

İlk trimester tiroid stimulan hormon değerlerine göre maternal, fetal ve perinatal sonuçlar: Retrospektif bir kohort çalışması

Maternal, fetal and perinatal outcome according to first trimester TSH values: a retrospective cohort study

 Kamran ALİYEV¹,  Fatih AKKUŞ²,  Şükran DOĞRU²,  Huriye EZVECİ²,  Kazım GEZGİN¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Perinatoloji, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı ilk trimesterde tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin subklinik grupta maternal, fetal ve perinatal sonuçlara etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmada Kasım 2020 - Kasım 2021 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğumu gerçekleşen 18-45 yaş arası 745 tekil gebe değerlendirildi. TSH değerine aynı klinikte ve gebeliğin ilk trimesterinde bakıldı. Çoğul gebelikler, çalışmaya dahil edilmedi. 175 hasta çeşitli ek hastalıklar sebebi ile çalışma dışı tutuldu. Hastalar TSH değerine göre subklinik hipertiroidi, ötiroid ve subklinik hipotiroidi olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışma grupları arasında maternal, fetal ve perinatal sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Subklinik hipotiroidi grubunda maternal anemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) ihtiyacı, preterm erken membran rüptürü (PPROM), gestasyonel hipertansiyon, fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) oranları anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p<0,05$). Subklinik hipertiroidili gebelerde ise maternal anemi oranları ötiroid gebelere göre anlamlı derecede fazlaydı ($p<0,05$).

Sonuç: İlk trimesterde bakılan TSH değerinin maternal sonuçlar üzerine etkileri olduğu görülmektedir. TSH düzeylerinin fetal etkileri de olabileceği düşünülmektedir. Ancak uzun dönem fetal etkileri açısından iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Perinatal sonuç, Obstetrik sonuç, TSH değeri, İlk trimester

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate the effect of thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the first trimester on maternal, fetal and perinatal outcomes in a subclinical group.

Materials and Methods: In this retrospective study, 745 singleton pregnancies aged 18-45 years who were delivered in the Obstetrics and Gynecology clinic of NEU Meram Medical Faculty Hospital between November 2020 and November 2021 were evaluated. TSH was measured in the same clinic and in the first trimester of pregnancy. Multiple pregnancies were not included in the study. 175 patients were excluded due to various comorbidities. Patients were divided into three groups as subclinical hyperthyroidism, euthyroidism and subclinical hypothyroidism according to TSH values. Maternal, fetal and perinatal outcomes were compared between the study groups.

Results: Maternal anemia, neonatal intensive care unit (NICU) requirement, preterm premature rupture of membranes (PPROM), gestational hypertension, fetal growth restriction (FGR) rates were significantly higher in the subclinical hypothyroidism group ($p<0.05$). Maternal anemia rates were significantly higher in pregnant women with subclinical hyperthyroidism compared to euthyroid women ($p<0.05$).

Conclusion: First trimester TSH levels seem to have effects on maternal outcomes. It is thought that TSH levels may also have fetal effects. However, well-designed studies are needed in terms of long-term fetal effects.

Keywords: Perinatal outcome, Obstetric outcome, TSH value, First trimester

Cite as: Aliyev K, Akkuş F, Doğru Ş, Ezveci H, Gezgin K. İlk trimester tiroid stimulan hormon değerlerine göre maternal, fetal ve perinatal sonuçlar: Retrospektif bir kohort çalışması. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(1):12-18.

Geliş/Received: 15.06.2024 • **Kabul/Accepted:** 30.09.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Kamran ALİYEV, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

E-mail: opdrkalyev@gmail.com

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Gebelik süresince ortaya çıkan immünolojik, metabolik ve hormonal değişikliklerin tiroid bezi üzerinde de önemli etkileri olur. Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda ikinci sıklıkla izlenen endokrinolojik bozukluktur (1). Bu hastalıkların erken tanımlanıp tedavi edilmesi fetal ve maternal sağlık için oldukça önemlidir. Tiroid hormonu gebelik oluşumu, embriyogenez, maturasyon ve normal plasenta gelişimi için gerekli olup 12-14. haftadan itibaren fetüs tarafından salgılanmaya başlar (2, 3).

