

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Justyna Gil

Opracowanie wartości referencyjnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży oraz przygotowanie modelu opieki tyreologicznej nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy.

Praca doktorska

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk
Katedra i Klinika Endokrynologii UJCM
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk**

Kraków, 2012 rok

*Serdeczne podziękowania składam mojemu promotorowi
Pani Prof. dr hab. n. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk za
pomoc, cenne uwagi i wykazaną cierpliwość przy pisaniu
niniejszej pracy.*

*Podziękowania składam również
Pani Dr n. med. Marcie Kosteckiej-Matyji
i zespołowi Pracowni Radioimmunologicznej oraz
Poradni przy Klinice Endokrynologii UJCM w Krakowie
za pomoc w realizacji badań.*

Wykaz skrótów

aTG- przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

aTPO- przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej

BAC- biopsja cienkoigłowa

BMI- wskaźnik masy ciała

FSH-hormon folikulotropowy

fT4-wolna tyroksyna

fT3- wolna trójiodotyronina

HAMA- ludzkie przeciwciała antymysie (human antimouse antibody)

hCG- gonadotropina kosmówkowa

IGF-1- insulino podobny czynnik wzrostu

IQ- iloraz inteligencji

LH -hormon luteinizujący

NIS-symporter sodowo-jodowy

NS- nieistotne statystycznie

PTU-propylotiouracyl

TBG- globulina wiążąca tyroksynę

rT3- odwrotna trójiodotyronina

T2-dwujiodotyronina

T3-całkowita trójiodotyronina

T4-całkowita tyroksyna

TSH- tyreotropina

TRAb- przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH

USG- badanie ultrasonograficzne

Spis treści

1. Wstęp	6
1.1 Rola hCG	6
1.2 Metabolizm jodu w okresie ciąży	7
1.3 Embriogeneza tarczycy	10
1.4 Działanie łożyska a funkcja tarczycy	11
1.5 Trudności w oznaczaniu stężenia hormonów tarczycy w okresie ciąży	11
1.6 Niedoczynność tarczycy u matki a ciąża.....	13
1.7 Nadczynność tarczycy w czasie ciąży	16
1.7.1 Tyreotoksykoza ciężarnych. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych.	16
1.7.2 Choroba Gravesa-Basedowa.....	18
1.7.3 Inne przyczyny nadczynności tarczycy	21
1.8 Wole guzkowe i wole proste w okresie ciąży	22
1.9 Czynniki wpływające na oznaczenie hormonów tarczycy i TSH.....	22
1.10 Zasady opracowania wartości referencyjnych.....	24
2. Założenia i cel badania.....	25
3. Materiał i Metodyka.....	26
3.1 Charakterystyka grupy pacjentek	26
3.1.1 Pacjentki zdrowe	26
3.1.2 Pacjentki ze stwierdzonymi zaburzeniami tyreologicznymi	27
3.2 Metody analityczne stosowane w oznaczeniu testów tarczycowych	27
3.3. Badanie USG tarczycy.....	29
3.4 Metoda opracowania wartości referencyjnych.....	29
3.5 Analiza statystyczna	30
4. Wyniki	31
4.1 Wartości referencyjne dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	31
4.1.1 TSH.....	32
4.1.2 fT4.....	34
4.1.3 fT3.....	35
4.1.4 aTPO	37
4.1.5 Objętość tarczycy u zdrowych ciężarnych w poszczególnych trymestrach ciąży	38

4.1.6 Wiek ciężarnych a wyniki TSH, wolnych hormonów tarczycy oraz objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży	40
4.1.7 Joduria	41
4.2 Pacjentki ze stwierdzonymi zaburzeniami tyreologicznymi.....	41
4.2.1 Niedoczynność tarczycy	43
4.2.2 Nadczynność tarczycy	49
4.2.3 Pacjentki z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy	53
4.2.4 Cienkoigłowa biopsja guzków gruczołu tarczowego	53
4.2.5 Wole guzowate.....	54
4.2.6 Wole proste	56
4.3 Joduria	57
4.4 Powikłania ciąży	58
5. Dyskusja	59
5.1 Wartości referencyjne	59
5.1.2 Zmiany objętości tarczycy u zdrowych ciężarnych w trakcie ciąży	67
5.2 Opieka tyreologiczna nad ciężarną ze schorzeniami gruczołu tarczowego.....	67
5.3 Badanie przesiewowe ciężarnych w kierunku chorób tarczycy	69
5.4 Podsumowanie	72
6. Wnioski.....	73
7. Streszczenie	75
8. Abstract	82
9. Spis tabel	89
10. Spis wykresów.....	93
11. Piśmiennictwo	94
12. Załącznik nr 1 - ankieta.....	106

1. Wstęp

Diagnostyka i leczenie chorób tarczycy kobiet ciężarnych niesie ze sobą wiele trudności i stanowi prawdziwe wyzwanie dla lekarza prowadzącego. Związane jest to z wpływem szeregu czynników specyficznych dla okresu ciąży określanego jako „burza hormonalna”. Dodatkowo schorzenia gruczołu tarczowego mogą być maskowane przez występujące w pierwszym tryestrze objawy ciąży tj.: zaburzenia odczucia temperatury, podenerwowanie, nudności, wymioty, senność, osłabienie. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu gruczołu tarczowego u matki mogą leżeć u podstaw gorszego rozwoju psychomotorycznego i somatycznego u dziecka. Z tego powodu bardzo istotne jest badanie ciężarnych w kierunku dysfunkcji tarczycy, a w przypadku wykrycia nieprawidłowości, właściwe ich leczenie (1,2,3,4,5). Należy przy tym pamiętać, iż leki stosowane przez matkę wywierają również istotny wpływ na płód.

Czynność tarczycy u kobiety ciężarnej modyfikowana jest przez dodatkowe czynniki związane z ciążą: zwiększone stężenie białek wiążących wolne hormony tarczycy w tym globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), gonadotropiny kosmówkowej (β HCG), wzrost stężenia estrogenów oraz zmieniony metabolizm jodu.

1.1 Rola hCG

Gonadotropina kosmówkowa produkowana jest od 8 dnia ciąży początkowo przez zarodek, a następnie przez syncytiotrofoblast łożyska. Wskutek swojego podobieństwa strukturalnego do tyreotropiny (TSH) wykazuje działanie czynnika tyreotropowego dla tarczycy. Składa się ona z dwóch podjednostek: alfa i beta. Podjednostka alfa jest wspólna dla hCG, TSH, hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH); podjednostka beta jest charakterystyczna dla hCG. Podjednostki β TSH i hCG mają częściowo podobną budowę. Znany jest także fakt podobieństwa nie tylko w strukturze samej cząsteczki, ale również receptorów dla tych hormonów glikoproteinowych. Receptory dla TSH (TSHr) jak i dla hCG są związane z białkami G i posiadają 70% homologii w przezłonowych domenach. Receptor dla hCG jest również receptorem dla LH.

Cząsteczki hCG charakteryzują się dużą molekularną heterogenicznością związaną z obecnością i liczbą łańcuchów oligosacharydowych. Procesy chemiczne, którym podlegają

łańcuchy hCG, takie jak deglikozylacja i/lub odłączenie kwasu sialowego powodują powstawanie postaci o zwiększonej aktywności biologicznej w tym tyreotropowej. Usunięcie kwasu sialowego powoduje wzrost siły wiązania z TSHr i skrócenie czasu półtrwania w surowicy (kwas sialowy blokuje wychwyty hCG w hepatocytach) (6).

Działanie gonadotropiny kosmówkowej osiąga szczyt w końcu pierwszego trymestru (max. w 9-11 tygodniu ciąży), a następnie stopniowo maleje.

Szczytowemu wydzielaniu hCG odpowiada spadek wydzielania TSH. hCG wykazuje słabe działanie tyreotropowe (ok. 1/10 siły działania TSH) poprzez aktywację receptora dla TSH. Aktywność hCG blokuje i osłabia prawidłowe sprzężenie zwrotne podwzgórze-przysadka-tarczyca, hamuje również przyłączanie znakowanego TSH do TSHr (wzrost ekspresji transportera Na/I w komórkach tarczycy) oraz powoduje wzrost wychwyty jodu i wzrost cAMP w tyreocycie (2,3,7).

Stężenie TSH w okresie ciąży zazwyczaj mieści się w zakresie wartości referencyjnych przyjętych dla ogólnej populacji, ale w I trymestrze ma tendencję spadkową, a u 9-10% ciężarnych (wg niektórych autorów nawet do 18 %) obniża się poniżej 0,2 μ IU/l. Szczyt spadku wartości TSH przypada na 10-12 tydzień, a następnie zwykle normalizuje się w ok. 18 tygodniu ciąży. Niemniej jednak obniżone stężenie TSH stwierdza się w drugim trymestrze u 4%, a w trzecim u około 1,5% kobiet ciężarnych. Znaczenie kliniczne wzrostu stężenia hCG obserwuje się najczęściej dopiero przy jej wartościach w surowicy powyżej 50000-75000 IU/l (8). Wzrostowi hCG i spadkowi wartości TSH sprzyja ciąża mnoga - pik wydzielania hCG jest większy i dłuższy. Obecność w surowicy krwi dużej ilości alfa podjednostki hCG może, aczkolwiek rzadko, być również przyczyną braku zależności pomiędzy stężeniem fT4 i fT3 (stężenia obu hormonów wysokie) a stężeniem TSH (stężenie około 1,0 μ IU/ml).

1.2 Metabolizm jodu w okresie ciąży

Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na funkcję tarczycy w okresie ciąży jest metabolizm jodu (9,10,11,12).

U kobiety ciężarnej z niedostatecznym dziennym spożyciem jodu dochodzi do:

- a) kompensacyjnego zwiększania tarczycowego klirensu jodu i ograniczenia dobowej utraty jodu z moczem,
- b) zużywania, już uprzednio zubożonych, tarczycowych zapasów jodu,
- c) wystąpienia względnej hipotyroksynemii,

- d) wzrostu TSH (w skutek działania mechanizmów sprzężenia zwrotnego); stężenie TSH zwykle mieści się w górnym przedziale wartości referencyjnych,
- e) powiększania się objętości tarczycy i powstawania wola.

Mały i umiarkowany niedobór jodu wiązany jest z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego oraz z zespołem nadaktywności ruchowej z zaburzeniami uwagi (ADHD – attention deficit and hyperactivity disorders). Ciężki niedobór jodu predysponuje do rozwoju kretynizmu w postaci neurologicznej, z obrzękiem śluzakowatym lub postaci mieszanej (9,10,12,).

Niedobór tego pierwiastka w okresie płodowym życia człowieka może prowadzić do poronienia, wzrostu umieralności okołoporodowej, niedorozwoju umysłowego, spastycznego porażenia kończyn, zęza, niedoczynności tarczycy a w okresie noworodkowym może prowadzić do: wola, niedoczynności tarczycy (10,12).

Całokształt procesów związanych ze wzrostem gruczołu tarczowego, oraz z syntezą i wydzielaniem hormonów tarczycy, odbywa się pod kontrolą hormonu tyreotropowego wydzielanego przez przedni płat przysadki mózgowej. Hormony tarczycy, tyroksyna, a zwłaszcza trójjodotyronina (T₃) mają swoje receptory w komórkach przedniego płata przysadki mózgowej. Trójjodotyronina tu działając na zasadzie efektu sprzężenia zwrotnego ujemnego hamuje syntezę TSH. W obrębie komórek przedniego płata przysadki mózgowej znajduje się enzym 5'-dejodaza (enzym selenozależny), która odpowiada za proces odjodowania T₄ do T₃, który jest właściwym hormonem blokującym powstawanie TSH w przysadce mózgowej.

