

İlk Trimester Gebeliklerde Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Subclinical Thyroid Dysfunction In The First Trimester And Effects On Obstetric Outcomes

Sedef KABACA¹, Halenur BOZDAĞ², Fatma Bilge Selvi ÖĞÜTCÜOĞLU³, Fulya GÖKDAĞLI⁴, Hacer KAVAK⁵, Necati Cihan TANYOLAÇ²¹ Nevşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Nevşehir, Türkiye² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye³ Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmit, Türkiye⁴ Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye⁵ İstanbul Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Gebeliğin birinci trimesterinde saptanan subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları ve Hashimoto tiroiditinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisinin araştırılması.**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'ne başvuran 288 gebe dahil edildi. Olgular tiroid fonksiyon testlerine göre, subklinik hipotiroid, subklinik hipertiroid ve ötiroid gruplarına ayrıldı. Tiroid otoantikör testi pozitif olan olgular Hashimoto tiroiditi olarak değerlendirildi ve tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi alt grupları oluşturuldu. Birinci trimester gebelik kaybı, preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı mevcut gebelikte kötü obstetrik sonuçlar olarak belirlendi. Yukarıda belirlenen gruplar ile bu obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldı.**Bulgular:** Olguların %75,3'ü ötiroidik, %19,4'ü subklinik hipotiroidik ve %5,2'si subklinik hipertiroidik idi. Subklinik hipotiroidi olgularının %32,1'inde (18/56); ötiroidi olguların %24,9'unda (54/217) kötü obstetrik sonuç gelişti ($p > 0,05$). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı subklinik hipotiroidi ve ötiroidi grubunda %43,8 (20/56) ve %29,5 (61/217) oranında bulundu ($p > 0,05$). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı Hashimoto tiroiditli subklinik hipotiroidi grubunda %63,6 ve Hashimoto tiroiditli ötiroidi grubunda %43,2 oranında bulundu ($p = 0,009$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla ikili karşılaştırmalar yapıldı. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı subklinik hipotiroidik Hashimoto tiroiditli olgularda ötiroid gebelerden yüksek bulundu ($p = 0,041$).**Sonuç:** Gebeliğin birinci trimesterindeki subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları kötü obstetrik sonuçları ile ilişki bulunmadı. Hashimoto tiroidit varlığında subklinik hipotiroidi yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacında artışla ilişkilidir.**Anahtar Kelimeler:** Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, hashimoto tiroiditi, olumsuz gebelik sonuçları**ABSTRACT****Aim:** To investigate the relationship between subclinical thyroid disfunctions and Hashimoto thyroiditis and adverse pregnancy outcomes in early pregnancy.**Material and Methods:** In this study 288 pregnant women who were examined at Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department were included. All cases were classified as subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism and euthyroidism according to their thyroid function tests. Cases with positive thyroid auto antibody tests were considered as Hashimoto thyroiditis and classified to subclinical hypothyroidism and euthyroidism subgroups. Adverse pregnancy outcomes were defined as first trimester pregnancy loss, preterm delivery, preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes, premature rupture of membranes, small for gestational age and neonatal intensive care needs.**Results:** In this study euthyroidism, subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism were 75.3%, 19.4%, 5.2%, respectively. Adverse pregnancy outcomes were occurred in 32.1% of subclinical hypothyroid (18/56) and 24.9% of euthyroid (54/217) patients. Neonatal intensive care need was found 43.8% (20/56) and 29.5% (61/217) at subclinical hypothyroidism and euthyroid groups, respectively ($p > 0,05$). Neonatal intensive care need was found 63.6% and 43.2% at subclinical hypothyroidism and euthyroidism subgroups of Hashimoto's thyroiditis, respectively ($p = 0,009$). Comparisons were performed to determine the group make all the difference. Neonatal intensive care need in subclinical hypothyroidism subgroup of Hashimoto's thyroiditis was higher than euthyroid group ($p = 0.041$).**Conclusion:** Subclinical thyroid dysfunction in the first trimester of pregnancy was not associated with adverse pregnancy outcomes. Subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis was associated with increased neonatal intensive care unit need.**Keywords:** Subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, hashimoto thyroiditis, adverse pregnancy outcomes.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Sedef Kabaca

Nevşehir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Üner Mah. Karayazı Mevkii, Nevşehir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Nevşehir