Gebelerde dört ile sekizinci gebelik haftasından itibaren tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) düzeyleri dolaşımda iki kat artar. Tiroid dokusu yeterli serbest tiroid hormonunu dolaşıma vermek için ve human koryonik gonadotropinin (hCG'in) TSH (tiroid stimulan hormon) reseptörlerinde, TSH benzeri etki göstermesiyle tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) üretimini artırır. Bununla da T4 ve T3 konsantrasyonları gebeliğin ilk yarısında artarak 20. haftada plato çizer ve sonuçta ilk trimesterde TSH seviyeleri düşer. Gebe kadınlar, gebe olmayanlara göre daha düşük serum TSH düzeylerine sahiptirler (4, 5). Gebelik boyunca hamilelerde fizyolojik değişimler nedeniyle American Thyroid Association (ATA) bir kılavuz yayınlarak gebelik için referans değerler belirlemiştir (5). TSH değeri gebeliğin ilk trimesterinde en yüksek 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterinde ise 3,0 mIU/L düzeylerinde olmalıdır. Normal alt sınır ise ilk trimester için 0,1 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde ise uygun olarak 0,2 mIU/L ve 0,3 mIU/L olarak belirlenmiştir. Gebe kadınlarda rutin tiroid fonksiyon testlerinin taranması ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) gebelik tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH bakılmasını önermektedir (6).

Gebelerin 3-4/1000'ü semptomatik (hipotiroidi), 2-3/1000'ü ise subklinik hipotiroidi ile komplike olmaktadır (7) En sık neden ise endemik iyot eksikliği ya da otoantikör pozitif olan Hashimoto tiroiditidir. Hipertiroidizm, 1-4/1000 gebelikte rastlanır (7). Bunun gebelerde en sık nedeni ise Graves hastalığıdır (5).

Hipotiroidizm maternal ve fetal çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Hipotiroidizm; abortus, gestasyonel hipertansiyon, anemi, plasenta dekolmanı ve postpartum hemoraji risklerini artırmaktadır (8). Çocuk planlayan kadınlarda TSH'nin 2,5 mIU/L'nin altında hatta mümkünse 1,2 mIU/L 'den az olması istenmektedir (9). Olumsuz olaylar için açık kanıtlar olduğu klinik (belirgin) hipotiroidi ile karşılaştırıldığında, subklinik hipotiroidinin gebelik üzerindeki tam etkisi belirsizdir (4, 10). Bu çalışmada ilk trimester TSH değerlerinin perinatal ve obstetrik sonuçlara etkisini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif planlanmış olan çalışmaya Kasım 2020 - Kasım 2021 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan gebeler alındı. Gebeliğin ilk trimesterinde TSH değerine aynı klinikte bakılmış, 18-45 yaş arası 745 tekil gebe değerlendirildi. Çoğul gebelikler, sonuçları yanıltıcı olabileceğinden çalışmaya dahil edilmedi. 175 hasta çeşitli ek hastalıklar sebebi ile çalışma dışı tutuldu. Bunlara ek olarak viabilite sınırına (24 hafta ve/veya 500 gr) ulaşmamış gebelikler (n=9) de kapsam dışı tutuldu. Çalışma dışında tutulan gebeleri sınıflayacak olursak tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar (sT4 değerleri referans 0.93-1.7 ng/dL dışı olanlar, otoantikörleri pozitif olanlar, TSH >10 mIU/L olanlar), kalp hastalıkları (hipertansiyon, mitral darlık, aort stenozu), hematolojik hastalıklar (anemiler, talasemiler, trombositopeniler, Von Willibrand Hastalığı) diğer sistemik hastalıklar (Romatoid Artrit, Nefrotik Sendrom, Sistemik Lupus Eritematozus) gibi ayıra biliriz.

