



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİN GEBELİK SEYRİ VE FETÜS ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Metin KABA

Antalya, 2007



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİN GEBELİK SEYRİ VE FETÜS ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Metin KABA

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömür TAŞKIN, diğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Mine ÜNER, Prof. Dr. Bilal TRAK, Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Doç. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU ve Doç. Dr. Münire ERMAN AKAR ile birlikte çalışma şansına sahip olduğum tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlamam sırasında bana destek olan değerli arkadaşım Dr. Funda ŞATIR'a ve yine bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan anne ve babama da ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Hastalıkları	10
2.2. Gestasyonel Diabet	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
4.1. İstatistiksel Analiz	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
Ca ²	Kalsiyum
cAMP	Siklimk adenozin monofosfat
CPHD	Kombine pituiter hormon yetersizliği
DIT	Diiyodotirozil
GPCR	G-protein transmembran reseptör
hCG	Human chorionic gonadotropin
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
I ⁻	İyot
I ¹²³	İyot 123
I ¹³¹	İyot 131
IQ	Intellegence quotient
MCT8	Monokarboksilat taşıyıcı 8
MDI	İyodotiroinin monodeiyodinaz
MIT	Monoiyodotirozil
MoM	Multiple of Median
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBAS	The neonatal behavioral assessment scale
NIS	Sodyum iyot simporter
PLC	Fosfolipaz C
PTU	Propiltiourasil
RAI	Radyoaktif iyot
RAIU	Radyoaktif iyot alımı
rT3	Revers triiyodotirozin
sT4	Serbest T4
sT3	Serbest T3
TBG	Tiroidsin bağlayan globulin
Tg	Tioglobulin
TIOD	Total iyot organifikasyon defekti T2: Diiyodotironini
TPO	Tiroid peroksidaz
TRH	Tirotropin salıverici hormon
TSH	Tiroid stimulating homon (tiroid uyarıcı hormon)
T4	Tiroidsin
T3	Triiyodotironin
US	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid hormon sekresyonunun hipotalamo – pituiter – tiroid aks tarafından kontrolü	5
2.2. Tiroid hormon sentezindeki anahtar basamakları	8
2.3. Gebelik haftasına göre serum tiroid hormonları ve hCG’de meydana gelen değişiklikler	24
2.4. 13599 tek gebelik ve 132 ikiz gebelikten elde edilen gebelik haftasına özgü tirotropin (TSH) nomogramı	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hipertiroidi nedenleri	13
2.2. Hipertiroidinin semptom ve bulguları	14
2.3. Hipotiroidi nedenleri	18
2.4. Hipotiroidinin semptom ve bulguları	19
2.5. Gebelikte hipertiroidi nedenleri	28
2.6. Hipertiroidide gebelikte görülen komplikasyonlar	29
2.7. Gebelikte hipotiroidi risk faktörleri	32
4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	37
4.2. Hasta ve kontrol grubunun doğum ağırlığı dağılımı	37
4.3. Hasta ve kontrol gruplarının gebelik komplikasyonu yönünden karşılaştırılması.	38
4.4. Hasta ve kontrol grubunun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması	39

1. GİRİŞ

Subklinik hastalık durumu belirli bir hastalığa ait semptom ve bulguların ortaya çıkmadığı, hastalığın erken evresi olarak tanımlanır. Subklinik tiroid hastalıkları ise serum tiroid hormonları normal referans aralığında iken, serum TSH değerinin normal referans aralığının dışında olduğu durumlardır. Subklinik hipertiroidi serum serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri referans değerler içindeyken serum TSH düzeyinin referans değerinin altında olması olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi ise serum serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri referans değerler içindeyken serum TSH düzeyinin referans değerinin üzerinde olması olarak tanımlanır.

Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler tiroid fonksiyonlarını ve tiroid fonksiyon testlerini etkiler. Gebeliğin tiroid fizyolojisi üzerine olan etkileri geri dönüşümlüdür. Gebelikte artan human koryonik gonadotropin (hCG) tiroid uyarıcı hormona (tirotropin TSH) yapısal olarak benzer. Bu benzerlik nedeniyle hCG, TSH reseptörlerini uyararak serum T4 düzeyinde hafif yükselmeye ve serum TSH düzeyinde düşmeye neden olur. Gebelikte artan östrojen tiroksin bağlayan globulin (TBG) miktarında artışa neden olur. Artan TBG'e bağlı olarak total T4 miktarı artar. Tiroglobulin ve tiroid volumü genellikle değişmez (1). Gebelerde iyot ihtiyacı artan böbrek glomerular filtrasyon hızı, plasenta ve fetus tarafından iyot kullanımının artmasına bağlı olarak artar.

Tiroid hastalıklarının fertilité, gebelik ve fetus üzerine olumsuz yönde etkileri olabilir. Maternal hipertiroidi durumunda gebeliğe bağlı hipertansiyon, erken doğum, konjestif kalp yetmezliği, tiroid krizi, abortus, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, neonatal hipertiroidi, prematurite ve ölü doğum insidansı artar.

Hipotiroidisi olan gebelerde ise anemi, hipertansiyon, preeklampsi, kardiyak disfonksiyon, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, ölü doğum ve bozulmuş fetal nörolojik gelişim insidansı artar.

Maternal TSH'ın plasental geçişi minimaldir. Maternal tiroksin (T4) ise plasentadan fetal dolaşıma geçer (2). Fetal gelişim ve maturasyon için tiroid hormonu gereklidir. Fetal tiroid bezi 12. gebelik haftasında hormon üretmeye

başlar. Bu dönemden önce fetal gelişim plasentadan geçen maternal tiroid hormonu tarafından sağlanır (2). Fetal umbilikal korddaki tiroid hormonunun yaklaşık %40'ı maternal kaynaklıdır (2). Bu özellikle konjenital hipotiroidi durumunda fetal gelişimin sürdürülebilmesi için önemlidir (2).

Maternal hipotiroidinin fetal gelişim üzerine olumsuz etkileri vardır. Fakat maternal subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olan etkisi henüz tam olarak bilinmiyor. Bu nedenle son yıllarda subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine etkisi olup olmadığı ilgi konusu olmuştur.

Biz subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olan etkilerini araştırmak için hastanemizde retrospektif bir çalışma yaptık. Çalışma için Ocak 2002 ile Haziran 2006 yılları arasında hastane gebe polikliniğinde takip edilip, kliniğimizde doğum yapmış olan gebeleri inceledik. Gebeleri TSH, sT4 ve sT3 değerlerine göre iki gruba ayırdık. TSH değeri referans değerinin üzerinde ve sT4 ve sT3 düzeyi normal referans aralığında olan gebeleri subklinik hipotiroidi grubuna aldık. Serum TSH, sT4 ve sT3 değerleri normal referans aralığı içinde olan gebeleri (ötiroid gebeler) kontrol grubuna aldık. Bu iki grubu karşılaştırarak subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkisi olup olmadığını araştırdık. İki grubu karşılaştırdığımızda gebelik komplikasyonları ve yenidoğan komplikasyonları yönünden subklinik hipotiroidili grupla ötiroid grup arasında anlamlı fark olmadığını gözlemledik.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boynun ön tarafında bulunan endokrin bir organdır. Tiroid bezi tiroid hormonlarını sentezleyip depo eder. Vücudun ihtiyacına göre depo edilen hormonları kan dolaşımına salgılar. Tiroid hormonları tiroksin (tetraiyodotironin, T4) ve triiyodotironindir (T3). Tiroid hormonları metabolik işlevleri, total enerji kullanımını, hücre solunumu, dokuların büyümesini, gelişmesini, hormon, vitamin kullanımını, besin ve inorganik iyon metabolizmasını, termogenezi düzenler. Tiroid hormonları bu etkileriyle vücut hemostazını sağlar (3). Tiroid hormonları diğer hormonların salgılanma, yıkılma hızlarını ve hücrelerin bu hormonlara duyarlılığını düzenler (4). Tiroid hormonu büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü aracılığıyla da somatik ve iskelet gelişmesi üzerine etki eder (2).

Tiroid bezi 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebra hizasında, boynun ön yüzünde, krikoid kıkırdağın hemen altında, trakeanın önünde bulunur. İki lateral lob ve bu lobları birbirine bağlayan istmustan oluşur. Sağ ve sol lateral loblar, tiroid kartilajının önünde bulunur. Bunları birbirine bağlayan istmus ise krikoid kartilajın hemen altında bulunur. Tiroid bezi fibröz bir kapsülle sarılıdır (5). Bu kapsülün dışında bulunan fasia pretrakealis; trakea, özafagus, larinks ve tiroid bezini ortak olarak sarar (5). Fasia pretrakealis tiroid bezini yutma sırasında larinksle beraber yukarı doğru hareket ettirir (5).

Tiroid bezinin yapısını folikül adacıkları, folikül adacıkları arasında bulunan bağ dokusu ve parafoliküler hücreler (C hücreleri) oluşturur (6). Foliküllerin etrafı damardan zengindir. Folikül adacıkları etrafı bazal membranla çevrilidir. Folikül lümeninde kolloid bulunan tek katlı epitel hücrelerinden oluşur. Tiroglobulin folikül lümeninde bulunan kolloidin büyük kısmını oluşturur (7).

Tiroid bezi üç hormon salgılar. Bu hormonlar tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve kalsitonindir. Kalsitonin paratiroid hormonu ve vitamin D ile birlikte serum kalsiyum, fosfor seviyesinin düzenlenmesi ve kemik döngüsünde rol alır (8). Kan dolaşımında bulunan T4 ve T3'ün büyük kısmı plazma proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu plazma proteinleri; tiroksin bağlayan

globulin (TBG), transtretin ve tiroid bağlayan albumindir. T4 ve T3'ün küçük bir kısmı yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanır. Serumda tiroid bağlayan asıl protein TGB'dir. TGB T4'ün %70'ini ve T3'ün %75- 80'ini bağlar. T4'ün sadece %0,02- 0,03'ü ve T3'ün %0,3'ü kanda serbest olarak bulunur (8).

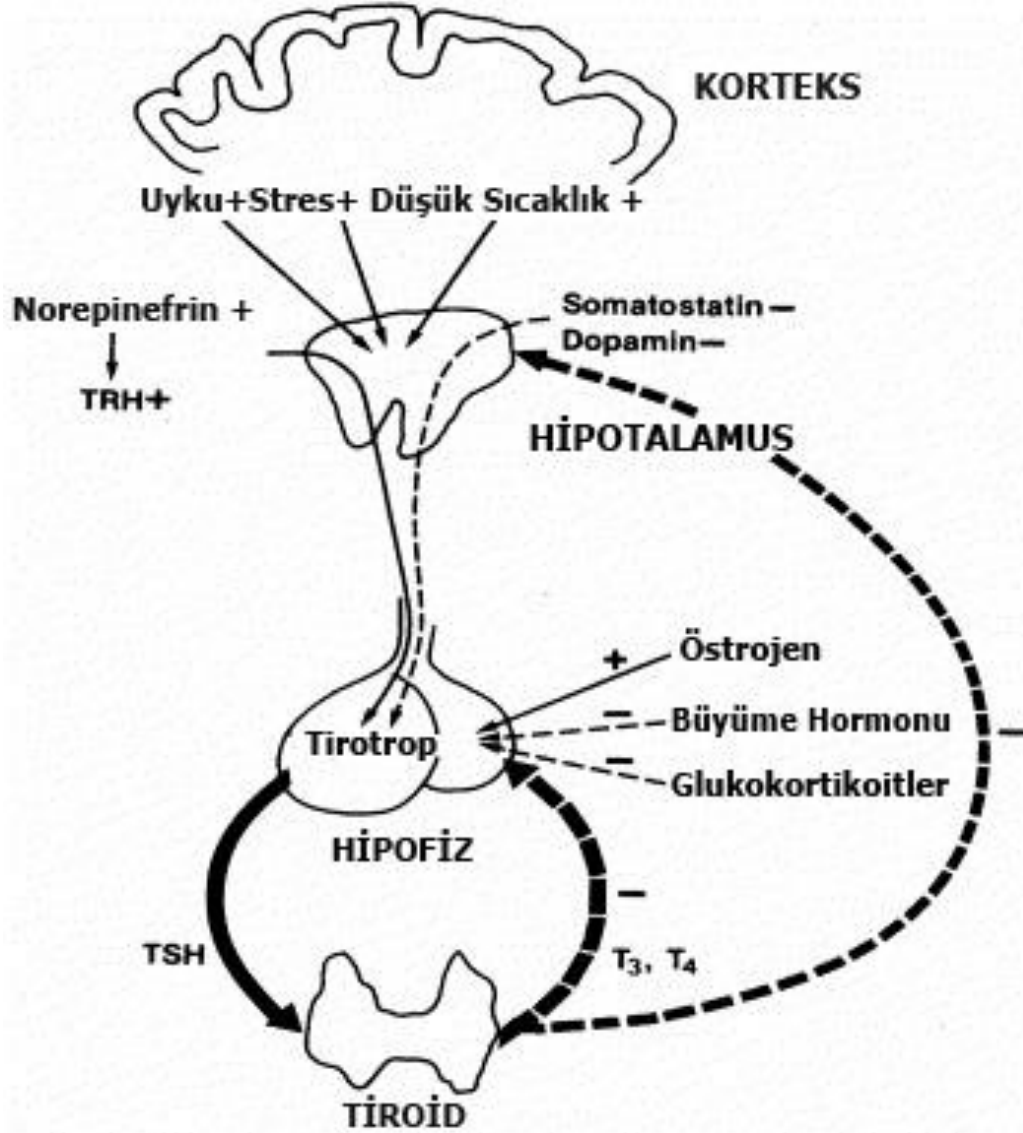
Tiroid hormonları vücut hemostazını kontrol eder. Vücut hemostazının sürdürülebilmesi için tiroid hormonlarının kanda belli düzeyde bulunması gerekir. Tiroid hormonlarının bu normal aralığına ötiroid durumu denir. Tiroid hormonlarının dolaşımında normal değerlerden yüksek olması durumuna hipertiroidi (tirotoksikoz) denir. Tiroid hormonlarının normal değerlerin altında olması durumuna hipotirodi denir. Hipertiroidi ve hipotiroidi durumunda vücut hemostazı bozulur.

Tiroid bezinde foliküler hücre büyümesi, farklılaşması ve hormon sentezi hipotalamo-pituiter-tiroid aks tarafından sağlanır (9). Hipotalamik bir tripeptit olan TRH (tirotropin salıverici hormon) paraventriküler hipotalamustan sentezlenip sekrete edilir. TRH anterior pituiter bezde bulunan tiotrop hücrelere etki ederek tiroid uyarıcı hormon (TSH, tirotropin) sentez ve sekresyonunu uyarır (10). Tirotropin (TSH) tiroid foliküler hücrelerine etki ederek bu hücrelerin büyümesini, olgunlaşmasını, hormon sentez ve sekresyonu yapması için uyarır. TSH dokulara yeterli düzeyde tiroid hormonu sunulmasını sağlar. Kan dolaşımında bulunan tiroksinin (T4) tamamı tiroid bezinden salgılanır. T3'ün %25'i tiroid bezinden salgılanır, %75'i dolaşımdaki T4'ün dokularda deiyodinizasyonu sonucu T4'ten oluşur (1).

Kanda tiroid hormon seviyesi (T3 ve T4 seviyesi) hipotalamo-pituiter-tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Normal şartlarda dış uyarılara (stres, hastalık, metabolik gereksinim, düşük T4 ve daha az oranda düşük T3) cevap olarak hipotalamustan tirotropin salıverici hormon (TRH) salgılanır. Artmış veya azalmış metabolik gereksinim bu sistemin esas modifiye edicisidir. TRH pituiter bezi tiroid uyarıcı hormonu (TSH) salgılaması için uyarır (8). TSH, metabolik hız normalleşene kadar tiroid bezini T4, T3 sentezlemesi ve depo haldeki hormonların kan dolaşımına salgılaması için uyarır. İlaçlar, tiroid hastalıkları, pituiter hastalıklar bu dengenin kontrolünü değiştirebilir (8). Serumda düzeyi artan tiroid hormonları TRH salgılanmasını ve pituiter bezde TRH resptör sayısını azaltarak

hipofiz bezinden TRH aracılığıyla TSH salgılanmasını inhibe ederler. TSH sekrete eden pituiter hücreler T4 tarafından regüle edilir. Serumda düzeyi artan tiroid hormonları pituiter bezden TSH salgılanmasını inhibe ederler. Beyin ve pituiter bez dolaşımda bulunan T4'ü hücre içine alıp burada T3' dönüştürürler. Bu nedenle T4 ve TSH ölçümü tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede en doğru değerlendirmeyi sağlar. Pituiter bezden TSH salgılanması dolaşımdaki tiroid hormon seviyesine çok duyarlıdır. Dolaşımdaki T4 düzeyindeki hafif değişikliklere pituiter bezin TSH salgılanmasındaki cevabı T4'teki değişikliğin katları şeklinde abartılı olur (11). Stres, soğuk, uyku, norepinefrin hipotalamustan TRH salgılanmasını; östrojen de pituiter bezden TSH salgılanmasını artırarak tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanmasını artırır. Somatostatin ve dopamin TRH'yı baskılayarak, büyüme hormonu ve glukokortikoidler TSH'ı baskılayarak tiroid hormon sentezini azaltırlar (8). Yüksek serum iyot konsantrasyonu tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu baskılar (3).