Tel/Phone: 05067287146

E-mail: sedefkabaca@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19/08/2015

Kabul Tarihi: 03/09/2016

Giriş

Gebelik dinamik bir süreçtir ve metabolizmanın ince ayarlarını düzenleyen tiroid hormonları bu süreçte önemli değişikliklere uğrar. Gebelikte artan östrojen, 18-20 gebelik haftalarında en yüksek düzeyde olmak üzere karaciğerden tiroid bağlayan globulin(TBG) sentezinde artışa neden olur. Östrojenin TBG'nin siyalilasyonuna neden olması taşıyıcı proteinin plazma yarılanma süresini uzatarak bu artışa katkı sağlar. Plazmada yükselen TBG düzeyi ve gebelikte artan tip3 deiyodinaz aktivitesi ile meydana gelen T3 ve T4 degradasyonu serbest tiroid hormonlarında azalma ile sonuçlanır. Hipofiz bezinin bu göreceli hipoti-roksinemi durumuna yanıt olarak salgıladığı tiroid stimulan hormon (TSH) ve plasental kaynaklı hCG hormonu tiroid bezi fonksiyonlarını uyarır. Tiroid bezi normal döneme göre % 30-50 daha fazla hormon üretmeye başlar. Gebelikte meydana gelen bu değişiklikler sonucu serum TSH düzeyinde azalma ve total T3 /T4 seviyelerinde yükselme meydana gelir (1).

Gebelikte ilk trimesterden itibaren meydana gelen tiroid fonksiyonlarındaki bu değişiklikler nedeni ile TSH'un normal sınırları gebe popülasyonunda trimesterlere göre yeniden düzenlenmiştir. Klinik ve subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları da bu sınır değerler dikkate alınarak tanımlanmaktadır. Gebelikte sık görülen tiroid fonksiyon bozuklukları, aşikar veya subklinik olarak gruplandırılan hipotirodi ve hipertirodi, izole hipotiroksinemi (2).

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar prezentasyonu serum anti-troid peroksidaz (TPO)/anti-troglobulin (TG) antikor pozitifliği, klinik bulguları büyümiş tiroid bezine eşlik eden ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur. Hashimoto tiroiditinin doğurganlık çağındaki kadınlarda prevalansı %5.4 ile %20 arasında bildirilmektedir (3).

Subklinik hipotirodi, T3, T4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4mIU/L) ve belirgin hipotirodi bulgularının olmadığı durum olarak tanımlanmaktadır. Gebe kadınlardaki sıklığı yaklaşık %2.5 -15 olarak bildirilen subklinik hipotirodinin en önemli nedeni Hashimoto tiroiditi (2).

Tiroid hormonları genomik ve nongenomik etkileri ile endometriyumun gebeliğe hazırlanmasında, implantasyon ve plasental invazyon döneminde önemli rol oynar(4). Gebelik sürecinde tedavisiz ya da yeterince tedavi olmayan aşikar tiroid fonksiyon bozuklukları spontan düşük, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet gibi çeşitli gebelik komplikasyonlarına neden olmakta (5-7), fetus üzerine kretenezim, fetal ölüm ve yenidoğanın yoğun bakım (YDYB) ihtiyacında artış gibi olumsuz sonuçları bildirilmektedir (5, 8). Subklinik tiroid disfonksiyonları ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki, aşikar tiroid fonksiyon bozukluklarında belirtildiği kadar kesin değildir ve çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir(9, 10). Bu nedenle de araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Bu çalışma ile 2011 yılında endokrin dernekleri tarafından yeniden tanımlanan subklinik tiroid fonksiyon bozuklarının ve hashimoto tiroiditin gebelik sürecindeki olumsuz sonuçlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışma, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'nde prospektif, vaka- kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışma için kurumun etik kurulundan onay alındı.

Çalışma Popülasyonu: Çalışmaya gebe polikliniklerine antenatal takip için başvuran gebelik haftası ≤ 12 olan 372 gebe dahiledildi. Gebelik takiplerini tamamladığımız 292 olgu çalışma popülasyonunu oluşturdu. Gebelik haftası tesbiti için son adet tarihi ve ultrasonografi ile baş popo uzunluğu (CRL) ölçümü

kullanıldı. Uyumsuzluk durumunda CRL ölçümüne göre belirlenen hafta doğru kabul edildi. Gebelerin yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayıları, önceki gebeliklerinde kötü obstetrik öykü, tiroid disfonksiyonu nedeniyle tedavi alıp almadığı, ek hastalık öyküsü iletişim bilgileri anket formlarına kaydedildi.