Hastalar TSH değerlerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup TSH<0.1 mIU/L (n=18, %3.2) olan subklinik hipertiroidi, ikinci grup TSH= 0.1-2.5 mIU/L (n=431, %75.6) olan ötiroid ve üçüncü grup TSH>2.5 mIU/L (n=121, %21.2) olan subklinik hipotiroidi gebeler şeklinde ayrıldı. Kliniğimizde, ilk trimesterde TSH düzeyleri 0,1 mIU/L'nin altında ve 2,5 mIU/L'nin üzerinde olan gebeler serum tiroksin (sT4) ve tiroid otoantikörleri, yani anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikörleri açısından değerlendirildi. Referans aralık olan 0,93-1,7 ng/dL dışında sT4 düzeyleri olan ve otoantikörleri pozitif olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bu çalışmada, maksimum TSH sınırını 5 olarak belirledik ve 570 hastadan oluşan bir kohortta gebeliğin ilk üç ayında (6-12 hafta) TSH düzeylerini değerlendirdik. Subklinik hipertiroid, ötiroid ve subklinik hipotiroid gruplarına yalnızca önemli tiroid hastalığı, diabetes mellitus, kalp hastalığı, hematolojik ve sistemik hastalıkları olmayan ve sigara veya alkol kullanmayan hastalar dahil edildi. Gruplar maternal yaş, gravida, parite, doğan bebeklerin cinsiyetine bakılarak doğum ağırlıkları, doğum zamanı (hafta), ilk (6-12. haftasında TSH değeri bakılan zaman) maternal hemoglobün değeri, anemi oranları, plasental invazyon bozulukları, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon (GHT), fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), preterm erken membran rüptürü (PPROM), oligohidramnios, polihidramnios, dekolman, yenidoğan ilk (1) dakika ve 5. dakika APGAR'ı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı (YYBÜ) , fetal anomali, ölü doğum, anne ve bebek ölümü olması gibi perinatal ve obstetrik açıdan karşılaştırıldı. Tiroid fonksiyon testi sonuçları, yaş, gebelik haftası, gebelik öyküsü, eşlik eden hastalıklar, ameliyat sonrası kan değerleri ve klinik özellikler dahil olmak üzere tüm hasta verileri tıbbi kayıtlardan ve hastanenin elektronik arşiv veri tabanından (ENLIL) elde edilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı'ndan gerekli tüm onaylar alınmıştır.

Çalışma, bebekleri doğum ağırlıklarına göre üç gruba ayırmıştır: 2500 gramın altı, 2500-4000 gram arası ve 4000 gramın üstü. Doğum ağırlıkları daha sonra tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerine göre karşılaştırıldı. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan grup düşük doğum ağırlığı grubu olarak sınıflandırılmıştır. Preterm eylem 37. gebelik haftasından önce doğum olarak tanımlanmıştır. Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon AGOC 2013 kılavuz kriterlerine göre tanımlanmıştır. Anemi, periferik kanda hemogloblin değerinin 11 g/dL'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) AGOC 2017 kılavuzuna uygun olarak tahmini ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olan fetüsler olarak tanımlanmıştır. Plasental abrupsiyon, plasentanın doğumdan önce uterustan ayrılması olarak tanımlanmıştır. Apgar skorunun 7'nin altında olması düşük Apgar skoru olarak kabul edilmiştir.

İstatistik

Çalışmamızda istatistiksel analiz için toplanan tüm veriler "IBM SPSS Statistics 20" ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikde ortalama ve standart sapma verildi. Parametrik dağılım gösteren verilerin çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (ONE WAY ANOVA) testi kullanıldı. Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Posthoc değerlendirme için Tamhane's T2 düzeltilmesi uygulandı. Nominal değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzey ise $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de gösterildiği gibi, çalışma popülasyonu 570 hastadan oluşmakta olup, Grup 1 subklinik hipertiroidi sergileyen 18 kişiyi (%3,2), Grup 2 ötiroid olarak sınıflandırılan 431 katılımcıyı (%75,6) ve Grup 3 subklinik hipotiroidi sergileyen 121 kişiyi (%21,2) kapsamaktadır.

On sekiz hastadan oluşan subklinik hipertiroidi grubunda ortalama yaş $29,05 \pm 4,07$ 'dir. Ötiroidi grubunda ise 431 hastayı kapsayan ortalama yaş $29,75 \pm 5,86$ 'dir. Subklinik hipotiroidi grubundaki 121 hastanın yaş ortalaması $29,07 \pm 5,97$ idi. İstatistiksel analiz, gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p = .491$). Benzer şekilde, gravidite ($p = .626$) ve parite ($p = .107$) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Subklinik hipertiroidi grubunun ortalama graviditesi $3,05 \pm 1,39$, ötiroidi grubunun ortalama graviditesi $2,75 \pm 1,54$ ve subklinik hipotiroidi grubunun ortalama graviditesi $2,67 \pm 1,67$ idi. Buna karşılık gelen medyan parite değerleri sırasıyla 1(0-3), 1(0-5) ve 1(0-5) idi. TSH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p = .001$). Subklinik hipertiroidi grubunun ortanca TSH düzeyi 0,06 (aralık: 0,008-0,09) mU/L, ötiroidi grubunun ortanca TSH düzeyi 1,36 (aralık: 0,19-2,5) mU/L ve subklinik hipotiroidi grubunun ortanca TSH düzeyi 3,02 (aralık: 2,51-5,0) mU/L idi (Tablo 2.)

