

TİROİD FONKSİYONLARI İLE SPONTAN DÜŞÜKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Mahir OLGUN¹

¹Opr.Dr. Necip Fazıl Őehir Devlet Hastanesi – Kadın Doğum Ek Hizmet Binası

ÖZET

Amaç: Spontan düşüklerde etiyolojik faktör olarak tiroid fonksiyonlarını araőtırmak.

Yöntemler: 5-20. gebelik haftaları arasında etiyolojisi bilinmeyen spontan düşük yapan 75 hastaya tiroid fonksiyon testleri uyguladık ve bunları aynı gebelik haftalarında terme ulaőtığı bilinen ve sağlıklı doğum yaptığı bilinen 45 hamile kadınla karşılaőtırdık.

Bulgular: Abortus grubu ile kontrol grubu arasında yaş, parite, gravida ve gebelik yaşı gibi parametrelerde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Abortus grubunda ortalama yaş $23,38\pm 2,34$ yıl, kontrol grubunda ise $24,14\pm 4,66$ yıl idi.

Sonuç: Spontan düşük grubunda subklinik hipotiroidi olabilir ve bu da bazı spontan düşüklerden sorumlu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hamilelik, kürtaj, tiroid, T4, TSH

TİROİD FONKSİYONLARI İLE SPONTAN DÜŞÜKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

GİRİŞ

Gebelikte tiroid hastalıklarının tanısı, hipertiroidiyi hatırlatan bazı fizyolojik değişiklikler nedeniyle zorlaşmaktadır. Gebelikte tiroid hormonu ve iyot gereksinimi artar.(1,2) Gebelikte östrojen etkisi ile tiroid bağlayıcı globulin (TBG) sentezi artar, bunun sonucunda total T3 (TT3) ve total T4 (TT4) düzeyleri yükselir. Gebeliğin sonuna doğru toplam fraksiyonların artması serbest fraksiyonların azalmasına yol açar, bu da TSH'nin uyarılmasına ve dolayısıyla tiroid bezinin büyümesine neden olur.(3,4) Glomerüler filtrasyonun artması sonucu böbreklerden iyot kaybı artar. Hamilelikte. Fetus, tiroid hormonu sentezi için anneden yalnızca tiroid alır; Hamile bir kadının günlük iyot ihtiyacı 200 mg'dır. (5) Tiroid bezi aynı zamanda insan koryonik gonadotropini (hCG) tarafından da uyarılır. Dolayısıyla hCG'nin hızla arttığı ilk trimesterde TSH azalabilirken FT3 ve FT4 artabiliyor. HCG değerleri gebeliğin 10. haftasında zirveye ulaşırken, TSH en düşük seviyededir. Hamilelik ilerledikçe hCG sabit değerine düştüğünde TSH seviyeleri artarak yeni bir denge kurulur. FT4'teki geçici artış ikinci trimesterde kaybolur.(6,7) TBG, gebeliğin 20. haftasına kadar artmaya devam eder ve dolayısıyla toplam tiroid hormonları o döneme kadar artmaya devam eder, ancak serbest fraksiyonlar, 20. gebelik haftasından sonra yeni denge durumlarında değişmeden kalır. 1. trimester.(1,3,6) Fetal hormon sentezi gebeliğin 10. haftasında, fetal hipofizden TSH salınımı yoluyla başlatılır ve 20. gebelik haftasına kadar daha düşük seviyelerde tutulur, o haftadan itibaren sentez kolaylaştırılır.

Gebelikte hipertiroidi görülme sıklığı %0,05-0,02'dir. Tanıda en değerli testler TSH azalması ve FT4 artışının belirlenmesidir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi ilk trimesterde TSH'de fizyolojik olarak %20'ye varan bir azalma gözlenebilmektedir. Graves hastalığı hamile kadınlarda hipertiroidinin en sık nedenidir. Diğer nedenler arasında subakut tiroidit, toksik

nodüler guatr ve toksik soliter nodüller sayılabilir.(9,10) Hipertiroidide en sık görülen anne komplikasyonları abortus, erken doğum, abruptio plasenta, preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği ve hiperemezis gravidarum iken, en sık görülen fetal komplikasyonlardır. neonatal tirotoksikoz, intrauterin büyüme geriliği, prematürite, ölü doğum ve konjenital anomalilerdir.(1,9,11,12)

