

Gebelerde Birinci Trimester Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

An Evaluation of the First Trimester Thyroid Function Test Results in Pregnant Women

Ali Seven¹, Suna Kabil Kucur¹, Murat Polat¹, Beril Yüksel¹,
Özben Işıklar², Nadi Keskin¹

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kütahya

²Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Kütahya

Özet

Çalışmamızın amacı birinci trimesterde tiroid disfonksiyonu sıklığını iki farklı referans aralığına göre ayrı ayrı değerlendirip sonuçları karşılaştırmak ve ülkemizdeki gebelerde tiroid disfonksiyonu gerçek prevalansını belirlemektir. Tersiyer merkez olan hastanemizin kadın hastalıkları ve doğum poliklinikleri'ne başvuran hastalara ait ilk trimester TSH, sT4 ve sT3 değerleri retrospektif olarak tarandı ve kayıt altına alındı. Sonuç olarak 647 olgu çalışmaya dahil edildi. TSH referans aralıkları ayrı ayrı 0.1-2.5 mIU/L ve 0.34-5.6 mIU/L olacak şekilde hastaların tiroid disfonksiyonu sıklıkları değerlendirildi. TSH referans aralığı 0.1-2.5 mIU/L olarak alındığında hastaların 525'i (%81.14) ötiroidik, 16'sı (%2.47) hipertiroidik, 106'sı (%16.38) hipotiroidik olarak saptandı. TSH referans aralığı 0.34-5.6 mIU/L olarak alındığında ise hastaların 582'si (%89.95) ötiroidik, 50'si (%7.72) hipertiroidik, 15'i (%2.31) hipotiroidik olarak saptandı. İki farklı referans aralığı kullanımında prevalans ve dolayısıyla klinik yaklaşım açısından anlamlı fark olacağı gözlemlendi. TSH için önerilen güncel referans aralığı kullanıldığında bölgemizdeki gebelerde tiroid disfonksiyonu prevalansını literatüre göre belirgin olarak yüksek oranda saptadık. Bu durum; bölgesel iyot eksikliği ile açıklanabilir. Ancak kanaatimizce; önerilen referans aralığının, ülkemizde yapılacak ve perinatal sonuçlar ile gebelikteki TSH değerlerini karşılaştıran uzun dönem izlem çalışmalarınıyla tekrar gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

Abstract

The aim of this study is to examine the frequency of thyroid dysfunction in the first trimester based on two different reference ranges, and to compare the results. To determine the exact prevalence of thyroid dysfunction among pregnant women in Turkey. We retrospectively reviewed and recorded first trimester TSH, fT4 and fT3 levels of patients, who were presented to the gynecology and obstetrics outpatient clinics of our hospital, which is a tertiary healthcare center. Totally 647 patients were included in the study. The frequency of thyroid dysfunction was evaluated based on two different reference ranges for TSH levels as 0.1-2.5 mIU/L and 0.34-5.6 mIU/L. Based on a TSH reference range of 0.1-2.5 mIU/L, 525 (81.14%) patients were euthyroid, 16 (2.47%) had hyperthyroidism, and 106 (16.38%) had hypothyroidism. Based on a TSH reference range of 0.34-5.6 mIU/L, 582 (89.95%) patients were euthyroid, 50 (7.72%) had hyperthyroidism, and 15 (2.31%) had hypothyroidism. The two different reference ranges yielded significantly different prevalences of thyroid dysfunction and hence, would lead to a significant difference in terms of clinical approach to patients. When we used the current recommended reference range for TSH, we detected a remarkably higher prevalence of thyroid dysfunction among pregnant women in our region in comparison to the literature. This condition may be explained with endemic iodine deficiency. However, in our opinion, it would be best to revise the recommended reference range for TSH for our country via long-term follow-up studies that compare perinatal outcomes with pregnancy TSH levels.