Ortalama gebelik haftası gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p = 0,047$), subklinik hipertiroidi grubu ötiroidi ($38,12 \pm 1,43$) ve subklinik hipotiroidi ($37,78 \pm 1,75$) gruplarına kıyasla en uzun ortalama gebelik haftasına ($38,47 \pm 0,89$) sahip olmuştur.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastalar, sayı, yüzdesi, grup tanımlanması

Gruplar	TSH (mU/L)	Klinik tanım	Hasta sayı (%)
Grup 1	< 0,1	Subklinik hipertiroid	18 (3,2%)
Grup 2	0,1-2,5	Ötiroid	431 (75,6%)
Grup 3	> 2,5	Subklinik hipotiroid	121 (21,2%)

TSH - Tiroid stimulan hormon

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların TSH, gebelik haftası, gravida ve parite dağılımı (TSH- Tiroid stimulan hormon, veriler ortalama \pm SD sunulmuştur, Parametrik dağılım gösteren verilerin çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi, Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı, Nominal değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.)

Parametreler	Subklinik hipertiroidi (n=18)	Ötiroidi (n=431)	Subklinik hipotiroidi (n=121)	P
Hasta yaşı	29,05 \pm 4,07	29,75 \pm 5,86	29,07 \pm 5,97	,491
Gravida	3,05 \pm 1,39	2,75 \pm 1,54	2,67 \pm 1,67	,626
Parite	1(0-3)	1(0-5)	1(0-5)	,107
TSH değeri	0,06 (0,008-0,09)	1,36 (0,19-2,5)	3,02 (2,51-5,0)	,001*

*: Tamhane ile Posthoc test: Subklinik hipertiroidi grup ve subklinik hipotiroidi grup ($p = .001$), subklinik hipertiroidi grup ve ötiroidi grup ($p = .001$), ötiroidi ve subklinik hipotiroidi ($p = .001$)

TSH grupları arasında hastanede yatış süresi ($p=0,129$), plasenta invazyon bozukluğu ($p=0,791$), preeklampsi ($p=0,846$) ve dekolman plasenta ($p=0,846$) açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gestasyonel hipertansiyon prevalansı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,044$), subklinik hipertiroidi grubunda hiç vaka görülmezken, ötiroidi grubunun %1,2'sinde ve subklinik hipotiroidi grubunun %5,0'ında gestasyonel hipertansiyon görülmüştür.

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) prevalansı gruplar arasında bazı farklılıklar göstermekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,111$). Subklinik hipertiroidi grubunda GDM prevalansı (%11,1) ötiroidi grubuna (%6,7) ve subklinik hipotiroidi grubuna (%12,4) kıyasla daha yüksekti. TSH grupları arasında preterm erken membran rüptürü (PPROM) görülme sıklığında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p=0,0001$). Subklinik hipotiroidi grubu en yüksek PPRM prevalansına (%17,4) sahipken, bunu subklinik hipertiroidi grubu (%5,6) ve ötiroidi grubu (%4,6) izlemiştir.

Ayrıca, maternal anemi ötiroidi grubuna (%5,8) kıyasla subklinik hipertiroidi (%16,7) ve subklinik hipotiroidi (%16,5) gruplarında daha yaygındı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). (Tablo 3).

Subklinik hipertiroidizm, ötiroidizm ve subklinik hipotiroidizm grupları arasında doğum ağırlığı ($p=0,107$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ortanca doğum haftası her üç grup için de 38 hafta idi ve ortanca doğum ağırlığı 3210 gram ile 3390 gram arasında değişiyordu. Yenidoğanın genel iyilik halini değerlendiren doğumdaki APGAR skorları gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0,661$). Ortanca APGAR skoru tüm gruplar için 7 olup, aralık 5 ile 8'dir. Fetal büyüme kısıtlaması (FGR) prevalansı TSH grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,009$). Subklinik hipotiroidi grubu en yüksek FGR prevalansına (%17,4) sahipken, bunu ötiroidi grubu (%8,1) ve subklinik hipertiroidi grubu (%5,6) izlemiştir.

Tablo 3. Maternal özelliklerin TSH gruplarına göre karşılaştırılması (veriler ortalama±SD veya n (%)olarak sunulmuştur, Parametrik dağılım gösteren verilerin çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı, Nominal değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.)

