,9%	
	Evet	Sayı	25 _{a, b}	20 _b	20 _a	65	
		Grup içi %	6,1%	4,4%	10,0%	6,1%	
Toplam		Sayı	412	452	200	1064	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası hipertansif hastalık varlığı dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05) . Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SKH ve aşık hipoti-

roidizm gruplarında anlamlı artış görülmemiştir. Ancak aşikar hipotiroidizm grubunun hipertansif hastalık varlığı %10, SKH grubunun hipertansif varlığına %4.4 göre anlamlı derecede daha fazladır ($p=0.023$).

Tablo 4.6. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları (4 Grup)

		Grup				Toplam	P Değeri
		Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Aşikar		
Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	387 _{a, b}	186 _{a, b}	246 _b	180 _a	0.006*
		Grup içi %	93,9%	93,0%	97,6%	90,0%	
	Evet	Sayı	25 _{a, b}	14 _{a, b}	6 _b	20 _a	
		Grup içi %	6,1%	7,0%	2,4%	10,0%	
Toplam		Sayı	412	200	252	200	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası gebeliğin hipertansif hastalıkları görülme riski dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

Kontrol grubu ile aşikar hipotiroidizm grubu arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0.098$).

Kontrol grubu ile SKH-Evet grubu arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0.7246$).

Kontrol grubu ile SKH-Hayır grubu arasındaki fark anlamlıdır ($p=0.0357$).

SKH-Hayır grubunda gebeliğin hipertansif hastalıkları görülme oranı kontrol grubuna, SKH-Evet grubuna ve aşikar hipotiroidizm grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür.

SKH grupta LT4 kullananlarda HT görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı daha fazla (%7.0- %2.4 $p=0.0212$).

Tablo 4.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları ve Sigara Kullanımı

Grup			SİGARA KULLANIMI		Toplam	P Değeri
			HAYIR	EVET		
Kontrol	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	313 _a	74 _a	387
			SİGARA KULLANIMI içinde %	94,8%	90,2%	93,9%
		Evet	Sayı	17 _a	8 _a	25
			SİGARA KULLANIMI içinde %	5,2%	9,8%	6,1%
	Toplam		Sayı	330	82	412
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
SKH Evet	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	132 _a	54 _a	186
			SİGARA KULLANIMI içinde %	93,0%	93,1%	93,0%
		Evet	Sayı	10 _a	4 _a	14
			SİGARA KULLANIMI içinde %	7,0%	6,9%	7,0%
	Toplam		Sayı	142	58	200
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
SKH Hayır	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	208 _a	38 _b	246
			SİGARA KULLANIMI içinde %	98,6%	92,7%	97,6%
		Evet	Sayı	3 _a	3 _b	6
			SİGARA KULLANIMI içinde %	1,4%	7,3%	2,4%
	Toplam		Sayı	211	41	252
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%
Aşık Hipotiroidi	Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	Hayır	Sayı	147 _a	33 _a	180
			SİGARA KULLANIMI içinde %	90,2%	89,2%	90,0%
		Evet	Sayı	16 _a	4 _a	20
			SİGARA KULLANIMI içinde %	9,8%	10,8%	10,0%
	Toplam		Sayı	163	37	200
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi hipertansif hastalık varlığı ve sigara kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p<0.05) .

Tablo 4.8. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları ve tiroit Fonksiyon Testleri

Grup			GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI	N	Ortalama	St.Sapma	P değeri
Kontrol	sT4	Evet		25	1,0380	0,07708	0.849
		Hayır		387	1,0559	0,11772	
	TSH	Evet		25	1,149144	0,5355319	0.740
		Hayır		387	1,173602	0,5097868	
SKH Evet	sT4	Evet		14	1,0257	0,11057	0.104
		Hayır		186	1,0629	0,11882	
	TSH	Evet		14	2,996600	0,2797839	0.364
		Hayır		186	3,134323	0,4214966	
SKH Hayır	sT4	Evet		6	1,1350	0,13308	0.166
		Hayır		246	1,0695	0,12323	
	TSH	Evet		6	2,743333	0,2293178	0.056
		Hayır		246	3,055078	0,4129433	
Aşık Hipotiroidi	sT4	Evet		20	0,6420	0,23650	0.068
		Hayır		180	0,7125	0,19825	
	TSH	Evet		20	8,913890	6,5695544	0.058
		Hayır		180	6,729123	4,0255085	

Mann-Whitney U testi

Grup içi hipertansif hastalık görülen ve görülmeyen gebeler arasında birinci trimester maternal serum sT4 ve TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.9. İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği Görülme Oranları

							P Değeri
Grup 1							
		Kontrol	SKH	Aşık	Toplam		
IUGR	Hayır	Sayı	397 _a	420 _a	186 _a	1003	0.066
		Grup içi %	96,4%	92,9%	93,0%	94,3%	
	Evet	Sayı	15 _a	32 _a	14 _a	61	
		Grup içi %	3,6%	7,1%	7,0%	5,7%	
Toplam		Sayı	412	452	200	1064	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası IUGR dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.10. İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği Görülme Oranları (4 Grup)

			Grup				P Değeri	
			Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Aşık	Toplam	
IUGR	Hayır	Sayı	397 _a	187 _a	233 _a	186 _a	1003	0.128
		Grup içi %	96,4%	93,5%	92,5%	93,0%	94,3%	
	Evet	Sayı	15 _a	13 _a	19 _a	14 _a	61	
		Grup içi %	3,6%	6,5%	7,5%	7,0%	5,7%	
Toplam		Sayı	412	200	252	200	1064	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arasında gebelikte intrauterin fetal gelişim kısıtlılığı görülme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.11. İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği ve Sigara Kullanımı

				SİGARA KULLANIMI		P Değeri
Grup				HAYIR	EVET	
Kontrol	IUGR	Hayır	Sayı	323 _a	74 _b	0.003*
			SİGARA KULLANIMI içinde %	97,9%	90,2%	
		Evet	Sayı	7 _a	8 _b	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	2,1%	9,8%	
	Toplam		Sayı	330	82	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Evet	IUGR	Hayır	Sayı	134 _a	53 _a	0.528
			SİGARA KULLANIMI içinde %	94,4%	91,4%	
		Evet	Sayı	8 _a	5 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	5,6%	8,6%	
	Toplam		Sayı	142	58	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Hayır	IUGR	Hayır	Sayı	196 _a	37 _a	0.747
			SİGARA KULLANIMI içinde %	92,9%	90,2%	
		Evet	Sayı	15 _a	4 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	7,1%	9,8%	
	Toplam		Sayı	211	41	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
Aşıkarp Hipotiroidi	IUGR	Hayır	Sayı	155 _a	31 _b	0.026*
			SİGARA KULLANIMI içinde %	95,1%	83,8%	
		Evet	Sayı	8 _a	6 _b	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	4,9%	16,2%	
	Toplam		Sayı	163	37	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi IUGR varlığı ve sigara kullanımı dağılımları arasında kontrol ve aşıkarp hipotiroidizm gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05) . Kontrol grubunda; sigara kullarlarda IUGR görölme oranı (%9.8) sigara kullanmayanlarda IUGR görölme oranına (%2.1) göre daha fazladır (p=0.003) .

Aşıkarp hipotiroidili gebelerde de sigara kullananlarda IUGR görölme oranı (%16.2) , sigara kullanmayanlarda IUGR görölme oranına (%4.9) göre daha fazladır.

SKH gebelerde sigara kullanımı ile IUGR arasında ilişki görölmemiştir.

Tablo 4.12. İntrauterin Fetal Gelişim Geriliği ve Tiroit Fonksiyon Testleri

Grup		IUGR	N	Ortalama	St.Sapma	P değeri
Kontrol	sT4	Evet	15	1,0380	0,10101	0.399
		Hayır	397	1,0554	0,11626	
	TSH	Evet	15	1,273893	0,4446615	0.303
		Hayır	397	1,168272	0,5131661	
SKH Evet	sT4	Evet	13	1,0423	0,09400	0.791
		Hayır	187	1,0616	0,12000	
	TSH	Evet	13	3,227792	0,3922330	0.297
		Hayır	187	3,117514	0,4156715	
SKH Hayır	sT4	Evet	19	1,1032	0,15463	0.583
		Hayır	233	1,0684	0,12075	
	TSH	Evet	19	3,022211	0,4221158	0.771
		Hayır	233	3,049731	0,4120465	
Aşıkır Hipotiroidi	sT4	Evet	14	0,6157	0,27809	0.237
		Hayır	186	0,7122	0,19537	
	TSH	Evet	14	9,763779	8,0339311	0.204
		Hayır	186	6,735629	3,9236788	

Mann-Whitney U testi

Grup içi IUGR varlığı olanlar ve olmayanlar arasında birinci trimesterde maternal serum sT4 ve TSH konsantrasyonlarının ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.13. Gebelik Kaybı Görülme Oranları

			Grup 1				P Değeri
			Kontrol	SKH	Aşıkır	Toplam	
Gebelik Kaybı	Hayır	Sayı	405 _a	444 _b	190 _{a, b}	1039	0.022*
		Grup içi %	98,3%	98,2%	95,0%	97,6%	
	Evet	Sayı	7 _a	8 _b	10 _{a, b}	25	
		Grup içi %	1,7%	1,76%	5,0%	2,34%	
Toplam	Sayı		412	452	200	1064	
	Grup içi %		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası gebelik kaybı dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$) .