Aşikar hiper veya hipotroid olan, tiroksin replasmanı veya antitiroid tedavi aldığı bilinen gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Subklinik hipotroidi, aşikar hipo veya hipertroidi tespit edilen olgular tedavi amacı ile hastanemizin endokrinoloji bölümüne yönlendirildi.

Tiroid fonksiyon analizi: Çalışmaya kabul edilen tüm gebeler tiroid fonksiyon testleri [TSH, total T4(tT4), serbest T4(fT4), serbest T3(fT3)]ve tiroid oto antikorları [Anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), anti-tiroglobulin antikor (anti-TG)] açısından tetkik edildi. Tetkiklerin tümü Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. TSH, fT3, fT4, Anti-TPO antikor serum konsantrasyonu Beckman Coulter DX1 800 Immün Kemiluminesans yöntemi orijinal kitleri ile analiz edildi. Tiroid testlerinin referans aralığı biyokimya laboratuvarı tarafından, fT4 için 0,61-1,12 ng/dL, fT3 için 2,5-3,9 pg/ml, anti-TPO için 0-9IU/mL aralığı normal, anti TG antikor için ise üst sınır 0,9 U/mL olarak bildirildi.

Çalışma gruplarının tanımlanması: Tiroid disfonksiyonları Endokrinoloji ve Metabolizma derneklerinin (TürkEndokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin) gebeliğin ilk trimesterinde serum TSH düzeyi için belirlendiği 0,1-2,5 mIU/L aralığı referans alınarak tanımlandı. Serum f T4 ve TSH seviyesi normal referans değerleri aralığında bulunan gebeler kontrol ötiroidi; fT4 normal, TSH yüksek olanlar subklinik hipotirodi; fT4 sınırın üstünde, TSH düzeyi normalin altında bulunan olgular subklinik hipertirodi olarak gruplandırıldı. Hashimoto tiroiditi, tiroid otoantikorlarından en az birinin pozitif bulunması veya tirotoksikoz olmaksızın tiroid bezinde diffüz büyüme olarak tanımlandı. Hashimoto tiroiditi olguları, tiroid fonksiyonlarına göre ötiroid ve subklinik hipotiroid olarak 2 alt gruba ayrıldı. Bu iki alt grubun sonuçları kendi aralarında ve tiroid oto antikor negatif kontrol ötiroid grup ile karşılaştırılarak kıyaslandı.

Obstetrik sonuçların tanımlanması: Çalışmaya alınan gebelerin antenatal takipleri hastanemizde yapıldı. Birinci trimester fetal kayıplar abortus olarak kaydedildi. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi tanısı AGOC 2013(Report of the American College of Obstetricians and Gynaecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013) guideline kriterlerine göre tanımlandı(11). Rutin takibin bir parçası olarak tüm olgulara 50 gr iki aşamalı gestasyonel diyabet tarama testi yapıldı. Açlık kan glukoz düzeyi ≥ 95 mg/dL, 100 gr OGTT sonrası 1. Saat glukoz ≥ 180 mg/dL ve/veya 2. Saat ≥ 155mg/dL bulunanlar gestasyonel diyabet olarak kabul edildi. Erkendoğum, doğumda gebelik haftasının 24-37. haftaları arasında olması; erken membran rüptürü, amniyotik kesenin doğumdan önce kendiliğinden açılması olarak tanımlandı. Yukarıda tanımlanan sonuçlardan birinin varlığı kötü obstetrik sonuç olarak kayıt altına alındı. Doğum kilosu doğum haftasına göre 10. persentilin altında olan bebekler gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler olarak tanımlandı. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve SGA kötü neonatal sonuç olarak kabuledildi. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen bebeklerin doğumda gebelik haftaları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul için antenatal risk faktörleri değerlendirildi. Doğumda gebelik haftası Centers for Disease Control and Prevention ve ACOG tarafından belirlenen tanımlamalar dikkate alınarak gruplandırıldı. Preterm doğum 37 hafta öncesi olan tüm doğumları tanımlar, bu genel sınıflandırma altında 32-0/7 hafta altındaki doğumlar çok erken doğum, 32-0/7 haftadan 33-6/7 haftaya kadar olan doğumlar orta derecede erken doğum, 34-0/7 ile 36-6/7 haftaya kadar olan doğumlar geç preterm doğum olarak tanımlandı. Erken term 37-0/7 ile 38-6/7 hafta arası, full term 39-0/7 ile 40-6/7 hafta arasında doğum

olması, postterm 42-0/7 haftayı aşması olarak tanımlandı (12, 13) .

