

22160

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI

NORMAL GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI
ÜZERİNE İNCELEME

UZMANLIK TEZİ

Dr. A. VEDİA CESUR

Ankara - 1992

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen, Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı ve diğer öğretim üyeleri sayın hocalarıma; ayrıca, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof.Dr. Nuri Kamel'e teşekkürü borç bilirim. Tezimin yapılması sırasındaki büyük katkılarından dolayı sayın Doç.Dr.Fırat Ortaç, Doç.Dr.İlhan Erden, Prof.Dr.Zuhal Yurtaslan, Uz. Dr. Ahmet Şahin'e ve Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

IÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	4
3- MATERYAL ve METOD.....	14
4- SONUÇLAR.....	17
5- TARTIŞMA.....	49
6- ÖZET.....	58
7- KAYNAKLAR.....	60

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda tiroid fizyolojisine ait bilgiler artmasına rağmen, gebelik sırasındaki maternal tiroid statusu, hala iyi bilinmemektedir (6,10,13,15,17,19,20,25,32,35,43,47). Gebelikte serum tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile serum total tiroksin (TT4) ve total triiodotironin (TT3) düzeylerinin arttığı bilinmektedir (15,19,20,35,38,40,42,47,49). Buna karşılık, gebelik süresinde serum serbest tiroksin (sT4) ve triiodotironin (sT3) ile serum tirotropin (TSH) değişiklikleri ve bunlar üzerinde plasenta orijinli tiroid stimülatörlerinin rolü kesin bilinmemektedir (3,9,10,15,17,19,20,32,35,36,39,40,43,47,49,53). Çeşitli araştırmalarda serum serbest tiroid hormon düzeyleri, gebe kadınlarda normal kadınlara nazaran düşük (40,44,47), normal (15,17,32,43) veya yüksek (20,35) bulunmuştur. Ancak , araştırmaların çoğunda, serum serbest tiroid hormon düzeylerinin, gebeliğin 1. trimesterinde daha yüksek olduğu saptanmıştır (15,19,31,33,40,49,53). Diğer taraftan , bazı araştırmalarda da serum TSH düzeyleri, gebeliğin ilk 3 aylık döneminde, sonraki dönemlere göre daha düşük (15,17,53) veya yüksek (37) bulunurken, gebeliğin değişik dönemlerinde TSH seviyelerinin farklı olmadığını bulan yayınlar da vardır (20,33,35,36,39,53). Ayrıca , gebelikte

guvatrl sıklığı konusu da tartıřmalđ olup, genelde guvatrl oranının artmış olduğunu bildiren yazarlara karşın (6,9,15,35), bu oranın normal kadınlardan farklı olmadđđını belirten yazarlar da (3,11) vardır.

Bu değişik sonuçların sebepleri çok iyi anlaşılmamışsa da , muhtemel sebepler arasında,bölgeler arası iyod alımındaki farklılıklar ile gebelikle beraber artan renal iyod klirensinin değişik olması (9,15,18,35,39) ve laboratuvar yöntemlerindeki farklılıklar (2,3,9,17,47) sayılabilir. Gerçekten , iyod alımının yetersiz olduğu ve serum inorganik iyod miktarının 100 ml' de 0.08 µg'dan düşük olduğu bölgelerde, guvatrlın daha sık görüldüğü ve serum serbest tiroid hormonları düzeylerinin daha düşük bulunabildiği bazı yazarlar tarafından gözlenmiştir (3,9,10,11,15,35,39,46,51) . Diğer taraftan , bazı çalışmalarda serum serbest tiroid hormon düzeylerinin,gebeliğin ilk 3 aylık döneminde daha yüksek olmasının sebebi olarak, bu dönemde diğer dönemlere göre daha yüksek olan serum human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri gösterilmiştir (3,9,15,33,35,47,53) .

Bu bilgilerin ışığında,genel olarak iyod alımının düşük olduğu daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda belirlenmiş olan ülkemizde (26),tiroid statusunda,normal sağlıklı gebelerde normal bireylere göre farklılık bulunup bulunmadđđını,ayrıca gebeliğin değişik dönemlerinde değişiklikler olup olmadđđını incelemeyi

uygun gördük.Keza,normal bireylerle gebe kadınlar ve gebeliğin değişik dönemleri arasında farklılıklar bulunduğu takdirde bunların muhtemel sebeplerini araştırmayı amaçladık.

Bu gaye ile :

(1)Sağlıklı gebe kadınlarda serum TBG,TT3,TT4,sT3,sT4 ve human tiroglobulin (hTg) değerlerini ve "Thyrotropin Releasing Hormone" (TRH)'a TSH cevaplarını ölçerek, normal kadınlara göre farklılıklarını,

(2)Artan hCG düzeyleri ile , TRH'a TSH cevabı arasında ilişki olup olmadığını,

(3)İdrarla atılan iyod miktarını ölçerek, organizma iyod havuzundaki değişikliklerin, tiroid fonksiyonlarına olan etkilerini,

(4)Tiroid ultrasonografisi ile tiroid volümünü tesbit ederek tiroid parametrelerindeki fonksiyonel değişikliklerle tiroid volümü arasındaki ilişkiyi inceledik.

Böylece,daha önce de belirtildiği gibi , tiroid hormonlarının coğrafik bölgeye özgü değişiklikler gösterebileceği bilgisine istinaden, normal gebe kadınlarda tiroid hormonları ve tiroid glandı ile ilişkili parametreleri tesbit ederek Türkiye'deki gebe kadınlarda tiroid normlarını belirlemeyi düşündük.

2-GENEL BİLGİLER

2-1-GEBELİKTE TIROID STATUSU

Gebelik sonucu gelişen hormonal değişiklikler ve metabolik ihtiyaçlar normal tiroid fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilir (9,10,27). Normal gebelikte metabolik status ötiroiddir (3,10). Bununla beraber, bazal metabolizma, radyoaktif iyod "uptake"inde artış ve tiroid glandında büyüme görülebilir (3,9,11,27,48).

Tiroid hastalıkları kadınlarda daha sık görüldüğü gibi, gebe kadınlarda da tiroid fonksiyon bozukluklarına sıkça rastlanır(13,18,27,48). Gebelikte, tiroid fonksiyon bozukluklarını klinik olarak değerlendirmek zordur. Tiroid fonksiyon testlerinin de tanıya katkısı yetersiz kalabilir (3,9). Gebelik süresince uygulanacak farmakolojik tedavi fetusa zararlı olabilir. Bundan dolayı, gebeliğe bağlı tiroid glandı fizyolojisinde olan değişiklikleri iyi tesbit ederek patolojik süreçlerden ayırdedebilmek gerekir (3,9,48).

2-2 - GEBELİKTE GUVATR

Gebelikte tiroid glandı histolojisi, aktif tiroid hormonu yapımı ve sekresyonunu gösterir. Tiroid glandında bol miktarda kolloid ve vakuolizasyonlar içeren geniş folliküller tesbit

edilir. Papiller girintiler ve kolumnar folliküler hücreler görülebilir (3,9).

Gebe kadınlarda, guvatr prevelansı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (6,9,10,11,15,27,35).Genellikle, gebelikte guvatr sıklığında artış tesbit edilmektedir (6,11,15,21,35). Örneğin, iskoçya'da yapılan bir çalışmada normal kadınlarda guvatr görülme sıklığı %38 olmasına rağmen, gebe kadınlarda bu oran % 70 olarak bulunmuştur (11). Aynı araştırmacıların İzlanda'da yaptığı bir başka çalışmada ise, gebelikte guvatr insidansında, normal kadınlara göre bir artış saptanmamıştır(11).ABD'de de, gebe kadınlarda normal kadınlara göre guvatr sıklığında bir artış tesbit edilememiştir(9).

Tiroid ultrasonografisi ile, tiroid volümündeki artışlar ölçülebilmektedir (5,21,23,30,35).Tiroid volümü, bir ovoidin volümünü ölçmekte kullanılan parametrik formüle göre, her 2 lob ayrı ayrı hesap edilerek tesbit edilebilmektedir (21,23,15).Gebe kadınlarda , tiroid ultrasonografisi ile ölçülen tiroid volümünde, gebeliğin ilerlemesiyle birlikte giderek artış gösteren büyüme olduğu görülmüştür (15,21,35).

2-3-GEBELİKTE İDRARLA ATILAN İYOD MİKTARI

Çeşitli çalışmalarda, guvatr prevelansındaki farklılıklar, diyetle alınan iyod seviyelerindeki değişikliğe

bağlanmıştır. Ayrıca, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren başlayan renal iyod klirensindeki artışın ve fetoplasental kayıpların, gebe kadınlarda düşük plazma iyod seviyelerine yol açtığı kabul edilmektedir. Tiroid glandı yeterli tiroid hormonu sentezini sağlayabilmek amacıyla büyümekte ve plazma iyod klirensini artırmaktadır (3,4,9,12,13,18,45,48).

Guvatr gelişmesi, tiroid glandındaki kompensasyon kabiliyetine bağlıdır. Bunda, plazma inorganik iyod konsantrasyonunun rolü vardır. 0.08 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ üzerindeki plazma iyod konsantrasyonlarında, iyod yetersizliğine bağlı guvatr gelişmesi ihtimali azdır. Avrupa'da , 0.10 - 0.15 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ olan plazma inorganik iyod seviyesi, gebelikle beraber 0.08 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 'ye düşmektedir (3,9,45). Kuzey Amerika'da, gebe kadınlarda renal iyod klirensinde artış tesbit edilmiş ve diyetle yeterli iyod alımıyla iyod eksikliği önlenebilmiştir (39). Gebelikte iyod ihtiyacı 250 μg olarak hesaplanmıştır (9).

Hamilelikle birlikte azalan, plazma iyod konsantrasyonu sonucu iyod havuzu küçülmekte ve tiroid glandında iyod klirensi artmaktadır (3,9,45). Dolayısıyla , tiroid iyod havuzunun artmasıyla birlikte radyoaktif iyod "uptake"i de artış göstermektedir (3,9,10).

iyod yetersizliği, idrarla atılan iyod miktarının ölçülmesiyle gösterilebilir (13,41,45). idrarda iyod atılımı

kimyasal metodlarla ölçülebilmektedir. Ayrıca, daha yeni bir teknik olan iyon selektif elektrodlar yardımıyla da idrarda iyod seviyeleri tayin edilebilmektedir. Kolay bir metod olan bu yöntemin, hassasiyet derecesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (50,51).

idrarla günde 100 µg'ın altında iyod atılması, iyod yetersizliğini göstermektedir(12,21,48).

2-4- TIROKSİN BAĞLAYAN GLOBULİN

Hamilelik sırasında görülen en büyük değişiklik, TBG değerlerinde görülen, 2 katına varan artıştır (15,19,20,24,34,35,38,42,47,49). TBG artışı 1. aydan itibaren başlamakta ve gebelik ilerledikçe yükselmeye devam etmektedir (15,37,40,49). Gebelikte, artan östrojenler TBG'i artırmakta, tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) ve albümini ise azaltmaktadır (3,17). Tiroksin, plazmada % 70 TBG'e, % 20 TBPA'e ve % 10 albümine bağlı olarak taşınmaktadır (18). TBG, 19-30 µg/100 ml tiroksin bağlayabilir. Gebelikte bu değerler 40-60 /100 ml'ye ulaşmaktadır. Radyoimmün-eseyle ölçülen TBG değerleri normal kadınlarda 12-30 mg/L'dir. Gebe kadınlarda ise bu değer 30-50 mg/L'dir (3,4,9).

2-5-GEBELİKTE SERUM TT3 VE TT4 DÜZEYLERİ

Gebelikte TBG artışına bağlı olarak serum TT3 ve

TT4 düzeyleri artmış bulunmaktadır. Erken gebelik periyodunda TT4 ve TT4'e göre daha az olarak da, TT3 seviyeleri yüksektir. Bu yükseklik tüm hamilelik süresince devam eder. TBG'nin T4'e affinitesi, T3'den fazladır. Dolayısıyla gebelik süresince TT4 seviyeleri, TT3'e göre daha yüksektir (9,15,19,20,34-36,38,42, 47,49).

2-6-GEBELİKTE SERBEST TIROID HORMONLARI

Gebe kadınlarda serumda total tiroid hormonları yüksek bulunabilmesine rağmen, serbest fraksiyonları normal sınırlarda bulunabilmektedir (15,17,32,43). Buna karşın, bazı çalışmalarda normal kadınlara göre yüksek (20,35) veya düşük (40,44,47) sT3 ve sT4 düzeyleri de bildirilmiştir. Araştırmaların çoğunda ise, ilk trimesterde 2. ve 3. trimestere göre yüksek serbest tiroid hormonu düzeyleri olduğu gösterilmiştir (15,19,31,33,40,49,53). Gebelikte serum serbest tiroid hormonlarında görülen bu farklı bulgular şu nedenlere bağlanmıştır:

1- Genellikle gebeliğin ilk trimesterinde daha yüksek olan hCG düzeyleri, serum serbest tiroid hormonlarının bu dönemde daha yüksek olmasına sebebiyet verebilir. Bu etki hCG'in tirotropik etkisine bağlanmaktadır (3,7,8,9,15,19,25,33,35,47,53).

2- Bazı yazarlar, serbest tiroid hormonlarında görülen yüksekliklerin, periferik metabolizmada gelişebilecek deği-

şikliklere bağlı olabileceğini bildirmektedir (9,35).

3- Gebelikte, azalan serum albumin ve artan esterifiye olmayan yağ asidi düzeylerinin serum tiroid hormonlarının tayininde kullanılan tek kademeli analog yöntemler ve sT4 indeksi metodları ile ölçülen serbest tiroid hormon fraksiyonlarının düşük çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir. İki kademeli sT4 tayin yöntemleri ile bu ihtimal daha azalmaktadır (2,3,9,15,17,47). Bu nedenlerle, gebelikte serbest tiroid hormonlarındaki farklı bulgulardan metodolojik yöntemler sorumlu tutulmaktadır (2,3,9,14,15,17,47).

Bugün, serbest tiroid fraksiyonlarında görülen değişikliklerin laboratuvar yöntemlerine bağlı bir artifakt olmaktan ziyade , daha çok çok gebeliğin erken dönemlerinde görülen hCG artışına bağlı fizyolojik bir olay olduğu kabul edilmektedir (3,9).