Anahtar Kelimeler: Birinci trimester, Gebelik, Tiroid disfonksiyonu, TSH

Keywords: First trimester, Pregnancy, Thyroid dysfunction, TSH

Başvuru Tarihi / Received: 23.03.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 10.08.2016

Giriş

Gebelerde tiroid fonksiyonlarının taranması; sağlıklı bir gebelik geçirilmesi, iyi obstetrik sonuçlar ve doğacak bebeğin gelecekteki gelişimi için önemlidir. Gebelikte en sık görülen tiroid hastalığı maternal hipotiroidizmdir. Subklinik hipotiroidizm gebelerde azımsanmayacak kadar yüksek oranda (%2-3) görülmektedir (1). Maternal hipotiroidizm; preeklampsi, preterm doğum, plasenta dekolmanı, fetal kayıp ve çocukta azalmış entelektüel fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (2). Fetusda tiroid bezi 12. Gestasyonel haftada ortaya çıkar. Fetus; kendi tiroid bezi fonksiyonel olmadan önce normal gelişimi için plasental transfer ile

Adres / Correspondence: Ali Seven
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kütahya
e-posta / e-mail : draliseen@hotmail.com

anneden geçecek olan tiroid hormonuna ihtiyaç duyar (3). Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2011 yılında bu konuda bir kılavuz yayınlamıştır ve büyük oranda batı ülkelerinde yayınlanmış çalışmalara dayanarak TSH referans aralığını ilk trimesterde 0.1-2.5 mIU/L, ikinci trimesterde 0.2-3.0 mIU/L, üçüncü trimesterde 0.3-3.0 mIU/L olarak önermektedir (1). Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan testler tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4)'dir (4).

Hipertiroidizm ise hipotiroidizme göre gebelerde daha düşük oranlarda (4-17/1000 gebelik) görülmektedir (5). Tedavisiz kalan hipertiroidik gebelerde preeklampsi, preterm doğum ve fetal kayıp gibi perinatal komplikasyonlar gelişebilmektedir (6). Subklinik hipertiroidizm kötü obstetrik sonuçla ilişkili olmamakla beraber gebelikte %1,7 oranında görülmektedir (7). Bütün bu literatür bilgisine dayanarak gebelerde tiroid disfonksiyonunu doğru zamanda tespit ve tedavi

etmenin çok önemli bir gereksinim olduğu söylenebilir.

Biz bu çalışmada birinci trimesterde TSH, sT4 ve sT3 düzeylerine bakılmış gebeleri tespit ederek; genel popülasyon için kullanılan referans aralıklarını ve gebeler için önerilen referans aralıklarını ayrı ayrı baz almak kaydıyla tiroid fonksiyon bozukluğu olanların sıklığını ve iki referans aralığı arasındaki hasta ve sağlıklı gebe sayıları arasındaki farkı saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum poliklinikleri'ne başvuran hastalara ait ilk trimester TSH, sT4 ve sT3 değerleri retrospektif olarak tarandı ve kayıt altına alındı. Bu çalışmayı yapmak için gerekli izinler alındı. Çalışmaya Ocak 2014 - Ocak 2016 tarihleri arasında birinci trimester rutin kontrolüne gelen ve anamnez notunda tekil fetal kalp atımı pozitif olan gebeler dahil edildi. Toplam 879 hastaya ait muayene notu tarandı ve dahil edilme kriterlerine uyan 647 hasta çalışmaya katıldı. Hastalara ait tiroid disfonksiyonu prevalansı, subklinik ve aşikar hipotiroidi, subklinik ve aşikar hipertirodi oranları tespit edildi. Ayrıca ATA'nın önerdiği referans aralığına (birinci trimester için: 0.1-2.5 mIU/L) göre tersiyer merkezimize başvuran hastalar üzerinden ilimizdeki hastaların tiroid fonksiyonları açısından durumu saptandı. Sonuçlar genel popülasyon hastaları için kullanılan referans aralıklarına göre ve gebeler için uluslararası bilimsel camiada kabul görmüş referans aralıklarına göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastanemizde bahsi geçen dönemde TSH hormonu two-side immunoenzymatic assay (sandwich) yöntemiyle, sT4 hormonu two-step enzim immünassay yöntemiyle ve sT3 hormonu competitive binding immunoenzymatic assay yöntemiyle Beckman Coulter DXI-600

