

T. C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN GEBE HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık tezi

Dr.Günel Bayramova

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN

İZMİR – 2019

T. C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN GEBE HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık tezi

Dr.Günel Bayramova

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN

İZMİR – 2019

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden her konuda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Bu çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Mehmet Erdoğan'a

Tezin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm; bilimsel bakış açısı, dikkat ve deneyimi ile örnek aldığım Uzm. Dr. Utku Soyaltın'a

Teze katkı sağlayan Doç.Dr.Banu Şarer Yürekli ve Dr.Öğretim Üyesi.Nilufer Özdemir'e ayrıca tez istatistiklerinde yardımları için Doç.Dr.Timur Köse'ye

Asistanlık eğitim süresince birlikte olmaktan mutlu olduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline ve tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ailesine,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve destek olan değerli aileme,

Asistanlık süreci boyunca desteğini hiçbir zaman eksiltmeyen arkadaşlarıma,

sonsuz teşekkürlerimi iletmekten onur duyarım.

Dr. Günel Bayramova
İZMİR – 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi.....	3
2.1.1 Tiroid bezi anatomisi	3
2.1.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi	4
2.1.3 Tiroid Bezi Fizyolojisi	5
2.1.4 Tiroid bezi hormonları etkileri.....	11
2.1.5 Tiroid Fonksiyon testleri	12
2.3 Tiroid Hastalıkları.....	14
2.3.1 Hipertiroidizm	14
2.3.3 Hipotiroidizm.....	17
2.3.4 Hipotiroidizm tedavisi	18
2.4 Gebelikte Tiroid Fizyolojisi	19
2.4.1 HCG ve Tiroid fonksiyonu	20
2.4.2 Gebelikte Trimestre Göre Değişiklikler	20
2.4.3 İyot İhtiyacı.....	21
2.4.4 Tiroid ve fetus.....	21
2.4.5 Hipertiroidizm Gebelikte	22
2.4.6 Hipotiroidizm gebelikte	23
2.4.7 Gebelikte Nodül Sıklığı	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Olgu seçim kriterleri	26
3.2 Klinik verilerin toplanması.....	26
4. BULGULAR	30
4.1 Yaş Dağılımı:	30
4.2 Trimestere göre Dağılım :.....	30

4.3 Aile Öyküsü Dağılımı:.....	30
4.4 İlaç Öyküsü :	31
4.5 FT3, FT4 , TSH Dağılımı :	32
4.6 ANTI-TPO ve ANTI -TG dağılımı:	32
4.7 TRAb pozitifliği değerlendirilmesi:	33
4.10 Yaşla Nodül Sıklığı Arasında İlişki :.....	34
4.11 TSH Yüksekliği ile Nodül Sıklığı Arasında İlişki:	35
4.12 Nodül Boyutu:	36
4.13 Biyopsi Açısından Değerlendirilmesi:	36
4.14 Vaskularizasyon :	37
4.15 Gebelerde Tiroid Hastalıkları Dağılımı:.....	37
4.16. Anti-TPO pozitifliğine göre hipotiroidisi olan hastalarının dağılımının değerlendirilmesi:	38
4.17. Tirotoksikozu olan hastaların trimestere göre dağılımının değerlendirilmesi:	38
4.18 Anti-TPO pozitifliğinin hastalıklar arasında dağılımının değerlendirilmesi :	39
4.20. Anti-TPO Pozitifliği ile Prematüre gebelik Arasında İlişki:	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük iyot alımı.....	7
Tablo 2: Çeşitli klinik ortamlarda laboratuvarında tiroid işlevinin değerlendirilmesi	14
Tablo 3: Graves hipertiroidizm tedavisi ve avantajları	17
Tablo 4: Gebelikte trimestre göre referans aralıkları	2121
Tablo 5: Hastalarda yaş dağılımını değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6: Hastalarımızda trimestre göre dağılımlarının incelenmesi	30
Tablo 7: Aile öyküsüne göre dağılımlarının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 8: İlaç kullanım öyküsüne göre dağılımın incelenmesi.....	31
Tablo 9: Hastalarda FT3, FT4, TSH, ANTI-TPO, ANTI-TG değerlerinin dağılımının incelenmesi ..	32
Tablo 10: Anti-TPO ve Anti-TG pozitif dağılımının incelenmesi	32
Tablo 11: TRAb pozitifliği dağılımının incelenmesi	33
Tablo 12: Hastalarımızda tiroid ultrasonografi ile bakılan nodül sıklığının dağılımının incelenmesi ..	34
Tablo 13: Hastalarımızda ultrasonografi ile bakılan tiroid bezinde parankim ekosu değişkenliği dağılımı	34
Tablo 14: Nodül boyutuna göre sıklığın değişmesi.....	36
Tablo 15: Biopsi yapılan hasta sıklığının dağılımının değerlendirilmesi.....	37
Tablo 16: Hastalarda tiroid vaskularizasyonunun incelenmesi	37
Tablo 17: Hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımının değerlendirilmesi.....	38
Tablo 18: Anti-TPO pozitifliğine göre hipotiroidisi olan hastaların dağılımının incelenmesi.....	38
Tablo 19: Tirotoksikozu olan hastaların trimestere göre dağılımının incelenmesi	39
Tablo 20: Hipotiroidisi olan hastaların trimestere göre dağılımının incelenmesi	39
Tablo 21: Anti-TPO pozitifliğinin hastalıklar arasında dağılımı	40
Tablo 22: Hastalarımızda prematüre doğum dağılımının incelenmesi.....	40
Tablo 23: Anti-TPO pozitifliği ile prematüre doğum arasında ilişkinin incelenmesi	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi ve komşulukları.....	4
Şekil 2: Tiroid bezi embriyolojisi.....	5
Şekil 3: Tiroid bezi hormonları.....	6
Şekil 4: Tiroid hormon sentezi regulyasyonu.....	10

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Yaşla nodül sıklığı arasında ilişki.....	35
Grafik 2: TSH yüksekliği ile nodül sıklığı arasında ilişkinin değerlendirilmesi.....	35

KISALTMALAR

TSH: Tiroid stimule edici hormon

FT4: Serbest T4

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

Anti-TG : Tiroglobulin antikoru

TRAb: Tirotropin reseptör antikoru

FT3: Serbest T3

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

TBG : Tiroid Bağlayıcı Globulin

HCG : İnsan Koryonik gonadotropin

RT3: Reverse T3

TT3: Total tiriiodotironin

TT4: Total tiroksin

US: Ultrasonografi

PTU: Propiltiourasil

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TTR: Transtiretin

TR: Tiroid hormon reseptörleri

VDR: Vitamin D reseptörleri

RAR: Retinoik asit reseptörleri

ER: Östrojen reseptörleri

PR: Progesteron reseptörleri

GR: Glikokortikoid reseptörleri

MR: Mineralokortikoid reseptörleri

AR: Androjen reseptörleri

BMR: Bazal Metabolik hız

HDL:Yüksek sıklıklı lipoprotein

LDL: Düşük sıklıklı lipoprotein

ATA: Amerika Tiroid Birliği

İVF : İntrauterin fertilizasyon

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroid hastalıkları maternal ve fetal olumsuzluklara sebep olabileceği için bunların gebelik sırasında doğru tanı, takip ve tedavisi özel önem gerektirmektedir. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde öncelikli olarak TSH beraberinde FT4 kullanılmaktadır. Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid otoimmünitesi, sırasıyla %2-%3, %0,1-%0,4 ve %17 oranlarında görülmektedir. Tiroid nodüllerinin prevalansı %3 ile %21 arasında değişmektedir. Yaş ve gebelik sayısı arttıkça nodül sayısında artış olduğu görülmektedir. Aynı zamanda TSH yüksekliği ile nodül sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. ANTI-TPO pozitif olan hipotiroidisi olan gebe kadınlarda prematüre doğum riskinin artırdığı görülmektedir. Biz de çalışmamızda gebe kadınlarda tiroid hastalıkları sıklığını, nodül sıklığını, otoimmüniteyi, otoimmünite ile prematüre doğum arasında ilişkisini araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem : Çalışmamız: 11 kasım 2017 ve 3 mayıs 2017 tarihleri arasında 100 gebe hasta ile yapılan prospektif bir çalışmadır. 18 yaş üstü, önceden tiroid hastalığı olmayan, polikliniğimizde yeni tanı alan 100 gebe hasta değerlendirildi. Tiroid antikoru ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Çalışma hastalarına tiroid ultrasonografi yapılarak özellikler kaydedildi. Tüm sonuçlar çalışma verilerine kaydedilerek SPSS versiyon 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada gebe hastaların yaş ortalaması (29+/-5.97) saptandı.100 gebe hastanın %56'si 1. trimester, %17'si 2. trimester, %27'si 3.trimesterde olan hastalar idi. Hastaların otoantikör düzeylerinden ANTI-TPO %16'sı pozitif, ANTI-TG %5'i pozitif saptandı. Hastaların 24'ünde (%24) nodül izlendi. Hipertiroidisi olan hastaların 1'inde(%8.3) TRAb pozitif görüldü. Hastalarda yaşla nodül sıklığı arasında ilişkiye bakıldı ve anlamlı fark bulunamadı(p> 0.05). TSH yüksekliği ve yaş ile nodül arasında ilişki değerlendirildi, anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastaların 1'i (%1) Graves, 81'i (%81) subklinik hipotiroidi, 7 'si (%7) klinik hipotiroidi, 11 'i (%11) gestasyonel tirotoksikoz idi. Doğum yapan 45 gebe hastanın verilerine ulaşılarak prematüre doğum sıklığı 7 hastada (%15.6) saptandı. ANTI-TPO pozitif ile prematüre doğum arasında ilişki değerlendirildi ve anlamlı fark saptanmadı(p>0.05).

Sonuç: Bizim çalışmamızda gebelerde tiroid hastalıkları ile nodül sıklığı, otoimmunité ve prematüre doğum arasında ilişki değerlendirilmiş olup, istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışma serilerine ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: gebelik, tiroid hastalıkları, nodül, prematüre doğum, otoimmunité

ABSTRACT

Background and Aim: Thyroid diseases can cause maternal and fetal adversities, and proper diagnosis, follow-up and treatment during pregnancy requires special attention. In the evaluation of thyroid functions during pregnancy, FT4 is used primarily with TSH. Hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroid autoimmunity are seen in 2% - 3%, 0.1% - 0.4% and 17% respectively. The prevalence of thyroid nodules ranges from 3% to 21%. It is observed that the number of nodules increases with increasing age. It is also observed that there is an increase in the number of nodules with TSH elevation. We aimed to investigate the relationship between pregnancy and premature birth.

Materials and Methods: Our study is a prospective study with 100 pregnant women between the dates of 11 November 2017 and 3 May 2017. All results were recorded in the study data and analyzed with SPSS version 22.0 package program.

Results: In the study, the mean age of pregnant patients was 29 +/- 5.97. TPO (16%) was positive and ANTI-TG (5%) was positive. 24 (24%) patients had nodules. 1 (8.3%) patients with hyperthyroidism were positive for TRAb. The relationship between age and nodule was evaluated and significant. There was no difference ($p > 0.05$). The relationship between TSH height and age and nodule were evaluated. No significant difference was found ($p > 0.05$). Clinical hypothyroidism (7%) and gestational thyrotoxicosis (11%). The frequency of prematurity was determined in 7 patients (15.6%) by the data of 45 pregnant women who gave birth.

Conclusion: In our study, the relationship between thyroid diseases and frequency of nodules, autoimmunity and premature birth was evaluated in pregnant women and no statistically significant results were found. However, due to the limited number of patients, larger series of studies were needed.

Key words: pregnancy, thyroid diseases, nodule, premature birth, autoimmunity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları reproduktif yaşlarda sık görülen endokrin bozukluklardandır. Gebelikte meydana gelen yeni fizyolojik duruma bağlı tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler oluşmaktadır. Tiroid bezi disfonksiyonları gebelikte sık olarak izlenmektedir. Uygun tedavi verilerek gebelik süresi normal olarak tamamlana bilir. Gebelik döneminde metabolik ihtiyaçları karşılamak gerekmektedir, bu dönemde tiroid fizyolojisinde tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler arasında tiroksin (T4) bağlayıcı globülin (TBG) artışı yer alır ve bu durum, hamile olmayan kadınlardan daha yüksek olan total T4 ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarına yol açar. Ek olarak, yüksek serum insan koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri, özellikle erken hamilelik döneminde, ilk trimesterde tiroid stimule edici hormon (TSH) konsantrasyonlarında bir düşüşe neden olur(1).

American Thyroid Association (ATA) 2017 ve gerekse Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzlarında TSH düzeylerinin ilk üç ay'da 0,1-2,5 mIU/ml; ikinci üçay'da 0,2-3,0 mIU/ml ve 3. üç ay'da 0,3-3,0 mIU/ml aralığında olması gerektiği önerilmektedir(1,2).

Tiroid hastalıkları maternal ve fetal olumsuzluklara sebep olabileceği için bunların gebelik sırasında doğru tanı, takip ve tedavisi özel önem gerektirmektedir. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde öncelikli olarak TSH beraberinde FT4 kullanılmaktadır. Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid otoimmünitesi, sırasıyla %2 -%3, %0,1-%0,4 ve %17 oranlarında görülmektedir(1).

Gebelik sırasında hipotiroidizmin sıklığı, belirgin hipotiroidizm için %0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2-3 dür. Belirgin hipotiroidizm düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile birlikte görülen tiroid hormon eksikliğidir. Subklinik hipotiroidizm normal FT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile birlikte görülen tiroid hormon eksikliğidir(3).

Gebelikte hipertiroidizm, hipotiroidizm ile kıyaslandığında çok daha nadir görülür. Görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,2 dir. Gebelik sırasında hipertiroidizm olgularının %95'i otoimmün Graves hastalığına bağlıdır ve burada TSH reseptörlerine karşı oluşan uyarıcı antikolar vardır. Hiperemesis gravidarum ve gestasyonel geçici tirotoksikoz durumunda HCG'nin tiroid üzerine olan uyarıcı etkisi nedeni ile geçici hipertiroidizm görülebilir. Doğal seyir

altta yatan nedene göre değişebilir. Graves hastalığında başlangıçta HCG'in uyarıcı etkisi ile ilk üç ay'da semptomlar ağırlaşır. Gebeliğin ikinci yarısında semptomlar kısmen düzelir(3).