Aşıkır hipotiroidizm grubunun gebelik kaybı (%5), kontrol grubunun gebelik kaybına (%1.7) göre daha fazladır ($p=0.022$) .

Aşıkır hipotiroidizm grubunun gebelik kaybı (%5), SKH grubunun gebelik kaybına (%1.76) göre daha fazladır ($p=0.034$) .

Tablo 4.14. Gebelik Kaybı Görülme Oranları (4 Grup)

			Grup				P Değeri
			Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Kontrol	
Erken Gebelik Kaybı	Hayır	Sayı	405 _a	198 _{a, b}	246 _b	190 _{a, b}	0.037*
		Grup içi %	98,3%	99%	97,6%	95,0%	
	Evet	Sayı	7 _a	2 _{a, b}	6 _b	10 _{a, b}	
		Grup içi %	1,7%	1%	2,38%	5,0%	
Toplam	Sayı		412	200	252	200	1064
	Grup içi %		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası gebelik kaybı dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05) .

Aşık hipotiroidizm grubunun gebelik kaybı (%5.0), SKH-Evet grubunun gebelik kaybı (%1.0) ve kontrol grubunun gebelik kaybına (%1.7) göre daha fazladır. LT4 tedavisi alan SKH gebelerde gebelik kaybı tedavi almayanlara göre oransal olarak daha az görülse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.3108)

Tablo 4.15. Gebelik Kaybı ve Sigara Kullanımı

			SİGARA KULLANIMI			P Değeri
Grup			HAYIR	EVET	Toplam	
Kontrol	Gebelik Kaybı Oldu Mu?	Hayır	Sayı	326 _a	79 _a	0.144
			SİGARA KULLANIMI içinde %	98,8%	96,3%	
	Evet	Sayı	4 _a	3 _a	7	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	1,2%	3,7%	
	Toplam	Sayı	330	82	412	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Evet	Gebelik Kaybı Oldu Mu?	Hayır	Sayı	139 _a	59 _a	0.511
			SİGARA KULLANIMI içinde %	99,28%	98,3%	
	Evet	Sayı	1 _a	1 _a	2	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	0,71%	1,66%	
	Toplam	Sayı	140	60	200	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Hayır	Gebelik Kaybı Oldu Mu?	Hayır	Sayı	208 _a	38 _a	0.0079*
			SİGARA KULLANIMI içinde %	99,05%	90,5%	
	Evet	Sayı	2 _a	4 _a	6	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	0,95%	9,5%	
	Toplam	Sayı	210	42	252	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
Aşık Hipotiroidi	Gebelik Kaybı Oldu Mu?	Hayır	Sayı	156 _a	34 _a	0.397
			SİGARA KULLANIMI içinde %	95,8%	91,9%	
	Evet	Sayı	7 _a	3 _a	10	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	4,2%	8,1%	
	Toplam	Sayı	163	37	200	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

SKH-Hayır grubunda fark vardır ($p=0.0079$).

SKH tanılı ve LT4 tedavisi almayan gebelerde sigara içenlerde gebelik kaybı oranı (%9.5) sigara içmeyenlerdeki orana (%0.95) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.16. Gebelik Kaybı ve Tiroit Fonksiyon Testleri

Grup		GEBELİK KAYBI OLDU MU?	N	Ortalama	St.Sapma	P değeri
Kontrol	sT4	Evet	7	1,0343	0,13879	0.218
		Hayır	405	1,0552	0,11541	
	TSH	Evet	7	1,318829	0,5521831	0.438
		Hayır	405	1,169582	0,5103607	
SKH Evet	sT4	Evet	2	1,0400	0,10424	0.632
		Hayır	198	1,0610	0,11904	
	TSH	Evet	2	3,136443	0,3314718	0.775
		Hayır	198	3,124256	0,4175282	
SKH Hayır	sT4	Evet	6	1,0425	0,11613	0.213
		Hayır	246	1,0730	0,12408	
	TSH	Evet	6	2,99667	0,39139	0.154
		Hayır	246	2,71203	0,17834	
Aşık Hipotiroidi	sT4	Evet	8	0,7275	0,13156	0.488
		Hayır	192	0,7045	0,20546	
	TSH	Evet	8	6,469100	2,0911951	0.359
		Hayır	192	6,967537	4,4451660	

Mann-Whitney U testi

Grup içi gebelik kaybı olanlar ve olmayanlar arasında sT4 ve TSH ortalamaları bakımından sadece SHK hayır grubunda TSH ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.17. Erken Doğum Görülme Oranları

		Grup 1			P Değeri	
		Kontrol	SKH	Aşık	Toplam	
Erken Doğum	Hayır	Sayı	381 _a	395 _b	178 _{a, b}	0.130
		Grup içi %	92,5%	87,4%	89,0%	
	Evet	Sayı	31 _a	56 _a	22 _a	
		Grup içi %	7,5%	12,4%	11,0%	
Toplam		Sayı	412	452	200	1064
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası preterm doğum dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) .

Tablo 4.18. Erken Doğum Görülme Oranları (4 Grup)

		Grup				P Değeri
		Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Aşıkır	
Erken Doğum Hayır	Sayı	381 _a	173 _a	222 _a	178 _a	0.085
	Grup içi %	92,5%	86,5%	88,1%	89,0%	
	Evet	Sayı	31 _a	27 _a	30 _a	
		Grup içi %	7,5%	13,5%	11,9%	
Toplam	Sayı	412	200	252	200	1064
	Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası erken doğum dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05) .

LT4 tedavisi almayan SKH gebelerde erken doğum tedavi alanlara göre oransal olarak daha az görülse da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.669).

Tablo 4.19. Erken Doğum ve Sigara Kullanımı

			SİGARA KULLANIMI			P Değeri		
Grup				HAYIR	EVET	Toplam		
Kontrol	Erken Doğum Oldu Mu?	Hayır	Sayı	310 _a	71 _b	381	0.034*	
			SİGARA KULLANIMI içinde %			93,9%		86,6%
		Evet	Sayı	20 _a	11 _b	31		
			SİGARA KULLANIMI içinde %			6,1%		13,4%
	Toplam			330	82	412		
				100,0%	100,0%	100,0%		
SKH Evet	Erken Doğum Oldu Mu?	Hayır	Sayı	122 _a	51 _a	173	0.822	
			SİGARA KULLANIMI içinde %			85,9%		87,9%
		Evet	Sayı	20 _a	7 _a	27		
			SİGARA KULLANIMI içinde %			14,1%		12,1%
	Toplam			142	58	200		
				100,0%	100,0%	100,0%		
SKH Hayır	Erken Doğum Oldu Mu?	Hayır	Sayı	188 _a	34 _a	222	0.399	
			SİGARA KULLANIMI içinde %			89,1%		82,9%
		Evet	Sayı	23 _a	7 _a	30		
			SİGARA KULLANIMI içinde %			10,9%		17,1%
	Toplam			211	41	252		
				100,0%	100,0%	100,0%		
Aşıkır Hipotiroidi	Erken Doğum Oldu Mu?	Hayır	Sayı	150 _a	28 _b	178	0.008*	
			SİGARA KULLANIMI içinde %			92,0%		75,7%
		Evet	Sayı	13 _a	9 _b	22		
			SİGARA KULLANIMI içinde %			8,0%		24,3%
	Toplam			163	37	200		
				100,0%	100,0%	100,0%		

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi erken doğum varlığı ve sigara kullanımı dağılımları arasında kontrol ve SHK aşıkır gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05) .

Kontrol grubunda; sigara kullanolarda erken doğum g r lme oranı (%13.4), sigara kullanmayanlardaki orana (%6.1) göre daha fazladır (p=0.034).

Aşıkar hipotiroidizm grubunda; sigara kullananlarda erken doğum g r lme oranı (%24.3), sigara kullanmayanlardaki orana (%8) göre daha fazladır (p=0.008).

SKH gebelerde ise sigara kullanolımı ile erken doğum g r lme oranları arasında ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05) .

