

Spontan Abortus ve Tiroit Fonksiyonları

Melahat Dönmez, Tolga Şişli, Alev Atış, Yavuz Aydın

Şişli Etfal Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum 3. Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Spontan abortus etyolojisinde tiroit fonksiyonlarının yerini araştırmak.

Yöntem: 5-20 gebelik haftalarında spontan abortus yapan ve abortus etyolojisi bilinmeyen 60 hastanın tiroit fonksiyonları, aynı gebelik haftalarında bulunan ve daha sonra miada ulaşarak sağlıklı doğum yapan 40 gebenin tiroit fonksiyonları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Spontan abortus yapan grubun hem total T3,T4 hem de serbest T3 ve serbest T4 seviyeleri miada ulaşan gruptan anlamlı olarak düşük, TSH değeri ise anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Abortus grubunda klinik olmasa bile subklinik hipotiroitizm mevcut olabilir ve bu da spontan abortusların bir bölümünden sorumludur.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, Abortus, Tiroit, T4, TSH

Spontaneous abortion and thyroid functions

Background and Objective: To investigate thyroid functions as an etyologic factor in spontaneous abortions.

Methods: We performed thyroid function tests in 60 patients having spontaneous abortion without any known etiology between 5 to 20 weeks of gestation and compared them with these of 40 pregnant women of same gestational weeks and known to reach term and had a healthy labor.

Conclusions: There may be subclinical hypothyroidism in spontaneous abortion group and this may be responsible from some of the spontaneous abortions.

Keywords: Pregnancy, Abortion, Thyroid, T4, TSH

Giriş

Gebelikte fizyolojik bazı değişiklikler nedeni ile tiroit hastalıklarındaki tanı zorlaşır ve hipertiroitizmi andıran değişiklikler olur. Gebelikte tiroit hormonu ve iyod gereksinimleri artar.^{1,2} Gebelikte östrojen etkisi ile tiroit bağlayıcı globulin (TBG) sentezi artar, yıkımı azalır, buna bağlı olarak total T3 (TT3) ve total T4 (TT4) seviyeleri artar. Gebeliğin

sonlarına doğru total fraksiyonlardaki artış serbest fraksiyonlarda azalmaya neden olur ve bu da TSH uyarımına ve sonuçta tiroit bezinde büyümeye yol açar.^{3,4} Gebelikte glomerül filtrasyonunda artış sonucunda idrarla kaybedilen iyot artar. Fetus tiroit hormon sentezi için anneden sadece iyot alır, gebenin günlük iyot gereksinimi 200 mg'dır.⁵ Ayrıca, human koryonik gonadotropin (hCG)'nin tiroit stimulan etkisi mevcuttur. Bu nedenle hCG'nin hızlı

arttığı ilk trimesterde TSH azalır, FT3 ve FT4 artar. hCG değerleri 10. haftada en yüksek noktadadır ve bu haftada TSH en düşük düzeydedir. Gebeliğin ilerlemesiyle hCG sabit değerine düşünce, TSH düzeyleri yükselir ve yeni bir denge oluşur. FT4 teki geçici artışta 2. trimesterde kaybolur.^{6,7} TBG gebeliğin 20. haftasına kadar artmaya devam eder, dolayısı ile total tiroit hormonları bu haftaya kadar artar, fakat serbest fraksiyonlar ilk trimester sonrası oluşan yeni denge hallerinde, değişmeden kalır.^{1,3,6} Fetusta hormon sentezi 10. haftada, kendi hipofizinden TSH salgılanması ile başlar, 20. haftaya kadar düşük düzeylerde olup, bu haftadan itibaren sentez hızlanır ve gebelik sonuna kadar artış devam eder.^{5,6,8}