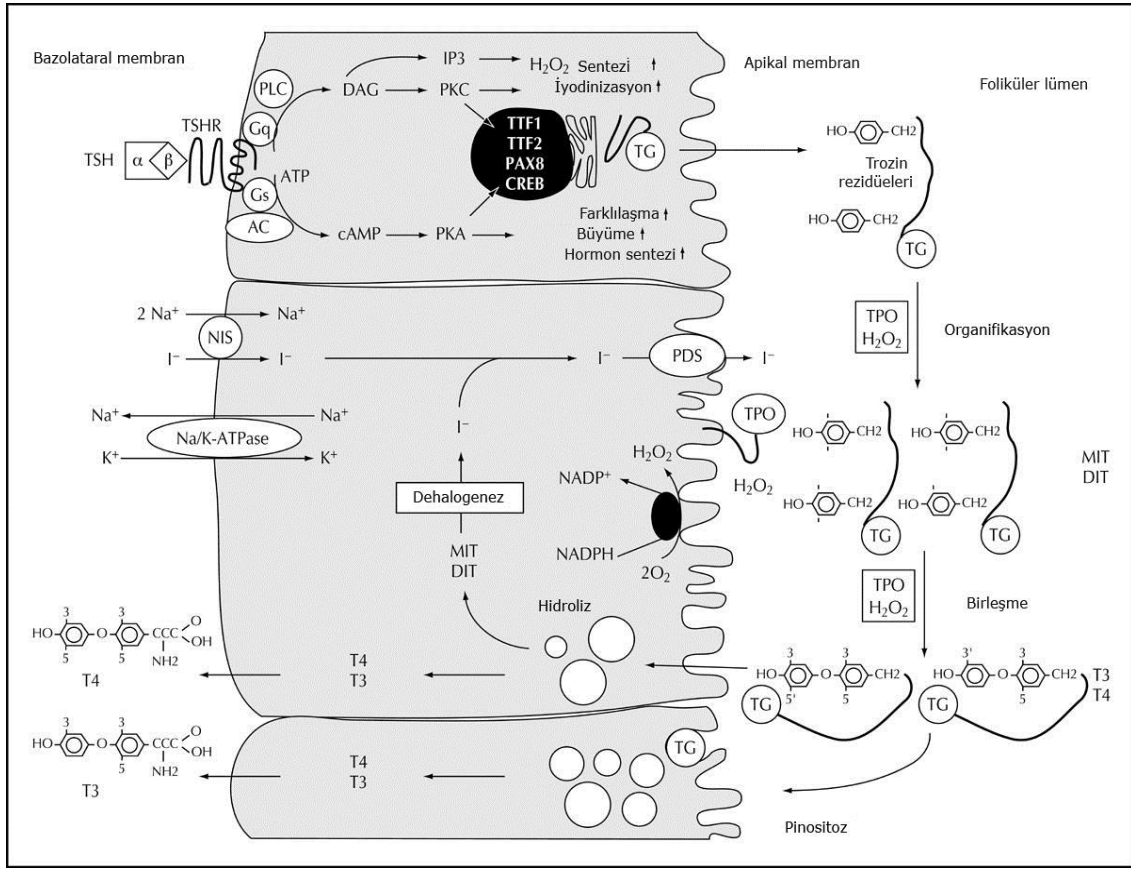
Şekil 2.1'de tiroid hormon sekresyonunun hipotalamo-pituiter- tiroid aks tarafından kontrolü gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Tiroid hormon sekresyonunun hipotalamo – pituitier - tiroid aks tarafından kontrolünü göstermektedir. Tiroid uyarıcı hormonunun (TSH) sekresyonu tirotropin salıverici hormon (TRH) ve bir inhibitör faktör (somatostatin) tarafından regüle edilir. Tiroid hormonları (T3 ve T4) hipofiz bezi üzerine direkt etki ederek TSH sekresyonunu inhibe ederler. Ayrıca tiroid hormonları hipotalamusta somatostatin aracılığıyla TRH sentezlenmesini baskırlar. Salgılanan T4 karaciğerde, böbrekte, kalpte, pituitier bezde ve hipotalamusta T3'e çevirilir. T3 buralarda T4'ten daha potentir (8).

Tirozin aminoasiti ve iyot molekülü tiroid hormonunun yapısını oluştururlar. İyot tiroid hücresi içine bazolateral membranda bulunan sodyum-iyot simporter (NIS) tarafından aktif olarak alınır. İyot tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayan substrattır. Bir anyon değiştirici olan pendrin iyotun tiroid hücresi apikal membranından folikül lümenine geçişini kolaylaştırır. Apikal membranın lümenal tarafında bulunan tiroid peroksidaz (TPO) iyotu oksitler (organifiye eder). TPO oksitlenmiş olan iyotu intrafoliküler tiroglobulin yapısında bulunan tirozin aminoasitinin yapısına katar (organifikasyon ve iyodinasyon basamakları). Bu işlemler sonunda monoiyodotirozil (MIT) ve diiyodotirozil (DIT) oluşur. TPO tarafından katalizlenen reaksiyonla bir monoiyodotirozil (MIT) ve bir diiyodotirozilin (DIT) birleştirilmesiyle triiyodotironin (T3) oluşturulur. İki diiyodotirozilin (DIT) birleştirilmesiyle tiroksin (tetraiyodotironin, T4) oluşturulur. T4 ve T3'ün organifikasyon ve birleştirme reaksiyonlarında hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz içeren flavoprotein sistemi tarafından oluşturulur. Sentezlenen tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak kolloid içinde depo edilir. Kolloid içinde bulunan T4 ve T3'ü taşıyan tiroglobulin folikül hücresi içine mikro – makropinositoz yoluyla alınır. Hücre içine alınan tiroglobulin lizozomlarda bulunan enzimler tarafından sindirilir. Yapısında bulunan T4 ve T3 serbestleştirilir. Serbestleşen T4 ve T3 kan dolaşımına salgılanır. Bu işlem sırasında ortaya çıkan MIT ve DIT dehalogenaz enzimi tarafından deiyodinize edilerek tekrar hormon sentezi siklusuna katılırlar (9).

Tiroid folikül hücrelerinde hormon sentezi Şekil 2.2'de gösterilmektedir (9).



Şekil 2.2. Tiroid hormon sentezindeki anahtar basamakları göstermektedir. TSH tiroid folikül hücresinin büyümesini, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenler. TSH alfa ve beta subünitelerinden oluşur. TSH, tiroid folikül hücrelerde bulunan reseptörleri aktive eder. Hormon sentezi için iyot bazolateral membranda bulunan NIS tarafından aktif taşımayla hücre içine alınır. Apikal membran tarafında bulunan TPO iyotu organifiye ederek tiroglobulin yapısında bulunan tirozinin yapısına katar. Bu katılma sonucunda MIT ve DIT oluşur. MIT ve DIT birleşerek T3 ve T4'ü oluşturur. Hormon sentezindeki bu iki basamak için H_2O_2 gereklidir. Sentezlenen hormonlar pinositozla folikül hücresi içine alınır. Folikül hücresinde lizozomlarda T4 ve T3 tiroglobulinden ayrılır. Serbestleşen T4 ve T3 kan dolaşımına salgılanır. Bu sırada açığa çıkan MIT ve DIT dehalogenez enzimi tarafından deiyodine edilir (9).

Kısaltmalar: **ACTH:** adrenokortikotropik hormon, **CPHD:** kombine pituitier hormon yetersizliği, **DIT** diiyodotirozil, **GPCR:** G-protein transmembran reseptör, **H_2O_2 :** Hidrojen peroksit, **MIT:** monoiyodotirozil, **NADPH:** nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, **NIS:** sodyum–iyot simporter, **PLC:** fosfolipaz C, **TIOD:** total iyot organifikasyon defekti, **TPO:** tiroid peroksidaz, **TRH:** tirotropin saliverici hormon, **TSH:** tirotropin

Tiroid hormonlarının fonksiyonları ve metabolizması hücre içinde gerçekleşir. Hücre içine serbest hormon şekli geçer. Serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) anyon taşıyıcı polipeptid ICI ve monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8) tarafından hücre içine alınır (12). Hücre içine alınan sT4 ve sT3 hücre sitoplazmasında bulunan proteinlere bağlanırlar. Her doku tiroid hormonuna cevabını hücre sitoplazmasında bulunan deiyodinaz enzimleri aracılığıyla hormonu aktif veya inaktif şekilde tutarak düzenler (13). Periferik dokularda tiroid hormon biyoaktivitesinin kontrolü tiroid hormonlarının enzimatik olarak deaktivasyonu ile olmaktadır. T4 dış halka deiyodinasyonu uğrayarak yaklaşık olarak dört kat daha aktif olan T3'e deiyodinize edilir. Her iki hormonun iç halkası deiyodinize edilerek T3 3,3'- diiodotironine, T4 revers T3'e dönüştürülür. İnsanda selenositin içeren üç tip deiyodinaz enzimi vardır. Tip I T4-5' deiyodinaz (D1) karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde yaygındır. Tip I'in T4'e yüksek affinitesi vardır ve onu T3'e dönüştürür. Tip II T4-5' deiyodinaz (D2) beyin, pitüiter bez, deri ve kahverengi yağ dokusunda yaygındır. Tip II bu dokularda T3 üretiminden sorunludur (14). Tiroid hormonunun plazma konsantrasyonu sabit olsa da dokuların hormona cevapları bu şekilde farklı olur. Hücrelerde T3'ün etkinliği T4'ten 3-5 kat daha potenttir. T3'ün tiroid reseptörlerine affinitesi T4'ün 10 kat daha fazladır (11). T3 daha hızlı etki oluşturur. Etki süresi daha kısadır. T4 daha geç etki etmeye başlar ve etki süresi daha uzundur. Bu nedenle aktif hormonun T3 olduğu ve T4'ün T3'ün prekürsörü olduğu kabul edilmektedir (4).

Tiroid hormonları hücre sitoplazması içinde proteinlere bağlı olarak bulunur. Tiroid hormon reseptörleri hücre çekirdeğinde ve mitokondride bulunur. Bu reseptörler tüm steroid hormon reseptörleri, D vitamini reseptörü, tiroid hormon reseptörü ve retinoik asit reseptörünü içine alan bir reseptör superfamilyasının üyesidir (15). Tiroid hormon reseptörlerinin α , $\beta 1$ ve $\beta 2$ alt tipleri vardır (4). Bu reseptörler hücrede gen transkripsiyonu modülatörü niteliğindedir. Tiroid hormonları reseptörlerini aktive ederek özel genlerin transkripsiyonunu yaptırırlar. Transkripsiyon sonucu mRNA oluşur. mRNA'lar aracılığıyla protein sentezi yapılır. Ayrıca tiroid hormonunun ribozomlara etki ederek protein sentezini hızlandırdığı gözlenmiştir (4).

Tiroid hormonlarının aktivitesi kahverengi yağ dokusu, kalp ve pitüiter bez gibi bazı organlarda hızlı ortaya çıkmaktadır. Hormonların buralardaki etkisi gen transkripsiyonu gibi zaman alan etki şeklinden farklıdır. Bu genomik olmayan etki şekli hücre membranında, sitoplazmada ve hücresel organellerde olur. Bu etki mekanizması iyon kanallarının regülasyonu, oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal gen transkripsiyonu, hücre içi sekonder mesajcı oluşturulması ve Ca^{2+} , siklik AMP, protein kinaz sinyal kaskadının indüksiyonu şeklinde olur (4,16).

Tiroid hormonları karaciğerde katabolize edilerek elimine edilir. T3 ve T4 karaciğerde iyotlarını kısmen kaybetme (deiyodinasyon), oksidatif deaminasyon (karboksilasyon) ve konjugasyon suretiyle biyotransformasyona uğrarlar (4,7). Tiroid hormonlarının deiyodinasyon ve deaminasyon ürünleri fenolik hidroksi grubu üzerinden glukuronik asit ve sülfatla konjüge edilir. Glukuronat konjugatları karaciğerden safrayla ve sülfat konjugatları böbrekten idrarla atılır (4).

2.1. TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid hormonları vücudun enerjiyi hangi hızda üreteceğini ve kullanacağını düzenlerler. Örneğin beyin, kalp, kan damarları, karaciğer, kas, deri ve üreme sistemi fonksiyonlarını normal olarak devam ettirebilmek için tiroid hormonuna ihtiyaç duyarlar. Tiroid hormonunun serumda dokuların ihtiyacını karşılayacak düzeyde bulunmasına ötiroidi denir.

Eğer kan dolaşımındaki tiroid hormon seviyesi fazla olursa vücut aşırı uyarılır. Bu aşırı uyarılma sonucu organ ve sistemlerin çalışmasının hızlandığı katabolik bir durum oluşur. Bu duruma hipertiroidi (tirotoksikoz) denir. Bu durum sonunda zamanla değişik semptom ve bulgular gelişir.

Dolaşımda bulunan tiroid hormonu düzeyi yetersiz olursa metabolizma hızında yavaşlama olur. Vücutta bulunan organ ve sistemlerin çalışması yavaşlar. Bu duruma hipotiroidi denir. Zamanla organların çalışmasının yavaşlamasına bağlı semptom ve bulgular gelişir.

Tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde çeşitli laboratuvar ve radyolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler başlıca şunlardır:

TSH Ölçümü: tiroid hastalıklarının değerlendirmede kullanılan önemli testlerden birisidir. 3. jenerasyon ölçüm testleri 0,01mIU/L değerini ölçecek kadar duyarlıdır. TSH düzeyleri hipertiroidi, hipotiroidinin tanısı ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır (17).

Tiroid hormonları serumda bağlı ve serbest olarak bulunurlar. Bu hormonların ölçümleri serbest ve bağlı olan hormonların ölçümü şeklinde yapılmaktadır.

Serbest Tiroksin (T4): Serbest T4 (sT4) bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden etkilenmediği için tiroid hormonu düzeyini total T4'e göre daha iyi gösterir. Çeşitli yöntemlerle ölçülür. Mikrodiyaliz yöntemi en duyarlı yöntemdir. Serum serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonu direkt ve en doğru olarak bu hormonların serumdan dializatı veya ultrafiltratı ile elde edilir (18). Ölçüm yöntemlerinin güçlüğü ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle klinik pratikte pek kullanılmamaktadır. Klinik pratikte daha çok çeşitli radyoimmün yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle ölçülen sonuçlar diyaliz yöntemi ile elde edilen direkt ölçüm sonuçlarına paraleldir. Kemilüminesan yöntemlerde plazma proteinlerindeki değişiklikler sonucu etkilemezken, endojen T4 antikorlarının varlığı sonucu etkileyebilmektedir.

Serbest triiyodotironin (sT3): Ölçümünde kullanılan yöntemler sT4 ölçümünde kullanılan testlere benzemektedir. sT3 ölçümü sT4 ölçümü kadar kullanışlı değildir. Ayrıca ölçümüne gerek olmayabilir. Hipotiroidide sT3'ün sensivite ve spesifitesi yeterli değildir. Hipertiroidide ise sT3 ölçümü yararlıdır. Selektif olarak sT3 yüksekliği ile giden T3 toksikozları bu şekilde ayırt edilebilir (7).

Total Tiroksin ve Triiyodotironin: Serum total T4 ve total T3 konsantrasyonlarını ve onların metabolik ürünlerini ölçecek sensetif ve spesifik radyoimmunoassay ve immün floressan yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerle serumdaki total tiroid homon düzeyleri belirlenebilir. Serumdaki total tiroid hormonu düzeyi bağlayıcı proteinlerde meydana gelen değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle daha çok serbest hormon ölçümleri kullanılmaktadır.

İyot Ölçümü: Endemik guatrın temel sebebi iyot eksikliğidir. İyot ölçümü idrarda yapılmaktadır. İdrardaki iyot ölçümü 50 mg/gün'ün altında olması iyot eksikliğini gösterir.

Tiroid Ultrasonografisi (US): Ultrasonografi tiroid bezinin yapısı hakkında anatomik bilgi verir. US ile tiroid bezinin büyüklüğü ve yapısı değerlendirilir. Eğer nodül tespit edilirse solid – kistik ayırımı yapılabilir. Palpe edilemeyen küçük nodüller saptanabilir. UG'i eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans: Bu yöntemler daha çok tiroid kanserlerinde metastazların araştırılmasında kullanılmaktadır.

İnce iğne biyopsisi: Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi tanısal yaklaşımda temel laboratuvar yöntemini oluşturur (19). İnce iğne ile nodül içine girilerek aspirasyon yapılır. Aspire edilen materyal laboratuvarda incelenir. Benign ve malign tiroid hastalıklarının ayırt edilmesinde kullanılan en iyi yöntemdir. Sensitivite ve spesifitesi yaklaşık olarak %95'dir (19).

Tiroid Sintigrafisi: Tiroid bezinin görüntülenmesi, fonksiyonel ve non-fonksiyonel alanların belirlenmesinde yararlıdır. Sintigrafisi yarı ömrü kısa, dokulara daha az radyasyon yayılmasına imkan veren izotoplarla yapılır. Tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidinin ayırıcı tanısında yararlıdır. Radyoaktif iyotla yapıldığı için gebelikte yapılmaz.

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan diğer yöntemler başlıca şunlardır: Tiroid sintigrafisi, radyoaktif iyot alımı (RAIU), T3 supresyon testi, perklorat kovma testi, revers triiyodotironin (rT3), tiroglobulin (Tg), tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tirotropin reseptör antikorları (tiroid mikrozomal ve tiroid peroksidaz antikorları), tiroglobulin antikorları, T3 resin uptake testi (T3RU)'dir. Tiroid sintigrafisi, radyoaktif iyot alımı (RAIU), T3 supresyon testi, perklorat kovma testi radyoaktif iyotla yapıldığı için gebelikte yapılmamalıdır.

2.1.1. Hipertiroidi

Hipertiroidi serumda artmış tiroid hormon düzeyi veya tiroid hormonlarına dokuların aşırı yanıt vermesi sonucu oluşur. Hipertiroidide zamanla doku düzeyinde biyokimyasal ve/veya klinik bulgular gelişir. Hipertiroidinin en

sık nedeni Graves hastalığıdır. Ayrıca tiroid bezinde meydana gelen hasar sonucu aşırı miktarda hormonun hızla kan dolaşımına geçmesi sonucu da gelişir. Hipertiroidi nedenleri Çizelge 2.1’de verilmektedir (20).

Çizelge 2.1. Hipertiroidi nedenleri (20).

- Toksik adenom
- Toksik multinodüler guatr
- Subakut tiroiditis
- Lenfositik tiroiditis
- Postpartum tiroiditis
- İlaçların indüklediği tiroiditis
- Graves hastalığı
- İyotun indüklediği tiroid bezinin aşırı çalışması (iyot alımı, amiodarone)
- Fonksiyonel pitüiter adenom
- Dışardan fazla tiroid hormonu alınması
- Struma ovarii, metastatik tiroid kanseri
- Primer tiroid hiperfonksiyonu
- TSH sekresyonu yapan pitüiter adenom
- Pitüiter uygunsuz TSH sekresyonu
- Trofoblastik hCG sekresyonu

Hipertiroidinin Semptom Ve Bulguları

Tiroid hormonu vücudun enerjiyi hangi hızda üreteceğini ve kullanacağını düzenler. Örneğin beynimiz, kalp, kan damarları, karaciğer, kas, deri ve üreme sistemleri fonksiyonlarını normal olarak devam ettirebilmek için tiroid hormonuna ihtiyaç duyarlar. Eğer kan dolaşımında tiroid hormon seviyesi fazla olursa vücut aşırı uyarılır. Bu aşırı uyarılma sonucu zamanla değişik semptom ve bulgular gelişir. Hipertiroidinin semptom ve bulguları Çizelge 2.2’de gösterilmektedir (20).