Symporter sodowo-jodowy, nazywany także białkiem NIS, jest odpowiedzialny za aktywny transport jodu do komórki. Ekspresja białka NIS w tkance tarczycowej podlega złożonej regulacji i zależy od wielu czynników m.in.: czynników transkrypcyjnych (tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1 i 2), sekwencji wzmacniających (enhansery) w genie NIS, onkogenów (RET/PTC), cytokin (interlekina 6), czynników wzrostu (TGF β), hormonów (estradiol), przeciwciał (TRAb) i niektórych leków (propylotiouracyl). Najważniejszym regulatorem aktywności białka NIS w komórkach tarczycy jest hormon tyreotropowy, którego wpływ na symporter sodowo-jodowy odbywa się w mechanizmie cAMP-zależnym. Hormon tyreotropowy nie tylko powoduje wzrost biosyntezy symportera sodowo-jodowego, ale jest również niezbędnym czynnikiem do prawidłowego umiejscowienia białka NIS w błonie komórkowej. Jod i tyreoglobulina, wykazując działanie

autoregulacyjne na wychwyt jodu w tarczycy obniżają poziom ekspresji białka NIS. Efekt działania jodu podawanego z zewnątrz zależy od dawki (13). Niedostateczna podaż jodu wzmacnia wrażliwość tyreocytów na pobudzający wpływ TSH, przez co zwiększa się wychwyt jodu. Natomiast w miarę wzrastającej dawki podawanego jodu hamowany jest proces jego organifikacji, co powoduje wystąpienie efektu Wolffa-Chaikoffa. Efekt ten ma charakter przejściowy i w miarę adaptacji gruczołu tarczowego do przedłużającego się napływu jodu powraca niemal prawidłowa synteza hormonalna tarczycy, co nazywa się ucieczką z efektu Wolffa-Chaikoffa.

W ciąży dochodzi do zmian aktywności dejodaz, głównie typu II i III, które metabolizują hormony tarczycy (14). Nie stwierdzono zmian w aktywności dejodazy I w czasie ciąży. Zwiększona aktywność dejodazy typu II obecnej w łożysku prowadzi do utrzymania lokalnej produkcji T3 w sytuacji gdy matczyna koncentracja T4 obniża się. Łożysko zawiera duże ilości dejodazy typu III. Przekształca ona T4 do odwrotnej trójjodotyroniny (rT3) i T3 do dwujodotyroniny (T2). W konsekwencji u płodu zapewnia ona niskie stężenie T3 i wysokie rT3, co jest charakterystyczne dla stanu metabolicznego płodu. W sytuacji nadczynności tarczycy u matki mechanizm ten częściowo zapobiega przechodzeniu nadmiaru T3 do płodu (15).

Łożysko jest przepuszczalne dla jodków, a ich przechodzenie odbywa się drogą dyfuzji. Tarczyca płodu nabywa zdolność do gromadzenia i przemiany jodu ok. 10 tygodnia ciąży. W związku z tym niedostateczne spożycie jodu przez matkę wywołuje także niedobór tego pierwiastka u dziecka, a w konsekwencji wole i/lub hipotyreozę. Podobne konsekwencje wywołuje również nadmiar tego pierwiastka u matki, ponieważ tarczyca płodu nie posiada mechanizmu adaptacyjnego do nadmiaru tego pierwiastka (nieodrzuca mechanizmu ucieczki od zjawiska Wolffa-Chaikoffa).

W czasie ciąży dochodzi również do zwiększenia przesączania kłębuszkowego (ok. 50% w 15 tygodniu ciąży), wzrostu wydalania jodu z moczem a w konsekwencji spadku stężenia tego pierwiastka we krwi, co przy zwiększonym klirensie tarczycowym wywołuje względny lub bezwzględny niedobór jodu (16).

Z tych powodów podawanie jodu kobietom w ciąży w odpowiednich dawkach jest bardzo istotne. Profilaktykę jodową rozpoczęto w Polsce w 1935 roku poprzez jodowanie soli pochodzącej z kopalni w Wieliczce, latach powojennych zaniechano jednak jodowania soli kuchennej. W 1989 wprowadzono nieobligatoryjne, a w 1997 roku obligatoryjne zalecenie

jodowania soli. Pomimo to spożycie na obszarze Polski tego mikroelementu jest niedostateczne aby pokryć zwiększone zapotrzebowanie w okresie ciąży i karmienia.

Dzienne zapotrzebowanie na jod dla ciężarnych zostało określone na poziomie 250 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, nie przekraczając 600 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Wymaga to dodatkowej suplementacji w okresie ciąży i karmienia 150-200 μg jodu w postaci jodku potasu (KI) lub preparatów wielowitaminowych zawierających KI (9,17).

Celem oceny odpowiedniej suplementacji jodu w okresie ciąży wykonuje się oznaczenie jego wydalania z moczem tzw. jodurii w przygodnej próbce moczu. Badanie to daje możliwość jedynie monitorowania profilaktyki jodowej na poziomie populacyjnym, nie nadaje się do oceny prawidłowego zaopatrzenia w jod na poziomie jednostki. Prawidłowo mediana stężenia jodu w przygodnych próbkach moczu w populacji kobiet ciężarnych powinna mieścić się w zakresie 150 - 250 $\mu\text{g}/\text{l}$ (17).

W warunkach niedoboru jodu, przy dziennym spożyciu poniżej 100 μg i jodurii w granicach 50-75 $\mu\text{g}/\text{l}$ odnotowano powiększenie objętości tarczycy u ciężarnych średnio o 20-30%, a u 10% rozwój wola (3,4). U części kobiet zmiany mają charakter trwałe, a kolejne ciążę mogą pogłębiać patologię. W przypadku kobiet u których wola było stwierdzone przed ciążą dochodzi do dalszego jego powiększania się w 30% przypadków. Stwierdza się także wzrost liczby (o 20%) i wielkości (o 60%) istniejących wcześniej guzków.

U kobiet ciężarnych otrzymujących prawidłową podaż jodu obserwuje się powiększenie objętości tarczycy o około 10 % które ustępuje po porodzie. Wynika to ze zwiększonego ukrwienia narządu i wysokich stężeń czynników wzrostowych w ciąży, w tym IGF-1 (Insuline-like Growth Factor 1) (18,19).

Profilaktyka jodowa zapobiega wolotwórczemu działaniu ciąży u kobiety oraz zapewnia prawidłowy rozwój dziecka, przede wszystkim centralnego systemu nerwowego.

1.3 Embriogeneza tarczycy

Gruzoł tarczowy płodu zaczyna kształtować się z endodermy w 16-17 dniu życia zarodkowego, najwcześniej ze wszystkich gruczołów dokrewnych. Funkcja endokrynną tarczycy płodu rozpoczyna się dopiero około 18-22 tygodnia ciąży wytwarzaniem T4, jednak jej stężenie jest bardzo małe i przez cały okres ciąży płód korzysta z matczynych hormonów tarczycy. Są one niezbędne do rozwoju centralnego systemu nerwowego, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Autonomiczna oś podwzgórzowo-przysadkowa rozwija się między 20-30 tygodniem życia płodowego (3).

1.4 Działanie łożyska a funkcja tarczycy

Łożysko jest przejściowym narządem płodowym, który zaczyna funkcjonować w 12 tygodniu ciąży. Obok funkcji mechanicznej (ochrona płodu) pełni również szereg funkcji biologicznych np.: bierze udział w wymianie gazowej, usuwaniu zbędnych produktów przemiany materii, jest również narządem wydzielania wewnętrznego. Syncytiotrofoblast wytwarza gonadotropinę kosmówkową, laktogen łożyskowy, relaksynę, testosteron, progesteron i estrogeny: estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3) natomiast estetrol (E4) wytwarzany jest w wątrobie płodu). Łożysko jest przepuszczalne dla TRH oraz immunoglobulin swoistych dla autoimmunologicznych chorób tarczycy, takich jak: aTG (przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie), a-TPO (przeciwciała przeciwkoperoksydazie tarczycowej), TRAb (przeciwciała pobudzające lub blokujące receptor TSH) mogących powodować zaburzenia czynności tarczycy płodu i noworodka (20).

1.5 Trudności w oznaczaniu stężenia hormonów tarczycy w okresie ciąży

Ocena czynności tarczycy u kobiet w okresie ciąży powinna opierać się na stężeniu wolnych hormonów tarczycy (1,2). Pamiętać jednak należy iż metoda ta nie jest metodą doskonałą. Wiązanie hormonów do białek jest niekowalencyjne czyli szybko odwracalne i rygorystyczne rozróżnianie frakcji związanej od wolnej jest sztuczne, bowiem asocjacja i dysocjacja zachodzą tak szybko, że wymiana następuje kilka milionów razy dziennie (2). Stwierdzono również występowanie dużych ilości znanych dziedzicznych wariantów w strukturze białek wiążących, które mogą zmieniać stężenie lub powinowactwo wiązania hormonów tarczycy. Białka wiążące posiadają wiele ilościowych i jakościowych zmiennych, wykazujących powinowactwo do niespokrewnionych hydrofobowych ligandów, na przykład leków.

Stężenia całkowitych frakcji hormonów tarczycy T4 i T3 są w fizjologicznej ciąży podwyższone w związku ze wzrostem stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, *thyroid binding globulin*). Stężenie TBG głównego białka transportującego hormony tarczycy, wzrasta w okresie ciąży dwu- do pięciokrotnie uzyskując stały poziom ok. 12-14 tygodnia ciąży. Wzrost jego stężenia spowodowany jest zwolnieniem klirensu wątrobowego oraz zwiększeniem jego syntezy stymulowanej przez wysokie stężenie estrogenów. W efekcie wzrasta całkowita pula hormonów głównie związanych z TBG, co pociąga za sobą spadek hormonów wolnych, aktywnych biologicznie. Prowadzi to do wzrostu wydzielania TSH (w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego tarczycy - przysadka mózgowa), co z kolei

pobudza gruczoł tarczowy do zwiększenia hormonogenezy. TBG ma najwyższe powinowactwo do wolnych hormonów tarczycy, jednak stężenie TBG w surowicy jest stosunkowo małe. Nie można zapomnieć o roli albumin, które co prawda mają niższe niż TBG powinowactwo do hormonów jednak stężenie albumin jest istotnie wyższe w stosunku do stężenia TBG. W trzecim trymestrze ciąży należy pamiętać o występującej relatywnej fizjologicznej hipoalbuminemii.

W okresie ciąży obserwuje się zwiększony klirens nerkowy tyroksyny. Jak wspomniano wyżej tyroksyna tylko częściowo przechodzi przez łożysko i ulega degradacji przez dehidrogenazę łożyskową. Wszystkie wymienione czynniki prowadzą do zwiększenia produkcji hormonów tarczycy (1,2,4).

Stężenia wolnych hormonów podlegają również zmianom w okresie ciąży. W pierwszym trymestrze dochodzi do przejściowego wzrostu stężenia fT4, zazwyczaj mieszczącego się w górnym przedziale wartości referencyjnych (2,3).

W drugim trymestrze wartość fT4 stopniowo spada by u części ciężarnych pozornie osiągnąć dolną granicę a nawet przyjąć wartości poniżej jej (5). Spadek ten wynosi ok. 20-25% w stosunku do wartości sprzed ciąży. Zmiany te związane są ze wzrostem degradacji hormonów spowodowanym zwiększonym klirensiem nerkowym w okresie ciąży oraz działaniem łożyska. Ponadto przy niedostatecznej podaży jodu może być związany z jego metabolizmem w okresie ciąży, ze zmianą stężeń białek wiążących w tym głównie z podwyższonym stężeniem TBG oraz ze zwiększonym zapotrzebowaniem na same hormony tarczycy w okresie ciąży. Aktualnie większość laboratoriów analitycznych, ze względu na wysokie koszty, nie posiada dostępu do metod laboratoryjnych takich jak na przykład dializa równowagowa, która w dużym stopniu niweluje wpływ wyżej wymienionych czynników na oznaczenia stężeń fT4 (2,21).

Wszystkie te specyficzne uwarunkowania powodują, iż wartości referencyjne wolnych hormonów tarczycy jak również TSH, powinny być opracowane dla kobiet ciężarnych osobno dla każdego trymestru ciąży.

1.6 Niedoczynność tarczycy u matki a ciąża

Jawną niedoczynność tarczycy stwierdza się u około 0,3 - 0,5% ciężarnych, a jej postać subkliniczną u 2 - 3%. Wczesne wykrycie niedoczynności tarczycy i jej leczenie ma duży wpływ na prawidłowy przebieg ciąży i rozwój płodu. Niedoczynność tarczycy zmniejsza płodność ale nie wyklucza zajścia w ciążę. Około 34% kobiet zachodzi w ciążę bez leczenia. W przypadku planowania ciąży u pacjentki ze zdiagnozowaną hypotyreozą zaleca się utrzymywanie stężenia TSH poniżej 2,5 μ IU/l (1).

