

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL ŐİŐLİETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
Koordinatör: Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

GEBELERDE TİROİD HORMON DÜZEYİ VE ANTİKORLARININ
GEBELİK SÜRECİNE VE BEBEĞİN METABOLİK PARAMETRELERİNE
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sedakat GÜNSEREN

İstanbul, 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmemde katkıları Bulunan Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ a, 1. Cerrahi Kliniği Şefi Doç. Dr. Adil BAYKAN a, 1. Çocuk Servisi Klinik Şefi Dr. Aş e PALANDÜZ e, 2. Çocuk Servisi Klinik Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU na, 3. Çocuk Servisi Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA ya, 4. Çocuk Servisi Klinik Şefi Dr. Tülay OLGUN a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Klinik Şefi Op. Dr. İnci DAVAS a Psikiatri Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU na, tüm şef yardımcısı ve uzmanlarıma beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma hastanemizde çalışan tüm hemşire ve sağlık personeline beni sevgi ile büyütüp maddi manevi desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen 2. Dahiliye Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ a, Uzm Dr.Sema UÇAK a ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi İnci DAVAS a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Sedakat GÜNSEREN

KISALTMALAR

TT3: Total triiyodotironin

TT4: Total tiroksin

FT3: Free triiyodotironin

FT4: Free tiroksin

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

TRH: Tirotropin releasing hormon

TBG: Tiroid binding globulin

HCG: Human chorionic gonadotrophin

MIT: Monoiyodotironin

DIT: Diiyodotironin

ATP: Adenozin trifosfat

AMP: Adenozin monofosfat

m-RNA: Messenger RNA

DM: Diyabetes Mellitus

ARA: Akut Romatizmal Ateş

DVT: Derin ven trombozu

HBsAg: Hepatit B surface antigen

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte normal tiroid aktivitesinde önemli değişiklikler meydana gelir. Tiroid bezi gebeliğin metabolik ihtiyaçları ve değişikliklerinden önemli ölçüde etkilenir.

Tiroid bezi hafifçe büyür, kolloid birikimi olur, bazı tiroid hormonlarında değişiklikler olur(1,2,3). Bol kolloidli büyük folliküller ve hücrel hipertrofi oluşur. Ekstratiroidal iyot, tiroid ve böbreklerle dinamik denge halindedir. Gebelikte artmış glomerular filtrasyon hızı ve TT4 miktarında artış tiroide daha fazla iyot alımını gerektirir. Böylece gebelikte fizyolojik guatr olarak adlandırılan tiroid büyümesi meydana gelir ve bu, glomerular filtrasyon hızının artması nedeniyle artmış olan iyodun renal kaybını kompanze etmek içindir. TT4 miktarında artış, iyot eksikliği ve fetusun iyot kullanımının artması da ilave rol oynar. Özellikle iyottan fakir diyetle beslenen bölgelerde gebelikte guatr gelişir.

Gebelikte TGB, konsepsiyondan birkaç hafta sonra artmaya başlar ve midtrimesterde platoya ulaşır. Gebelikte TT4 ve TT3'ün plazma konsantrasyonları da artar. TT4 ve TT3 konsantrasyonları erken gebelikte keskin bir artış gösterir ve ikinci trimesterin başlarında plato çizer ve gebelik öncesi değerlerden %30-100 daha fazladır . Bu artış öncelikle artmış plazma TBG konsantrasyonuna bağlıdır(4).

FT4 ve FT3 konsantrasyonlarında gebelikteki değişimler tartışmalıdır. Roti ve arkadaşları(5), 10 farklı metod uygulayarak termdeki gebelerde serum serbest tiroid hormonlarında variabiliteyi göstermişlerdir ve kullanılan metoda bakılmaksızın, termdeki gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre daha düşük serbest hormon düzeyleri saptamışlardır. Diğer çalışmalar da gebe olmayan kadınlara göre gebe

kadınların doğumda serum FT4 ve FT3 düzeylerini yaklaşık %25 daha düşük olduğunu bildirerek bu görüşü desteklemişlerdir(6).

Human koryonik gonadotropin (hCG) orta derecede tirootropik aktiviteye sahiptir(7,8). Özellikle 1.trimesterde yüksek hCG düzeylerinde, hipertiroidizmin biyokimyasal profiline benzer bir durum söz konusudur. Bu yüzden tiroid fonksiyon testleri ilk trimesterde dikkatli değerlendirilmelidir(9).

Biz bu çalışmada tiroid hormon profilinin gebelik sürecine ve bebeğin fizyolojik parametreleri üzerine ne gibi etkileri olduğunu araştırmayı amaç edindik.

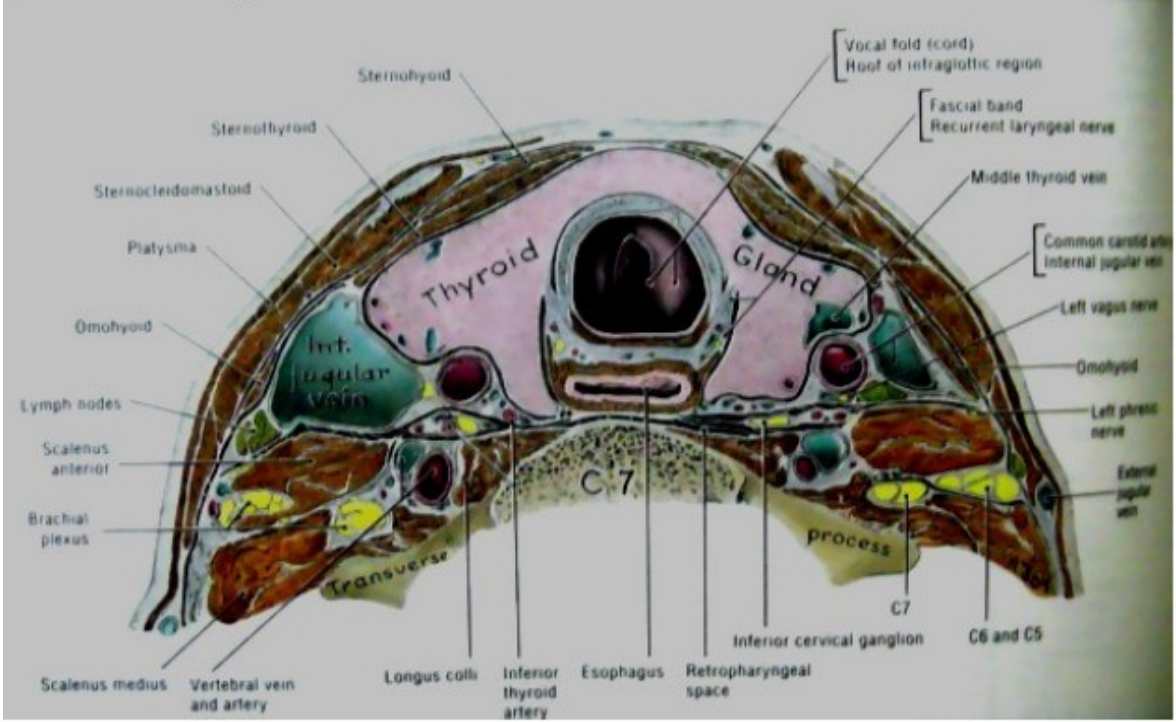
GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ GELİŞİM VE ANATOMİSİ

Tiroid bezi embriyonel hayatın 4. haftasında farinksin ventral duvarının ortasında tuberculum impar ile copula arasında endodermal bir kalınlaşma şeklinde oluşmaya başlar. Bu kalınlaşma daha sonra ductus thyroglossus denilen bir divertikül şeklinde gelişir. Bu divertikül aşağı ve ön tarafa doğru tüp şeklinde büyümeye devam eder. Bu tüpün alt ucu, boyunda ikiye ayrılır ve daha sonra birçok hücre sütunları oluşur. Bu hücre sütunlarından da tiroid bezinin istmus ve yan lobları gelişir. Son lokalizasyonla trakeanın önüne 7.haftada ulaşır. Ductus thyroglossus daha sonra kapanır ve üst ağız erişkinlerde foremen caecum olarak kalır. Bazen ductus thyroglossus boyunca yer yer küçük bez dokusu kümeleri de bulunabilir.

Tiroid bezi yaklaşık olarak 3.ayın sonunda fonksiyon göstermeye başlar, bu zamanda ilk folliküllerin kolloidle dolduğu görülür. Folliküler hücreler kolloid üretirler ve tiroksin ve triiyodotironinin kaynağı görevini görürler. Parafolliküler hücreler (C hücreleri) ultimobranchial cisimden gelişir ve kalsitonin kaynağı görevini görürler. Embriyonik tiroidin hormon salgılaması üzerindeki çalışmalar, kanda tiroid hormonlarının en erken 10-12.haftalarda salgılandığını göstermişlerdir (10,11,12).