Ayrıca, tüm gebe kadınların %2-17'sinde tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) veya tiroglobulin antikoru (Anti-TG) pozitifdir. Anti-TPO pozitifliğinin maternal tiroid durumunu, gebeliği ve gelişmekte olan fetusu olumsuz şekilde etkilediği çalışmalarda değerlendirilmiştir(1).

Gebelik döneminde tiroid nodül sıklığı %3-21 aralığında görölmektedir. Yaş ve TSH yüksekliğinin nodül sıklığını artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(4,5,6).

Biz de çalışmamızda gebe kadınlarda görölen tiroid hastalıkları dağılımını, nodül sıklığı, otoimmunitiyi, otoimmunitiyi ile prematüre doğum arasında ilişkisini araştırmak istedik. Bu çalışmayla endokrin ve kadın doğum polikliniğine rutin TSH ve FT4 düzeyleri ile başvuran 18 yaş üstü 100 gebe kadınla tiroid hastalıkları sıklığını, otoantikor sıklığını, tiroid bezi vaskularizasyonunu, ekojenitesini, tiroid bezi boyutunu, nodül boyutunu, ekojenitesini, nodül sıklığını, yaş ve TSH yüksekliği ile nodül sıklığı arasında ilişkisini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda 45 doğum yapan gebe hastaların verilerine ulaşılarak prematüre doğum sıklığını ve prematüre doğum ile otoimmunitiyi arasında ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

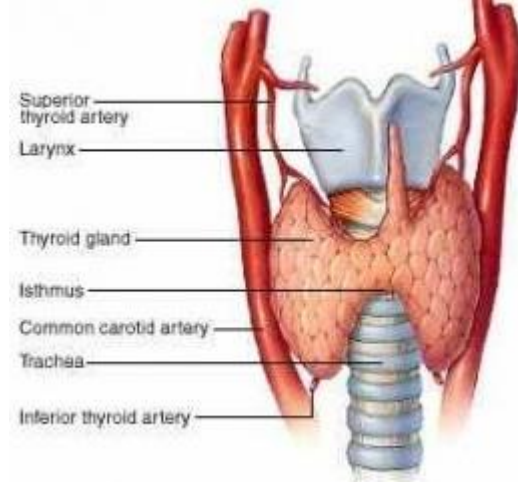
2.1 Tiroid Bezi

Tiroid bezi, vücudun endokrin hormon salgılaması için özelleşmiş en büyük organıdır. Görevi uygun miktarda tiroid hormonu üretmektir. Esas olarak tiroksin (T4) ve daha az miktarda tiroiyodotirozin(T3) salgılar. Tiroid hormonlarının etkilerine; fetal dönem ve çocukluk çağı büyüme ve gelişmesinin sağlanması, kalp hızı ve myokard kontraktilitesinin düzenlenmesi, gastrointestinal motilite ve renal su klirensinin ayarlanması ve vücudun enerji tüketimi, ısı üretimi ve kilo durumunun ayarlanması dahildir (7).

2.1.1 Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi normal yetişkinlerde 10 ila 20 gramdır(8). Ultrasonografi (US) ile ölçülen tiroid hacmi erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar ve artan iyot alımı ile azalır(9). Tiroid, krikoid kıkırdağın hemen altında isthmus ile orta hatta bir-birine bağlı olan sağ ve sol lob ile piramidal lobdan meydana gelir. Tiroid loblarının boyutları; uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla yaklaşık olarak 45x18x15 mm kadardır. İsthmus ise ortalama 20x5x5 mm'dir(10,11).

Tiroid bezi ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından; 6ml/gr-tiroid/dakika ile beyinden sonra ikinci sıradadır. Tiroid dokusu eksternal karotis arterden köken alan superior tiroid arter ile subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alan inferior tiroid arterden beslenir(11,12). Venler ise vena tiroidea superior, vena tiroidea inferior ve vena tiroidea media'dır. Lenfatik dolaşım olarak foliküller arasında lenfatik kapillerler kanlarını interlobuler lenfatik damarlara aktarır(13).

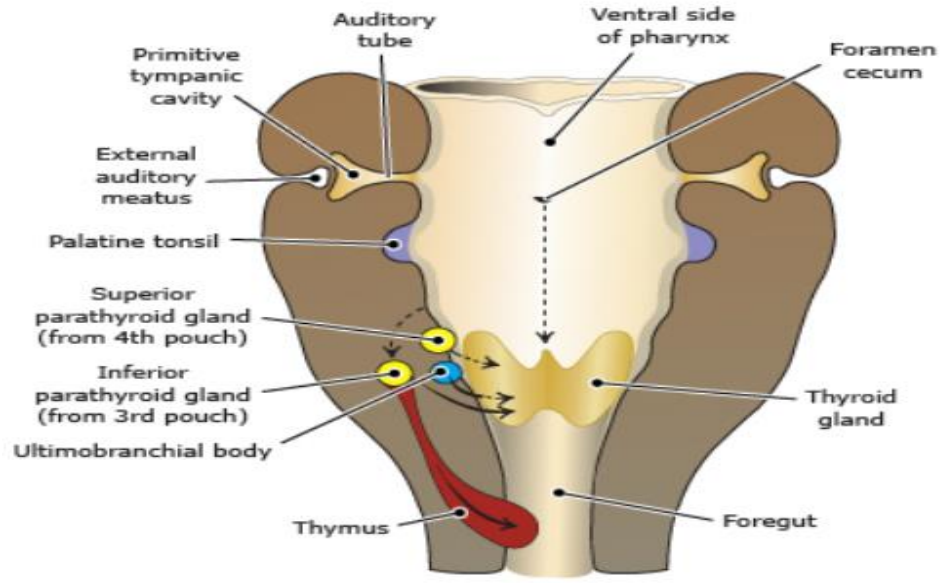


Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi ve komşulukları

2.1.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid, esas olarak endodermden türetilir. Dördüncü faringeal poşenin ventral kısmı lateral tiroid loblarını oluşturmaktadır. Hastaların %55'ine varan piramidal lob, dilin foramen çekumundaki farenksden inen ve tiroidin istmus bölümüne bağlanan tiroglossal kanalın göçünden kaynaklanmaktadır(14,15). Tiroglossal kanal genellikle inişinden sonra oblitere edilir. Patent kalıyorsa, hasta bir tiroglossal kanal kisti geliştirebilir.

Ultimobranşiyal cisimler (geçici embriyonik yapılar), tiroid loblarının üst üste birine göç eden dördüncü ve beşinci dal keselerden oluşan nöral krest hücrelerinden oluşur. Ultimobranşiyal cisimlerden elde edilen nöroendokrin parafoliküler hücreler (C hücreleri), kalsitonin üretir. Ultimobranşiyal cisimler tiroidin arka loblarıyla birleşir. C hücreleri, tiroid kütlelerinin sadece yaklaşık % 0.1'ini oluşturur ve üst tiroid loblarında yoğunlaşır.

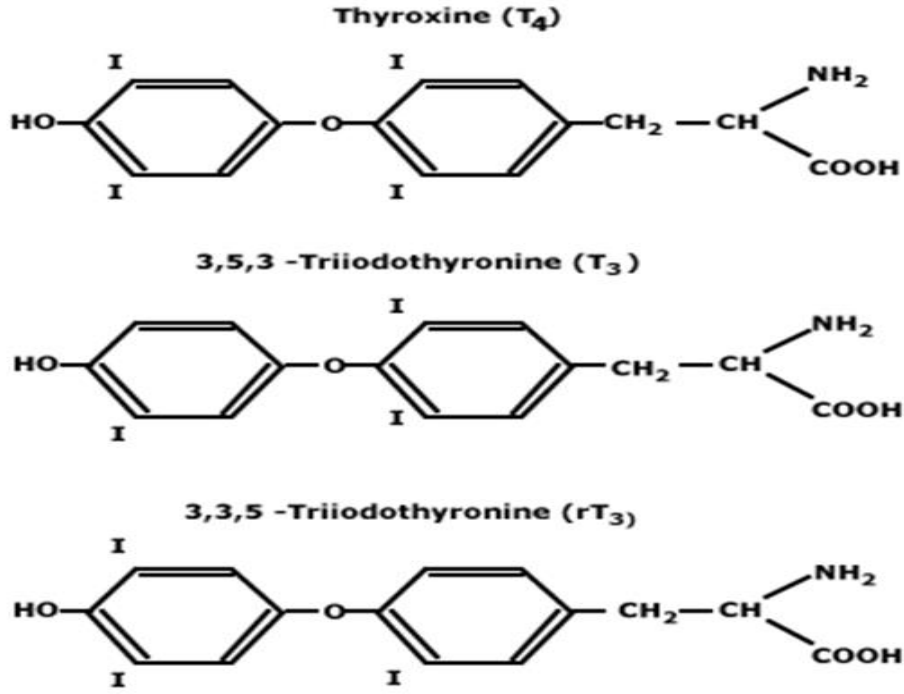


Şekil 2: Tiroid bezi embriyolojisi

2.1.3 Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid tarafından başlıca salgılanan iki biyolojik olarak aktif tiroid hormonlar tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triyodtironin (T3)'dir. Hormonlar eter bağlantısı yoluyla bir tirozin molekülüne bağlı bir fenil halkasından oluşurlar. Her ikisi de tirozin (iç) halkalarında iki iyot atomuna sahiptir. T4'ün fenil (dış) halkasında iki iyot atomu olduğu, ancak T3'ün bir tanesine sahip olması bakımından farklıdırlar. Eğer bir iyot atomu T4'ün iç halkasından çıkarılırsa, oluşan bileşik biyolojik aktivitesi olmayan 3,3',5' -triyodtironin (rT3) olarak meydana gelmektedir.

T4 yalnızca tiroid bezinin bir ürünüdür, T3 ise T4'ün deiodinasyonu ile üretildiği tiroid ve diğer birçok dokuların ürünüdür. Tiroid bezi, içinde hormonların hem sentezlendiği, hem de saklandığı protein olan, büyük miktarda T4 ve T3 içerir. Bu şekilde depolanırsa, T4 ve T3 sentezlenmeleri gerekenden daha hızlı salınabilir.



Şekil 3: Tiroid bezi hormonları

İyot normal tiroid fonksiyonu için gereklidir ve sadece onu içeren veya eklendiği yiyecekleri tüketerek elde edilebilir. İyot bakımından zengin yiyecekler arasında deniz ürünleri, deniz yosunu, yosun, süt ürünleri ve bazı sebzeler bulunur. Deniz tuzu biraz iyot içerir ve iyotlu tuz yaygın olarak bulunur (ABD'de iyotlu tuz 45 ila 80 mcg/g içerir). Tuzu iyotlaştırma birçok ülkede yasal olarak zorunludur (ABD'de olmamasına rağmen).

Diyetle alınan iyot iyot olarak emilir ve aynı zamanda tiroidden salgılanan iyodür ve iyodotironinlerin ekstratiroidal deiodinasyonu ile hücre dışı sıvı içinde hızlı bir şekilde dağıtılır. İyodür bu havuzdan tiroid içine taşınır ve idrarla atılır. DSÖ tarafından önerilen günlük iyot alımı : 0 ila 6 ay bebekler, 110 mcg; 7-12 ay bebekler, 130 mcg; 1-8 yaş arası çocuklar, 90 mcg; 9 ila 13 yaş arası çocuklar, 120 mcg; ergenler ve yetişkinler, 150 mcg; hamile kadınlar, 220 mcg; emziren kadınlar, 290 mcg'dir(16).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük iyot alımı

0-6 ay	110mcg
7-12 ay	130 mcg
1-8 yaş	90 mcg
9-13 yaş	120 mcg
Ergen ve yetişkinler	150 mcg
Hamile kadınlar	220mcg
Emziren kadınlar	290mcg

İyot eksikliği idrar iyot atılımına göre tanımlanır: hafif iyot eksikliği, 50 ila 99 mcg / L; orta iyot eksikliği, 20 ila 49 mcg / L; ve ciddi iyot eksikliği, <20 mcg / L (idrara değerleri alımın yaklaşık %70 ila 80'i arasındadır). Fetüslerde ve bebeklerde şiddetli iyot eksikliği, ciddi zihinsel büyüme geriliği ile sonuçlanır, hafif iyot eksikliği ise çocuklarda tiroid büyümesi ve öğrenme güçlüğüne neden olur(17).

İyodür, kimyasal ve elektriksel gradyanlara karşı tiroid foliküler hücrelerine taşınmaktadır. İyodür taşınması sodyum taşınmasına bağlıdır, enerjiye bağımlı ve doyurulabilir ve oksidatif metabolizma gerektirmektedir. Sodyum iyot taşıyıcı, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunan intrinsik bir transmembran proteindir.

Tiroid foliküler hücrelerinde, iyodür, hücrelerin apikal yüzeyine hızlı bir şekilde yayılır; burada, bir hücre iyodür klorür taşıyıcısı olan pendrin, apikal hücre zarı ile kaynaşmış ekzositotik veziküllere taşınır. Bu veziküllerde iyodür hızlı bir şekilde oksitlenir ve birkaç tiroglobülin tirozil kalıntısına kovalent olarak bağlanır. İyodür oksidasyonu, hidrojen peroksit gerektiren bir reaksiyonda tiroidperoksidaz tarafından katalize edilir. Bu enzim, tiroglobülin tirozin kalıntılarının yaklaşık %10'unun iyotlaşmasını katalize etmektedir(18).

Tiroglobulin, aynı, kovalent olmayan bir şekilde bağlı iki alt birimden oluşan bir 660 kilodalton (kd) glikoproteindir. Çoğunlukla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunur .Kaba

endoplazmik retikulumda sentezlenir ve glikosile edilir, daha sonra apikal hücre zarı ile kaynaklı ekzositotik veziküllere dahil edilir. Ancak o zaman tirozin kalıntıları iyotlanır ve T4 ve T3 oluşturmak üzere bağlanır(19).

Her gün tiroidden yaklaşık 100 mcg tiroglobülin salınır. Bu, her gün salgılanan 100 mcg (130 nmol) T4 elde etmek için hidrolize edilmesi gereken 25 mg'lık küçük bir fraksiyondur (20). Üretilen T3'ün yaklaşık %80'i, extrathyroidal dokudaki T4'ün 5'-deiodinasyonu (dış halka deiodinasyonu) ile oluşturulur. Bu reaksiyon bir kofaktör olarak indirgenmiş sülfhidril grupları gerektiren sırasıyla plazm zarı ve mikrozomal enzimler olan iki T4-5'-deiodinaz (tip I ve tip II) ile katalize edilir. Karaciğer ve böbrek bol aktivitesi içermektedir. Bu organlar serum T3'ün ana kaynaklarıdır, ancak bazı dokularda olmasa da çoğunda T3 üretilir. İki T4-5'-deiodinaz tipi (tip I ve tip II) konumları, biyokimyasal özellikleri ve fizyolojik uyaranlara verilen tepkileri ile ayırt edilmektedir(39). Tip I T4-5'-deiodinaz, karaciğer, böbrek ve tiroideki baskın deiodinasyon enzimidir. T4 için yüksek Km değerine sahiptir, propiltiyoürasil (PTU) duyarlıdır ve aşağıdaki sırayla deiodinasyon yapar: $rT3 > T4 > T3$. Tip II T4-5'-deiodinaz, kas, beyin, hipofiz, cilt ve plasentadaki baskın deiodinasyon enzimidir(21).