Olguların mevcut gebelikteki anne ve yenidoğana ait obstetrik sonuçları ile subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler: İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher's Exact test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya kabul edilen 372 gebenin 292'si antenatal takiblerine hastanemizde devam etti. İkiyüz doksan iki olgunun 3'ünde aşikar hipotiroidi 1'inde klinik hipertiroidi tespit edildi. Subklinik hipotiroidi (SKH), subklinik hipertiroidi ve ötiroidi tanısı alan 288 olgunun sonuçları değerlendirmeye alındı.

Grupların tiroid fonksiyon test sonuçları: Serbest T4 (fT4) ve TSH seviyelerine göre 217 olgu (%75,3) ötiroid, 56 olgu (%19,4) subklinik hipotiroid ve 15 olgu (%5,2) subklinik hipertiroidi bulundu. Ötiroid gruba kıyasla, SKH olgularında ortalama TSH düzeyleri ($3,57 \pm 1,40$ mIU/L) yüksek ($p: 0,001$), serbest T4 düzeyi ($0,82 \pm 0,26$ 23 ng/dL) düşük bulundu ($p: 0,005$). Ötiroid gruba kıyasla, subklinik hipertiroidili olgularda ortalama TSH düzeyi ($0,73 \pm 2,65$ mIU/L) düşük ($p: 0,001$), fT4 düzeyi ($1,01 \pm 0,23$ ng/dL) yüksek bulundu ($p: 0,047$). Serbest T3 düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Çalışmaya dahiledilen 372 gebeden 55'inde tiroid oto antikorlarından en az biri pozitif bulundu ve hashimoto tiroiditi tanısı aldı. Hashimoto tiroiditi sıklığı %14,7 olarak bulundu. Tiroid otoantikorları pozitif olup Hashimoto tiroiditi tanısı alan 55 olgunun 39 (%70,9)'ü ötiroid, 16 (%29,09)'sı subklinik hipotiroid bulundu. Hashimoto tiroiditli SKH olgularında ortalama TSH düzeyi ($3,88 \pm 1,68$ mIU/L), Hashimoto tiroiditli ötiroid gruba ($1,18 \pm 0,67$ mIU/L) kıyasla yüksek ($p: 0,001$) bulundu. Hashimoto tiroiditli SKH grubunda ortalama fT4 düzeyi ($0,83 \pm 0,42$ ng/dL), kontrol ötiroid ($0,93 \pm 0,32$ ng/dL) ve Hashimoto tiroiditli ötiroid ($0,89 \pm 0,22$ ng/dL) gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p: 0,015$; $p: 0,048$).

Olguların genel özellikleri ve gebelik sonuçları: Birinci trimester fetal kayıp gelişen 16 (%5,6) olgunun gebeliği revizyone küretaj ile sonlandırıldı. Tüm olguların doğum şekli incelendiğinde; 288 olgudan 128'i (%44,4) sectio ile 144'ü (%50) vajinal doğum yaptı. Eski sectio nedeni ile sezaryen yapılan olgu sayısı 65 (%51) olarak bulundu. Primer sezaryen oranı %49 (n:63) olup endikasyonlar aşağıda sıralandığı gibi bulundu; akut fetal distres (n: 44), ilerlemeyen travay (n:10), baş pelvik uyumsuzluk (n:5), annede epilepsi (n:2), makad prezantasyonu (n:1), ağır preeklampsi (n:1).