Çizelge 2.2. Hipertiroidinin semptom ve bulguları (20)

- Sinirlilik
- İritabilite
- Yorgunluk
- Kas güçsüzlüğü ve halsizlik
- Sık nefes alma
- Sıcak ve terleme hissi
- Uyku bozuklukları
- Çarpıntı
- Anormal kalp ritmi
- Ellerde titreme
- Nemli sıcak avuç içi
- Barsak hareketlerinde artma
- Konsantrasyon güçlüğü
- Hafıza zayıflığı
- Kilo kaybı
- Saç kaybı
- Tiroid bezinde büyüme
- Göz kapaklarında geri çekilme
- Menstruel kanama miktarında azalma
- İnfertilite ve düşük

Bu bulgu ve semptomların şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. Tipik olarak hipertiroidili hastalar sinirlilik ve/veya iritabilite, sıcak ve terleme hissi, çarpıntı (düzensiz, hızlı veya güçlü kalp atımları) uyku bozuklukları, kas güçsüzlüğü, halsizlik, artmış iştaha rağmen kilo kaybından şikayet ederler. Yaşlı hastalarda semptomlar daha az ve daha belirsizdir.

Tanı

Hipertiroidinin semptom ve bulguları olan hasta değerlendirilir. Muayene ile tiroid bezinde büyüme (diffüz veya asimetric), nodül varlığı, ağrı varlığı araştırılır. Tiroid bezinde hipertiroidinin etyolojisine göre, diffüz büyüme, tek lobda büyüme, tek nodül ya da multinodül tespit edilebilir. Diffüz toksik guatrda tiroid bezinde genellikle diffüz büyüme vardır. Bezin kıvamı sert fakat elastiktir. Artmış aktiviteye bağlı olarak artan kan dolaşımı sonucu dinlemekte trıl ve üfürüm duyulabilir. Bezde aşırı büyüme sonucu boyunda kitle ve özafagusa basıya bağlı disfaji gelişebilir.

Laboratuvar yöntemleri ile tiroid fonksiyon testleri değerlendirilir. Tiroid hastalıklarını araştırırken ilk basamakta serum TSH ölçümü en duyarlı yöntemidir. Normal serum değeri 0,45-4,5 mIU/L'dir. Eğer serum TSH değeri düşükse serum sT4 değerlerine bakılır. Hipertirodide serum sT4 düzeyi artar. sT4'ün normal serum değerleri 0,8-2,0 ng/dL'dir (11). Eğer hipertiroidi tiroid bezindeki bir patolojiden kaynaklanıyorsa serum TSH düzeyi düşüktür. Eğer hipertiroidi pituiter nedenliyse serum TSH ve sT4 düzeyleri yüksektir. Hipertiroidiye T3 tirotoksikozu da neden olabilmektedir. Bu nedenle hipertiroidi nedeni araştırılırken serum T3 düzeyi de değerlendirilmelidir (4).

Hipertiroidi otoimmün hastalıklar sonucu gelişebilir. Tiroid otoantikorları bakılarak otoimmün tiroid hastalıklarının varlığı (Graves hastalığı gibi) araştırılır.

Muayene sırasında tiroid bezinde büyüme veya kist tesbit edilirse ultrasonografi yapılır. Ultrasonografik olarak tiroid bezinin yapısı, tiroid bezinde büyüme varlığı araştırılır. Tiroid bezinde kitle varsa kitlenin büyüklüğü tespit edilebilir; solid, kistik ayırımı yapılabilir.

Radyoaktif iyot (RAI) sintigrafisi ile tiroid bezindeki diffüz büyüme veya nodülün fonksiyonel durumu değerlendirilebilir. Hormon sentezleyen nodüllerde (sıcak nodül) ve diffüz guatrda radyoaktif iyot tutulumu artar. Hormon sentezinin olmadığı nodüllerde (soğuk nodül) RAI tutulumu olmaz. Bu durum daha çok malign nodüllerde görülür.

Ultrasonografi ve RAI sintigrafisi ile tiroid bezinde bulunan şüpheli kitleler tespit edilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile bu kitlelerden örnek alınabilir. Bu doku örnekleri patoloji laboratuvarlarında incelenerek malign, benign ayırımı yapılabilir.

Tedavi

Hipertiroidi tedavisi etkene yönelik yapılmalıdır. Eğer tiroid bezinde malign bir hastalık yoksa önce medikal tedavi ile hipertiroidi tedavi edilir. Tedavideki amaç hastayı ötiroid hale getirmektir. Hipertiroidin medikal tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Hipertiroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır:

Tiyoüre grubu ilaçlar: Hipertiroidi tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar tiyoüre grubu ilaçlardır. Tiyoüre grubu ilaçlar propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazoldür. Bu ilaçlar tiroid bezine aktif olarak alınırlar. Tiroid peroksidazı baskılayarak folikül hücrelerinde hormon sentezini inhibe ederler. PTU ayrıca tip I deiyodinazı inhibe ederek periferik dokuda T4'ten T3 oluşumunu engeller. Bu ilaçlar bilinmeyen bir mekanizma ile immün süpresyon yaparlar. Kan dolaşımında bulunan tiroid otoantikörlerinin düzeyini düşürürler. Tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinden hormon salgılanması üzerine etkileri yoktur.

Tedaviye 8 saatte bir 100- 150 mg PTU veya 12 saatte bir 10-30 mg metimazolle başlanır. Hastaya göre doz ayarlaması yapılır.

Bu grup ilaçların en ciddi yan etkisi nötropeni ve agranülasitozdur. Ateş, cilt döküntüsü, kaşıntı, gezici artralji, sarılık, aplastik anemi diğer yan etkileridir.

Beta- blokerler: Katekolaminlerin etkilerini reseptör düzeyinde bloke eden beta blokörler hipertiroidi semptom ve bulgularını kontrol altına almak için kullanılır. Periferik kanda T4'ün T3'e dönüşümünü azaltıcı etkiye sahip olan propranolol en sık kullanılan beta blokördür. 20 – 80 mg, 6-8 saatte bir kullanılır.

İyot: Potasyum iyodid, iyotlu radyokontrast ajanlar, potasyum perklorat, lityum, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi iyotla yapılan medikal tedavilerdir.

Cerrahi Tedavi: Çok büyük tiroid bezi olanlar, malignensi şüphesi veya tanısı olanlar, uzun süreli antitiroid tedaviye cevap alınamayanlar, ilaçlara karşı toksik reaksiyon gelişenler, RAI veya iyot tedavisine uygun olmayan hastalarda cerrahi tedavi gerekir. Cerrahi tedavi öncesi uygun hasta grubunda cerrahiye bağlı komplikasyon riskini azaltmak için antitiroid ilaçlarla hastalar ötiroid hale getirilmelidir.

2.1.2. Subklinik Hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi serum sT4 ve sT3 düzeyleri normal referans sınırları içindeyken, serum TSH düzeyinin referans değerin altında (parsiyel süpresyonda TSH 0,1-0,4 mU/L arasında ve komplet süpresyon TSH 0,1

mU/L'nin altındadır) olması veya serumda TSH'nin tespit edilememesi olarak tanımlanır (21, 22, 23).

Subklinik hipertiroidi nedenleri endojen tiroid hormonlarının aşırı üretimi, dışarıdan tiroid hormonlarının aşırı alınması, hipertiroidi tedavisi sırasında iyileşme dönemi, ötiroid hasta sendromu, çeşitli tiroid dışı hastalıklar, dopamin, glukokortikoid ve dobutamin gibi ilaç kullanılmasıdır (24).

Subklinik hipertiroidinin prevalansı kullanılan tanı kriterlerine, laboratuvarlarda kullanılan TSH ölçüm metodlarına ve kişinin iyot alımına göre değişmekte olup %0,6 ile %16'dır (25, 26). Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda herhangi bir semptom olmayabilir veya bu hastalarda değişik semptom ve bulgular olabilir. Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda kalp hızı, sol ventrikül kitlesinde artış, diyastolik yetmezlik ve atrial aritmi görülme insidansı artar (25). Subklinik hipertiroidili kişilerde çarpıntı, tremor, sıcak intoleransı, terleme, korku, konsantrasyon güçlüğü prevalansı artar (21).

Özellikle postmenozal dönemdeki kadınlarda eğer subklinik hipertiroidi persiste ise aşırı tiroid hormonu nedeniyle gelişen kardiyak komplikasyonları ve kemik kaybını önlemek için subklinik hipertiroidi tedavi edilmelidir (11,24).

2.1.3. Hipotiroidi

Hipotiroidi kan dolaşımındaki tiroid hormon düzeyinin normal değerinin altında olmasına denir. Hipotiroidinin başlıca üç nedeni vardır. 1. Tiroid dokusunun kalıcı kaybı veya atrofisi (primer hipotiroidi). 2. Hormon biyosentezinin geçişi veya ilerleyici azalmasına bağlı tiroid büyümesi ile seyreden hipotiroidi (guatröz hipotiroidi). 3. Hipotalamik veya hipofizer hastalığa bağlı tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidi (santral hipotiroidi).

Eğer hipotiroidi nedeni tiroid dokusunda hormon sentez ve salgılanması yetersizlik sonucu gelişirse primer hipotiroidi denir. Hipofizde TSH sentez ve salgılanmasında yetersizlik sonucu gelişirse sekonder hipotiroidi denir. Hipotalamik TRH eksikliği sonucu gelişirse tersiyer hipotiroidi denir. Hipotalamo-hipofiz kaynaklı hipotiroidiye santral hipotiroidi de denilmektedir. Yaklaşık olarak çocuk doğurma yaşındaki her yüz kadından bir tanesi hipotiroidiktir (26).

Hipotiroidi nedenleri Çizelge 2.3’de verilmektedir.

Çizelge 2.3. Hipotiroidi nedenleri (26).

- Kronik otoimmün hastalıklar/ Hashimoto tiroiditi
- Tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması
- Radyoaktif iyotla tiroid tedavisi
- Eksternal radyasyon
- İyot metabolizmasında defekt
- İyot yetersizliği veya fazlalığı
- Tiroid bezi lenfoması
- Postpartum tiroidit
- Lityum, interferon, guatrojenik kimyasallar gibi ilaçlarla tedavi
- Tiroid hormon direnci
- Hipotalamo / hipofiz tümörleri
- Hipotalamik / hipofiz enfeksiyonları (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmoz)
- Lenfositik hipofizit
- Konjenital hipofiz hipoplazisi
- Sheehan sendromu

Hipotiroidinin Semptom Ve Bulguları

Hipotiroidi klinik semptomların olmadığı sadece biyokimyasal anormalliklerin olduğu hafif şekilde miksödem koması gibi hayatı tehdit eden ağır şekil arasında görülebilir. Tiroid bezinden hormon salgılanmasındaki hafif düşüş hipofizden TSH salgılanmasında artışa neden olur. TSH tiroid bezinde hormon sentez ve sekresyonunu artırır. Kan dolaşımında tiroid hormon düzeyinin normal değerlerde tutulmasını sağlar. Kan dolaşımında tiroid hormonlarının normal, TSH’nın arttığı bu erken evreye subklinik hipotiroidi denir. Bu erken dönemde sT4 düzeyleri azalırken, sT3 üretimi ve sT4’ün sT3 dönüşümü artırılarak hormonun aktif şeklinin kan düzeyleri normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. İleri evre hastalıkta sT3 düzeyi de düşer.

Tiroid hormonu vücudun enerji üretim ve tüketim hızını düzenler. Vücudun çalışma hızını düzenleyerek vücut hemostazını sağlar. Yetersiz tiroid hormonu vücut metabolizma hızında yavaşlamaya neden olur. Örneğin beyin, kalp, kan damarları, karaciğer, kas, deri ve üreme sistemi normal fonksiyon görebilmesi için tiroid hormonuna ihtiyaç duyarlar. Eğer kan dolaşımında tiroid hormon seviyesi düşük olursa bu organların çalışması yavaşlamaya başlar. Zamanla bu duruma bağlı olarak çeşitli semptom ve bulgular gelişir. Hipotiroidinin semptom ve bulguları Çizelge 2.4.'te gösterilmektedir.

Çizelge 2.4. Hipotiroidinin semptom ve bulguları.

- Halsizlik
- Uykuya meyil
- Üşüme hissi
- Kontrasyon güçlüğü
- Hafıza zayıflığı
- Kilo alımı
- İştah kaybı
- Kuru, kaşıntılı cilt
- Saç kaybı
- Kaba, kolay kırılan saçlar
- Tırnaklarda kolay kırılma
- Gözler etrafında şişlik
- Kaba kalın ses
- Kas ağrıları ve krampları
- Kabızlık Tiroid bezinde büyüme (guatr)
- Kalp hızında yavaşlama
- Reflekslerde yavaşlama
- Kolesterolde yükselme
- Menometroraji
- Libido kaybı
- Fertilitede azalma
- Abortus

Hipotiroidinin semptom ve bulgularının şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Hipotiroidi zaman içinde yavaş yavaş gelişebilir. Bazı hastalar semptomlar yavaş geliştiği için hastalığın farkında olmayabilir.

Tanı

Hipotiroidi semptom ve bulguları olan kişilerde dikkatli bir tiroid muayenesi yapılır. Muayene ile tiroid bezinde büyüme (diffüz veya asimetrik), tiroid bezinde kitle varlığı ve ağrı varlığı araştırılır. Tiroid bezi hipertiroidinin etyolojisine göre, diffüz büyümüş, tek lobda büyüme, tek nodül ya da multinodül olabilir. Bezde aşırı büyüme sonucu boyunda kitle ve özafagusa basıya bağlı disfaji gelişebilir.

Muayeneden sonra kan dolaşımındaki tiroid hormon düzeyleri laboratuvar testleriyle değerlendirilir.

Hipotiroidide laboratuvar testleri şu şekildedir.

- Primer hipotiroidide TSH yüksek, sT4 düşüktür.
- Santral hipotiroidide TSH ve sT4 düzeyi düşüktür.
- Subklinik hipotiroidide TSH yüksek sT4, sT3 normaldir.
- Tiroid hormon direnci olan hastalarda TSH ve sT4 düzeyleri yüksektir.
- Tiroid hormon replasmanı alanlarda TSH ve/veya sT4 düşük olabilir.
- Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda tiroid otoantikörler pozitif bulunur.

Hipotiroidi otoimmün hastalıklar sonucu gelişebilir. Tiroid otoantikörleri bakılarak otoimmün tiroid hastalıklarının varlığı (Hashimoto tiroiditi gibi) araştırılır.

Muayene sırasında tiroid bezinde büyüme veya kitle tespit edilirse ultrasonografi yapılır. Ultrasonografik olarak tiroid bezinin yapısı, tiroid bezinde büyüme varlığı araştırılır. Ultrasonografide tiroid bezinde kitle tespit edilirse kitlenin büyüklüğü; solid, kistik ayrımı yapılabilir.

Radyoaktif iyot (RAI) sintigrafisi ile tiroid bezine iyot alımı değerlendirilir. Hormon sentezleyen nodüllerde (sıcak nodül) ve diffüz guatrda tiroid bezinde radyoaktif iyot tutulumu artar. Hormon sentezinin olmadığı nodüllerde (soğuk nodül) RAI tutulumu olmaz. Bu durum daha çok malign

nodüllerde olur. Tiroid bezi büyümüş, hormon sentezi yetersizse RAI tutulumu düşüktür.

Ultrasonografi ve RAI sintigrafisi ile tiroid bezinde bulunan şüpheli kitleler tespit edilebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile bu kitlelerden örnek alınabilir. Bu doku örnekleri patoloji laboratuvarlarında incelenerek malign, benign ayırımı yapılabilir.

Tedavi

Hipotiroidinin tedavisi hormon replasman tedavisidir. Tiroid hormon preparatları tablet formunda olan levotiroksin (T4) ve liyotironin (T3)'dir. Tiroid hormonun yarı ömrü 7 gündür. Liyotironinin yarı ömrü bir gündür. Yarı ömrü daha uzun ve yan etkisi daha az olduğu için (1,3 µg/kg) günde tek doz levotiroksin tedavisi tercih edilir. Hastaya göre doz ayarlaması yapılır.

Yine iyot yetersizliği hipotiroidiye neden olduğundan iyot yetersizliği olan bölgelerde iyot replasmanı yapılmalıdır (24).

Adrenal yetmezliği olan hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi kortizol ihtiyacını artırır. Bu hastalara adrenal yetmezlik düzeltildikten sonra tiroid hormonu verilir.

2.1.4. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi tiroid antikorlarının olup olmadığına bakılmaksızın serum TSH düzeyi referans değerinin üzerinde (4,5 mU/L) iken, serum sT4 ve sT3 düzeyinin normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır (22,23,27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde subklinik hipotiroidinin prevalansı %4 ile %8 arasındadır. Yaşla prevalans artmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidinin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlere göre değişmekte olup %2 ile %5'tir (28).

Subklinik hipotiroidinin görüldüğü durumlar şunlardır: Levotiroksin doz ayarlaması yapılan hastalar, başka bir hastalık nedeniyle hospitalize edilerek izlenen hastalar, postpartum tiroiditis, deksrükatif tiroid hastalıklarının iyileşme dönemi, tedavi edilmemiş adrenal yetmezliği olan hastalar, rekombinant human TSH tedavisi alanlar ve laboratuvar ölçüm hatalarıdır (24).

Subklinik hipotiroidili hastalarda herhangi bir semptom ve bulgu olmayabilir. Fakat bu hastalarda halsizlik, kilo alımı, kuru deri, soğuk intoleransı, kabızlık, hafıza ve zihinsel işlevlerde bozulma, konsantrasyonda azalma, depresyon, düzensiz veya aşırı menstruel kanama, infertilite, kas ağrıları, saçlarda kalınlaşma, saç kaybı gibi hipotiroidi semptom ve bulguları hafif şekilde görülebilir (24, 29).