Gebelikte hipertiroitizmin prevalansı %0.05-0.02'dir. Tanıda en değerli testler TSH düşüşü ve FT4 yükselmesinin saptanmasıdır. Ancak daha önce de belirtildiği üzere ilk trimesterde fizyolojik olarak TSH'da %20 oranında düşme görülebilir. Graves hastalığı gebelerde en sık hipertiroiti nedenidir. Ayrıca subakut tiroitit, toksik nodüler guatr ve toksik soliter nodül diğer sebepler olabilir.^{9,10} Hipertiroidide en sık gözlenen maternal komplikasyonlar; abortus, prematür doğum, dekolman placentası, preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği ve hiperemesis gravidarum ve en sık fetal komplikasyonlar olarak; neonatal tirotoksikoz, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, ölü doğum ve konjenital anomaliler olarak bildirilmektedir.^{1,9,11,12}

Gebelerde kalıcı hipotiroidizm prevalansı %0.11, geçici (sub-klinik) prevalans %0.19'dur. Gebelikte görülen hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto tiroiditi veya tirotoksikoz nedeni ile tiroit ablasyonu (tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi) yapılan hastalıklardır.^{3,8,13} Tanıda en değerli testler FT4 ve TSH ölçümüdür. Düşük FT4 ve yüksek TSH ile primer hipotiroidizm tanısı konur. Hipotiroidizmde çalışmalarda bildirilen maternal komplikasyonlar; abortus, prematür doğum, hipertansiyon problemleri ve postpartum kanama en ciddi komplikasyon ise konjestif kalp yetmezliğidir. Bildirilen fetal komplikasyonlar ise; konjenital anomaliler, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, prematürite ve mental geriliktir.^{14,15}

Biz bu çalışmamızda spontan abortusla sonuçlanan gebelerde tiroit fonksiyonlarını normal gebelerle karşılaştırarak, spontan abortus etyolojisinin

de tiroit fonksiyon bozukluğu olup, olmadığını araştırdık.

Yöntem

Kliniğimize vaginal kanama, kasık ağrısı ve parça düşürme şikayetleri ile başvuran ve spontan abortus tanısı konan 5-20 gebelik haftalarında 60 hasta çalışma grubunu, aynı gebelik haftalarında olup terime ulaşan ve doğum yapan 40 gebe kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grupta serum total T3 (TT3), total T4 (TT4), TSH, serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4) çalışıldı. Spontan abortus için; uterin kanama, servikal dilatasyon varlığı, uterin kontraksiyona bağlı pelvik ağrı, parça düşürme (gebelik objesinin tamamı veya bir kısmı), vaginal usg de gebelik kesesinin görülmemesi veya bozulmuş olması (endometriyumun kalın ve düzensiz oluşu), fetal kardiyak aktivitenin olmaması veya plasental ayrılma ve hematoma izlenmesi, tanı kriterleri olarak alındı. Çalışmaya alınan gebelerde yaş, parite, gravida sınırı aranmadı. Anamnezinde metabolik veya endokrinolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, çoğul gebelik, genital organ anomalisi, myoma uteri, ileri derecede beslenme bozukluğu, toksik maddelere maruz kalma, diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalık ve enfeksiyon (TORCH) gibi uteroplazental sirkülasyonu etkileyebilecek olgular çalışmaya alınmadı. Her iki gruptaki hastaların ayrıntılı fiziksel muayene ve tiroit bezi muayeneleri yapıldı. Hastaların anamnezleri alınarak demografik özellikleri belirlendi. Son adet tarihleri ile belirlenen gebelik yaşları gestasyonel kese ölçümleri ve baş popo uzunluğu ölçümleri ile teyit edildi. TT3, TT4, FT3, FT4 ölçümleri kemiluminesan sistemi (ACS: 180+A Chiron Diagnostics, USA) ile yapıldı. TSH ölçümleri ise yine direkt kemiluminesan teknolojisini kullanan iki bölgeli sandwich immunoassay, otomize kemiluminesan sistemi ile yapıldı. İstatistiksel analizler, SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Her iki grubun tiroit fonksiyon testleri student-t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Abortus grubu ile kontrol grubundaki gebelerin yaş, parite, gravida, gebelik yaşı gibi parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Abortus grubunun ortalama yaşı 24.38 ± 3.34 , kontrol grubu-