Tiroid fonksiyonlarına göre oluşturulan grupların genel özellikleri, anne ve yenidoğana ait obstetrik sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur. Subklinik hipertiroidi grubunun yaş ortalaması, ötiroid gruptan yüksek bulundu ($p=0,05$). Bu çalışmada subklinik hipotiroidik olgularda gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, preterm doğum, erken membran rüptürü, fetal kayıp gibi komplikasyonlar %32,1 oranında izlenirken ötiroidik olgularda

bu oran %24,9 bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Subklinik hipotiroidi grubunun %43,8'inde (n=20), ötiroidi grubunun %29,5'inde (n=61) ve subklinik hipertiroidi olgularının %46,2'sinde (n=6) yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Subklinik hipotiroidi olgularının yoğun bakım ihtiyacı, ötiroidi olgularına kıyasla yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1: Subklinik Tiroid Disfonksiyon Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Sonuçları

	Subklinik hipotiroidi (n=56)	Ötiroidi (n=217)	Subklinik Hipertiroidi (n=15)
Yaş (yıl)	29,11±5,77	28,05±5,71	31,07±6,04 (p:0,045)
Doğum Kilosu (gr)	3263,57±603,31	3294,46±536,34	3110,77±699,12
Gravida	2,30±1,08	2,10±1,02	2,40±1,30
Parite	1,89±1,12	1,77±0,86	1,93±0,88
Önceki Gebelikte Kötü Obstetrik Öykü	5 (%8,9)	20 (%9,2)	1 (%6,7)
Mevcut gebelikte Kötü Obstetrik Sonuç	18 (%32,1)	54 (%24,9)	4 (%26,7)
Düşük Doğum Ağırlığı	8 (%16,3)	24 (%11,6)	2 (%15,4)
Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı	21 (%43,8)	61 (%29,5)	6 (%46,2)

veriler ortalama±SD veya n (%)olarak sunulmuştur

Tiroid otoantikorları pozitif olguların genel özellikleri, anne ve yenidoğana ait obstetrik sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur. Mevcut gebelikte kötü obstetrik sonuçların tiroid otoantikor pozitifliği ile ilişkisi saptanmadı. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kontrol ötiroid grupta %26,5 ,Hashimoto tiroiditli subklinik hipotiroidi grubunda %63,6 ve Hashimoto tiroiditli ötiroidi grubunda %43,2 oranında bulundu ($p=0,009$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla ikili karşılaştırmalar yapıldı. Sadece Hashimoto tiroiditli SKH grubu ile Hashimoto olmayan kontrol ötiroidi grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,041$). Hashimoto tiroiditli ötiroidi grubunun yoğun bakım ihtiyacı, ötiroidi grubundan yüksek bulundu. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 2: Hashimoto Tiroiditli Alt Gruplar ve Ötiroid grubun Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Sonuçları

	Hashimoto Tiroiditli Subklinik Hipotiroidi Grubu (n=14)	Ötiroidi Grubu (n=178)	Hashimoto Tiroiditli Ötiroidi Grubu (n=39)
Yaş (yıl)	31,21±4,10	28,16±5,84	27,54±5,17
Gravida	2,50±1,16	2,11±1,03	2,03±0,93
Parite	1,79±1,25	1,78±0,86	1,74±0,88
Önceki Gebelikte Kötü Obstetrik Öykü	0 (%0)	18 (%10,1)	2 (%5,1)
Mevcut gebelikte Kötü Obstetrik Öykü	4 (%28,6)	41 (%23,0)	13 (%33,3)
Doğum Kilosu (gr)	3317,27±592,77	3285,88±547,08	3333,86±488,98
Düşük Doğum Ağırlığı	2 (%18,2)	20 (%11,8)	4 (%10,8)
Yoğun Bakım İhtiyacı	7 (%63,6)	45 (%26,5)	16 (%43,2) (p:0,009)

veriler ortalama±SD veya n (%)olarak sunulmuştur

Çalışmada 180 olguda yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ihtiyacı oluşmadı.

YDYB ihtiyacı gelişen 88 olgunun 4'ü çok erken doğum nedeni ile üçüncü düzey yoğun bakım biriminde takip edildi. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişen olguların doğum haftaları ve YDYB ünitesine kabul için risk faktörleri değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları ve olgu sayıları aşağıda sıralandığı gibi bulundu; orta erken doğum (n:2), geç preterm doğum (n: 15), erken term doğum(n:11), full term doğum (n:37), uzamış erken membran rüptürü (n:6), düşük doğum ağırlığı (n:14), gestasyonel diyabet (n:3), fetal makrozomi (n:7). Yoğun bakım ihtiyacı bulunan bebeklerin doğum ağırlıkları ve doğum haftaları analiz edildi. Ortalama gebelik haftası, yoğun bakım ihtiyacı gelişen grupta $37,4 \pm 2,7$ hafta, YDYB ihtiyacı olmayan grupta $38,8 \pm 1,2$ hafta ($p=0,001$); Ortalama doğum ağırlığı yoğun bakım ihtiyacı gelişen grupta $3085,7 \pm 738,4$ kg YDYB ihtiyacı olmayan olgularda $3379,8 \pm 407,06$ kg bulundu ($p=0,001$).