immünassay analizler (Beckman Coulter, Inc., CA, USA) cihazında analiz edildi. Veriler Prism for Windows 5.01 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan gebelerin ortalama yaşı 27.96±5.63 idi. Bütün olguların ortalama gestasyonel yaşı 8.55±2.59 hafta olarak saptandı. Bütün olgularda ortalama TSH değeri 1.68±1.69, ortalama sT4 değeri 0.87±0.37, ortalama sT3 değeri ise 3.15±0.69 olarak bulundu. Genel hasta popülasyonu için kullanılan TSH referans aralığına göre çalışmaya dahil edilen 647 hastanın 582'si (%89.95) ötiroidik, 50'si (%7.72) hipertiroidik, 15'i (%2.31) hipotiroidik olarak saptandı. Bu gruptaki hipotiroidik hastaların 14 (%93.33) tanesinin subklinik hipotiroidi, hipertiroidik hastaların 47 (%94) tanesinin subklinik hipertiroidi olduğu tespit edildi (Tablo 1).

ATA ve diğer bazı endokrin derneklerinin önerdiği ve uluslararası bilimsel camiada kabul görmüş referans aralığı (TSH için referans aralığı ilk trimesterde 0.1-2.5 mIU/L, ikinci trimesterde 0.2-3.0 mIU/L, üçüncü trimesterde 0.3-3.0 mIU/L) (1,3) göz önüne alınarak yapılan hasta ve sağlıklı gebelerin gruplandırması Tablo 2'de özetlendi. Buna göre güncel referans aralıkları uygulamaya konulduğunda ötiroidik hasta oranı %89.95'den %81.14'e düşerken, hipertiroidik hasta oranı %7.72'den %2.47'ye düştü. Gebelik için klinik önemi çok daha önemli olan hipotiroidik hasta oranı %2.31'den %16.38'e yükseldi (Tablo 2). Bu gruptaki hipotiroidik hastaların 97 (%91.5) tanesinin subklinik hipotiroidi, hipertiroidik hastaların 15 (%93.75) tanesinin subklinik hipertiroidi olduğunu saptadık.

Tablo 1. Genel popülasyon için kullanılan referans aralığı baz alındığında olgulara ait demografik bilgilerin ve hormonal değerlerin dağılımı

Hasta Grubu	Yaş	Gebelik haftası	TSH (mIU/L)	sT4 (pg/mL)	sT3 (ng/dL)	Olgu sayısı (n)
Ötiroidik	27.73±5.57	8.54±2.64	1.62±0.94	0.87±0.38	3.15±0.71	582 (%89.95)
Hipertiroidik	30.00±5.78	8.54±1.97	0.16±0.09	0.91±0.31	3.12±0.50	50 (%7.72)
Hipotiroidik	29.93±5.97	9.0±2.39	9.38±5.35	0.81±0.11	3.13±0.26	15 (%2.31)
Bütün Hastalar	27.96±5.63	8.55±2.59	1.68±1.69	0.87±0.37	3.15±0.69	647

Tablo 2. ATA' nın önerdiği referans aralığı baz alındığında olgulara ait demografik bilgilerin ve hormonal değerlerin dağılımı

Hasta Grubu	Yaş	Gebelik haftası	TSH (mIU/L)	sT4 (pg/mL)	sT3 (ng/dL)	Olgu Sayısı (n)
Ötiroidik	27.73±5.57	8.55±2.60	1.23±0.57	0.87±0.38	3.14±0.72	525 (%81.14)
Hipertiroidik	29.88±5.86	8.25±2.11	0.06±0.02	0.85±0.10	3.22±0.38	16 (%2.47)
Hipotiroidik	28.76±5.81	8.62±2.61	4.19±2.87	0.86±0.34	3.17±0.60	106 (%16.38)
Bütün Hastalar	27.96±5.63	8.55±2.59	1.68±1.69	0.87±0.37	3.15±0.69	647