Subklinik hipotiroidisi olan kişilerde tiroid yetersizliğini tanımlayacak semptom ve bulgular olmayabilir. Subklinik hipotiroidi tanısı genellikle laboratuvar analizlerinden sonra konulur. Serum sT4 düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında lineer/ logaritmik bir ilişki vardır. Serum sT4 düzeyindeki hafif azalmaya hipofizin TSH salgılanmasındaki cevabı logaritmik olarak artırılma şeklinde olur. Serbest T4 eşik değerindeki (set point) küçük değişikliklere pituitar bezin cevabı TSH salgılanmasında büyütülme şeklinde olur (30). Bu yüzden çoğu uzman tiroid disfonksiyonu taramasında ilk test olarak TSH kullanılmasını önerir. Çünkü TSH tiroid hormonlarındaki hafif değişiklikleri tespit edebilmektedir (28).

Subklinik hipotiroidi hipotiroidiye ilerleyebilir. Subklinik hipotiroidi hiperlipidemi, infertilite, kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve nöropsikiyatrik hastalıkların gelişmesine neden olabilir (3).

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda subklinik hipotiroidi tedavi edildiğinde semptomatik olan hastalarda semptomların gerilediği görülmüş. Tedavinin subklinik hipotiroidiye bağlı gelişen kalp hastalığı, hiperlipidemi gibi hastalıkların gelişimini önlediği gözlenmiştir (31). Subklinik hipotiroidili hastalar tedavi edilmelidir. Tedavi hipotiroidide olduğu gibi yapılır. Yine tiroid otoantikörleri pozitif olan veya guatr olan hastalara tedavi yapılmalıdır (31).

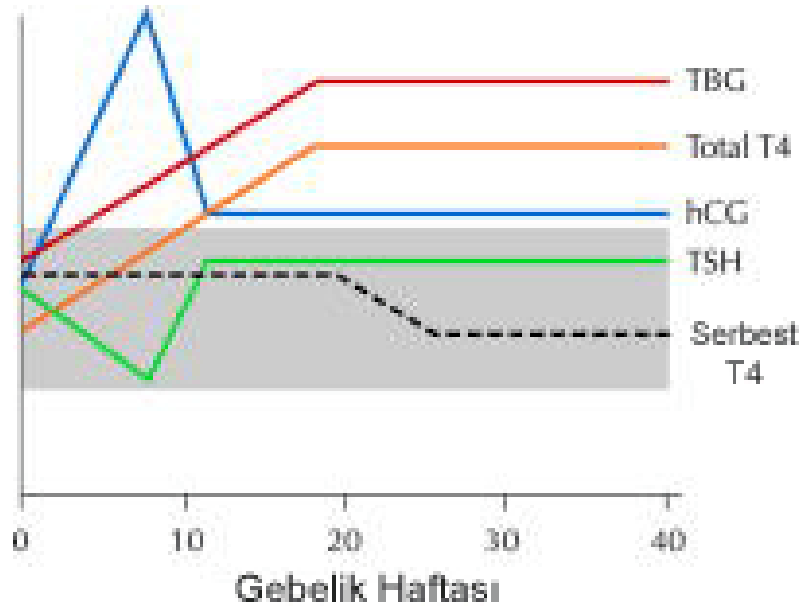
Subklinik hipotiroidi tedavisinin potansiyel riski subklinik hipertiroidi gelişmesidir. Levotiroksin tedavisi alanların %14-21'inde subklinik hipertiroid gelişebilir (24).

Subklinik hipotiroidi hastaların %2 ile %5'inde bir yıl içinde hipotiroidiye ilerler (24). Tiroid hormonu almayan serum ve TSH'ı yüksek olan hastaların % 5'inde serum TSH düzeyi bir yıl içinde normale döner. Geriye kalan hastalarda serum TSH düzeyi yüksek olarak kalmaya devam eder (24).

2.2. Gebelik ve Tiroid

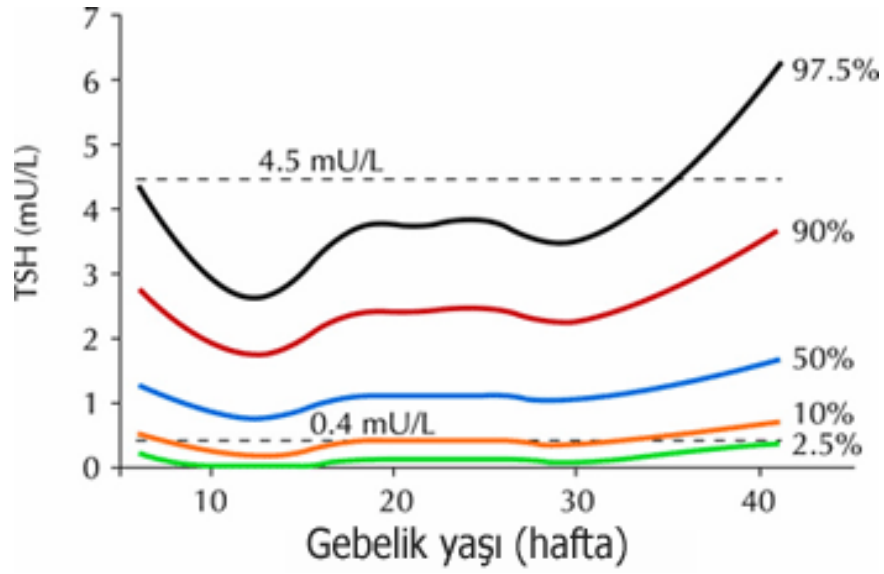
Gebeliğin neden olduğu fizyolojik değişiklikler tiroid fonksiyonlarını ve tiroid fonksiyon testlerini etkiler. Gebeliğin tiroid fizyolojisi üzerine geri dönüşümlü etkileri olur. Gebelikte meydana gelen değişiklikler tiroid hormonlarının değerlendirilmesi ve tiroid hastalıklarına tanı konulmasında zorluklara neden olur. İyotun renal klirensinin artması, fetus ve plasenta tarafından iyotun kullanılması maternal iyot ihtiyacını artırır (28). Gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve hiperemesis gravidarum gebelikte tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde zorluklara neden olurlar (29). Gebelikte tiroglobulin miktarı ve tiroid büyüklüğü genelde değişmez. Gebelik hormonlarının vaskülariteyi artırması ve hiperplaziyi indüklemesi sonucu tiroid bezinde büyüme gelişebilir. Gebelikte tiroid bezinde büyüme tespit edilirse büyümenin nedeni araştırılmalıdır. Gebelik dışında bir neden varsa tedavi edilmesi gerekir.

Gebelik sırasında serum TSH seviyesi değişmektedir. Gebelik sırasında özellikle ilk trimesterde plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) üretiminde artış olur. TSH ve hCG'in her ikisi de alfa ve beta alt ünitelerinden oluşur. Her iki hormonun alfa alt ünitesi aynıdır. Bu biyokimyasal benzerlik hCG'in TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini uyarmasına neden olur. Gebelerde hCG'nin TSH benzeri biyoaktivitesi sT4'te hafif artışa ve serum TSH'da düşüşe neden olur. Gebelerde artmış östrojen serum tiroksin bağlayan globulinde (TGB) artışa neden olur. Artmış TBG kanda total tiroid hormon seviyesinde artışa neden olur. Bu değişiklikler gebelik sırasında tiroid değerlendirilirken dikkate alınmalıdır (2,29). Şekil 2.3.'te gebelikte tiroid hormonları ve hCG'de meydana gelen değişiklikleri gösterilmektedir (29).



Şekil 2.3. Gebelik haftasına göre serum tiroid hormonları ve hCG'de meydana gelen değişiklikler (29).

hCG gebeliğin ilk haftasından itibaren yükselmeye başlar. hCG gebeliğin 10. haftasında pik yapar. Bu haftadan sonra hCG değerinde yükselme olmaz. hCG'deki bu yükselme serbest T4 değerinde hafif artmaya ve TSH'da anlamlı bir düşüşe neden olur. Bu fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gebelik yaşına özgül TSH eşik değerlerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelik yaşına özgül hCG değerlerini belirlemek için Dashe ve ark (32) 13599 tek gebelik ve 132 ikiz gebelikte yaptıkları bir çalışmada gebelik yaşına uygun TSH eşik değerlerini rapor ettiler. Çalışma sonucunda gebeliğin ilk yarısında TSH'nin üst sınırını (istatistiksel olarak %97,5) 3,0 mU/L olarak bildirdiler (32). Bu çalışmadaki verileri diğer popülasyonlara uygulamak için TSH eşik değerini MoM (Multiple of Median) değerlerine dönüştürmek gerekir. Eğer belirli laboratuvarlarda topluma özgü her trimesterde STH için median değerleri belirlenirse bu veriler ilk trimesterde TSH üst sınırının 4,0 MoM, ikinci ve üçüncü trimesterde 2,5 MoM olması gerektiğini göstermektedir. İkiz gebeliklerde TSH'nin üst sınırı ilk trimesterde 3,5 MoM, ikinci trimesterde 2,5 MoM olmalıdır (29). Şekil 2.4'te bu çalışmadan elde edilen gebelik haftasına göre TSH nomogramı gösterilmektedir (29).



Şekil 2.4. 13599 tek gebelik ve 132 ikiz gebelikten elde edilen gebelik haftasına özgü tirotropin (TSH) nomogramı (29).

Tiroid hastalıkları Birleşik Devletler'deki gebelerde yaklaşık olarak %3 oranında görülür (33). Tiroid hastalıklarının gebelik üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Gebelikte tiroid hastalıkları tespit edilip tedavi edilmelidir. Gebelikte tiroid hormon bağlayan globulinde artış olur. Bu total tiroid hormonunda artışa neden olur. Human koryonik gonadotropin (hCG) tiroid bezinde bulunan TSH reseptörlerini aktive ederek hormon salgılanmasını uyarır. TSH'da düşme ve tiroid hormonlarında hafif artma olur. Laboratuvar değerlerini yorumlarken bunları dikkate almak gerekir. Gebelikte tüm tanı yöntemleri uygulanamaz. Tedavide fetusun maternal tiroid hormonuna ihtiyaç duyduğu ve tiroid ilaçlarının plasentadan geçişine gerek olduğu akılda tutulmalıdır (33).

Tiroid hormonu emriyogenezde ve fetal maturasyonda önemli rol oynamaktadır (34).

Maternal tiroksin gebelik boyunca plasentadan fetusa geçmektedir (2). TSH'nın transplasental geçişi minimaldir. TPO yetersizliği veya ateriozis gibi konjenital hipotiroidili fetusların kord serumundaki total T4 miktarı normal fetusların yaklaşık %30'u kadardır. Bu gebelik süresince sınırlı fakat önemli ölçüde anneden fetusa tiroid hormonu geçisi olduğunu göstermektedir (35, 36).

Maternal tiroid hormonunun plasenta yoluyla geçişi özellikle fetal tiroid bezi hormon sentezi yapmaya başlamadan önceki dönemde önemlidir. Fetal plasental korddaki T4'n yaklaşık %30-40'ı maternal kaynaklıdır (3,35). Fetal tiroid bezi 8-10 gebelik haftalarında iyot konsantre etmeye ve 12 haftadan itibaren hormon sentezlemeye başlar. Bununla birlikte 18-20 haftaya kadar tiroid hormon üretimi sınırlıdır. 20. gebelik haftasında pituiter bezin olgunlaşmasından sonra fetal tiroid folkler hücresinde iyot tutulumu artar ve hormon sentezi artmaya başlar (11,36). Bundan sonra gebeliğin son haftasına kadar düzenli olarak total T4 ve serbest T4 konsantrasyonu artar. 30 gebelik haftasına kadar fetal serum T3 konsantrasyonu düşük kalır (0,5 nmol/L). Sonra iki farklı fazda prenatal ve postnatal fazda yükselir. Prenatal dönemde 30 gebelik haftasından sonra fetal serum T3 düzeyi yavaşca yükselerek yaklaşık term kord serumunda ortalama seviyesi olan 50 g 7 dL (0,77 nmol/L) ulaşır. Postnatal dönemin ilk birkaç saatinde T4 ve T3 konsantrasyonu iki - altı kat artarak doğumdan sonraki 24-36 saatlerde pik yapar. Bu seviye 4-5 haftasındaki infantların karakteristik seviyelerine dereceli olarak düşer. Prenatal serum T3 yükselmesi büyük oranda hepatik MDI tıp I aktivitesinin progresif olarak maturasyonu nedeniyle artmış T4'n T3'e dönüştürülmesi nedeniyle olmaktadır. Bununla birlikte kahverengi yağ dokusu ve beyin gibi diğer kaynaklarda katkısı olabilir (36).

Fetal tiroid hormon sekresyonunun kontrolü artmış hipotalamik TRH sekresyonu, tiroid foliküler hücrelerin TSH sensivitesinde artışa ve pituiter bezde tiroid hormonunun TSH sekresyonu inhibisyonuna duyarlılığın artması arasındaki denge ile kontrol edilir (36).

Maternal tiroksinin plasentadan transferi özellikle tiroid anomalisi olan fetuslar için önemlidir. Konjenital tiroid anomalisi olan fetusların hormon ihtiyaı transplasental geçen maternal tiroid hormonu tarafından karşılanır. Konjenital tiroid hastalığı olan fetuslarda doğumdan hemen sonra hormon tedavisi başlandığında nöral gelişimin normal olduğu gözlenmektedir. İyot yetersizliği maternal ve fetal hipotiroidiye neden olabilir. Maternal ve fetal hipotiroidili infantlarda şiddetli nöronal gelişim bozuklukları görülür (2).

Tiroid hormonu normal fetal beyin gelişimi, nöronal çoğalma, migrasyon ve yapısal organizasyonu için gereklidir. Bu olaylar fetusun primer

tiroid hormonu gereksinimini anneden karşıladığı birinci ve ikinci trimesterde meydana gelir (37). İkinci trimesterde hızla gelişmekte olan kohlea, serebral neokorteks ve bazal ganglionlar iyot yetersizliğine aşırı duyarlıdır (38).

Üçüncü trimesterde beyin gelişiminin glial hücre çoğalması, migrasyonu ve myelinizasyonu olur. Bu dönemde fetal tiroid hormonları kullanılır. Birinci ve ikinci trimesterde fetusa yeterli maternal tiroid hormonu geçişi olmazsa erken dönem fetal beyin gelişimi bozulur. Bu durum, fetusta geri dönüşümü olmayan etkiler oluşturur (39). Yeterli maternal tiroid hormonu olmadığında fetusta gelişen beyin dokusu hasara uğrar. Bu fetuslarda beyin gelişiminin bozulması sonucu ilerde zayıf kognitif gelişim, mental retardasyon ve serebral palsy gibi komplikasyonlar gözlenebilir (40).

Fetal beyin triiyodotiroin için maternal tiroksinin monodeiyodinizasyonuna ihtiyaç duyar. İyot yetersizliği olan yerlerde maternal tiroid tercihen triiyodotironin sekrete ettiği için maternal serum tirotropin normalken serum tiroksin nisbeten düşük olabilir. Fakat maternal triiyodotironin erken gebelik süresinde fetal beyin tarafından kullanılamamaktadır (41).

Yeterli tiroid hormon seviyesi fetal ve neonetal dönemde fetal beyin ve diğer dokuların normal gelişimi için gereklidir. Konjenital hipotiroidi 4.000 doğumda bir görülür. Ciddi mental retardasyon ve büyüme geriliğine neden olan konjenital hipotiroidiye kretinizm denir (10).

İlerlemiş neonatal taramalar göstermektedirki ciddi hipotiroidisi olan yenidoğanlar eğer tedavi edilmezse hayatın ilk aylarında IQ'larının her ay aylık olarak 3-5 puanını kaybetmektedirler. Eğer tedavi 6 ay gecikirse ortalama IQ 30 puan kadar düşer. Santral sinir sisteminin tiroid hormona maksimum bağımlılığı olduğu period gebeliğin son trimesterinden doğumdan sonraki 6-8 aylar arası olarak gözükmemektedir (36). İnsan fetuslarında tiroid hormonlarının etkisinin maturasyonu farklı dokularda farklı olmaktadır. Bundan dolayı atiroid fetuslarda hipotiroidinin semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında geçikme görülmesi maternal düşük T4 seviyesinin koruyucu etkisi ve seçilmiş dokuların kısmen T4 bağımlılıklarının geçikmiş olası olarak gözükmemektedir (36).

Ötiroid kadınlarda gebelik tiroid hacminde artmaya, nodüler hiperplazisi olan kadınlarda var olan nodülün büyümesine veya yeni nodül oluşumuna neden

olabilir. Gebelikte renal iyot eksresyonunda artma olur. Tiroid bezi artan iyot eksresyonuna rağmen kan dolaşımında hormon düzeyini normal seviyede tutmaya çalışır. Tiroid bezinde hormon sentezi artırmak için hiperplazi gelişir. Bu tiroid bezinde büyüme ve nodül gelişmesine neden olabilir. Bazı gebelerde doğumdan sonra tiroid rezervinde azalma olabilir. Bu azalmanın işareti olarak doğumdan sonra serum TSH düzeyinde artma gözlemlenebilir. (42).

Gebeliğin immün sistem üzerine etkileri olmaktadır. Gebeliğin otoimmün tiroid hastalığı olan Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi üzerine de etkisi olmaktadır (43). Graves' hastalığında ilk trimesterde alevlenme, ikinci ve üçüncü trimesterde dereceli olarak gerileme olur. Doğum sonrası ilk bir kaç ayda tekrar alevlenme olur. Hashimoto tiroiditinde tiroid antikorlarındaki düşme haricinde belirgin değişiklik olmaz. Doğum sonrası immün sistemdeki değişikliğe bağlı olarak tiroid hücrelerinde yıkım olur. Bunun sonucu hastaların %30'unda postpartum tiroidit gelişir (43,44).

Tiroid peroksidaz ve antitiroglobulin otoantikorları plasentayı geçerler. Fakat bunlar fetal tiroid gelişimini etkilemezler. Bu nedenle Hashimoto tiroiditi fetal ve neonatal tiroid fonksiyonları ile ilişkili değildir (38).

Gebelerde aşikar tiroid hastalıkları insidansı %1- 2'dir. Fakat tanı konmamış hipotiroidi ve hipertiroidi insidansı daha fazladır (42).