Anatomi;

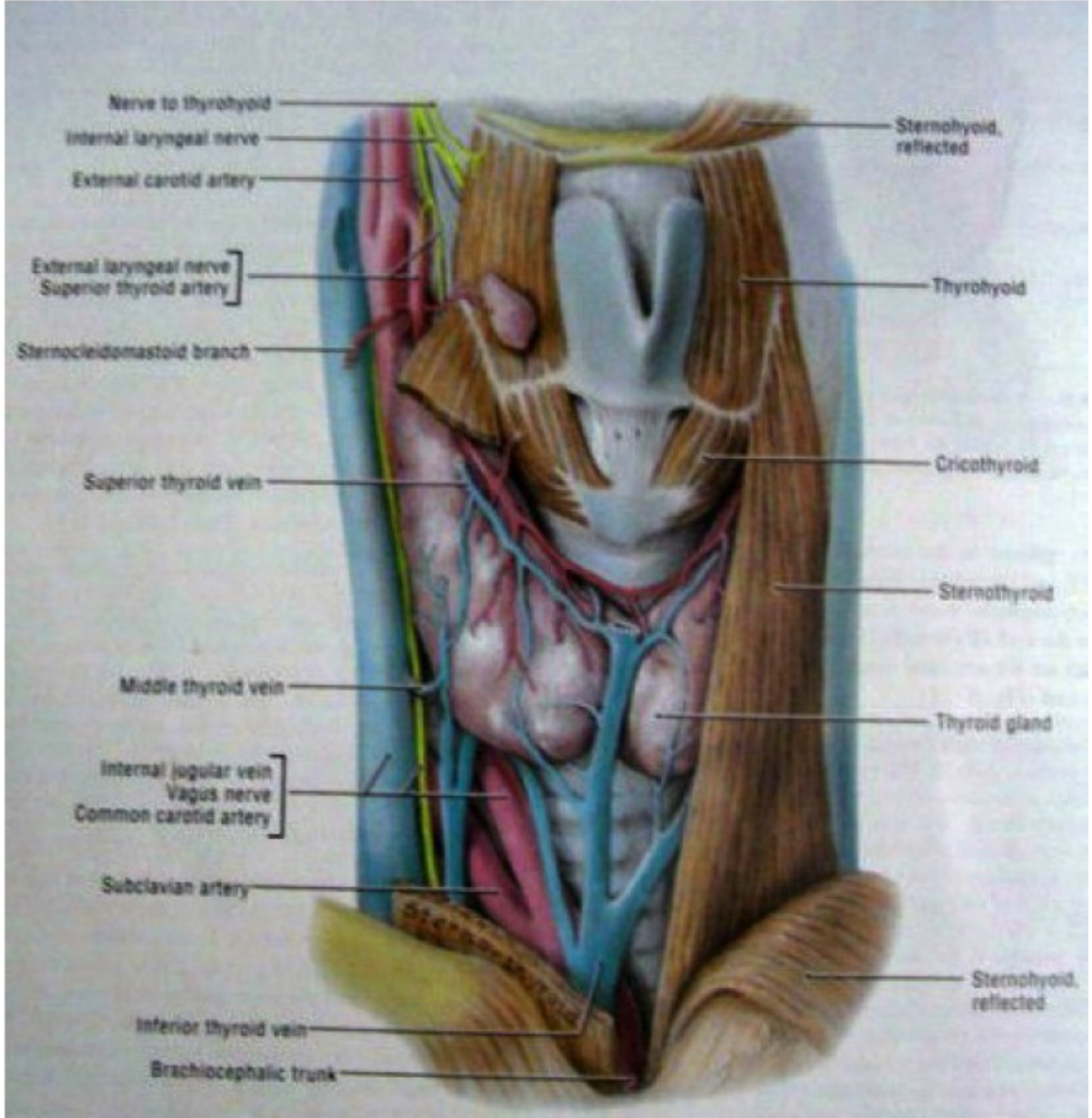


Resim 1:Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön tarafında 5.servikal ve 1.torakal vertebralar arasında yerleşmiş kırmızı-kahverengi renkli damardan zengin bir organdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezinin ağırlığı şahıslar arasında değişmekle birlikte yaklaşık olarak 25-30 gramdır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik sırasında biraz daha büyür. Tiroid bezi lobus dexter ve sinister olmak üzere iki lob ile bunları ortada birbirine bağlayan dar, isthmus glandula thyroidea'dan oluşur. Lobları koni şeklindedir. Tepe kısmı yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş olup cartilago thyroidea' nın orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri hizasında bulunur. Aşağıda olan tabanı 5. veya 6. trakea halkası veya 1. göğüs omuru hizasında yer alır. Her bir lob yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Eni en geniş yerinde 3 cm ve kalınlığı 2 cm kadardır

Konveks olan dış yüzüne deri, boynun derin ve yüzeysel fasyaları, m.sternocleidomastoideus ve m. omohyoideus un üst kısmı, m.sternothyroideus ve

m.sternohyoideus örter. Tiroid bezini dıştan boynun derin fasyasının bir devamı olan fascia pretrachealis sarar. Bu fasya beze sıkıca yapışık olmadığı için bezin esas kapsülünden (capsula fibrosa) kolayca ayrılabılır. Yan lobların iç yüzleri trakea, cartilago cricoidea nın yan kısmı, m.constrictor pharyngis inferior, oesophagus (özellikle sol tarafta), a.thyroidea superior, a.thyroidea inferior ve n.laryngeus recurrens ile komşuluk yapar. İnce olan ön kenarı yukardan aşağıya biraz da dıştan içe doğru uzanarak, alt ucunda boyunun orta hattına yaklaşır. Buna karşılık arka kenarı kalındır. Burası damar sinir paketi ve glandula parathyroidealar ile komşuluk yapar. 2. ve 3. trakea halkaları hizasında bulunan isthmus glandula thyroidea yaklaşık 1,5 cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3 ünü birbirine bağlar. Isthmus glandula thyroidea nın yeri ve hacmi birçok varyasyon gösterir. Boynun orta hattında sadece deri ve fasya ile örtülüdür. Sadece yan taraflardan bir miktar m.sternothyroideus tarafından örtülmüştür ve v.jugularis anterior da ön yüzünden geçer. Her iki tarafın a.thyroidea superior unu birbirine bağlayan anastomotik bir dal üst kenarı boyunca uzanır. Alt kenarında da v.thyroidea inferior bulunmaktadır. Bazen isthmus glandula thyroide bulunmayabilir.



Resim 2:Tiroid Arter ve venleri

Sıklıkla isthmus glandula thyroidea nın üst kenarından ve buraya konuşu loblarn iç kenarından (genellikle sol taraftan) lobus pyramidalis denilen üçüncü bir lob yukarı doğru os hyoideuma doğru uzanmaktadır. Bazen lobus pyramidalis esas bezden ayrı bir bölüm olarak veya birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler şeklinde bulunur. Böyle bezlere de gll.thyroideae accessoriae denilir. Tiroid bezi yutma ve konuşma

esnasında biraz yukarı-aşağı yönde hareket eder. Bazen fibröz veya muskuler bir band, os hyoideum'un gövdesini istmusa veya bulunduğu zaman lobus pyramidalis'in tepesine bağlar. Bu band muskuler olduğu zaman m.levator glandulae thyroideae olarak isimlendirilir.

Tiroid Bezinin Kapsülleri: Birisi içte birisi dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsüle capsula fibrosa denir. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül, bez dokusuna sıkıca yapışıktır ve bez dokusunu, içerisine bölmeler göndererek küçük lobcuklara ayırır. Lobcuklar stroma içine gömülü folliculuslardan oluşur. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının devamıdır. Lamina pretrachealis denilen bu kapsül, içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca ayrılabilir. İki kapsül arasında glandula parathyroidea, a.thyroidea inferior ve n.laryngeus recurrens bulunur.

Tiroid Bezinin Arterleri: Tiroid bezini a.thyroidea superior ve inferior besler. A. thyroidea superior a.carotis externa'nın, a.thyroidea inferior a.subclavia'nın yan dalı olan truncus thyrocervicalis'in dalıdır. Bu damarlar kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. %10 oranında bulunan a.thyroidea ima bazen arcus aortadan veya truncus brachiocefalicus'tan çıkar.

Tiroid Bezinin Venleri: Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağ kanı v.thyroidea superior, v.thyroidea media, v.thyroidea inferior'a drene eder. Bu venlerden ilk ikisi v.jugularis interna ya sonuncusu da v.brachiocefalica'ya açılır. (Kapiller kan damarları, veziküller etrafındaki bağ dokusu içerisinde, follikül epitelleri arasında ve follikülleri kuşatan lenf damarları endotelinde yoğun pleksuslar oluşturur). Glandula thyroidea'nın ameliyat esnasında a.thyroidea inferior'un bağlanması gerekebilir. Bu arter bezin iki kapsülü arasında n.laryngeus recurrens ile çaprazlar. Bu nedenle arterin bağlanması esnasında bu sinirin korunması gerekmektedir. Aksi takdirde ses kısıklığı oluşur.

Tiroid Bezinin Lenfatikleri: Lenf damarları tiroid bezi lobcukları arasındaki bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin etrafında uzanırlar. Bunların bez kapsülünde

bulunan lenfatik ağ ile bağlantısı vardır. Bu damarlar nodi lymphatici pretracheales ve nodi lymphatici servicales profundi ye ağlabilirler. Bir kısı m lenf damarları da doğrudan ductus thoracicus a ağlırlar.

Tiroid Bezinin Sınırları: Ganglion servicale superior, medius, inferiordan sempatik lifler gelir. Bu lifler bazen n.vagus un dalları içinde ulaşırlar. Sempatik sistem damarları daraltarak dolaylı bir şekilde beze etki eder. Tiroid bezi genellikle menstrüasyon ve gebelik esnasında fizyolojik sınırlar içerisinde dikkati çekecek kadar büyür. Tiroid bezinin normalden daha büyük hale gelmesine guatr denir. Bu gibi durumlarda tiroid bezi trakeaya, n.laryngeus recurrens e bağ yapabilir (13,14).

TİROİD BEZİ FONKSİYONLARI

Tiroid bezi, çok sayıda 150-300 mikron çaptındaki kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloid denen madde, follikülleri çevreleyen kübik epitelioid hücrelerce salgılanır. Kolloidin başlıca maddesi, molekülünde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein yani tiroglobulindir. Salgı follikülere geçtikten sonra vücutta fonksiyon yapabilmesi için önce follikül epitelioidden kana absorbe edilmesi gerekir. Tiroid bezi, dakikada kendi ağırlığının yaklaşık beş katı kadar kan akıtımına sahiptir.

Tiroid bezi vücut metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki önemli hormonu salgılar: Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3). Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizması için önemli olan Kalsitonin hormonunu da salgılamaktadır

TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ

T4; T3 ile birlikte tiroid dokusundan salgılanan, vücudun karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. T4 kanda dolaşan tiroid hormonlarının %95 ini oluşturur. Vücuttaki bütün T4, tiroid bezi tarafından sentezlenir ve salgılanır. T4 inaktif prohormon olup etkisini T3 e dönüşerek gösterir. Periferik dokuda

metabolize olan T4 ün %40-50 si T3 e dönüşür. T4 ün %20 si ise organik şekilde gaitayla itrah edilir . T4 ün yarı ömrü 6-8 gün iken ; turnover hızı 10 gündür(6).