Gebelikte kalıcı hipotiroidinin görülme sıklığı %0,11 iken geçici (subklinik) görülme sıklığı %0,19'dur. Gebelikte hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditi veya tirotoksikoz nedeniyle tiroid ablasyonu (tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi) ile tedavi edilen bozukluklardır.(3,8,13) En değerli tanı testleri FT4 ve TSH'nin değerlendirilmesidir. Primer hipotiroidi tanısı, düşük FT4 ve yüksek TSH düzeyleriyle konur. Hipotiroidizmin anneye özgü komplikasyonları arasında düşük, erken doğum, hipertansif sorunlar ve doğum sonu kanama yer almakta olup, en ciddi komplikasyonu konjestif kalp yetmezliği iken, fetal komplikasyonlar ise konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, prematürite ve zekâ geriliğidir.(14,15)

Spontan abortus etiolojisinde tiroid fonksiyon bozukluğunun varlığını, gebeliği spontan abortusla sonuçlanan kadınlarla normal gebelerin tiroid fonksiyonlarını karşılaştırarak değerlendirdik.

YÖNTEMLER

Çalışma grubunu vajinal kanama, pelvik ağrı ve doku akıntısı şikâyetiyle kliniğe başvuran ve 5-20. gebelik haftalarında spontan düşük tanısı alan 75 hasta, kontrol grubunu ise aynı gebelik haftalarında olan 45 gebe oluşturdu ve sonra vadeye ulaştı ve doğum yaptı. Her iki grupta da serum total T3 (TT3), total T4 (TT4), TSH, serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4) çalışıldı. Spontan düşük için tanı kriterleri; uterus kanaması, servikal dilatasyon varlığı, uterus kontraksiyonu ile ilişkili pelvik ağrı, doku akıntısı (tam veya kısmi benler), vajinal ultrasonografide hasar görmüş veya gebelik kesesinin olmaması (kalınlaşmış ve düzensiz endometriyum), fetal kalp aktivitesinin olmaması veya plasenta dekolmanı ve hematomun varlığı. Yaş sınırlaması getirilmedi, Gebe kadınlarda parite ve gravida. Metabolik veya endokrinolojik bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çoğul gebelik, genital organ anomalisi, uterin myom, ileri derecede yetersiz beslenme, toksik maddelere maruz kalma, diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalık ve enfeksiyon (TORCH) gibi uteroplasental dolaşımı etkileyebilecek olgular da çalışma dışı bırakıldı. Her gruptaki hastalara ayrıntılı bir fiziksel ve tiroid bezi muayenesi yapıldı. Hastaların demografik özellikleri anamnez alınarak belirlendi. Son adet döneminin başlangıcına dayanan gebelik yaşları, gebelik kesesi ve baş-kıç uzunluğu ölçümleriyle doğrulandı. TT3, TT4, FT3 ve FT4 ölçümleri kemilüminesans sistemleri (ACS: 180+A Chiron Diagnostics, ABD) kullanılarak yapıldı ve TSH ölçümleri, yine doğrudan kemilüminesans teknolojisi kullanılarak, iki bölgeli sandviç immünoassay, otomatik kemilüminesans sistemi ile yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 ile yapıldı. Her iki grubun tiroid fonksiyon testleri Öğrenci-t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Abortus grubunda TT4 değerleri $9,93\pm 1,28$ $\mu\text{gr/dl}$, kontrol grubunda ise $11,39\pm 1,41$ $\mu\text{gr/dl}$ olup abortus grubunda TT4 değeri ok anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 1). FT3 değerleri abortus grubunda $3,22\pm 0,82$ pgr/ml ve $4,19\pm 1,14$ pg/ml iken abortus grubunda FT3 anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Ortalama FT4 değerleri alışma ve kontrol gruplarında sırasıyla $1,11\pm 0,31$ ng/dl ve $1,45\pm 0,69$ ng/dl olup, yine abortus grubunda FT4 değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. TSH değerleri karşılaştırıldığında abortus ve kontrol gruplarında ortalama değerler sırasıyla $1,80\pm 1,18$ mIU/dl ve $0,97\pm 1,45$ mIU/dl olup, alışma grubunda TSH anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Abortus ve kontrol grubundaki TT3 değerleri $2,61\pm 0,51$ ng/ml ve 2 idi.