Parametreler	Subklinik hipertiroidi (n=18)	Ötiroidi (n=431)	Subklinik hipotiroidi (n=121)	P
Doğum haftası	38,47 ± 0,89	38,12 ± 1,43	37,78 ± 1,75	,047*
Hospitalizasyon günü	2,67 ± 0,59	2,61 ± 0,75	2,78 ± 1,02	,129
Gestasyonel hipertansiyon	0 (0,0%) ^{a,b}	5 (1,2%) ^a	6 (5,0%) ^b	,044 [‡]
Preeklampsi	1 (5,6%)	26 (6,0%)	9 (7,4%)	,846
Plasental invazyon bozukluğu	0 (0,0%)	9 (2,1%)	3 (2,5%)	,791
Gestasyonel diabetes mellitus	2 (11,1%)	29 (6,7%)	15 (12,4%)	,111
PPROM	1 (5,6%) ^{a,b}	20 (4,6%) ^a	21 (17,4%) ^b	,0001 [‡]
Dekolman plasenta	0 (0,0%)	2 (0,5%)	1 (0,8%)	,846*
Maternal Anemi	3 (16,7%) ^{a,b}	25 (5,8%) ^a	20 (16,5%) ^b	,001 [‡]

PPROM- preterm erken membraan rüptürü

*: Tamhane ile posthoc test: Subklinik hipertiroidi ve Subklinik hipotiroidi ($p=0,039$)

‡: D Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı bir farkı gösterir

Tablo 4. Fetal ve perinatal özelliklerin TSH gruplarına göre karşılaştırılması (veriler ortalama±SD veya n (%)olarak sunulmuştur, Nonparametrik dağılım gösteren grupların çoklu karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi yapıldı, Nominal değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.)

Parametreler	Subklinik hipertiroidi (n=18)	Ötiroidi (n=431)	Subklinik hipotiroidi (n=121)	P
Doğum ağırlığı(gr)	3390 (2290 - 4130)	3210 (1690 - 4600)	3200 (1100 - 4830)	,107
APGAR	7 (5 - 8)	7 (0 - 9)	7 (0 - 9)	,661
Fetal gelişim kısıtlılığı	1 (5,6%) ^{a,b}	35 (8,1%) ^a	21 (17,4%) ^b	,009 [‡]
Bebek cinsi	Kız	4 (22,2%)	60 (49,6%)	,078
	Erkek	14 (77,8%)	61 (50,4%)	
Fetal Anomali	1 (5,6%)	5 (1,2%)	5 (4,1%)	,058
İntrauterin gebelik kaybı	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	,059
YYBÜ ihtiyacı	2 (11,1%) ^{a,b}	51 (11,8%) ^a	26 (21,5%) ^b	,024 [‡]

YYBÜ- Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

‡: D Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı bir farkı gösterir

TSH grupları arasında cinsiyet dağılımı ($p = 0,078$) ve fetal anomali görülme sıklığı ($p = 0,058$) açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı nispeten benzerdir. Ölü doğum prevalansı anlamlılığa doğru bir eğilim göstermiş ($p=0,059$), subklinik hipotiroidi grubunda iki vaka (%1,7) görülürken diğer gruplarda vaka görülmemiştir. Ancak, kesin bir ilişki kurmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) kabul oranı TSH grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,024$). Subklinik hipotiroidi grubu, subklinik hipertiroidi grubu (%11,1) ve ötiroidi grubuna (%11,8) kıyasla daha yüksek YYBÜ'ye kabul oranına (%21,5) sahipti (Tablo 4).

TARTIŞMA

Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin rutin taranması konusu çelişkili olup ortak bir karar bulunmamaktadır. Çalışmamızda Kasım 2020 - Kasım 2021 içerisinde Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan hastalar değerlendirildi. Subklinik hipertiroidili hastalar 18 hasta; %3,2, ötiroid hastalar 431 hasta; %75,6 ve subklinik hipotiroidili hastalar 121 hasta; %21,2 izlendi. Subklinik hipotiroidili hastaların sayı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Kılavuzunda gebe popülasyonunun %2-3 olarak gösterilse de bizim çalışmamızda bu sayı ortalamanın üstünde görüldü. Kliniğimizde rutin olarak ilk trimester taramasında TSH değerlerine bakılmaktadır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), her gebede tiroid hastalığı taramasını önermemekte olup ancak anamnezinde tiroid hastalığı öyküsü veya ilişkili olabilecek semptomlar görüldüğünde tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini önermektedir. Ancak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerileri de göz önünde bulundurularak, Türkiye'nin iyot eksikliği bölgesi olması, tiroid hormon eksikliğinin gebelikte bir çok olumsuz sonuçlara yol açma riskinin var olması ve TSH ölçümlerinin Türkiyede karşılanabilir bir maliyette olması nedeni ile gebe kalmayı planlayan tüm kadınlarda ve tüm gebelerde başlangıçta TSH ölçümü yapılması önerilmektedir.