T3 ise tiroid hormonlarının hücrelerde aktif olan formudur. T4 ten yaklaşık 4-5 kat daha etkilidir. T3 ün ancak %20 si tiroid bezinden sentezlenirken büyük kısmı tiroid bezi dışında T4 ün 5 no lu C atomundaki iyodun deiyodinizasyonu ile oluşmaktadır. T3, T4 e göre kanda çok daha az bulunur. Yarılanma ömrü ise yaklaşık 1 gündür(15).

T3 ve T4 ün tiroid bezinde oluşum basamakları şöyledir:

1-Tiroglobulin sentezi.

2-İyodun tiroid tarafından plazmadan aktif transportla alınımı.

3-İyot iyonunun oksidasyonu ve organifikasyonu: İyod tiroglobulindeki tirozine bağlanır ve iyodotirozinler (MIT-DIT) oluşur.

4-Mono ve diiyodize tirozinlerin birleşerek, tiroglobulin molekülünün bir parçası olan tironinleri oluşturması (coupling).

5-İyodotirozin ve tironinlerin tiroglobuline bağlı olarak kolloid içine salınımı.

6-Kolloid endositozu.

7-Tiroglobulin proteolizisi ile T3 ve T4 serbestleşmesi.

8-T3 ve T4 ün kana salınımı .

Tiroid hormonlarının salgılanması TSH tarafından düzenlenmektedir. Tirotropin olarak da bilinen TSH, hipofiz ön lobundan salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur. En önemli görevi tiroid hormonu yapımını uyarmasıdır. TSH salgılanması hipotalamik bir hormon olan tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından uyarılır; T3 ve T4 tarafından negatif feedback ile inhibe edilir(16).

TSH tiroid fonksiyonlarının tüm basamaklarını hızlandırmakta olup, tiroid hücrelerinde büyümeye ve fonksiyonel kapasitede artışa yol açmaktadır(8). TSH etkisini, hücre membranı reseptörlerine bağlanarak adenil siklaz aktivitesini arttırmak yoluyla gösterir. Bu enzim ATP den siklik-AMP oluşumunu uyarır. Bu sırada oluşan enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır. Siklik-AMP ve 3'-5'-AMP hormonların etkisini ayarlarlar(15).

Tiroid hormonları etkilerini intrasellüler T3 ün spesifik bir nükleer reseptöre bağlanması ile gösterirler. T3 reseptörleri ilgili genlerin regülatör elementlerine bağlanarak spesifik m-RNA sentezini ve buna bağlı protein sentezini düzenler. Hipofiz ön lobunda ve beyinde intrasellüler T3 ihtiyacı T4 den elde edilirken; kalp, iskelet kası gibi dokularda ise T3 plazmadan alınır. T3 hücre içinde en aktif tiroid hormonu olmasına rağmen; serum T4 konsantrasyonu TSH ile daha iyi korelasyon gösterir(16).

TİROİD HORMONLARINI KANDA TAŞINMASI

Tiroid hormonları kan dolaşımında proteinlere bağlanarak taşınır. Plazmada T4 ün %99.9 u, T3 ün ise % %99.7 si proteinlere bağlanarak taşınır. Kanda pek az miktarda bulunan ve proteinlere bağlı olmayan serbest T3 ve T4 (FT3 ve FT4) , proteinlere bağlı formlarıyla dinamik denge halindedir.

Bu proteinler; tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve albumindir(1,17) TBG bir alfa globulindir. TBG T4 e T3 ten daha sık bağlanır(22). TBG nin ancak %30 u doymuş durumdadır(1). TBG miktarının azalması çoğalması tiroid hormon miktarını etkiler, fakat serbest hormon miktarı değişmeden kalır. Tiroid bezinin TBG miktarındaki değişimlere rağmen, serbest tiroid hormon miktarını sabit tutma özelliği serbest tiroid hormonu hipotezi olarak adlandırılır. T4 ün % 60 ı TBG ye, %30 u TBPA ne, %10 una yakın kısmı albumine bağlanırken sadece %0.03 ü serbest olarak kanda dolaşır(1,17). T3 ün ise %70 i TBG ne, %30 una yakın kısmı albumine bağlanırken, %0.3 ü serbest olarak kanda dolaşır(9). T3, TBPA ne hiç bağlanmaz(17).

TİROİD HORMONLARININ FONKSİYONLARI

Tiroid hormonlarının vücutta iki önemli etkisi bulunmaktadır:

- 1)Tüm metabolizma hızının artırılması
- 2)Çocuklarda büyümenin stimülasyonu.

Tiroid hormonları beyin, retina, dalak, testis ve akciğer gibi birkaç doku dışında vücudun tüm dokularında metabolik aktiviteyi artırırlar. Çok miktarda hormon salgılandığında metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Aynı zamanda protein katabolizma hızı da artmakla beraber protein sentez hızı da artar. Gençlerde büyüme hızlanır, mental işlevler uyarılır ve birçok iç salgı bezlerinin aktivitesi artar.

Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi, fetal yaşamda ve postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesinin sağlanmasıdır. Eğer fetusta yeteri kadar tiroid hormonu salgılanmazsa, beynin gelişmesi hem doğumdan önce hem de doğumdan sonra geri kalır. Doğum sonrası en kısa zamanda tiroid tedavisi uygulanmazsa çocuk ömür boyu mental retarde kalabilir.

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid işlevini yansıtan spesifik tek bir test yoktur. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. TSH, Serum total T4, serum total T3 ve free T4, free T3 yoğunluklarının ölçülmesi tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde uygulanması gereken ilk testlerdir. Serum total tiroksin (TT4) konsantrasyonları, TBG ne bağlı olan T4 ü ve serbest ve biyolojik aktif olan free T4 (FT4) ü; total T3 (TT3) ise TBG ne bağlı T3 Ü ve az miktardaki FT3 ü içerir(18). Tiroid hormonlarının serum total yoğunlukları tiroid işlevleri dışında taşıyıcı protein fonksiyonundaki değişikliklerden de etkilendiği için tiroid hormonlarının direk serbest formlarının (örn; FT4) ölçülmesi tercih edilmelidir. Primer tiroid bozukluklarından ileri gelen TT3 ve TT4 değişmelerini , TBG değişikliklerinden ayırtabilmek ancak TBG değerini saptamakla mümkündür(19).

TBG miktarının azaltıp çoğalması tiroid hormon miktarını etkiler, fakat serbest hormon miktarı değişmeden kalır(1). Kendi başına bir tiroid testi olmayan triiyodotironin uptake (T3U), serum TBG konsantrasyonunun indirekt olarak tahmini için en uygun testtir. T3U, TBG nin ş gal edilmemiş bağlama bölgelerini ölçmek yoluyla tiroid hormonlarıyla TBG nin doygunluk derecesini gösterir. Serbest tiroksin indeksi (FT4) ise serumda serbest tiroksin konsantrasyonunun gerçek miktarıyla ilişkilidir.

GEBELİK VE TİROİD

Tiroid bezi gebeliğin metabolik ihtiyaçları ve değişikliklerinden önemli ölçüde etkilenir. Tiroid bezi hafifçe büyür, kolloid birikimi olur, bazı tiroid hormonlarında değişiklikler olur(20,15,21). Bol kolloidli büyük folliküller ve hücrel hipertrofi oluşur. Ekstratiroidal iyot, tiroid ve böbreklerle dinamik denge halindedir. Gebelikte artmış glomerular filtrasyon hızı ve TT4 miktarında artış tiroide daha fazla iyot alımını gerektirir. Böylece gebelikte fizyolojik guatr olarak adlandırılan tiroid büyümesi meydana gelir ve bu, glomerular filtrasyon hızının artması nedeniyle artmış olan iyodun renal kaybını kompanse etmek içindir(9). TT4 miktarında artış, iyot eksikliği ve fetusun iyot kullanımının artması da ilave rol oynar(9). Özellikle iyottan fakir diyetle beslenen bölgelerde gebelikte guatr gelişir(22).

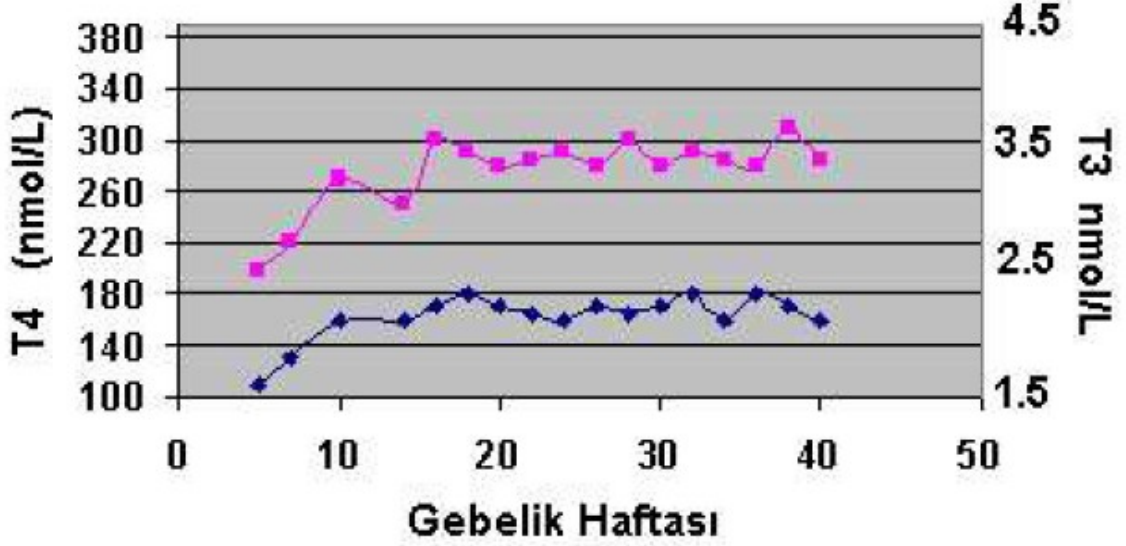
GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI

Gebelikte normal tiroid aktivitesinde önemli değişiklikler meydana gelir. Ancak bu hormonların %99 undan fazlası proteine bağlı olup inaktiftir. Gebelik boyunca TBG, tiroksin bağlayan prealbumin ve albuminin T4 ve T3 e karşı afiniteleri önemli ölçüde değişmez; ancak albumin ve tiroksin bağlayan prealbumin serum konsantrasyonları değişmezken TBG nin serum konsantrasyonu 2-3 kat artar (23). TGB, konsepsiyondan birkaç hafta sonra artmaya başlar ve midtrimesterde platoya ulaşır. Bu artışın nedeni TBG nin hepatik sentezinin artışı ve östrojenin indüklediği TBG nin glikozilasyonudur. Bu glikozilasyon TBG nin yarı ömrünü 15 dakikadan 3 güne kadar arttırabilir(23,24).