2.2.1. Gebelikte Hipertiroidi

Tedavi edilmemiş hipertiroidili hastalar genelde infertilirdirler. Gebelikte hipertiroidi prevelansı %0,1- 0,2'dir (42). Gebelikte hipertiroidinin nedenleri Çizelge 2.5'te verilmektedir (42).

Çizelge 2.5. Gebelikte hipertiroidi nedenleri (42).

• Graves hastalığı	• Toksik adenom
• Gestasyonel geçici tirotoksikoz	• Multinodüler toksik guatr
• Molar gebelik	• İyotun indüklediği tirotoksikoz
• Subakut veya sessiz tiroidit	• Tirotoksikozis faciata

Gebelikte hipertiroidi önemli bir endokrin hastalıktır. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi altında iken gebe kalanlarda ve erken gebelik haftalarında tanı konup tedavi edilen gebelerde prognoz iyidir. Komplikasyonların çoğu tanısı konulup tedavi edilmemiş olan gebelerde görülür. Gebelikte hipertiroidi tedavi edilmez veya yetersiz tedavi edilirse maternal ve fetal komplikasyonlara neden olur. Hipertiroidinin gebelikte görülen komplikasyonları Çizelge 2.6’te gösterilmektedir (45).

Çizelge 2.6. Hipertiroidide gebelikte görülen komplikasyonlar (45).

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar
• Abortus • Gebeliğin indüklediği hipertansiyon • Preterm doğum • Konjestif kalp yetmezliği • Tiroid fırtınası • Ablasyo plasenta	• Düşük doğum ağırlığı (Prematürite, gebelik yaşına göre küçük fetus, intrauterin gelişimin kısıtlanması) • Fetal guatr • Hipotiroidi • Ölü doğum • Hipertiroidi • Santral hipotiroidi

Tanı

Hipertiroidinin semptom ve bulguları gebelik semptom ve bulgularına benzemektedir. Hipertiroidili bir gebede ilk semptomlar yorgunluk, çarpıntı, uykusuzluk, sıcak intoleransı, proksimal kas güçsüzlüğü, nefes açlığı ve irritabiledir. Bu semptomlar gebeliğe bağlı olarakta görülmektedir.

Gebelikte artmış iştaha rağmen kilo alımının olmaması ve istirahatteki kalp hızının dakikada 100 vurunun üzerinde olması tiroid hastalığına ait iki en önemli bulgudur (46).

Gebelikte total tiroid hormon düzeyi yükselir. Gebelerde hipertiroidinin tanısı için serum serbest T4, serbest T3 ve TSH düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Gebeliğin 8-14 haftalarında hCG’in etkisiyle TSH düzeylerinde hafif baskılanma olur. Bu durumun bilinmesi tanı açısından önemlidir.

Tedavi

Gebelikte hipertiroidinin tedavisi maternal, fetal ve neonatal komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Gebelikte hipertiroidi tedavisinde medikal tedavi ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Tedavinin amacı en düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi ile serum sT4 düzeyini mümkün olan en kısa sürede normal değere indirip bu seviyede tutmaktır. Antitiroid ilaçlar plasentadan geçerler. Aşırı miktarda antitiroid ilaç dozu fetal hipotiroidiye ve fetal guatra neden olabilir. Hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, serum sT4 düzeyi normalin üst düzeyine yakın seviyelerde tutulmalıdır (29). Tedaviye başladıktan sonra maternal ötiroid durum oluşana kadar 2-4 haftalık aralarla serum tiroid fonksiyon testleri kontrol edilir. Serum TSH'nin 6-8 hafta içinde normal değerlere gelir (29). Hasta ötiroid hale geldikten sonra 4 hafta aralıklarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (29). Hasta ötiroid hale gelse de relaps gelişme riski olduğundan antitiroid ilaçlar 32- 34 haftadan önce kesilmemelidir (45).

Gebelikte metimazole bağlı embriyopati ve kutis ablasyo bildiridiği için propiltiourasil (PTU) tedavisi tercih edilir. Gebelik sırasında PTU 100- 150 mg/gün dozunda kullanılır. Doz ayarlaması serum sT4 düzeyini üst düzeye yakın seviyede tutacak şekilde yapılmalıdır. Günlük doz 400 mg aşacak olursa cerrahi tedavi gerekir. Cerrahi ikinci trimesterde yapılırsa daha az komplikasyon gelişir (45).

Tiyonamid grubu ilaç tedavisi sırasında %10 oranında geçiçi lökopeni gelişebilir. Genelde ilaç tedavisini kesmeyi gerektirmez. Yaklaşık %0,2 hastada agranülositoz gelişir. Agranülostoz ilaç tedavisini kesmeyi gerektirir. Agranülosistaz ani gelişir. İlaç dozundan bağımsızdır. Bu nedenle tedavi sırasında seri lökosit sayımı yapılması gerekmez (45).

Tiyonamid grubu ilaçlarla tedavi sırasında aşırı doz ilaç kullanımı maternal veya fetal hipotiroidiye neden olabilir. Tiyonamid grubu ilaç alan gebelerde tedaviyi değerlendirirken fetal tiroid büyüklüğü için seri ultrason ölçümlerinin yapılması rapor edilmiştir. Bununla birlikte günümüzde fetal tiroid takibi için rutin ulsrasonografi değerlendirme önerilmemektedir (29).

Süt verme süresince tedaviye devam edilir. PTU ve metimazolün süte geçişi minimaldir. PTU tercih edilir. Emzirme sırasında anne tarafından günlük 30

mg metimazol ve 750 mg PTU alınmasının yenidoğanın tiroid fonksiyon testleri üzerine ve bebeğin psikolojik gelişimi üzerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır (14). Neonatal tiroid fonksiyonunu deprese etmezler (42).

Propranolol gebelikte tremor, taşikardi ve anksiyetenin tedavisinde akut dönem semptomlarını kontrol etmek için birkaç hafta süreyle kullanılabilir. Gebelerde propranolol kullanılmasına bağlı bebekte gelişme geriliği, hipoglisemi veya depresyon gelişebilir. Propranolle uzun süre tedavi yapılmamalıdır.

Radyoaktif iyot tüm gebelik süresince plasentadan geçer. Fetal tiroid dokusunu yıkar. Gebelikte kullanılması kesinlikle kontraendikedir (11). Eğer radyoaktif iyot kullanılmışsa radyoaktif iyotun klirensi ve hormonal dengenin sağlanması için gebelik bir yıl ertelenmelidir (42).

Cerrahi tedavinin ilaç tedavisine cevap vermeyen gebelerde, ilaç uyumu iyi olmayanlarda ve minimal efektif doza rağmen fetal hipotiroidi gelişen gebelerde endikasyonu vardır (42). Cerrahinin ikinci trimesterde yapılması komplikasyon gelişme riskini azaltır.

2.2.2. Gebelikte Subklinik Hipertiroidi

Subklinik hipertiroidide serum TSH düzeyi düşük, serum serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri normaldir. Subklinik hipertiroidi gebe kadınların %1,7'sinde görülür. Subklinik hipertiroidinin uzun dönemde osteoporoz gelişmesi, kardiyovasküler morbiditede artış, aşikar tirotoksikozla ilerleme ve tiroid yetersizliğine ilerleme gibi uzun dönem komplikasyonlarının geliştiği rapor edilmektedir. Şimdiye kadar subklinik hipertiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmemiştir (47).

Antitiroid ilaçlar plasentadan fetal dolaşıma geçer. Subklinik hipertiroidili gebelerde antitiroid ilaçlarla tedavinin gerekliliği kesin olarak bilinmemektedir. Maternal subklinik hipertiroidinin uzun dönem fetus üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Subklinik hipertiroidi uzun dönemde annede olumsuz etkileri oluşturabilir. Bu etkileri önlemek için belirli aralıklarla takip yapılmalıdır (47).

Gebelik sırasında subklinik hipertiroidi tedavisi yapılmasını gebelik seyri üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ayrıca tedavinin fetus üzerine olumsuz etkisi olabilir (48).

2.2.3. Gebelikte Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi %1-2 oranında görülmektedir (23, 49). Gebelikte hipotiroidi için risk faktörleri Çizelge 2.7’de gösterilmektedir (3). Bu hastalarda hipotiroidi gelişme ihtimali artar.

Çizelge 2.7. Gebelikte hipotiroidi risk faktörleri (3).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ailesel tiroid hastalığı olanlar• Diabetes mellitus• Vitiligo• Pernisiyöz anemi• Radyasyona maruz kalma• Hipertiroidi tedavisi alanlar• İyot yetersizliği veya fazlalığı• Antitiroid ilaç alımı (lityum, amiodoron, iodin, interferon alfa, radyografik kontrast ajanlar) |
|--|

Hipotiroidi semptom ve bulguları gebelik semptom ve bulgularına benzer. Hipotiroidili gebelerin şikayetleri gebeliğe bağlı semptom ve bulgular olarak değerlendirilebilir. Hipertiroidin başlangıç semptomları halsizlik, kabızlık, soğuk intoleransı, kas kramplarıdır. Bunları hipotiroidi ilerledikçe uykusuzluk, kilo alımı, karpal tünel sendromu, saç kaybı, seste kabalaşma, zihinsel işlevlerde yavaşlama takip eder (50).

Gebelikte en sık hipotiroidi nedeni kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto tiroiditi). Gebelikte diğer primer hipotiroidi nedenleri endemik iyot yetersizliği, ablatif radyoiyot tedavisi, graves hastalığı nedeniyle tiroid ablasyonu yapılanlar, şiddetli preeklampsi ve tiroid cerrahisidir. Sekonder hipotiroidi nedenleri Sheehan sendromu, lenfositik hipopituitarizm ve geçirilmiş hipofizektomidir (42).

Hipotiroidisi olan kadınlar gebe kaldıklarında obstetrik komplikasyonların görülme riski artar (42). Hipotiroidili gebelerde erken gebelik kaybı, maternal anemi, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kardiyak

disfonksiyon, ablasyo plasenta, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, bozulmuş fetal beyin gelişimi, kötü prenatal seyir gibi komplikasyonlar gelişebilir (3,29,42,51,52).

Tanı

Aşkar hipotiroidisi olan hastaların %20-30'unda hipotiroidi ile uyumlu semptomlar vardır. Hipotiroidinin sebebine göre tiroid bezinde büyüme olabilir. Endemik iyot yetersizliği ve Hashimoto tiroiditi olan gebelerde guatr gelişebilir. Hipotiroidi bulguları olan pretibial ödem, kuru deri, derin tendon reflekslerinde yavaşlama gebeliğe bağlı olarak da gelişir. Gebelikte hipotiroidi semptomları çoğu zaman gebeliğe bağlı semptomlar olarak değerlendirilir. Bu gebelikte hipotiroidinin gözden kaçırılmasına neden olabilir.

Primer hipotiroidi tanısı serum TSH düzeyinde artma ve serum sT4, sT3 düzeylerinde azalmanın tespit edilmesi ile konulur. Santral hipotiroidisi olan gebelerde serum TSH düzeyinde artma görülmez. Bu gebelerde serum TSH ve sT4 düzeyleri düşüktür (53). Erken gebelik döneminde hCG'nin tiroid üzerine uyarıcı etkisi nedeniyle serum TSH'nda düşme ve serum T4 seviyesinde hafif artma olur. Bu fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında hipotiroidi tanısının konulmasını zorlaştırır. Bu nedenle gebelik yaşına özgül TSH değerlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır (29,32).

Maternal hipotiroidi ikinci trimesterde ve öncesinde gelişirse irreversible fetal beyin gelişim defektine yol açar. Daha sonraki dönemde maternal hipotiroidi daha az ve reversible fetal beyin hasarına yol açar (42,52).

Tedavi

Hipotiroidide tedavinin amacı gebeyi klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid hale getirmektir (29). Hipotiroidinin tedavisinde rutin olarak levotiroksin kullanılır. Başlangıç dozu 1,0-2,0 µg/kg/gün veya yaklaşık olarak 100 µg/gün'dür (29). Tedaviye başladıktan sonra 6-8 hafta aralıklarla TSH ölçümü yapılır. Tedavi sürecinde TSH 0,5- 2,5 mU/L aralığında tutulmalıdır. Gebelik döneminde serum TBG'de artma, plazma hacminde artma, plasentada bulunun deiyodinaz 3 (D3) enzimiyle T4 ve T3'ün inaktivasyonunda artma olur (54). Gebelikte artmış renal

glomerular filtrasyon hızına bağı renal iyot klirensinde artma ve fetus tiroidinin ikinci ve üçüncü trimesterde iyot kullanımında artışa bağı olarak gebelerin iyot ihtiyacı artar. İyot ihtiyacı karşılanmazsa serum sT4 seviyesi düşer, TSH artar ve guatr oluşur (55).

Gebelikte oluşan bu değişikliklere bağı olarak hipotiroidili gebelerde tiroid hormonu ihtiyacı artar.

Doğumdan sonraki 4-6 haftalarda serum TBG, T4 ve T3'ü gebelik öncesi düzeyine döner (3). Doğumdan sonraki 6-8 hafta içinde tiroid fonksiyonlarına bakılarak levotiroksin dozunun yeniden ayarlanması gerekir. Bundan sonra yıllık serum TSH ölçümleri yapılarak hastalar takip edilir (29).

Hipotiroidi tedavisi alan annelerin enzirmesi kontrendike değildir. Levotiroksin süte çok az miktarda geçer. Bu miktar yenidoğanın tiroid foksiyonunu ve tiroid tarama programlarını etkilemez (29).

2.2.4. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi tanısı tiroid antikorlarının olup olmadığına bakılmaksızın serum TSH düzeyi referans değerinin üzerinde iken, serum sT4 ve sT3 düzeyinin normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır (22,27).

Subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetal nöronal gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (23). Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi ve/veya tiroid peroksidaz antikor pozitifliğinin subfertilite, infertilite, spontan düşük, ablasyo plasenta, preterm doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, postpartum tiroid disfonksiyonu, depresyon (postpartum depresyon da dahil) ve gelişmekte olan çocukta kognitif ve psikomotor gelişmenin bozulmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (3,23).

Bu nedenle subklinik hipotiroidi tanısı konulan gebelere levotiroksin tedavisi başlanarak serum TSH değerinin normal aralıkta tutulması önerilmektedir (23). Tedavi sırasında serum TSH değerinin alt sınıra yakın ve serum sT4 değerinin üst sınıra yakın aralıkta tutulması önerilmektedir (33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hipotiroidinin gebelikte maternal ve fetal olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Subklinik hipotiroidinin aşık ar hipotiroidi gibi gebelik üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Subklinik hipotiroidinin gebelikte anne ve fetus üzerine olan etkileri yapılan araştırmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Biz subklinik hipotiroidinin gebelikte maternal ve fetal etkilerinin olup olmadığını araştırmak için retrospektif bir çalışma yaptık.

Çalışmaya Ocak 2002 - Haziran 2006 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve klinikte doğum yapmış olan gebeleri aldık. Gebelerin doğum kayıtlarını inceledik. Doğum kayıtlarında 20. gebelik haftasından sonra doğum yapmış olan gebelerin kayıtlarını inceledik. Doğum kayıtlarından gebelerin isim, soy isim ve dosya numaralarını bulduk. Hastanenin medihasta programından gebelerin tiroid fonksiyon testlerini (TSH, sT4 ve sT3) araştırdık. Gebeleri tiroid fonksiyon testleri normal (TSH, sT4 ve sT3 değerleri normal) olanlar ve subklinik hipotiroidisi (TSH yüksek, sT4 ve sT3 normal) olanlar olarak iki gruba ayırdık.

Hastanemizde tiroid hormon ölçümlerinde kullanılan yöntemler şunlardır:

- TSH ölçümü Roche firması tarafından üretilen (cobas) Elecsys TSH reagent kit ile immünoassay yöntemiyle yapılmıştır.
- Serbest T4 ölçümü Roche firması tarafından üretilen Elecsys FT4 reagent kit ile immünoassay yöntemiyle yapılmıştır.
- Serbest T3 ölçümü Roche firması tarafından üretilen Elecsys FT3 reagent kit ile immünoassay yöntemiyle yapılmıştır.
- TSH için kabul edilen normal değerler 0,27- 4,20 μ IU/mL
- Serbest T4 için kabul edilen normal değerler 0,93- 1,70 ng/dL
- Serbest T3 için kabul edilen normal değerler 1,80- 4,60 pg/mL'dir.

Kliniğimizde doğum yapan 4439 gebenin laboratuvar kayıtlarının incelenmesi sonrası tiroid fonksiyonları normal olan 789 gebe ve subklinik hipotiroidisi olan 45 gebe tesbit ettik. Kontrol grubunda 70- 80 gebe bulunmasının yeterli olacağını karar verdik. Kontrol grubunu randomize olarak seçmek için tiroid hormon değerleri normal olan gebelerin hasta dosya numaralarını küçükten büyüğe doğru sıraladık. Bu sıralama sonrasında her on gebeden birini seçerek kontrol grubunu oluşturduk.

Çalışmaya tiroid hormon değerleri 20. gebelik haftasından önce bakılan gebeleri aldık. Bu hastaların hasta dosyalarından gebelik takibi ve doğum kayıt notlarını inceledik. Bu araştırmalar sonucunda hasta grubundan 33 gebe ve kontrol grubundan 52 gebeyi çalışmaya aldık.

Gebeleri yaş, gravite, parite, abortus, gebelik tahliyesi, vajinal doğum, sezaryenle doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, preterm eylem, doğum haftası, intrauterin ölüm, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta yönünden araştırdık.

Yenidoğanları doğum haftası, doğum ağırlığı, 5. dakika apgar değeri, neonatal ölüm, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım desteği alma, major malformasyon, respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama yönünden araştırdık.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı bakımından benzerlik göstermekteydi. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı Çizelge 4.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı.

	En düşük yaş	En büyük yaş	Ortalama	Ortanca	Toplam hasta
Hasta	23	38	30	30	33
Kontrol	20	38	28	27	52

Hasta ve kontrol grubu doğum haftasın yönünden benzerlik göstermekteydi. Ortalama doğum haftası hasta grubunda 37,22 hafta, kontrol grubunda 37,87 hafta idi. Ortanca değeri hasta ve kontrol grubunda 38 hafta idi. Hasta grubunda bir tane 36. haftada, kontrol grubunda iki tane 36. haftada doğum yapan gebe vardı.

Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı bakımından benzerlik göstermekteydi. Hasta ve kontrol grubunun doğum ağırlığı dağılımı Çizelge 4.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunun doğum ağırlığı dağılımı.

	En düşük doğum ağırlığı	En büyük doğum ağırlığı	Ortalama	Ortanca	Toplam hasta
Hasta	2250 g	4580 g	3230 g	3230 g	33
Kontrol	2215 g	4415 g	3257 g	3200 g	52

Hasta ve kontrol grubunda 2500 g altında üçer tane doğan bebek vardı. Hasta grubunda bulunun 2500 g altında doğum ağırlığı olan bebekler 38. haftada doğmuştu. Kontrol grubunda 2500 g altında doğan bir bebek 36. haftada, diğer iki bebek 38. haftada doğmuştu.

Kontrol grubunda öz geçmişinde tiroid hastalığı olan gebe yoktu. Hasta grubundaki 3 gebenin gebelikten önce subtotal tiroidektomi ameliyatı öyküsü vardı. Bu gebelerden iki tanesi tiroid hormon replasman tedavisi alıyordu. Hasta grubunda gebelik öncesi tiroid hastalığı öyküsü olmayan 3 gebeye yapılan tetkikler sonucu iki tanesinde antitiroid antikörleri pozitif bulunmuş ve Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştu. Diğer bir gebeye diffüz guatr tanısı konulmuştu. Bu üç gebeye levotiroksin tedavisi başlanmıştı. Bu gebelerden biri oligohidroamnios tanısıyla antenatal dönemde takip edilmişti. Bu gebe 38. gebelik haftasında acil servise ağrı şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan obstetrik ultrasonografide fetal kalp atımlarının olmadığı gözlenmişti. İntrauterin eks fetus kabul edilip vajinal yolla doğum yaptırılmıştı.

Yine gebelik sırasında antenatal takipte TSH değeri yüksek olan bir gebeye takipler sırasında ileri tetkik yapılmamış. Bu hastaya üç yıl sonra endokrinoloji polikliniğinde yapılan tetkikler sonucu Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştu.

4.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki istatistiksel analizleri “SPSS for Windows 11.0” yazılım programı kullanarak yaptık.

İki grubun gebelik komplikasyonları yönünden karşılaştırılmasında her iki grup birbirine benzerdi. Her iki grupta istatistiksel öneme sahip gebelik komplikasyonu yoktu. Hastaların gebelik komplikasyonları yönünden değerlendirilmesi Çizelge 4.3’te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının gebelik komplikasyonu yönünden karşılaştırılması.

Gebelik komplikasyonu	Hasta	Kontrol
Gestasyonel hipertansiyon	0	0
Preeklampsi eklampsi	0	0
Ablasyo plasenta	0	0
Preterm eylem	0	0
İntrauterin gelişme geriliği	0	0
Vajinal doğum	9	15
Sezaryenle doğum	24	37
İntrauterin ölüm	1	0

Hasta grubunda bir tane intrauterin ölüm vardı. Bu gebenin antenatal takipinde subklinik hipotiroidi tanısıyla endokrin konsültasyonu istenmişti. Endokrin bölümünce gebeye Hashimoto tiroiditi tanısı konularak tiroksin tedavisi başlanmıştı. Ayrıca bu gebe oligohidroamnios tanısıyla takip edilmişti. Gebe 38. gebelik haftasında bel ve kasık ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurmuştu. Yapılan obstetrik ultrasonografide fetal kalp atımını olmadığı tespit edilmiş. İntrauterin ölü fetus tanısıyla vajinal yolla doğum yaptırılmıştı.

Yenidoğan komplikasyonları yönünden incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubun yenidoğan komplikasyonları yönünden incelenmesi Çizelge 4.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırılması

Yenidoğan komplikasyonu	Hasta	Kontrol
Major malfarmasyon	0	0
Neonatal ölüm	0	0
Respiratuvar distress sendromu	0	0
Düşük Apgar skoru	0	0
İntraventriküler hemoraji	0	0
Nekrotizan enterokolit	0	0

Kontrol grubunda bir tane yenidoğan bakım desteği alan bebek vardı. Bu bebek yenidoğanın geçici takipnesi tanısıyla takip amaçlı yenidoğan bölümüne yatırılmıştı.

5. TARTIŞMA

2000’li yıllara kadar gebelik öncesi bilinen bir tiroid hastalığı olmayan gebelere tiroid hastalığı taramasının yapılıp yapılmaması tartışmalı bir konuydu. Erken serebral gelişim sırasında verilen tedavinin faydalı olacağına şüpheyile bakılıyordu (57).

Bu nedenle Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği gebelik sırasında tüm gebelere tiroid hastalığı taraması yapılmasını önermemekte; sadece gebelik öncesi tiroid hastalığı olduğu bilinen gebelere tarama yapılmasını önermekteydi (58). Amerikan Tiroid Birliği ise bu konuda kararı hasta ve hekimin vermesini önermekteydi (58).

Pop ve ark. (59) yaptıkları bir çalışmada 12-32 gebelik haftalarında maternal serum serbest tiroksin düzeyinin 10. persentilin altında olan fetusları doğum sonrası 10. ayda değerlendirmişler. Bu bebeklerde psikomotor gelişim bozukluğu gelişme riskinin 5,8 kat artmış olduğunu bulmuşlar.

Haddow ve ark. (60) yaptıkları bir çalışmada ikinci trimesterde maternal serum alfa fetoprotein (AFP) taraması için alınan kan örneklerini saklamışlar. Daha sonra bu kan örneklerinde tirotropin (TSH) değerlerini incelemişler. Maternal tirotropin değerleri 99,6 persentilin üzerinde olan 48 hasta tespit etmişler. Maternal tirotropin değerleri yüksek olan çocuklarla maternal tirotropin düzeyi normal olan çocukların 7-9 yaşlarında okul başarılarını karşılaştırmışlar. Maternal tirotropin (TSH) değerinin yüksek olması ile çocukların okul performansı, okuma hafızası ve IQ (intelligence quotient) değerinde azalma arasında ilişki olduğunu bulmuşlar. Araştırma sonucunda maternal tirotropin değerleri yüksek olan çocuklarda IQ skorlarında hafif ama anlamlı azalma olduğunu bulmuşlar. TSH değeri 10 mIU/L’in üzerinde olan gebelerde ölü doğum insidansında artma olduğunu gözlemlemişler. Bu 48 hasta tedavi edilmeden takip edilmiş. Takip sırasında TSH’ı yüksek olan kadınların %65’inde klinik hipotiroidi geliştiği gözlemlemişler.

Dussault ve Fisher (61) Quebec tarama programında tespit edilen 259 hipotiroidili yenidoğanın annelerinde tiroid disfonksiyonu insidansının daha yüksek (%20 karşılık %13) olduğunu bulmuşlar.

Bu çalışmalar sonucunda Amerikan Endokrin Birliği 2000 yılında tüm gebe kadınları kapsayacak şekilde maliyet etkinlik yönünden uygun tiroid hastalığı tarama programları geliştirilmesini önermiştir (23).

Tiroid hastalıklarının gebelik seyri ve gelişmekte olan fetüs üzerine olumsuz etkileri olur. Hipertiroidi ve hipotiroidinin gebelik seyri ve fetuse olan etkileri yapılan çalışmalar sonucunda biliniyor. Subklinik tiroid hastalıklarının gebelik seyri ve fetus üzerine olan etkileri ise yeterince bilinmiyor. Subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı subklinik hipertiroididen daha fazladır. Hipertiroidi ve hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkilerinin belirlenmesinden sonra bu hastalıkların erken evresi olan subklinik tiroid hastalıklarının gebelik ve fetus üzerine benzer etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Özellikle hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olan olumsuz etkileri; fetal gelişim için maternal tiroid hormonuna gerek duyulması ve daha sık görülmesi nedeniyle dikkatler subklinik hipotiroidi üzerine yoğunlaşmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde subklinik hipotiroidinin prevalansı %4 ile %8 arasındadır. Yaşla prevalans artmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidinin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekte olup %2 ile %5'tir (28).

Günümüze kadar subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetüs üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılmış çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmaların çoğu retrospektiftir. Çalışmaların çoğunda yeterli sayıda hasta ve kontrol grubu yoktur.

Casey ve ark. (56) 2000-2003 yılları arasında 20. gebelik haftasından önce serum TSH değeri yüksek, sT4 değeri normal olan, 500 g ve üzerinde doğum yapan tek gebelerde subklinik hipotiroidinin gebelik seyri üzerine etkisini araştırmışlar. 404 subklinik hipotiroidili gebe ile 15,689 ötiroid gebe tespit etmişler. Her iki grubu gebelik komplikasyonları ve neonatal dönemde görülen komplikasyonlar yönünden karşılaştırmışlar. İki grubun gestasyonel hipertansiyon, şiddetli preeklampsi, ortalama doğum haftası yönünden birbirine

benzer olduğunu bulmuşlar. Subklinik hipotiroidisi olan grupta ablasyo plasenta oranını 3 kat fazla olduğunu bulmuşlar. Preterm doğum için 34. haftayı sınır aldıklarında subklinik hipotiroidi grubunda bu oranın 2 kat fazla olduğunu bulmuşlar. Neonatal ölüm ve doğum ağırlığı yönünden her iki grubun arasında fark olmadığını gözlemlemişler. Subklinik hipotiroidili grupta yenidoğan yoğun bakım desteği ve respiratuar distres sendromunun iki kat daha fazla olduğunu gözlemlemişler. Yenidoğan komplikasyonlarının prematüriteye bağlı geliştiği sonucuna varmışlar.

Biz yaptığımız bu retrospektif araştırmada subklinik hipotiroidili gebeler ile ötiroid gebeleri ve bunların bebeklerini gebelik ve yenidoğan komplikasyonları yönünden karşılaştırdık. Karşılaştırma sonunda subklinik hipotiroidili gebelerle ötiroid gebeler arasında gebelik ve yenidoğan komplikasyonları yönünden fark olmadığını gözlemlemedik. Gebeliklerin yaklaşık %7-10'unda hipertansif hastalıklar gözlenir (62). Preterm eylem prevelansı %6-8'dir. Preterm eylem perinatal mortalitenin %80'i ile ilişkilidir. Preterm doğum fetal anomalilere bağlı olmayan fetal ölümlerin en sık nedenidir (63). Ablasyo plasenta gebelerin %1'inde görülür (64). Ablasyo plasenta sonrası perinatal mortalite yaklaşık %25'tir (63, 64).

Bizim hasta ve kontrol grubu arasında fark olmaması çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Vaidya ve ark. (65) yaptıkları prospektif bir çalışmada erken gebelik haftasında sadece yüksek riskli grupta tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinin efektif olup olmadığını araştırmışlar. Çalışmaya antenatal polikliniğine ilk kez gebeliğin ortalama 9. haftasında başvuran 1560 gebeyi almışlar. Gebelerde TSH, sT4, sT3 değerlerine ve tiroid peroksidaz antikorlarının varlığını araştırmışlar. Daha önceden bilinen tiroid hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve ailesel tiroid hastalığı olan 413 gebeyi yüksek riskli grubu ve geriye kalan gebeleri düşük riskli grubuna ayırmışlar.

Çalışmada TSH yüksekliği olan 40 gebe tesbit etmişler. Bu gebelerin 12'si düşük riskli grupta bulunuyormuş. TSH yüksekliğinin yüksek riskli grupta düşük riskli gruptan daha yüksek olduğunu bulunmuş (% 6,8'e karşı %1,0). 1327 (%85) gebenin tiroid peroksidaz antikorlarının pozitif olduğunu bulmuşlar.

Çalışma sonunda sadece yüksek riskli gruba tarama yapılırsa subklinik hipotiroidisi olan hastaların üçte birinin tarama sonucu kaçırılacağını tespit etmişler.

Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Biz gebeleri düşük ve yüksek riskli gruba ayırmadık. Subklinik hipotiroidili grupta üç gebede geçirilmiş parsiyel tiroidektomi öyküsü vardı. TSH değeri yüksek olan tüm gebelere tiroid hastalığı yönünden inceleme yapılmadığından bu hastalarda tiroid hastalığı olup olmadığını bilmiyoruz. Çalışmaya katılan üç hastada TSH yüksekliği araştırılmıştı. Araştırma sonucunda bu hastalardan iki tanesine Hashimoto tiroiditi, bir tanesine de diffüz guatr tanısı konulmuştu. Bu hastalara tiroid hormon replasman tedavisi başlanmıştı. Eğer tüm TSH değeri yüksek olan gebelerde TSH yüksekliği nedeni araştırılıyorsa tiroid hastalığı tanısı alan gebe sayısı muhtemelen daha fazla bulunacaktı. TSH değeri yüksek sT4 ve sT3 değeri normal olan 33 gebeden 3 tanesine tiroid hastalığı tanısı konulması önemli bir bulgudur.

Goldman ve ark. (66) yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi ve antitiroid antikorlarının gebelik üzerine etkisini araştırmışlar. 10.990 gebede 1. ve 2. trimesterde serum TSH, sT4, anti TG, anti-TPO ölçümü yapmışlar. Subklinik hipotiroidiyi TSH yüksek, sT4 normal veya TSH normal, sT4 düşük olduğu durumlar olarak tanımlamışlar. Subklinik hipotiroidili gebeleri ötiroid gebelerle, anti- TG ve/veya anti-TPO antikorları pozitif olan gebeleri antikorları negatif olan gebelerle karşılaştırmışlar.

İlk trimesterde 327 (%3) ve ikinci trimesterde 328 (%3) gebede subklinik hipotiroidi olduğunu tespit etmişler. 425 gebenin hipotiroidili ve 327 gebenin hipertiroidili veya başka bir tiroid hastalığı olduğu önceden biliniyormuş. 4256 (%39) gebede antitiroid antikorunun pozitif olduğunu bulunmuş. İlk trimester subklinik hipotiroidinin abortus ve ikinci trimester subklinik hipotiroidinin gestasyonel diyabetle ilişkili olduğunu bulmuşlar. İlk trimesterde antitiroid antikor varlığının preeklampsi, makrozomi ve erken membran rüptürü ile ilişkili olduğunu bulmuşlar. İkinci trimesterde tiroid antikorlarının gebelik üzerine olumsuz etkisi olmadığını gözlemişler. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

Sonuç olarak 1. ve 2. trimester subklinik hipotiroidi ve antitiroid antikorlarını gebelik üzerine anlamlı olumsuz etkisi olmadığını sonucuna varmışlar.

Yakın zamana kadar gebelikte subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmemesi tartışmalı bir konudur. Kliniğimizde son zamana kadar subklinik hipotiroidisi olan hastalara ileri tetkik yapılarak subklinik hipotiroidinin nedeni araştırılıp tedavisi yapılmıyordu. Bu nedenle bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidi nedenini araştırmak için tüm gebelerde antitiroid antikor varlığı araştırılmamıştı. TSH değeri yüksek olan üç gebede antitiroid antikorları bakılmıştı. İki gebede antitiroid antikorlar yüksek bulunmuştu. Bu iki gebeye Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuş, tiroksin tedavisi başlanmıştı. Bir hastaya diffüz guatr tanısı konulup tiroksin tedavisi başlanmıştı. Eğer TSH değeri yüksek olan tüm gebelere ileri tetkik yapıp TSH yüksekliğinin etyolojisi araştırılırdı tiroid hastalığı tanısı alan gebe sayı muhtemelen daha fazla olacaktı. Biz gebeliğin 20. haftasından sonraki gebeler çalışmaya aldık. Abortus ile subklinik hipotiroidi arasında ilişki olup olmadığını araştırmadık. Yine biz çalışmayı düzenlerken subklinik hipotiroidi ile gestasyonel diyabet arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planlamamıştık. Bu nedenle biz çalışmamızda gebelikte subklinik hipotiroidi ile gestasyonel diabet arasında ilişki olup olmadığını araştırmadık.

Breathnach ve ark (67) tiroid hastalıkları yönünden düşük riskli gebelerde subklinik hipotiroidinin prevalansını ve gebelik üzerine etkilerini araştırmak için bir çalışma yapmışlar. Ortalama 14. gebelik haftasında tiroid hastalığı öyküsü olmayan 953 gebeyi çalışmaya almışlar.

Çalışmada TSH, sT4, sT3, anti-tiroid peroksidaz (anti TPO), anti-tiroglobulin antikor (anti- TG) seviyelerine bakmışlar. Subklinik hipotiroidili gebelerle, ötiroid gebeleri karşılaştırmışlar. Subklinik hipotiroidi prevalansını % 4,20 olarak bulmuşlar. Anti-TPO ve anti-TG antikorlarını subklinik hipotiroidi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlar. 909 gebenin 3. trimester sonuçlarına ulaşmışlar. Ablasyo plasenta ve gestasyonel diabetin subklinik hipotiroidili gebelerde daha fazla olduğunu bulmuşlar. Bu çalışma sonrasında antenatal dönemde azalmış tiroid rezervinin değerlendirilmesi için taramanın önemli olduğuna vurgu yapmışlar.

Biz gebeleri tiroid hastalıkları yönünden düşük ve yüksek risk grubuna ayırmadık. Fakat çalışmaya aldığımız hasta grubunda 33 hastadan sadece 3 tanesinde geçirilmiş parsiyel tiroidektomi öyküsü vardı. Bu 3 hastadan 2 tanesi tiroksin tedavisi alıyordu. Bu bulgularla bizim hasta grubumuzu düşük riskli gruba dahil edebiliriz. Kontrol grubunda tiroid hastalığı öyküsü olan gebe yoktu. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda ablasyo plasentalı gebe yoktu. Tüm gebeleri tiroid otoantikörleri varlığı yönünden incelemedik. Biz çalışmaya kliniğimizde takip edilen gebelerin hepsini almadığımız için için subklinik hipotiroidinin prevalansını belirleyemeyiz.