TSH 'ın üst limiti hakkında da verilmiş bir kesin karar bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar (11-13) TSH ilk trimester üst limitini 2,30 - 2,99 mU/L arasında önerirken, Marhawave ark. ilk trimester TSH seviyelerini 0,6- 5 mU/L arasında olmasını önermektedir (14, 15). Hem American Thyroid Association (ATA) hem de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzlarında TSH düzeylerinin ilk üçay'da 0,1-2,5 mIU/ml; ikinci üçay'da 0,2-3,0 mIU/ml ve üçüncü üçay'da 0,3-3,0 mIU/ml aralığında olması gerektiği vurgulanmıştır. ATA 2017 yılında yaptığı yeni çalışmalar ışığında önerisini değiştirmiş ve ilk trimester için

TSH eşiğini 2,5 yerine 4,0 olarak belirlemiştir. Ama bu çalışmada etnik ve coğrafi olarak endemik iyot eksikliğinin önemini de vurgulamış ve bu değerlerin coğrafi yerleşime göre farklılık gösterebileceğini belirtmiştir. Amerikan Endokrin Derneği de (The American Endocrinology Society, AES), gebelikte ilk üçay'da TSH'nın üst sınırı olarak 2,5 mIU/ml sınırını kabul etmektedir ve ilk üçay'da $TSH > 2,5$ mIU/ml ve ikinci ve üçüncü üçay'da $TSH > 3,0$ mIU/ml olması durumunda gebelere tedavi başlanmasını önermektedir. Bizim çalışmada da ilk trimester normal değerler 0.1-2.5 mIU/ml sınır olarak kabul edildi.

Gebelikte tedavi edilmemiş tiroid fonksiyon bozuklukları istenmeyen fetal sonuçlara neden olmaktadır, bazı çalışmalarda YYBÜ ihtiyacı, fetal ölüm, ilerleyen yıllarda düşük mental zekaya neden olduğu ortaya konmuştur. Bu sebeple TSH değerinin 2,5' in altında tutulması olası maternal ve fetal komplikasyonları azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili (G3) gebelerin bebeklerinin YYBÜ ihtiyacı 26 bebekte görülüp (%21.5) diğer gruplara göre anlamlı oranda fazla görülmüştür ($p=0.024$). Kabaca ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı subklinik hipotiroidik olgularda ötiroid gebelerden yüksek bulundu ($p=0,041$) (16). Çalışmamızda intrauterin gebelik kaybı $TSH > 2,5$ mIU/ml olan grupta (G3) 2 (%1.7) gebede görüldü ve bu sayı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmadı ($p=0.059$). Negro ve ark. çalışmalarında gebelik kaybının TSH 2,5-5 mU/L arasındaki grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (17). Aker Ş. ve ark. yaptığı çalışmada da intrauterin ölüm sadece 1 vakada (%0.5) olup ve $TSH < 2,5$ mU/L olan gruptaydı.

Bilindiği üzere hipotiroidizmde metabolik bir yavaşlama görülür. Bu durumdan tüm organ sistemleri etkilenir ve buna bağlı olarak var olan semptom ve bulgular farklı özellikler göstermektedir. Tiroid hormonların eksikliğine bağlı kemik iliği baskılanır. Tiroid hormonları, eritropoietin yoluyla doğrudan ve ya dolaylı olarak eritroid kolonilerinin büyümesini uyarır. Anemi genellikle hipotiroidizmin ilk belirtilerindedir. Hipotiroidizm çok çeşitli anemik hastalıklara neden olabilir (18, 19). Çalışmamızda subklinik hipotiroidi grupta (G3) ve subklinik hipertiroidi (G1) grupta ötiroidi gruba (G2) oranda istatistik anlamlı ($p=0.003$) olan daha fazla anemili gebe görüldü. Erdoğan M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidili hastalarda anemi sıklığında artış olduğunu saptamışlardır ve subklinik hipotiroidizmde de anemi sıklığı aşikar hipotiroidizmdeki kadar yüksek saptanmıştır (20). Bakırcı M. ve ark. $TSH > 2.5$ mIU/L olan grupta hemoglobin seviyesini ötiroidi gruba göre daha düşük olduğunu tespit ettiler ve anemi değerlerine göre anlamlı sonuç elde ettiler (21). Rabet-Bensalah K. ve ark. ötiroid olan gebe grupta anemi oranı %4,7, hipertiroidi gebe grupta ise %14,6 olarak tespit etmişlerdir (22).