Selenyum - Deiodinazlar selenoproteinlerdir ve tiroid doku gramı başına diğer tüm organlardan daha fazla selenyum içerir. Selenyum eksikliğinin normal tiroid fonksiyonu üzerine etkileri iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, selenyum eksikliğinin hem otoimmün tiroid hastalığını hem de endemik kretinizmi kötüleştirdiği gösterilmiştir(22).

Tiroid Hormon Metabolizması:

-Tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) üretimi ve metabolizmasında, hem kantitatif hem de kalitatif olarak önemli farklılıklar vardır:

-Tiroksin - T4'ün üretim hızı günde 80 ila 100 mcg (100 ila 130 nmol) olup, bunların tamamı tiroide üretilir (23). T4'ün ekstratiroidal havuzu, çoğu hücre dışı olan 800 ila 1000 mcg (1000 ila 1300 nmol) içermektedir.

T4 günde yaklaşık yüzde 10 oranında düşer. Yaklaşık yüzde 80'i deiyonize edilir. Yüzde 40'ı T3 oluşturur ve yüzde 40'ı ters T3 oluşturur ($rT3$), kalan %20, glukuronid ve sülfat ile konjüge edilir, tetraiodotiroasetikasit (tetrac) oluşturmak üzere deamine edilir ve dekarboksilatlanır veya iki halka arasında bölünür. T4'ün T3'e deiodinasyonu biyolojik

aktivitenin artmasına neden olur, ancak T4'ün diğer metabolitleri biyolojik olarak aktif değildir. Extrathyroidal dokularda T4'ün T3'e dönüşümü düzenlenir, böylece T3'ün üretimi hipofiz-tiroid fonksiyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak değişebilir.

Triyodtironin-Çoğu T3 (yüzde 80), T4'ün ekstratiroroid deiodinasyonu ve geri kalanı ise tiroid'de üretilir (23). Toplam üretim hızı günde 30 ila 40 mcg'dir (45 ila 60 nmol). Ekstratiroroid T3 havuzu, çoğu hücreiçi olan yaklaşık 50 mcg (75 nmol) içerir. T3, çoğunlukla deiodinasyon yoluyla T4'ten çok daha hızlı bir şekilde düşer (günde yaklaşık yüzde 75).

Tiroksin bağlayıcı globülin - TBG, T4 için bir bağlanma yerine sahip olan karaciğerde sentezlenen 54 kD'lik proteindir. TBG'nin T4 için afinitesi çok yüksektir, buna karşın T3 için daha düşüktür (24,25). Normal deneklerdeki serum TBG konsantrasyonu yaklaşık 20 mg / dL (0.27 mikromol / L), yaklaşık 20 mcg T4 (26 nmol) bağlayabilen bir miktardır. Serumdaki TBG'nin sadece yaklaşık üçte biri normalde T4 içermektedir.

Transthyretin - TTR, karaciğerde sentezlenen dört özdeş alt birimden oluşan 55 kD'lik bir tetramerik proteindir. Her TTR molekülü iki T4 bağlanma yerine sahiptir; ancak, bir yerin işgal edilmesi, ikinci yerin T4'e olan yakınlığını azaltır. TTR'nin T4 (ve T3) için afinitesi, TBG'ninkinden daha azdır (24,25). Serum TTR konsantrasyonu, 200 mcg T4'e (260 nmol) kadar bağlanabilen bir miktar olan yaklaşık 25 mg / dL'dir (4.6 mikromol / L).

Albumin - Albumin, T4 için güçlü ve daha zayıf bir bağlanma yerine sahiptir. T4 ve T3 için değişken afiniteye sahip dört T4 bağlayıcı albümin izoformu vardır (18,19). Serumdaki T4'ün sadece yaklaşık yüzde 12'si albümine bağlı olduğundan, serum albümin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin serum T4 konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi var.

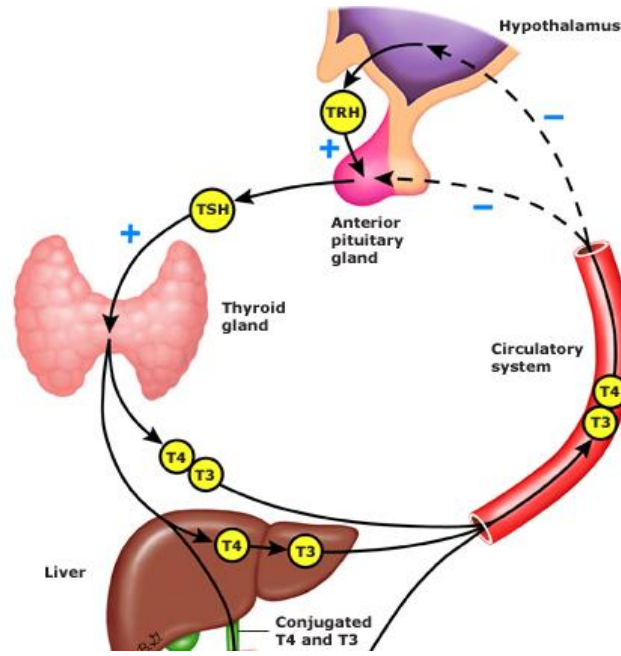
Lipoproteinler - Lipoproteinler, öncelikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin apoprotein A1 bileşeni, serumdaki az miktarda T4 ve T3'ü bağlar (24).

Serum serbest T4 ve triyodtironin (sT3) herhangi bir zamanda hücre alım için önemlidir. Ek olarak, T4 ve T3, bağlayıcı proteinlerden o kadar hızlı ayrışır ki, serbest T4 ve T3 hemen anında elde edilebilir. T4 ve T3, çoğu organın hücrelerine taşıyıcı aracılı transport ve difüzyon yoluyla girer(26). T3 ayrıca hücrelerde bulunur, çünkü bunların içindeki T4'ten üretilir. Gözlemlendiği kadarıyla T3'ün çoğusu lokal olarak hücreleri terk eder, T4 (levotiroksin) alan hipotiroidi hastalarında hem total, serbestT3, hem de T4 düzeyini normal yakın seviyede olmasını sağlamaktadır. T3'ün bir kısmı ayrılmaz, dokuların çoğunda T3 nuklear reseptörlerine bağlanmış

durumda bulunur. Genel olarak, 50 mcg (75nmol) ekstratiroidal T3'ün %90'ı hücre içindedir. Lokal olarak T4'ten üretilen T3 miktarı ve T3 reseptörlerine bağlı T3 miktarı büyük ölçüde dokudan dokuya değişmektedir. Bir örnek olarak lokal olarak üretilen T3 miktarı karaciğerde üretilen T3'ün %20'ni, hipofizin %50 'ni, beyin korteksinde %80'ni, diğer dokularda %10 altında değeri oluşturmaktadır(27).

Tiroid hormon regulyasyonu iki şekilde düzenlenir:

- Tiroid biyosentezi ve tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) salgılanmasının tirotropin (tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından düzenlenmesi:TSH'nin salgılanması T4 ve T3 tarafından inhibe edilir ve tirotropin salgılayan hormon (TRH) tarafından uyarılır.
- T4'ün T3'e ekstratiroroid dönüşümünün beslenme, hormonal ve hastalıklarla ilişkili faktörlerle düzenlenmesidir.



Şekil 4: Tiroid hormon sentezi regulyasyonu

Tirotropin - TSH, ön hipofizin tirotroları tarafından sentezlenen ve salgılanan 28 kd'lik bir glikoproteindir. Kovalent olmayan şekilde bağlı alfa ve beta alt birimlerinden oluşur ve yaklaşık %15 oranında karbonhidrat içerir(28). Alfa alt birimi, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon ve koryonik gonadotropin ile aynıdır. Buna karşılık olarak, beta alt birimi benzersizdir. Normal deneklerdeki TSH salgı oranı 75 ila 150 mU / gün (15 ila 30 mcg / gün, 0,5

ila 1 nmol / gün) arasındadır. TSH salgısı pulsatildir ve serum TSH konsantrasyonları akşam geç saatlerde güne göre yüzde 50 ila 100 daha yüksektir.

Tirotropin salgılayan hormon tripeptit pirolütamil-histidil-prolineamittir. Hipotalamus boyunca dağılır, ancak içeriği medyan sayede ve paraventriküler çekirdeklerde en yüksektir(29). Merkezi sinir sisteminde ve hipofiz bezinde, gastrointestinal sistemde, pankreas adacıklarında ve üreme sisteminde küçük miktarlarda TRH bulunur. TRH'nin bu sistemlerdeki işlevi bilinmemektedir. TRH'nin fizyolojik rolü, TSH salgılanmasının tiroid hormonu regülasyonunun ayar noktasını belirlemektir. TSH sekresyonunu etkileyen diğer faktörler arasında somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler bulunmaktadır(30).

2.1.4 Tiroid bezi hormonları etkileri

Tiroid bezi hormonlarının iki fizyolojik etkisi mevcut:

1-Vücuttaki hemen bütün dokularda protein sentezini attırır; T3 ve T4 hücrelere girer; burada dolaşımdan ve hücre içinde T4'ün T3'e dönüştürülmesinden elde edilen T3 belirli çekirdek reseptörlerine bağlanır ve mRNA oluşumunu etkiler .

2- T3 öncelikle bazal O2 tüketiminden sorumlu dokularda (karaciğer, böbrek, kalp kası ve iskelet kası) Na,K-TPaz'ın (Na pompası) aktivitesini arttırarak O2 tüketimini arttırır. Na,K- TPaz aktivitesinin artışı bu enzimin sentezinin artışına bağlıdır. Bu nedenle O2 tüketiminin artışı muhtemelen tiroid hormonlarının çekirdeğe bağlanmasıyla da ilişkilidir. Ancak T3'ün mitokondri üzerindeki doğrudan etkisi dışlanmamıştır. T3'ün aktif tiroid hormonu olduğu düşünülürse de T4'ün kendisi biyolojik olarak aktif olabilmektedir (31).

TR reseptörleri, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir (32,33).

Bu ailedeki reseptörler:

- Tiroid hormon reseptörleri (TR)
- Vitamin D reseptörleri (VDR)
- Retinoik asit reseptörleri (RAR)
- Östrojen reseptörleri (ER)

- Progesteron reseptörleri (PR)
- Glikokortikoid reseptörleri (GR)
- Mineralokortikoid reseptörleri (MR)
- Androjen reseptörleridir (AR)

Bazal Metabolik hız(BMR)

BMR, oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı, ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belirli sayıda ATP yapılır. Tiroid hormon fazlalığında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar. Ayrıca üretilen ATP'lerin %25-40 'ını kullanan membran Na-K pompası da aktif hale gelir . Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması ile BMR'de artma, yağdokusu ve kas kitlesinde azalma meydana gelir. Deneysel tirotoksikozda, bu etkiler dalak, testis ve beyin hariç tüm dokularda gösterilmiştir(33).

2.1.5 Tiroid Fonksiyon testleri

Serbest T4 (FT4)

Serbest T4 ölçümü yapan tahliller, sıklıkla T4'e karşı olan antikoru kullanan yer değiştirme analizleridir. Sonuç, TBG ve bağlanmadaki değişiklikler tarafından etkilenmez. Serbest T4 düzeylerinin laboratuvaradan laboratuvara değişen farkla normal değerler aralığı vardır ancak genellikle bu aralık 0.8-2 ng/dL şeklindedir(34).

Total Tiroksin (TT4)

Total Tiroksin (TT4) Hem TBG'ye bağlı olan kısmı hem de serbest, bağlı olmayan kısımları ile total tiroksin, yer değiştirme analizleri ile ölçülmektedir ve hormon tedavisi veya diğer hastalıklar söz konusu değil ise bu değer kandaki tiroksin konsantrasyonunu belirlemektedir. Ancak serbest T4 düzeyi, TBG'yi etkileyen faktörler tarafından etkilenmediğinden tercih edilmektedir (34).

Total T3 ve Ters T3

Bu tiroininlerin her ikisi de duyarlı immunoanalizler ile ölçülebilir. Bununla birlikte pek çok klinik durumda serbest T4 ve TSH ölçümleri ile elde edilen bilgilere çok az bir ek katkıda bulunurlar. Ölçümlerin faydalı olabileceği klinik durumlar, spesifik hastalıkların anlatıldığı kısımda algoritmalar üzerinde gösterilerek tartışılmıştır (34).

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH monoklonal antikorların kullanıldığı yüksek oranda duyarlı analizler ile ölçülmektedir. Bu analizde biri TSH'nin a alt ünitesine diğeri de P alt ünitesine yönelen iki antikor kullanılmaktadır. Normal düzeyler, laboratuvaradan laboratuvara değişmektedir ancak duyarlı TSH analizi 0.01mIU/L kadar düşük konsantrasyonları belirleyebilir ve normal aralığı genellikle 0.45-4.5mIU/U'dur. Artmış TSH'ı olan kadınların hemen hemen hepsinde hipotiroidizm tespit edilmektedir. Majör psikiyatrik bozukluklar, sistemik hastalıklar ve glikokortikoidler veya dopaminle yapılan farmakolojik tedavi TSH'da geçici değişikliklere yol açabilmektedir(34).

Radyoaktif İyodin Tutulumu (Uptake)

İyodini kullanan tek dokunun tiroid bezi olmasından dolayı iyodin radyoizotopları, tiroid bezi aktivitesinin bir ölçümü olarak ve bezdeki aktivitenin lokalizasyonu için kullanılabilir (34).

Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) Otoantikörleri

Tiroid peroksidaz (TPO), tiroid otoantijenlerinin bir üyesidir. Anti-tiroid otoantikörler, anti-TPO, thyroglobuline ve TSH reseptörü otoantikörleri, otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemlidir. Kronik tiroiditin teşhisinde anti-tiroid otoantikörleri arasında en hassas olanı anti-TPO otoantikörleridir. Kronik tiroiditli hastalarda %85-95 oranında anti-TPO otoantikörleri bulunur. TPO insan proteini kullanarak anti-TPO antikorları spesifik olarak ölçen bir kit geliştirilmiştir. Kitin gelişme olarak yöntemi ve spesifikliği tartışılmıştır. Mikrozom testi ile kıyaslandığında anti-TPO EİA kitinin en büyük avantajı anti-TPO antikorlarını spesifik olarak ölçmesidir (35).

Laboratuvar Değerlendirilmesi:

Tarama amacı söz konusu ise veya tiroid hastalığı ile ilgili rölatif olarak düşük bir klinik şüphe varsa başlangıç basamağı, duyarlı bir analiz ile TSH ölçümü yapmaktır. Normal sınırlarda

bir TSH, hipotiroidiyi veya hipertiroidiyi ekarte eder. Yüksek TSH düzeyi varlığında hipotiroidi tanısının doğrulanması için serbest T4 ölçümü yapılması gereklidir (34).

Başlangıçtaki TSH düzeyi düşük ise, özellikle 0.08mIU/L'nin altında ise serbest T4'ün yüksek ölçülmesi hipertiroidi tanısını doğrular. T4 düzeyi normal ise T3 düzeyi ölçülür çünkü hipertiroidisi olan bazı hastalarda T3 tirotoksikozu baskındır. T3 normal ise bu, tiroksin sentezinin TSH'dan bağımsız olduğunu gösterir ki bu durum subklinik hipertiroidi olarak adlandırılır. Bu hastaların bir kısmında daha sonra T3 ve T4'ün arttığı gerçek hipertiroidi gelişmektedir (34).

Tablo 2: Çeşitli klinik ortamlarda laboratuvarında tiroid işlevinin değerlendirilmesi

	Serum TSH	FT3	FT4
Ötiroid	Normal	Normal	Normal
Hipertiroidi	Azalmış ↓	Artmış ↑	Artmış ↑
Hipertiroidi (t3 tirotoksikoz)	Azalmış ↓	Artmış (t3) ↑	Normal
Hipotiroidi	Artmış ↑	Azalmış ↓	Azalmış ↓
Subklinik hipertiroidi	Azalmış ↓	Normal	Normal
Subklinik hipotiroidi	Artmış ↑	Normal	Normal

2.3 Tiroid Hastalıkları

2.3.1 Hipertiroidizm

Hipertiroidizm teşhisi hastalığın klinik ve biokimyasal belirtileri gözönüne alarak konulmaktadır. Bazı hastalarda kesin biokimyasal hipertiroidizm belirtileri çok az olarak bulunmaktadır. Bazı hastalarda klinik belirtiler çok az ve ya hiç yoktur, bunlar serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) düşüklüğü ile kendini gösteren subklinik hipertiroidizmdir. Birkaç büyük

çalışma subklinik hipertiroidizm prevalansını incelemiştir(36,37). Bu çalışmaların sonuçları, öncelikle 55-60 yaşları arasındaki çalışmalarda gösterilmiştir.

Toplumda subklinik hipertiroidizm prevalansı yüzde 0,7 ile 12,4 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik kısmen düşük serum TSH değerlerinin tanımındaki ve çalışılan hasta popülasyonlarındaki farklılıklar nedeniyledir. Amerika Birleşik Devletleri'nden bilinen ve tiroid hastalığı bulunan bireyleri dışlayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nde (NHANES III) 16.533 kişinin yüzde 0.7'sinde subklinik hipertiroidi (TSH<0.1 mU/L) saptandı.

Subklinik hipertiroidi dünyada hafif-orta dereceli iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür. Ayrıca subklinik tiroid disfonksiyonu kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlı erişkinlerde daha sık görülür(38,39).

Subklinik hipertiroidizm serum TSH konsantrasyonları düşük (<0.4 mU/L) olan ancak serum serbest T4, T3 konsantrasyonları normal olan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Birçok hastada otonomi (toksik nodüler guatr) veya hafif Graves hastalığı olan multinodüler bir guatr vardır. Hastaların çoğu tiroid fonksiyonlarının rutin taranmasıyla tespit edilmektedir. Aşkar hipertiroidizm olan hastaların çoğunda dramatik belirtiler vardır. Bu semptomlar karakteristik olarak kaygı, duygusal değişkenlik, zayıflık, titreme, çarpıntı, ısı intoleransı, artan terleme ve normal bir iştah artmasına rağmen kilo kaybıdır(40,41).

Yaşlı hastalarda taşikardi (veya atriyal fibrilasyon), eforla çıkan dispne ve ödem gibi kardiyopulmoner semptomlar baskın olabilir (40,42,43). Ayrıca daha fazla kilo verme ve iştah artışı olma eğilimindedirler(40). Bu fenomenin en çarpıcı örneği, yaşlı hastalarda zayıflık ve asteni dışında hiçbir semptomun bulunmadığı "apatetik tirotoksikoz" dır. Baskılanmış TSH seviyesine sahip normal serum serbest tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) düzeyleri olarak tanımlanan subklinik hipertiroidizmi olan yaşlılarda atriyal fibrilasyon riskinde üç kat artış ile ilişkili bulunmaktadır.

Fiziksel muayene: hiperaktivite ve hızlı konuşma için dikkate değer olabilir. Birçok hastada sempatik hiperaktiviteyi temsil eden bakış açısı (kapak retraksiyonu) ve kapak gecikmesi vardır. Cilt tipik olarak ılık ve nemlidir ve saç ince olabilir. Taşikardi yaygındır, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda nabız düzensizdir, sistolik hipertansiyon mevcut olabilir ve

precordyum sıklıkla hiperdinamiktir. Tremor, proksimal kas güçsüzlüğü ve hiperrefleksi diğer sık rastlanan bulgulardır. Ekoftalmi, periorbital ve konjonktival ödem, göz hareketlerinin kısıtlanması ve infiltratif dermopati (pretibial miksödem) sadece Graves hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar(42).

Tiroid fonksiyon testleri

Primer hipertiroidizmi olan tüm hastalarda TSH düşüktür. Tek başına serum TSH konsantrasyonu biyokimyasal hipertiroidizmin derecesini belirleyemez; Bu bilgiyi sağlamak için serumde serbest T4 ve T3 ölçümü gerekir. Bununla birlikte, 0.01 mIU/L (üçüncü nesil) saptama sınırlarına sahip serum TSH testlerini kullanan laboratuvarlarda, aşikar hipertiroidizimli hastaların çoğu <0.05 mU/L değerine sahiptir.

Aşikar hipertiroidizm olan birçok hasta yüksek serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarına sahiptir. Bununla birlikte, bazı hastalarda sadece serum T3 veya serum T4 yükselir. Sublinik hipertiroidi hastalarında TSH normalin altında (ancak genellikle >0.05 mU/L) ve serum serbest T4 ve serbest T3 normaldir.

Hipertiroidizm olan hastalarda tedavi sonrası yüksek sıklıklı lipoprotein (HDL) artmaktadır ve düşük yoğunluklu (LDL) lipoprotein ise düşük olarak saptanmaktadır. Ek olarak, hipertiroidizmde kırmızı kan hücresi kütleleri artabilir, ancak plazma hacmi daha da artar ve bu da normochromic, normositik bir anemi ile sonuçlanır. Serum alkalın fosfataz ve osteokalsin konsantrasyonları, kemik dönüşümünün arttığına işaret ederek yüksek olabilir. Hipertiroidin iki esas sebebi Graves hastalığı (toksik diffuz guatr) ve Plummer hastalığı (toksik noduler guatr) vardır(44).

Graves hastalığı, hipertiroidizm, guatr, göz hastalığı (orbitopati) ve bazen pretibiyal veya lokalize miksödem olarak adlandırılan bir dermopatiden oluşan otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığına, TSH (tirotropin) reseptörüne karşı otoantikörler neden olur, böylece tiroid hormon sentezi ve salgılanması uyarılır, tiroid bezi büyür (yaygın bir guatra neden olur). Serumda TRab varlığı ve klinik muayenede orbitopati Graves hastalığını diğer hipertiroidizm nedenlerinden ayırır.

2.3.2 Hipertiroidi tedavisi

American Thyroid Association (ATA) yaklaşımına esasen Graves hipertiroidizmine terapötik yaklaşım hem beta blokerle semptomların hızlı bir şekilde azalmasını, hem de tiroid hormon sentezinin azaltmayı amaçlayan önlemlerde oluşmaktadır. Bunlar tiyonamid uygulaması, radioiyot ablasyonu ve cerrahi tedavidir(43).

Tablo 3: Graves hipertiroidizm tedavisi ve avantajları

Tionamidler	Kalıcı remisyon şansı Kalıcı hipotiroidizmden kaçınma Düşük başlangıç maliyeti
Radiyoyodine	Kalıcı olarak hipertiroidi tedavisi
Cerrahi	Hızlı kalıcı hipertiroidi tedavisi

2.3.3 Hipotiroidizm

Çoğu hastada, hipotiroidizm yaşam boyu tedavi gerektiren kalıcı durumdur. Subklinik hipotiroidi, biyokimyasal olarak, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu yüksek, normal serum serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu olarak tanımlanır.

Subklinik hipotiroidizm prevalansı yüzde 4-15 arasında değişmektedir (46,47,48). Bilinen tiroid hastalığı olanları dışlayan Amerika Birleşik Devletleri Üçüncü Ulusal Sağlık ve Muayene Anketinde (NHANES III) 16.533 kişinin yüzde 4,3'ünde subklinik hipotiroidi saptandı (38).

İyot alımının değişken olduğu Avrupa'da, iyot yetersizliği alanlarında subklinik hipotiroidizm daha yaygındır. Bir çalışmada, serum düzeyi yüksek antitroid peroksidaz (anti-TPO) antikörleri prevalansı hastalarının benzer prevalansına rağmen, subklinik hipotiroidizm prevalansı, iyot eksikliği olan bölgelerde yüzde 4,2 ile bol miktarda iyot alımı yapılan bir alanda yüzde 23,9 arasında değişmekteydi(49).

Hastaların çoğunda yüksek antitroid peroksidaz konsantrasyonları olan (Anti-TPO) kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditi oluşturmaktadır(50).

2.3.4 Hipotiroidizm tedavisi

Çoğu hastada, hipotiroidizm yaşam boyu tedavi gerektiren kalıcı bir durumdur. Tedavi, hipotiroidizm geçici (ağrısız tiroidit veya subakut tiroidit sonrası gibi) veya geri dönüşümlü olduğu sürece (kesilebilecek bir ilaç nedeniyle) tiroid hormon replasmanından oluşur. Tedavinin amacı, hemen hemen tüm hastalarda, sentetik tiroksinin (T4, levotiroksin) oral yoldan verilmesiyle ötiroid durumun sağlanmasıdır. Aşağıda açıklanan yaklaşımımız, büyük oranda Amerikan Tiroid Birliği (ATA) Hipotiroidizm Tedavisi Kılavuzları ile tutarlıdır:

- 1) Aşık hipotiroidizm biyokimyasal olarak yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu ve düşük serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu ile karakterize edilmektedir.
- 2) Sublinik hipotiroidi, biyokimyasal olarak yüksek serum TSH konsantrasyonu ve normal serbest T4 konsantrasyonu ile karakterizedir. Çoğu hasta asemptomatiktir.
- 3)Hipotalamik veya hipofiz hastalığının neden olduğu merkezi hipotiroidizm, düşük serum serbest T4 konsantrasyonu ve uygun şekilde yükselmemiş serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir. TSH düşük, normal veya hatta biraz yükseltilmiş olabilir (yaklaşık 10 mU / L'ye kadar)(51,52).

Yetişkinlerde T4'ün ortalama tam yerine koyma dozu günde yaklaşık 1.6 mcg/kg vücut ağırlığıdır (70 kg yetişkinlerde 112 mcg/gün), ancak gereken doz aralığı geniş, 50 ila 200 mcg/gün arasındadır . T4 gereksinimleri yağsız vücut kütlesi ile toplam vücut ağırlığından daha iyi koreledir(53). Genç ve sağlıklı hastalarda başlangıç dozu tam doz (1,6 mcg/kg/gün) olabilir. Yaşlı hastalar veya hipotiroidizm süresi bilinmeyen koroner kalp hastalığı olanlar düşük dozda (günde 25 ila 50 mcg) başlanmalıdır(54).

2.4 Gebelikte Tiroid Fizyolojisi

Tiroid hastalıkları gebelikte en sık gorülen endokrin bozukluklarından biridir(55). Normal bir hamilelikte artan metabolik ihtiyaçları karşılamak için, tiroid fizyolojisinde tiroid fonksiyon testlerine yansıyan değişiklikler vardır(56). Bu değişiklikler maternal tiroid periferial metabolizmasından ve plasentaya iyodin transferinde modifikasyonlar, artan glomeruler filtasyon derecesinin artmasına yol açan renal filtrasyon artmasının, tiroksin bağlayıcı globulin(TBG) artmasının, estrogen ve human koryonik gonadotropinin artması gibi değişken faktorlerin sonucudur(57).

Hamilelik sırasında tiroid fonksiyonunda oluşun ana değişiklikler:

- 1) Serum tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) artışı
- 2) İnsan koryonikgonadotropin (hCG) tarafından tirootropin (TSH) reseptörünün uyarılmasıdır.

Tiroksin bağlayıcı globülin - Hamilelik sırasında serum TBG konsantrasyonları neredeyse iki kat artar çünkü östrojen TBG üretimini ve TBG sialilasyonunu artırır, bu da TBG'nin klirensinin azalmasına neden olur (58). Bu süre boyunca yeterli miktarda serbest tiroid hormonu konsantrasyonunu sürdürmek için tiroid bezinin tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimini artırması gerekir. TBG fazlalığı serbest t3 ve t4 de değil, total t3 ve t4 konstanrasyonlarında artışa yol açar. Gebeliğin ilk yarısında toplam T4 ve T3 seviyeleri yaklaşık yüzde 50 artar, bu da gebeliğin yaklaşık 20 haftasında plato yapar, bu sırada yeni bir sabit duruma ulaşılır ve tiroid hormonlarının genel üretim hızı gebelik öncesi oranlarına geri döner.

2.4.1 HCG ve Tiroid fonksiyonu

İnsan koryonikgonadotropin (hCG), ortak bir alfa alt ünite ve benzersiz bir beta alt ünite ile TSH de dahil olmak üzere bir glikoprotein hormonları ailesinden biridir. Bununla birlikte, hCG ve TSH'nin beta alt birimleri arasında kayda değer bir homoloji vardır. Sonuç olarak, hCG zayıf tiroid uyarıcı aktiviteye sahiptir(59).