Tablo 4.20. Erken Doğum ve Tiroit Fonksiyon Testleri

Grup		PRETERM DOğUM	N	Ortalama	St.Sapma	P değeri
Kontrol	sT4	Evet	31	1,0600	0,11145	0.749
		Hayır	381	1,0544	0,11614	
	TSH	Evet	31	1,118913	0,5266240	0.491
		Hayır	381	1,176447	0,5098940	
SKH Evet	sT4	Evet	27	1,0559	0,12068	0.689
		Hayır	173	1,0610	0,11836	
	TSH	Evet	27	3,243985	0,3805134	0.079
		Hayır	173	3,106063	0,4170965	
SKH Hayır	sT4	Evet	29	1,0469	0,10230	0.632
		Hayır	222	1,0744	0,12621	
	TSH	Evet	29	3,094834	0,4166185	0.626
		Hayır	222	3,040582	0,4126588	
Aşıkar Hipotiroidi	sT4	Evet	22	0,6786	0,23518	0.279
		Hayır	178	0,7088	0,19899	
	TSH	Evet	22	8,153400	6,6714251	0.274
		Hayır	178	6,798568	4,0028081	

Mann-Whitney U testi

Grup içi preterm varlığı olanlar ve olmayanlar arasında sT4 ve TSH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05) . 1. trimester maternal serum sT4 ve TSH değerlerinin hiçbir grupta erken doğum riski ile ilişkisi bulunamamıştır.

Tablo 4.21. Fetal Makrozomi G r lme Oranları

			Grup 1		P Değeri	
			Kontrol	SKH	Aşıkar	Toplam
Fetal Makrozomi	Hayır	Sayı	392 _a	429 _a	181 _a	1002
		Grup içi %	95,1%	94,9%	90,5%	94,2%
	Evet	Sayı	20 _a	23 _a	19 _a	62
		Grup içi %	4,9%	5,1%	9,5%	5,8%
Toplam	Sayı		412	452	200	1064
	Grup içi %		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi

Gruplar arası makrozomi dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Kontrol ile SKH grupları arasında anlamlı fark yoktur (p=1).

Aşık hipotiroidizmlı gebelerde fetal makrozomi görülme oranı kontrol grubuna ve SKH gebelere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.033 ve p=0.038 sırasıyla).

Tablo 4.22. Fetal Makrozomi Görülme Oranları (4 Grup)

		Grup				Toplam	P Değeri
		Kontrol	SKH Evet	SKH Hayır	Kontrol		
Makrozomi	Hayır	Sayı	392 _a	190 _a	239 _a	181 _a	0.108
		Grup içi %	95,1%	95,0%	94,8%	90,5%	
	Evet	Sayı	20 _a	10 _a	13 _a	19 _a	
		Grup içi %	4,9%	5,0%	5,2%	9,5%	
Toplam		Sayı	412	200	252	200	
		Grup içi %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arası makrozomi dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05) . LT4 tedavisi alan SKH gebelerde makrozomik fetüs görülme oranları tedavi almayanlara göre oransal olarak daha az görülse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=1) .

Tablo 4.23. Fetal Makrozomi ve Sigara Kullanımı

Grup			SİGARA KULLANIMI		Toplam	P Değeri
			HAYIR	EVET		
Kontrol	Makrozomi	Hayır	Sayı	317 _a	75 _a	0.090
			SİGARA KULLANIMI içinde %	96,1%	91,5%	
	Evet		Sayı	13 _a	7 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	3,9%	8,5%	
	Toplam		Sayı	330	82	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Evet	Makrozomi	Hayır	Sayı	133 _a	57 _a	0.287
			SİGARA KULLANIMI içinde %	93,7%	98,3%	
	Evet		Sayı	9 _a	1 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	6,3%	1,7%	
	Toplam		Sayı	142	58	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
SKH Hayır	Makrozomi	Hayır	Sayı	202 _a	37 _a	0.236
			SİGARA KULLANIMI içinde %	95,7%	90,2%	
	Evet		Sayı	9 _a	4 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	4,3%	9,8%	
	Toplam		Sayı	211	41	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	
Aşık	Makrozomi	Hayır	Sayı	150 _a	31 _a	0.129
			SİGARA KULLANIMI içinde %	92,0%	83,8%	
	EVET		Sayı	13 _a	6 _a	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	8,0%	16,2%	
	Toplam		Sayı	163	37	
			SİGARA KULLANIMI içinde %	100,0%	100,0%	

Fisher kesin olasılık testi sonucu *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi makrozomi ve sigara kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.24. Fetal Makrozomi ve Tiroit Fonksiyon Testleri

Grup		MAKROZOMİ	N	Ortalama	St.Sapma	P değeri
Kontrol	sT4	Evet	20	1,1015	0,17033	0.151
		Hayır	392	1,0524	0,11197	
	TSH	Evet	20	1,095570	0,4488552	0.565
		Hayır	392	1,176023	0,5139006	
SKH Evet	sT4	Evet	10	1,0800	0,09092	0.235
		Hayır	190	1,0593	0,11975	
	TSH	Evet	10	2,989420	0,2980847	0.437
		Hayır	190	3,131802	0,4187364	
SKH Hayır	sT4	Evet	13	1,1046	0,14483	0.376
		Hayır	239	1,0692	0,12243	
	TSH	Evet	13	3,043846	0,4991583	0.747
		Hayır	239	3,047863	0,4080080	
Aşık Hipotiroidi	sT4	Evet	19	0,6984	0,20092	0.592
		Hayır	181	0,7062	0,20358	
	TSH	Evet	19	7,499021	5,4813915	0.430
		Hayır	181	6,889715	4,2553096	

Mann-Whitney U testi

Grup içi fetal makrozomi görülenler ve görülmeyenler arasında sT4 ve TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidizm üreme çağındaki kadınlarda sık görülür ve gebelikle birlikte insidansı artar. Etkilenmemiş serum serbest T4 seviyeleri nedeni ile çoğu zaman klinik semptom ve bulgusu olmaz, biyokimyasal olarak tanımlanan bir tablodur. TSH yüksekliği subklinik hipotiroidizmde çoğu zaman tek bulgudur. Ancak çeşitli araştırmalar sağlıklı, gebe olmayan, üreme çağındaki kadınlarda en az %2-3 oranında yüksek serum TSH değerleri saptandığını göstermektedir; iyot yetersizliği görülen bölgelerde bu oran daha yüksektir (15,20).

Özellikle gebelikte değişen tiroit fizyolojisi ve iyot alım durumu, etnisite, vücut kitle indeksi gibi parametrelerin tiroit fonksiyonlarını etkilemesi sebebi ile TSH ve sT4 konsantrasyonları için normal referans aralıklarının tayin edilmesi zordur. Amerikan Tiroit Birliği'nin 2011 yılında yayınladığı klinik rehberde gebelerde TSH üst sınırının birinci trimesterde 2.5 mU/L, ikinci ve üçüncü trimesterlerde 3.0 mU/L alınması önerilmiştir (126). Bu sınır değerleri daha önce yayınlanan gebelik çalışmalarının verileri karşılaştırılarak belirlenmiştir (29,59,127,128,136,). Fakat ardından çok daha geniş katılımcılı, popülasyon ve trimesterlere özgü yapılan güncel çalışmaların verileri TSH üst sınırının popülasyonlara göre anlamlı derecede değişiklik gösterdiğini kanıtlamıştır (27-38, 59, 129, 138). Ayrıca bu çalışmalar TSH değerlerinin “normal” seviyesinin popülasyonun iyot durumu, etnisitesi, vücut kitle indeksi gibi değişkenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilendiğini göstermiştir.

Gebelik sonuçları ile yakından ilişkili olan bir diğer parametre ise tiroit otoantikorlarıdır. Tiroit otoantikorları pozitif gebelerde ötiroid dahi olsalar kötü gebelik sonuçlarının tiroit antikorları negatif gebelere oranla daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (126).

Bazı çalışmalar erken gebelikte saptanan subklinik hipotiroidizmin gebelik kaybı, erken doğum, gestasyonel diyabetes mellitus, gebeliğin hipertansif hastalıkları, erken membran rüptürü, intrauterin fetal gelişim geriliği, anormal nöropsikolojik ve entelektüel gelişim dahil olmak üzere gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu bildirmiştir (20,21,118,120,135,145-148). Öte yandan bazı çalışmalar ise bununla çelişen şekilde SKH ve gebelik sonuçları arasında ilişki olmadığını göstermiştir

(21, 149). SKH gebelerde LT4 kullanımının gebelik sonuçlarına etkisini inceleyen kimi çalışmalar gebelik kaybı, erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları, düşük doğum ağırlığı gibi durumlar için LT4 tedavisinin riski azaltmadığını göstermiştir (17).

Sonuç olarak sağlıklı gebelik için evrensel bir TSH aralığının belirlenmesi oldukça zordur ve tiroit hormon tedavisinin hangi klinik durumlarda başlanması gerektiği tartışmalıdır. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizm tanısında TSH üst sınırı için 2.5 mU/L ve 4.0 mU/L değerlerinin gebelik sonuçlarının tayini üzerindeki güvenilirlikleri ve SKH saptanan gebelerde LT4 kullanımının gebelik sonuçlarına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sigara kullanımı ve birinci trimester maternal sT4 ve TSH seviyelerinin gebelik sonuçları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Öncelikle gebeler yaş, vücut kitle indeksi, serum sT4 ve TSH değerleri açısından karşılaştırıldı. Ve gruplar arasında yaş, VKİ, erken gebelikte maternal serum sT4 ve TSH ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı.

Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup her grup diğer gruplarla yaş ortalaması için tek tek karşılaştırılmıştır. Aşıkarpotiroidizm grubundaki gebelerin yaş ortalaması kontrol ve SKH gruplarından düşüktür. Öte yandan SKH-Evet ve SKH-Hayır grupları arasında yaş ortalaması benzerdir. Vücut kitle indeksi için bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Serum sT4 seviyeleri ve TSH seviyeleri açısından da yine gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ancak subgrup incelemesinde SKH-Evet ve SKH-Hayır grupları arasında bu konsantrasyonlar açısından anlamlı fark çıkmamıştır. Sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu, SKH gebeler ve aşıkarpotiroidizmli gebelerin TSH ve sT4 değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olması beklenen bir durumdur. SKH-Evet ve SKH-Hayır grupları arasında yaş, sT4 ve TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması bu iki grubun sonuçlarını kendi içinde kıyaslayabilmek açısından çalışmanın gücünü artıran bir nokta olmuştur.

Gruplarda gebelikte LT4 kullanım oranları kıyaslandığında aşıkarpotiroidizm grubundaki gebelerin %66,5'inin, SKH gebelerin ise %44,2'sinin tedavi aldığı dikkat çekmektedir. Bu durum klinik uygulama farklılıklarından ve hastaların tedaviye uyumundan kaynaklanıyor olabilir.

SKH ile kontrol grubunun gebelik sonuçlarını karşılaştıran literatürdeki bazı çalışmalarda gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme oranının iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (15,20). İki çalışma ise SKH'nin gestasyonel hipertansiyon ile ilişkisi olmadığını ancak preeklampsi riskini artırdığını göstermiştir (21,146). Başka bir çalışmada ise SKH gebelerde gebeliğin hipertansif hastalıkları görülme oranının ötiroid gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (148).

Bu çalışmada ise aşikar hipotiroidizmlı gebelerde gebeliğin hipertansif hastalıkları, SKH grubundan daha fazla görülmüştür. Aşikar hipotiroidizmlı gebeler ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark görülmemiştir. SKH tanısı alan ve ilaç tedavisi kullanmayan (SKH-Hayır) grup ile kontrol grubu arasındaki istatistiki fark anlamlıdır (%2,4 ve %6,1 sırasıyla, $p=0.03$). Bu durum SKH'nin henüz açıklanamayan bir mekanizma ile gebelikte hipertansif hastalık görülme riskini azalttığını düşündürmektedir. Ancak SKH olup ilaç tedavisi alan (SKH-Evet) gebelerde hipertansif hastalık görülme riski almayan (SKH-Hayır) gebelere göre daha yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla TSH: 2.5-4.0 mU/L ve sT4 düzeyleri normal olan gebelerde LT4 tedavisi kullanımının gebeliğin hipertansif hastalıkları görülme oranını artırdığı, bu oranın kontrol ve aşikar gruptaki oranlara benzer seviyelere çıktığı görülmüştür.

Sigara kullanımı açısından incelendiğinde ise her dört grupta da sigara kullananlar ve kullanmayanlar arasında gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme riski istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Grup içi hipertansif hastalık görülen ve görülmeyen gebeler arasında birinci trimester maternal serum sT4 ve TSH ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla sigara kullanımı ve birinci trimester TSH ve sT4 değerleri ile gebelikte hipertansif hastalıklar arasında ilişki gösterilememiştir.

SKH ve ötiroid gebeleri karşılaştıran 8012 katılımcılı bir çalışmada SKH gebelerde IUGR görülme riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (2.965% vs. 1.008%, $P,0.001$) (148).

Bizim çalışmamızda SKH ve aşikar hipotiroidizmlı gebelerde intrauterin fetal gelişim geriliği görülme riski istatistiki olarak kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. SKH gebelerde LT4 kullananlarda kullanmayanlara kıyasla IUGR görülme oranları istatistiksel olarak benzerdir. Dolayısıyla bu çalışmanın bulgularına göre SKH veya

aşık hipotiroidizm gebelikte IUGR görülme oranını etkilememektedir, SKH gebelerde LT4 tedavisi kullanımının da IUGR gelişimini önleyici etkisi gösterilmemiştir.

Kontrol grubu ve aşık hipotiroidizmli gebelerde intrauterin fetal gelişim geriliği görülenlerde sigara kullanımı anlamlı derecede fazladır. Ancak SKH gebelerde sigara kullanımının IUGR oranlarına etkisi saptanmamıştır. 1. trimester maternal serum TSH ve sT4 konsantrasyonları ile IUGR gelişimi arasında ilişki gösterilmemiştir.

Tüm gebeliklerin ortalama %30'u erken gebelik kaybı ile sonuçlanır. Bazı çalışmalar maternal serum TSH konsantrasyonları ile gebelik kaybı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (120,151).

Negro ve arkadaşlarının popülasyon bazlı çalışmasında TSH konsantrasyonu 2.5-5.0 mU/L arasında olan gebelerde TSH konsantrasyonu 2.5 mU/L'nin altında olan gebelere kıyasla daha fazla gebelik kaybı görüldüğü raporlanmıştır (%6,1-%3,6) (135). 2497 adet aşık hipotiroidizm olmayan gebede yapılan prospektif bir çalışmada abortus, gebelik kaybı ve yenidoğan ölüm oranları incelenmiş ve risklerin TSH seviyelerindeki artışla korele olarak arttığı gösterilmiştir (150). Ötiroid gebelerle tedavi almayan SKH gebeleri karşılaştıran bir meta-analizde ise SKH gebelerde gebelik kaybı görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (152). 3995 gebede yapılan başka bir meta-analizde ise SKH'de ötiroid gebelere göre gebelik kaybında 2 kat artış görülmüştür (17). Kianpour ve arkadaşlarının TSH için üst sınırını 2.5 mU/L kabul ederek yaptıkları prospektif kohort çalışmasında TSH konsantrasyonu 2.5mU/L'nin üzerindeki gebelerde spontan abortus görülme riski TSH konsantrasyonu 1-2.5 mU/L arasındaki gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (153). Yine TSH seviyelerine göre gebelik kayıplarını inceleyen bir başka çalışmada TSH 4.0-10.0 mU/L arasında ve TSH> 10.0 mU/L olan gebelerde gebelik kaybında anlamlı artış görülürken TSH 2.5-4.0 mU/L arasında olan gebelerde sağlıklı gebeler ile benzer oranda gebelik kaybı olduğu gösterilmiştir (151). Ancak bazı çalışmalar ise SKH gebelerde gebelik kaybı oranlarının sağlıklı gebelerdeki oranlar ile benzer olduğunu saptamıştır (21,25).

2016 ve 2017'de yayımlanan iki ayrı çalışmada subklinik hipotiroidizmli LT4 tedavisi alanlar gebelerde gebelik kaybı görülme oranları almayanlara göre belirgin olarak düşük saptanmıştır (154,155).

Bizim çalışmamızda ise gruplar arası gebelik kaybı dağılımları bakımından istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0.05$). SKH gebelerde sağlıklı gebelere göre daha fazla gebelik kaybı görülmüştür. Aşık hipotiroidizimli gebelerde %5 oranında görülen gebelik kaybı hem kontrol grubuna (%1,7) hem de SKH grubuna (%1,76) göre istatistiksel olarak yüksektir.

SKH grubu içinde tiroit hormon tedavisi kullanımına göre incelendiğinde ise SKH-Evet grubundaki gebelik kaybı (%1) ile SKH-Hayır grubundaki gebelik kaybı (%2,38) istatistiki olarak farklı bulunmamıştır ($p=0.3108$). Böylece SKH tanısı alanlarda LT4 tedavisinin gebelik kaybı riskini azaltmadığı gösterilmiştir.

Sigara kullanımının SKH tanılı LT4 tedavisi almayan gebelerde gebelik kaybını artırdığı ancak diğer gruplarda gebelik kaybı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. 1. trimester maternal serum TSH ve sT4 değerlerinin tüm gruplarda gebelik kaybı ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak aşık hipotiroidizmin aksine subklinik hipotiroidizm sağlıklı gebelere göre gebelik kaybı riskini artırmamakta iken SKH tanısı alan gebelerde tiroit hormon tedavisinin gebelik kaybına istatistiksel açıdan etkisi gösterilmemiştir.

Casey ve arkadaşlarının 17.298 gebede yaptıkları araştırmaya göre SKH gebeliğin 32-34. haftaları arasında gerçekleşen erken doğum oranını 2 kat artırmakta (%4-%2,5 $p=0.01$) ancak bu artış 32 haftanın altında (%2,5-%1 $p=0.07$) ve 34-36 hafta arasında gerçekleşen erken doğumlarda (%7-%6 $p=0.39$) görülmemektedir (146). Ancak başka bir çalışma TSH seviyeleri ile 37 hafta altındaki doğum oranları arasında ilişki olmadığını göstermiştir (21). Güncel çalışmalardan biri TSH için popülasyon spesifik değerleri (4.0 mU/L) ve 2.5 mU/L değerinin erken doğum ile ilişkisini karşılaştırmış ve TSH >2.5 mU/L grubunda anlamlı fark bulmazken TSH>4.0 mU/L grubunda 34 haftanın altında doğum oranında 2.5 kat, 37 haftanın altında doğum oranında ise 1.9 kat artış bulmuştur (118).