Tyroksyna jest niezbędna do rozwoju mózgu dziecka od początku ciąży, zanim swoją funkcję podejmie tarczyca płodu. Jej niedostateczna ilość może powodować trwałe uszkodzenie neurologiczne płodu (3,22,23,24). Przeprowadzone badania wykazały, że w wieku 8 lat dzieci kobiet, u których w okresie ciąży występowała nieleczona niedoczynność tarczycy, miały częściej iloraz inteligencji (IQ)<85 (ok.19% dzieci) niż potomstwo matek zdrowych (ok. 5%). Poziom IQ dzieci matek z niedoczynnością tarczycy leczonych w okresie ciąży był porównywalny z wynikami potomstwa kobiet zdrowych (25).

Najczęstszą przyczyną hypotyreozy u ciężarnych w Polsce jest choroba Hashimoto należąca do kręgu chorób autoimmunologicznych, która jest związana z obecnością przeciwciał przeciw tarczycowym. Inne przyczyny to przebyta tyreoidektomia, stan po leczeniu ^{131}I nadczynności tarczycy lub raka zróżnicowanego tarczycy, niedobór jodu, rzadko zaburzenia związane z mutacjami autosomalnymi recesywnymi dotyczącymi np.: syntezy TSH, defektu receptora dla TSH lub zaburzeniami transportu jodków i dejodacji jodotyroniny (3).

Przeciwciała przeciw peroksydazie (aTPO) należą do klasy IgG. Na stężenie aTPO i aTG ma również wpływ pochodzenie etniczne ciężarnej. Podwyższone miano aTPO występuje najczęściej u kobiet rasy białej i żółtej, a najrzadziej u rasy czarnej (26). Ich obecność stwierdza się niemal u wszystkich pacjentów z chorobą Hashimoto. Przeciwciała te utrzymują się zwykle przez całe życie chorego. Obecność aTPO należy traktować jako marker choroby autoimmunologicznej tarczycy. Nie wykazano korelacji ze stanem czynności tarczycy i stopniem procesu destrukcyjnego w obrębie tego narządu a stężeniem aTPO we krwi (3).

Podwyższone miano aTPO występuje u około 10% ciężarnych. Stwierdzono, iż u połowy z nich występuje poporodowa dysfunkcja gruczołu tarczowego. Z tego powodu u kobiet z udokumentowanymi wyższymi wartościami przeciwciał p/tarczycowych konieczne jest monitorowanie TSH także przynajmniej przez okres 6 miesięcy po porodzie (27,28,29).

Niedoczynność tarczycy i autoimmunologiczna choroba tarczycy w eutyreozie,

definiowana jako obecność podwyższonego miana przeciwciał aTPO lub/i aTG, związane są z większym prawdopodobieństwem wystąpienia porodu przedwczesnego oraz 2-4 krotnie zwiększają ryzyko poronień samoistnych (28,30,31,32,33,34,35,36,37,38). Według ostatnich doniesień naukowych leczenie lewotyroksyną autoimmunologicznej choroby tarczycy w eutyreoizie znacząco zmniejsza częstość porodu przedwczesnego (39,40). Niemniej ze względu na fakt, że badania te były przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentek, nie można uznać, że jest to wskazanie na rutynowe stosowanie preparatów tyroksyny (brak dowodów opartych na faktach; EBM). Podwyższone miano aTPO związane jest ze zwiększoną częstością występowania odklejania się łożyska (41). Nie stwierdzono związku między częstością poronień a wysokością miana aTPO (42).

Jak dotąd nie ustalono, czy podwyższone stężenie aTPO u ciężarnych w eutyreoizie ma wpływ na funkcję gruczołu tarczowego u dziecka i jego rozwój psychomotoryczny. Doniesienia te wymagają dalszej wnikliwej analizy i aktualnie, w przypadku stwierdzenia podwyższonego miana aTPO u ciężarnych w eutyreoizie, zalecane jest jedynie monitorowanie stężenia TSH, u kobiet z nieprawidłowościami położniczymi rozważane jest podawanie tyroksyny by utrzymać TSH optymalnie około 1 μ IU/ml (39,40). Należy również pamiętać iż u pacjentów z podwyższonym mianem aTPO częściej występuje cukrzyca t.1 (43).

Okres ciąży jest uważany za fizjologiczny okres immunosupresji, z następującym zwiększeniem się aktywności immunologicznej po porodzie. Zmiany w układzie immunologicznym związane są z ochroną płodu przed rozpoznaniem go przez układ odpornościowy matki jako organizmu obcego, co groziłoby poronieniem. Odzwierciedleniem upośledzenia odpowiedzi humoralnej jest zmniejszenie miana przeciwciał już od pierwszego trymestru ciąży i osiągnięcie najniższego stężenia w 3 trymestrze. System immunologiczny matki musi rozwinąć tolerancję dla płodu, który jest pół-alloprzeszczepem, nie obniżając równocześnie zdolności odpowiedzi na infekcje. Niespecyficzne czynniki takie jak zmiany hormonalne, ekspresja przez trofoblast kluczowych molekuł immunomodulatorów oraz zmiana macierzy cytokin na typ T-pomocniczy typu 2, odgrywają ważną rolę w powstaniu swoistej tolerancji na antygeny płodu (44).

Zasadniczą rolę odgrywają w tym mechanizmie komórki regulatorowe T (T REG). Głównie lokalizują się one w doczesnej, ale mogą również być obecne w układzie krążenia matki i tu mają zdolność do regulowania odpowiedzi autoimmunologicznej organizmu, co skutkuje spadkiem poziomu przeciwciał występujących np. w chorobie Gravesa-Basedowa lub Hashimoto prowadząc do remisji tych chorób w okresie ciąży. Poporodowe zaostrzenie

chorób autoimmunologicznych może być odbiciem braku równowagi komórek regulatorowych T, spowodowanym gwałtownym spadkiem ich liczby po porodzie (44). Stężenie aTPO obniża się w trakcie ciąży średnio o ok. 60 % w stosunku do wartości początkowej. Przeciwciała antyperoksydazowe przenikają aktywnie przez łożysko. Proces ten rozpoczyna się około 16 tygodnia ciąży i nasila się w miarę jej rozwoju.

Niedoczynność tarczycy w ciąży może być przyczyną nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, przedwczesnego odklejania się łożyska, stanu przedrzucawkowego, poronień, martwych porodów i krwotoków poporodowych. U płodu powoduje głównie ona zaburzenia rozwoju centralnego systemu nerwowego, w późniejszym wieku manifestujące się gorszym rozwojem psychomotorycznym dziecka (1,3).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (brak wytycznych polskich), w przypadku ciężarnych z hypotyreozą, zalecany poziom TSH w I trymestrze powinien wynosić poniżej 2.5 $\mu\text{IU/l}$, a do 3 $\mu\text{IU/l}$ w II i III trymestrze (1). Dzienną dawkę tyroksyny w ciąży zwiększa się średnio o 30-50% (1,45). Kontrola

hormonów tarczycowych powinna być wykonywana co 4-6 tygodni (46). Zalecane jest utrzymywanie wartości wolnych hormonów przy górnej granicy normy. Po porodzie dzienne zapotrzebowanie na tyroksynę zazwyczaj ulega zmniejszeniu. Najsilniejsza korelacja pomiędzy niedoczynnością tarczycy u matki a hypotyreozą u noworodka występuje na obszarach endemii wola spowodowanej niedoborem jodu. Na tych terenach największe znaczenie ma zapobieganie kretynizmowi u dzieci. Obok substytucji matki hormonami tarczycy, należy jeszcze raz podkreślić konieczność suplementacji jodu (9,17) .

Aktualnie nie wiadomo przy jakich wartościach hormonów tarczycy we wczesnej ciąży u kobiet z tym schorzeniem występują zaburzenia w rozwoju i przebiegu ciąży w stosunku do kobiet bez zaburzeń funkcji tarczycy. Wykazano również, iż subkliniczna niedoczynność tarczycy ma niekorzystny wpływ zarówno na matkę jak i na dziecko. W grupie kobiet z tego typu schorzeniem tarczycy zaobserwowano częstsze występowanie porodów przedwczesnych i odklejania się łożyska (47). U ich potomstwa częściej występowały zaburzenia oddechowe niż w grupie dzieci kobiet zdrowych. Z tego powodu u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy należy wdrożyć leczenie hormonami tarczycy (1,39,48,49). Niemniej jednak niektóre badania negują wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na przebieg ciąży i rozwój płodu (50).

1.7 Nadczynność tarczycy w czasie ciąży

W trakcie ciąży gruczoł tarczowy podlega szeregowi zmian fizjologicznych, które powodują, iż przebieg chorób tarczycy w tym okresie istotnie różni się od spotykanego u innych pacjentów. Częstość nadczynności tarczycy w ciąży szacuje się na około 0.1-0.4%. Ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny, często interpretowany jako fizjologiczne objawy ciąży (tachykardia, nadmierna potliwość, nadpobudliwość emocjonalna) powoduje, iż może pozostać ona nierozpoznana. Najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u ciężarnych jest tyreotoksykoza ciężarnych i choroba Gravesa-Basedowa, rzadziej wole guzowate nadczynne, a wyjątkowo podostre zapalenie tarczycy, zaśniad groniasty i wole jajnikowe (51,52).

Zagrożenia wynikające z tyreotoksykozy dla matki to: zastoinowa niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, przełom tyreotoksyczny, poronienie, poród przedwczesny, przedwczesne odklejenie łożyska, rzucawka porodowa (51). U płodu mogą wystąpić: wrodzona nadczynność tarczycy, niedojrzałość płodu, niska waga urodzeniowa, większa częstość wad wrodzonych oraz większa śmiertelność okołoporodowa (53).

Objawami swoistymi dla tyreotoksykozy jest brak adekwatnego przyrostu masy ciała w stosunku do wieku ciążowego lub chudnięcie oraz osłabienie siły mięśniowej, ewentualnie występowanie zmian ocznych typowych dla choroby Gravesa-Basedova. Ponieważ nadpobudliwość emocjonalna, uderzenia gorąca, potliwość i tachykardia są objawami występującymi w fizjologicznej ciąży nie można ich przypisać tylko współwystępującej nadczynności tarczycy. Najważniejszym kryterium rozpoznania nadczynności tarczycy w ciąży jest zwiększone stężenie fT4 (51).

1.7.1 Tyreotoksykoza ciężarnych. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych.

1.7.1.1. Tyreotoksykoza ciężarnych

Tyreotoksykoza ciężarnych jest łagodną i samoograniczającą postacią nadczynności tarczycy występującą w I trymestrze ciąży, wynikającą z nadmiernego pobudzania gruczołu tarczowego przez hCG (głównie przez formy bogate w kwas sialowy) (6).

Działanie hCG jest słabsze niż TSH, jednak w warunkach wysokiego stężenia gonadotropiny w prawidłowej ciąży albo jeszcze wyższego w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych i ciąży choroby trofoblastycznej, natywne hCG i jej nieprawidłowe formy mogą spowodować nadmierną aktywację receptora dla TSH. Przebieg kliniczny

tyreotoksykozy ciężarnych jest zróżnicowany, od przypadków bezobjawowych do umiarkowanie ciężkiej nadczynności tarczycy. W większości przypadków tyreotoksykoza ciężarnych jest schorzeniem przejściowym o łagodnym przebiegu. Najczęściej ustępuje ona samoistnie przed 20 tygodniem ciąży, co przypisuje się spadkowi hCG (3). W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę większego stopnia zwiększenie stężenia fT4 niż fT3.

Z uwagi na łagodny przebieg najczęściej leczenie farmakologiczne nie jest zalecane (1). W przypadkach wymagających wdrożenia farmaceutyków, stosuje się tyreostatyki w niewielkich dawkach przez krótki okres czasu. Efektywność ich stosowania jest mniejsza niż w innych chorobach przebiegających z nadczynnością tarczycy. Wymioty, choć przemawiają za tyreotoksykozą, nie wykluczają choroby Gravesa-Basedowa, a ich wystąpienie w czasie jej trwania, świadczy zwykle o ciężkim przebiegu klinicznym schorzenia.