2-7- GEBELİKTE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ -TİROİD AKSI

Gebelikte hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı hakkında farklı yayınlar mevcuttur (9,48). Bir hafta süreyle 75-125 µg T3 verilen gebe kadınlarda radyoaktif iyod "uptake"lerinde, normal kadınlarda olduğu gibi bir azalma saptanmıştır (9).

Bazı araştırmalarda , serum TSH konsantrasyonları , gebeliğin ilk trimesterinde, sonraki dönemlere göre düşük

(15,17,53) veya yüksek (37) bulunurken, gebeliğin değişik dönemlerinde serum TSH düzeylerini farklı bulmayan yayınlar da vardır (20,33,35,36,39). Bazı yazarlar , gebeliğin ilk döneminde görülen azalmayı takiben , gebeliğin ileri devrelerinde serum TSH düzeylerinde artış olduğunu tesbit etmişlerdir (15,17,53). Bu farklılıklar, immünometrik (sensitif TSH) veya radyoimmünesey ile ölçülen TSH düzeylerinde görülebilecek değişikliklere bağlanmıştır (3,9,17).

Gebe kadınlarda, TRH 'a TSH cevabı, bazı araştırmalarda normale göre artmış olarak tesbit edilmiştir (9). Bu yükseklik gebelikte görülen yüksek östrojen seviyelerine bağlanmıştır (9,18). Nitekim, oral kontraseptif kullanan kadınlarda da TRH' a TSH cevabı fazla bulunmuştur(3). Buna karşılık , gebeliğin erken dönemlerinde TRH'a TSH cevabını düşük bulan yazarlar da vardır. Bu cevap, aynı dönemde artış gösteren hCG seviyelerinin tiro-tropik aktivitesine bağlanmıştır (19,52). Immünometrik TSH metodu ile serum TSH seviyelerinin ölçüldüğü çalışmalarda ise, ST4 değişiklikleriyle TSH arasında korelasyon olmadığı görülmüştür(3). Nitekim, bir çok yayında , TRH' a TSH testi cevabı normal bulunmuştur (25,28,29,42,51,52).

2-8- GEBELİKTE TIROİDİ STİMÜLE EDEN AKTİVİTELER

Normal gebelerde 3 tiroid stimülatörü suçlanmaktadır (9,

15, 20, 33):

- (1) Normal TSH (TSH)
- (2) Koryonik TSH (hCT)
- (3) Koryonik gonadotropin (hCG)

Bazı plasenta materyalinde tirotropik aktivite (hCT) bulunmuştur. Fakat gebelikte hCT düzeylerinin oldukça düşük olduğu ve hCT 'ın hamilelikte tiroid fonksiyonu üzerinde belirgin rolü olmadığı kabul edilmektedir (20, 33, 53). Öte yandan, TSH bioeseyleri ile hCG aktivitesi saptanabilmektedir (3). Bazı yayınlarda ,erken gebelik döneminde TSH düzeylerindeki hafif azalma, aynı dönemde hCG düzeylerinde görülen artışa bağlanmıştır (9, 15, 17, 19, 53). Bazı araştırmalarda ise, saf hCG'in tirootropik aktivitesi olmadığı iddia edilmektedir (1, 2, 9)

Maternal plazma hCG seviyelerinin , 10-12. haftaya doğru pik yaptığı ve 3. trimestere doğru giderek azaldığı tesbit edilmiştir (18, 48).

2-9-GEBELİKTE SERUM HUMAN TİROGLOBULİN DÜZEYLERİ

Radyoimmüneseyle kolaylıkla ölçülebilen human tiroglobulin hipertiroidizmde, tiroditlerde, toksik olmayan guvatr veya tiroid karsinomlarında yüksek seviyelerde tesbit edilebilir (13, 18, 9). Bazı yayınlarda , gebelikte yüksek hTg seviyeleri bildirilmiştir (3, 15, 36).

2-10-GEBELİKTE ADRENAL KORTEKS HORMONLARI

Gebelikte yüksek östrojen seviyeleri sonucu, kortizon bağlayan globülin değerleri 2 katına ulaşır. Bunun sonucu olarak, plazma kortizol konsantrasyonları artar (18,48). Ayrıca, gebe kadınlarda, özellikle gebeliğin ileri dönemlerinde plazma serbest kortizol ve ACTH düzeylerinde gebelik öncesi döneme göre 2 katı yükseklik tesbit edilir. Hamilelik süresince, ACTH seviyelerinde görülen artışın hipotalamik uyarılma eşiğinin yükselmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (18,48). Geç gebelik döneminde, plasentadan CRH salınımı olduğu iddia edilmektedir (18).

3-MATERYAL VE METOD

HASTA GURUBU:

Çalışmamıza, yaşları 17-45 arasında değişen (ort.30.5), 75 gebe kadın alındı. Gebelik haftası, AÜTF Kadın Doğum kliniğinde jinekolojik muayene ve ultrasonografi ile tayin edildi . Kadınlar gebelik haftalarına göre 3 guruba ayrıldı:

- 1- 1-12. haftalar arası : 1. trimester (21 gebe, %28)
- 2- 13-28. haftalar arası : 2. trimester (30 gebe, %40)
- 3- 29-39. haftalar arası : 3. trimester (24 gebe, %32)

Bu kadınların 20'si primipar, 55'i multipardı. 12 kadında abortus hikayesi vardı. Daha sonra, bu kadınların tiroid anamnezleri alındı ve tiroid glandları palpe edildi. İlk muayenenin sonunda TT3, TT4, sT3, sT4, TSH ve tiroid otoantikörleri değerlendirildi. Daha önceden tiroid glandı hiperplazisi veya tiroid hastalığı anamnezi olan gebeler ile fizik muayenede tiroid hiperplazisi bulunan gebe kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca antimikrozomal, antitiroglobulin antikörlerinin her ikisi veya biri yüksek olan kadınlar, otoimmün tiroid hastalıklarını ekarte edebilmek amacıyla araştırma kapsamına alınmadı. Çalışmaya alınan kadınlarda; serum TT3, TT4, sT3, sT4, TSH, TBG, hCG, hTG düzeyleri, tiroid volümleri ve idrarla atılan iyod miktarları ölçüldü. TRH testine TSH cevapları değerlendirildi.

KONTROL GURUBU

Tiroid otoantikörleri negatif; TT3, TT4, sT3, sT4 ve TSH değerleri normal; fizik muayene ile tiroid glandları palpe edilmeyen 18-38 yaş arasında (ort. 28.3) değişen 20 sağlıklı kadında, tiroid volümleri, TRH'a TSH cevabı ve idrarla atılan iyod miktarları değerlendirildi. Bu kadınların ikisinde birden fazla, üçünde de bir kez gebelik anamnezi mevcuttu. Diğerleri hiç gebelik geçirmemişlerdi.

METODLAR

Serum TT4, TT3, sT4, sT3, TSH, TBG, antimikrozomal antikor, anti-tiroglobulin antikor ve hTG; radyoimmüneseyle (RIA) veya immünoradyometrik (IRMA) metodla aşağıdaki kitler kullanılarak, Endokrinoloji Laboratuvarında tayin edildi:

TT4: Diagnostic Products Corp. (Coat A Count) (RIA)

TT3: Diagnostic Products Corp. (Coat A Count) (RIA)

sT4: Incstar Corporation (Gamma Coat " İki Kademeli")
(RIA)

sT3: Amersham Comp. (Amerlex-M) (RIA)

TSH: IDS (Gamma-BCT TSH) (IRMA)

TBG: Sorin Biomedica (RIA)

Anti Mikrozomal antikor: Biocode s.a. (IRMA)

Anti Tiroglobulin antikor: Biocode s.a (İRMA)

hTG:Biocode s.a.(RİA)

hCG: Amersham Comp. (Amerlex-M)(RİA) (Merkez laboratuarında yapıldı)

TRH TESTİ

Sabah aç karna , 200 µg intravenöz TRH verilen kadınlarda, 20. ve 60. dakikalarda serum TSH tayini için kan alındı. TSH seviyelerinde, bazala göre 20. dakikada 1 µU/ml veya daha fazla artış normal kabul edildi (22).

TİROİD VOLÜMÜ

Tiroid volümü,tiroid ultrasonografisi (Toshiba 250-A, 7.5 mHz,yüksek rezolüsyonlu,lineer problu) ile,Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda ölçüldü.Ultrasonografi;sırt üstü pozisyonda,boyun hiperekstansiyona getirilerek,bazı olgularda katı su yastığı kullanılarak tatbik edildi.Longitudinal ve transvers düzlemlerde kesitler elde edilerek,görüntüler kayıt edildi.Daha sonra tiroid volümü,bir ovoidin volümünü ölçmekte kullanılan parametrik formüle göre hesap edildi ve her iki lobun toplamı alındı (1).

Volüm= $3.14/6 \times en \times uzunluk \times kalınlık$

İDRARDA İYOD KONSANTRASYONU

Çalışmaya alınan her kadının,sabah kahvaltıdan önceki

ilk idrarından, 20 ml alındı ve 100 µl % 10 sodyum azid (bakterio-
statik) ilave edilmiş plastik şişelerde -20 C'de saklandı (41).
İdrarda iyod tayini, iyod-selektif iyon elektrod metodu ile
ölçüldü.

İdrar numunelerindeki iyon konsantrasyonları, Radiometer
firmasının ürettiği iyod-selektif elektrod (F10321 Iodide
Selectrode) kullanılarak tayin edildi. Referans elektrod olarak
aynı firmanın ürettiği kalomel elektrod (K701) ve standart eğri
çizimi için yine aynı firma tarafından üretilen 0.1 M standart
iyod çözeltisi (type S 3576) kullanıldı. Uygun seyreltmeler
yapılarak, 10^{-7} - 10^{-3} mol arasında değişen konsantrasyonlarda iyod
çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin potansiyallerinin okunması
ile çizilen bir standart grafikten faydalanılarak, idrar
numunelerindeki iyod konsantrasyonları değerlendirildi. Isı
dereceleri, T 801 - Radiometer ile monitorize edildi. İdrar iyod
kontenti, 23 µmol/g-kreatinin olarak bildirildi (41,42). 24 saatlik
idrara iyod miktarı için Vought formülü kullanıldı (46).

VOUGHT FORMULÜ :

$$\text{İdrar iyodu/gün} = \frac{\text{iyod } (\mu\text{g/L})}{\text{kreatinin } (\text{g/L})} \times 1 \text{ (kadın için)}$$

İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME

İstatistikî değerlendirme; tek yönlü varyans analizi ve
buna bağlı olarak Duncan testi, "paired" t testi ve korelasyon
analizi kullanılarak Bioistatistik Bilim Dalında yapıldı.

4-SONUÇLAR

SERUM TIROID HORMONLARI VE TBG

Tablo 1'de serum total T3 ve total T4 değerleri gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi, her 3 trimester arasında istatistiksel bir farklılık tesbit edilememesine rağmen ($p > .05$), gerek TT3, gerekse TT4 düzeylerinde, 3. trimesterde diğer iki trimestere göre azalma vardır. Ayrıca, her 3 dönemde serum total tiroid hormon konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde olmakla beraber, özellikle TT4'de olmak üzere normal değerlerin üst sınırına çok yakın oldukları dikkati çekmektedir. Bu yükseklik, grafik 1 2 ' de de görülmektedir. Her 3 trimesterde de serum TT4 değerleri, kontrol gurubuna göre anlamlı yükselme gösterirken ($p < .05$), serum TT3 değerlerinde, kontrol gurubuna göre farklılık gözlenmemiştir ($p > .05$) (grafik 3).

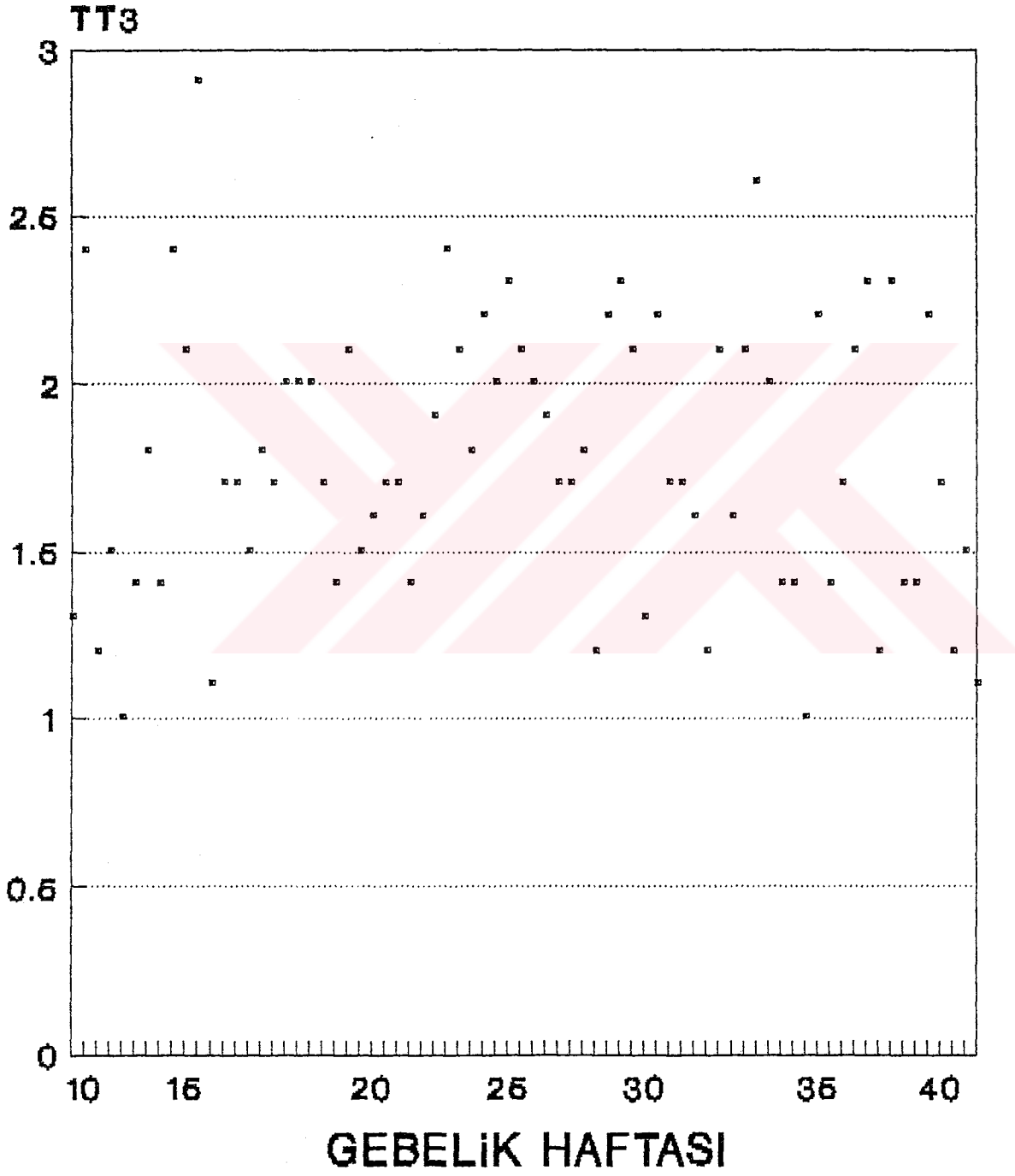
Serum TBG seviyeleri, tablo 2'de verilmiştir. TBG değerleri, her 3 trimesterde de belirgin olarak artmış (normal sınırların 2 katından fazla), ancak trimesterler arası farklılık göstermemiştir ($p > .05$). TBG seviyeleri bütün trimesterlerde kontrol gurubunda tesbit edilen değerlerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < .01$) (grafik 4).