Serum hCG konsantrasyonları döllenmeden hemen sonra artar ve 10 ila 12 haftada zirve yapar. Bu pik sırasında, total serum T4 ve T3 konsantrasyonları artar. Serbest T4 ve T3 konsantrasyonları, genellikle normal aralık içinde hafifçe artar ve serum TSH konsantrasyonları uygun şekilde azalır(60). Bununla birlikte gebe kadınların %10-20 'de gestasyonel tirotoksikoz görülebilmektedir(61,62).

2.4.2 Gebelikte Trimestre Göre Değişiklikler

Gebelik sırasındaki tiroid fizyolojisindeki değişiklikler nedeniyle American Tiroid Klavuzları, trimestere özgü referans aralıkları kullanmanızı tavsiye etmektedir. TSH referans aralığının aşağı doğru kayması, hamilelik sırasında meydana gelir, gebe olmayan hastaların referans aralığına göre maternal tsh alt sınırı yaklaşık 0.1-0.2 mU/L ve üst limiti azaldı (yaklaşık 0.5-1.0 mU/L). Serum TSH'deki en büyük düşüş, TSH reseptörünü doğrudan uyararak ve böylece tiroid hormon üretimini artıran yüksek serum hCG seviyeleri nedeniyle ilk trimesterde gözlenir. Daha sonra, serum TSH ve referans aralığı ikinci ve üçüncü trimesterlerde kademeli olarak artar, ancak yine de gebe olmayan kadınlardan daha düşük kalır(63,64).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki gebe kadınların ilk çalışmaları sonucunda, ilk trimesterde 2,5 mU/L ve ikinci ve üçüncü trimesterde 3,0 mU/L olan TSH üst referans limiti için değer önerildi(65,66).

Tablo 4: Gebelikte trimestre göre referans aralıkları

1 trimestr	0,1-2,5 mIU/ml
2 trimestr	0,2-3mIU/ml
3 trimestr	0,3-3mIU/ml

2.4.3 İyot İhtiyacı

Maternal ötroidizmi korumak için gerekli olan maternal T4 üretimindeki artış ve renal iyot klirensindeki artıştan dolayı iyot ihtiyacı hamile olmayan kadınlardan daha yüksektir. Gebelik sırasındaki şiddetli maternal iyot eksikliği, maternal T4 üretiminin azalmasına, maternal T4'ün yetersiz plasental transferine ve fetal nörolojik gelişimin bozulmasına neden olur. Bununla birlikte, belirgin şekilde aşırı iyot alımı, fetal hipotiroidizme ve guatra yol açabileceği için de zararlı olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hamilelik ve emzirme döneminde günlük 250 mcg iyot önerir. Ulusal Tıp Akademisi (eski adıyla Tıp Enstitüsü) hamilelikte 220 mcg ve emzirme döneminde 290 mcg günlük iyot alımını önermektedir.

ABD'deki kadınların bu günlük alım seviyesine ulaşabilmesi için ATA, hamilelik ve emzirme döneminde günde 150 mcg iyot takviyesi yapılmasını önermektedir(67). DSÖ hamile kadınlar için iyot için tolere edilebilir üst alım miktarını günlük 500 mcg, Ulusal Tıp Akademisi yetişkinler ve 19 yaşından büyük hamile kadınlar için günlük 1100 mcg önermektedir.

2.4.4 Tiroid ve fetus

Gebeliğin 10. ila 12. haftasında, fetal TSH ortaya çıkar ve fetal tiroid, iyodini konsantre edebilir ve iyodotironinleri sentezleyebilir. Ancak, 18 ile 20 hafta arasında küçük hormon sentezi gerçekleşir. Bundan sonra, fetal tiroid sekresyonu yavaş yavaş artar(68). Termde fetal serum T4, T3 ve TSH konsantrasyonları annelerden önemli ölçüde farklıdır. Serum TSH konsantrasyonları yüksek, serum serbest T4 konsantrasyonları düşük ve serum T3 konsantrasyonları annelerin yarısı kadardır. Doğumdan kısa bir süre sonra, serum TSH konsantrasyonları hızla 50 ila 80 mU / L'ye yükselir ve daha sonra 48 saat içinde 10 ila 15 mU/L'ye düşer.

Maternal tiroid hormonlarının plasentayı ne ölçüde geçtiği tartışmalıdır, ancak maternal tiroid hormonları, fetüsün fonksiyonel bir tiroidinin olmadığı ilk trimesterde büyüme ve gelişme için kritik öneme sahiptir. Konjenital tiroid yokluğu olan bebeklerde kord serum konsantrasyonları normal bebeklerde konsantrasyonun yüzde 20 ila 50'si arasında değişmektedir(69). TSH reseptörü antikoru plasentayı geçebilir ve fetal hipertiroidizm veya hipotiroidizme neden olabilir. Az miktarda TSH plasentadan geçer(70).

2.4.5 Hipertiroidizm Gebelikte

Aşık hipertiroidizm (baskılanmış TSH, artmış serbest T4 ve / veya T3) tüm gebeliklerin yüzde 0.1 ila 0.4'ünde meydana gelen hamilelik sırasında nispeten nadir görülür(71). 400 hasta sayısı yapılan Hindistandaki çalışmada 13-26 haftalar arasında gebelerde hipertiroidizm sıklığı %1.25 oranında saptanmıştır(72).

Her ne sebeple olursa olsun hipertiroidizm hamileliği zorlaştırabilmesine rağmen, Graves hastalığı ve insan koryonik gonadotropin (hCG) kaynaklı hipertiroidi hipertiroidizmin en sık nedenleridir. hCG aracılı hipertiroidi genellikle gebeliğin ilk yarısında geçici olarak ortaya çıkar ve tipik olarak Graves hastalığından daha az şiddetlidir.

Tanı :

Gebelikte hipertiroidizm tanısı öncelikle, baskılanmış (<0.1 mU/L) veya saptanamayan (<0.01 mU/L) serum TSH değerinin ve gebelik için referans aralıklarını aşan yüksek tiroid hormon düzeylerinin bulunmasına dayandırılmalıdır. Bir TSH seviyesi <0.1 mU/L ise, serbest T4 (veya serbest T4 endeksi) ve total T3 (veya serbest T3) elde edilmelidir. Serbest tiroid hormon düzeylerinin serum TSH ve klinik bulgular ile uyumsuz olması durumunda, total T4 ölçülmelidir. Çoğu asemptomatik görünen aşık hipertiroidisi olan sağlıklı gebe kadınlarda birinci trimesterde serum TSH düzeyi düşük (<0.01 mU/L), serbest T4 ve ya serbest T3 düzeyi (veya total T4 ve ya total T3) düzeyi yüksek saptanmaktadır.

Tedavi:

hCG aracılı hipertiroidi genellikle geçicidir ve tedavi gerektirmez. Graves veya nodüler tiroid hastalığı nedeniyle aşikar hipertiroidizmi olan gebe kadınlar için tedavi seçenekleri sınırlıdır, çünkü tedavi fetusa zarar verebilir. Çoğu kadın tiyonamidlerle tedavi edilir. Gebe kadınlarda 1. trimesterde PTU tercih edilir. Sonraki trimesterlerde PTU ile devam edilebilir veya diğer tiyonamide (metimazol) geçilebilir. Tiyonamidlerin amacı, en düşük dozu kullanan gebe olmayan kadınlar için annenin serum serbest T4 konsantrasyonunu yüksek normal aralıkta azaltmak ve sürdürmektir(1). Bu ilaçların uygun şekilde ayarlanması sık sık (yani dört haftalık aralıklarla) serbest T4 (ve / veya total T4) değerlendirilmesini gerektirir(1).

2.4.6 Hipotiroidizm gebelikte

İyot beslenmesi yeterli olduğunda (ABD'de olduğu gibi), hamilelik sırasında en sık görülen hipotiroidizm kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidittir. İyot eksikliği olan bölgelerde, iyot eksikliğinin kendisi hipotiroidi ve guatr ile ilişkilidir. Önceden radyoiyot ablasyonu, tiroidin önceden cerrahi olarak çıkarılması ve ya hipofiz veya hipotalamus bozuklukları gibi diğer hipotiroidizm nedenleri de hamile kadınlarda görülebilir.

Tanı :

Gebelikte primer hipotiroidizmin teşhisi, hamile kadınlar için popülasyon ve trimestere özgü TSH referans aralıkları kullanılarak tanımlanan yüksek serum TSH konsantrasyonunun bulunmasına dayanır (1). Lokal referans aralıkları bulunmadığında, popülasyonun üstünde TSH'li ve trimester spesifik normal üst sınırın veya 4.0 mU/L'nin üstünde olan kadınlar için, ayrıca serbest T4 ölçmemiz gerekmektedir.

Aşikar hipotiroidizm, azalmış bir serbest T4 konsantrasyonu ile birlikte (hamile kadınlar için referans aralığını kullanarak normal testin altında) yüksek popülasyon ve trimestere özgü TSH konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Subklinik hipotiroidi, popülasyon ve trimestere özgü yüksek serum TSH konsantrasyonu ve normal bir serbest T4 konsantrasyonu olarak tanımlanır. Hipofiz veya hipotalamik hastalıktan santral hipotiroidizm olan kadınlar hamilelik sırasında TSH konsantrasyonlarında artışa neden olmaz.

Tedavi:

İyi bir fetal ve maternal sonuç, maternal hipotiroidizmin tiroid hormonu ile tedavi edilmesine bağlıdır. Hamile olan önceden var olan hipotiroidizmi olan kadınların hamilelik sırasında daha fazla T4'e ihtiyaçları vardır. Doz gereksinimleri hamilelik sırasında yüzde 50'ye kadar artabilir ve artış, gebeliğin beşinci haftası kadar erken gerçekleşmektedir.

Yüksek tiroid peroksidaz (TPO) antikor konsantrasyonları olan ötiroid kadınlarda advers gebelik sonuçları riskinde artış bildirilmiştir. Ek olarak, TPO antikorları olan ötiroid kadınların ilk trimesterde subklinik hipotiroidi ve postpartum dönemde tiroidit gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bir çalışmada, TPO pozitif kadınların yaklaşık yüzde 20'sinde daha sonra tedavi edilmezse term halinde subklinik hipotiroidizm gelişmiştir(57).

Gebelik sonuçları :

Serum TPO antikor konsantrasyonları yüksek olan ötiroid kadınlarda fetal kayıp, preterm doğum, perinatal mortalite ve gebelik yaşındaki bebekler için büyük risk artışı bildirilmiştir (73,74). Vaka kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizlerinde, ötiroid kadınlarda tiroid otoantikorlarının varlığı, antikorları olmayan kadınlardan iki ila üç kat daha yüksek olan spontan düşük yapma riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (75,76). Ek olarak, erken doğum riski yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır(76,77). Daha önce düşük yapma öyküsü olan eutiroid Anti -TPO pozitif gebe kadınlarda levotiroksin(T4) tedavisi önerilmektedir.

Guatr:

Gebelik sırasındaki guatr, iyot alımının düşük olduğu bölgelerde, Batı Avrupa'nın iyot eksikliği olan bölgelerde kadınların yüzde 16 ila 70'inde görülmektedir. Hamilelik sırasındaki artan idrar iyot atılımı, tiroidal iyot depolarını yüzde 40'a kadar azaltabilir(78). Plazma iyodür konsantrasyonları artan maternal renal klerensi ve iyodürün fetal kullanımı nedeniyle gebelikte düşebilir(79).

Avrupa'dan yapılan çalışmalar sonucunda düşük iyot alan bölgelerde gebeliğin (% 18'lik ortalama hacim artışı) hafif tiroid büyümesine yol açtığını göstermektedir(56,80). Orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlarda tiroid hacmi önceki gebeliklerin sayısı ile koreledir(81).

2.4.7 Gebelikte Nodül Sıklığı

Nodülü olduğu tespit edilen gebe, gebe olmadığı gibi aynı şekilde değerlendirilmelidir, TSH bakılmalı ve ultrason yapılmalıdır. Tiroid radyonüklid taraması hamilelik sırasında kontrendikedir. Nodülün ince iğne aspirasyon (İİAB) biyopsisi endikasyonları gebe olmayan hastalarla aynıdır (1,66,82). İİAB yapılırsa, takipteki yönetim biyopsi sonuçlarına göre değişir. Nadiren, iyi huylu nodüller, hızlı büyüme ve / veya kompresyon semptomlarının gelişmesi nedeniyle ikinci trimesterde ameliyat gerektirir. İİAB belirsiz sitolojiyi (foliküler neoplazm, belirsiz öneme sahip atipi veya belirsiz öneme sahip foliküler lezyon) gösterdiğinde, hamilelik sırasında moleküler testler yapılabilir veya hastalar ileri değerlendirme (moleküler testler) yapılarak sıklıkla takip edilmektedir.

Hafif ve orta dereceli iyot eksikliği olan bölgelerde, gebelik sırasında tiroid nodüllerinin prevalansı yüzde 3 ile 21 arasında değişmektedir(6,83). Retrospektif çalışmalarda tiroid nodülü olan gebelerde tiroid kanseri sıklığı yüzde 12 ile 43 arasında değişmektedir(84,85). Prospektif bir çalışmada, yeni saptanan tiroid nodülü olan kadınların yüzde 15'inde (ultrasonografi ile saptanan) malignite saptanmıştır(86). Çok çeşitli tiroid kanseri prevalansı, hasta popülasyonundaki ve çalışma tasarımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Kadın Doğum polikliniğine 11 kasım 2017 ve 3 mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran ,gebelik yaşı 4 hafta ve 38 hafta arasında değişen tiroid fonksiyon bozukluğu olan 100 hasta dahil edildi.Gebelerin demografik özellikleri anket formlarına kaydedildi. Araştırmamıza dahil olan hastaların daha önceden tiroid hastalığı yoktu, hepsi gebelik sırasında tanı alan hastalardı.

Araştırmada kullanılan anket formlarıyla aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

- Hastanın doğum tarihi üzerinden kronolojik yaşı
- Ailede tiroid hastalığı olup olmaması
- İlaç kullanma öyküsü

3.1 Olgu seçim kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri :

- 18 yaşından büyük olmak
- Gebe olması
- Tiroid fonksiyon testlerinde değişiklik olması

Çalışmaya alınmama kriterleri :

- Öncesinde tiroid hastalığı tanısı olması

3.2 Klinik verilerin toplanması

2017 kasım ve 2019 mayıs aylarında 100 hasta tarandı. 100 hastanın hepsi çalışmaya dahil edildi. Sonrasında çalışmaya dahil edilen gebeler telefonla aranarak ve sistemden epikrizlerine ulaşılarak doğum haftası öğrenildi. 45 hastanın dosyasına ulaşılabildi.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18-5/44 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Tüm olguların ultrasonografik muayeneleri bir uzman hekim tarafından başvuru anında yapıldı.