Zaobserwowano pojedyncze przypadki ciążyowej nadczynności tarczycy z towarzyszącymi niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, które mogą być związane z mutacją receptora dla TSH i jego zwiększonym powinowactwem do hCG. Taką możliwość należy wziąć pod uwagę w przypadkach rodzinie występujących niepowściągliwych wymiotów ciężarnych czy ciążyowej nadczynności tarczycy oraz rodzinnej historii poronień. W leczeniu stosowane są tyreostatyki do momentu porodu a w okresie poporodowym funkcja tarczycy normalizuje się samoistnie (3).

1.7.1.2 Niepowściągliwe wymioty ciężarnych

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych (HG) są najcięższą postacią występujących w ciąży nudności i wymiotów. Występują najczęściej we wczesnej ciąży. Lekkiego stopnia nudności nasilające się rano są bardzo częste i nie stanowią problemu klinicznego. W przypadku kobiet z bardzo nasilonymi wymiotami konieczna jest ocena funkcji tarczycy (54). Według różnych danych niepowściągliwe wymioty ciężarnych stwierdza się w 0,3–1,5 (2)% ciąży, częściej w ciążach mnogich z powodu wysokiego miana hCG. HG spowodowane są m.in. dużym wzrostem hCG i estradiolu, nadwrażliwością receptorów tarczycy na obecność β hCG, produkcji izoform hCG o zwiększonej aktywności biologicznej (54). U około 60 % ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami stwierdza się nieprawidłowo niskie stężenie tyreotropiny, zaś u prawie połowy z nich występuje podwyższenie stężenia fT4 (51). Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy wzrostem natężenia wymiotów a obniżeniem

TSH i zwiększeniem stężeń wolnych hormonów (3). Przeważnie przed ciążą nie stwierdzano u tych pacjentek chorób tarczycy, obecności przeciwciał p-tarczycowych ani wola.

Opisano odrębną jednostkę chorobową, przejściową nadczynność tarczycy w przebiegu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (ang. transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum, THHG). Objawy tyreotoksykozy występują we wczesnej ciąży, a rozpoznanie opiera się na czterech kryteriach:

- współwystępowaniu nadczynności tarczycy i HG (istotnie podwyższone fT4 i fT3)
- wykluczeniu nadczynności tarczycy przed ciążą
- braku objawów typowych dla nadczynności tarczycy
- braku przeciwciał przeciwtarczycowych (56)

W leczeniu stosowane są leki przeciwwymiotne, uspokajające, a w przypadku odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych konieczne jest dożylnie podawanie płynów i elektrolitów.

Leki przeciwtarczycowe zaleca się przy wysokich stężeniach FT4 i TSH < 0,1 μ IU/l z towarzyszącymi nasilonymi klinicznymi objawami tyreotoksykozy. Terapię należy wycofać wraz z ustąpieniem wymiotów i nadczynności tarczycy.

Zaobserwowano pojedyncze przypadki ciążowej nadczynności tarczycy z towarzyszącymi niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, które mogą być związane z mutacją receptora dla TSH i jego zwiększonym powinowactwem do hCG. Taką możliwość należy wziąć pod uwagę w przypadkach rodzinie występujących niepowściągliwych wymiotów ciężarnych czy ciążowej nadczynności tarczycy oraz rodzinnej historii poronień. W leczeniu stosowane są tyreostatyki do momentu porodu a w okresie poporodowym funkcja tarczycy normalizuje się samoistnie (3).

1.7.2 Choroba Gravesa-Basedowa

Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną klasycznej nadczynności tarczycy w ciąży, stanowiącą około 85% przypadków. Objawami, których obecność powinna skłaniać do podejrzenia choroby Gravesa-Basedowa są: akcja serca powyżej 100/min, wytrzeszcz gałek ocznych, powiększenie tarczycy, osłabienie mięśni proksymalnych oraz brak fizjologicznego wzrostu wagi ciała pomimo zwiększonego łaknienia (1,3). W celu różnicowania choroby Gravesa-Basedowa od tyreotoksykozy ciężarnych wykonuje się oznaczenie stężenia TRAb (51).

W ciąży choroba ta typowo przebiega w trzech etapach: w pierwszym trymestrze dochodzi do przejściowego zwiększenia dolegliwości (wzrost hCG), w późniejszym okresie ulega

okresowej poprawie, natomiast po porodzie ponownie zaostrza się. Czynnikiem, które mogą przyczynić się do poprawy klinicznej w ciąży są: zmniejszenie miana przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (swoista dla tego okresu zmiana aktywności układu immunologicznego) oraz stwierdzana możliwa zmiana charakteru tych przeciwciał z pobudzających na blokujące receptor (57). W badaniach laboratoryjnych występuje spadek TSH a wzrost fT4 i/lub indeksu fT3. W rzadkich przypadkach przy prawidłowych wartościach fT4 dowodem nadczynności tarczycy jest zwiększenie stężenia fT3. O ile lekkie przypadki choroby Gravesa-Basedowa mogą być poddawane jedynie obserwacji, o tyle w średnio-ciężkich i ciężkich postaciach wymagane jest zastosowanie leczenia. Podczas leczenia tyreostatykami należy kontrolować fT4 co 14 dni aż do uzyskania eutyreozy, a następnie wyznaczyć terminy kontroli co 2-4 tygodni. W przypadku wystąpienia towarzyszących ciężkich postaci orbitopatii, dopuszczalne jest stosowanie prednizolonu (3).

Ciąża jest uważana za najważniejsze przeciwwskazanie do podania ¹³¹I. Przypadkowe zastosowanie leczenia jodem radioaktywnym po 10-20 tygodniu ciąży powodowało wystąpienie wrodzonej hypotyreozy, a nawet kretynizmu u noworodka.

Leczenie chirurgiczne nadczynności tarczycy jeśli jest konieczne, należy wykonać w 2 trymestrze i należy je rozważyć jedynie w przypadku ciężkiej nadczynności odpornej na leczenie tyreostatykami i/lub wymagającej podawania dużych dawek leku (propylotiouracylu powyżej 600 mg a tiamazolu powyżej 40mg/dobę) (58).

W leczeniu nadczynności tarczycy w ciąży tyreostatyki powinny być stosowane w tak małych dawkach jak tylko to jest możliwe, wystarczających jednak, aby stężenia FT4 we krwi matki utrzymywało się w górnych granicach normy. Unikanie stosowania dużych dawek tych leków wynika z faktu, iż leki te przechodzą przez łożysko i mogą powodować u płodu powstanie niedoczynności tarczycy lub/i rozwój wola. W przypadku ciężarnych leczonych tyreostatykami stwierdzenie wola u płodu w badaniu USG wskazuje na niedoczność i jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku lub zaprzestania jego podawania. Częściej obserwuje się u tych pacjentek również wielowodzie.

Zwiększenie stężenia TSH w chwili urodzenia obserwowano u co 5-go dziecka kobiety leczonej propylotiouracylem w dawce dobowej do 100 mg i u co siódmego dziecka chorej leczonej tiamazolem w dawce do 10 mg/dobę (59).

Efekty uboczne stosowania tyreostatyków dotyczą 3-5% ciężarnych. Najczęściej jest to wysypka i świąd. Najniebezpieczniejszym powikłaniem jest agranulocytoza występująca

u 1 na 300 pacjentek (60). Inne groźne efekty uboczne to zespół toczniopodobny oraz żółtaczka cholestatyczna (61).

Większość autorów preferuje stosowanie PTU, z uwagi na jego mniejsze przechodzenie przez łożysko związane z lepszym wiązaniem z albuminą i z uwagi na opisywane przypadki aplazji skóry głowy po tiamazolu (62). Ostatnie doniesienia o przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby u dzieci i dorosłych leczonych PTU spowodowały dyskusję nad potencjalnym hepatotoksycznym działaniem tego leku u ciężarnej lub jej płodu. Z tego względu rozważa się, czy w II i III trymestrze ciąży nie byłoby bezpieczniejsze stosowanie metimazolu zamiast PTU.

Strategia „zablokuj i zastąp” (duże dawki tyreostatyków w połączeniu z substytucyjnymi dawkami tyroksyny) jest przeciwwskazana w trakcie ciąży. Wynika to z faktu, że hormony tarczycy przenikają przez łożysko w mniejszym stopniu niż tyreostatyki i tym samym mogą nie zapobiegać działaniu tych leków na tarczycę płodu (3).

Biorąc pod uwagę że tyreotoksykoza wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań dla matki i płodu, niezbędne jest jak najwcześniejsze rozpoznanie tego schorzenia i wybór prawidłowego postępowania.

Stężenie TRAb powinno być oznaczone przed ciążą oraz pod koniec II trymestru u kobiet z wywiadem w kierunku choroby Gravesa-Basedowa. W przypadku ciężarnych z podwyższonym stężeniem tych przeciwciał lub kobiet leczonych lekami przeciwtarczycowymi powinno zostać wykonane badanie ultrasonograficzne (USG) płodu celem wykluczenia zaburzeń tarczycy np: obecności wola lub wad serca. Wystąpieniu nadczynności tarczycy u płodu sprzyja wysokie stężenie TRAb po 24 tygodniu ciąży występujący także u matki u której wykonano przed ciążą ablacyjne leczenie z powodu choroby Gravesa-Basedowa.

Po tyreoidektomii lub leczeniu tyreostatykami obserwowany jest stopniowy zanik TRAb w surowicy. W przypadku leczenia ^{131}I podwyższone miano tych przeciwciał utrzymuje się około roku ale mogą być one stwierdzone nawet po 5 latach od leczenia jodem promieniotwórczym. Z tego powodu należy zastanowić się czy nie byłoby zasadne wydłużenie czasu do koncepcji po leczeniu ^{131}I powyżej 6 miesięcy, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń funkcji tarczycy płodu.

1.7.3 Inne przyczyny nadczynności tarczycy

Podobny do tyreotoksykozy ciężarnych, choć najczęściej bardziej wyrażony przebieg kliniczny stwierdza się u kobiet z tzw. ciążową chorobą trofoblastyczną, w której przyczyną zwiększonego wytwarzania hCG jest zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny, rak kosmówki lub guz miejsca łożyskowego (63).

Wielkość gruczołu tarczowego jest prawidłowa lub tylko nieznacznie powiększona. Praktycznie nie spotyka się oftalmopatii. W badaniach zwraca uwagę znacznie zwiększony stosunek fT4/fT3 uznawany za charakterystyczną cechę nadmiernego wytwarzania gonadotropiny kosmówkowej. Stężenie hCG jest bardzo wysokie i przekracza zazwyczaj 100000 IU/l. Podstawowym leczeniem tego schorzenia jest chirurgiczne usunięcie mas trofoblastycznych. Celem przygotowania do zabiegu zwykle wymagane jest włączenie tyreostatyków i β adrenolityków.

Wole guzowate nadczynne wymaga w okresie ciąży leczenia tyreostatykami z myślą o definitywnym leczeniu operacyjnym lub podaniu jodu radioaktywnego po porodzie i zakończeniu laktacji.

Podobnie jak w przypadku innych osób, u kobiet w ciąży, stosujących zbyt wysokie dawki hormonów tarczycy, najczęściej z powodu wola obojętnego lub niedoczynności tarczycy, może dochodzić do rozwoju tyreotoxicosis facilita (3). Stan ten charakteryzuje się obniżonym stężeniem TSH oraz zwykle prawidłową wielkością gruczołu tarczowego. Ponieważ wytwarzanie endogennych hormonów praktycznie ustaje, stężenie tyreoglobuliny jest bardzo niskie, co jest cechą różnicującą tyreotoxicosis facilita od innych postaci nadczynności tarczycy. W leczeniu zaleca się odstawienie lub zmniejszenie dawki tyroksyny i ewentualne podanie leków β adrenolitycznych.

Rozpoznanie podostrego zapalenia u ciężarnej, z uwagi na przeciwwskazane w tym okresie badanie wychwyty jodu, opiera się na objawach klinicznych, biopsji cienkoigłowej i wartości wolnych hormonów i TSH. W leczeniu stosuje się niesteroidowe lub steroidowe leki przeciwzapalne. Opisano także pojedyncze przypadki nadczynności tarczycy związane z obecnością guza wydzielającego TSH. Przerwanie leczenia oktreotydem po stwierdzeniu ciąży i ponowne włączenie tego leku w momencie nawrotu na przełomie 2 i 3 trymestru nie wiązało się z niekorzystnymi skutkami dla matki ani dla płodu (64).