Onaltı olguda birinci trimester fetal kayıp görüldü. Bu olguların 11'inde Hashimoto tiroititi yoktu; 11 olgunun 6'sı ötroid, 4'ü subklinik hipotroid, 1'i subklinik hipertroid bulundu. Beş olguda Hashimoto tiroititi vardı; 5 olgunun 3'ü subklinik hipotroid, 2'si ötroid bulundu. Hashimoto tiroititi subklinik hipotiroidi grubu en yüksek (%60) abortus oranına sahip olmakla birlikte olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel analizleri yapılamadı.

Tartışma

Bu çalışmada gebeliğin ilk üç ayında subklinik tiroid disfonksiyonu veya pozitif tiroid otoantikoru saptanan gebe kadınların gebelik sonuçları araştırıldı. Subklinik hipotiroidin en önemli nedeni gelişmiş ülkelerde otoimmün tirodit, gelişmekte olan ülkelerde ise iyod eksikliğidir. Subklinik hipotiroidik gebe kadınların yaklaşık %50'sinde, klinik hipotiroidik gebelerin %80'inde tiroid otoantikoru pozitif olarak tanımlanmaktadır (10).

Klinik hipertiroidi ve hipotiroidi, bebeklerdeki gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı için risk faktörü olarak bildirilmektedir. Çalışmada gruplara göre bebeklerinin doğum ağırlıkları ve SGA varlığı değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar subklinik hipertiroidi, SKH ve tiroid otoimmunitésinin bebeklerin doğum ağırlığı ve SGA oranları ile ilişkisi olmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda ötroid, SKH ve subklinik hipertiroid gebelerin doğum kiloları ve SGA bebek oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmektedirler (14, 15). Bizim çalışma sonuçlarımızı destekler bulgulara sahip bu çalışmalardaki olgu sayısının yetersizliğini, çalışmamızda da olduğu gibi en önemli kısıtlayıcı faktör olarak vurgulamaktadır.

Aşkar klinik tiroid fonksiyon bozuklukları olumsuz gebelik sonuçları ile yakından ilişkilidir ve rehberlerde bir çok kötü obstetrik sonuç için risk faktörü olarak vurgulanmaktadır (16, 17). Ancak benzer bir ilişki aynı kesinlikte subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları için bildirilmemektedir (9, 18). Casey ve arkadaşları subklinik hipertiroidi ile kötü obstetrik sonuçlar arasında ilişki olmadığını, subklinik hipotiroid gebelerde ise sadece preterm doğum insidansında artış bulunduğunu bildirmektedirler (19). Wilson ve arkadaşları ise subklinik hipertiroid gebelerde preeklampsi riskinin arttığını vurgulamaktadır (20). Çalışma sonuçlarımız SKH ve subklinik hipertiroid gebe kadınlarda, ötroid olanlara kıyasla olumsuz gebelik sonuçlarında artış olmadığını desteklemektedir. Bu konu da yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidi tanısı için farklı TSH eşik değerinin kullanıldığı görülmektedir (21). Çalışmalar arasındaki bu metodoloji farkı aynı konuda tam ters sonuçların bildirilmesinin nedeni olabilir görüşüdeyiz.

Aynı zamanda SKH tanısı için belirlenen TSH düzeyi, grubun normal popülasyonla arasındaki farkı etkileyerek sonuçlar üzerinde etkili olmaktadır. Li C ve arkadaşları TSH sınır değeri 2.5 mU/L alındığında birinci trimester gebe kadınların % 30'unun SKH tanısı aldığını bildirilmektedir (2). Danimarka'da