TABLO 1

GEBE KADINLARDA SERUM TT3, TT4 SEVİYELERİ

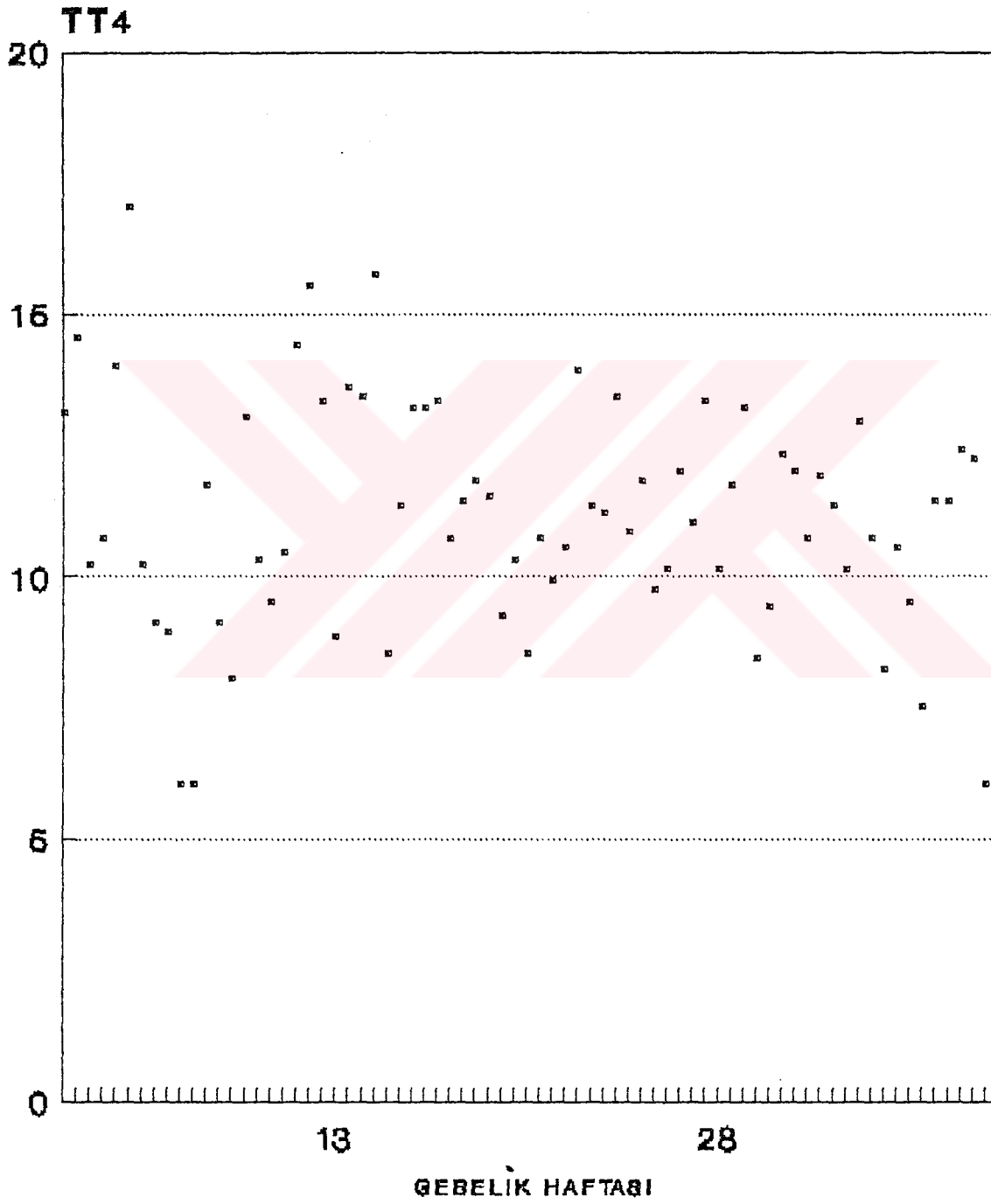
	1. TRİMESTER	2. TRİMESTER	3. TRİMESTER	KONTROL
	ORT±SD			
TT3 (ng/ml) (normal: 0.7-2.6)				
	1.74±0.47	1.86±0.32	1.50±0.73	1.6±0.76
	p>.05		p>.05	
	p>.05		p>.05	
	p>.05		p>.05	
min .	1.0	1.2	1.1	1.2
maks.	5.6	3.1	2.6	2.6
TT4 (mg%) (normal: 4.5-13.0)				
	11.19±2.98	11.63±1.71	10.42±1.98	8.4±1.81
	p<.05		p<.05	
	p<.05		p<.05	
	p>.05		p<.05	
	p>.05		p>.05	
min.	6.0	8.5	6.0	4.5
maks.	17.0	15.7	13.2	12.0
TT3: Total Triiodotironin				
TT4: Total Tiroksin				

Grafik 1 Gebelerde
Serum TT3 Seviyeleri



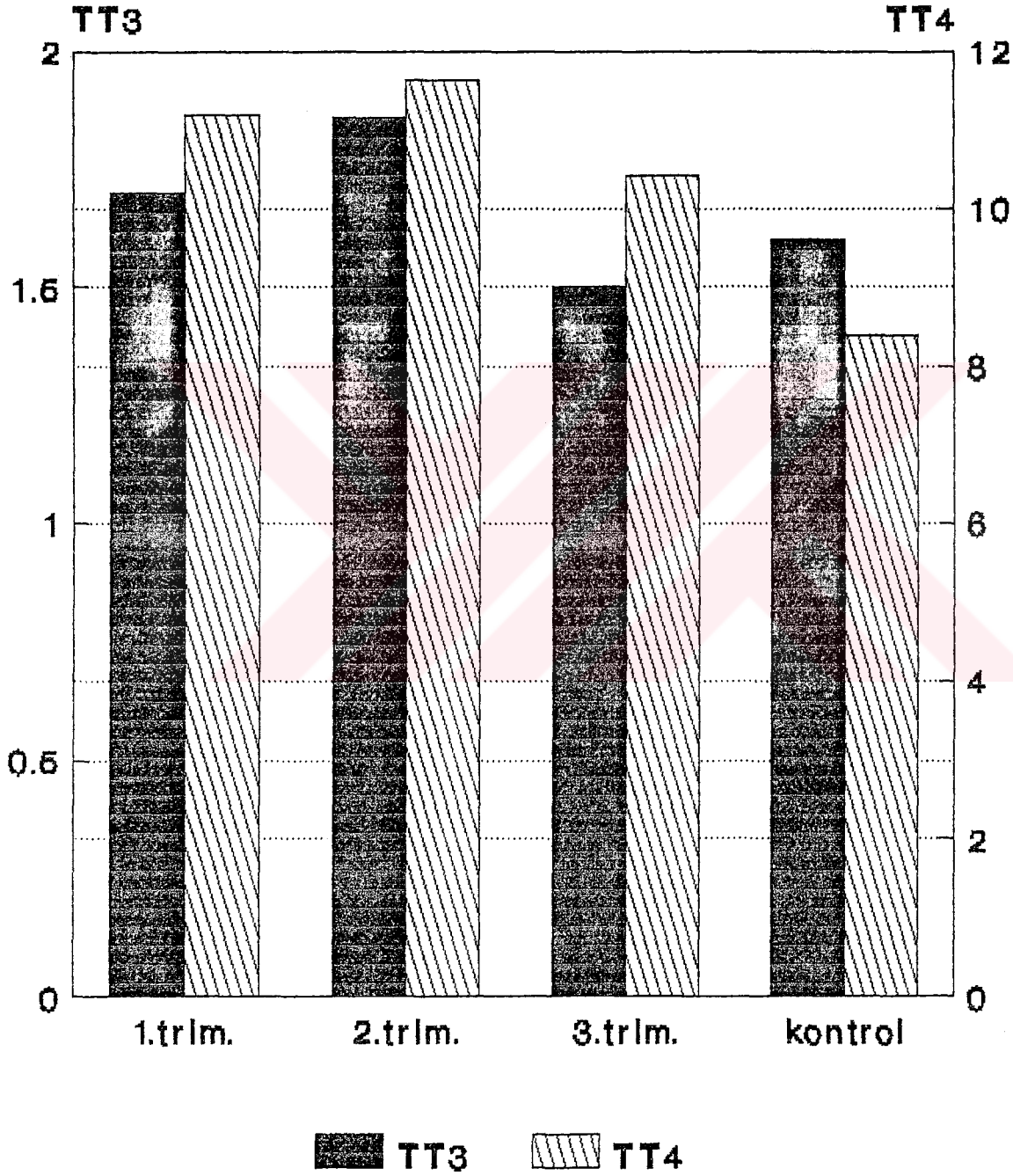
NORMAL:0.7-2.6 ng/ml

**Grafik 2 Gebelerde
Serum TT4 Seviyeleri**



normal:4.5-13.0 mg %

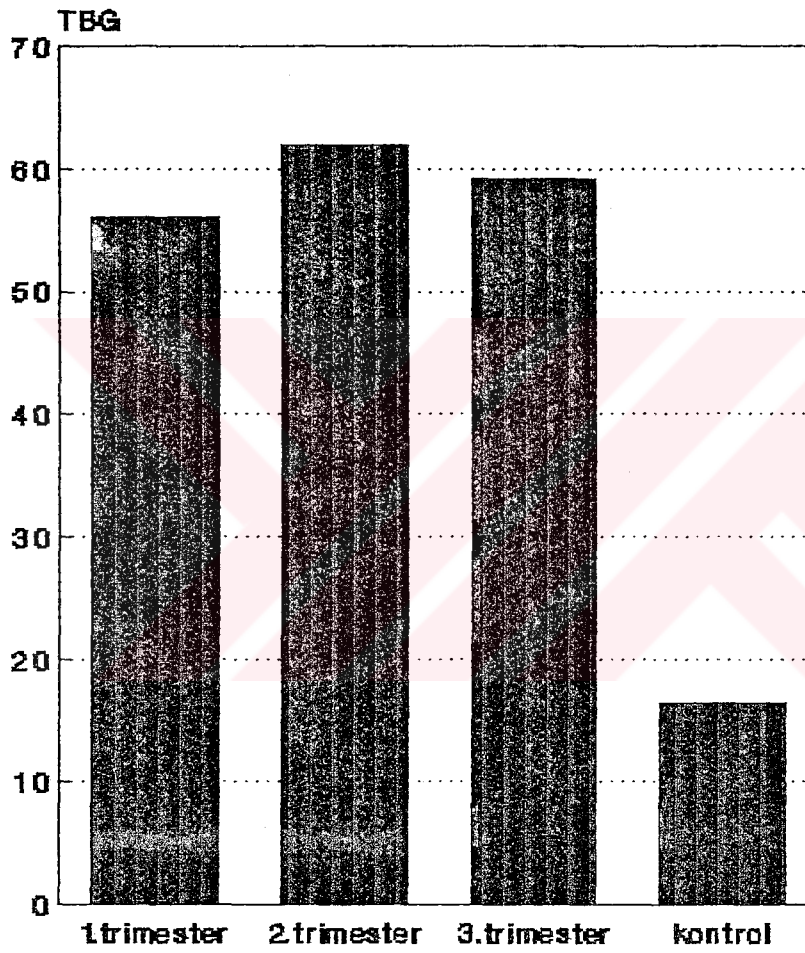
GRAFİK 3 GEBE KADINLARDA SERUM TT3 VE TT4 SEVİYELERİ



TABLO 2 GEBE KADINLARDA SERUM TBG DEĞERLERİ

	1.trimester	2.trimester	3.trimester	kontrol
	ORT±SD			
TBG(mg/ml) (normal:9.6-27.5)	56.04±13.08	61.90±22.12	59.21±18.69	16.4± 2.8
	p<.01		p>.01	
	p>.05		p<.01	
	p>.05			
min.	30.2	24.	33.0	9.6
maks.	78.7	107.0	108.0	22.2
TBG:Tiroksin Bağlayan Globulin				

**GRAFİK 4 GEBE KADINLARDA
SERUM TBG SEVİYELERİ**



normal 9.8-27.5 ng/ml

Serum *sT3* ve *sT4* seviyeleri ise Tablo 3'de sunulmuştur. Serum *sT4* değerleri 1. trimesterde, diğer 2 trimestere ve kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek olup, 2. ve 3. trimesterde azalmıştır ($p < .01$) (grafik 5 , 6). Serum *sT3* değerleri 1. ve 2. trimesterde ,son trimestere göre yüksek bulunmuştur. Serum *sT3* seviyelerinde 3. trimesterde, diğer 2 trimestere ve kontrol gurubuna göre istatistiki açıdan önemli bir azalma saptanmıştır ($p < .01$) (grafik 5 , 6). Serum serbest tiroid hormon seviyelerinin, her 3 trimesterde normal sınırlar içinde olduğu özellikle dikkati çekmektedir (Tablo 3).