Gebelikte TT4 ve TT3 ün plazma konsantrasyonları da artar. TT4 ve TT3 konsantrasyonları erken gebelikte keskin bir artış gösterir ve ikinci trimesterin başlarında plato çizer ve gebelik öncesi değerlerden %30-100 daha fazladır (4). Bu artış öncelikle artmış plazma TBG konsantrasyonuna bağlıdır(4).

Diğer bir neden ise plasentadan tip III de-iyodinazın üretimidir. T4 ün daha aktif olan T3 e dönüşümünü ve her iki hormonu da inaktif bileşiklere dönüştürerek deaktivasyonu kontrol eden 3 tane de-iyodinaz enzimi vardır. Bu enzimler tiroid hormonlarının lokal regülasyonunda önemlidir. De-iyodinaz III plasentada oluşur ve konsantrasyonu gebelik ilerledikçe artar. De-iyodinaz III T4 ü reverse T3 e ve T3 ü diiodotirozine (T2) dönüştürerek inaktive eder. Bu işlem sırasında moleküllerden uzaklaştırılan iyot daha sonra fetusa transport edilir. Bu enzim fetal hayat boyunca oldukça yüksek aktiviteye sahiptir(25).

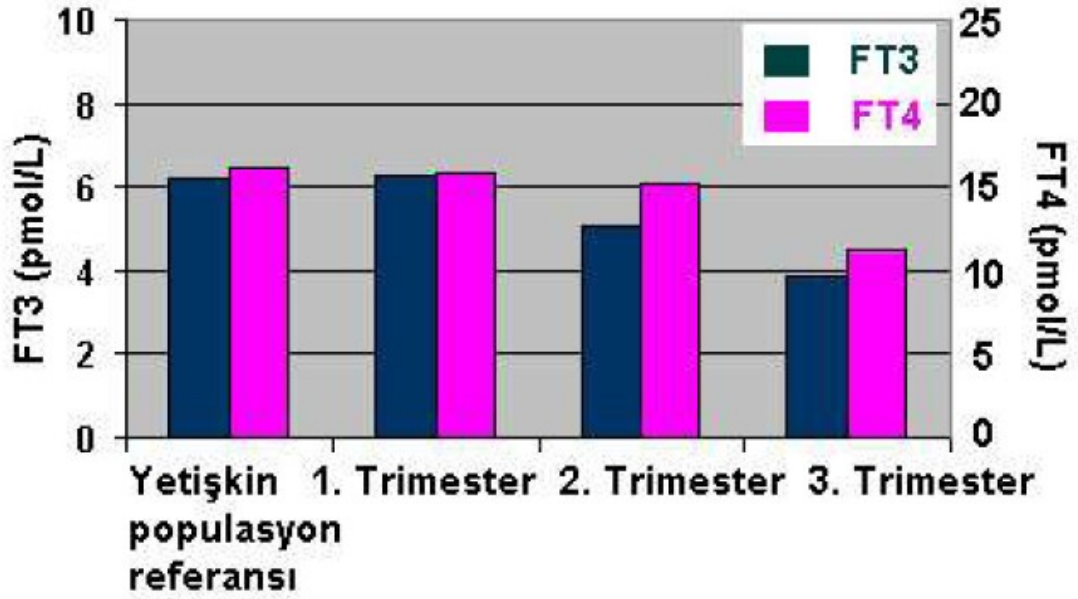
TT4 en erken gebeliğin ikinci ayından başlayarak artar ve doğum sonrası kadar plato yapar(20) (Şekil 1). T4 ün T3 e dönüşümü kısıtlanmakta ve hormonlar inaktive edilmekte olup, bu şekilde dokular gebelikte hipermetabolik etkilerden korunmaktadır.



Şekil 1. Gebelikte gebelik haftasına göre serum total T4 ve T3'ün değişimi.

FT4 ve FT3 konsantrasyonlarında gebelikteki değişimler tartışmalıdır. Bazı yazarlar serbest hormonlarda düşüş bildirirken (26), bazıları da değişim olmadığını veya hafif bir artış olduğunu bildirmişlerdir(4,27). Bu çelişkilerin ölçüm farklılığından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Roti ve arkadaşları(5), 10 farklı metod uygulayarak termdeki gebelerde serum serbest tiroid hormonlarında variabilitayı göstermişlerdir ve kullanılan metoda bakılmaksızın, termdeki gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre daha düşük serbest hormon düzeyleri saptamışlardır. Diğer çalışmalar da gebe olmayan kadınlara göre gebe kadınların doğumda serum FT4 ve FT3 düzeylerini yaklaşık %25 daha düşük olduğunu bildirerek bu görüşü desteklemişlerdir(6). (Şekil 2)

Human koryonik gonadotropin (hCG) orta derecede tirootropik aktiviteye sahiptir(7,8).



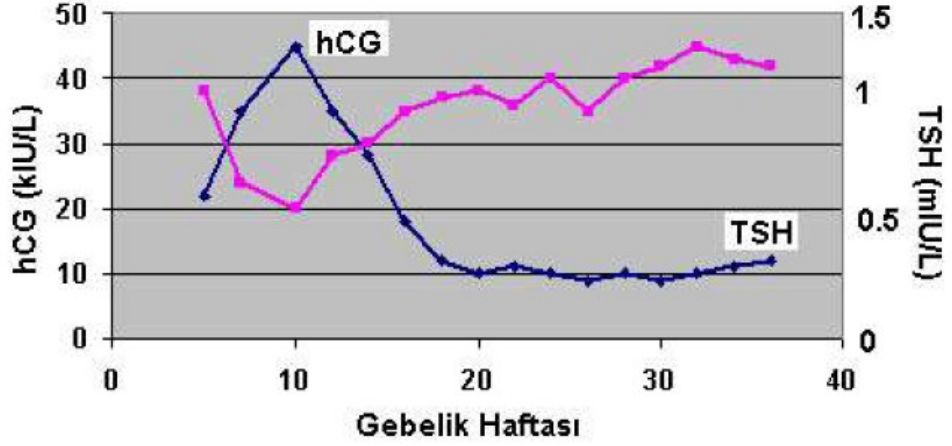
Şekil 2. Gebelikte FT3 ve FT4 değişimleri.

Ne var ki çoğu gebe kadında (> %78) serbest hormon düzeyleri gebe olmayan kadınlardaki gibi aynı referans aralığında kalmaktadır(6). (Tablo I)

Tablo I. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının referans aralığı.

	Gebe olmayan	1.trimester	2.trimester	3.trimester
FT4 (pmol/l)	11-23	11-22	11-19	7-15
FT3 (pmol/l)	4-9	4-8	4-7	3-5
TSH (mu/l)	0-4	0-1,6	1-1,8	7-7,3

Human koryonik gonadotropin (hCG) orta derecede tirootropik aktiviteye sahiptir(7,8). HCG nin en yüksek konsantrasyonda olduğu ilk trimesterde serum TSH düzeyi düşer. Bu düşüş normal düzeyler içindedir. (Şekil 3)



Şekil 3. Gebelikte, gebelik haftasına göre hCG ve TSH'nin değişimleri

HCG nin patolojik olarak yüksek olduğu durumlarda, hCG nin indüklediği tiroid stimülasyonu meydana gelebilir ve bu TSH daki düşüş, serbest hormonlarda artma ile sonuçlanır. HCG ve TSH aynı alfa subüniteleri paylaşmakta ve beta subüniteleri %85 aynı aminoasit dizisini içermektedir. Bu nedenle bu iki hormonun tersiyer yapıları benzerdir(7,8). Purifiye hCG nin TSH gibi;

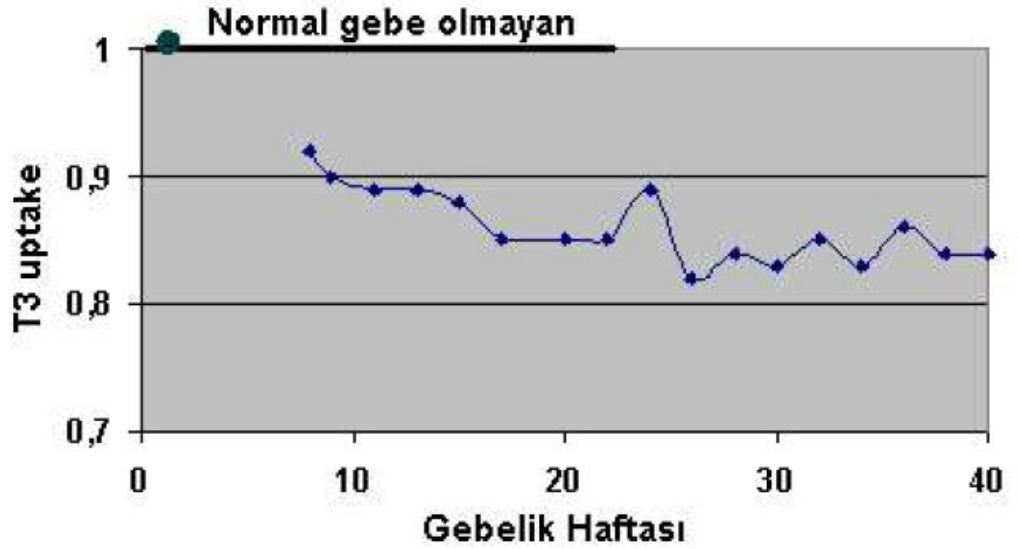
a) İyot uptake ve fare tiroid hücrelerinde cAMP yapımını artırdığı

b) Kültür edilmiş insan tiroid foliküllerinde iyot uptake, organifikasyon ve T3 sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir(7,8). Glinoeer, dolaşımdaki 10.000 IU/L hCG nin serumdaki 0.6 pmol/L (0.1 ng/dL) FT4 e ve aynı zamanda da TSH da 0.1 mIU/L lik bir azalmaya karşılık geldiğini öne sürmüştür. Buna karşı ilk trimesterde serum FT4 üdeki bir yükselmenin ancak hCG konsantrasyonu >50.000-75.000 IU/L de 1 haftadan fazla kalırsa gözlenebildiğini bildirmiştir.