Tiroid fonksiyonlarının ve Tiroid antikorlarının analiz edilmesi

Tetkiklerin tümü aynı laboratuvarında analiz edildi. TSH, FT3, FT4'ün konsantrasyonu Abbott Architect 1600 Kemiluminesans yöntemi orjinal kitleri ile analiz edildi. Laboratuvarımızda tiroid testlerinin referans aralığı TSH 0,27-4 mu/l, FT3 2-4,4 pg/ml, FT4 0,93-1,7 ng/dl olarak değerlendirildi. Anti-TPO Siemens İmmulite Kemiluminesans yöntemi orjinal kitleri ile analiz edildi. Anti-TPO için >34, anti-TG >115 pozitif kabul edildi. Hastalara bu referans aralığı içerisinde subklinik ve aşikar hipotiroidi, Graves, gestasyonel hipertiroidi tanıları konuldu. Doğum yapan 45 hastanın verilerine ulaşıldı. Gebelerde prematür gebelik sıklığı ve ANTI-TPO ile prematurite arasında ilişki değerlendirildi.

Yapılan tiroid ultrasonografide tiroid bez boyutu, parankim ekojenitesi, nodül varlığı, nodül boyutu, ekojenitesi, kanlanma, ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB) endikasyonu değerlendirildi, biopsi yapılan hastanın patoloji sonucu verilere kaydedildi. Hastaların hepsinin tiroid boyutu normaldi.

Subklinik hipotiroidi :

Subklinik hipotiroidi, popülasyon ve trimestere özgü serum TSH konsantrasyonu ve normal bir serbest T4 konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır.

Aşikar Hipotiroidizm :

Aşikar hipotiroidizm, azalmış serbest T4 konsantrasyonu ile birlikte popülasyon ve trimestere özgü artmış TSH konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır.

Gebede Graves hastalığının tanı Şeması:

- 1) FT3/FT4 indexi
- 2) TRAb pozitifliği
- 3)Tiroid bezi kanlanmasının diffuz olarak artması

Klinik ve laboratuvar bulgularından birini veya ikisini karşıladığı durumda Graves hastalığı olduğu belirtildi(87).

Gebede gestasyonel tirotoksikoz tanı şeması :

- 1)TSH 0.1 altında olması
- 2) FT3 ve ya FT4 normal olması
- 3)FT3 ve ya FT4 yüksek olması
- 4) TRAb negatif olması

Bu kriterlerden bir veya ikisini karşıladığı durumda gestasyonel hipertiroidi olarak gösterildi(87).

İnce İğne Apirasyon Biyopsisi:

Bir sorumlu araştırmacı uzman tarafınca yapıldı, nodülden alınan patoloji biyopsi sonuçları verilere kaydedilerek takibe alındı.

Gebelerde ince iğne aspirasyon biyopsi endikasyonları:

- 1) Büyüme eğiliminde olması
- 2) Mikrokalsifikasyonları varsa
- 3) Hipoekoik olması
- 4) damarlanması artmış olması
- (5) sınırlarının belirgin olmaması
- (6) çapı 1 cm den büyük olmasıdır(88).

Prematüre doğum :

Doğumun 37 hafta öncesinde olması prematüre doğum olarak tanımlanmaktadır.

3.3 İstatiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatiksel analizler için SPSS 22.0TM paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler numerik değişkenler için aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak sunuldu. Numerik değişkenliklerde t testi kullanıldı. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebeler arasında yapılan çalışmada hastalıkların eşit dağılımı açısından Kİ-Kare testi, Chi Square, Man Witney testi yapıldı. İstatistik önemli düzeyi %95 güven aralığında p 0,05 altı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 100 tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebe hasta alındı. Bu hastalar arasında minimum yaş 18, maximum yaş 43' di.

Tablo 5 'de hastalarımızın yaşları ortalama 29 +/- 5.97 aralığında dağılmaktadır.

4.1 Yaş Dağılımı:

Tablo 5: Hastalarda yaş dağılımını değerlendirilmesi

Değişken	Ortalama	Standart sapma	Min	Max
Yaş	29	+/-5.97	18	43

4.2 Trimestere göre Dağılım :

Çalışmamıza alınan 100 gebe hastanın %56'sı (n:56) 1. trimester, %17'si (n: 17) 2. trimester, % 27'si (n:27) 3.trimesterde polikliniğimize başvuran hastalardı.

Tablo 6: Hastalarımızda trimestre göre dağılımlarının incelenmesi

1 trimester	%56	100 gebe hasta
2 trimester	%17	
3 trimester	%27	

4.3 Aile Öyküsü Dağılımı:

100 gebe hastanın %89 'da aile öyküsü yok iken, %11 'de aile öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 7: Aile öyküsüne göre dağılımlarının değerlendirilmesi

Aile öyküsü	Frekans(N)	Yüzde(%)
Yok	89	%89
Var	11	%11

4.4 İlaç Öyküsü :

İlaç öyküsü değerlendirilirken hastaların %1 'inde ilaç öyküsü mevcut iken, %99 'da ilaç öyküsü bulunmamaktadır. Bu hasta ivf tedavisinden sonra gebe kalan hastaydı ve gebelik döneminde başlanan progesteron kullanmaktaydı.

Tablo 8: İlaç kullanım öyküsüne göre dağılımın incelenmesi

İlaç öyküsü	Frekans	Yüzde(%)
Var	1	%1
Yok	99	%99

Hastalarımızda tanıyı kesinlendirmek için FT3, FT4, ANTİ-TPO, ANTİ-TG, TRAb, TSH değerlerine bakıldı.

4.5 FT3, FT4 , TSH Dağılımı :

Tablo 9'da hastalarda bakılan FT3 değeri ortalama 3.15 +/- 1.31, minimum 0.76 iken, maximum 10.3 olarak değerlendirilmiştir. FT4 değeri ortalama 1.15 +/- 0.48, minimum 0.68 iken, maximum 3.6 olarak görülmektedir. TSH düzeyi ortalama 3.82 +/- 2.36 aralığında, minimum 2.6, maximum 14 olarak dağılmaktadır. TSH 0.1 altında 12 gebe hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Sadece çalışmada TSH >2.5 olan hastalarda TSH dağılımı incelenmiştir.

Tablo 9: Hastalarda FT3, FT4, TSH, ANTI-TPO, ANTI-TG değerlerinin dağılımının incelenmesi

100gebe hasta	Ortalama	Standart sapma	Min	Max
FT3	3.15	1.31	0.76	10.3
FT4	1.15	0.48	0.68	3.6
TSH 88/100	3.9	1.9	2.6	14

4.6 ANTI-TPO ve ANTI -TG dağılımı:

Çalışmamıza alınan gebe hastaların 16'sında (%16) Anti-TPO pozitif izlenmekteyken, 84'ünde (%84) negatif bulunmuştur. Diğer antikor olan Anti-TG ise 5 hastada (%5) pozitif olarak saptanmıştır.

Tablo 10: Anti-TPO ve Anti-TG pozitif dağılımının incelenmesi

Anti-TPO	Frekans(N)	Yüzde(%)
Pozitif 34 = üstü	16	%16
Negatif 34 altı	84	%84

Anti-TG	Frekans(N)	Yüzde(%)
Pozitif 115 üstü	5	%5
Negatif 115 altı	95	%95

4.7 TRAb pozitifliği değerlendirilmesi:

Graves hastalığı açısından bütün TSH 0,1 altında olan hastalarda bakıldı. Hipertiroidi olan gebe hastaların TRAb değerine bakıldı, 1'inde (%8.3) pozitif olarak değerlendirildi, 11'inde (%91.7) negatif olarak saptandı.

Tablo 11: TRAb pozitifliği dağılımının incelenmesi

Hipertiroidi (12/100) TRAb	Frekans(N)	Yüzde(%)
Pozitif	1	%8.3
Negatif	11	%91.7

4.8 Nodül Sıklığı

Bütün hastalara nodül varlığının belirlemek için tiroid ultrasonografi yapıldı. Çalışmamıza alınan 100 hastanın %76 'sında (n:76) nodül yok iken, %24'ünde (n:24) nodül saptandı.

Tablo 12: Hastalarımızda tiroid ultrasonografi ile bakılan nodül sıklığının dağılımının incelenmesi

Nodül sıklığı toplam 100 gebe hasta	Frekans(N)	Yüzde(%)
Var	24	%24
Yok	76	%76

4.9 Parankim eko değişkenliği:

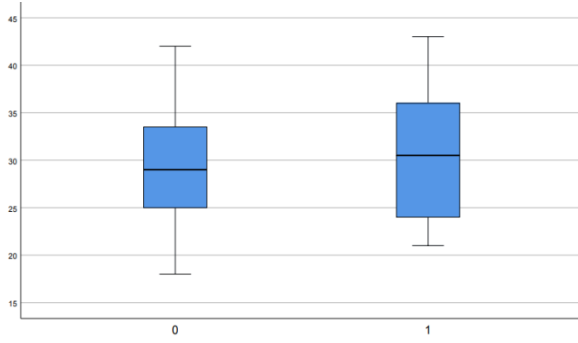
Hastalar parankim ekojenitesinin değerlendirilmesi açısından tiroid ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastalarımızın %70'inde (n:70) parankim yapısı homogen iken, %30 'unda (n:30) heterojen olarak değerlendirildi.

Tablo 13: Hastalarımızda ultrasonografi ile bakılan tiroid bezinde parankim ekosu değişkenliği dağılımı

Parankim ekosu	Frekans(N)	Yüzde(%)
Homogen	70	%70
Heterojen	30	%30

4.10 Yaşla Nodül Sıklığı Arasında İlişki :

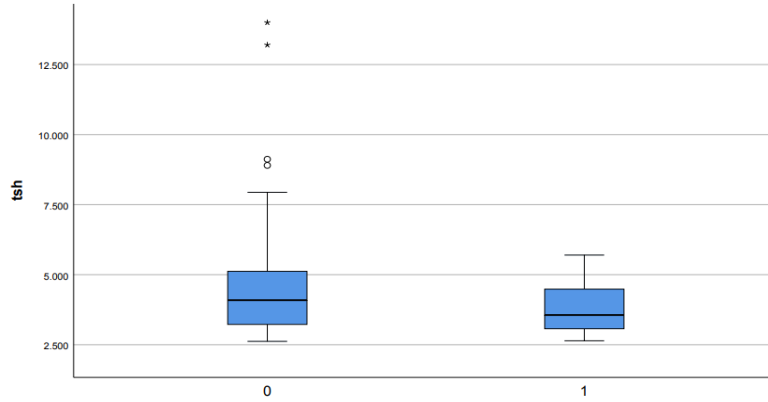
Hastalarımızda yaş arttıkça nodül sıklığı değerlendirildi.76 hastada nodül yok iken, 24 hastada nodül saptandı. Yaşla nodül arasında sıklığı değerlendirmek için Man Witney istatistiksel analiz yöntemi kullanıldı ve anlamlı fark bulunamadı (p değeri= 0,412).



Grafik 1: Yaşla nodül sıklığı arasında ilişki

4.11 TSH Yüksekliği ile Nodül Sıklığı Arasında İlişki:

TSH değeri 2,5 üstü 88 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 68'inde nodül yok iken, 20'sinde nodül saptandı. TSH artması ile nodül sıklığı arasında ilişki Man Witney testi istatistiksel analiz yöntemi kullanılarak değerlendirildi, ancak anlamlı ilişki saptanamadı (p değeri= 0,089).



Grafik 2: TSH yüksekliği ile nodül sıklığı arasında ilişkinin değerlendirilmesi

4.12 Nodül Boyutu:

Nodül boyutu:

- 1cm ve altı,
- 1cm ve üstü

100 gebe hastada tiroid ultrasonografi yapılarak nodül boyutu değerlendirildi.

Tablo 14'de bakılan nodül boyutlarına göre 1cm ve altı 23 hasta (%95.8) mevcutken, 1 cm ve üstü 1 hasta (%4.2) bulunmuştur.

Tablo 14 : Nodül boyutuna göre sıklığın değişmesi

1 cm ve altı	23(%95,8)
1 cm ve üstü	1(%4.2)

4.13 Biyopsi Açısından Değerlendirilmesi:

Biyopsi endikasyonu olan 1 hasta vardı (%4.2) ve bu hastanın biyopsi sonucu önemi belirsiz atipi olarak raporlandı. Geri kalan 23 (%95.8) hastaya biyopsi endikasyonu olmadığından biyopsi planlanmadı.

Tablo 15: Biyopsi yapılan hasta sıklığının dağılımının değerlendirilmesi

Biyopsi 1/100 Nodul olan 24 hasta	
Var	1(%4.2)
Yok	23(%95.8)

Hastalarımızda nodül ekojenitesi ultrasonografi yapılarak değerlendirildi. Toplam 24 nodül bulunan hastanın 2'sinde (%8.3) hipoekoik, 17'sinde (%70.8) izoekoik, 2'sinde (%8.3) hiperekoik, 3'ünde (%12.5) miks nodül olarak değerlendirildi.

4.14 Vaskularizasyon :

Hastalarımızda tiroidin vaskularizasyonu tiroid ultrasonografi yapılarak değerlendirildi. 100 hastanın 26'sında (%26) vaskularizasyon artmışken, 1'inde (%1) azalmış, 73'ünde (%73) normal olarak değerlendirildi. 26 hastanın 10'u (%38.4) TSH düşük olan hastalardı, 16'sı (%61.5) TSH yüksek olan hastalardı. TSH yüksekliği gebeliğe bağlı olarak değerlendirildi.

Tablo 16: Hastalarda tiroid vaskularizasyonunun incelenmesi

Vaskularizasyon	Frekans(N)	Yüzde(%)
Artmış	26	26
Azalmış	1	1
Normal	73	73

4.15 Gebelerde Tiroid Hastalıkları Dağılımı:

Toplam polikliniğe başvuran 100 hastanın 11'inde (%11) gestasyonel tirotoksikoz, 1'inde Graves (%1), 81'inde subklinik hipotiroidi (%81), 7'inde klinik hipotiroidi (%7) saptandı.