Breathnach ve ark. (68) yaptıkları başka bir retrospektif çalışmada subklinik hipotiroidisi olan infertil hastalarda tiroksin replasman tedavisinin gebelik üzerine etkisi olup olmadığını araştırmışlar. İnfertilite kliniğine başvuran 5,580 hastanın 235'inde TSH seviyesinin yüksek (4,2 mU/L üzerinde) ve serum sT4 seviyesini normal olarak bulmuşlar. Bu hastalardan 79 tanesi en az bir kez in vitro fertilizasyon (IVF) siklusuna girmiş. Prospektif kohort çalışmasında hastaları subklinik hipotiroidili ve ötiroid olarak iki gruba ayırmışlar. Daha sonra da subklinik hipotiroidili hastaları kendi arasında iki gruba ayırmışlar. Subklinik hipotiroidili hastaların bir grubuna tedavi vermişler. Bir grubu tedavi vermeden izlemişler. Çalışma sonunda tedavi verilmeyen subklinik hipotiroidisi olan kadınları tedavi verilen subklinik hipotiroidisi olan ve ötiroid olan grupla karşılaştırmışlar. Gebelik oranı, çoğul gebelik oranı, abortus, doğumda gebelik haftası ve fetal büyüme geriliği yönünden gruplar arasında fark olmadığını bulmuşlar. Sonuç olarak subklinik hipotiroidisi olan subfertil kadınlarda gebelik öncesi tiroid hormon replasman tedavisinin erken gebelik seyrini etkilemediğini gözlemlemişler.

Biz çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında gebelik komplikasyonları ve neonatal komplikasyonlar arasında fark olmadığını gözledik. Bizim çalışmamız ve Fionnuala ve ark. yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetus üzerine olumsuz etkisi yoktu. Bu her iki çalışmada hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ya da gerçekten subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkisi yoktur.

Subklinik hipotiroidinin preterm doğun, ablasyo plasenta ve preeklampsiye nasıl yol açtığı bilinmiyor. Birleştirilmiş bir hipoteze göre tiroid hormonu normal plasentasyon için gereklidir. Bu hipoteze göre plasental gelişimin bozulması ablasyo plasenta, preklampsi ve preterm doğuma neden olmaktadır (52).

Gebeliğin 10. haftasında hCG pik yapar. Bu serbest T4 değerinde hafif artmaya ve TSH'da belirgin düşüşe neden olur. Bu fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilip tiroid hastalarına tanı koyulmasını zorlaştırır. Bu nedenle gebelik yaşına özgü TSH eşik değerlerinin belirlenmesi, gebelik sırasında tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde daha faydalı olacaktır.

Dashe ve ark. (32) gebelik yaşına göre serum TSH eşik değerlerini belirlemek için geniş popülasyonlu bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya 13599 tek gebelik ve 132 ikiz gebelikte gebelik yaşına uygun TSH eşik değerlerini belirleyip rapor etmişler. Çalışma sonucunda gebeliğin ilk yarısında TSH'nın üst sınırının (istatistiksel olarak % 97,5) 3,0 mU/L olarak bildiriyorlar (32). Bu çalışmadaki verileri diğer popülasyonlara uygulamak için TSH eşik değerini MoM değerlerine dönüştürmek gerekir. Eğer belirli laboratuvarlarda topluma özgü her trimesterde TSH için median değerleri belirlenirse bu veriler ilk trimesterde TSH üst sınırı 4,0 MoM, ikinci ve üçüncü trimesterde 2,5 MoM olması gerektiğini göstermektedir. İkiz gebeliklerde TSH'nın üst sınırı ilk trimesterde 3,5 MoM, ikinci trimesterde 2,5 MoM olmalıdır (29).

Gebelik yaşına göre TSH değerlerinin nomogramının yapılması yeni bir fikirdir. Henüz kliniklerde kullanıma girmemiştir. Biz gebelik yaşına özgü TSH değerlerini kullanmadık. Eğer gebelikte TSH değerleri, gebelik yaşına özgü TSH eşik değerlerine göre bakılırsa subklinik hipotiroidili prevelansı muhtemelen daha farklı olacaktı.

Koistra ve ark. (69) maternal hipotiroidinin neonatal etkilerini araştırmak için prospektif bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya 12. gebelik haftasında maternal serbest T4 konsantrasyonu %10 persentilin altında olan 108 yenidoğanı hasta grubuna ve maternal serbest T4 konsantrasyonu %50-90 arasında olan 98 yenidoğanı kontrol grubuna almışlar. Yenidoğanları 3. haftada yenidoğan davranışı değerlendirme skalasına (the neonatal behavioral assessment scale

NBAS) göre değerlendirmişler. Maternal tiroid fonksiyonunu (serbest T4 ve trotiropin = TSH) gebeliğin 12, 24 ve 32. haftalarında ölçmüşler. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 12. gebelik haftasında maternal hipotiroidisi olan yenidoğanların 3. haftada yenidoğan davranışı değerlendirme skalası oryantasyon indeksinin anlamlı olarak düşük skora sahip olduğunu bulmuşlar. Regresyon analizi ile ilk trimester maternal serbest T4 değerinin yenidoğanın oryantasyon skorunu tahmin etmede önemli olduğunu fakat gebeliğin geç dönemindeki maternal TSH ve sT4 değerinin anlamlı olmadığını gözlemlemişler.

Hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkileri biliniyor. Fakat subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkileri olup olmadığı tam olarak bilinmiyor. Yapılan çalışmaların bir kısmında olumsuz etkisi olduğu rapor ediliyor. Bir kısmında ise olumsuz etkisi olmadığı rapor ediliyor. Bizim alışmamızda da olumsuz etkisini gözlemedik. Son alışmalar daha çok olumsuz etkisi olduğu yönündedir.

Özellikle ilk trimesterde olmak üzere maternal ve fetal tiroid fonksiyonu arasında yakın ilişki vardır. Fetal tiroid bezi 12. gebelik haftasından itibaren tiroid hormonu sentezlemeye başlar. Bu zamandan önceki fetal tiroid hormon ihtiyacı plasentadan fetusa geçen maternal tiroid hormonu tarafından karşılanır. Bu dönemde tiroid hormonu fetal beyin gelişimi için oldukça önemlidir. Özellikle gebeliğin ilk yarısındaki aşık maternal hipotiroidi ciddi gebelik komplikasyonları ve çocuklarda entelektüel işlevlerin bozulması ile ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonunun hafif formu olan subklinik tiroid hastalıklarının gebelik ve fetus gelişimi üzerine benzer etkisinin olup olmadığı günümüzde hala açıklığı kavuşmamış bir konudur. (24, 29).

Bu nedenle gebelik sırasında bütün gebelerin tiroid hastalığı yönünden taranıp taranmaması henüz netliğe kavuşmamış bir konudur. Özellikle gebelik öncesi tiroid hastalığı öyküsü olmayan veya tiroid hastalığı yönünden risk taşımayan gebelerde tiroid fonksiyonu taramasının yapılıp yapılmaması tartışmalı bir konudur.

21-23 Eylül 2002’de The American Thyroid Association (ATA), The American Association of Clinic Endocrinologists (AACE) ve The Endocrine Society literatürleri inceleyerek subklinik tiroid hastalıkları ile ilgili klinik pratikte

kullanılabilecek önerilerde bulunulacak bir guideline oluşturmak için konsensus konferansı düzenlemek amacıyla bir komite oluşturuyorlar. Bu komite tiroid hastalığı öyküsü veya tiroid hastalığı olan, guatr veya hipotiroidi semptom veya fizik bulgusu olan, tip I diabetes mellitusu olan veya otoimmün tiroid hastalığı olan gebe veya gebe kalmayı planlayanlarda TSH seviyesinin değerlendirilmesini öneriyor (24). Yine daha önceden tiroksin tedavisi alıp TSH değeri subklinik hipotiroidi olanlarda doz ayarlaması yapılmasını öneriyor (24). Serum TSH değeri yüksek olan gebe veya gebe kalmayı planlayanların levotiroksinle tedavi edilerek serum TSH değerlerinin normale indirilmesini öneriliyor (24). Bu panelde tüm gebelerin tiroid fonksiyonlarının taranmasını önermek için yeterli delil olmadığı bildirilmektedir (24,28).

Ocak 2005'te JAMA'da ATA, AACE ve The Endocrine Society liderliğinde subklinik tiroid hastalıklarını değerlendiren konsensus görüşü yayınlanmıştı. Bu konsensusta 2002'de yapılan panelde değerlendirmenin kanıta dayalı tıbbi referans aldığı, klinisyenlerin bireysel olarak karşılaştıkları yeterince kanıtın olmadığı gri alanlara ışık tutmadığı eleştirisi yapılıyor. Konsensus görüşünün amacı klinisyenlere yeterli delil olmadığında subklinik hipotiroidiyi yönetiminde yol göstermekti. Çocuk doğurma yaşında subklinik hipotiroidi prevalansı % 5'tir. Gebelerde yükselmiş serum TSH değeri optimal beyin gelişimi ve fetusun yaşamını tehlikeye sokan tiroid hormon yetersizliğini göstermeye yeterlidir (23). Konsensus görüşü gebe kalmayı planlayanlar, ilk gebelik değerlendirilmesinde veya gebelik tanısı konur konmaz rutin TSH testi yapılmasını ve subklinik hipotiroidili gebelerin tedavi edilmesini öneriyor (28, 23).

Bu gelişmelerden sonra gebelik sırasında ve gebelikten sonra tiroid hastalıklarının yönetimi için klinik guideline sağlamak için the Endocrine Society'nin başkanlığında geniş katılımlı bir çalışma grubu oluşturuluyor. Bu çalışma grubu subklinik hipotiroidinin anne ve fetusta olumsuz etkisi olduğunun gösterildiğini, T4 tedavisinin gebelik sonucunu iyileştirdiğinin gözlemlendiğini fakat tedavinin çocukta uzun dönemde nörolojik gelişimi düzenlediğinin tam olarak gösterilemediğini belirtiyor. Bu çalışma grubu tüm gebelerde tiroid taraması yapılmasını önermiyor. Yüksek riskli gebelerde tiroid taraması yapılmasını ve

subklinik hipotiroidi tesbit edildiğinde tedavi edilmesini öneriyor. Yüksek riskli gebelereri şu gebeler olarak tanımlıyor. Hipertiroidi, hipotiroidi, postpartum tiroidit veya tiroid lobektomi öyküsü olanlar, ailesel tiroid hastalığı öyküsü olanlar, gutrı olanlar, bilinen tiroid antikor pozitifliği olanlar, anemi, kolesterol yüksekliği ve hiponatremisi olanlar, hipotiroidi veya hipertiroidi semptomu olanlar, Tip I diabeti olanlar, başka otoimmün hastalığı olanlar, infertilite araştırması yapılırken araştırmanın bir parçası olarak TSH taraması yapılanlar, daha önce tedavi için baş veya boyun bölgesine radyasyonu alanlar, daha önce düşük veya preterm doğum öyküsü olan kadınlar olarak tanımlıyor (48).

Gebelik öncesi bilinen tiroid hastalığı olmayan, tiroid hastalığı semptomu olmayan ve tiroid hastalığı için yüksek risk grubunda olmayan hastalarda gebelikte tiroid hastalıkları yönünden tarama yapılıp yapılmaması, eğer tiroid fonksiyonu taraması yapılırsa bunun ne zaman yapılması gerektiği hala açıklığa kavuşmamış bir konudur. Yine erken dönemde tesbit edilen tiroid hastalıklarının tedavi edildiğinde gebelik seyri ve fetus üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar ve yayınlanan klinik klavuzlarda gebelikte subklinik hipotiroidi tespit edildiğinde tedavi edilmesi öneriliyor. Bu çalışmalar ve klinik klavuzlarda tartışmalı bir konu var. Bu konu tiroid hastalığı yönünden riskli grupta olmayan gebelerde taramanın yapılmasının gerekli olup olmadığıdır. Bu durum kadın doğum uzmanlarını risk bulunmayan gebelerde tiroid taraması yapılıp yapılmaması ve yapılacaksa ne zaman yapılması gerektiği konusunda karar verirken zor durumda bırakmaktadır. Vaidya ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sadece riskli gruba tarama yapıldığında subklinik hipotiroidisi olan gebelerin üçte birinin risksiz grupta olduğunu bulmuşlar. Sadece riskli gruba gebelikte tarama yapılırsa risksiz grupta bulunana bu gebelerin tespit edilemeyeceğini bildiriyorlar (65). Bu oran yüksek bir gebe grubunu temsil etmektedir.

Tiroid hastalığı olan gebelerin çoğunda hastalığı subklinik hipotiroidi oluşturur. Subklinik hipotiroidinin gebelikte insidansı yaklaşık %2-5'tir. Bazı çalışmalar aşık ve subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğunu ve levotiroksinle tedavi edilen hipotiroidili gebelerde bu etkinin olmadığını göstermektedir. Bu maternal hipotiroidinin levotiroksin ile tedavisinin

olumsuz etkilerini önlediğini gösterse de bu henüz direkt olarak test edilmemiştir (70).

Bazı otörlere göre subklinik hipotiroidi iyi karakterize semptom ve bulguları olan bir hastalıktır ve tedavi edilmelidir. Diğer otörlere göre ise sadece laboratuvar göstergesi olup tedaviye gerek yoktur. Yakın zamandaki veriler subklinik hipotiroidinin sadece laboratuvar bulgusu olmadığını sıklıkla klinik olarak tiroid hormon üretiminin yetersiz olduğu hastalıkla ilişki gösterdiğini belirtmektedir (71).

Yine hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sırasında verilen tiroksin tedavisi gebelikte güvenli bir tedavidir. Subklinik hipotiroidi tedavisinin potansiyel riski subklinik hipertiroidi gelişmesidir. Levatiroksin tedavisi alanların %14-21'inde subklinik hipertiroid gelişebilir (24). Levatiroksinin indüklediği hipertiroidi nadirdir, fakat görülebilir. Sentetik levotiroksin tedavisi sırasında allerjik veya idiosenkratik reaksiyonlar oldukça nadirdir. (72). İnsan plasentası maternal tiroid hormonlarının fetusa geçişine rolatif bir bariyer oluşturur (36). Plasentada Tip I, Tip II ve Tip III iyodotironin monodeiyodinaz (MDI) enzimleri bulunur. Placenta maternal ve fetal dolaşımında fazla miktarda bulunan T4 ve T3'ü inaktive eder. Placental iyodotironin deiyodinaz ayrıca fetus için sekonder olarak sürekli iyot kaynağını oluşturur. Hipotiroidi durumunda plasental tip II deiyodinaz aktivitesi artar. Tip II deiyodinaz hipotiroidide T3 üretimine yardımcı olur (36). Tip III deiyonize edici enzim plasentada bulunmaktadır. Buradaki fonksiyonu fetusu yüksek maternal serum T4 ve T3'ten korumak ve maternal T4 ve T3'ü deiyodine ederek fetusa iyot sağlamak olarak görülmektedir (14). Gebelik sırasında subklinik hipertiroidi tedavisi yapılmasını gebelik seyri üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ayrıca tedavinin fetus üzerine olumsuz etkisi olabilir (48).

Eğer anneye tiroksin replasmanı sırasında verilen aşırı doz fetusta hipertiroidiye neden olursa fetal hipertiroidiye bağlı taşikardi, aritmi, hidrops, hiperkinezi, intrauterin gelişme geriliği, ultrasonografide fetal guatr, fetal femur alt ucunda artmış kemik yaşı tespit edilebilir. Hipertiroidili yenidoğanda guatr, irritabilite, sıçrama hareketleri, uykusuzluk, göz çevresinde ödem, ekzaftalmuf, göz kapaklarında geri çekilme, taşikardi, aritmi, kalp yetmezliği, sistemik ve

pulmoner hipertansiyon, hipermetabolizm bulguları olan artmış iştah, diyare, büyümede geri kalma, taşipne, terleme ve flaşing, kalıcı akrosiyanoz, hepatosplenomegli, lenfadenopati, trombositopeni, peteşi ve morluklar, sarılık, kraiosinostosis, ilerlemiş kemik yaşı, mikrosefali gelişmesine neden olabilir (14).

İlk trimesterde fetus normal gelişim ve özellikle nöronal gelişim için maternal tiroid hormonuna bağımlıdır. Fetal beyin triiyodotiroin için maternal tiroksinin monodeiyodinizasyonuna ihtiyaç duymaktadır (41). İlk trimesterde düşük serum tiroid hormonu olan annelerden doğan çocuklar düşük nöronal gelişim skalası performansına sahiptirler. İkinci ve üçüncü trimesterde maternal T4'ün plasental geçişi devam etmekte ve fetal tiroid hormon gereksiniminin önemli bir sağlayıcısı olmaktadır (14).

Maternal ve fetal hipotiroidinin birlikte bulunması geri dönüşümü olmayan fetal santal sinir sistemi harabiyetine neden olur. maternal tiroid hormonu özellikle gebeliğin ilk yarısında fetal tiroid bezi hormon sentezlameye başlamadan önceki dönemde önemlidir. Gebeliğin ikinci yarısında tiroid hormonu multiple organ gelişimini etkilemektedir. Fetal hipotiroidi yönetimi maternal T4 değerinin normalleştirilmesini gerektirmektedir (27).

Konjenital hipotiroidi insidansı 3500- 4000 doğumda birdir (14). İnsan fetusundaki tiroid disfonksiyonu genellikle fark edilmez. Vakaların çoğu ultrasonografi ile tesbit edilemeyen sporadik, embriyolojik malformasyonlardır. Bu olguların çoğu düşük tiroid hormonu ihtiyaçları ve fetal beyin gelişimi için gerekli olan T3'ü sınırlı olarak plasentadan geçen maternal serbest T4'en sağladıkları için inutero normal olarak gelişirler. Termde atiroid bir fetusun kord serumundaki total T4 seviyesi normal bir fetusun yaklaşık %30'u kadardır. Bu veri gebelik boyunca anneden fetusa az ama önemli oranda tiroid hormonu transferi olduğunu göstermektedir (27). Fetal beyin triiyodotiroin için maternal tiroksinin monodeiyodinizasyonuna ihtiyaç duyar (41). Buna ek olarak bu yenidoğanlar intrauterin hipotiroidi bulguları gösterebilir de (çok düşük serum T4 değeri ve geçikmiş kemik maturasyonu) erken ve yeterli miktarda T4 tedavisi aldıklarında büyüme, gelişme ve beyin maturasyonları normalleşir (27).