TARTIŞMA

Gebelik sırasında tiroide meydana gelen fizyolojik değişikliklere ilişkin birçok çalışma bulunmasına rağmen, spontan abortusun etiolojisinde tiroidin fonksiyonel bozukluklarının rol oynayıp oynamadığı kesin değildir.(6)Maruo ve ark. düşük tehdidinden sorumlu endokrin faktörlerden birinin annenin tiroid hormon düzeyi olduğunu öne sürmüştür. Düşük tehdidi tanısı alan 32 hastanın FT3 ve FT4 düzeylerinin aynı gebelik haftasındaki 21 gebeye göre daha yüksek olduğunu, TSH düzeyinin ise farksız olduğunu bildirmişlerdir.(16) Ross ve ark. düşük sonuçlarında tiroidin fonksiyonel bozukluklarının etkili olmadığını belirtmiştir.(17)

Pratt, Bussen ve Singh üç farklı çalışmada ilk trimesterde tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda tiroid otoantikör düzeylerinin normal gebelere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.(18,19,20) ötiroid hastalarda da yüksek olabilir, sonraki gebeliklerde düşük tehlikesi oluşturabilir. Rushworth ve ark.'nın prospektif çalışmasında tiroid antikörlerinin spontan abortus ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmış,(21) bu sonuç Esplin ve ark.(22) tarafından da desteklenmiştir. Spontan düşük ve/veya tekrarlayan düşüklerin etiolojisinde tiroid hormon düzeyleri (toplam hormon veya serbest fraksiyon) veya tiroid otoantikör düzeyleri net değildir. Ancak biz sadece tiroid fonksiyon testlerini değerlendirdik. Spontan abortus grubunda elde ettiğimiz TT3, TT4, FT3, FT4 düzeylerinin düşük olması ve TSH değerlerinin yüksek olması bu grupta hipotiroidi durumunun varlığının göstergesidir. Gerekli sentez ve oksidasyon işlemlerinin yavaşlamasına yol açarak gebeliğin sonlandırılmasıyla sonuçlanabilir. Nitekim hipotiroidi olan kadınlarda spontan düşük oranının iki kat arttığını gösteren birçok yayın bulunmaktadır.(3,5,6,8) Yine Matsua ve ark. gebeliği sonlandırılan kadınların FT3 ve FT4 değerlerinin arttığını göstermişlerdir. Abortus yakınlığı klinik tanısı sonrası yapılan tiroid fonksiyon testlerinde, gebeliği sağlıklı devam edenlere göre

anlamli derecede dűşűk bulunmuřtur ki bu da bizim bulgularımızla paralellik gűstermektedir. Subklinik hipotiroidizm, TSH'nin her zaman 10 mIu/L'nin űzerinde ve 10 mIu/L'nin altında olduęu iki farklı grupta deęerlendirilebilir. Subklinik hipotiroidinin TSH yűksekligi olan alt grupta tiroksin ile tedavi edilmesi gerektięi konusunda gűrűř birlięi vardır.(23) Őzellikle gebelik ve/veya tiroid peroksidaz antikoru pozitif olgular acil tedavi gerektirir. TSH'nin 10 mIu/L'nin altında olduęu alt grupta tedavi konusunda fikir birlięi yoktur. Bu grup gebeliklerde tedavi ihtiyaçı daha ileri alıřmalarla aydınlatılabilir.(23,24)