Pek çok çalışma TSH değerleri ve erken doğum arasındaki ilişkiyi incelemiştir ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir (15, 30, 135, 155-157).

Öte yandan subklinik gebelerde LT4 tedavisinin gebelik sonuçlarına etkisi de tartışmalıdır. Retrospektif bir çalışmada SKH gebelerde tiroit hormonu ile tedavinin erken doğum oranlarını etkilemediği görülmüştür (158). Başka bir retrospektif çalış-

mada ise 34. haftadan erken doğum oranlarının tedavi edilmemiş SKH gebelerde tedavi alan SKH gebelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (159).

Bizim araştırmamızda SKH ve aşikar hipotiroidizmlı gebelerde erken doğum oranı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (%12.4, %11, %7.5 sırasıyla, $p=0.13$).

SKH gebelerde erken doğum oranının LT4 tedavisi alan gebelerde (%13.5) almayan gebeler (%11.9) ile istatistiki açıdan farklı olmadığı görülmüştür ($p=0.669$).

Kontrol grubu ve aşikar hipotiroidizm grubunda sigara kullanımı ile erken doğum riskinde anlamlı derecede artış olduğu gösterilirken SKH gebelerde sigara kullanımını ile erken doğum oranları arasında ilişki tespit edilememiştir. 1. trimester maternal serum sT4 ve TSH değerleri hiçbir grupta erken doğum riski ile ilişkili bulunmamıştır.

Dolayısıyla gebelikte SKH ve aşikar hipotiroidizmin erken doğum oranını anlamlı derecede artırmadığı ve SKH gebelerde LT4 tedavisinin de erken doğum oranını değiştirmediği görülmüştür. Sağlıklı ve aşikar hipotiroidizmlı gebelerde sigara kullanımının erken doğum oranını artırdığı saptanmıştır. Öte yandan SKH gebelerde sigara kullanımının ve erken gebelikteki maternal TSH ve sT4 değerlerinin erken doğum ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Cleary-Goldman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH gebeler ile ötiroid gebelerde fetal makrozomi görülme oranının benzer olduğu görülmüştür (21). 17.000 gebe ile yapılan bir çalışmada da doğum ağırlığı > 4000 gr olma oranının SKH ve sağlıklı gebeler arasında benzer olduğu saptanmıştır (146).

Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SKH gebelerde fetal makrozomi görülme oranı LT4 tedavisi alanlarda almayanlara kıyasla anlamlı olarak daha az saptanmıştır (154).

Bu çalışmada ise aşikar hipotiroidizmlı gebelerde fetal makrozomi görülme oranı kontrol ve SKH grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (%9.5, %4.9, %5.1 sırasıyla, $p=0.047$). SKH ile kontrol grubunun fetal makrozomi oranları ise benzerdir ($p=1$). SKH gebeleri kendi içerisinde incelediğimizde tiroit hormon tedavisi kullananlar ile kullanmayanlar arasında fetal makrozomi açısından anlamlı fark görülmemiştir (%5.0, %5.2 $p=1$). Sigara kullanımı ve maternal TSH ve sT4 değerleri ile

fetal makrozomi oranları arasında hiçbir grupta ilişki gösterilmemiştir. Sonuç olarak kontrol, SKH ve aşikar hipotiroidizmlı gebelerin fetal makrozomi oranları birbirleri ile benzerdir; SKH gebelerde LT4 tedavisi fetal makrozomi riskini etkilememektedir. Ayrıca sigara kullanımı ve maternal sT4-TSH değerleri ile makrozomik bebek doğum oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.



6. SONUÇ

18-45 yaş aralığındaki 1064 gebe dahil edilerek yapılan bu retrospektif çalışmada sağlıklı, subklinik hipotiroidizmlı ve aşikar hipotiroidizmlı gebelerde 20 haftadan erken gebelik kaybı, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları, intrauterin fetal gelişim geriliği ve fetal makrozomi görülme oranları karşılaştırılmıştır. SKH ve aşikar hipotiroidizmin gebelikte bu oranlar ile ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca SKH gebelerde tartışmalı olan LT4 kullanımının gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Ek olarak sigara kullanımı ve birinci trimester maternal serum sT4 ve TSH seviyeleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

Sonuç olarak subklinik hipotiroidizm; gebelerde fetal makrozomi, gebeliğin hipertansif hastalıkları, IUGR ve erken doğum görülme oranlarını etkilemezken gebelik kaybını sağlıklı gebelere oranla artırmaktadır.

Aşikar hipotiroidizm ise gebelikte IUGR, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve erken doğum oranlarını değiştirmezken gebelik kaybı ve fetal makrozomi riskinde kontrol grubuna göre belirgin artışa neden olmaktadır.

TSH 4.0 mU/L üzerindeki gebelerde IUGR ve erken doğum oranları TSH: 2.5-4.0 mU/L arasındaki gebeler ile benzerdir. Ancak TSH>4.0 mU/L olanlarda hipertansif hastalık gelişme riski, gebelik kaybı ve fetal makrozomi riski TSH:2.5-4.0mU/L olan gebelere göre belirgin olarak daha yüksektir. Bu durum gebelik sonuçları hakkındaki öngörüler açısından TSH üst sınırının 4.0 mU/L alınmasının daha sağlıklı olduğunu göstermektedir. Öte yandan TSH 2.5-4.0 mU/L olan grupta IUGR, erken doğum, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar, gebelik kaybı ve fetal makrozomi riskleri kontrol grubu ile istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Ek olarak bu grupta (TSH:2.5-4.0 mU/L) LT4 tedavisinin erken doğum, gebelik kaybı, IUGR ve fetal makrozomi görülme oranlarını etkilemediği; gebeliğin hipertansif hastalıkları görülme oranını ise artırdığı görülmüştür. Dolayısıyla TSH üst sınırının 2.5 mU/L kabul edilmesi TSH değeri 2.5-4.0 mU/L arasındaki gebelerde fazla tanı ve LT4 tedavisine neden olmaktadır. Bu da gebeler için ilaç kullanımının yanı sıra, ekonomik yük, daha fazla hastane başvurusu ve tetkiklere neden olmaktadır.

Sigara kullanımının gebeliğin hipertansif hastalıkları ve fetal makrozomi gelişimi ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak $TSH < 2.5 \text{ mU/L}$ ve $TSH > 4.0 \text{ mU/L}$ olan gebelerde sigara kullanımının IUGR ve erken doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir. $TSH: 2.5-4.0 \text{ mU/L}$ olan gebelerde ise bu artıştan bahsedilemez. Ayrıca SKH grupta LT_4 tedavisi almayan gebelerde sigara kullanımının gebelik kaybını artırdığı ancak diğer gruplarda gebelik kaybı ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Birinci trimesterde bakılan maternal serum sT_4 ve TSH konsantrasyonlarının ise gebeliğin kaybı, erken doğum, IUGR, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar ve fetal makrozomi ile ilişkisi gösterilememiştir.



7. KAYNAKÇA

1. Korevaar, T. I. M., Medici, M., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2017). Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13 (10), 610–622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
2. de Escobar, G. M., Obregón, M. J., & del Rey, F. E. (2004). Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18 (2), 225–248. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.012>
3. Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., O’Heir, C. E., Mitchell, M. L., Hermos, R. J., Waisbren, S. E., Faix, J. D., & Klein, R. Z. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England Journal of Medicine*, 341 (8), 549–555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>
4. Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J., & Escobar del Rey, F. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (11), 3975–3987. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6961>
5. Colicchia, M., Campagnolo, L., Baldini, E., Ulisse, S., Valensise, H., & Moretti, C. (2014). Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human Reproduction Update*, 20 (6), 884–904. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu028>
6. Taylor, P. N., Zouras, S., Min, T., Nagarahaj, K., Lazarus, J. H., & Okosieme, O. (2018). Thyroid screening in early pregnancy: Pros and cons. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00626>
7. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., & Dosiou, C. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 27, 315-e89.