1.8 Wole guzkowe i wole proste w okresie ciąży

Guzki tarczycy w ciąży są zjawiskiem częstym a ich obecność stwierdzana jest u około 10% pacjentek. Okres ciąży sprzyja powstawaniu wola guzowatego i powiększaniu się już istniejących guzków (3,65). W większości przypadków mają one charakter łagodny, zaś ich struktura odpowiada budowie guzka hiperplastycznego lub koloidowego. W przypadku ich stwierdzenia należy wykonać oznaczenie stężenia wolnych hormonów tarczycy, TSH oraz wykonać biopsję guzka pod kontrolą USG (1).

Rak tarczycy u kobiety ciężarnej jest rzadkością. Zabiegi operacyjne wykonywane są w II trymestrze ciąży ze względu na najmniejsze ryzyko powikłań w tym czasie zarówno dla matki jak i dla płodu. Ze względu na teratogenne działanie, przeciwwskazane jest uzupełniające leczenie ^{131}I w przypadku raka brodawkowego i pęcherzykowego aż do czasu rozwiązania ciąży (66).

Wole proste stwierdzone u kobiety ciężarnej stanowi wskazanie do podania jodu jak w profilaktyce jodowej. Aktualnie odchodzi się od leczenia tyroksyną w przypadku stwierdzenia wola (1).

1.9 Czynniki wpływające na oznaczenie hormonów tarczycy i TSH

Diagnostyka i leczenie chorób tarczycy w okresie ciąży wymaga od lekarza dużego doświadczenia. Podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu chorób tarczycy ma prawidłowa interpretacja uzyskanych wyników badań a także poprawność metodyczna wykonanych oznaczeń stężenia hormonów i TSH. Zrozumienie przyczyn niezgodności wyników testów tarczycowych z obrazem klinicznym pacjentki w ciąży wymaga jednak znajomości ograniczeń metodycznych.

Oznaczenie stężenia wolnych hormonów tarczycy można wykonać następującymi metodami (2,3):

- dializy równowagowej
- ultrafiltracji
- bezpośrednimi: RIA, IRMA, EIA, FIA i LIA

Dwie pierwsze metody są najbardziej miarodajne, jednak z powodu skomplikowanej procedury i wysokich kosztów wykorzystywane są bardzo rzadko.

Pozostałe wymienione metody mogą dawać błędy wynikające z obecności przeciwciał przeciwko HT, czynników wypierających T4 z połączeń białkowych (niektóre leki) oraz w rodzinnej dysalbuminemii z hipertyroksynemią. Istotnym problemem jest występowanie

izoforn TSH, które mają wpływ na wyniki uzyskane niektórymi metodami analitycznymi. Wszystkie metody immunochemiczne stosowane do oznaczania stężeń TSH, fT4, fT3 powinny posiadać zabezpieczenie przed interferencjami pochodzącymi od ludzkich przeciwciał antymysich (HAMA) i od przeciwciał heterofilnych. Podczas interpretacji wyników stężenia TSH i fT4 konieczne jest wykorzystywanie wiedzy o logarytmiczno-liniowej zależności pomiędzy stężeniem TSH a fT4. Z zależności tej wynika iż niewielka zmiana stężenia fT4 powoduje dużą zmianę stężenia TSH. W związku z tym możliwe jest uzyskiwanie prawidłowych wartości fT4 przy nieprawidłowych wartościach TSH. Dlatego też przy dwukrotnej zmianie stężenia fT4, poziom TSH zmienia się 100-krotnie (2,21).

Leki stosowane przez pacjentów znacznie wpływają na stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy. Należą do nich: steroidy, heparyna, oktereotyd, amiodaron, fentytoina, dopomina, lit oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe (3,21,67). U ciężarnych stosujących inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny stwierdzono podwyższone stężenie TSH we krwi pępowinowej (68).

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują dożylnie heparynę, obserwuje się istotnie wyższe stężenia fT4 w surowicy krwi. Spowodowane jest to uwalnianiem lipazy lipoproteinowej i lipazy wątrobowej z nabłonka naczyń. Aktywność lipolityczna tych enzymów powoduje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają T4 z połączeń z białkami wiążącymi (21). Zawsze więc przy interpretacji wyników hormonów tarczycy należy pamiętać o wpływie leków stosowanych przez pacjenta na ich stężenie. Również wiele czynników fizjologicznych ma wpływ na stężenie TSH. Zlicza się do nich min: uwarunkowania genetyczne, podaż kaloryczną, wskaźnik masy ciała (BMI), podaż jodu, rytm okołodobowy. Zmiana stężenia TSH przekraczająca 0,75 μ IU/l jest już uważana za istotną biologicznie (21).

Podczas interpretacji wyników testów tarczycowych należy zwrócić również uwagę na wpływ białek wiążących na pomiar wolnych frakcji hormonów. W przeciwieństwie do metody analizy równowagowej, w metodach immunochemicznych stwierdza się istotne różnice w stężeniach fT4 spowodowane wpływem białek wiążących na równowagę pomiędzy frakcją wolnych hormonów a frakcją związaną z białkami. Szczególnie jest to istotne w okresie ciąży kiedy znacząco wzrasta stężenie TBG, a obniża się stężenie albumin (2,21).

1.10 Zasady opracowania wartości referencyjnych

Pojęcie wartości referencyjnych jest pojęciem statystycznym, obejmującym 95% badanej populacji ludzi zdrowych. Oznacza to, że 5 osób na 100 badanych uznawanych za całkowicie zdrowych, może mieć wynik danego wskaźnika powyżej lub poniżej zakresu wartości prawidłowych. A zatem z góry zakłada się, że wśród osób zdrowych 2.5% może mieć wyniki niższe a 2.5% wyższe od zakresu wartości referencyjnych. Zasadnicza różnica pomiędzy wartościami referencyjnymi a wartościami prawidłowymi (normą) polega na tym, że w przypadku tych pierwszych znany jest szczegółowy opis tego, jak je zgromadzono i opracowano, a w przypadku tych drugich brak takiego opisu. Kryteria użyte do wyboru osób referencyjnych powinny być opisane i udokumentowane tak, by możliwe było sprawdzenie stanu zdrowia próby referencyjnej.

Przedział referencyjny definiowany jest jako przedział pomiędzy dwiema liczbami i zawierający te dwie liczby, górną i dolną granicę referencyjną, które zostają oszacowane tak, by określały pewną część wartości charakterystycznych dla populacji, z której pochodziły osoby referencyjne.

Osoba referencyjna - jest to osoba wybrana do porównań na podstawie zdefiniowanych kryteriów.

Dwie metody statystyczne znajdują zastosowanie w celu określenia granic referencyjnych – jest to metoda nieparametryczna lub metoda parametryczna.

Rekomendowana jest metoda nieparametryczna, która nie wymaga formułowania specjalnych założeń na temat rozkładu obserwowanych wartości referencyjnych.

Zaleca się, by minimalna liczba 120 obserwacji, po jednej od każdej osoby referencyjnej, wykorzystywana była do wyznaczania przedziału referencyjnego.

Pozwala to na wyznaczenie 90% przedziału ufności dla każdej granicy referencyjnej. Po to by wyznaczyć granice referencyjne z 95% przedziałami ufności potrzeba 153 wartości referencyjnych, a do wyznaczenia granic referencyjnych z 99% przedziałami ufności - 198 wartości referencyjnych.

Dla wszystkich parametrów górna i dolna granica referencyjna oznaczają odpowiednio percentyl 97,5 oraz percentyl 2,5 z rozkładu wartości referencyjnych.

Do wyznaczenia wartości referencyjnych powinno dobierać się osoby bez rodzinnej historii chorób tarczycy, widocznego w badaniu USG guzka tarczycy, niebiorące leków oraz bez przeciwciał przeciwciwotarczycowych.

2. Założenia i cel badania

Złożoność procesów metabolicznych, hormonalnych zachodzących w organizmie kobiety podczas ciąży ma ogromny wpływ na funkcjonowanie gruczołu tarczowego w tym okresie. Ze względu na jego specyfikę, nakładanie się objawów, trudności w interpretacji uzyskanych wyników badań, zasadnym wydaje się być opracowanie wartości referencyjnych TSH, fT4, fT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży.

Główne cele naukowe projektu:

1. Określenie wartości referencyjnych TSH i wolnych hormonów tarczycy dla kobiet w ciąży z województwa małopolskiego.
2. Ocena zmian morfologii gruczołu tarczowego w okresie ciąży na podstawie obrazu USG.
2. Próba ustalenia modelu opieki nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy.
3. Wyodrębnienie grupy kobiet z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy wymagającej oceny tyreologicznej w ciąży.

3. Materiał i Metodyka

3.1 Charakterystyka grupy pacjentek

Do badania włączono pacjentki, które zgłosiły się od stycznia 2008 do czerwca 2010 roku do nowo utworzonej Poradni Tyreologicznej dla Kobiet Ciężarnych Ambulatorium Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W okresie tym przebadano 292 ciężarne w wieku od 18 do 45 lat.

W pierwszym trymestrze ciężarne badane były od 6 do 13 tygodnia ciąży (średnia 10 tydzień), w drugim trymestrze 14 do 27 tygodniu (średnia 20 tydzień), w trzecim trymestrze od 28 do 36 tygodnia ciąży (średnia 31 tydzień).

Z grupy tej wyodrębniono 130 kobiet ciężarnych spełniających kryteria osoby referencyjnej (grupa I) oraz pierwszych 100 ciężarnych z dodatnim wywiadem w kierunku schorzeń tarczycy lub stwierdzeniem ich w czasie ciąży (grupa II). Pacjentki kierowane były z Kliniki Ginekologii i Położnictwa SU w Krakowie jak również z innych poradni z rejonu województwa małopolskiego.

Wszystkie ciężarne objęte były opieką poradni ginekologiczno-położniczych.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Biotycznej UJCM nr KBET/19/B/2009.

Każda z pacjentek zakwalifikowana do badania została poproszona o wypełnienie ankiety dotyczącej jej stanu zdrowia oraz wyraziła pisemną zgodę na wzięcie udziału w programie badawczym.

3.1.1 Pacjentki zdrowe

Grupa I

- wiek 18 do 48 lat
- brak choroby tarczycy w wywiadzie i wśród najbliższych krewnych
- bez chorób przewlekłych
- niestosujące leków o udowodnionym wpływie na stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy
- stosujące suplementacje jodkiem potasu w zalecanej przez WHO dawce 150 µg/dobę
- prawidłowy obraz tarczycy w badaniu USG
- ciąża pojedyncza
- niepalące papierosów
- nienadużywające alkoholu

Podczas każdej wizyty przeprowadzano pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe.

W trakcie pierwszej wizyty u wszystkich ciężarnych zebrano wywiad ginekologiczny dotyczący: daty ostatniej miesiączki, przebiegu poprzednich ciąż, porodów, poronień, leków stosowanych w trakcie ciąży. Każda ciężarna otrzymywała do wypełnienia ankietę dotyczącą stanu zdrowia, wywiadu położniczego oraz stosowanych leków (wzór ankiety przedstawiono w załączniku nr 1).

W I trymestrze ciąży u każdej ciężarnej oznaczono jodurę z porannej zbiórki moczu.

3.1.2 Pacjentki ze stwierdzonymi zaburzeniami tyreologicznymi

Grupa II:

-aktualna lub przebyta choroba tarczycy i/lub choroba tarczycy wśród najbliższej rodziny (wstępni, zstępni, rodzeństwo)

-wiek 18 do 48 lat

U każdej pacjentki z Grupy II zebrano dokładny wywiad dotyczący: rodzaju choroby, czasu jej trwania, stosowanych leków, używek.

Przy każdej wizycie przeprowadzano badanie podmiotowe i przedmiotowe, pomiar RR.

Przy podejrzeniu nadczynności tarczycy oznaczano stężenie TRAb.

U wszystkich ciężarnych podczas pierwszej wizyty zebrano wywiad ginekologiczny dotyczący: daty ostatniej miesiączki, przebiegu poprzednich ciąż, porodów, poronień, leków stosowanych w trakcie ciąży.

U każdej ciężarnej w I trymestrze ciąży oznaczono jodurę z porannej zbiórki moczu.