Tartışma ve Sonuç

Tiroid disfonksiyonu reproduktif çağıdaki kadınlarda sıklıkla görülen endokrin bir hastalıktır. Güncel literatür bilgisinin de desteklediği gibi hem anne hem de bebekte abortus, gestasyonel hipertansiyon, neonatal beyin hasarı ve mental retardasyon gibi ciddi obstetrik ve perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir (8). Genel literatür bilgisi böyleyken; Ong ve ark. 2411 hastayı dahil ettikleri bir kohort çalışma sonucunda birinci trimester TSH değerlerinin perinatal komplikasyonlara etkisi olmadığını rapor etmişlerdir (9). Gebelik sırasında meydana gelen tiroid fonksiyon değişiklikleri dört ana unsura bağlıdır. Bunlar; serum tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) seviyesinin anlamlı yükselişi, insan koryonik gonadotropininin (hCG) TSH reseptörlerini direkt olarak uyarması, maternal tiroid hormonlarının periferik metabolizmasındaki modifikasyonlar ve iyot havuzunda oluşan değişikliklerdir (8). TBG seviyesindeki artış total T4 ve T3 düzeyinde yaklaşık olarak 1,5 kat artışa neden olur. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri başlangıç itibariyle normal sınırlar içerisinde ve hafifçe artar ve gebelik haftası ilerledikçe özellikle birinci trimester sonu ve ikinci trimester başlarında normal sınırlar içerisinde kalarak tedricen azalır. Serum sT4 total T4'ün %0.03'ünü ve sT3 total T3'ün %0.3'ünü oluşturur (4).

Erken gebelikte artan plazma östrojen konsantrasyonu serum TBG seviyesinin gebeliğin 20. haftasına kadar yükselmesine neden olur. Bu dönemden sonra gebelik sonuna kadar plato çizer ve gebelik öncesi döneme göre 2-3 kat yüksek kalır (10). TBG'nin progresif artışı serbest tiroid hormonlarının (sT4, sT3) seviyelerinde düşmeye neden olur. Bu durum; artan serum TSH seviyesinin tiroid hormon üretimini artırmasıyla maternal tiroid bezinin yeni bir dengeye ulaşmasına ve serbest hormon konsantrasyonlarının homeostazisini sağlamasına neden olur (11). TSH ve hCG'nin yapısındaki benzerlik nedeniyle ilk trimester sonuna kadar maternal tiroid bezinden tiroksin üretiminde belirgin artış olur. Plasentadan

salınan iki tip iyodotironin deiyodinaz enzimi vardır ve bunlar; tip 2 ve tip 3 olarak adlandırılırlar. Bu enzimler gebeliğin ikinci yarısında progresif olarak düşer. Maternal iyot havuzundaki azalma yönündeki değişiklik ise; maternal tiroid bezindeki tiroksin sentezinde artış ve buna bağlı artmış iyot tüketiminin çoğalması, iyodun renal klirensindeki artış ve iyodun plasental yolla anneden fetusa transferi sonucunda oluşur (8).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda hipotiroidi oranı genel popülasyon TSH referans aralığı kullanıldığında literatürle uyumlu bir oranda (%2.31) bulunmuşken, güncel öneriler dikkate alınıp yeni referans aralığı kullanıldığında oldukça yüksek seviyede (%16.38) bulunmuştur. Hipotiroidinin gebelik ve perinatal sonuçlara etkisi göz önüne alındığında iki sonuç arasındaki yaklaşık %14'lük fark büyük önem arz etmektedir. Temur ve ark.'nın birinci ve ikinci trimesteri kapsayan çalışmalarında TSH üst limitini 5.6 mIU/L olarak almışlar ve hipotiroidi oranını %3.6 olarak saptamışlardır. Aynı referans aralığında hipotiroidik hasta sayısını bizim çalışmamız ile benzer sıklıkta saptamışlardır. Bu çalışmada tiroid hastalığı için risk faktörü bulunan ve bulunmayan gebeler arasında tiroid disfonksiyonu açısından fark bulunmamış ve bu nedenle bütün gebelerin taranması gerektiği vurgulanmıştır (12). Yine ülkemizden Güzel ve ark.'nın 1876 gebe olguyu dahil ederek yaptığı çalışmada TSH üst limiti 2.5 mIU/L alınmış ve buna göre; tüm trimesterlerde gebelerin %15.9'unda hipotiroidi, %10.2'sinde aşikar hipotiroidi, %5.7'sinde subklinik hipotiroidi tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar sadece ilk trimester gebelerini incelediklerinde, %15.6 oranında hipotiroidik olgu saptamıştır (4).