Özellikle 1.trimesterde yüksek hCG düzeylerinde, hipertiroidizmin biyokimyasal profiline benzer bir durum söz konusudur. Bu yüzden tiroid fonksiyon testleri ilk trimesterde dikkatli değerlendirilmelidir(9).

Gebelikte artmış glomerular filtrasyon hızı nedeniyle iyotun renal klirensi artmıştır. İyot kaybı; iyotun renal kandaki konsantrasyonunu azaltır ve tiroidal iyot klirensinde kompanzatuvar bir artış meydana getirir. Besinlerle iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde, idrarla iyot kaybı önemli değildir. Ancak, gebelikte iyot yetersizliği olan bölgelerde bu durum hipotiroidizme ve guatra yol açarak önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Gebe olmayan bir kadının yeterli iyot alımı 100-150 mikrogram/gün olarak tahmin edilmektedir. WHO, gebelik boyunca en az 200 microgram/gün kadar iyot alınmasını önermektedir.

Tiroglobulin spesifik aktiviteye sahip olmamasına rağmen tiroid bezinin aktivite durumunu gösterir(28). Tiroglobulin, gebelikte tiroid bezinin artmış aktivitesini göstermek üzere gebelik boyunca genellikle artar. Tiroglobulindeki bu artış ilk trimesterin başlarında görülebilir ancak ileri gebelik haftalarında daha belirgindir. Artmış serum tiroglobulin düzeyleri aynı zamanda artmış tiroid volümü ile de ilişkilidir. Gebelikte T3-uptake değeri azalırken (1,29,30), FT4 sabit kalmaktadır.



Şekil 4. Gebelikte gebelik haftasına göre T3 uptake değişimi

Gebelerde tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede serum FT3 ve FT4 değerleri daha değerlidir. Yüksek hassasiyete sahip serum TSH seviyesi anormal tiroid fonksiyonlarının saptanmasında çok yararlıdır . Gebelikte tiroid fonksiyon testleri Tablo II de verilmektedir.

Tablo II. Gebelikte tiroid fonksiyon testleri

Fizyolojik değişiklik	Tiroid aktivitesinde değişiklik
↑serum östrojenleri	↑serum TBG
↑serum TBG	↑T4 ve T3 ihtiyacı ↑TT4 ve TT3
↑hCG	↓TSH ↑FT4
↑iyot klirensi	↑diyetle alınan iyot ihtiyacı ↓hormon yapımlı (iyot eksikliğinde) ↑guatr (iyot eksikliğinde)
↑tip III deiyodinaz	↑T4 ve T3 degradasyonu ↑T4 ve T3 ihtiyacı
↑T4 ve T3 ihtiyacı	↑serum tiroglobulin ↑tiroid volümü ↑guatr (iyot ekikliğinde)

Ancak nadir olarak görülen, hipofizer veya hipotalamik hastalıklarda ve TSH hipersekresyonuna bağlı hipertiroidide TSH seviyeleri yanıltıcı olabilir. Serum TSH düşükse hipotiroidi düşünülür ve serum FT3 ve FT4 seviyeleri ölçülür. Hipertiroidide serum T3 seviyesi T4 den daha yüksektir. Eğer serum TSH seviyesi yüksek ise hipotiroidi akla gelmelidir. Hafif ve orta derecede hipotiroidide serum T3 değerleri

normal düzeylerde olduğu için hipotirodinin tanısında serum T4 değerleri daha faydalıdır(31). Tiroid hastalıklarında gebelikte görülen değişiklikler Tablo III te görülmektedir.

Tablo III. Gebelikte tiroid hastalıklarında görülen değişiklikler.

TETKİKLER	HİPERTİROİDİ		HİPOTİROİDİ	
	Gebelik yok	Gebe	Gebelik yok	Gebe
Total T4	Yüksek	Çok yüksek	Azalmış	normal / azalmış
Serbest T4	Yüksek	Yüksek	Azalmış	azalmış
T3 uptake	Yüksek	Normal, hafif artmış / azalmış	Azalmış	çok azalmış
TBG	Normal / azalmış	Çok yüksek	Normal / yüksek	çok yüksek
T4/ TBG oranı	Yüksek	Yüksek	Azalmış	azalmış
Total T3	Yüksek	Çok yüksek	Normal / azalmış	normal
Serbest T3	Yüksek	Yüksek	Normal / azalmış	normal
TSH	Azalmış	Azalmış	Yüksek	yüksek

PLASENTA VE TİROİD FONKSİYONLARI

TSH, T3 ve T4 çok düşük oranda plasentadan geçer. Plasentanın, T3 ve T4 ü inaktif metabolitine çeviren 3-iodotironin de-iodinaz aktivitesi yüksektir. Bu enzim maternal T3 ve T4 ün fetusa geçmesini engeller. Bu nedenle maternal ve fetal tiroid hormonları birbirlerinden bağımsızdır. Maternal tiroid hormonlarının eksikliği veya fazlalığı minimal olarak fetusu etkiler. Graves hastalığındaki maternal TSH reseptör antikoru plasentadan geçerek fetal tiroidi uyarabilir. Aynı şekilde maternal otoimmün tiroiditte antitiroid antikoru plasentadan geçerek fetal hipotirodiye neden olabilir. Maternal tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan ilaçlar plasentayı rahatlıkla geçer ve fetusu etkilerler(32).

FETAL TİROİD FİZYOLOJİSİ

Fetal tiroid fonksiyonu ilk trimesterin sonunda başlar. Bundan önce, normal fetal beyin gelişiminin maternal kaynaklı T4 ve transselüler olarak T4 ten oluşmuş T3 e bağlıdır. T4; 5-8 haftalık gebelikten itibaren görülebilir. 11. hafta itibariyle konsantrasyonu maternal dolaşımdakinin 100 kat daha fazlasıdır. Bu safhada, maternal hipotiroksinemi fetal beyin gelişimi üzerinde ters etkilere neden olabilir. Fetal FT4 ve TT4 erişkin düzeylerine gebeliğin 36. haftasında ulaşır. Fetal TSH erişkin TSH düzeyinden daha yüksektir ve fetal T3 ise düşüktür. Rölatif olarak yüksek T4 düzeyleri fetal beyinde intrasellüler olarak T3 e dönüş üme yol açar. Fetal tiroid disfonksiyonu meydana gelirse, maternal kaynaklı T4 normal nörolojik gelişim için gereklidir. Plasental perfüzyon çalışmaları normal term gebelikte, çok az (%0.008) maternal T4 ün fetusa geçtiğini göstermiştir. Ne var ki, T4 ün plasental deiyodinizasyonunun inhibisyonu bu transferi 2700 kat artırır ve böylece fetal düzeyler maternal konsantrasyonların %30 una ulaşır lar. Fetal tiroid disfonksiyonu ile komplike gebelikte, deiyonidaz III inhibe edilir ve bu fetusa ek olarak T4 transferine yol açarak, fetal periferik T4 deiyodinizasyonu azaltırken fetal beyinde T3 ün intrasellüler aktivasyonunu artırırlar. Böylece sürekli hasardan kaçınılmış olur.

Özetle; 10 haftalık fetusta tiroid folikülleri ve T4 sentezi saptanmıştır. 10. haftadan itibaren fetal serum TSH, T4 ve TBG seviyelerinde progresif bir artış görülür. Fetal serum T3 düzeyleri 25. haftada saptanır. Total ve serbest T4 seviyesi 36. haftada erişkin düzeylere ulaşır. Termde fetal serum T3 düzeyleri erişkin düzeylerinin yarısı kadardır. Fetal serum T4 düzeyleri giderek artarken fetal serum TSH düzeylerinin de artması fetusta tiroid bezi-hipofiz arasındaki negatif feedback mekanizmasının henüz olgunlaşmamasına bağlıdır. Doğumdan sonra 30. dakikada serum TSH hızla artarak peak yapar ve 24. saatte de T3 ve T4 hormonları peak yapar.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak-Nisan 2007 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinin de gerçekleştirildi. Tek merkezli, prospektif bir çalışma olmuştur. Gebelik takibi amacıyla başvuran gebelerden 10-20. gebelik haftalarında yakalanan 120 tekiz gebe gruba alınmış ve gebelik takiplerinin bir parçası olan tiroid hormon testleri açısından bu dönemde değerlendirilmişlerdir.

Tiroide bağlı hastalığı olan veya tiroid operasyonu geçiren gebeler çalışmaya alınmadı. Tüm gebelerin tiroide bağlı aile anamnezleri, kullandıkları ilaçlar, geçirdikleri operasyonlar, gravite, parite, abortus, küretaj bilgileri kayıt edildi.