SERUM HUMAN TIROGLOBULİN SEVİYELERİ

Tablo 4'de görüldüğü gibi, serum *hTG* değerleri, her 3 trimesterde de normal değerler içinde olup ,gruplar arası ve kontrol gurubuna göre farklılık göstermemektedir ($p > .05$) (grafik 7). Grafik 8 dikkatle incelendiğinde *hTG* seviyelerinin geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir.

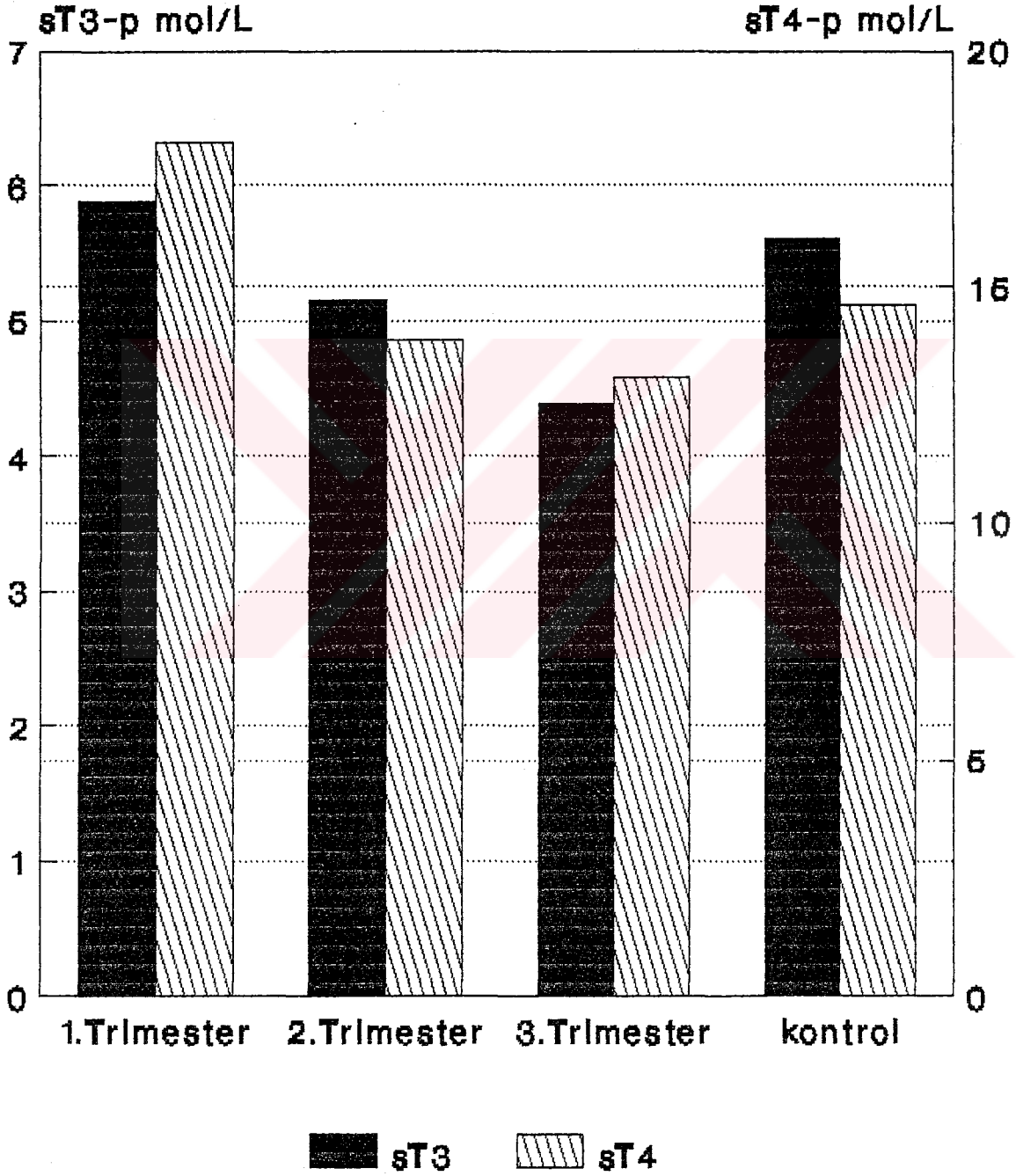
HİPOTALAMUS - HIPOFİZ - TIROID AKSI

Serum *TSH* seviyeleri Tablo 5'de sunulmuştur. Her 3 trimesterde serum *TSH* düzeyleri normal olup, gruplar arası ve kontrol gurubuna göre istatistiki farklılık saptanmamıştır ($p > .05$)

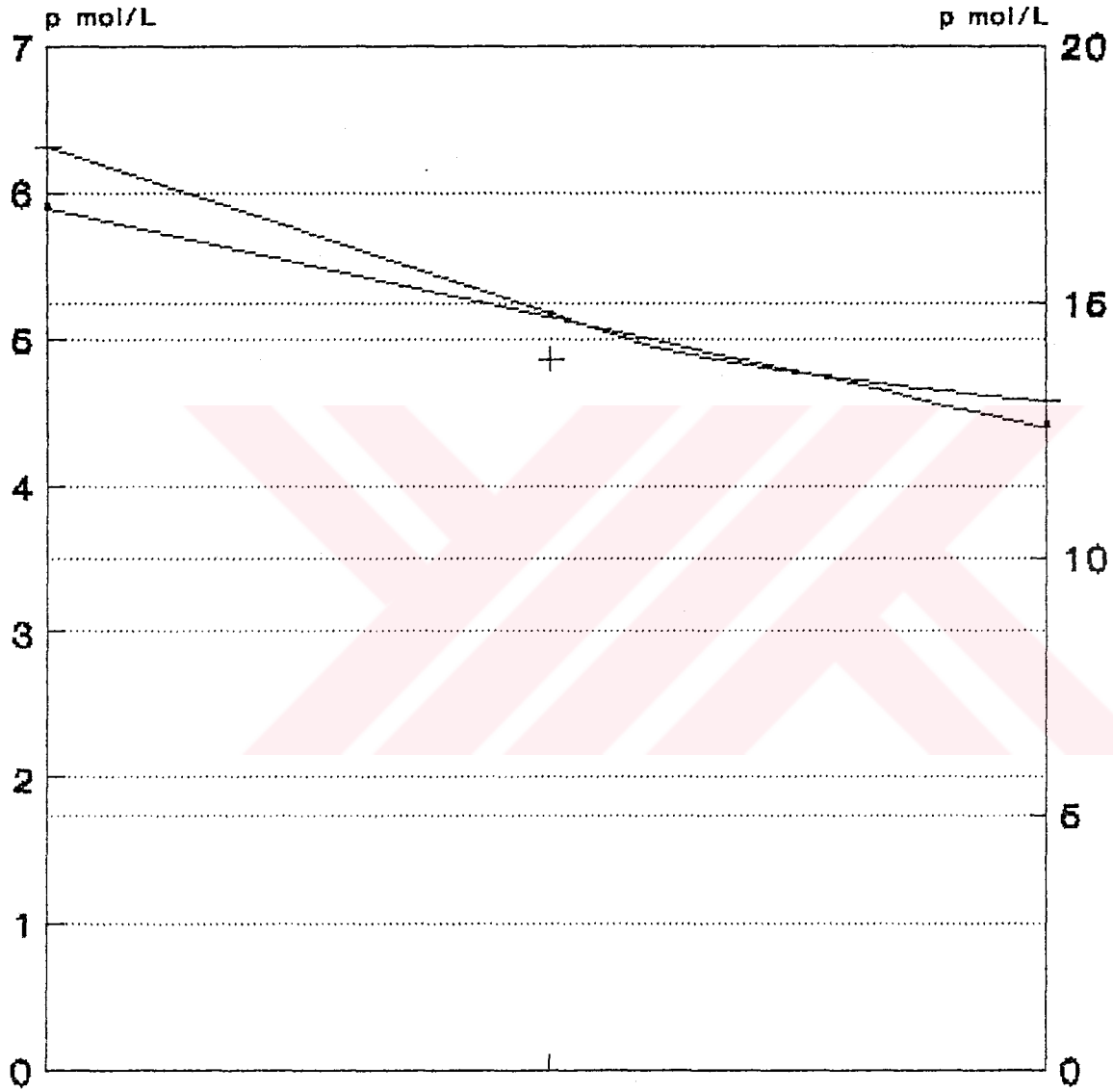
TABLO 3 GEBE KADINLARDA SERUM sT3 VE sT4 SEVİYELERİ

	1.TRİMESTER	2.TRİMESTER	3.TRİMESTER	KONTROL
	ORT±SD			
sT3(p mol/L)(normal:2.5-8.5)				
	5.89±1.09	5.16±1.16	4.39±1.06	5.6±1.16
	p>.05			
	p>.05			
	p>.05			
	p<.01			
	p<.01			
min.	4.1	3.2	2.7	3.1
maks.	8.5	7.0	6.7	7.0
sT4(p mol/L)(normal:9.4-25.0)				
	18.03±5.36	13.87±3.61	13.08±4.62	14.6±2.7
	p<.01			
	p>.05			
	p<.01			
	p>.05			
	p>.05			
min.	8.9	8.9	7.2	7.2
maks.	30.6	22.6	25.0	24.0
sT3:serbest triiodotironin				
sT4:serbest tiroksin				

**GRAFIK 6 GEBE KADINLARDA
SERUM sT3 ve sT4 SEVİYELERİ**



GRAFİK 6 Serbest T4 ve Serbest T3 ile Gebelik Haftası Arasında Korelasyon



GEBELİK HAFTASI

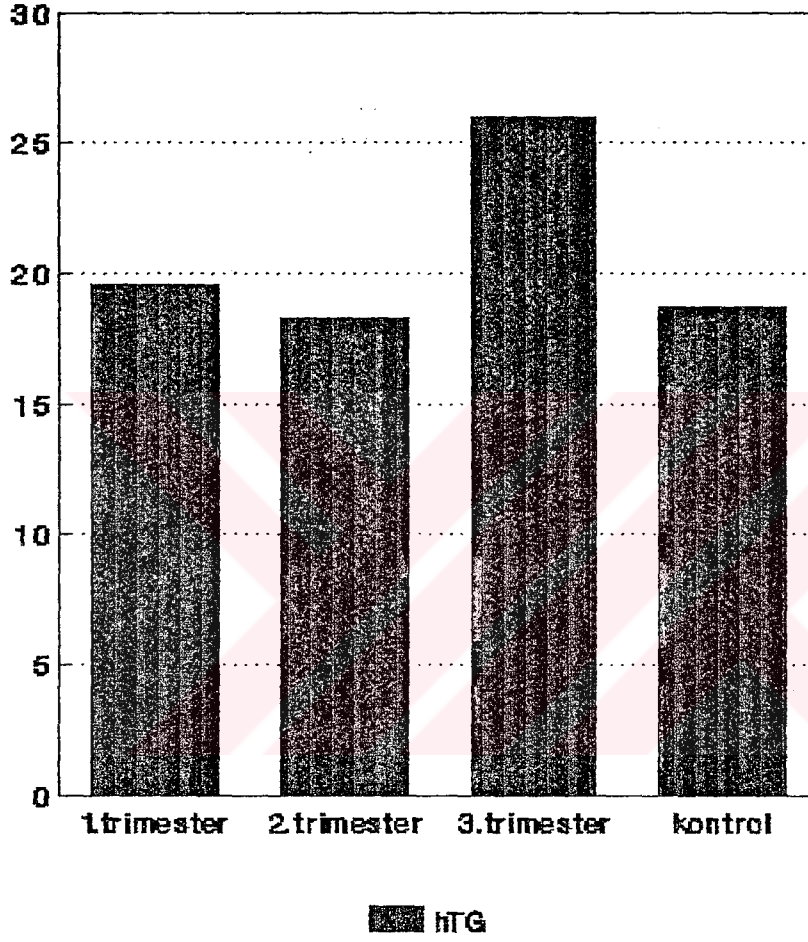
— sT3 - - - sT4

$p < 0.001$

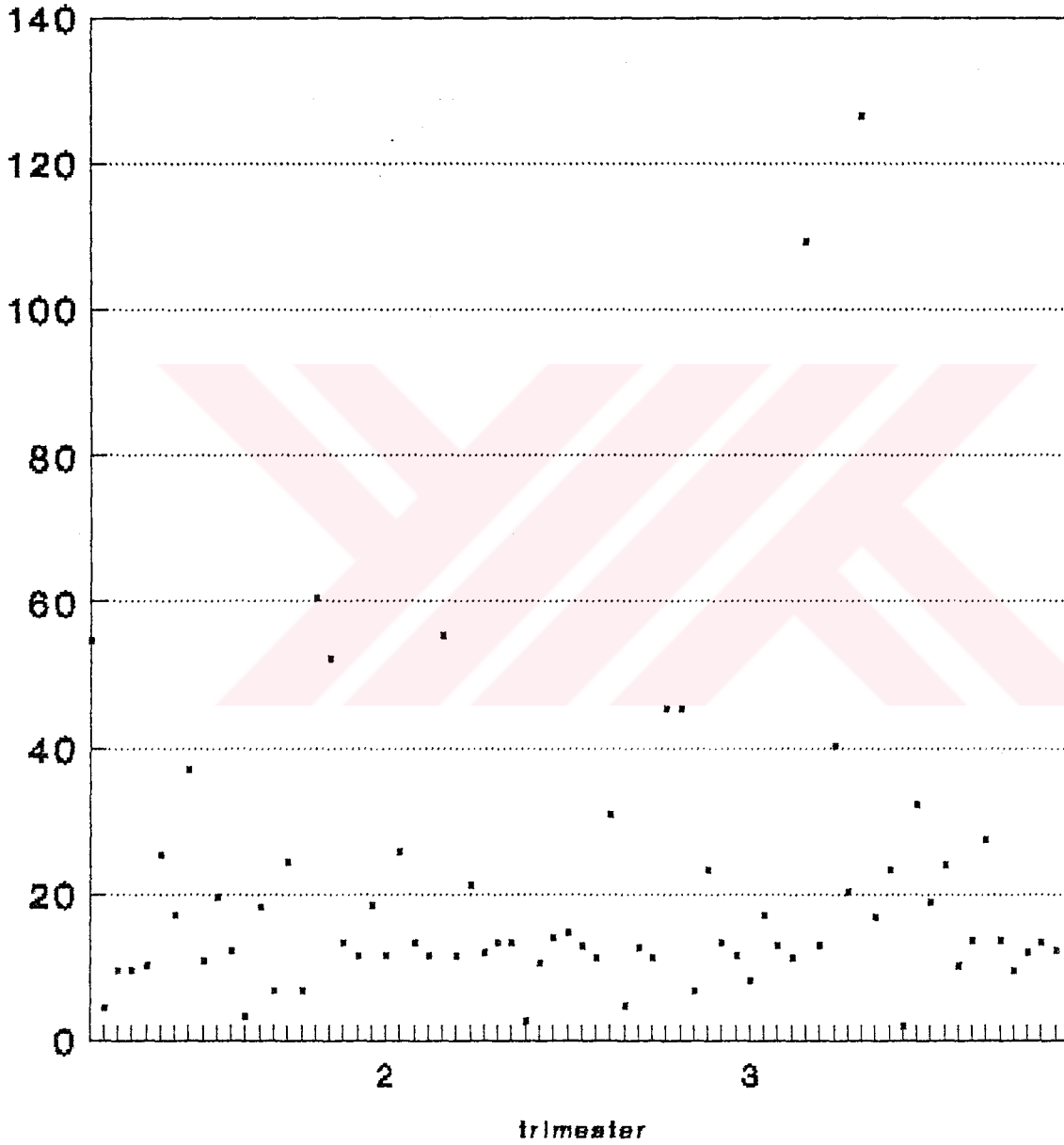
TABLO 4 GEBE KADINLARDA SERUM hTG DEĞERLERİ