W razie stwierdzenia wola guzowego chore kwalifikowano do biopsji cienkoigłowej zgodnie z przyjętymi standardami.

Częstość wizyt pacjentek z niedoczynnością tarczycy ustalono co 4 tygodnie, pacjentek z czynną nadczynnością co 2 tygodnie. Jeśli stan zdrowia ciężarnej tego wymagał chora kontrolowana była częściej.

3.2 Metody analityczne stosowane w oznaczeniu testów tarczycowych

U wszystkich pacjentek w I, II i III trymestrze ciąży oznaczono stężenie TSH, fT3, fT4 i aTPO w surowicy krwi metodą elektrochemiluminescencji (ECL, firma Roche) w Pracowni Radioimmunologii w Klinice Endokrynologii SU w Krakowie.

Dla TSH zakres metody oznaczania wynosi od 0,005 μ IU/ml. Do obliczeń statystycznych w przypadku TSH < 0,005 μ IU/ml przyjęto wartość 0,005.

Zakres metody oznaczania stężenia fT4 0-100 pmol/l- dla wartości powyżej 100 pmol/l do celów statystycznych przyjęto wartość 100.

W przypadku fT3 zakres metody wynosi 0-50 pmol/l, powyżej 50 pmol/l do celów statystycznych przyjęto wartość 50.

Zakres metody oznaczania aTPO wynosi 5-600 IU/ml. Do obliczeń statystycznych w przypadku wartości aTPO < 5 IU/ml przyjęto wartość 5, a dla wartości > 600 IU/ml wartość 600.

Stężenie TRAb oznaczono metodą radioimmunometryczną (RIA, firma Brahms) w II trymestrze ciąży u pacjentek z nadczynnością tarczycy oraz dodatnim wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy.

Aparaty analityczne były kalibrowane zgodnie z procedurami polecanymi przez producentów zestawów roboczych z użyciem oryginalnych kalibratorów i odczynników.

Wartości referencyjne stosowane w Oddziale Endokrynologii Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie:

TSH 0,3-4,5 μ IU/ml

fT4 11-22 pmol/l,

fT3 3,1-6,8 pmol/l.

aTPO 0-50 IU/ml

TRAb 0-1 IU/ml

Krew do badań pobierana była w godzinach przedpołudniowych u ciężarnych, nie będących na czczo, w przypadku pacjentek leczonych z powodu niedoczynności tarczycy po przyjęciu leku.

Jodurę u ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży oznaczono w porannej próbce moczu w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie metodą katalityczną Sandel-Kolthoff'a. Metoda ta jest metodą dla badań populacyjnych.

3.3. Badanie USG tarczycy

Badania USG tarczycy wykonano wszystkim pacjentkom w I, II i III trymestrze ciąży w Pracowni Ultrasonografii Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii SU aparatem GE Voluson 730 Pro. Objętość tarczycy została obliczona według wzoru na objętość elipsoidy obrotowej, odrębnie dla każdego płata: długość x szerokość x grubość x 0,479 (ml).

Norma objętości gruczołu tarczowego wynosi dla kobiety 18 ml.

Biopsję cienkoigłową (BAC) zmian w gruczole tarczowym wykonywano u pacjentek z wolem guzkowym. w Pracowni Ultrasonografii Kliniki Endokrynologii w Krakowie zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (70):

- guzek pojedynczy potwierdzony jako zmiana ogniskowa w USG (≥ 5 mm we wszystkich wymiarach),
- guzek wykryty w USG > 1 cm w dwu wymiarach, jeżeli nie ma innych ognisk o wyższym ryzyku złośliwości, szczególnie jeśli lity, hipoechogenny.
- guzek wykryty w USG 0.5 – 1 cm jeżeli obecna przynajmniej 1 istotna cecha kliniczna lub USG o dużej sile predykcyjnej ryzyka złośliwości
- każdej wielkości, jeśli stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub odległe
- jeżeli guzki są mnogie i podobne, a nie wykazują cech złośliwości, dopuszczalne jest biopowanie tylko największego
- mikrozwapnienia w guzku
- guzek lity, hipoechogeniczny
- guzek o nieregularnych, granicach
- wzmożony przepływ wewnątrz guzka

Wyniki BAC oceniono w Katedrze Patomorfologii UJCM w Krakowie.

3.4 Metoda opracowania wartości referencyjnych

Wartości referencyjne TSH powinny określić się na podstawie 90% przedziału ufności dla wartości uzyskanych od co najmniej 120 ochotników w eutyreozie poddanych rygorystycznemu badaniu przesiewowemu. Kryteria włączenia ciężarnych do grupy I na

podstawie której opracowane zostały wartości referencyjne TSH i wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży:

- wiek od 18 do 48 roku życia
- z ujemnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy
- z ujemnym wywiadem wśród wstępnych, zstępnych oraz rodzeństwa
- prawidłowym obrazem tarczycy w badaniu USG
- prawidłowym stężeniem aTPO (<50 IU/ml)
- niestosujące leków o udowodnionym wpływie na stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy
- każda pacjentka otrzymywała suplementację jodku potasu w dawce 150ug/dobę
- ciąża pojedyncza

U każdej pacjentki oznaczono stężenia TSH, fT4, fT3, aTPO oraz wykonano USG gruczołu tarczowego w każdym trymestrze ciąży.

Krew do badań pobrana była pobrana u ciężarnych nie będących na czczo w godzinach przedpołudniowych.

Opracowanie wartości referencyjnych dla TSH i wolnych hormonów tarczycy wykonano według zaleceń CSLI (Central Laboratory Standards Institute) wyznaczenia percentyli z 90% przedziałem ufności (69).

3.5 Analiza statystyczna

Do oceny normalności rozkładu zastosowano test Shapiro-Wilka. Do porównania grup badanych użyto testu Manna-Whitney'a.

Za pomocą modelu regresji wielorakiej badano czy istnieje związek pomiędzy wiekiem ciężarnej a poziomem TSH, wolnych hormonów tarczycy oraz aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.

Dla wszystkich obliczeń za granice istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Do opracowania baz danych i analizy statystycznej wyników wykorzystano pakiet statystyczny *Statistica* w wersji 8.0.

4. Wyniki

4.1 Wartości referencyjne dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży

Przebadano 130 zdrowych ciężarnych w I, II i III trymestrze ciąży. Najmłodsza pacjentka w czasie badania miała 18 lat, najstarsza 42 lata. Średni wiek ciężarnych wynosił 30,07+/- 4,6 lat. Wszystkie ciąże były pojedyncze.

W pierwszym trymestrze badania wykonano od 6 do 13 tygodnia ciąży (średnia 10 tydzień), w drugim trymestrze 14 do 27 tygodniu (średnia 20 tydzień), w trzecim trymestrze od 28 do 36 tygodnia ciąży (średnia 31 tydzień).

Pierwszej ciąży było 50 (39%), w drugiej 42 (32 %), w trzeciej 34 (26%) a w czwartej 4 (3%) pacjentek.

Na podstawie uzyskanych wyników obliczono wartości referencyjne dla TSH, fT4 i fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży z 90% przedziałem ufności dla każdej granicy referencyjnej (Tabela 1).

Celem oceny normalności rozkładu otrzymanych danych wykonano test Shapiro-Wilka stwierdzając we wszystkich przypadkach wartość $p < 0,05$ co wskazuje na brak normalności rozkładu. Z tego powodu, w dalszych obliczeniach zastosowano metody nieparametryczne.

	I trymestr ciąży	II trymestr ciąży	III trymestr ciąży
TSH (μIU/ml)	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65
fT4 (pmol/l)	11,6-20,96	10,64-18,12	9,15-15,88
fT3 (pmol/l)	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,42

Tabela 1. Zakres wartości referencyjnych dla TSH, fT4, fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.

Przy zastosowaniu wartości referencyjnych dla osób nie będących w ciąży w pierwszym trymestrze u 23,08% zdrowych ciężarnych (30 na 130 przebadanych) stwierdzono stężenie TSH poniżej dolnej granicy referencyjnej ($< 0,3 \mu$ IU/ml), w drugim trymestrze u 6,92% (9 na 130 przebadanych) ciężarnych a w trzecim u 5,38% (7 na 130 przebadanych).

W przypadku wolnej tyroksyny 4,6 % kobiet (6 na 130 przebadanych) w II trymestrze ciąży uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy referencyjnej dla ogólnej populacji (< 11 pmol/l),

a w III trymestrze 16,92% pacjentek (22 na 130 przebadanych). W pierwszym trymestrze nie stwierdzono żadnego wyniku fT4 poniżej wartości 11 pmol/l.

W III trymestrze u 3,08 % ciężarnych (4 na 130 przebadanych) stwierdzono stężenie fT3 poniżej 3,1 pmol/l. W I i II trymestrze ciąży nie stwierdzono wyników wolnej trójiodotyroniny poniżej dolnej granicy referencyjności dla zdrowych dorosłych nie będących w ciąży. Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic pomiędzy stężeniami aTPO u zdrowych ciężarnych w poszczególnych trymestrach ciąży.

	I trymestr ciąży	II trymestr ciąży	III trymestr ciąży
TSH (μIU/ml)	0,94	1,15	1,19
fT4 (pmol/l)	15,18	13,12	11,56
fT3 (pmol/l)	5,03	4,58	4,24
aTPO (IU/ml)	10,3	9,46	9,88

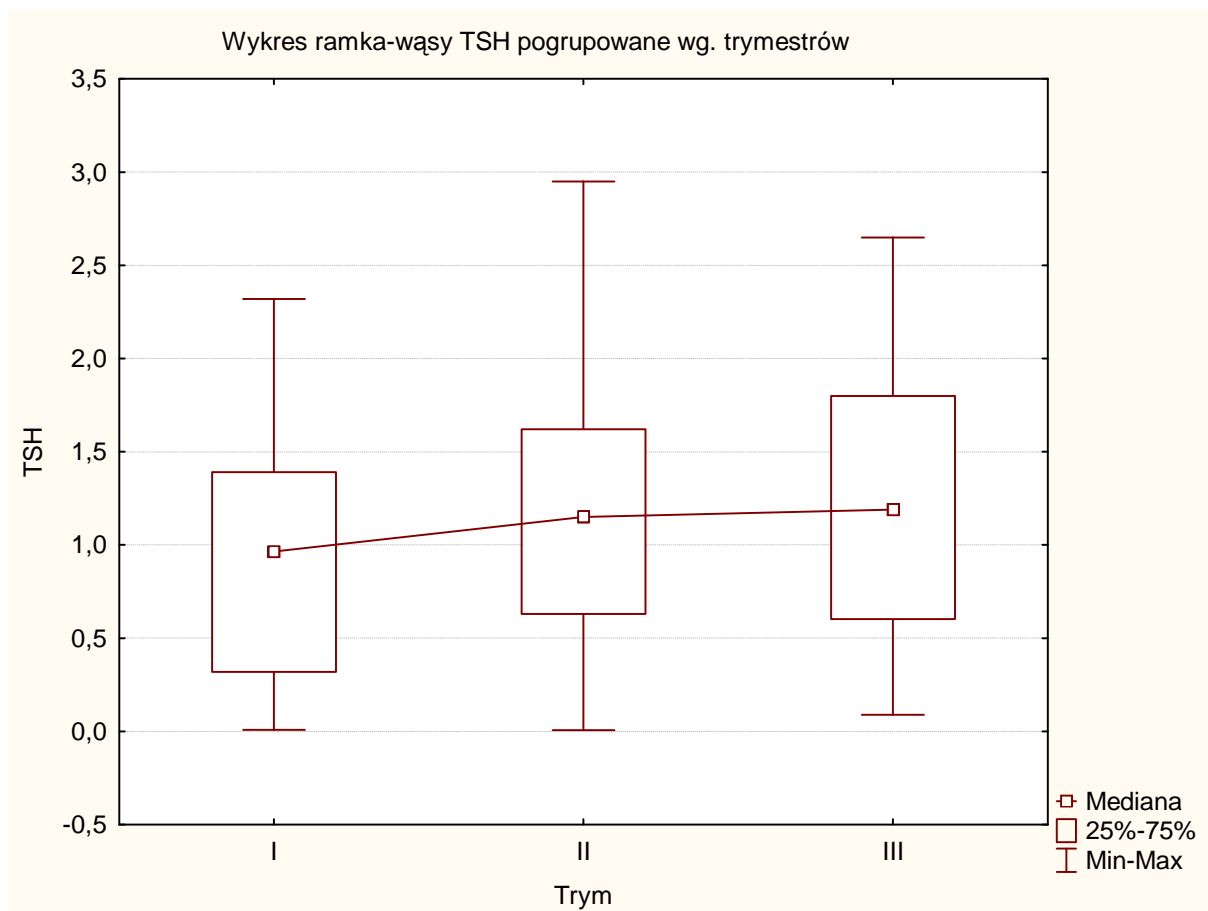
Tabela 2. Mediana TSH, fT4, fT3, aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży dla zdrowych ciężarnych.