Tablo 17: Hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu dağılımının değerlendirilmesi

Tanımlar	Frekans(N)	Yüzde(%)
Gestasyonel tirotoksikoz	11	%11
Graves	1	%1
Subklinik hipotiroidi	81	%81
Klinik hipotiroidi	7	%7

4.16. Anti-TPO pozitifliğine göre hipotiroidisi olan hastalarının dağılımının değerlendirilmesi:

Tablo 18'de bakılan 15 anti-TPO pozitif hastanın 1'inde (%6,6) klinik hipotiroidi, 14'ünde (%93.3) subklinik hipotiroidi idi.

Tablo 18: Anti-TPO pozitifliğine göre hipotiroidisi olan hastaların dağılımının incelenmesi

Anti-TPO	Hipotiroidi 15 hasta (%93.7)	
Pozitif 15 hasta	Subklinik 14/15 (%93.3)	Klinik 1/15 (%6.6)

4.17. Tirotoksikozu olan hastaların trimestere göre dağılımının değerlendirilmesi:

Tablo 19'da 1.trimesterde gestasyonel tirotoksikoz 8 hastada (%66.6) saptanmışken, 3. trimesterde 1 hastada (%8.3) saptandı. 2. trimesterde hastaların 1'i (%8,3) Graves hastası iken, 2'si (%16.6) gestasyonel tirotoksikoz hastası idi.

Tablo 19 : Tirotoksikozu olan hastaların trimestere göre dağılımının incelenmesi

T	Graves	Gestasyonel tirotoksikoz
1 (%56)	0(%0)	8/12 (%66.6)
2(%17)	1/12(%8,3)	2/12(%16.6)
3(%27)	0(%0)	1/12(%8.3)

Tablo 20'de 1. trimesterde 46 hasta (%56.7) subklinik hipotiroidi iken, 4 hasta (%57.1) klinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. 2. trimesterde 12 hasta (%14.8) subklinik hipotiroidi iken, 1 hasta (%14.2) klinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. 3. trimesterde 23 hasta (%28.3) subklinik hipotiroidi iken, 2 hasta (%28.5) klinik hipotiroidi olarak saptandı.

Tablo 20 : Hipotiroidisi olan hastaların trimestere göre dağılımının incelenmesi

T	Hipotiroidi 81 hasta (%81)	
	Subklinik 81/88	Klinik 7 /88
1(%56)	46/81 (%56.7)	4/7(%57.1)
2(%17)	12/81(%14.8)	1/7(%14.2)
3(%27)	23/81(%28.3)	2/7(%28.5)

4.18 Anti-TPO pozitifliğinin hastalıklar arasında dağılımının değerlendirilmesi :

Tablo 21 'de bakılan Anti-TPO pozitif hipertiroidisi olan 1 hastada (%8.3) pozitif, 11 hastada (%91.6) negatif saptandı. Hipotiroidisi olan 88 hastanın 15'inde (%17) anti-TPO pozitif saptandı ve bu hastaların 1'i (%6.6) klinik, 14'ü (%93.3) subklinik hipotiroidi hastası idi. Hastaların 73'ünde (%82.9) anti-TPO negatif değerlendirildi.

Tablo 21: Anti-TPO pozitifliğinin hastalıklar arasında dağılımı

Anti-TPO	Hipertiroidi (12)	Hipotiroidi (88)
Pozitif	1 /12(%8.3)	15/88 (%17) Klinik:1/15 (%6.6) Subklinik 14/15 (%93.3)
Negatif	11/12(%91.6)	73/88(%82.9)

4.19 Prematüre doğum sıklığı dağılımı:

45 hasta hastanemizde doğum yaptığı için doğum haftasına ulaşıldı, diğer hastalar dış merkezde doğum yaptıklarından dolayı onların verilerine ulaşılamadı. Prematüre doğum sıklığına bakıldı.**Tablo 22**'de bakılan 45 hastanın 7 'si(%15.6) 36 hafta ve altı iken, 38 hasta (%84.4) 37 ve üstü gebelik haftasında doğum yapan hastalardır.

Tablo 22: Hastalarımızda prematüre doğum dağılımının incelenmesi

Doğum haftası	Frekans (N)	Yüzde(%)
36 ve altı	7	%15.6
37 ve üstü	38	%84.4

4.20. Anti-TPO Pozitifliği ile Prematüre gebelik Arasında İlişki:

Tablo 23'de hastalarımızda doğum haftası 36 hafta ve altı 7 hastanın 6'sında (%85.7) anti-TPO negatifken, 1'inde (%14.5) anti-TPO pozitif, 37 hafta ve üstü 38 hastanın 30'unda (%78.9) anti-TPO negatifken, 8'inde (%21.1) pozitif olarak incelenmiştir. Chi-Square istatistik analiz testi ile prematüre doğum ile Anti-TPO pozitifliği arasında ilişkiye bakılmış, anlamlı ilişki bulunamamıştır($p>0.05$).

Tablo 23: Anti-TPO pozitifliği ile prematüre doğum arasında ilişkinin incelenmesi

Doğum haftası	Anti-TPO negatif	Anti-TPO pozitif
36 hafta ve altı(7)	6(%85.7)	1(%14.3)
37 haftave üstü (38)	30(%78.9)	8(%21.1)

5. TARTIŞMA

Hamilelik sırasında fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Öncelikle gebelikte TSH'ye molekuler yapı bakımında çok benzerlik gösteren hCG (koryonik gonadotropin) oldukça artmaktadır. TSH ile hCG nin alfa subunitleri ayndır, fakat b subunitleri farklıdır. Özellikler ilk trimesterde artan hCG TSH reseptörüne bağlanarak TSH gibi tiroid ligandını uyarmaktadır. Bu hastalarda kandaki hCG miktarları ilk trimesterde yüksek olduğundan subklinik bir hipertiroidi, bazen de hafif bir klinik hipertiroidi oluşturabilmektedirler. İlk trimesterde gebelerin çoğunda TSH düzeyi baskılanmış, FT3 ve FT4 düzeylerinde de üst normalleri hafifce aşan bir yükselme olabilmektedir(59,89).

Gestasyonel hipertiroidi oranı coğrafi farklılıkları göstermektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalar sonucunda gestasyonel tirotoksikoz sıklığı; 8. ve 14. gebelik haftalarında %2 -3 oranında saptanmışken, bu oran Asyalı gebelerde çok daha yüksek oranda %11 saptanmıştır(62,90). 2013 yılında Cooper ve ark. tarafından yapılan derlemeler sonucunda gestasyonel geçici tirotoksikozis %0.1-0.2 oranında saptanmıştır. Bu derleme sonucunda daha çok birinci trimesterde ortaya çıktığı gösterilmiştir(91). 2008 yılında Wen ve ark. tarafından Çinde yapılan çalışma sonucunda gebelerde ilk trimesterde gebeliğın geçici tirotoksikozu insidansı %7.86 olarak izlenmiştir(92).

Bizim çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu olan 100 gebe hastada gestasyonel tirotoksikoz 11 hastada (%11) görülmüştür. Daha çok en fazla birinci ve ikinci trimesterde görülmüştür. Oran olarak birinci ve ikinci trimesterde toplam 10 hastada (%83.2), üçüncü trimesterde 1 hastada (%8.3) saptanmıştır.

Graves gebelikte görülen hipertiroidi ile giden tirotoksikozların en sık nedenlerinden birisidir. Graves hastalığının gebelik öncesi dönemde görülme oranı %0.4-%1 oranında iken ,gebelikte görülme oranı %0.2'dir(91,93). Graves hastalığı en çok ikinci ve üçüncü trimesterde görülmektedir. Graves hastalığı ve gebelik hipertiroidisinin ayırıcı tanısında TRAb ile birlikte anti-TPO yüksekliği de çok değerli olacaktır. FT3/FT4 oranı ayırıcı tanıda yararlı olabilir (90,93,94,95,96). 2015 yılında Nigard ve ark. tarafından Danimarkada yapılan derleme sonuçlarına Graves hastalığı, gebelerin %0.1 ile %1.0'ında (%0.4 klinik ve %0.6 subklinik) görülmektedir. HCG aracılı hipertiroidizm geçici ve hafiftir ve genellikle tedavi gerektirmez; hamile kadınların %1 ile %3'ünde görülmektedir(97). 2015 yılında Krassas ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarına istinaden Graves hastalığı %0.1-1, gebeliğın geçici tirotoksikozu %

1-3 olarak değerlendirilmiştir(98). 2009 yılında Almanyada yapılan derlemeden alınan sonuçlara göre Graves hastalığı %0.1-0.4 olarak gebelerde görülmüştür(99). Karabinas ve ark. tarafından düzenlenen çalışma sonuçlarına istinaden Graves hastalığı sıklığı %0.2 saptanmıştır(100).

Bizim çalışmamızda hipertiroidisi olan 12 hastanın 1'inde graves (%1) saptanmıştır. TRAb pozitifliği ve FT3/FT4 oranı yüksek izlenmiştir. Tiroid ultrasonografi bulgularında diffuz kanlanma artışı değerlendirilmiştir. İkinci trimesterde tanı alan hastaya propiltiourasil tedavisi düşük dozda başlanmış, komplikasyon gelişmeden gebelik normal doğum haftasında sonuçlanmıştır.

Klinik hipotiroidizm genellikle gebelik dönemine bağlı referans aralıkları dışındaki değerlerle birlikte yüksek TSH, düşük FT4 konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Subklinikde ise FT4 normaldir. Gebelik döneminde subklinik hipotiroidizm insidansı %2.5 civarında iken, klinik ağırlıklı hipotiroidi %0.3-0.9 arasındadır(101,102).

Gebelikte hipotiroidi nedeni olarak en sık karşılaşılan durum Hashimoto hastalığıdır. Hashimoto hastalığı gebelerde %4-7 oranında görülmektedir. Özellikle, iyot yeterli olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto hastalığı olarak bilinmektedir(77,101,102,103,104). TSH yüksekliği olan gebelerin %30-60'ında tiroid antikoları tespit edilmektedir(77,103,104).

2016 yılında Meksika'da yapılan retrospektif çalışma sonuçlarına göre klinik ağırlıklı hipotiroidizm %1.11 ve 1.63, subklinik hipotiroidizm %0.84 ve 1.41 oranlarında saptanmıştır(105). Hindistanda 2016 yılında gebeliğin her üç trimesterinde 2599 gebe kadınla yapılan çokmerkezli çalışma sonuçlarına göre hipotiroidizm insidansı %13.3 olarak izlenmiştir. Bu hastaların çoğunluğu subklinik hipotiroidizm olduğu görülmüştür. Anti-TPO pozitifliği bütün gebelerde %20.74 iken, hipotiroidik kadınların %40'ında saptanmıştır(106). Amerika'da 500000'den daha gebe ile yapılan geniş kapsamlı çalışma sonucunda %15.5 hipotiroidi değerlendirilmiştir(107). 2016 yılında Sidney'de 1069 gebe ile yapılan prospektif çalışma sonucuna göre subklinik hipotiroidi %9.6 oranında görülmüştür. Bu gebelerin bakılan anti-TPO ve anti-TG pozitifliği sırasıyla %18.5 ve 13.9 olarak değerlendirilmiştir(108). 2016 yılında Amerikada yapılan derleme ve metaanaliz sonucunda subklinik hipotiroidizm insidansı %2.5 olarak saptanmıştır(109). Knight ve ark. tarafından Kafkasiyalı kadınlar arasında yapılan çalışmada izlemde subklinik hipotiroidi %13.9 olarak bulunmuştur(110). 2013 yılında Fransız Balucan ve ark. tarafından yapılan derleme sonuçlarına göre hipotiroidi, tüm gebeliklerin %4,6 -

5'inde bulunur. Hashimoto'nun tiroiditi de gebelikte hipotiroidizmin en sık nedeni olarak bilinmektedir(111).

Bizim çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu olan 100 gebe hastada %81 subklinik hipotiroidi var iken, %7 klinik aşikar hipotiroidi görülmüştür. Hastalar trimestıra ve TSH üst sınırlarına göre değerlendirilmiş ve aynı zamanda tiroid ultrasonografi yapılarak tiroid dokusunun ekojenitesi değerlendirilmiştir. Anti-TPO pozitif hipotiroidik hastalardan 14'ü subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Diğer 1 hasta klinik hipotiroidi olarak izlendi.

Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda gebelik öncesi, sonrası ve esnasında tiroide ilişkin problemler sık rastlanmaktadır. Tiroid antikor pozitifliği olan gebelerin gebelik sırasında ve sonrasında yakından takip edilmesi gerekmektedir(87). Tiroid antikorları gebelerde %2'den %17'e kadar oranda bulunmaktadır. Tiroid antikorları etnik kökene göre değişmektedir.Kafkas ve Asya kadınlarında Afrika kökenli Amerikalı kadınlardan daha yüksek oranda tespit edilmektedir(1). 2013 yılında Moreno ve ark. tarafından Avupanın iyot eksik olan şehirlerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre kadınlar arasında anti-TPO yüksekliği %13.8 saptanmıştır. Bu kadınların TSH düşük olanların oranı %4.1 idi. Bunların %3.6 subklinik hipotiroidi, %0.5 aşikar hipotiroidi idi (112). 2018 yılında Lorena ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucunda tiroid otoimmünite %14.29 saptanmıştır. 5 hastada (%4.5) anti-TPO pozitifken, 14 hastada (%12.61) anti-TG pozitif izlenmiştir. Otoantikorları pozitif olan hastaların %18.2 'si subklinik hipotiroidi idi(113).

Bizim çalışmamızda toplam 100 gebe hastanın 5'inde (%5) anti-TG ve 16'sında (%16) anti-TPO pozitif izlenmiştir. Anti-TPO pozitif olan hastaların 1'i (%8.3) hipertiroidik, 15'i (%93.7) hipotiroidik gebe hastalar idi. Anti-TPO pozitifliği olan 15 hipotiroidik hastanın 14'ü (%93.3) subklinik hipotiroidi iken, 1 hasta (%6.6) klinik hipotiroidi idi.