	1.TRİMESTER	2.TRİMESTER	3.TRİMESTER	KONTROL
	ORT±SD			
hTG(ng/ml) (normal:3-52.0)	19.59±17.16	18.32±12.32	26.03±30.15	18.7±12.2
	p>.05		p>.05	
	p>.05		p>.05	
	p>.05			
min.	1.0	2.5	1.7	4.0
maks.	60.0	55.0	126.0	49.4
hTG:human Tiroglobulin				

**GRAFİK 7 GEBE KADINLARDA
SERUM HTG SEVİYELERİ**



**GRAFIK_8 GEBE KADINLARDA
HUMAN TİROGLOBULİN DAĞILIMI**



• HTG

30.

NORMAL:3.0-52.0 ng/ml

TABLO 5 GEBE KADINLARDA SERUM TSH SEVİYELERİ

	1.TRİMESTER	2.TRİMESTER	3.TRİMESTER	KONTROL
	ORT±SD			
TSH(μU/ml) (0.25-4.30)	1.82±1.19	1.54±0.72	1.50±0.73	1.6±0.62
	p>.05			
	p>.05		p>.05	
	p>.05			
min.	0.1	0.1	0.38	0.1
maks.	5.6	3.1	2.62	3.62

TRH testi sonuçları tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir. Serum TSH seviyelerinde bazal TSH değerine göre 6-8.4 kat artış tesbit edilmiştir. TRH testinde 20. dakikada tesbit edilen TSH artış miktarı 11.3 - 11.8 $\mu\text{U/ml}$ ' dir. TRH testinde, gerek TSH artış düzeyi, gerekse 20. ve 60. dakikalarda elde edilen TSH seviyeleri karşılaştırıldığında , guruplar arası ve kontrol gurubuna göre istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > .05$).

SERUM TT3/TT4 VE ST3/ST4 ORANLARI

Tablo 8'de görüldüğü gibi, gerek total gerekse serbest hormon oranları tüm gebelik süresince 1'den küçüktür. T3 lehine bir artış tesbit edilememiştir. TT3/TT4 ve ST3/ST4 oranları, trimesterler arası ve kontrol gurubuna göre değişiklik göstermemiştir ($p > .05$).

SERUM KORYONİK GONADOTROPİN DÜZEYLERİ

Serum hCG değerleri aşağıda verilmiştir:

1. Trimesterde: $487.9 \mu\text{U/ml} \pm 230.9$ (min 237 - maks 857)
2. Trimesterde: $406.69 \mu\text{U/ml} \pm 210.63$ (min 100- maks 807)
3. Trimesterde: $392.67 \mu\text{U/ml} \pm 105.94$ (min 196 - maks 514)

(normal değer: $0-10 \mu\text{U/ml}$)

TABLO 6 GEBE KADINLARDA TRH TESTİNE TSH CEVABI

	1.TRİMESTER	2.TRİMESTER	3.TRİMESTER	KONTROL
	ORT±SD			
20.'	11.74±8.5	12.6±5.26	13.72±6.55	11.04±4.61
	p>.05			
	p>.05			
	p>.05		p>.05	
min.	0.14	7.5	4.9	6.3
maks.	30.1	24.1	34.6	18.0
60.'	9.97±7.7	11.97±5.8	12.89±5.19	8.29±3.94
	p>.05			
	p>.05			
	p>.05		p>.05	
min.	0.1	5.6	4.8	5.4
maks.	23.9	31.5	25.9	15.3

TABLO 7

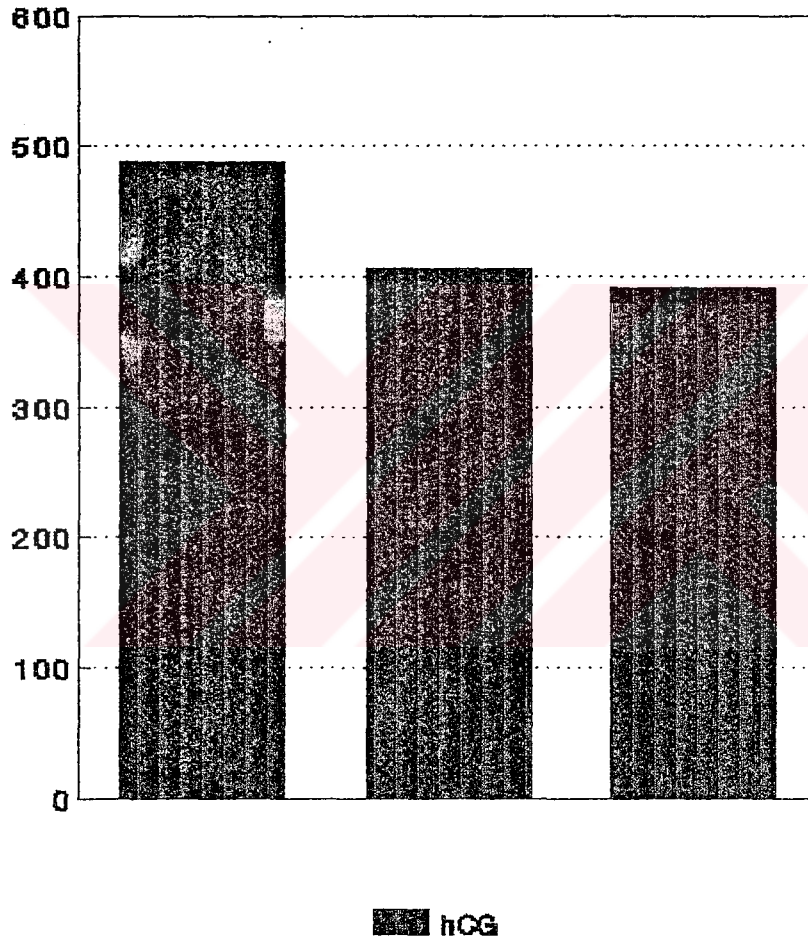
GEBE KADINLARDA TRH TESTİNDE TSH ARTIŞI MİKTARI

	1. TRİMESTER	2. TRİMESTER	3. TRİMESTER	KONTROL
20. ' ARTIŞ (μ U/ml)	11.3	11.2	11.8	10.8
60. ' ARTIŞ (μ U/ml)	8.1	10.5	11.2	7.9

TABLO 8
GEBE KADINLARDA TT3/TT4 VE sT3/sT4 ORANLARI

	TT3/TT4	sT3/sT4
1.Trimester	0.016	0.35
2.Trimester	0.016	0.39
3.Trimester	0.017	0.36
Total gebelik süresi	0.016	0.36
kontrol	0.019	0.38

**Grafik 9 Gebe Kadınlarda
Human Koryonik Gonadotropin Seviyeleri**



Serum hCG düzeyleri arasında trimesterler arası istatistiki fark bulunmamıştır ($p > .05$). Bununla beraber, hCG düzeylerinin 1. trimesterde, diğer 2 trimestere göre istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek olduğu görülmektedir (Grafik 9).

TİROİD VOLÜMÜ

Gebe kadınlara ve kontrol gurubuna ait tiroid volümleri tablo 9'da verilmiştir. Tablodan görüldüğü gibi, her 3 trimesterde ölçülen tiroid volümleri, normal kontrol gurubuna göre elde edilen ölçülerden büyüktür ($p < .001$). İkinci ve üçüncü trimesterde tiroid volümleri ortalaması, birinci trimestere göre yüksek bulunmuştur ($p < .01$). Grafik 10'da gebelik süresinde tiroid volümleri gösterilmiştir.

İDRARLA ATILAN İYOD KONSANTRASYONLARI

Tablo 10'da görüldüğü gibi, 3. trimesterde idrarla atılan iyod miktarlarında, kontrol gurubu ile 1. ve 2. trimesterlere göre belirgin artış vardır ($p < .01$). Birinci ve 2. trimesterle , kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > .05$). Grafik 11 ve 12'de trimesterlere göre idrar iyod konsantrasyonları görülmektedir.

TABLO 9

GEBE KADINLARDA TIROID VOLUMÜ (ml)

	ort	min.	maks.
1. TRİMESTER	13.25±5.99	6.9	31.0
2. TRİMESTER	17.94±8.48	4.7	34.0
3. TRİMESTER	18.72±7.66	7.7	35.0
kontrol	8.61±3.46	2.1	14.1

**

*

**p<.001

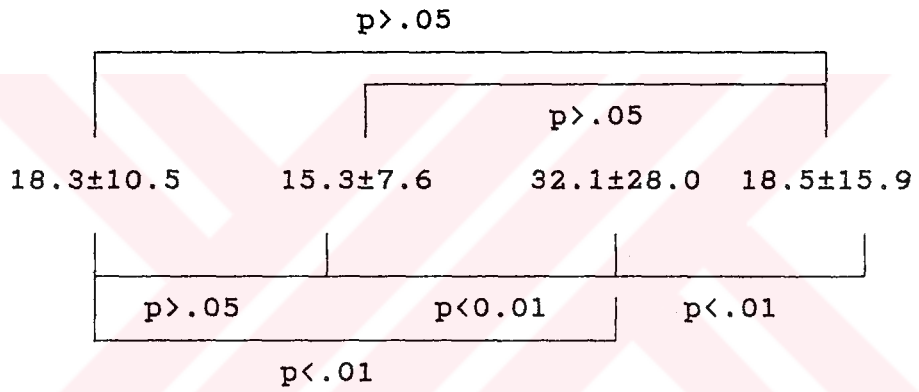
* p<.01

TABLO 10

GEBE KADINLARDA İDRARLA ATILAN İYOD MİKTARLARI

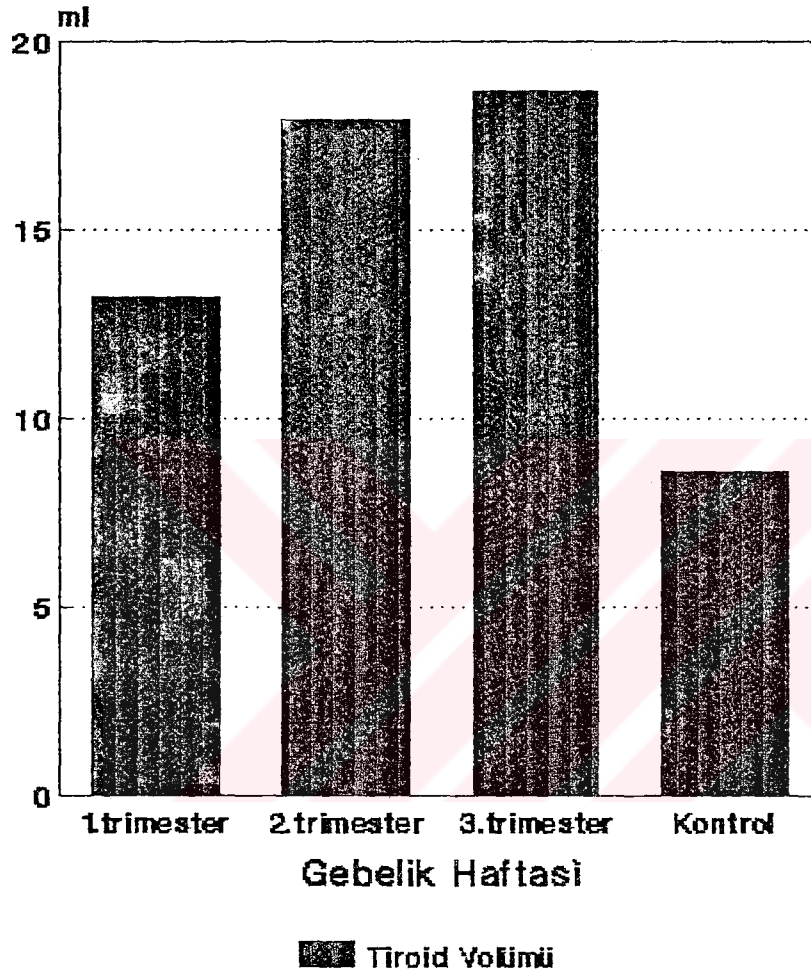
	1. TRİMESTER	2. TRİMESTER	3. TRİMESTER	KONTROL
--	--------------	--------------	--------------	---------

µmol/g kre.