4.1.1 TSH

Mediana TSH w pierwszym trymestrze wynosi - 0,96, w drugim - 1,15, w trzecim - 1,19 μIU/ml. Na podstawie otrzymanych wyników TSH w poszczególnych trymestrach ciąży stwierdzono istotnie statystyczny wzrost jego stężenia w II i III trymestrze w stosunku do I trymestru. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wynikami II i III trymestru ($p > 0,05$).

Statystyki opisowe (TSH μIU/ml)							
	Licz. obs.	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartyl 1	Kwartyl 3
TSH I	130	0,94	0,96	0,008	2,32	0,32	1,39
TSH II	130	1,16	1,15	0,007	2,95	0,60	1,62
TSH III	130	1,18	1,19	0,89	2,65	0,63	1,80

Tabela 3. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla TSH w poszczególnych trymestrach ciąży.



Wykres 1. Zmiany stężenia TSH w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.

Trymestr ciąży	I	II	III
TSH			
I		IS	IS
II	IS		NS
III	IS	NS	

Tabela 4. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami TSH w poszczególnych trymestrach ciąży.

4.1.2 fT4

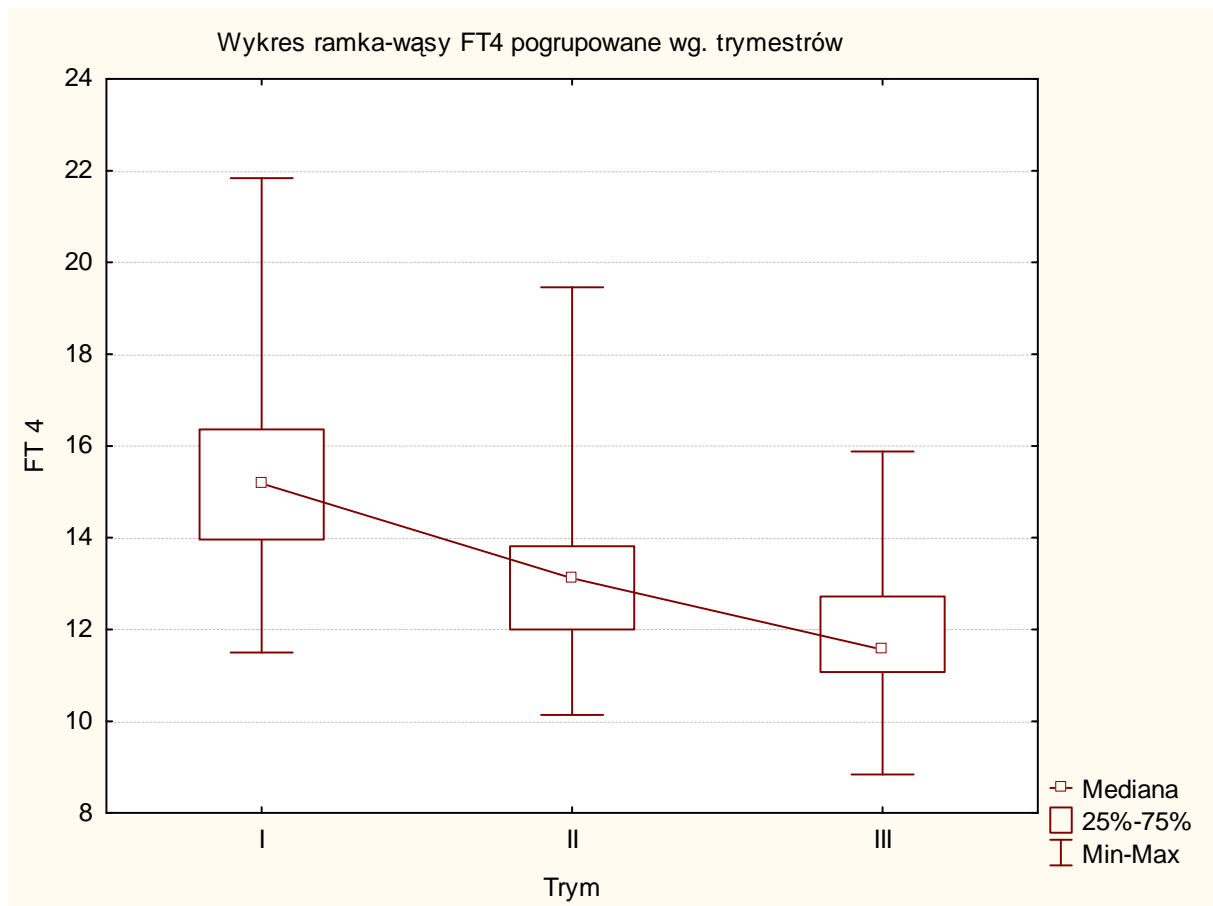
Po wykonaniu obliczeń stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia fT4 w II i III trymestrze ciąży w stosunku do I oraz spadek w III trymestrze w stosunku do II ($p < 0,0001$). Mediana fT4 w pierwszym trymestrze wynosi -15,18, w drugim -13,12, w trzecim -11,56 pmol/l.

Statystyki opisowe (fT4 pmol/l)							
	Licz. obs.	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartyl 1 Q 25	Kwartyl 3 Q 75
fT4 I	130	15,46	15,18	11,50	21,84	13,96	16,36
fT4 II	130	13,15	13,12	10,14	19,46	12,	13,81
fT4 III	130	11,97	11,56	8,84	15,88	11,07	12,72

Tabela 5. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży.

Trymestr ciąży fT4	I	II	III
I		IS	IS
II	IS		IS
III	IS	IS	

Tabela 6. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży.



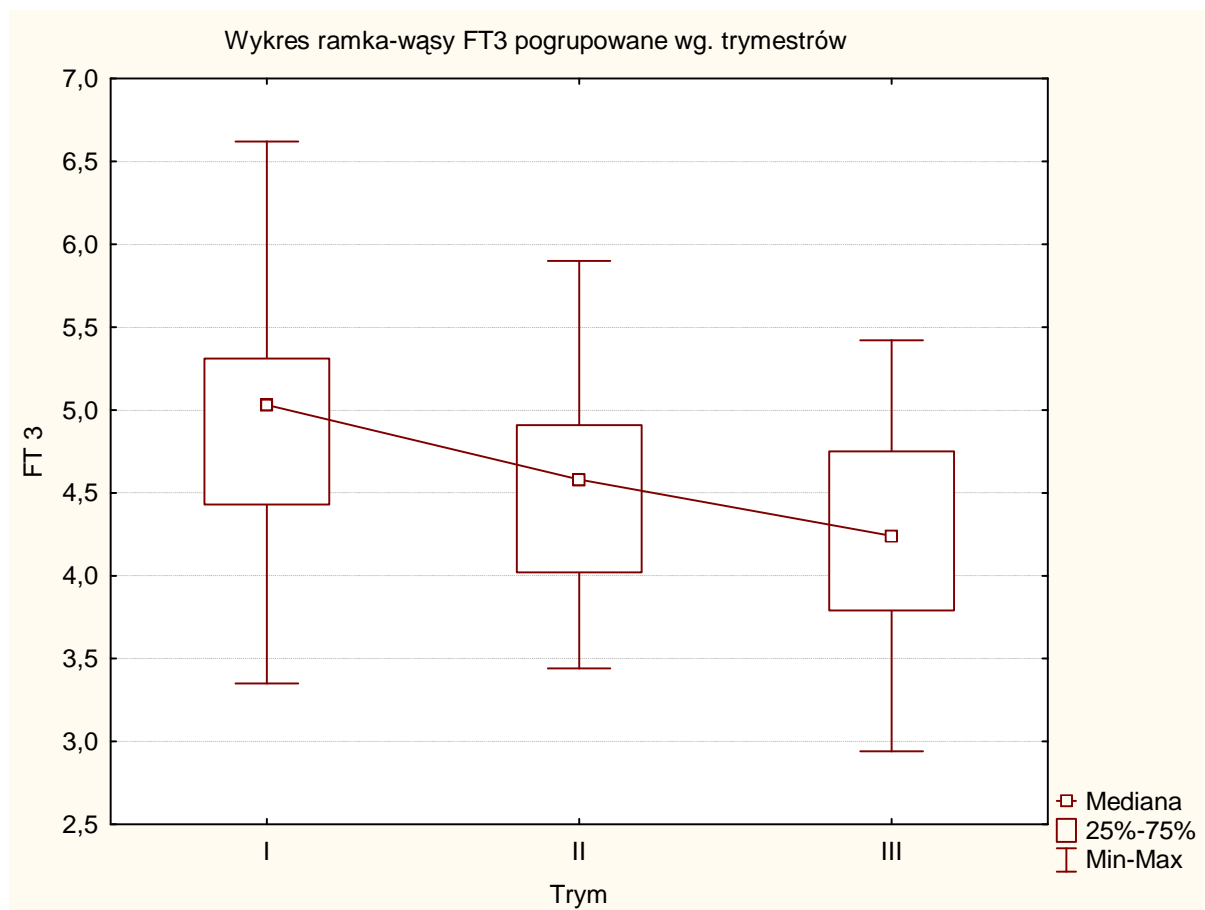
Wykres 2. Zmiany stężenia fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.

4.1.3 fT3

Mediana fT3 w pierwszym trymestrze wynosi -5,03, w drugim -4,48, w trzecim -4,24. Po opracowaniu wyników stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia fT3 w II i III trymestrze ciąży w stosunku do I ($p < 0,0001$) oraz spadek w III trymestrze w stosunku do II ($p < 0,001$).

Statystyki opisowe (fT3 pmol/l)							
	Licz. obs.	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartył 1	Kwartył 3
fT3 I	130	4,9	5,03	3,35	44,75	5,78	14,06
fT3 II	130	4,57	4,58	3,44	6,41	4,02	4,91
fT3III	130	4,22	4,24	2,94	5,42	3,79	4,75

Tabela 7. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartyłu dla fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.



Wykres 3. Zmiany stężenia fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.