yapılan bir çalışmada gebe olmayan genç kadınların %10-15'inin TSH seviyesinin 2.5 mU/L üzeri olduğu ve bu grubun tiroid hastalığı olmayan sağlıklı kadınlar olduğu vurgulanmaktadır (22). Çalışmamızda gebeliğin ilk trimesterinde SKH tanısı için, rehberlerde önerilen 2.5 mU/L seviyesi TSH eşik değeri olarak kullanıldı. Bu değer kriter olarak alınması çalışma grubuna dahil edilen tiroid hastalığı olmayan sağlıklı gebe sayısını artırmaktadır. Grupları oluşturan olguların klinik özelliklerinin birbirine yaklaşması ile sonuçlanan bu durum, gebelik sonuçları açısından fark ortaya çıkmamasının nedeni olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda %14,7 olarak bulunan Hashimoto tiroiditi sıklığı dikkat çekicidir. Hashimoto tiroiditi sıklığı genel popülasyonda %1-2, gebe olmayan kadınlarda %3 olarak bildirilmektedir. Gebelerde bildirilen sıklık %5-15 arasındadır ve bu çalışmada elde edilen sonuç ile uyumlu olduğu görülmektedir (23, 24).

Anti tiroglobülin veya anti peroksidaz antikoru pozitif kadınların gebeliğin devamı için uygun inflamatuvar cevabı vermekten yoksun oldukları ve gebelik komplikasyonları açısından risk grubunda değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmektedir (8, 25, 26). Bu konuda yapılmış çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar bildirmektedir. Tiroid otoantikoru pozitifliği ve erken doğum arasında güçlü bir ilişki bildirilmesinin yanı sıra, erken doğum insidansında artışa neden olmadığını bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (18, 19). Bir başka çalışmada Tiroid otoimmunitésinin gestasyonel diyabet olasılığını 4 kat, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan riskini 3 kat artırdığı vurgulanmaktadır (9).

Özdemir H ve arkadaşları yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını otoimmün hipotiroidizmi olan anne bebeklerinde %46,7, otoimmünite saptanmamış hipotiroidisi olan olgularda ise %31,8 oranında bildirmekte, bu oranların sağlıklı gebelere kıyasla yüksek olduğunu vurgulamaktadırlar (27). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi SKH olgularda, ötroid olgulara göre yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının arttığı bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi ötroid gebelerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı Hashimoto tiroiditi olmayan ötroid olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin olarak fazla bulunmuştur. YDYB ihtiyacı olan olguların doğum haftalarının küçük, doğum ağırlıklarının YDYB ihtiyacı olmayan olgulara kıyasla düşük bulunması, preterm veya geç preterm döneme ait sorunların yoğun bakım ihtiyacını artıran faktörler olduğunu düşündürmektedir. Bu sonucun nedenleri, daha kapsamlı olarak planlanacak başkaca bir çalışmanın konusu olabilir görüşüdeyiz.

Yakın zamanda yapılmış geniş prospektif çalışmalarda tiroid otoimmunitésinin, SKH'nin eşlik etmesine bakılmaksızın erken gebelik kaybında artışa neden olduğu vurgulanmaktadır (28, 29). Çalışmamızda erken gebelik kaybı ile subklinik tiroid disfonksiyonları ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiye ait sonuçların istatistiksel analizi olgu sayısının azlığı nedeni ile yapılamadı. Ancak en yüksek abortus oranı tiroid otoantikoru pozitif SKH olgularında bulundu.

Sonuç

Gebelikte subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları normal ve patolojik olma durumu arasındaki bölgede kalan, fetus ve gebelik üzerindeki olumsuz etki sınırları henüz tam olarak tanımlanmamış bir spektrumdur. Çalışma sonuçlarımız gebeliğin ilk üç ayındaki subklinik hipertiroidi veya subklinik hipotiroidin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Otoimmün tiroiditi varlığında subklinik hipotiroidi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacında artışla ilişkili bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull. 2011;97:137-48.

2. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:73-9.
3. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:394-405.
4. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ullisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014;20:884-904.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinooer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
6. Mannisto T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2725-33.
7. Mannisto T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol.* 2013;178:731-40.
8. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:772-9.
9. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4464-72.
10. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127-30.
11. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
12. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF, Centers for Disease C, Prevention NCFHS. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2004;53:1-29.
13. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1139-40.
14. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:609-17.
15. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Snijders RJ, Felton CV, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77:701-6.
16. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
17. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76-94.
18. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112:85-92.
19. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:337-41.
20. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;119:315-20.
21. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014;349:4929.
22. Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:21-8.
23. Çakır N. Gebelik ve tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2004;2:65-72.
24. Moreno-Reyes R, Glinooer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3694-701.
25. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:2616.
26. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4382-90.
27. Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:987843.
28. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid.* 2014;24:1642-9.
29. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:387-91.