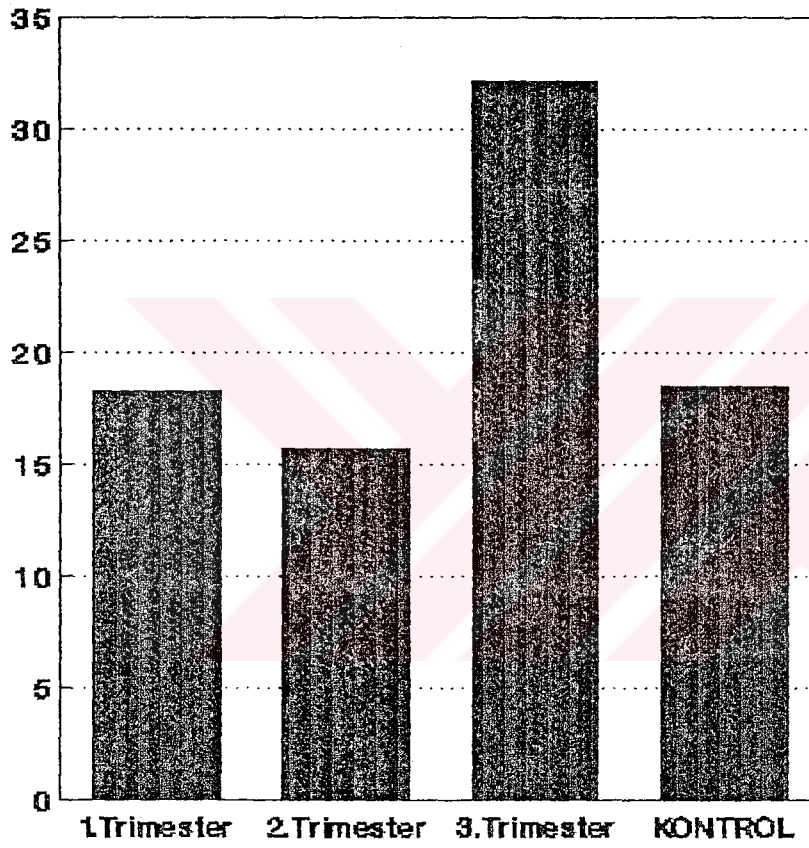


min.	5.9	7.5	6.9	5.4
maks.	72.9	45.2	97.4	58.7

GRAFİK 10 GEBE KADINLARDA TIROID VOLUMÜ



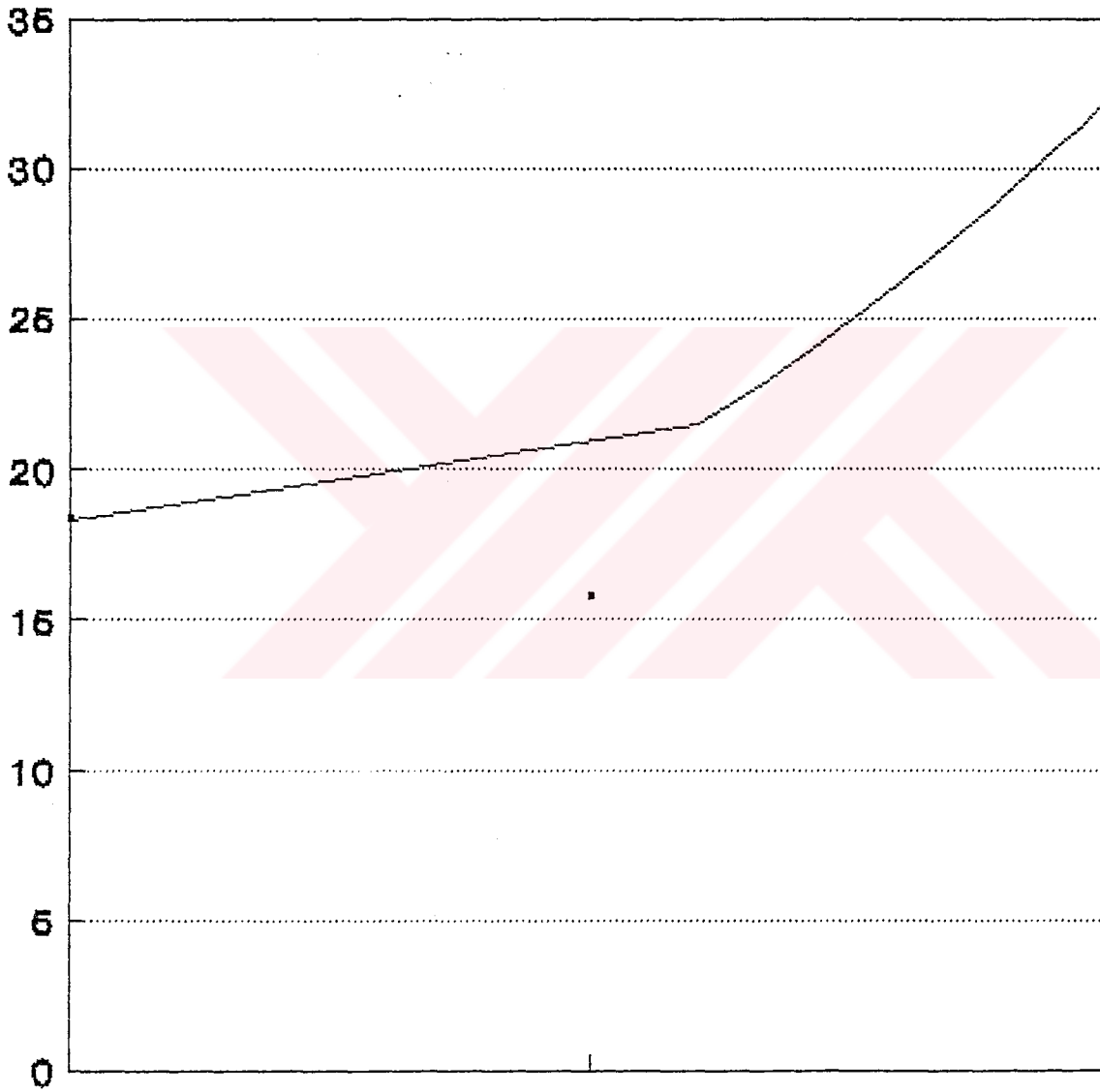
GRAFİK 11 GEBE KADINLARDA IDRARLA ATILAN İYOD MİKTARLARI



■ idrarla iyod miktarı

$\mu\text{MOL/G KRE.}$

GRAFİK 12 GEBE KADINLARDA IDRARLA ATILAN İYOD MİKTARLARI



GEBELİK HAFTASI

— İdrarda İyod

µMOL/G KRE.

**TİROİD PARAMETRELERİNİN GEBELİK HAFTASINA GÖRE KORELASYON
KATSAYILARI**

Tablo 11'de görüldüğü gibi, sT4 ve sT3 ile gebelik haftaları arasında kuvvetli negatif korelasyon tesbit edilmiştir ($p < .001$). Ancak, sT3 korelasyon katsayısı, sT4'den daha büyüktür. Grafik 6'da, sT3 ile sT4 ve gebelik haftası arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Gebelik haftası ilerledikçe serbest tiroid hormon değerleri azalmaktadır. Ayrıca, tiroid volümü ile gebelik haftası arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($p < .05$). Bu ilişki grafik 13'de gösterilmiştir. Diğer parametrelerle gebelik haftası arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (tablo 11).

**GEBE KADINLARDA DEĞİŞİK TİROİD PARAMETRELERİ ARASINDA KORELASYON
KATSAYILARI**

Tablo 12, 13 ve 14'de korelasyon katsayıları verilmiştir. Serum sT4 ve hCG arasında belirgin bir pozitif korelasyon tesbit edilmiştir ($p < .05$). Diğer tiroid parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Human koryonik gonadotropin ile sT4 arasındaki korelasyon grafik 14'de sunulmuştur. Human koryonik gonadotropin seviyeleri azaldıkça, sT4 seviyeleri de azalmaktadır. Korelasyon katsayılarında dikkati çeken önemli bir nokta TSH ile sT3 ve sT4 arasında korelasyon olmamasıdır (Tablo 13).

TABLO II

GEBELİK HAFTASI İLE TİROİD PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ KORELASYON KATSAYILARI

<u>Parametre</u>	<u>r</u>	<u>p</u>
Tiroksin (TT4)	0.001	>.05
Trilodotironin(TT3)	0.084	>.05
Serbest T4	-0.43	<.001
Serbest T3	-0.58	<.001
TBG	-0.105	>.05
TSH	-0.104	>.05
TRH	0.06	>.05
hTG	0.101	>.05
İdrarda İyod	0.204	>.05
Tiroid Volümü	0.25	<.05

TABLO I2

GEBELİK SÜRESİNDE
PARAMETRELER ARASINDA KORELASYON KATSAYILARI

	<u>r</u>	<u>p</u>
TBG/T4	-0.086	>.05
TBG/T3	0.190	>.05
TBG/sT4	-0.031	>.05
TBG/sT3	0.063	>.05
hCG/sT4	0.316	<.05
hCG/sT3	0.157	>.05
hCG/TSH	0.276	>.05
hCG/TRH 20	-0.016	>.05
hCG/TRH 60	-0.028	>.05

**GEBELİK SÜRESİNCE
PARAMETRELER ARASINDA KORELASYON**

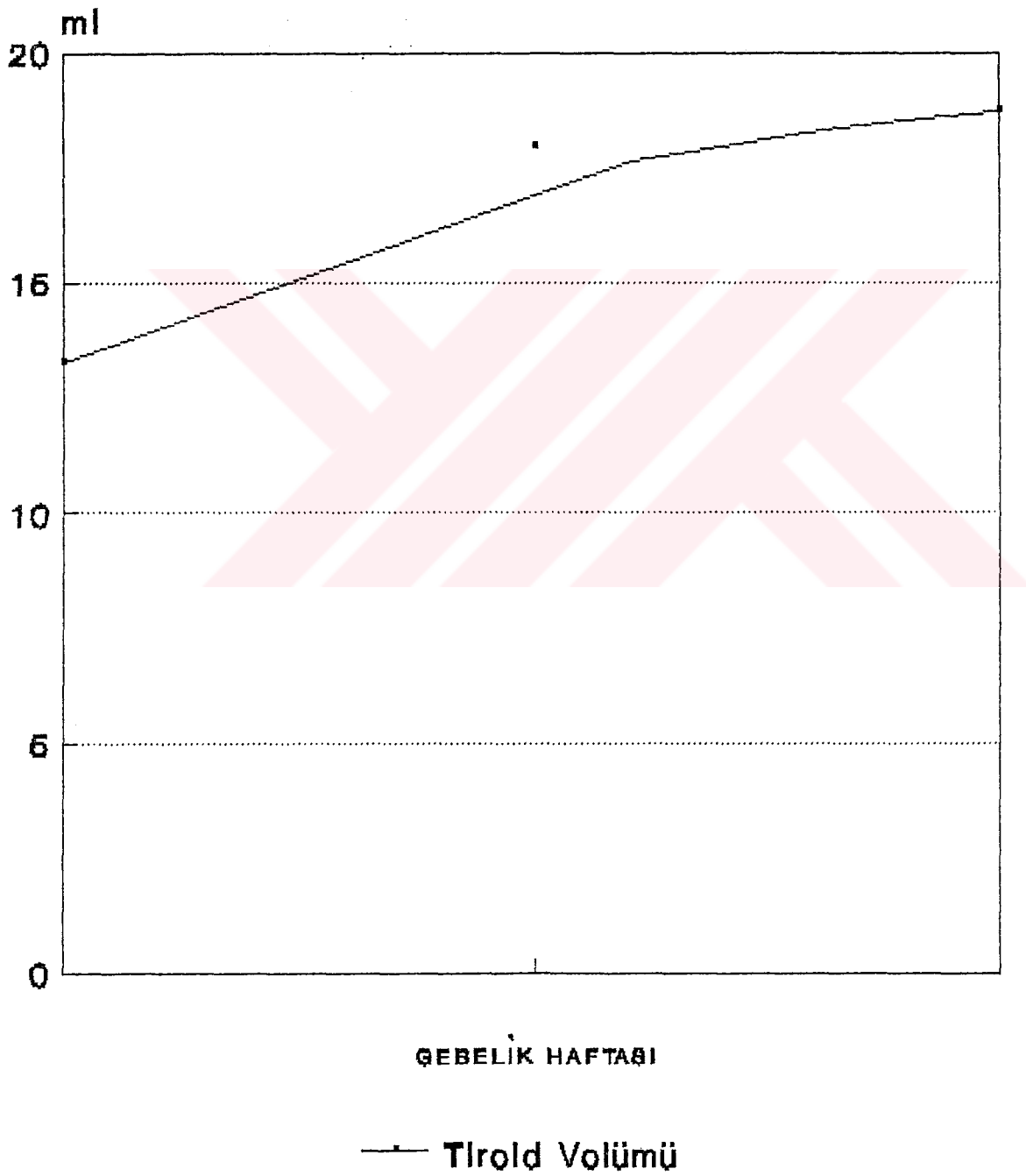
	r	p
sT4/iyod	-0.179	>.05
sT3/iyod	-0.058	>.05
Tiroid volümü/TSH	-0.025	>.05
Tiroid volümü/iyod	-0.065	>.05
sT3/TSH	0.129	>.05
sT4/TSH	0.213	>.05

HUMAN TIROGLOBULİN KORELASYON KATSAYILARI

	<u>r</u>	<u>p</u>
hTG/sT4	0.004	>.05
hTG/sT3	-0.167	>.05
hTG/TSH	-0.136	>.05
hTG/TV	0.209	>.05
hTG/Iyod	-0.153	>.05