Fetal büyüme ve gelişme için yeterli maternal tiroid hormonu gereklidir. Fetal büyüme ve tiroid hormonları arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. Toplum ortalamasında FGK %3-9 arasında görülüyor. Bizim çalışmamızda da ötiroid ve subklinik hipertiroid grupta toplum ortalamasıyla uyumlu FGK oranları görüldü. TSH>2,5 mIU/L olan grupta toplum ortalamasının üstünde olup 21 hastada (%17.4) FGK izlenip diğer gruplara göre anlamlı fazla sonuçlar görüldü. Forhead ve ark. fetal büyüme ve gelişme ile tiroid hormonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirlemiştir (23). Ayrıca tiroid hormonlarının büyüme faktörleri ve katekolaminler üzerindeki düzenleyici etkilerine de dikkat çektiler. Büyüme faktörleri ve katekolaminler, fetus için intrauterin anabolik veya katabolik süreçleri indükler. Forhead ve ark. fetüs için katabolik fazı aktive ederek aşırı tiroid hormonu maruziyeti ile fetal gelişme kısıtlaması arasındaki ilişkiyi açıkladı (23). Anselmo ve ark. aşırı tiroid hormonlarına maruz kalan fetüslerde gelişme geriliği oluşabileceğini gösteren bir çalışma sunmuştur (3). Aker ve ark., Herandez ve ark. yaptıkları çalışma ile TSH değerleriyle FGK arasında herhangi bir ilişki tespit etmemişler (24, 25).

PPROM oranlarına bakıldığında TSH'nin etkisi Günkaya ve ark. çalışmasında artan TSH değerlerinin aşikar hipotiroidi hasta grubunda EMR oranlarını artırdığını, subklinik gruplarda anlamlı görülmediğini ortaya koymuştur (26). Bu çalışmada oligohidramnios, polihidramnios, preeklampsi, preterm doğum olgularıyla TSH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. İranda 2021'de Nazarpour ve ark. hazırladığı bir derlemede artan TSH değerlerinin PPRM oranlarını artırdığı tespit edilmiştir (27). Benzer şekilde, Korevaar ve ark. çalışmasında da artan TSH değerlerinin PPRM riskinin arttığını bulmuşlardır (28). Kabaca ve ark. yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidi grupla ötiroid grup arasında PPRM oranlarında anlamlı fark izlenmedi (16). Bizim çalışmamızda da PPRM oranlarına bakıldığında subklinik hipotiroidi gebelerde bu oran istatistik anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. PPRM olguları 12 gebede (%2.1) görüldü.

Subklinik hipotiroidinin önemli tarafı, aşikar hipotiroidi gelişme de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intimal media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Klinik hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm hem sistemik hem de renal damarlarda vasküler düz kas kasılmasına neden olur, bu da diyastolik basıncın artmasına, periferik vasküler dirence ve hipotiroidizmde gebede yüksek tansiyonun patofizyolojisi olabilecek doku perfüzyonunun azalmasına yol açar (29, 30). Tiroid disfonksiyonu, tiroksin ve tiroid bağlayıcı globulinlerin artan atılımıyla sonuçlandığından bilinen proteinüri ile ilişkili olabilir. Proteinürinin vücut tarafından telafi edilemeyen tiroid bağlayıcı globulinler ve tiroksin kayıplarına neden olacak kadar şiddetli olduğu nadir vakalar

bildirilmiştir (31-33). Bizim yaptığımız çalışmada ilk trimester TSH değerleri ile GHT arasında anlamlı ilişki görülse de, preeklampsi ile istatistik anlamlı sonuçlar saptanmamıştır. Mahadik ve ark. 2020'de yaptığı çalışmada preeklampsili gebeler subklinik hipotiroidizmle ilişkili bulunmuştur (p=0.041) (34). Ashok ve ark. yaptığı çalışmada normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside ilk trimester ortalama serum TSH seviyeleri, serbest T3 ve T4'te eşlik eden değişiklikler olmaksızın önemli ölçüde yüksek bulundu (35). Kaba ve ark. yaptığı çalışmada TSH değerlerinin gebede yüksek tansiyonla ilişkisi görülmemiştir (36).