nun ise 24.14 ± 4.66 idi. TT4 değerleri abortus grubunda 9.93 ± 1.28 $\mu\text{gr/dl}$, kontrol grubunda 11.39 ± 1.41 $\mu\text{gr/dl}$ olup, abortus grubunda TT4 değeri istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 1). FT3 değerleri, abortus grubunda ve kontrol grubunda sırası ile 3.22 ± 0.82 pg/ml ve 4.19 ± 1.14 pg/ml olup, abortus grubunda FT3'ün istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p < 0.001$). Ortalama FT4 değerleri çalışma ve kontrol gruplarında; sırasıyla 1.11 ± 0.31 ng/dl ve 1.45 ± 0.69 ng/dl olarak ölçüldü ve yine abortus grubunda FT4 değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. TSH değerleri karşılaştırıldığında; ortalama değerler abortus ve kontrol gruplarında sırasıyla 1.80 ± 1.18 mIU/dl ve 0.97 ± 1.45 mIU/dl idi ve TSH çalışma grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Abortus ve kontrol gruplarının, TT3 değerleri sırasıyla 2.61 ± 0.51 ng/ml ve 2.88 ± 0.48 ng/ml olup aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

Tablo 1. Spontan abortus ve kontrol gruplarında tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

	TSH (mIU/dl)	TT4 ($\mu\text{g/dl}$)	TT3 (ng/dl)	FT4 (ng/ml)	FT3 (pg/ml)
Abortus Grup	1.80 ± 1.18	9.93 ± 1.28	2.61 ± 0.51	1.11 ± 0.31	3.22 ± 0.82
Kontrol Grup	0.97 ± 1.45	11.39 ± 1.41	2.88 ± 0.48	1.45 ± 0.69	4.19 ± 1.14
P	$P < 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.001$

Tartışma

Gebelikte tiroit fizyolojisinin değiştiğine dair pekçok yayın olmasına rağmen, tiroit fonksiyon bozukluklarının spontan abortus etyolojisinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir.⁶ Maruo ve arkadaşları, çalışmalarında maternal tiroit hormon seviyelerinin abortus tehdidinden sorumlu endokrin faktörlerden biri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada abortus tehdidi tanısı konan 32 hastanın FT3 ve FT4 seviyelerinin aynı gebelik haftalarındaki 21 gebeye oranla yüksek olduğunu ve TSH seviyesinin ise farklı olmadığını bildirmişlerdir.¹⁶ Ross ve arkadaşları ise çalışmalarında tiroit fonksiyon bozukluklarının, gebeliğin düşükle sonuçlanmasında etkili olmadığını bildirmişlerdir.¹⁷