TABLO 14

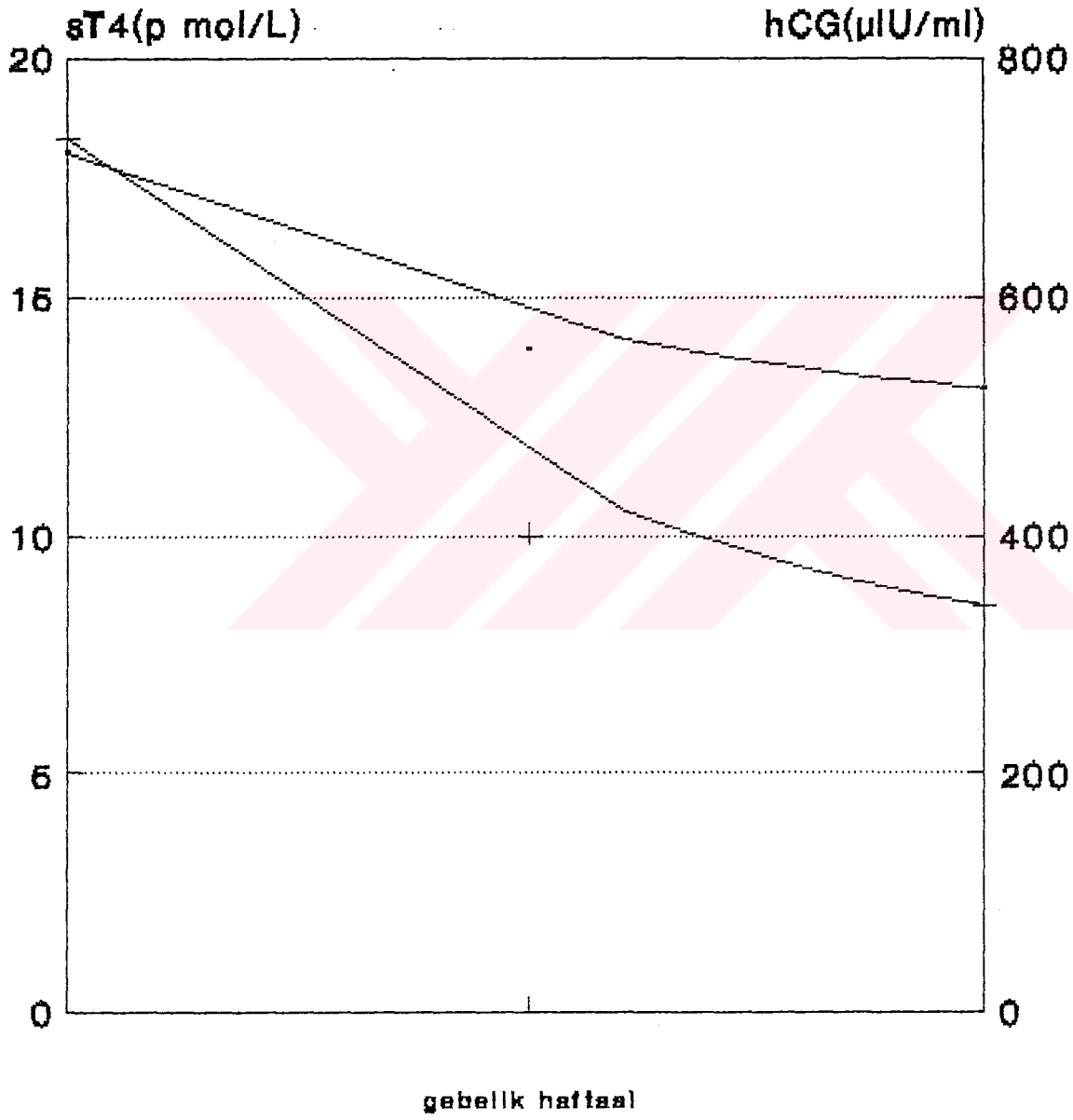
**GRAFİK 13 GEBE KADINLARDA TİROİD VOLUMÜ
VE GEBELİK HAFTASI ARASINDA KORELASYON**



GEBELİK HAFTASI

— Tiroid Volümü

Grafik 14 Human Koryonik Gonadotropin ile Serbest T4 Korelasyonu



— sT4 + hCG

5- TARTIŞMA

Gebelik boyunca, tiroid glandı başlıca 3 faktörün etkisi altında kalmaktadır (3, 9, 15, 19, 20, 35, 38, 40, 42, 47, 49). Bunlardan birincisi, yüksek östrojen seviyeleri sonucu TBG'de görülen artış ve bu artış sonucu tiroid fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerdir (15, 19, 20, 34, 35, 38, 40, 42, 47, 49). İkinci faktör, başta hCG olmak üzere, plasenta orijinli tiroid stimulatörlerinin tiroid statusu üzerine olan etkileridir (3, 9, 15, 33, 35, 42, 47, 53). Üçüncü faktör ise , gebelikte renal iyod klirensinin artması ve ileri gebelikte fetoplazental iyod kayıpları sonucu, maternal tiroid dokusunda gelişen relatif iyod yetersizliğidir (3, 9, 15, 18, 35, 39). Türkiye'de daha önceki çalışmalarda belirtilen iyod alımındaki yetersizlik (26), bu çalışmada elde edilecek sonuçları daha da önemli hale getirmektedir.

Gebelikte TBG artışı , 1. aydan itibaren başlamakta ve gebelik ilerledikçe yükselmeye devam etmektedir (15, 37, 40, 49). TBG artışı ile birlikte serum TT3 ve TT4 düzeyleri de artmaktadır (9, 15, 19, 20, 34, 35, 36, 38, 42). Çalışmamızda TBG değerleri, kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ($p < .01$); her 3

trimesterde elde edilen seviyeler arasında fark tesbit edilmemiştir ($p > .05$). Bütün trimesterlerde, serum TT4 değerleri, kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek seyretmiş ($p < .05$); trimesterler arası farklılık göstermemekle beraber ($p > .05$), bütün dönemlerde normal TT4 değerlerinin üst sınırına çok yakın bulunmuştur. Serum TT3 konsantrasyonları ise, her 3 trimesterde de kontrol gurubundan farklı bulunmamıştır ($p > .05$). Bunun muhtemel sebebi T3'in, T4'e nazaran TBG'e bağlanma affinitesinin daha düşük olmasıdır (3,9,15). Bununla beraber, TT3/TT4 oranının gebelik süresince hafif bir azalma olmasına rağmen, gebeliğin farklı dönemlerinde istatistiki farklılık saptanmamıştır ($p > .05$). Diğer çalışmalarda da TT3/TT4 oranının gebelik boyunca değişmediği veya hafifçe azaldığı saptanmıştır (11,15,18,49). Dikkati çeken bir nokta da, TT3 hatta TT4 ile TBG arasında korelasyon bulamamış olmamızdır ($p > .05$). Bu durum, TT4 düzeylerinde bile TBG'in tek başına tayin edici olmadığını göstermektedir. Diğer yazarların çalışmalarında da, aynı durum tesbit edilmiştir (10,37,40).

Gebelik sırasında serbest hormon düzeylerinin, normal kadınlara göre değişmediği (15,17,32,43), azaldığı (40,44,47) ve hatta yükseldiği (20,35) tesbit edilmiştir. Yine, pek çok araştırmada olduğu gibi, serum ST3 ve ST4 değerleri gebe-

liğin erken dönemlerinde, normal sınırlar içinde olmakla beraber ileri dönemlerine göre daha yüksek bulunmuştur (15,19,30,32,40,49,53). Bizim çalışmamızda ise , serum sT3 düzeyleri, gebeliğin ilk 2 trimesterinde , kontrol sT3 düzeylerinden anlamlı farklılık göstermezken ($p>.05$), sadece serum sT4 düzeyleri , ilk 3 aylık dönemde kontrol sT4 düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<.01$). Yine, trimesterler arası kıyaslama dikkate alındığında , sT4 ve sT3 seviyelerinin 3. trimestere doğru benzer şekilde anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Buna karşın , 3.trimesterde 1.trimestere göre anlamlı azalmış olan sT4 düzeyleri ($p<.01$),kontrol sT4 düzeylerinden istatistiki olarak önemli fark göstermezken ($p>.05$), 3.trimesterdeki sT3 düzeylerinin kontrol sT3 düzeylerine göre farkı , anlamlı olarak saptanmıştır ($p<.01$).

Bu bulgular birlikte yorumlandığında şu sonuçlara varılabilir:

1.Gebeliğin erken dönemlerinde daha yüksek olan hCG düzeyleri, serbest tiroid hormonlarının bu dönemde daha yüksek düzeyde olmasına sebebiyet verebilir (3,9,15,19,31,335,47,53). Ancak, bizim vakalarımızda hCG 1. trimesterde , diğer trimesterlere nazaran , 2. trimesterde de , 3. trimestere göre anlamlı olmayan yükselmeler göstermiştir. Fakat ,bu sonuç bile , hCG'in tiroid hormon düzeylerine olan etkisini

gösterebilir. Vakalarımızda sT4 ve hCG arasındaki korelasyon da, bunu desteklemektedir ($p < .05$).

2. Gebelik boyunca, TBG düzeylerinin anlamlı olarak giderek arttığı, bazı yazarlar tarafından gözlenmiştir (15, 37, 40, 49). Bu sebepten gebelik boyunca serbest tiroid hormon fraksiyonlarındaki tedrici olarak azalmada, TBG' in rolü olabileceği ileri sürülmüştür (15, 16, 49). Buna karşın, bizim çalışmamızda TBG düzeyleri gebelik ilerledikçe artma yerine anlamlı olmayan azalmalar göstermiştir.

3. İdrarla kaybedilen iyod miktarının, 11. haftaya kadar gittikçe arttığı ve bu dönemden sonra idrarla kaybedilen iyod miktarının değişmediği gözlenmiştir (3, 12, 15). Bizim çalışmamızda ise, idrarla kaybedilen iyod miktarları ile ilgili şu hususları vurgulamak gereği vardır:

(a) Kontrol bireylerde, idrarla atılan iyod miktarı 18.5 ± 15.9 $\mu\text{mol/g}$ kre. ($234.8 \mu\text{g/gün'e}$ uymaktadır) olup, bu rakam daha önceki yıllarda yapılan çalışmaların aksine (26), en azından incelediğimiz kontrol bireylerde, iyod yetersizliği olmadığını göstermektedir. Bunda, kontrol vakaları sırf Ankara bölgesinden seçmemiz ve bu bireylerin iyodlu tuz kullanmasının rolü olabilir. Gerçekten yapılan sorgulamada, kontrol vakalarımızın ekserisinin iyodlu tuz kullandığını saptadık.

(b) Gebe olan vakalarımızda idrarla atılan iyod miktarının 3. trimesterde, ilk 2 döneme ve kontrol vakalarına göre anlamlı

miktarda arttığını tesbit ettik ($p < .01$). Yani, 3. trimesterde idrarla atılan iyod miktarının artması, nisbi bir iyod yetersizliği yaratabilir. Diğer yazarların bulgularına benzemeyen bu gözlemimiz, serbest hormon fraksiyonlarında son trimestere doğru olan azalmayı açıklayabilir.

4. Gebelikte azalan albümin ve artan esterifiye olmayan yağ asidi düzeylerinin, tek kademeli analog yöntemler ve sT4 indeksi metodları ile ölçülen serbest tiroid hormonu fraksiyonlarının düşük çıkmasına sebebiyet verdiği gözlenmiştir (2, 3, 9, 15, 17, 21, 35, 47). Bizim çalışmamızda sT4 , 2 kademeli yöntemle ölçüldüğünden , böyle bir ihtimal daha zayıftır (2). sT3 düzeylerindeki azalma ise , metodolojik bir faktöre bağlanabilir (15, 17, 49). Bununla birlikte , sT4 düzeylerinin de gebelik boyunca azalma göstermesi, metodolojik faktörlerin dışında nedenlerle hormon düzeylerinde azalma meydana geldiğine işaret etmektedir. Yalnız, çalışmamızda bir vakamızda düşük TSH değeri ile birlikte serbest tiroid hormonlarında normale göre artış tesbit edilmiş; TRH testine normal cevap alınmıştır. Bu gebe kadında elde ettiğimiz sonuçların metodolojik faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bizim incelememizin sonuçlarına göre , serbest hormon fraksiyonlarındaki değişiklikleri açıklamak için ileri sürdüğümüz

faktörlerden , hCG düzeyleri azalması ile idrarla atılan iyod miktarının gebeliğin ilerlemesi ile artış göstermesi , daha önemli gibi gözükmektedir.

Enteresan olan bir nokta, serbest hormon fraksiyonlarında tedrici olarak meydana gelen anlamlı azalmaya rağmen, bazal TSH düzeylerinin , gebeliğin ilerleyen dönemlerinde niçin anlamlı bir artış göstermediğidir. Gerçekten bu vakalarda , uyguladığımız TRH testi ile gebeliğin değişik dönemlerindeki , TRH'a TSH cevabında anlamlı farklılık olmadığını gözledik ($p > .05$). Serbest tiroid hormon düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında korelasyon bulunmaması bu bulguyu doğrular niteliktedir ($p > .05$). Gebelikte serumdaki proteine bağlı ve daha önemli olarak serbest kortizol seviyelerinde , özellikle ileri dönemlerde artış olduğu iyi bilinen bir husustur (13,18,48). Dolayısı ile , vakalarımızda gebeliğin son dönemlerinde $sT4$ ve $sT3$ düzeylerindeki azalmaya rağmen TSH seviyelerindeki beklenen artışı, artan serbest kortizol düzeylerinin engellemiş olması akla gelebilir.

Ultrasonografi ile tiroid volümü ölçülen gebe kadınlarda , her 3 trimesterde gebe olmayan kadınlara göre tiroid volümünde artış tesbit edilmiştir ($p < .001$). 3. trimesterdeki vakalarda ölçülen değerler 2., 2. trimesterde ölçülen değerler ise 1. trimesterdeki vakaların ölçüm değerlerine göre daha yüksektir ($p < .01$). Diğer birçok yayında da, gebe kadınlarda ultrasonografi

ile tiroid volümünde artış tesbit edilmiştir (10,15,35).Gebelikte tiroid volümündeki artıştan , hCG düzeylerindeki yükseklik ve iyod eksikliği sorumlu tutulabilir(10,15,21,35).Gerçekten tiroid volümünün en fazla olduğu 3. trimesterde , idrarla atılan iyod miktarı önceden belirttiğimiz gibi, ilk 2 dönemden anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. iyod eksikliğinin olduğu bir koşulda , normal TSH düzeylerine , tiroid bezinin cevap verme yeteneğinin artması veya böyle bir koşulda intrinsik otoregülasyon nedeniyle tiroid volümünün arttığı düşünülebilir (47).Ancak,tiroid volümü ile TSH değerleri ve iyod atılımı arasında korelasyon bulunamamıştır($p>.05$).Bazı yazarlar ,gebelik boyunca tiroid volümünde artışın yanı sıra,hTg düzeylerinde de artış olduğu ve bu ikisi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir(15,36). Bizim vakalarımızda hTg seviyelerinde anlamlı bir artış olmadığı gibi, tiroid volümü ile hTg arasında da istatistiki olarak önemli bir korelasyon saptanamamıştır($p<.05$).