Gebeler kan tahlillerinin de istendiği 10.-20. gebelik haftası döneminde tartılarak boy ve kiloları not edildi ve eğitim durumları öğrenildi. Gebelik haftası tayininde başta son adet tarihi olmak üzere obstetrik muayene ve ultrasonografik ölçümler esas alındı.

FT3, FT4, TT3, TT4 ve TSH kemiluminesans yöntemi kullanılarak Roche firmasının E170 cihazında çalışıldı. AntiTPO, AntiTG ve tiroglobulin ise kemiluminesans yöntemi kullanılarak DPC firmasının immulite 2000 cihazında çalışıldı.

Gebeler tahmini doğum zamanları sonrasında telefonla aranarak doğum şekilleri, sezeryan abdominalis ile doğurtuldukları endikasyonu, bebek doğum kiloları ve doğumda bebek te herhangi bir hastalık saptanıp saptanmadığı öğrenildi.

Gebeler TSH düzeyleri baz alınarak (<0,4 hipertiroidi, 0,4-4 ötiroidi, >4 hipotiroidi) sınıflandırıldı ve bu subgruplar bebek kilolarına göre karşılaştırıldı.

Araştırma grubundaki bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılıp, katılmak isteyenlerin sözlü onayları alındı.

Anti-TPO Anti-Tiroglobulin ve Tiroglobulin kemiluminesans yöntemi kullanılarak DPC firmasının immulite 2000 cihazında çalışıldı. FT3, FT4, TT3, TT4 ve TSH ise kemiluminesans yöntemi kullanılarak Roche firmasının E 170 cihazını kullanılarak çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya kadın doğum polikliniğine başvuran 120 gebe alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 14 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama $26,1 \pm 5,2$ idi.

Tablo 1: Gebelerin yaş dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
120	$26,1 \pm 5,2$	26	14	40

10. ve 20. gebelik haftasında gelen gebeler çalışmaya dahil edildi. 22'si(% 17,8) 10-11 gebelik haftasında 15'i(12,2) 19-20 gebelik haftasında idi. Ayrıca 2'li ve 3'lü test dönemleri olan 11-14 haftaları arasında 33, 16-18 gebelik haftasında gelen 24 gebe tespit edildi.

Tablo 2: Gebelik haftasına göre dağılım

Gebelik Haftası	Sayı	Yüzde (%)
10-11	22	17,8
11-12	9	7,3
12-13	9	7,3
13-14	15	12,2
14-15	7	5,5
15-16	8	6,5
16-17	10	8,1
17-18	14	11,4
18-19	9	7,3
19-20	15	12,2
20	1	0,8
Toplam	120	100,0

Gebeler başvuruları esnasında ortalama $64,1\pm 11,3$ kilo en zayıfları 37 en kiloluları 100 kilo olarak kaydedildi.

Tablo 3: Gebelerin kiloya göre dağılımları

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
89	$64,1\pm 11,3$	62	37	100

Gebelerin boyu maksimumu 179 minimumu 145 olmak üzere ortalama $161,1\pm 6,6$ cm idi.

Tablo 4: Gebelerin boy dağılımları

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
71	$161,1\pm 6,6$	160	145	179

Gebelerin 58'i(%63) ilkokul mezunu iken bunu 2. sırada lise 15(%16) 3. sırada ortaokul 10(%10,9) takip ediyordu. Okur yazar olmayanlar 4(%4,3) iken 2 kişi(%2,2) üniversite 1 kişi(%1,1) yüksek lisans mezunu olduğunu ifade etti.

Tablo 5: Gebelerin eğitim düzeyi dağılımı

Eğitim Düzeyi	Sayı	Yüzde (%)
Okuryazar değil	4	4.3
Okuryazar	2	2.2
İlkokul	58	63.0
Ortaokul	10	10.9
Lise	15	16.3
Üniversite	2	2.2
Yüksek lisans	1	1.1
Toplam	92	100.0

Gebelerin 41 i (%34,2) ilk 39 u (%32,5) 2. gebelik anamnezi verirken 1 gebe 6, 1 gebe de 8 gebelik anamnezi verdi.

Tablo 6:Gebelerin gravite dağılımı

Gravide	Sayı	Yüzde (%)
1	41	34.2
2	39	32.5
3	20	16.7
4	12	10.0
5	6	5.0
6	1	0.8
8	1	0.8
Toplam	120	100.0

Çalışmaya alınan gebelerin 52 si (43,3) hiç doğum yapmamışken 40ı (%33,3) 1, 18 i(%15) 2, 10 u (%8,3) ise 3 doğum yaptıklarını belirtti.

Tablo 7: Gebelerin parite dağılımı

Parite	Sayı	Yüzde (%)
0	52	43.3
1	40	33.3
2	18	15.0
3	10	8.3
Toplam	120	100.0

Gebelerin 98'i (%81,7) hiç abortus yapmamışken 19'u (%15,8) 1 yaptığını belirtti. 2 hasta 2, 1 hasta da 3 abortus yaşadığını ifade etti.

Tablo 8: Gebelerin abortus dağılımı

Abortus	Sayı	Yüzde (%)
0	98	81.7
1	19	15.8
2	2	1.7
3	1	0.8
Toplam	120	100.0

Gebelerin 102 si (%85) hiç küretaj yaptırmadığını bildirirken %12,5 i 1, %1,7 si 2 %0,8 i 1 kez küretaj yaptığını bildirdi.

Tablo 9: Gebelerin küretaj dağılımı

Küretaj	Sayı	Yüzde (%)
0	102	85.0
1	15	12.5
2	2	1.7
3	1	0.8
Toplam	120	100.0

99 Gebede (%82,5) tiroid dışı herhangi bir hastalık saptanmazken 21 gebede(%17,5) tiroid dışı çeşitli hastalıklar tespit edildi.

Tablo 10: Gebelerde saptanan ek hastalık oranı

	Sayı	Yüzde (%)
Yok	99	82.5
Var	21	17.5
Toplam	120	100.0

Tablo 11: Gebelerin tespit edilen ek hastalıklarına göre dağılımı

	Sayı	Yüzde	Yüzde (%) (tüm grup)
Apendektomi	2	9.5	1.7
DM	2	9.5	1.7
Anemi	1	4.8	0.8
ARA	1	4.8	0.8
DVT	1	4.8	0.8
HbsAg (+)	1	4.8	0.8
İchtiosis	1	4.8	0.8
Kırık Op.	1	4.8	0.8
Kistektomi, Apendektomi	1	4.8	0.8
Kolesistektomi	1	4.8	0.8
Meme Kist Op.	1	4.8	0.8
Memede Kitle Op.	1	4.8	0.8
Memede Kitle Takipli	1	4.8	0.8
Migren	1	4.8	0.8
Nazoplasti	1	4.8	0.8
Pilonidal Sinüs Op.	1	4.8	0.8
Septum Deviasyon	1	4.8	0.8
Tonsillektomi	1	4.8	0.8
Tonsillektomi, DM	1	4.8	0.8
Toplam	21	100.0	17.5

Gebelerin 62 si(%51,7) herhangi bir ilaç kullanmazken 58 gebe(48,3) tiroid dışı ilaç kullanma anamnezi verdi.

Tablo 12: Gebelerde tiroid dışı ilaç kullanım oranları

	Sayı	Yüzde(%)
Yok	62	51.7
Var	58	48.3
Toplam	120	100.0

Tablo 13: Gebelerin kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

	Sayı	Yüzde	Yüzde (tüm grup)
Vitamin, Fe	22	38.8	18.1
Vitamin	16	27,5	13,4
Folik asit	5	8,5	4,5
Fe	4	6,9	3,3
İnsülin	3	5.2	2.5
Avmigran	1	1.7	0.8
Clexane, Venoruton	1	1.7	0.8
Folik asit, Aspirin	1	1.7	0.8
Fe, Ampisina	1	1.7	0.8
Kolşisin, Babypirin, Fragmin	1	1.7	0.8
Minoset	1	1.7	0.8
Penadur	1	1.7	0.8
Vitamin, Gaviscon	1	1.7	0.8
Toplam	58	100.0	48.3

104 gebe, (%86,4) ailede tiroid hastalığı anamnezi verirken 16 ı (%13,6) ailede tiroide bağlı herhangi bir hastalık belirtmedi.

Tablo 14: Gebelerin ailede tiroid hastalığı oranları

	Sayı	Yüzde(%)
Yok	104	86.4
Var	16	13.6
Toplam	120	100.0

Tablo 15: Gebelerin ailede tiroid hastalığına göre dağılımı

	Sayı	Yüzde	Yüzde (tüm grup)
Annede Guatr	6	37.5	5.1
Anne, Opere	3	18.8	2.5
Ablada Guatr	2	12.5	1.7
Abla, Opere	1	6.3	0.8
Kardeşler, Anne	1	6.3	0.8
Kızkardeş	2	12,5	1,7
Teyze	1	6.3	0.8
Toplam	16	100.0	13.6

FT3 ortalaması $3,0\pm 0,7$ iken minimum 0,892 maksimum 8,62 olarak tespit edildi

TT3 ortalaması $1,9\pm 0,9$ iken minimum 0,759 maksimum 10,11 olarak tespit edildi.

FT4 ortalaması $1,5\pm 2,3$ iken minimum 0,223 maksimum 21,43 olarak tespit edildi.

TT4 ortalaması $11,9\pm 3,1$ iken minimum 1,11 maksimum 19,03 olarak tespit edildi.

Tablo 16:Gebelerde FT3 dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
FT3	3.0±0,7	2.985	0.892	8.62
TT3	1.9±0,9	1.79	0.759	10.11
FT4	1.5±2,3	1.11	0.223	21.43
TT4	11.9±3,1	12.15	1.11	19.03

Gebeler TSH düzeylerine göre 3,6±19,2 gibi bir ortalamaya sahipken minimum düzey 0,01, maksimum düzey 209,3 olarak saptandı.