8. Yazbeck, C. F., & Sullivan, S. D. (2012). Thyroid disorders during pregnancy. *The Medical Clinics of North America*, 96 (2), 235–256. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
9. Fantz, C. R., Dagogo-Jack, S., Ladenson, J. H., & Gronowski, A. M. (1999). Thyroid function during pregnancy. *Clinical Chemistry*, 45 (12), 2250–2258. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2250>
10. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 27 (3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
11. Teng, W., Shan, Z., Patil-Sisodia, K., & Cooper, D. S. (2013). Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 1 (3), 228–237. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8)
12. Taylor, P. N., Muller, I., Nana, M., Velasco, I., & Lazarus, J. H. (2020). Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34 (4), 101436. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101436>
13. Van Den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J. A., Van Wely, M., Van Der Post, J. A., Goddijn, M., & Bisschop, P. H. (2011). Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 17, 605–619.
14. Abalovich, M., Gutierrez, S., Alcaraz, G., Maccallini, G., Garcia, A., & Levalle, O. (2002). Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 12, 63–68.
15. Allan, W. C., Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Williams, J. R., Mitchell, M. L., Hermos, R. J., Faix, J. D., & Klein, R. Z. (2000). Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of Medical Screening*, 7 (3), 127–130. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>

16. De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., Eastman, C. J., Lazarus, J. H., Luton, D., Mandel, S. J., Mestman, J., Rovet, J., & Sullivan, S. (2012). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (8), 2543–2565. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
17. Maraka, S., Ospina, N. M. S., O’Keeffe, D. T., Espinosa De Ycaza, A. E., Gionfriddo, M. R., Erwin, P. J., Coddington, C. C., 3rd, Stan, M. N., Murad, M. H., & Montori, V. M. (2016). Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 26 (4), 580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
18. Nelson, D. B., Casey, B. M., McIntire, D. D., & Cunningham, F. G. (2014). Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *American Journal of Perinatology*, 31 (1), 77–84. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334457>
19. Casey, B. M., Thom, E. A., Peaceman, A. M., Varner, M. W., Sorokin, Y., Hirtz, D. G., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Saade, G., Tita, A. T., Rouse, D. J., Sibai, B., Iams, J. D., Mercer, B. M., Tolosa, J., Caritis, S. N., & Vandorsten, J. P. (2017). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*, 376 (9), 815–825.
20. Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., McIntire, D. D., Byrd, W., Leveno, K. J., & Cunningham, F. G. (2005). Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, 105 (2), 239–245. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22>
21. Cleary-Goldman, J., Malone, F. D., Lambert-Messerlian, G., Sullivan, L., Canick, J., Porter, T. F., Luthy, D., Gross, S., Bianchi, D. W., & D’Alton, M. E. (2008). Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 112 (1), 85–92. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7>

22. Pop, V. J., Kuijpers, J. L., & Van Baar, A. L. (1999). Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50, 149–155.
23. Gharib, H., Tuttle, R. M., Baskin, H. J., Fish, L. H., Singer, P. A., & McDermott, M. T. (2005). Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 581–585.
24. Mannisto, T., Bloigu, J., & Suvanto, E. (2010). Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (3), 1084–1094.
25. Mannisto, T., Bloigu, J., & Suvanto-Luukkonen, E. (2009). Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (3), 772–779.
26. Sahu, M. T., Das, V., Mittal, S., Agarwal, A., & Sahu, M. (2010). Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281 (2), 215–220. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1105-1>
27. Li, C., Shan, Z., Mao, J., Wang, W., Xie, X., Zhou, W., Li, C., Xu, B., Bi, L., Meng, T., Du, J., Zhang, S., Gao, Z., Zhang, X., Yang, L., Fan, C., & Teng, W. (2014). Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99 (1), 73–79. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
28. Bestwick, J. P., John, R., Maina, A., Guaraldo, V., Joomun, M., Wald, N. J., & Lazarus, J. H. (2014). Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta*, 430, 33–37.

29. Bocos-Terraz, J. P., Izquierdo-Alvarez, S., Bancalero-Flores, J. L., Alvarez-Lahuerta, R., Aznar-Sauca, A., Real-López, E., Ibáñez-Marco, R., Bocanegra-García, V., & Rivera-Sánchez, G. (2009). Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Research Notes*, 2 (1), 237. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-237>
30. Männistö, T., Surcel, H.-M., Ruukonen, A., Vääräsmäki, M., Pouta, A., Bloigu, A., Järvelin, M.-R., Hartikainen, A.-L., & Suvanto, E. (2011). Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 21 (3), 291–298. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
31. Medici, M., de Rijke, Y. B., Peeters, R. P., Visser, W., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Jaddoe, V. V. W., Hofman, A., Hooijkaas, H., Steegers, E. A. P., Tiemeier, H., Bongers-Schokking, J. J., & Visser, T. J. (2012). Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (2), 646–652. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2398>
32. Springer, D., Zima, T., & Limanova, Z. (2009). Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 160 (5), 791–797. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0890>
33. Medici, M., Korevaar, T. I. M., Visser, W. E., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2015). Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clinical Chemistry*, 61 (5), 704–713. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.236646>
34. Lambert-Messerlian, G., McClain, M., Haddow, J. E., Palo-Maki, G. E., Canick, J. A., Cleary-Goldman, J., Malone, F. D., Porter, T. F., Nyberg, D. A., Bernstein, P., Walton, D., & Research, M. F.-T. (2008). First- and second- trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 62-e63.
35. Gilbert, R. M., Hadlow, N. C., Walsh, J. P., Fletcher, S. J., Brown, S. J., Stuckey, B. G., & Lim, E. M. (2008). Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust*, 189, 250–253.

36. Quinn, F. A., Gridasov, G. N., Vdovenko, S. A., Krasnova, N. A., Vodopianova, N. V., Epiphanova, M. A., & Schulten, M. (2005). Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med*, 43, 1223–1226.
37. Vaidya, B., Hubalewska-Dydejczyk, A., Laurberg, P., Negro, R., Vermiglio, F., & Poppe, K. (2012). Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol*, 166, 49–54.
38. Vaidya, B., Anthony, S., Bilous, M., Shields, B., Drury, J., Hutchison, S., & Bilous, R. (2007). Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case findings? *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 203–207.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. (2015). *Obstet Gynecol*, 125 (4), 996–1005.
40. NVSS - Birth Data. (2022, December 6). [Www.cdc.gov. http://www.cdc.gov/nchs/births.htm](http://www.cdc.gov/nchs/births.htm)
41. Fancy, T., Gallagher, D., 3rd, & Hornig, J. D. (2010). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43 (2), 221–227, vii. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>
42. Sancak, B., & Cumhur, M. (1999). Fonksiyonel Anatomi. Baş-boyun ve iç organlar.1. baskı Ankara, ÖDTÜ Yayıncılık. 346–348.
43. Sheahan, P., & Murphy, M. S. (2011). Thyroid Tubercle of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery. *Laryngoscope*, 121 (11), 2335–2337.
44. Costanzo, M., Caruso, L. A., & Veroux, M. (2005). The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. *Ann Ital Chir*, 76 (4), 337–340.
45. Sadler, G. P., Clark, O. H., & Farley, J. A. (1999). Thyroid and parathyroid. In 25 *Inschwartz Si (Ed.), McGrawHillCo* (pp. 1687–1734).
46. Grotzke, M., 2010. Chapter 22: The Thyroid Gland. *Clinical Chemistry*. Bishop, M.L., Fody, E.P., Schoeff, L.E. Sixth eds. Lippincott Williams&Wilkins, pp: 490-495.

47. Cooper, D. S., Greenspan, F. S., & Ladenson, P. W. (2007). Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. In D. G. Gardner & D. Shoback (Eds.), LangeMed. book (pp. 209–280).
48. Md, Taylor Hugh, et al. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed., LWW, 2019. pp:885-905.
49. Chambard, M., Verrier, B., Gabrion, J., & Mauchamp, J. (1983a). Polarization of thyroid cells in culture: evidence for the basolateral localization of the iodide “pump” and of the thyroid-stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. *Journal of Cell Biology*, 96 (4), 1172–1177. <https://doi.org/10.1083/jcb.96.4.1172>
50. Whitley, R.J., (2001). Thyroid function. (5.th edit). Chapter 40: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. W.B. (editors). Saunders Company, Philadelphia. 839-856.
51. Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. (2010). Ganong's Review of Medical Physiology. (23.th edit). The McGraw-Hill Education (Asia), Singapore. pp. 301-314.
52. Spitzweg, C., Heufelder, A. E., & Morris, J. C. (2000). Thyroid iodine transport. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 10 (4), 321–330. <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.321>
53. Kopp, P. (2005). Thyroid hormone synthesis. In L. E. Braverman & R. D. Utiger (Eds.), *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
54. Goldman, L., & Ausiello, D. (2010). Thyroid. *Cecil Textbook of Medicine*. Thyroid. Cecil Textbook of Medicine.
55. Ahmed, O. M., El-Gareib, A. W., El-Bakry, A. M., Abd El-Tawab, S. M., & Ahmed, R. G. (2008). Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 26 (2), 147–209. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.09.011>

56. Berndorfer, U., Wilms, H., Herzog, V., 1996. Multimerization of thyroglobulin (TG) during extracellular storage: Isolation of highly cross-linked TG from human thyroids. *J. Clin. Endocr. Metab.* 81, 1918-1926.
57. Arvan, P., & Jeso, D. (2005). *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9. baskı, Lippincott Williams and Wilkins.
58. Newsome, S., Hickmen, P.E., 2010. Chapter 49: Thyroid. *Clinical Chemistry*. Kaplan, A.L., Pesce, J.A. Fifth eds. Elsevier, pp: 948-960.
59. Stricker, R., Echenard, M., Eberhart, R., Chevaller, M.-C., Perez, V., Quinn, F. A., & Stricker, R. (2007). Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European Journal of Endocrinology*, 157 (4), 509–514. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0249>
60. Refetoff, S., Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Dungan, K., & Grossman, A. (2000). Serum transport proteins of thyroid hormone. In *Endotext* [Internet] NCBI bookshelf. South. MDText.com, Inc.
61. Lambot, N., Lybaert, P., Boom, A., Delogne-Desnoeck, J., Vanbellinghen, A. M., Graff, G., Lebrun, P., & Meuris, S. (2006). Evidence for a clathrin-mediated recycling of albumin in human term placenta. *Biology of Reproduction*, 75 (1), 90–97. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.050021>
62. Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*, 23 (1), 38–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455>
63. Bianco, A. C., & Larsen, P. R. (2005). Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In L. E. Braverman & R. D. Utiger (Eds.), *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text* (Vol. 109). Lippincott Williams and Wilkins.
64. Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*, 116 (10), 2571–2579. <https://doi.org/10.1172/JCI29812>
65. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 3. Baskı, İstanbul: Nobel Yay, 2012.

66. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 9. Edition, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 945-956
67. İşgör A. tiroit fizyolojisi. İşgör A (ed). tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. Baskı.İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 1: 69-122.
68. Uzunlimalıoğlu A. Hipotiroidi. İçinde Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005: 169-172.
69. Ganong, W. F. (1993). Medikal Physiology. Medikal Physiology. 1. Ed. San Fransisco: Appleton and Lange, 344–361.
70. Pereira, M., Williams, V. L., Hallanger Johnson, J., & Valderrabano, P. (2020). Thyroid Cancer Incidence Trends in the United States: Association with Changes in Professional Guideline Recommendations. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 30 (8), 1132–1140. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0415>
71. Larsen, P. R., & Davies, T. F. (2008). Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders, 11. baskı, Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier.
72. Ward G. Clinical chemistry: Theory, Analysis, Correlation. 5. baskı, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2010; 949-967
73. Wartofsky, L., & Dickey, R. A. (2005). The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90 (9), 5483–5488. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0455>
74. Surks, M. I., Goswami, G., & Daniels, G. H. (2005). The thyrotropin reference range should remain unchanged. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90 (9), 5489–5496. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0170>
75. Yıldırım, S.; İşgör, A. (2000): tiroit Fonksiyon Testleri. İşgör, A. tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 3: 139-52.
76. Brent, G. A. (1997). Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology, 40 (1), 3–15. <https://doi.org/10.1097/00003081-199703000-00004>

77. Lazarus, J. H. (2011). Thyroid function in pregnancy. *British Medical Bulletin*, 97 (1), 137–148. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq039>
78. Muller, I., Taylor, P. N., & Lazarus, J. H. (2018). Thyroid function in pregnancy. *Annals of Thyroid*, 3, 27–27. <https://doi.org/10.21037/aot.2018.10.05>
79. Thienpont, L. M., Van Uytvanghe, K., Beastall, G., Faix, J. D., Ieiri, T., Miller, W. G., Nelson, J. C., Ronin, C., Ross, H. A., Thijssen, J. H., & Toussaint, B. (n.d.). IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests 2010 Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodo- thyronine. *Clin Chem*, 56, 912–920.
80. Kennedy, R. L., Malabu, U. H., Jarrod, G., Nigam, P., Kannan, K., & Rane, A. (2010). Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 30 (8), 774–783. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.517331>
81. Degrelle, S. A., Guibourdenche, J., Galland, F., Bidart, J. M., & Fournier, T. (2013). Evain-Brion D. Iodide transporters expression in early human invasive trophoblast. *Placenta*, 34, 29-e34.
82. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. (1991). *J Clin Endocrinol Metab*, 73 (4).
83. Weeke, J., Dybkjaer, L., Granlie, K., Jensen, E., Kjaerulff, S., Laurberg, E., & Magnusson, P. (1982). A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica*, 101.
84. Cunningham F. G. Leveno K. J. Bloom S. L. Dashe J. S. Spong C. Y. Hoffman B. L. & Casey B. M. (2018). Chapter 58: Endocrine Disorders. *Williams obstetrics* 25e (25th ed.). McGraw Hill Medical, pp:1133-1153.
85. Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 3 (3), 249–259. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>

86. Thorpe-Beeston, J. G., Nicolaides, K. H., Snijders, R. J. M., Butler, J., & McGregor, A. M. (1991). Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164 (5), 1244–1245. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90692-k](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90692-k)
87. Leung, A. M. (2012). Thyroid function in pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 26 (2–3), 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.03.004>
88. Dentice, M., Marsili, A., Zavacki, A., Larsen, P. R., & Salvatore, D. (2013). The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1830, 3937–e3945.
89. Koopman-Esseboom, C., Morse, D. C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I. J., Van Der Paauw, C. G., & Tuinstra, L. G. (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res*, 36, 468–e73.
90. Yrjanheikk, E. (Ed.). (1989). Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in breast milk: results of WHO-Coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies. *Environmental Health, Series*, 34.
91. Morse, D. C., Groen, D., Veerman, M., Van Amerongen, C. J., Koeft, H., & Van Prooije, S. (1993). Interference of polychlorinated biphenyls in hepatic and brain thyroid hormone metabolism in fetal and neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 122, 27–e33.
92. Shields, B., Hill, A., Bilous, M., Knight, B., Hattersley, A. T., Bilous, R. W., & Vaidya, B. (2009). Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94 (2), 570–574. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0380>

93. Männistö, T., Hartikainen, A.-L., Vääräsmäki, M., Bloigu, A., Surcel, H.-M., Pouta, A., Järvelin, M.-R., Ruokonen, A., & Suvanto, E. (2012). Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22 (9), 944–950. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0377>
94. Ross D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate, Waltham, MA. 2015.
95. Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., Franklyn, J. A., Hershman, J. M., Burman, K. D., Denke, M. A., Gorman, C., Cooper, R. S., & Weissman, N. J. (2004). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291 (2), 228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>
96. Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *Lancet*, 390 (10101), 1550–1562. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30703-1)
97. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., Woeber, K. A., & American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22 (12), 1200–1235. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205>
98. Männistö, T., Vääräsmäki, M., Pouta, A., Hartikainen, A.-L., Ruokonen, A., Surcel, H.-M., Bloigu, A., Järvelin, M.-R., & Suvanto-Luukkonen, E. (2009). Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94 (3), 772–779. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1520>
99. Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 223. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135 (6), e261–e274. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003893>

100. Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379 (9821), 1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
101. Spencer, C. A., Lopresti, J. S., & Patel, A. (1990). Applications of new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 453–460.
102. Staub, J. J., Althaus, B. U., & Engler, H. (1992). Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid 44 reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*, 92, 631–642.
103. Dong, A. C., & Stagnaro-Green, A. (2019). Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 29 (2), 278–289. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0475>
104. Fitzpatrick, D. L., & Russell, M. A. (2010). Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 37 (2), 173–193. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2010.02.007>
105. Klein, R. Z., Haddow, J. E., Faix, J. D., Brown, R. S., Hermos, R. J., Pulkkinen, A., & Mitchell, M. L. (1991). Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clinical Endocrinology*, 35 (1), 41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb03494.x>
106. Woeber, K. A. (1997). Subclinical thyroid dysfunction. *Archives of Internal Medicine*, 157 (10), 1065–1068. <https://doi.org/10.1001/archinte.157.10.1065>
107. Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*, 160 (4), 526–534. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
108. Alexander, E. K., Marqusee, E., Lawrence, J., Jarolim, P., Fischer, G. A., & Larsen, P. R. (2004). Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 351 (3), 241–249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040079>

109. Blatt, A. J., Nakamoto, J. M., & Kaufman, H. W. (2012). National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (3), 777–784. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2038>
110. Aguayo, A., Grau, G., Vela, A., Aniel-Quiroga, A., Espada, M., Martul, P., Castaño, L., & Rica, I. (2013). Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 27 (4), 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.07.002>
111. Ban, Y., Greenberg, D. A., Davies, T. F., Jacobson, E., Concepcion, E., & Tomer, Y. (n.d.). Linkage Analysis of Thyroid Antibody Production: Evidence for Shared Susceptibility to Clinical Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Autoimmune Thyroid Disease*.
112. De Leo, S., & Pearce, E. N. (2018). Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6 (7), 575–586. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3)
113. Moreno-Reyes, R., Glinioer, D., Van Oyen, H., & Vandevijvere, S. (2013). High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98 (9), 3694–3701. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2149>
114. Ashoor, G., Maiz, N., Rotas, M., Jawdat, F., & Nicolaides, K. H. (2010). Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 20 (9), 989–993. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0058>
115. Benhadi, N., Wiersinga, W. M., Reitsma, J. B., Vrijkotte, T. G. M., van der Wal, M. F., & Bonsel, G. J. (2007). Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 66 (6), 765–770. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02803.x>
116. La'ulu, S. L., & Roberts, W. L. (2007). Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clinical Chemistry*, 53 (9), 1658–1664. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.089680>