Değiniilmesi gereken önemli bir nokta da , vakalarımızda gebeliğin bütün dönemlerinde ,normal kontrollara göre daha fazla olan ve gebeliğin ilerlemesi ile artan tiroid volümü ortalaması, guvatr tanımlaması için sınır kabul edilen 23 ml'yi aşmamıştır (15). Bununla birlikte , vakalarımızın 5'in de tiroid volümü 23 ml' den fazla bulunmuştur. Bu 5 vakada tiroid bezi fizik muayene de minimal palpe edilmiştir.Bu durum özellikle gebelikten önce guvatrı

olan vakalarda ,gebelik sırasında guvatrın büyüme olasılığının bulunduğuna işaret etmekte olup, gebe kadınların dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak , bu çalışmadan ve bugüne kadar yapılan diğer çalışmalardan elde ettiğimiz bilgiler bizi şu neticelere ulaştırmaktadır:

Gebelikte yüksek östrojen seviyeleri sonucu TBG seviyeleri artmakta ve bu artış sonucu TT4 daha fazla olmak üzere,serum total tiroid hormon düzeyleri ,normal sınırlar içinde olmakla beraber,kontrol gurubuna göre yükselmektedir. Ancak, bu yükseklikten TBG'in tek başına sorumlu olmadığı düşünülebilir.Çünkü, serum TBG ile serum total tiroid hormonları seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Gebelikte, serum serbest tiroid hormonu fraksiyonları, gebeliğin erken dönemlerinde,normal sınırlar içinde olmakla beraber,ileri dönemlerine göre daha yüksek bulunmaktadır.Bu yükseklik , aynı zamanda artış gösteren serum hCG seviyelerinin tirootropik etkisine bağlanabilir.Gebeliğin ileri döneminde serum total tiroid hormonlarında görülen azalmada ise, hCG düzeylerindeki azalmanın yanı sıra idrarla iyod kaybı artışının rolü olduğu düşünülebilir.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, serbest tiroid hormon konsantrasyonlarında meydana gelen azalmaya rağmen, serum TSH ve

TRH'ya TSH cevabında değişiklik olmamaktadır.Buna, aynı dönemde serum serbest kortizol düzeylerinde görülen artışın yol açtığı akla gelebilir.

Gebe kadınlarda ultrasonografi ile ölçülen tiroid volümlerinde, 3.trimesterde en fazla olmak üzere,tüm gebelik süresince gittikçe artan büyüme olduğu görülmüştür. Bu büyüme, idrarla atılan iyod miktarının artması sonucu gelişen iyod eksikliğinin neden olabileceği düşünülebilir.



6- ÖZET

Normal sağlıklı gebelerde , tiroid statusunda normal bireylere göre olan farklılıkları ve gebeliğin değişik dönemlerinde gelişebilecek farklı özellikleri araştırmayı amaçlayan bu çalışmada; tiroid otoantikorları negatif yaşları, 17-45 arasında değişen 75 gebe kadınla , yaşları 18-38 arasında değişen 20 sağlıklı kadından alınan kan örneklerinde serum tiroksin (TT4), triiodotironin(TT3), serbest tiroksin(ST4), serbest triiodotironin(ST3), tirotropin(TSH), tiroksin bağlayan globulin (TBG), human tiroglobulin (hTg) , human koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri , TRH testine TSH cevabı ve idrarla atılan iyod miktarları incelenmiştir. Gebelik haftalarına göre 3 trimestere ayrılan bu kadınların ultrasonografi yardımıyla tiroid volümleri ölçülmüştür. Elde edilen bulguların değerlendirilmesiyle şu sonuçlara varılmıştır:

1. Gebelikte artan östrojen seviyeleri sonucu TBG seviyeleri yükselmektedir. TGB artışı ise, TT4 'de daha fazla olmak üzere serum total tiroid hormonları konsantrasyonlarında, normal sınırlar içinde olmakla beraber, normal kadınlara göre artışa yol açmaktadır. Ancak, bu artıştan TBG'in tek başına sorumlu olmadığı düşünülebilir. Zira, serum total tiroid hormon seviyeleri ile TBG

arasında korelasyon bulunamamıştır.

2. Gebeliğin erken dönemlerinde, serbest tiroid hormon fraksiyonlarında, normal sınırlar içinde olmakla beraber ileri dönemlerine göre yükselme tesbit edilmiştir. Bu yükseklikten, aynı zamanlarda artış gösteren hCG'in sorumlu olabileceği düşünülebilir. Gebeliğin ilerlemesiyle beraber, serum sT3 ve sT4 değerleri azalmaya başlamaktadır. Bu azalmada, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde serum hCG düzeylerindeki düşüklüğün yanı sıra, aynı dönemlerde idrarla iyod kaybının artmasının da rolü olabileceği akla gelebilir. Bu devrelerde serbest tiroid hormon düzeylerindeki azalmaya rağmen, serum bazal TSH veya TRH'a TSH cevabında değişiklik olmadığı saptanmıştır. TSH seviyelerinde beklenen artışı, gebeliğin ilerleyen evrelerinde yükselen serum serbest kortizol konsantrasyonlarının engellemiş olabileceği düşünülebilir.

3. Ultrasonografi ile tiroid volümü ölçülen gebe kadınlarda, normal kadınlara oranla büyük ve gebeliğin ilerlemesiyle beraber artış gösteren tiroid volümü değerleri tesbit edilmiştir. Gebelikte tiroid volümü artışına, gebelikle beraber idrarla iyod kaybı artışının yol açabileceği düşünülmüştür. olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Amir S.M., Sullivan R.C., Ingbar S.H.: In vitro responses to crude and purified hCG in human thyroid membranes. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 1980;51:51.
- 2- Bayer F.B.: Effective laboratory evaluation of thyroid status. *The Medical Clin. of North America.* Jan.1991: 1-26.
- 3- Becks G.P.,Burrow G.N.: Thyroid disease and pregnancy. *The Med.Clin. of North America.* Jan.1991: 121-149.
- 4- Belchetz P.E.: Thyroid disease in pregnancy. *British Medical Journal.* Jan.1987: 264-265
- 5- Berghout A.,Wiersinga W.M.,Smits N.J.,et.al.: Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clinical Endocrinology.* 1987;26: 273-280.
- 6- Brander A.,Kivisaari L.: Ultrasonography of the thyroid during pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.*1989;17: 403-406.
- 7- Braunstein G.D.,Mills J.L.,Reed G.F., et.al.:Comparison of serum placental protein hormone levels in diabetic and normal pregnancy. *J.of Clin. Endocrinology and Metabolism.* 1989;68: 3-7.
- 8- Braunstein G.D.,Hershman J.M.: Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.*1976;42: 1123-1126.
- 9- Burrow G.N.: Thyroid disease in pregnancy. *Thyroid Function and Disease.* W.B. Saunders Company.1989: 292-323.
- 10- Burrow G.N.: Thyroid status in normal pregnancy. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* 1990;71: 274-275.
- 11- Crooks J.,Tulloch M.I.,Turnbull A.C., et.al.: Comparative incidence of goitre in pregnancy in Iceland and Scotland. *The Lancet.*1967;23: 625-627.

- 12- Çağlar Ş.: Klinik Nefroloji. Medial Yayınları.1985: 201-207.
- 13- DeGroot L.J.: Endocrinology. W.B. Saunders Company.1989: p.582,1616,2121
- 14- Fresco G.,Curti G.,Biggi A.,et.al.: Comparison of calculated and measured free thyroide hormones in serum in health and in abnormal states. Clin. Chemistry. 1982;28: 1325-1329.
- 15- Glincoer D.,Nayer P.D.,Bourdoux P., et.al.: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J. of Clin. Endocrin. and Metab. 1990;71: 276-282.
- 16- Glincoer D.,Soto M.F.,Bourdoux P., et. al.: Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalites:Maternal and neonatal repercussions. J. of Clin.Endocrin. and Metab. 1991;73: 421-427.
- 17- Gow S.M.,Kellett H.A.,Seth J.,et.al.: Limitations of new thyroid function tests in pregnancy. Clin. Chemica Acta. 1985;152: 325-333.
- 18- Greenspan F.S.: Basic and Clinical Endocrinology. A Lange Medical Book.1991.188-213,543-569
- 19- Guillaume J.,Schussler G.C.,Goldman J.:Companents of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy:high free thyroxine and blunted thyrotrophin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. J. of Clin. Endocrin. and Metab. 1985;60: 678-684.
- 20- Harada A.,Hershman J.M.,Reed A.W.,et.al.:Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. J. of Clin. Endocrin.and Metab. 1979;48: 793-797.
- 21- Harrison's Principles of Internal Medicine.McGraw-Hill,Inc. 1991. 1692-1713
- 22-Hay ID.,Klel GG.Throid dysfunction.Endoc Metab Clin of NA 1988-3 p495
- 23- Hegedüs L.,Perrild H.,Poulsen L.R.,et.al.: The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight,age and sex in normal subjects. J. of Clin. Endocrin. and

Metab. 1983;56: 260-263.

24- Innerfield R., Hollander C.S.; Thyroidal complications of pregnancy. Med.Clin. of North America. 1977;61: 67-87.

25- Kenimer J.G., Hershman J.M., Higgins H.P.: The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. J. of Clin. endocrin. and metab. 1975;40: 482-491.

26- Koloğlu S.: Türkiye'de endemik Guvatr. Elif matbaacılık. 1984: 8-16.

27- Koloğlu S., Koloğlu B., Başkal N., et.al.: The norms concerning thyroid hormones and compounds related to thyroid gland in pregnancy and in pregnant woman with endemic goiter in Turkey. Türkiye Klinikleri Tıp.Bil. Araş. dergisi. C.2.S.1. 1984:13-22

28- Koutras D.A., Pharmakoitis A.D., Koliopoulus N., et.al.: The plasma inorganic iodine and the pituitarythyroid axis in pregnancy. J.Endocrin. Invest. 1978;1:227.

29- Levy R.P., Newman D.M., Rejali L.S., et.al.: The myth of goitre in pregnancy. American J. Obstet.Gynecol. 1980;137:701.

30- Long T.J., Felice M.E., Hollingsworth D.R.: Goiter in pregnant teenagers. American J. Obstet.Gynecol. 1985;152:670.

31- Lundberg G.D., Surks M.I., Chopra I.J., et.al.: American thyroid association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA. 1990;263:1529-1532.

32- Osathanondh R., Tulchinsky D., Chopra I.J.: Total and free thyroxine and triiodothyronine normal and complicated pregnancy. J. of Clin. Endocrin. and Metab. 1976;42:98-104.

33- Pekonen F., Alfthan H., Stenman U., et.al.: Human chorionic gonadotropin and thyroid function in early human pregnancy: Circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG. J. of Clin. Endocrin. and Metab. 1988;66: 853-856.

34- Rasmussen N.G., Hornnes P.J., Hoier Madsen M., et.al.: Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. Acta Endocrinologica(Copenh). 1990;123: 395-401.

- 35- Rasmussen N.G., Hornnes P.J., Hegedüs L.: Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: The goitrogenic effect of pregnancy. *American J. Obstet. Gynecol.* May 1989;1216-1220.
- 36- Rasmussen N.G., Hornnes P.J., Hegedüs L., et.al.: Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy, and post partum. *Acta Endocrin. (Copenh).* 1989;121: 168-173.
- 37- Rastogi G.K., FRCP(E), MRCP, et.al.: Serum and urinary levels of thyroid hormones in normal pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1974;44: 176-180.
- 38- Scherbaum W.A.: On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrin. (copenh)*1987;281: 325-329.
- 39- Silva J.E., Silva S.: Interrelationships among serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, and thyroid-stimulating hormone in iodine-deficient pregnant women and their offspring: effects of iodine supplementation. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* 1981;52: 671-677.
- 40- Skjöldebrand L., Brundin J., Carlström A., et.al.: Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrin.*1982;100: 504-511.
- 41- Szpunar W.E., Stoffer S.S., DiGiulio W.: Clinical evaluation of a thyroxine binding globulin assay in calculating a free thyroxine index in normal, thyroid disease, and sick euthyroid patients. *The J. of Nuclear Med.* 1987;28: 1341-1343
- 42- Thomas R., Reid R.L.: thyroid disease and reproductive dysfunction: A review. *Obstet. and Gynecol.* 1987;70: 789-798.
- 43- Vandalem J.L., Pirens G., Hennen G., et.al.: Thyroliberin and gonadoliberin tests during pregnancy and the puerperium. *Acta Endocrin.* 1977;86: 695-703.
- 44- Van Herle A.J., Uller R.P., Matthews N.L., et.al.: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *The J. of Clin. Invest.*1973;52:1320-1327.
- 45- Vaitukaitis J.L., Ebersole E.R.: Evidence for Altered Synthesis of human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic tumors. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.*1976;42:1048-1055.

- 46- Vought R.L., London W.T., Lutwak L., et.al.: Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* 1963;23:1218-1228.
- 47- Weeke J., Dybkjaer L., Granlie K., et.al.: A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrin.* 1982;101:531-537.
- 48- Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders Company. 1985, p. 422-438, 682-735
- 49- Whitworth A.S., Midgley E.M., Wilkins T.A.: A comparison of free T4 and the ratio of total T4 to T4- binding globulin in serum through prfgnancy. *Clin. Endocrin.* 1982;17: 307-313.
- 50- Yabu Y., Miyai K., Hayashizaki S., et.al.: Measurement of iodide in urine using the iodide-selective ion electrode. *Endocrinol. Japon.* 1986;33: 905-911.
- 51- Yabu Y., Miyai K., Endo Y., et.al.: Urinary iodide excretion measured with an iodide-selective ion elektrode: Studies on normal subjects of varying ages and patients with thyroid diseases. *Endocrinol. Japon.* 1988;35:391-398.
- 52- Ylikorkkala O., Kivinen S., Reinila M.: Serial prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone throughout normal human pregnancy. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* 1979;48:288-292.
- 53- Yoshikawa N., Nishikawa M., Horimoto M., et.al.: Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* 1989;69:891-895.