Tablo 20: Gebelerde TSH dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
117	3.6±19,2	1.52	0.01	209.3

Gebelerin 80 inde (%66,7) anti-TPO <10 saptandı rken, 40ı nda (%33,3) >10 düzeyinde saptandı. Anti-TPO >10 olan hastaların ortalama değeri 44,7±90,6 iken minimum 10,1 maksimum 448 olarak saptandı.

Tablo 21 a: Gebelerde anti-TPO dağılımı

Anti-TPO	Sayı	Yüzde(%)
<10	80	66.7
>10	40	33.3
Toplam	120	100.0

Tablo 21 b: Anti-TPO>10 saptanan hastaların dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
40±90.6	44.7	13.15	10.1	448

Gebelerin 104 ünde (%86,7) Anti-tiroglobulin<20 saptanırken, 16 vakada (%13,3) anti-tiroglobulin>20 olarak saptandı. Anti-tiroglobulin>20 saptanan 16 hastanın ortalaması $65,1\pm 58,5$ iken en düşük değer 20,9, en yüksek değer 240 olarak saptandı.

Tablo 22 a: Gebelerde anti-tiroglobulin dağılımı

Anti-tiroglobulin	Sayı	Yüzde(%)
<20	104	86.7
>20	16	13.3
Toplam	120	100.0

Tablo 22 b: Anti-Tiroglobulin>20 saptanan hastaların dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
16	$65.1\pm 58,5$	47.25	20.9	240

Tiroglobulin düzeyleri gebelerde ortalama $13,9\pm 58,5$ saptanırken en düşük değer 0,235 en yüksek değer 87,4 olarak saptandı.

Tablo 23: Gebelerde Tiroglobulin dağılımı

Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
87	$13.9\pm 13,1$	9.82	0.235	87.4

Gebeler TSH düzeylerine göre >4 hipertiroidi, $0,4<TSH<4$ ötiroid kabul edilirken, $<0,4$ ve $FT4>1,64$ olanlar hipertiroidi kabul edildi. Bu sınıflandırmaya göre bebek kiloları karşılaştırıldı. 12 hipertiroidi vakasında bebek doğum kilo ortalaması $2954,2 \pm 624,7$ iken 87 ötiroid vakada ortalama $2954.2\pm 624,77$ hipotiroid vakada ortalama $2600.0\pm 992,5$ tüm gruplarda ortalama $3126.3\pm 645,4$ olarak saptandı.

Tablo 24: Gebelerin tiroid fonksiyon testleri ile bebek doğum kiloları arasındaki ilişki

	Sayı	BOrtalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tüm Grup	106	3126.3±645,4	3300	1500	4250
Hipertiroidi	12	2954.2±624,7	3100	1800	3700
Ötiroidi	87	3192.4±599,1	3400	1650	4250
Hipotiroidi	7	2600.0±992,5	2450	1500	4150

Kruskal-Wallis testi:

Gebeler tiroid fonksiyon test sonuçları ile bebek kiloları açısından karşılaştırıldığında hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi vakaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=1,06)

TSH \leq 2 saptanan 43 olgunun 7 sinde Anti-Tg pozitif saptanırken 27 sinde Anti-Tpo pozitif. 9 vakada herhangi bir antikor pozitifliği mevcut değildi. 2<TSH<2,5 saptanan 12 olgunun 2 sinde Anti-Tg pozitif saptanırken, 6 sinde Anti-Tpo pozitif. 2,5<TSH<3 saptanan 12 olgunun 3 ünde Anti-Tg pozitif saptanırken, 4 ünde Anti-Tpo pozitif saptandı. 3<TSH<4 saptanan 11 olgunun 1 inde Anti-Tg pozitif saptanırken, Anti-Tpo pozitifliği saptanmadı. 4<TSH<5 saptanan 3 olgunun 2 ünde Anti-Tg pozitif saptanırken, 3 ünde Anti-Tpo pozitif saptandı. 5<TSH<10 saptanan 3 olgunun 1 inde Anti-Tg pozitif saptanırken, Anti-Tpo pozitifliği saptanmadı. TSH>10 saptanan 1 olguda hem Anti-Tg hem Anti-Tpo pozitif saptandı. Bu gruplar arasında yapılan karşılaştırmada TSH düzeyleri ile tiroid antikor pozitifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.(p=1,18)

Tablo 25: TSH düzeylerinin tiroid antikorları pozitif olgularda karşılaştırmalı sonuçları

TSH	Anti-Tg (+)	Anti-Tpo (+) %
≤2(n:43)	7	27
2-2,5 (n:12)	2	6
2,5-3(n:12)	3	4
3-4(n:11)	1	(-)
4-5(n:3)	2	3
5-10(n:3)	1	(-)
>10(n:1)	1	1

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelik tiroid fonksiyonlarında önemli ve geri dönüşümlü değişiklikler ile ilişkilidir. Erken gebelikten itibaren artan östrojen konsantrasyonları TBG'nin glikozilasyonunu indüklemek suretiyle TBG'nin yarı ömrünü 15 dakikadan yaklaşık 3 güne kadar artırabilmektedir(34). Aynı zamanda östrojenler TBG'nin sentezini de artırır(35). TBG'deki bu artış serbest T3 ve T4 konsantrasyonlarında bir değişme olmaksızın serum total T3 ve T4 konsantrasyonlarında artışla beraberdir(36). TSH düzeylerinde gebeliğin ilk yarısında düşüş gözlenirken, gebeliğin ikinci yarısında normal sınırlar içinde kalacak şekilde bir artış görülmektedir(37).

Bizim çalışmamızda, FT3, FT4, TT3, TT4, TSH, Anti-TPO, Anti-tiroglobulin ve tiroglobulin ölçümlerini esas alarak gebelerde tiroid fonksiyonlarını ve bunun bebeğin yenidoğan dönemindeki fizyolojik parametrelerine etkisini değerlendirdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre; gebelerde TSH düzeyindeki değişikliklerin bebeğin fizyolojik parametrelerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı(P>0,05).

Çalışmamıza katılan gebelerin 80'inde (%66,7) anti-TPO <10 saptanırken, 40'ında (%33,3) >10 düzeyinde saptandı. Anti-TPO >10 olan hastaların ortalama değeri 44,7±90,6 iken minimum 10,1 maksimum 448 olarak saptandı. Gebelerin 104'ünde (%86,7) anti-tiroglobulin<20 saptanırken, 16 vakada (%13,3) anti-tiroglobulin>20 olarak saptandı. Anti-tiroglobulin>20 saptanan 16 hastanın ortalaması 65,1±58,5 iken en düşük değer 20,9, en yüksek değer 240 olarak saptandı. Antikor pozitif olgularla negatif olgular arasında TSH düzeyleri ve bebeğin fizyolojik parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tiroid fonksiyon bozuklukları hipo veya hipertiroidizm şeklinde ortaya çıkar. Glinoe ve Klein, hipotiroidizmin gebelikte görülme sıklığını % 0,3-0,5; klinik bulgusu olmayan ve ancak TSH yüksekliği ile belirlenebilen subklinik hipotiroidi sıklığını ise % 2-3 dolayında bildirilmektedir (38,39)

Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların %6,6'sında hipotiroidi saptanmıştır. Hipotiroidi tanısı TSH>4 olanlara konmuş olup bu laboratuvar referans aralıklarımızdan farklıdır. Bizim çalışmamızdaki hipotiroidi saptanma oranı Glinoe ve Klein'ini çalışmaları ile uyumlu değildir.

Gebelikte görülen hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto tiroiditi veya tirotoksikoz nedeni ile tiroit ablasyonu (tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi) yapılan hastalıklardır (40,41,42). Tanıda en değerli testler FT4 ve TSH ölçümüdür. Düşük FT4 ve yüksek TSH ile primer hipotiroidizm tanısı konur. Hipotiroidizmde çalışmalarda bildirilen maternal komplikasyonlar; abortus, prematür doğum, hipertansif problemler ve postpartum kanama en ciddi komplikasyon ise konjestif kalp yetmezliğidir. Bildirilen fetal komplikasyonlar ise; konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, prematürite ve mental geriliktir (2,43).

Bizim çalışmamızda saptanan 7(%6,6) hipotiroidi vakasının 3'ünde prematürite ve bu prematürite vakalarından 1'inde fetal distress, 1'inde ASD saptanmıştır.

Tiroid replasman dozu ayarlanması mümkün olduğu kadar erken gebelik haftalarında yapılmalıdır. T4 ve TSH düzeylerine 8-12 ve 20. gebelik haftalarında ve doğumdan 6-8 hafta sonra bakılmalıdır (44).

Gebelikte hipertiroitizmin prevalansı %0.05-0.02'dir. Tanıda en değerli testler TSH düşüşü ve FT4 yükselmesinin saptanmasıdır. Ancak ilk trimesterde fizyolojik olarak TSH'da %20 oranında düşme görülebilir(45,46). Davis LE, Lucas MJ, Hankins GVD ve ayrıca Susan J, Mandel SC, David SC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hipertiroidide en sık gözlenen maternal komplikasyonlar; abortus, prematür doğum, dekolman plasenta, preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği ve hiperemezis gravidarum ve en sık fetal komplikasyonlar olarak; neonatal tirotoksikoz, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, ölü doğum ve konjenital anomaliler olarak bildirilmektedir (45,47,48,49).

Bizim çalışmamızda 12 vakada (% 11,3) hipertiroidi saptanmıştır. Hipertiroidi tanısı TSH<0,4 ve FT4>1,64 olanlara verilmiştir. Önceden bilinen tiroid hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmış olmasına rağmen hipertiroidi yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni hastanemiz TSH normalleri 0,34-5,6 Uıu/ml olmasına rağmen

çalışmamızda bu değerlerin $0,4 < TSH < 4$ olarak kabul edilmesi olabilir. Çalışmamızda 12 hipertiroidi olgusundan iki tanesinde prematürite saptanmış, herhangi bir ek komplikasyon gelişmemiştir. Çalışmamızda tiroid fonksiyon testlerine 10-20. gebelik haftasında bir kez bakılmış olması sonraki trimesterlerde tekrarlanmaması nedeniyle hipertiroidi vaka sayısında son trimesterde düşüş saptanabilir ve bu gözden kaçmıştır.