Hindistan'da yapılan kesitsel bir çalışmaya 461 gebe olgu dahil edilmiş ve aşikar hipotiroidi oranı %1.3, subklinik hipotiroidi oranı %21.5 bulunmuştur (6). Bu çalışmada TSH referans aralığı 0.1-2.5 mIU/L alınmıştır. Bu referans aralığı kullanıldığında bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidi oranı %1.3 ve subklinik hipotiroidi oranı %14.9 olarak tespit edilmiştir ki literatürde belirtilen sıklığın oldukça üstündedir. Li ve ark.'nın Çin'de yaptıkları geniş hasta serisine (4800 olgu)

sahip çalışmada rasyonel bir TSH referans aralığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada TSH üst limitini 2,5 mIU/L alındığında subklinik hipotiroidi prevalansı %27.8 iken üst limit 4.87 mIU/L olarak alındığında prevalans %4.0 olarak bildirilmiştir. 4-6. gebelik haftasında olan olgularda median TSH değerini 2.15 mIU/L, 7-12. gebelik haftasında 1,47 mIU/L olarak rapor etmişlerdir. Yazarlar; 4-6. gebelik haftasında gebe olmayan hastalardaki referans aralığının kullanılmasını önermişlerdir (13).

Sonuç olarak; özellikle hipotiroidinin gebelik sonuçlarına etkisi dikkate alındığında bu dönemde tiroid disfonksiyonu tanısı hızlıca konulmalı ve gereken tedavi verilmelidir. ATA'nın TSH için önerdiği referans değerleri kullanıldığında bölgemizdeki gebelerde tiroid disfonksiyonu prevalansını literatüre göre belirgin olarak yüksek oranda saptadık. Bu durum; bölgesel iyot eksikliği ile açıklanabilir. Ancak kanaatimizce; önerilen referans aralığının ülkemizde yapılacak ve perinatal sonuçlar ile gebelikteki TSH değerlerini karşılaştıran uzun dönem izlem çalışmalarıyla tekrar gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
4. Güzel E, Sivri Aydın D, Çilesiz Göksedef, BP, Boran AB. The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women. *Perinatal Journal* 2015;23:96-100.
5. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:573-97.
6. Rajput R, Goel V, Nanda S, Rajput M, Seth S. Prevalence of thyroid dysfunction among women during the first trimester of pregnancy at a tertiary care hospital in Haryana. *Indian J Endocr Metab* 2015;19:416-9.
7. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337-41.
8. Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:995-1002.
9. Ong GS, Hadlow NC, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. Does the thyroid-stimulating hormone measured concurrently with first trimester biochemical screening tests predict adverse pregnancy outcomes occurring after 20 weeks gestation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2668-72.
10. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10:1542-46
11. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocr Pract*. 2014; 21:1-26
12. Temur M, Cengiz H, Arıcı B, Yaflar L, Özdemir İA. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy. *Gazi Medical Journal* 2012;23:6-9.
13. Li C, Shan Z, Mao J, 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.