Yapılan çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, TSH değerlerinin gebelikteki obstetrik ve perinatal sonuçlar üzerindeki etkilerini daha detaylı bir şekilde inceleyebilmek için daha kapsamlı, geniş ölçekli ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Thyroid diseases in pregnancy. Number 37. Int J Gynaecol Obstet. 2002;79:171-80.
2. Gyamfi Bannerman C. Basic science and clinical evidence regarding treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology. 2011;54(3):488-92.
3. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. Jama. 2004;292(6):691-5.
4. Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. The Thyroid and Reproduction Georg Thieme Verlag, New York. 2009:84-95.
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2017;27(3):315-89.
6. Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Boztepe H, et al. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. 2016.
7. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(3):260. e1- e6.
8. https://www.researchgate.net/publication/230624117_Management_of_Thyroid_Dysfunction_during_Pregnancy_and_Postpartum_An_Endocrine_Society_Clinical_Practice_Guideline.
9. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2010;20(10):1175-8.
10. Bostancı MS, Taşkesen F. Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2011;2(2):196-201.
11. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(7):2725-33.
12. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine reviews. 2010;31(5):702-55.
13. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. American journal of epidemiology. 2013;178(5):731-40.

14. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(5):602-6.
15. Männistö T, Vääräsmäki 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):772-9.
16. Kabaca S, Bozdağ H, Ögütçüoğlu FBS, GÖKDAĞLI F, Kavak H, Tanyolaç NC. İlk Trimester Gebeliklerde Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2016;13(4):143-7.
17. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):E44-E8.
18. Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R. [Anemia in hypothyroidism]. *Medicinski pregljed*. 1999;52(3-5):136-40.
19. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens, Greece)*. 2003;2(4):237-42.
20. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocrine journal*. 2012;59(3):213-20.
21. Mustafa Bakırcı FK, Burak Ersak , Hakan Arslan , İlker Selcuk. Gebelerde İlk Trimester Tsh Seviyelerinin Fetal Doğum Ağırlıklarına Ve Maternal Hemogloblin Değerleri Üzerine Etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. Yıl 2021, Cilt: 18 Sayı: 1, 742 - 745, 01.04.2021:2021;18(1):742-5.
22. M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, Collet TH, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(4):627-31.
23. Forhead A. FOWDEN. Thyroid hormones and fetal development. *Journal of Endocrinology*. 2014;221:87-103.
24. Aker SŞ, Yüce T, Atasever M, Seval M, Söylemez F. İlk Trimester TSH Düzeyinin Obstetrik ve Perinatal Sonuçlara Etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2016;13(3):103-6.
25. Hernández M, López C, Soldevila B, Cecenarro L, Martínez-Barahona M, Palomera E, et al. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value. *Clinical Endocrinology*. 2018;88(5):728-34.
26. ER P, NA IJR. Gestational outcomes of thyroid function in the first trimester. *Perinatal Journal*. 2017;25(3):121-6.
27. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(7):387.
28. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4382-90.
29. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4929.
30. Alfadda A, Tamilia M. Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(5):1723-4.
31. Inversetti A, Serafini A, Manzoni MF, Dolcetta Capuzzo A, Valsecchi L, Candiani M. Severe hypothyroidism causing pre-eclampsia-like syndrome. *Case Reports in Endocrinology*. 2012;2012.
32. Gilles R, Heijer Md, Ross H, Sweep C, Hermus A, Wetzels J. Thyroid function in patients with proteinuria. 2008.
33. Chandurkar V, Shik J, Randell E. Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent investigation. *Endocrine Practice*. 2008;14(1):97-103.
34. Mahadik K, Choudhary P, Roy P. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020;20(1):1-7.
35. Ashok K, Ghosh B, Murthy N. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia. *Indian journal of medical sciences*. 2005;59(2):57-63.
36. Kaba M, Şimşek M, Taşkın Ö. Subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkisi var mı? tüm gebelere tarama yapmak gerekir mi? *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2012;9(36):1487-91.