Ötiroid kadınlarda da yüksek olabilen tiroid otoantikörlerin gebelikte düşük tehdidi yaratabileceği öne sürülmüştür. Rushworth ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada tiroit otoantikörlerinin spontan abortusla ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (50). Bu çalışmayı destekleyen yine başka bir çalışma Esplin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (40,41,51). Bu özetlenen çalışmalardan anlaşıldığı üzere ne tiroit hormon seviyelerinin (total hormon veya serbest fraksiyon), ne de tiroit otoantikör düzeylerinin spontan abortus ve/veya tekrarlayan abortus etyolojisindeki yeri netlik kazanmamıştır.

Bizim çalışmamızda gebelerin düşük öyküleri alınmış olup 22 (%18,3) vakada abortus öyküsü mevcuttur. Abortus öyküsü olanların 2'sinde hem anti-TPO hem anti-tiroglobilin pozitif saptanırken, 5'inde sadece anti-TPO, 2'sinde sadece anti-tiroglobilin pozitif saptanmıştır.

Hipotiroidili kadınlarda spontan abortus oranının iki katına çıktığını ifade eden pek çok yayın mevcuttur (3,40,51,52). Yine Matsua ve arkadaşları 32 klinik olarak abortus imminens tanısı konduktan sonra yapılan tiroit fonksiyon testlerinde, gebeliği abortus ile sonlananların FT3 ve FT4 değerlerinin gebeliği sağlıklı devam edenlerden anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda hipotiroidi vakalarının 3'ünde abortus öyküsü mevcutken, hipertiroidi vakalarında bu sayı 1'dir.

Sonuç olarak gebelerin tiroid hormon ve antikör düzeylerinin bebeğin doğum kilosu ve doğum şekli ile doğrudan bir ilişkisinin olmadığı ayrıca hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidin gebelik süreci, doğum şekli ve bebeğin fizyolojik parametreleri üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

ÖZET

Gebelerde tiroid hormon düzeyi ve antikorlarının gebelik sürecine ve bebeğin metabolik parametrelerine etkisi

Amaç: Gebelerde tiroid hormon profilinin gebeliğin süreci, sonlandırılması ve bebeğin doğum sürecinde yaşadığı problemlerle ilişkisini saptamak.

Materyal Metot: Çalışmamızda 120 gebe tiroid hormon düzeylerine göre karşılaştırılmış ve bilinen tiroid hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tiroid hormon düzeylerine gebelerin hastaneye başvuru zaman farklılıkları ile birlikte 10-20. gebelik haftasında tek bir kere bakılmış ve gebeler daha sonra bu sonuçlarına göre hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmayla oluşturulan gruplar arasında gebelik ve doğumda yaşanan problemler ve bebeğin doğumdaki fizyolojik parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Gebeler TSH düzeylerine göre >4 hipertiroidi, $0,4 < TSH < 4$ ötiroid kabul edilirken, $< 0,4$ ve $FT4 > 1,64$ olanlar hipertiroidi kabul edildi. Bu sınıflandırmaya göre bebek kiloları karşılaştırıldı. 12 hipertiroidi vakasında bebek doğum kilo ortalaması $2954,2 \pm 624,7$ iken 87 ötiroid vakada ortalama $2954,2 \pm 624,7$, 7 hipotiroid vakada ortalama $2600,0 \pm 992,5$ tüm gruplarda ortalama $3126,3 \pm 645,4$ olarak saptandı. Gebeler tiroid fonksiyon test sonuçları ile bebek kiloları açısından karşılaştırıldığında hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi vakaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p=1,06$)

Sonuç: Gebelerin tiroid hormon ve antikor düzeylerinin bebeğin doğum kilosu ve doğum şekli ile doğrudan bir ilişkisinin olmadığı ayrıca hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidinin gebelik süreci, doğum şekli ve bebeğin fizyolojik parametreleri üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Sencer E, Molvalılar Ş, Tiroid Hastalıkları (Tanı ve Tedavisinde Yeni Gelişmeler). Bayrak Matbaacılık İstanbul 1988;2.baskı:1-31.
2. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 32-44.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Reproduction and the Thyroid. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore: Williams&Wilkins Co. 1994;2nd ed.: 667-84.
4. Guillaume J, Schussier GC, Goldman J, Wassel P, Bach L. Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. J Clin Endocrinol Metab 1985;60: 678-84.
5. Roti E, Gadrini E, Mnelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. J Endocrinol Investig 1991;14: 1-9.
6. Ball R, Freedman DB, Holmes JC, Midley JEM, Sheehan CP. Low-normal concentrations of free thyroxine in serum in late pregnancy: physiological fact, not detected artifact. Clin Chem 1989;35: 1891-6.
7. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. Thyroid 1995;5: 425-34.
8. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. Clin Obstet Gynecol 1997;40: 32-44.
9. Girling J.C. Thyroid Disease in Pregnancy. Hospital Medicine. 2000;61: 834-840.
10. Larsen W.J. Human Embryology, Churchill Livingstone 1997;2. edition: 371
11. Sadler T. W. Thyroid Gland Langman Medical Embryology, Williams&Wilkins 1990;6. Edition: 312-3

12. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Güneş Kitabevi 2001;3. baskı: 349
13. Moore K. L. Clinically Oriented Anatomy, Williams&Wilkins 1992;3. edition: 817-20.
14. Çakır N. Gebelik ve tiroid bezi hastalıkları. In Gebelik ve Sistemik Hastalıklar . Ed by. YamaçK, Gürsoy R, Çakır N. MN Medikal& Nobel , Ankara, 2002; pp: 139-164.
15. Burrow GN: The Thyroid Gland in Pregnancy. İn Friedman EA (Cons Ed) Volume 3 in the Serious Major Problems in Obstetrics and Gynecology. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1972;2nd edition: pp 1-30.
16. Brent GA: The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. N Engl J Med 1993;331: 847.
17. Oppenheimer JH: Role of Plasma Proteins in the binding distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Eng J Med 1968;278: 1153-1162.
18. Mestman JH: Endocrine Diseases in Pregnancy. In Sciarra JJ(ed): Sciarra Gynecology and Obstetrics. The William Byrd Pres, Philadelphia 1987, Vol 3, Chap 23, pp 8-14.
19. Vural S, Çetin ET, Tuzlacı U, Tağ T: Klinik Teşhiste Laboratuvar. Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi AŞ, İstanbul 1986, ss 116-127.
20. Pritchard JA, Mac Donald PC; Gant NF: Williams Obstetrics (17th ed). Appleton Century-Crofts, Norwalk 1985;17th ed: 73-75.
21. Cruikshank DP: Endocrine and Metabolic Diseases. In Danforth DN(ed): Obstetric and Gynecology. Jb Lippincott Company, Philadelphia 1986;5th ed: pp 516-518.
22. Crooks J, Aboul-Khair SA, Turnbull AC, Hyitten FE: The İncidence of Goitre during Pregnancy. Lancet 1964;2: 334.
23. Ain KB, Mori Y, Retetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinal Metab 1987;65: 686-96.
24. Brent GA. Maternal Thyroid Function: İnterpretation of Thyroid Function tests in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40: 3-15.

- 25.** Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid* 1994;4: 367-71.
- 26.** Kurtz A, Dwyer K, Ekins R. Serum free thyroxine in pregnancy. *Br Med J* 1979;48: 793-7.
- 27.** Harada A, Hershman JM, Reed AW, Braunstein GD, Dignam WJ, Derzko C, et al. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48: 793-7.
- 28.** Spencer CA, Wang C-C. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1995;24: 841-63.
- 29.** Hollingsworth DR: Endocrine disorders of pregnancy. In Creasy RK, Resnik R(eds): *Maternal and Fetal Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia 1989;2nd ed: pp 997-1013.
- 30.** Burrow GN: Symposium on Current Concepts of Thyroid Disease. *Med Clin North Am* 1975;59:1089-1099.
- 31.** Glinoe D, De Nayer P, Delange F. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy; maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;6 :258.
- 32.** Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocrine Rev* 1983;4: 131.
- 33.** Thorpe-Beeston JG, Nicholaides KH, McGregor AM. Fetal Thyroid function. *Thyroid* 1992;2: 207.
- 34.** Ain KB, Mori Y, Retetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 686-96.
- 35.** Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40: 3-15.
- 36.** Girling J.C. Thyroid disease in pregnancy. *Hospital Medicine*. 2000;61: 834-840.

- 37.** Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid* 1994;4: 367-71.
- 38.** Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 403- 411.
- 39.** Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-46.
- 40.** Urgancıoğlu I, Hatemi H. Tiroit Hastalıkları. In: Hatemi H, editor. *Endokrinoloji*, İstanbul: Yüce, 1997; 72-134.
- 41.** Inzucchi SE, Burrow GN. Endocrine Disorders in Pregnancy. In: Reece EA, Hobbins JC, (eds). *Medicine of the Fetus and Mother*,. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999;2nd ed: 1093-121.
- 42.** Montoro MN. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
- 43.** Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-46.
- 44.** Glinoe D. Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: 45-54.
- 45.** Mc Dougall JR. Hyperthyroidism and Maternal-FetalThyroid Hormone Metabolism. In: Brody SA,Ueland K,Kase N (eds). *Endocrine Disorders in Pregnancy*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1989; 151-63.
- 46.** Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Eng J Med* 114; 331: 1072-78.
- 47.** Mestman JH. Thyroid Diseases in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 3.
- 48.** Davis LE, Lucas MJ, Hankins GVD et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
- 49.** Susan J, Mandel SC, David SC. The use of antihyroid drugs in pregnancy and lactation. In: *The Journal of Clinical Endocrinol and Metab*. 2001; 2354-59.

50. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 163-79.

51. Emerson CH. Thyroid Disease During and After Pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD, (eds). *The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1021-31.

52. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 1583-6.