Çalışmaların çoğunluğu anti-TPO pozitifliğinin erken doğum riskini artırdığını göstermiştir(1). Negro ve ark. tarafından yapılan çalışmada Anti-TPO pozitifliği olan kadınlarda erken doğum riskinin arttığı ve levotiroksin tedavisinin bu riski azalattığı belirtilmiştir(57). Birleşmiş Devletlerde, Yunanistan, Çinde yapılan çalışmada Anti-TPO pozitifliğinin erken doğum riskini artırdığı gösterilmiştir(114,115,116,117). 2011 yılında yapılan Tangaratnam ve ark. tarafından yapılan metaanaliz çalışma ve sistemik derlemeden alınan sonuca göre tiroidantikorları ve erken doğum, düşük arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir(118). İranda 2014 yılında Saki ve ark. tarafından yapılan gebelerde tiroid otoimmünitenin gebelik sonuçlarına

etkisine dair çalışma sonucunda Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği %12.5 ve %8,5 oranında tespit edilmiştir. İran'da yapılan bu çalışmada tiroid antikor pozitifliği ile erken doğum arasında güçlü ilişkinin olduğu gösterilmiştir(119).

Bizim çalışmamızda prematürite 7 hastada (%15.6) izlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, anti-TPO pozitifliği olan hastalar ile erken doğum arasında yüksek ilişki bulunmuş iken, bizim çalışma sonuçlarına göre anti-TPO pozitifliği ile erken doğum arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır($p>0.05$).

Gebelikte tiroid nodüllerinin prevalansı %3 ile %21 arasında değişmektedir. Gebelik sırasındaki tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve yönetimi gebe olmayan hastalara benzemektedir. Tiroid ultrasonografi ile hastalar değerlendirilmelidir. İnce iğne aspirasyonu (İİAB) yapılması endikasyonu gebe olmayan hastalardakine benzemektedir. İnce iğne aspirasyon biopsisinin yapılması hamilelik sırasında güvenlidir(6). 2019 yılında Sullivan Scot tarafından yapılan çalışmada %3-21 arasında gebelerde nodul tespit edilmiştir. Gebelik döneminde daha çok benign ve stabil nodüller görüldüğü değerlendirilmiştir(120). 2002 yılında Kung ve ark. tarafından yapılan çalışmada tiroid nodüllerinin insidansı ilk trimesterde %15.3, doğumdan 3 ay sonra %24.4 olarak değerlendirildi. Bu çalışmada tiroid fonksiyon testleri, idrarda iyot atılımı, tiroid ultrasonografi yapılarak gebelik döneminde nodul insidansı ve gebeliğin nodülü provake edip etmediğine bakıldı. Gebelerin hiç birinin tiroid fonksiyon bozukluğu yoktu. Bu çalışmada 1' den fazla nodülü olan 12 (%5.4) olgu saptanmış, 1. trimesterde 34 (%15.3) gebede 1cm ve altı multiple nodüller izlenmiştir. Tsh yüksekliği ile nodül sıklığı arasında ilişki bulunamamıştır, ancak artan yaşın nodül sayısını artırdığı gösterilmiştir. Hastalarda malignite değerlendirilmemiştir. 1 sm ve üzeri 8 hasta saptanmıştır. Toplam 21 hastaya ince iğne aspirasyonu (İİAB) yapılmış ve çoğunda nodül hiperplazi olarak izlenmiştir. Aynı zamanda yaş arttıkça nodül sıklığında artış görülmüştür(6). 1991 yılında Glinoe ve ark. tarafından 120 eutiroid gebede yapılan prospektif çalışmada yaşla nodül sıklığı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir(4).

Bizim çalışmamızda izlemde tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebelerde nodül prevalansı %24 olarak değerlendirilmiştir. 1cm ve üstü nodülü olan 1 hasta izlenmiştir, biyopsi yapılarak patoloji sonucu kaydedilmiştir ve sonucu önemi belirsiz atipi olarak raporlanmıştır. TSH yüksekliği ve yaş ile nodül sıklığı arasında anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$).

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda hipertiroidisi olan gebe hastaların çoğunluğu gestasyonel tirotoksikoz hastası iken, hipotiroidisi olan hastaların çoğunluğu ise subklinik hipotiroidi hastası idi. Hipertiroidisi olan gebe hastaların %1'inde Graves saptandı. Anti-TPO pozitifliği hipertiroidisi olan hastaların sadece 1'inde (%8.3) saptanmışken, hipotiroidisi olan hastaların 15'inde (%93.7) izlendi. Hipotiroidisi olan hastaların çoğunluğu subklinik hipotiroidi iken, diğer hastalar klinik hipotiroidi hastası idi. Olgularımızın 7'sinde (%15.6) prematür gebelik görüldü ve otoimmunité ile prematüre gebelik arasında anlamlı fark izlenmedi. Nodül olgularımızın %24'ünde izlendi ve TSH yüksekliği, yaş ile nodül sıklığı arasında anlamlı fark bulunamadı. Sadece 1 hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve sonucu önemi belirsiz atipi olarak raporlandı.

Ancak çalışmamızda gebe hastalarda beslenme durumu, iyot kullanım durumu ve idrarda iyot bakılmaması gibi sınırlılıklarının yanısıra, hasta sayısının az olması da çalışmamızın genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu yüzden çalışmanın daha geniş hasta grubunda yapılmasının daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Türkiyenin iyod eksikliği bölgesi olması, tiroid hormon eksikliğinin gebelikte bir çok olumsuz sonuçlara yol açma riskinin olması ve TSH ölçümlerinin ülkemizde kabul edilebilir bir maaliyette olması nedeni ile gebe kalmayı planlayan tüm kadınlarda ve tüm gebelerde başlangıçta TSH ölçümü yapılmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi de bu yöndedir. Gebelerde rutin tiroid fonksiyon testlerine bakılarak erken tanı konmalı ve tedavisi başlanarak gebelik komplikasyonları önlenmeli, şüpheli nodüllere gebelik döneminde ince aspirasyon biopsisi yapılarak malignite ekarte edilmelidir.

Bizim çalışmamızda gebelerde tiroid hastalıkları ile nodül sıklığı, otoimmunité ve prematüre doğum arasında ilişki değerlendirilmiş olup, istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışma serilerine ihtiyaç olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. 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*. 2017; Volume 27, Number 3: 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
2. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 157. 2017. ISBN: 978- 975-9118-66-2.
3. Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1283-1292.
4. Gliouer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P1991.Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab*73:421–427.
5. Struve CW, Haupt S, Ohlen S1993.Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease.*Thyroid*3:7–9
6. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC2002.The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*87:1010–1014.
7. Gardner, David G.,and Dolores M. Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Mc GrawHill Professional, 2011.
8. Adult human thyroid weight. Pankow BG, Michalak J, McGee MK.*Health Phys*. 1985;49(6):1097.
9. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Hegedüs L *Dan MedBull*. 1990;37(3):249.
10. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M,et al. Thelobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. *AnnItalChir* 2005;76(4):33740.

11. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;44:1443-1458.
12. Kaplan EL. Thyroid and Parathyroid. In: Sabiston DC Jr, Lyerly HK, eds. *Principles of surgery*. New York: McGraw-Hill, Offers a Basic Review of Thyroid Anatomy 1994.
13. Pilar Santisteban. 2005. Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Lewis E. Braverman & Robert D. Utiger. *The Thyroid*. Lippincott 9.ed. 2005; S:7.
14. Braun EM, Windisch G, Wolf G, et al. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29:21.
15. Allard RH. The thyroglossal cyst. *Head Neck Surg* 1982; 5:134.
16. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10:1606.
17. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30:376.
18. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321.
19. Arvan P, DiJeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.77.
20. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239.
21. Bianco AC¹, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006 Oct;116(10):2571-9.
22. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5180.
23. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5:151.
24. Benvenga S. Tiroid hormonu taşıma proteinleri ve hormon bağlanma fizyolojisi. In: *Tiroid:*

Temel ve Klinik Metin, 9., Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams ve Wilkins, Philadelphia 2005. s.97.

25. Bartalena L. Tiroid hormonu bağlayıcı proteinlerle ilgili çalışmalarda son başarılar. *EndocrRev* 1990; 11:47.

26. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *EndocrRev* 2001; 22:451..

27. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *EndocrRev* 1981; 2:87.

28. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 1990; 11:354

29. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982; 306:145.

30. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, et al. Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:39.

31. Beers MH, Berkow R. Thyroid Disease. In *The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy*. Seventeenth Edition .İstanbul: Nobel Yayıncılık; 1999;17:81-99.

32. Sadler GP, Clark OH, Schwartz SI, Shires G, Spencer FC(ed). Thyroid and parathyroid. in *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-1687.

33. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık 2000;1:69-122.

34. Speroff L, Fritz MA. Tiroid Hastalıkları. Editörler Özkan S. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* 7. Baskı İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007;7:806-823..

35. Kotani T, Rinsho Byori. Department of Laboratory Medicine, Myazaki Medical Collage. *Anti-TPO autoantibodies* Apr 1998; 46: 324-30

36. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, et al. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151:165.

37. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.
38. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
39. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6077.
40. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626.
41. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87:558.
42. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
43. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2715.
44. Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970; 72:679.
45. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.
46. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38:583.
47. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481.

48. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:77.
49. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:87.
50. Mc Elduff A, Morris J 2008. Thyroid function tests and thyroid autoantibodies in an unselected population of women undergoing first trimester screening for aneuploidy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48:478–480.
51. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:1128.
52. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:842.
53. Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:124.
54. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1714.
55. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):1–47. doi: 10.1210/jc.2007-0141.
56. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *EndocrRev* 1997; 18:404.
57. Negro R, Famoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2587–2591. doi: 10.1210/jc.2005-1603.

58. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J ClinEndocrinolMetab* 1987; 65:689.
59. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:824.
60. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of ¹²⁵I incorporation and denovo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J ClinEndocrinolMetab* 1995; 80:473.
61. Glinoeer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J ClinEndocrinolMetab* 1990; 71:276.
62. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1333.
63. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Mc Clain MR, Pulkkinen AJ 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J MedScreen* 11:170–174.
64. Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329–332.
65. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W, American Thyroid Association Task force on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21:1081–1125.
66. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543–2565.

67. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med* 2009; 360:939.
68. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, et al. Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:39.
69. Vulmsa T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13.
70. Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatr Res* 1998; 43:621.
71. Sangita Nangia Ajmani, Deepa Aggarwal, Pushpa Bhatia, Manisha Sharma, Vinita Sarabhai, and Mohini Paul *J Obstet Gynaecol India* 2014 Apr; 64(2): 105–110 Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its Effect on Maternal and Fetal Outcome 10.1007/s13224-013-0487-y.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists.. *ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol* 2002; 100:387.
73. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10:2938.
74. He X, Wang P, Wang Z, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:455.
75. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:513.
76. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.
77. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross HA, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP 2013 Hypothyroxinemia and TPO-

antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4382–4390.

78. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 380:1316

79. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072

80. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 1989; 160:1216.

81. Rotondi M, Amato G, Biondi B, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J ClinEndocrinolMetab* 2000; 85:4534.

82. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1.

83. Karger S, Schötz S, Stumvoll M, et al. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *HormMetabRes* 2010; 42:137.

84. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *ArchInternMed* 1996; 156:2317.- mith LH.

85. Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J ObstetGynecol* 2003; 189:1128.

86. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J ClinEndocrinol Metab* 2016; 101:2853

87. Kabalak T, *Tiroid El Kitabı*. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Ege Üniversitesi Basımevi 2012; 1: S: 1-17, S:475-483.

88. Fitzpatrick DL, Russell MA.: Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010;37:173-193.
89. Susan J Mandel G.Burrow,2000 *De Groot Endokrinology* 2446.
90. Hersman JM .1999.Human chorionic gonadotropin and the thyroid :Hyperemesis gravidarum and the trophoblastic tumors .*Thyroid* .9(7):653-7.
91. Cooper DS, Laurberg P 2013 Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*1:238–249.
92. Wen and ark. A clinical study on gestational transient thyrotoxicosis. 2008 Dec;47(12):1003-7.
93. Masiukiewicz US, Burrow GN .1999.Hyperthyroidism in pregnancy .Diagnosis and treatment .*Thyroid* .9(7):647-52 .
94. Mestman JH.1998. Hyperthyroidism in pregnancy .*Endocrinol and Metab Clin North Am.*27(1):127-49.
95. Bahn RS ve ark.2011.Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis :management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.*Endocr Pract* .17(3):456-520 .
96. Tagami T ve ark .2007 The incidence of Gestational Hyperthyroidism and Postpartum Thyroiditis in Treated Patients with Graves ' disease .*Thyroid* 17(8) :767-72.
97. Birte Nygaard ve ark. Hyperthyroidism in pregnancy. 2015; 2015: 0611.
98. Krassas ve ark . Thyroid diseases during pregnancy: A number of important issues. 2015 Jan-Mar;14(1):59-69.
99. Gärtner R. *Dtsch Med Wochenschr.* Thyroid disease in pregnancy .2009 Jan;134(3):83-6. doi: 10.1055/s-0028-1105894. Epub 2009 Jan 13. Review. German.
100. Karabinas ve ark.Thyroid diseases in pregnancy.1998 Nov;18(6):509-15
101. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH 2010.Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid*20:989–993.

102. Shields BM ve ark.2013.Five years follow -up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy .J Clin Endocrinol Metab .98(12):E1941-5.
103. Schneuer FJ .Ve ark.2012.Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes .J Clin Endocrinol Metab .97(9) :3115-22.
104. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF2007.Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol 109:1129–1135.
105. Lopez Munoz ve ark. Prevalence of hypothyroidism during pregnancy in a highly specialised referral centre in Mexico. 2016 Nov;36(8):1069-1075.
106. Dhanwal DK ve ark.Prevalence of hypothyroidism in pregnancy: An epidemiological study from 11 cities in 9 states of India. 2016 May-Jun;20(3):387-90.
107. S Arora ve ark. Effectiveness of a counselling intervention implemented in antenatal setting for pregnant women facing domestic violence: a pre-experimental study. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15846>.
108. Blumental NJ ve ark. Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid antibodies in a private obstetrical practice in Sydney. 2016 Jun;56(3):307-11.
109. Maraka S, Ospina NMS, O'Keefe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2016;26:580–590.
110. Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. Eur J Endocrinol. 2016;174:51–57.
111. Balucan ve ark. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. 2013;2013:182472.
112. Moreno Reyes ve ark. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. 2013 Sep;98(9):3694-701.
113. Carla Lorena Macchia de Sánche ve ark. Prevalence of thyroid autoimmunity in a population of pregnant women in Santa Marta, Magdalena (Colombia) <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3161> .

114. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4464–72.
115. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:21–5.
116. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–245.
117. Su PY, Huang K, Hao JH et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3234–3241.
118. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.
119. Saki ve ark. Thyroid autoimmunity in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcome in Iran (a prospective study) <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.966384>.
120. Sullivan Scott ve ark. Thyroid nodul and thyroid cancer in pregnancy .June 2019 . *62(2):365–372*.