İlerlemiş neonatal taramalar göstermektedirki ciddi hipotiroidisi olan yenidoğanlar eğer tedavi edilmezse hayatın ilk aylarında IQ'larının aylık olarak 3-

5 puanını (points) kaybetmektedirler. Eğer tedavi 6 ay gecikirse ortalama IQ 30 puan kadar düşer. Santral sinir sisteminin tiroid hormonuna maksimum bağımlılığı olduğu period gebeliğin son trimesterinden doğumdan sonraki 6-8 aylar arası olarak gözükmemektedir. İnsan fetuslarında tiroid hormonlarının etkisinin maturasyonu farklı dokularda farklı dönemlerde olmaktadır. Bundan dolayı atiroid fetuslarda hipotiroidinin semptom ve bulgularının ortaya çıkmasındaki geçikme görülmesi maternal düşük T4 seviyesinin koruyucu etkisi ve seçilmiş dokuların kısmen T4 bağımlılıklarının daha geç dönemde olması gibi gözükmemektedir (27).

Konjenital hipotiroidi mental retardasyonun önlenabilir en sık nedenidir. Vakaların çoğu sporadik olgulardır (2). Fark edilmemiş konjenital hipotiroidi mental retardasyona yol açar. Yenidoğan taraması ve doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde levotiroksinle tedaviye başlanması kognitif gelişmeyi düzeltebilir (73). 1970 ve 1980'ni yıllarda konjenital hipotiroidi taraması ABD ve Avrupa'da rutin olarak uygulanmaktadır. Tarama için örnek fenilketonüri taraması yapılırken topuktan kağıda bir damla fazladan kan alınır. Bu kanda T4 veya TSH'ya bakılarak fetal tiroid değerlendirilir (74). Dünyanın bir çok yerinde TSH ile tarama yapılması standart hale gelmiştir. Bununla birlikte bazı ülkelerde henüz yenidoğanın tiroid taraması yapılmamaktadır (73). Yenidoğanın konjenital hipotiroidi yönünden taranması uzun dönem etkileri üzerine dramatik etkisi olmaktadır. Nörolojik gelişimi optimize etmek için erken tedavi kritik öneme sahiptir (2). Doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde konjenital hipotiroidi tanısı koyulup tedavi edilirse şiddetli hipotiroidinin kognitif problemlere neden olması önlenabilir (14,75).

Tiroid hastalıkları Birleşik Devletler'deki gebelerde yaklaşık olarak %3 oranında görülür (33). Yaklaşık olarak çocuk doğurma yaşındaki her yüz kadından bir tanesi hipotiroidiktir (26). Subklinik hipotiroidinin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlere göre değişmekte olup %2 ile %5'tir (28).

Gebelikte subklinik hipotiroidi tanısı konduğunda tedavi edilmesi önerilmektedir (23,24,48). Yüksek riskli grupta planlı gebelik öncesi veya gebelik tesbit edilir edilmez tercihen ilk trimesterde tiroid fonksiyon testleri ile tiroid hormon durumu değerlendirilmesi öneriliyor. Fakat tiroid hastalığı için riskli grupta olmayan hastalarda tarama yapılıp yapılmaması açıklığa kavuşmamış bir

kunudur. Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi olan gebelerin üçte birinin risk olmayan grupta olduğu tesbit edilmiş (65). Bu sadece riskli grupta tarama yapılmasının kabul edilebilir olmadığını göstermektedir. Özellikle ilk trimesterde fetus henüz tiroid hormonu sentezlemeye başlamadan önce maternal tiroksinin plasental olarak fetusa geçişi fetal gelişim için oldukça önemlidir. Yine konjenital hipotiroidi durumunda fetusa geçen maternal tiroid hormonu normal fetal gelişimin sürdürülmesini sağlamaktadır.

Bu nedenle biz tüm gebe kalmayı planlayan kadınlara ve gebelikte özellikle ilk trimesterinde tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini öneriyoruz. Eğer hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi tespit edilirse tedavi edilmesini öneriyoruz.

Yine tüm yeni doğarlarda doğundan sonra konjenital hipotiroidi yönünden tarama yapılmasını öneriyoruz. Eğer tüm yenidoğanlara tarama yapılmıyorsa gebelik sırasında maternal tiroid hastalığı tesbit edilmiş olan yenidoğanlarda mutlaka tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini öneriyoruz.

Subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve gelişmekte olan fetus üzerine olan etkilerini araştırmak için çok merkezli, hasta sayısının fazla olduğu ve uzun dönemli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak olan bu tür çalışmalar sonunda subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olan etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamıza imkan sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Tiroid hormonları normal gebelik devamı ve fetus gelişimi için gereklidir. Hipotiroidinin gebelik, fetus ve doğumdan sonraki yaşam üzerine olumsuz etkileri olduğu biliniyor. Fakat hipotiroidinin erken evresi olarak kabul edilen subklinik hipotiroidinin bu etkilere neden olup olmadığı bilinmiyor.

Tiroid hastalıkları Birleşik Devletler'deki gebelerde yaklaşık olarak %3 oranında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde subklinik hipotiroidinin prevalansı %4 ile %8 arasındadır. Yaşla prevalans artmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidinin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlere göre değişmekte olup %2 ile %5'tir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Biz yaptığımız bu retrospektif çalışmayla subklinik hipotiroidinin gebelik ve neonatal dönemde olumsuz etkisinin olup olmadığını araştırdık. Çalışma sonunda subklinik hipotiroidinin gebelik ve neonatal komplikasyonlarda gelişmesine neden olmadığını gözlemledik. Bu bizim çalışmamızda hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ya da subklinik hipotiroidi gebelik ve neonatal komplikasyon gelişmesine neden olmayabilir.

Günümüze kadar subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetus üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılmış çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmaların çoğu retrospektiftir. Çalışmaların çoğunda yeterli sayıda hasta ve kontrol grubu yoktur. Bu konuya açıklık getirecek yeni çalışmalara ihtiyaç var.

Eskiden sadece bilinen tiroid hastalığı olan veya tiroid hastalığı için risk faktörü olan hastalara gebelikte tarama yapılması öneriliyordu. Gebelik öncesi tiroid hastalığı olduğu bilinmeyen olguların çoğuna gebelikte yapılan tarama sırasında tanı konulmaktadır. Tiroid hastalıklarının fertilite ve gebelik üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Bu nedenle biz tüm gebelere ve gebe kalmayı planlayan kadınlara tiroid hastalığı için tarama yapılmasını öneriyoruz.

Gebelikte tiroid hastalıklarını taramanın en basit ve en etkin yöntemi serum TSH değerin ölçümüdür. Çünkü serum TSH düzeyi ile serum sT4 arasında lineer-logaritmik bir ilişki vardır. Serum sT4 düzeyindeki lineer bir düşüşe pitüiter bezin TSH salgılanmasındaki cevabı logaritmik olarak artırılmış, abartılı şekilde olur. Serum sT4 düzeyindeki hafif düşüşlerde, serum TSH düzeyindeki artış daha fazla olur. Tiroid hastalıklarının taramasında serum TSH düzeyi ilk olarak bakılması gereken testidir.

Gebeliğin tiroid bezi üzerine geri dönüşümlü etkileri olur. Erken gebelik haftalarında serum TSH'ında düşme ve serum sT4 seviyesinde hafif artma olur. Bu fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında hipotiroidi tanısı koymayı zorlaştırır. Bu nedenle gebelik yaşına spesifik TSH değerlerinin belirlenmesi tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde daha faydalı olacaktır.

Sublinik hipertiroidi tespit edilen gebelere ve gebe kalmayı planlayan kadınlara tiroid hormon replasman tedavisi verilmelidir. Tedavi süresince her 6- 8 haftada bir TSH ölçümü yapılarak TSH'yı normal referans aralığında tutacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

İyot eksikliği hipotiroidi ve sublinik hipotiroidiye neden olur. Ayrıca gebelikte iyot gereksinimi artar. İyot yetersizliği olan bölgelerde diyetle iyot replasmanı yapılmalıdır.

7. ÖZET

Hipotiroidinin gebelik seyri ve fetus üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Subklinik hipotiroidinin gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığı henüz açığa kavuşmamış bir konudur. Biz kliniğimizde yaptığımız bir retrospektif çalışmayla subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetus üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığını araştırdık.

Çalışmaya Ocak 2002 - Haziran 2006 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve klinikte doğum yapmış olan gebeleri aldık. Doğum kayıtlarında 20. gebelik haftasından sonra doğum yapmış olan gebelerin kayıtlarını inceledik. Doğum kayıtlarından gebelerin isim, soy isim ve dosya numaralarını bulduk. Hastanenin medihasta programından gebelerin tiroid fonksiyon testlerini (TSH, sT4 ve sT3) araştırdık. Gebeleri tiroid fonksiyon testleri normal (TSH, sT4 ve sT3 değerleri normal) olanlar ve subklinik hipotiroidisi (TSH yüksek, sT4 ve sT3 normal) olanlar olarak iki gruba ayırdık.

Laboratuvar kayıtlarının incelenmesi sonrası tiroid fonksiyonları normal olan 789 gebe ve subklinik hipotiroidisi olan 45 gebe tesbit ettik. Kontrol grubunda 70-80 gebe bulunmasının yeterli olacağını karar verdik. Kontrol grubunu randomize olarak seçmek için tiroid hormon değerleri normal olan gebelerin hasta dosya numaralarını küçükten büyüğe doğru sıraladık. Bu sıralama sonrasında her on gebeden birini seçerek kontrol grubunu oluşturduk. Bu hastaların hasta dosyalarından gebelik takibi ve doğum kayıt notlarını inceledik. Bu araştırmalar sonucunda hasta grubundan 33 gebe ve kontrol grubundan 52 gebeyi çalışmaya aldık.

Gebeleri; yaş, gravite, parite, abortus, gebelik tahliyesi, vajinal doğum, sezaryenle doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, preterm eylem, doğum haftası, intrauterin ölüm, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta yönünden araştırdık.

Yenidoğanları; doğum haftası, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar değeri, neonatal ölüm, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım desteği alma, major

malformasyon, respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama yönünden araştırdık.

Araştırma sonucunda subklinik hipotiroidili gebelerle ötiroid gebeler arasında gebelik komplikasyonları ve yenidoğan komplikasyonları yönünden fark bulunmadığını gözlemledik.

Anahtar sözcükler: Tiroid hastalıkları, hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, gebelik komplikasyonları, yenidoğan komplikasyonları.

8. ABSTRACT

The Effect of Subclinic Hypothyroidism on the Fetus and the Progress of Pregnancy

It's known that hypothyroidism has negative effects on pregnancy and fetus. However, it remains unclear whether subclinical hypothyroidism has negative effects on pregnancy and fetus or not. We, in our clinic, research whether subclinical hypothyroidism has negative effects on pregnancy and fetus or not in a retrospective study.

In this study, we include the pregnant women who had been attended in Mediterranean University Gynecology and Obstetric's Clinic and delivered at there between january 2002 and jun 2006. We analyze the data of the pregnants who delivered after 20th gestational week. We obtained pregnants' name, surname and chart number from birth records and from the medipatient program we obtained pregnants' thyroid function tests (TSH, fT4, fT3). We classified the pregnants as two group of who have normal thyroid function tests (normal TSH, fT4, fT3 values) andwho have subclinical hypothyroidism (higher TSH, normal fT4, fT3).

After analyzing the laboratory records we defined 789 pregnants with normal thyroid function tests and 45 pregnants with subclinical hypothyroidism. We decided that it is satisfactory of including 70-80 pregnants in control group. We put in order the chart numbers of the pregnants' who have normal thyroid function tests from down to up to randomize the control group. Then we chose one of every ten pregnants to determine the control group. We analyzed pregnancy follow-up and birth records from patients charts. Aftermore, we include 33 pregnants from patient group and 52 pregnants from control group into the study.

We search the pregnants as; age, gravity, parity, abortion, termination, vaginal delivery, delivery with cesarian, gestational hypertention, preeclampsia,

eclampsia, preterm action, delivery date, intrauterine death, intrauterine growth retardation and ablatio placentae.

We search the neonates as birth week, birth weight, 5th minutes apgar score, neonatal death, neonatal intensive care after birth, major malformation, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitica, intraventricle bleeding.

As outcame of the study we observed that there is no differences on pregnancy complication and neonatal complication between the euthyroid pregnant women and subclinical hypothyroid pregnant women.

Key words: Thyroid disease, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, pregnancy complications, neonatal complications.

9. KAYNAKLAR

1. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Hormone IGF Res.* 2006; 16(1): 20-24.
2. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL. Congenital hypothyroidism *Current Paediatrics* 2004; 14(5): 422- 429.
3. Frances AW. Wier, MSand Cindy L. Farley, Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2006; 51(3): 152-158.
4. Kayaalp OS. Gürlek A. Tiroid İlaçları: Tiroid hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon. Kayaalp O S. *Tıbbi Farmakoloji* 10. baskı, Ankara, Hacettepe-Taş 2002; 1252- 1271.
5. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. 3. baskı. Adana. Genel Dağıtım 1994; 497-502.
6. Felice M, Lauro R. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25(5): 722- 746.
7. Sayınalp S. Tiroid Hastalıklarına Giriş. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları.* 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2167-2179.
8. Little JM. Thyroid Disorders. Part I: Hyperthyroidism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3): 276- 284.
9. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 364–372.
10. Lin CH, Tapscott SJ, Olson JM. Congenital hypothyroidism (cretinism) in neuroD2-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2006; 26(11): 4311- 4315.
11. Speroff L, Fritz MA. Reproduction and the thyroid. seventh edition Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005; 805-823.
12. Friesema ECH, Jansen J, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ. Mechanisms of Disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2006; 2(9): 512- 523.
13. Bianco AC, Kimç BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116(10): 2571-2579.
14. Horsley J, Ogilvy-Stuart AL. The infant of the mother with thyroid disease. *J Paediatr Child Health* 2007; 17(6): 228-232.
15. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2005; 187: 1- 15.

16. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2003; 213(1): 1-11.
17. Özgen AG. Tiroid hastalıklarında laboratuvar. Editörler Kapalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji El Kitabı*. 3. baskı, İzmir, İzmir Güven Kitabevi 2004; 165-174.
18. Sherman SJ, Gopal J, Haugen BR. Central hypothyroidism associated with retinoid X reseptor-selective ligands. *N Eng J Med* 1999; 340: 1075-1079.
19. Ertürk E. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi. Editörler. Kapalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji El Kitabı*. 3. baskı, İzmir, İzmir Güven Kitabevi 2004; 175-179.
20. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician A peer-reviewed J Am Acad Family Physician* 2005;72: 623-636
21. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical feature and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
22. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 245-264.
23. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement: 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* 2005; 90(1): 581-585.
24. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
25. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-914.
26. American Association of Clinical Endocrinologists, Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-469.
27. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10: 229-234.
28. Casey BM. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(6): 415-420.
29. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1283 -1292.

30. Andersen S, Pederson MK, Bruun NH, et al. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–1072.
31. Güllü S. Hipotiroidizm. Editörler: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2003: 2183-2193.
32. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753–757.
33. Sade CSM, Snodgrass GR, Hankins WR, Gary DV. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; 28(4): 477-483.
34. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone. *JAMA* 2004; 292: 691-695.
35. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JMM. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid dysgenesis. *N Engl J Med* 1989; 32: 13-16.
36. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol. Thyroid Diseases in Pregnancy* 1997; 40(1): 16-31.
37. Glinioer D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. *Thyroid* 2004; 14: 234-245.
38. Girling JC, Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16(1): 539-547.
39. Pop VJ, E deVries AL, van Baar JJ, Waelkens HA, deRooy MH, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy A marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol* 1995; 80: 3561–3566.
40. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser MB. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334: 821–827.
41. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy – why, when, and how much? *NEJM* 2004; 351: 292- 294.
42. Lao TT, Thyroid disorder in pregnancy. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 2005; 17: 123-127.
43. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999; 9: 643- 646.
44. Weetman AP. Prediction of post-partum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 7- 8.
45. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Prac Res Clin Endocrin Metabol* 2004; 18: 267-288.

46. Güllü S. Tirotoksikozlar. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2003; 2193-2210.
47. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337-419.
48. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 1-7.
49. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: 45-54.
50. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
51. Glinoe D, The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *J Endocrinol Metab* 1998; 9(10): 403-411.
52. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-353.
53. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2006; 35(1): 117-136.
54. Gaion VA, Martinez E, Hernandez A, et al. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Invest* 1999; 103: 979- 987.
55. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrin Rev* 1997; 18: 404-433.
56. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Kenneth J, Leveno F, Cunningham G. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Am Coll Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 239-244.
57. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999; 341: 601.
58. Gharip H, Cobin RH, Dikey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: Position statement from The American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999; 5: 367-372.
59. Pop VJ, Kujipens JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-155.
60. Haddow J, Palomaki G, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.

61. Dussault JH, Fisher DA Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 15-20.
62. Çelik H, Parmaksız C. Gebelik ve Hipertansiyon. Editörler: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik C, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2006; 451-468.
63. Gelişen O, Sivaslıoğlu A. Preterm Eylem. Editörler: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik C, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2006; 727-737.
64. Younis JS, Samueloff A. Gestational vascular complications, *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 135-151.
65. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92(1): 203-207.
66. Goldman JC, Malone FD, Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, D'Alton M. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 3-8.
67. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley S, Said S, Geary M, Malone FD. Subclinical hypothyroidism in a low-risk primigravid population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6): 94.
68. Breathnach FM, Brown P, Mocanu E, Allen C, Mayne P, Malone FD. Subclinical hypothyroidism: Does periconceptional thyroxine replacement influence gestational outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6): 153.
69. Koistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop JV. Neonatal effect of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117(1): 161-167.
70. Brent GA. Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):39- 41.
71. Giampaolo P, Ettore U, Corrado B, Cesare C, Pearce EN, Braverman Lewis ED, Roti EE. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opinion Internal Med* 2007; 6(4): 344- 355.
72. Nguyen LTH, Luong KVV. Levothyroxine-induced hyperthyroidism. *Allergy* 2004; 59(2): 233- 234.
73. Rose SR, Brown SR, Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2290- 2303.
74. Büyükgebiz A. Konjenital Hipotiroidi, Endokrinoloji El kitabı. Editörler: Kapalak TC, Yılmaz C, Tüzün M. 3. baskı. İzmir, İzmir Güven Kitabevi 2004; 279-283.
75. Vliet GV, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Sem Neonatol* 2004; 9: 75-85.