Pratt, Bussen ve Singh tarafından yapılan üç ayrı çalışmada ilk trimesterde tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda tiroit otoantikor düzeylerini, normal kadınlara göre yüksek bulmuşlardır.^{18,19,20} Ötiroit kadınlarda da yüksek olabilen bu otoantikorların bir sonraki gebelikte düşük tehdidi yaratabileceği öne sürülmüştür. Rushworth ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada tiroit otoantikorlarının spontan abortusla ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.²¹ Bu çalışmayı destekleyen yine başka bir çalışma Esplin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²² Bu özetlenen çalışmalardan anlaşıldığı üzere ne tiroit hormon seviyelerinin (total hormon veya serbest fraksiyon), ne de tiroit otoantikor düzeylerinin spontan abortus ve/veya tekrarlayan abortus etyolojisindeki yeri netlik kazanmamıştır. Fakat son yapılan prospektif çalışmalar, spontan abortuslarda tiroit otoantikorlarının sorumlu olmadığı görüşüne ağırlık kazandırmış olduğundan bizim çalışmamızda yalnız tiroit fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda spontan abortus grubunda bulduğumuz düşük TT3, TT4, FT3, FT4 ve yüksek TSH değerleri bu gebelerde hipotiroidik bir durumun mevcut olduğunu göstermektedir. Bu da gebelerde gerekli sentez ve oksidasyon işlemlerinin yavaşlamasına ve gebeliğin sonlanmasına neden olabilir. Nitekim hipotiroidili kadınlarda spontan abortus oranının iki katına çıktığını işaret eden pek çok yayın mevcuttur.^{3,5,6,8} Yine Matsua ve arkadaşları 32 klinik olarak abortus imminens tanısı konduktan sonra yapılan tiroit fonksiyon testlerinde, gebeliği abortus ile sonlananların FT3 ve FT4 değerlerinin gebeliği sağlıklı devam edenlerden anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir ve bu sonuç da çalışmamızla uyumludur.¹⁶ Bütün bu çalışmalar ve bizim çalışmamız gebelikte subklinik hipotiroidizmin sıklığına ve spontan abortuslarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Subklinik hipotiroidizm TSH'nın devamlı 10 mIU/L 'den yüksek olduğu ve 10 mIU/L 'den düşük olduğu iki alt grupta değerlendirilebilir. TSH'nın sürekli yüksek olduğu altgrupta subklinik hipotiroidizmin tiroksin ile tedavi edilmesi gerektiğine dair konsensus vardır.²³ Özellikle gebelik ve/veya tiroid peroksidaz antikor pozitif olgular tedavinin hemen başlamasını gerektirir. TSH'nın 10 mIU/L 'nin altında olduğu alt grupta ise tedavi için konsensus yoktur, bu grup gebelerde tedavi gerek-

liliği randomize çalışmaların artması ile açıklık kazanabilir.^{23,24}

Sonuç

Spontan abortus ve/veya tekrarlayan abortusların en azından bir kısmının etyolojisinde tiroit fonksiyon bozukluklarının yeri vardır ve bizim çalışmamıza göre spontan abortuslar ile daha çok subklinik hipotiroidizm ilişkili olarak görülmektedir. Bu yüzden bütün gebelerde TSH seviyesi, rutin tarama testi olarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Mestman JH. Thyroid Diseases in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 3.
2. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 893-905.
3. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Tiroit Hastalıkları. In: Hatemi H, editor. Endokrinoloji, İstanbul: Yüce, 1997; 72-134.
4. Karakoç A, Çakır N. Gebelikte Tiroit Hastalıkları. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002.
5. Emerson CH. Thyroid Disease During and After Pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD, (eds). The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1021-31.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Reproduction and the Thyroid. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore: Williams&Wilkins Co. 1994; 667-84.
7. Brent GA. Maternal Thyroid Function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 3-15.
8. Inzucchi SE, Burrow GN. Endocrine Disorders in Pregnancy. In: Reece EA, Hobbins JC, (eds). Medicine of the Fetus and Mother, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1093-121.
9. Mc Dougall JR. Hyperthyroidism and Maternal-Fetal Thyroid Hormone Metabolism. In: Brody SA, Ueland K, Kase N (eds). Endocrine Disorders in Pregnancy. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1989; 151-63.
10. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Eng J Med* 114; 331: 1072-78.
11. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GVD et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
12. Susan J, Mandel SC, David SC. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. In: The Journal of Clinical Endocrinol and Metab. 2001; 2354-59.
13. Montoro MN. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
14. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 32-44.
15. Kleine RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-46.
16. Maruo T, Katayama K, Matsuo H, Anwer M, Mochizuki M. Modification of endocrine function of trophoblast by thyroid hormone. *Nippon Santa Fujinica Gakkai Zasshi Akta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* 1991; 43: 1533-38.
17. Ohara N, Tsujinon T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 982-90.
18. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz. The association of antithyroid antibody in euthyroid non pregnant women with recurrent first trimester abortion in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60: 1001-5.
19. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibody and their relation to antithrombin antibody in women with recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1997; 74: 139-43.
20. Wilson R, Ling H, Maclean K, Mooney J. Thyroid antibody titer and avidity in patient with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999; 71: 558-61.
21. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 163-79.
22. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 1583-6.
23. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism. how should it be managed? *Tirot Endocrinol* 2002; 4: 211-4.
24. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 235-6.