ÇÖZÜM

Tiroid fonksiyon bozuklukları spontan düşüklerin ve/veya tekrarlayan düşüklerin en azından bir kısmının etiolojisinde rol oynamaktadır ve sonuçlarımıza göre spontan düşüklerin subklinik hipotiroidizm ile daha fazla ilişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle tüm gebeliklerde rutin tarama testi olarak TSH düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mestman JH. Gebelikte Tiroid Hastalıkları. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 3.
2. Neale D, Burrow G. Gebelikte tiroid hastalığı. Obstet Gynecol Kliniği Kuzey Am. 2004; 31: 893-905.
3. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Tiroit Hastalıkları. İçinde: Hatemi H, editör. Endokrinoloji, İstanbul: Yüce, 1997; 72-134.
4. Karakoç A, Çakır N. Gebelikte Tiroit Hastalıkları. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002.
5. Emerson CH. Gebelik Sırasında ve Sonrası Tiroid Hastalığı. In: Braverman LE, Utiger RD, (eds). Tiroid. 7. baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1021-31.
6. Speroff L, Cam RH, Kase NG. Üreme ve Tiroid. İçinde: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Baltimore: Williams&Wilkins Co. 1994; 667-84.
7. Brent GA. Maternal Tiroid Fonksiyonu: Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 3-15.
8. Inzucchi SE, Burrow GN. Gebelikte Endokrin Bozuklukları. İçinde: Reece EA, Hobbins JC, (ed.). Fetus ve Annenin Tıbbı, 2. baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1093-121.
9. Mc Dougall JR. Hipertiroidizm ve Maternal-Fetal Tiroid Hormon Metabolizması. İçinde: Brody SA, Ueland K, Kase N (eds). Gebelikte Endokrin Bozuklukları. Norwalk, Connecticut: Appleton ve Lange 1989; 151-63.
10. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Anne ve Fetal Tiroid Fonksiyonu. N Eng J Med 114; 331: 1072-78.
11. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GVD ve diğerleri. Gebeliği zorlaştıran tirotoksikoz. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 63-70.

12. Susan J, Mandel SC, David SC. Gebelik ve emzirme döneminde antitiroid ilaçların kullanımı. İçinde: Klinik Endokrinol ve Metab Dergisi. 2001; 2354-59.
13. Montoro MN. Gebelikte hipotiroidizmin tedavisi. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 65-80.
14. Goodwin TM, Hershman JM. İnsan koryonik gonadotropinin uygunsuz üretimine bağlı hipertiroidizm. Clin Obstet Gynecol 1997; 40; 32-44.
15. Kleine RZ, Haddow JE, Faix JD, ve diğerleri. Gebe kadınlarda tiroid eksikliği prevalansı. Clin Endocrinol 1991; 35:41-46.
16. Maruo T, Katayama K, Matuso H, Anwer M, Mochizuki M. Trofoblastın endokrin fonksiyonunun tiroid hormonu ile değiştirilmesi. Nippon Santa Fujinica Gakkai Zashi Akta Obstetrica ve Gynaecologica Japonica 1991; 43: 1533-38.
17. Ohara N, Tsujinon T, Maruo T. Trofoblast fonksiyonunda, erken gebelik bakımında ve fetal nörogelişimde tiroid hormonunun rolü. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26: 982-90.
18. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewiz. Ötiroid gebe olmayan kadınlarda antitiroid antikorunun bir sonraki gebelikte tekrarlayan ilk trimester düşükleri ile ilişkisi. Fertil Steril 1993; 60: 1001-5.
19. Bussen SS, Steck T. Tiroid antikor ve tekrarlayan spontan düşük yapan kadınlarda antitrombin antikor ile ilişkisi. Obstet Gynecol 1997; 74:139-43.
20. Wilson R, Lingh H, Maclean K, Mooney J. Tekrarlayan düşük yapan hastada tiroid antikor titresi ve aviditesi. Fertil Steril 1999; 71:558-61.
21. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Tiroid otoantikorlu tedavi edilmemiş tekrarlayan düşüklerde olası gebelik sonuçları. Hum Reprod 2000; 15:163-79.
22. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 1583-6.

23. Fatourehci V. Subklinik hipotiroidizm.nasıl tedavi edilmelidir? Tirot Endocrinol 2002; 4: 211-4.
24. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Molntire DD, Byrd W. Subklinik hipotiroidizm ve gebelik sonuçları. Obstet Gynecol 2005; 105: 235-6.