117. Abbassi-Ghanavati, M., Casey, B. M., Spong, C. Y., McIntire, D. D., Halvorson, L. M., & Cunningham, F. G. (2010). Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstetrics and Gynecology*, 116 (2 Pt 1), 381–386. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e904e5>
118. Korevaar, T. I. M., Schalekamp-Timmermans, S., de Rijke, Y. B., Visser, W. E., Visser, W., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Hofman, A., Ross, H. A., Hooijkaas, H., Tiemeier, H., Bongers-Schokking, J. J., Jaddoe, V. W. V., Visser, T. J., Steegers, E. A. P., Medici, M., & Peeters, R. P. (2013). Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98 (11), 4382–4390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2855>
119. Ying, H., Tang, Y.-P., Bao, Y.-R., Su, X.-J., Cai, X., Li, Y.-H., & Wang, D.-F. (2016). Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*, 54 (3), 742–750. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1022-6>
120. Liu, H., Shan, Z., Li, C., Mao, J., Xie, X., Wang, W., Fan, C., Wang, H., Zhang, H., Han, C., Wang, X., Liu, X., Fan, Y., Bao, S., & Teng, W. (2014). Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 24 (11), 1642–1649. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0029>
121. Korevaar, T. I. M., Pop, V. J., Chaker, L., Goddijn, M., de Rijke, Y. B., Bisschop, P. H., Broeren, M. A., Jaddoe, V. W. V., Medici, M., Visser, T. J., Steegers, E. A. P., Vrijkotte, T. G., & Peeters, R. P. (2018). Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103 (2), 778–789. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01560>
122. Stagnaro-Green, A., Roman, S. H., Cobin, R. H., el-Harazy, E., Alvarez-Marfany, M., & Davies, T. F. (1990). Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264 (11), 1422–1425. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450110068029>

123. Chen, L., & Hu, R. (2011). Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis: Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Clinical Endocrinology*, 74 (4), 513–519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x>
124. Glinoe, D., Riahi, M., Grün, J. P., & Kinthaert, J. (1994). Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79 (1), 197–204. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226>
125. Diéguez, M., Herrero, A., Avello, N., Suárez, P., Delgado, E., & Menéndez, E. (2016). Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clinical Endocrinology*, 84 (1), 121–126. <https://doi.org/10.1111/cen.12693>
126. Stagnaro-Green, Alex, Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., Nixon, A., Pearce, E. N., Soldin, O. P., Sullivan, S., Wiersinga, W., & American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 21 (10), 1081–1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
127. Haddow, J. E., Knight, G. J., Palomaki, G. E., McClain, M. R., & Pulkkinen, A. J. (2004). The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening*, 11 (4), 170–174. <https://doi.org/10.1258/0969141042467340>
128. Panesar, N. S., Li, C. Y., & Rogers, M. S. (2001). Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of Clinical Biochemistry*, 38 (Pt 4), 329–332. <https://doi.org/10.1258/0004563011900830>
129. La'ulu, S. L., & Roberts, W. L. (2011). Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals. *Clinical Chemistry*, 57 (6), 913–915. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161240>
130. Springer, D., Zima, T., & Limanova, Z. (2009). Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 160 (5), 791–797. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0890>

131. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehbler/dogum_onesi_bakim_2020.pdf
132. Osman, F., Gammage, M. D., & Franklyn, J. A. (2001). Thyroid disease and its treatment: short-term and long-term cardiovascular consequences. *Current Opinion in Pharmacology*, 1 (6), 626–631. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(01\)00107-2](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(01)00107-2)
133. Després, N., & Grant, A. M. (1998). Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clinical Chemistry*, 44 (3), 440–454. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.3.440>
134. Chu, J. W. (2001). The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86 (10), 4591–4599. <https://doi.org/10.1210/jc.86.10.4591>
135. Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-Green, A. (2010). Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (9), E44-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340>
136. Marwaha, R. K., Chopra, S., Gopalakrishnan, S., Sharma, B., Kanwar, R. S., Sastry, A., & Singh, S. (2008). Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115 (5), 602–606. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01673.x>
137. Soldin, O. P., Soldin, D., & Sastoque, M. (2007). Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Therapeutic Drug Monitoring*, 29 (5), 553–559. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815709ac>
138. Pearce, E. N., Oken, E., Gillman, M. W., Lee, S. L., Magnani, B., Platek, D., & Braverman, L. E. (2008). Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 14 (1), 33–39. <https://doi.org/10.4158/EP.14.1.33>

139. Poppe, K., Velkeniers, B., & Glinoeer, D. (2008). The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 4 (7), 394–405. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0846>
140. Rawal, S., Tsai, M. Y., Hinkle, S. N., Zhu, Y., Bao, W., Lin, Y., Panuganti, P., Albert, P. S., Ma, R. C. W., & Zhang, C. (2018). A longitudinal study of thyroid markers across pregnancy and the risk of gestational diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103 (7), 2447–2456. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02442>
141. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135 (6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003891>
142. Fetal growth restriction: ACOG practice bulletin, number 227. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, 137 (2), e16–e28. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004251>
143. Macrosomia: ACOG practice bulletin, number 216. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135 (1), e18–e35. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003606>
144. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2021). Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, number 234: ACOG practice bulletin, number 234. *Obstetrics and Gynecology*, 138 (2), e65–e90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>
145. Wang, S., Teng, W. P., Li, J. X., Wang, W. W., & Shan, Z. Y. (2012). Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35 (3), 322–325. <https://doi.org/10.3275/7772>
146. Casey, B. M., Dashe, J. S., Spong, C. Y., McIntire, D. D., Leveno, K. J., & Cunningham, G. F. (2007). Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 109 (5), 1129–1135. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>

147. Feldthusen, A.-D., Larsen, J., Pedersen, P. L., Toft Kristensen, T., & Kvetny, J. (2014). Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 1 (1), e13–e17. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2013.12.003>
148. Chen, L.-M., Du, W.-J., Dai, J., Zhang, Q., Si, G.-X., Yang, H., Ye, E.-L., Chen, Q.-S., Yu, L.-C., Zhang, C., & Lu, X.-M. (2014). Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS One*, 9 (10), e109364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
149. Männistö, T., Vääräsmäki, M., Pouta, A., Hartikainen, A.-L., Ruokonen, A., Surcel, H.-M., Bloigu, A., Järvelin, M.-R., & Suvanto, E. (2010). Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (3), 1084–1094. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1904>
150. Benhadi, N., Wiersinga, W. M., Reitsma, J. B., Vrijkotte, T. G. M., & Bonsel, G. J. (2009). Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology*, 160 (6), 985–991. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0953>
151. Taylor, P. N., Minassian, C., Rehman, A., Iqbal, A., Draman, M. S., Hamilton, W., Dunlop, D., Robinson, A., Vaidya, B., Lazarus, J. H., Thomas, S., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2014). TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99 (10), 3895–3902. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1954>
152. Zhang, Y., Wang, H., Pan, X., Teng, W., & Shan, Z. (2017). Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 12 (4), e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>

153. Kianpour, M., Aminorroaya, A., Amini, M., Feizi, A., Aminorroaya Yamini, S., & Janghorbani, M. (2019). Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: A prospective population-based cohort study. *Clinical Endocrinology*, 91 (1), 163–169. <https://doi.org/10.1111/cen.13979>
154. Ma, L., Qi, H., Chai, X., Jiang, F., Mao, S., Liu, J., Zhang, S., Lian, X., Sun, X., Wang, D., Ren, J., & Yan, Q. (2016). The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29 (9), 1391–1394. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1049150>
155. Arbib, N., Hadar, E., Sneh-Arbib, O., Chen, R., Wiznitzer, A., & Gabbay-Benziv, R. (2017). First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30 (18), 2174–2178. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1242123>
156. Su, P.-Y., Huang, K., Hao, J.-H., Xu, Y.-Q., Yan, S.-Q., Li, T., Xu, Y.-H., & Tao, F.-B. (2011). Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96 (10), 3234–3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
157. Karakosta, P., Alegakis, D., Georgiou, V., Roumeliotaki, T., Fthenou, E., Vassilaki, M., Boumpas, D., Castanas, E., Kogevinas, M., & Chatzi, L. (2012). Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (12), 4464–4472. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2540>

158. Maraka, S., Mwangi, R., McCoy, R. G., Yao, X., Sangaralingham, L. R., Singh Ospina, N. M., O’Keeffe, D. T., De Ycaza, A. E. E., Rodriguez-Gutierrez, R., Coddington, C. C., 3rd, Stan, M. N., Brito, J. P., & Montori, V. M. (2017). Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, i6865. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6865>
159. Stagnaro-Green, Alex, Chen, X., Bogden, J. D., Davies, T. F., & Scholl, T. O. (2005). The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 15 (4), 351–357. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.351>