Trymestr ciąży fT3	I	II	III
I		IS	IS
II	IS		IS
III	IS	IS	

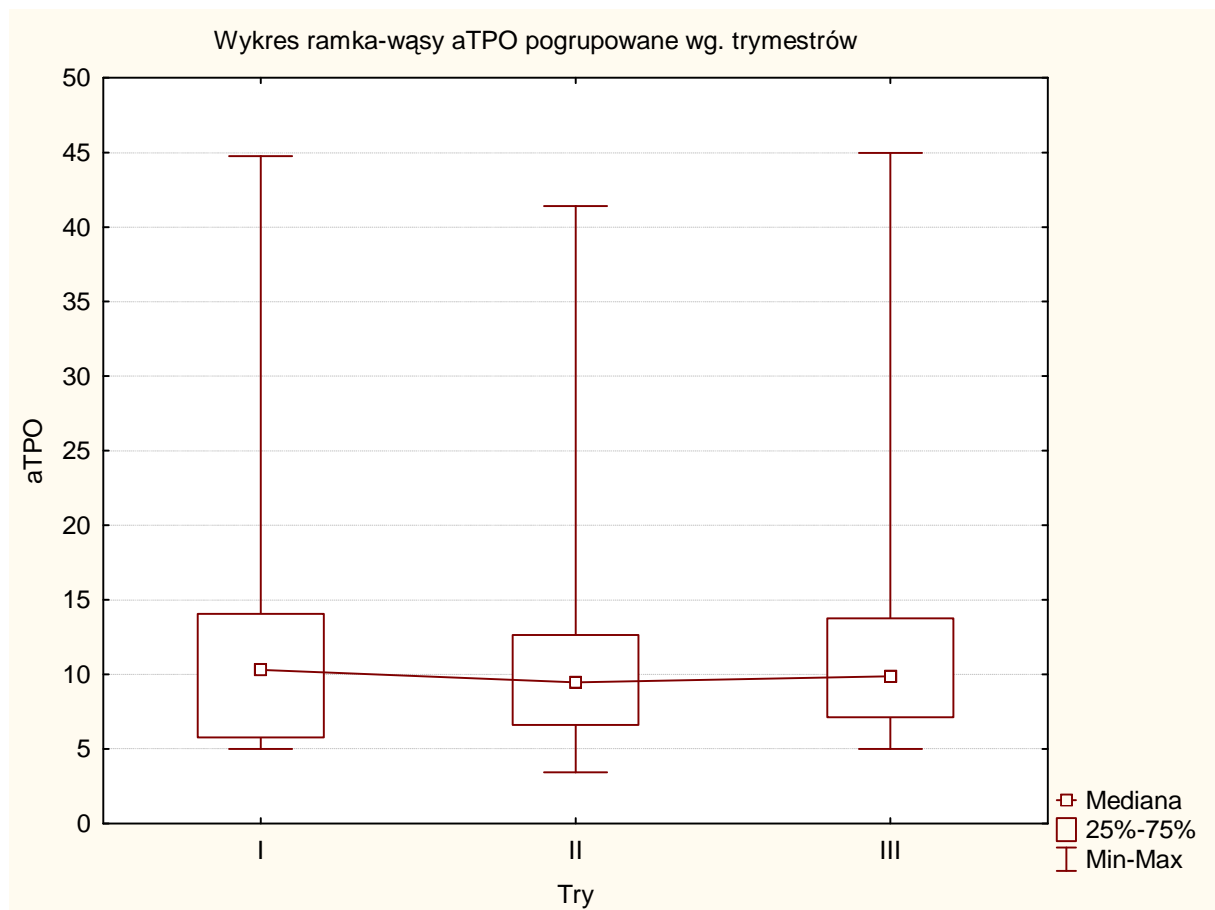
Tabela 8. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.

4.1.4 aTPO

Wartość mediany dla aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży wynoszą: w pierwszym - 10,3, w drugim – 9,46, w trzecim – 9,88 IU/ml. Po opracowaniu statystycznym przy zastosowaniu testu Manna-Whitney'a otrzymanych wyników aTPO nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi trymestrami ciąży ($p > 0,05$).

Statystyki opisowe (aTPO IU/ml)							
	Licz. obs.	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartyl 1	Kwartyl 3
aTPO I	130	11,35	10,30	5	44,75	5,78	14,06
aTPO II	130	10,99	9,46	3,44	41,40	6,61	12,64
aTPO III	130	11,87	9,88	5	44,96	7,12	13,75

Tabela 9. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla przeciwciał aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.



Wykres 4. Zmiany stężenia aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.

Trymestr ciąży	I	II	III
aTPO			
I		NS	NS
II	NS		NS
III	NS	NS	

Tabela 10. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami a TPO w poszczególnych trymestrach ciąży.

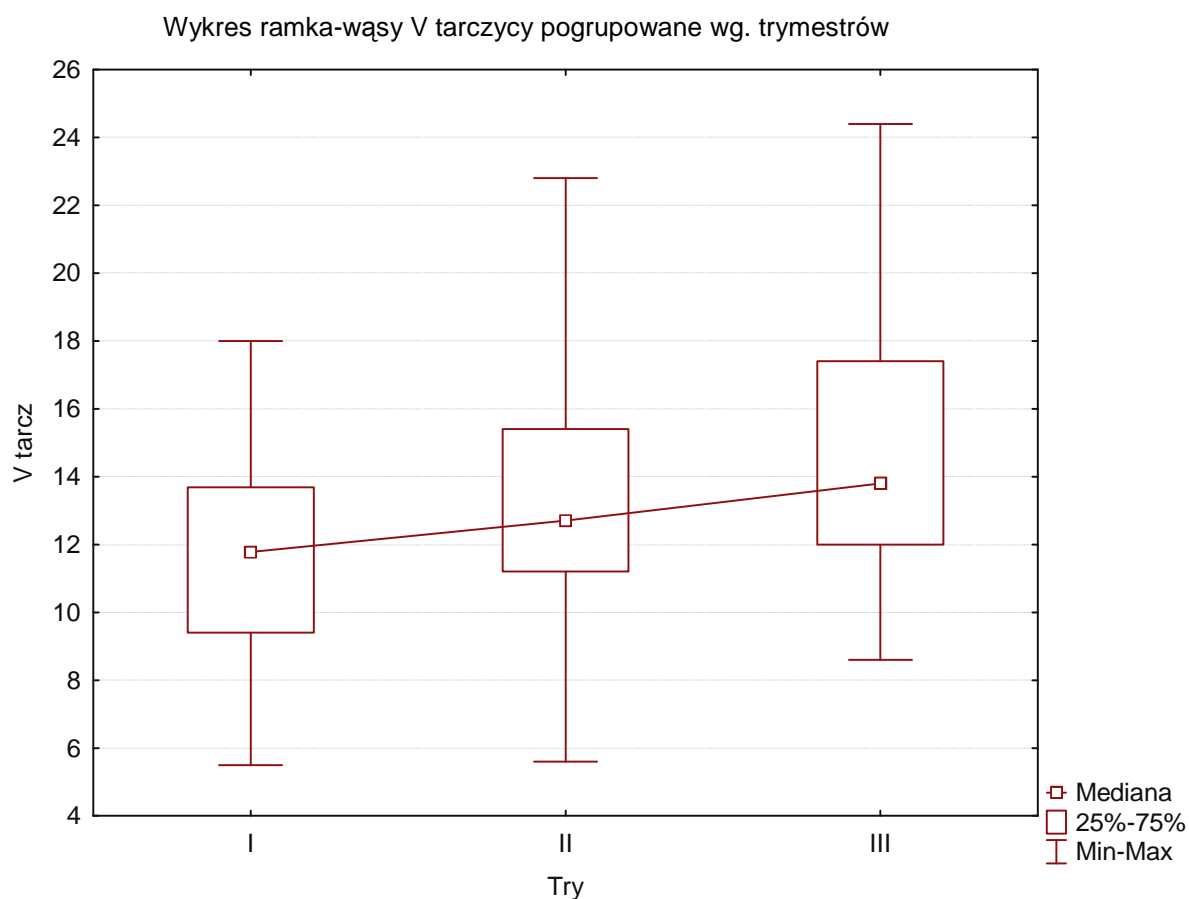
4.1.5 Objętość tarczycy u zdrowych ciężarnych w poszczególnych trymestrach ciąży

Mediana objętości tarczycy wynosiła odpowiednio: w pierwszym trymestrze – 11,77 ml, w drugim-12,7 ml a w trzecim-13,8 ml. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotnie statystyczny wzrost objętości tarczycy w II trymestrze w stosunku do I trymestru

($p < 0,0005$), w III trymestrze w stosunku do I trymestru ($p < 0,0001$) oraz w III trymestrze w stosunku do II ($p < 0,01$).

Statystyki opisowe (V tarczycy ml)							
	Licz. obs.	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartył 1	Kwartył 3
V tar I	130	11,54	11,77	5,50	18	9,40	13,68
V tar II	130	13,35	12,70	5,60	22,80	11,20	15,40
V ta III	130	15,10	13,80	8,60	24,40	12	17,40

Tabela 11. Wartości średniej, mediany, minimum, maksimum dla objętość tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.



Wykres 5. Zmiany objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.

Trymestr ciąży	I	II	III
I		IS	IS
II	IS		IS
III	IS	IS	

Tabela 12. Wyniki testu Manna-Whitney'a między objętościami tarczycy we wszystkich trymestrach ciąży.

4.1.6 Wiek ciężarnych a wyniki TSH, wolnych hormonów tarczycy oraz objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży

Celem sprawdzenia czy wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy oraz objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży nie zależą od wieku pacjentki zastosowano analizę regresji statystycznej.

Na podstawie wykonanych obliczeń statystycznych z wykorzystaniem regresji zmiennej zależnej nie stwierdzono istnienia związku pomiędzy wiekiem pacjentki a TSH, wolnymi hormonami tarczycy, aTPO, objętością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży ($p > 0,05$). Wartość p najbliższej granicznej 0,05 stwierdzono w przypadku zależności pomiędzy wiekiem a TSH w III trymestrze ciąży- $p=0,07$ i fT3 w I trymestrze ciąży $p=0,07$.

Wiek	TSH (μ IU/ml)	fT4 (pmol/l)	fT3 (pmol/l)	aTPO (IU/ml)	V tarczycy (ml)
I trymestr	NS	NS	NS	NS	NS
II trymestr	NS	NS	NS	NS	NS
III trymestr	NS	NS	NS	NS	NS

Tabela 13. Wyniki obliczeń zależności pomiędzy wiekiem a TSH, wolnymi hormonami tarczycy, aTPO i objętością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży – nie stwierdzono istotności statystycznej (NS).

4.1.7 Joduria

Na podstawie wyniku mediany jodurii oznaczonej w porannej zbiórce moczu u zdrowych ciężarnych w I trymestrze ciąży stwierdzono lekki niedobór jodu-norma 150-250 µg/l.

	Mediana	Minimum	Maksimum	Kwartyl 1 Q 25	Kwartyl 3 Q 75
Joduria (µg/l)	119,95	28,9	296,6	50,18	189,05

Tabela 14. Wyniki oznaczenia jodurii w zbiórce moczu zdrowych ciężarnych.

4.2 Pacjentki ze stwierdzonymi zaburzeniami tyreologicznymi

Przebadano w każdym trymestrze ciąży 100 pacjentek z zaburzeniami tyreologicznymi i/lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy. Charakterystykę grupy i częstość stwierdzonych zaburzeń przedstawiono w tabeli 14.

Chore pozostawały pod kontrolą położniczą Kliniki Ginekologii i Położnictwa UJCM w Krakowie.

	I trymestr	II trymestr	III trymestr
Wiek (lata)	31,11+/-4,6	31,18 +/- 5,39	31,39 +/- 5,45
Ciąża (średnio)	1,9	1,9	1,9
Tydzień ciąży	9,91+/-2,48	20,88 +/-3,49	31,85+/-2,59
Niedoczynność	37	36	35
Nadczynność	22 (10 w wywiadzie)	22 (10 w wywiadzie)	22 (10 w wywiadzie)
Wole guzowate	18	19	18
Wole proste (2 pacjentki dodatni wywiad w dzieciństwie)	4	4	4

Podwyższone aTPO	6	5	4
Stan po tyreoidektomii	4	4	4
Stan po terapii I¹³¹ z powodu nadczynności	1	1	1
Wole guzowate i niedoczynność	3	5	7
Dodatni wywiad rodzinny	5	4	4
Objętość tarczycy (ml) mediana	11,95 (min 0, max 58,7) Q1-9,6 Q3-15,15	16,04 (min 0, max 60,6) Q1-10,22 Q3-19,67	17,7 (min 0, max 62,6) Q1-10,8 Q3-21,35

Tabela 15. Pacjentki ze stwierdzoną chorobą tarczycy i/lub z dodatnim wywiadem wśród krewnych (przebadano 100 pacjentek w każdym trymestrze).

W wywiadzie poronienie wystąpiło u 12 kobiet (12%) w grupie ciężarnych z zaburzeniami funkcji tarczycy.

	I trymestr	II trymestr	III trymestr
TSH (μIU/ml)	Max 29,12 Min <0,005	Max 5,27 Min <0,005	Max 5,73 Min <0,005
fT4 (pmol/l)	Max 53,49 Min 11,24	Max 30,31 Min 10,88	Max 19,3 Min 9,12
fT3 (pmol/l)	Max 21,25 Min 3,1	Max 29,87 Min 3,3	Max 16,8 Min 2,97
aTPO (IU/ml)	Max >600 Min <5	Max >600 Min <5	Max >600 Min <5

Tabela 16. Maksymalne i minimalne wartości TSH, fT4, fT3 i aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z chorobą tarczycy i/lub dodatnim wywiadem wśród krewnych (przebadano 100 pacjentek w każdym trymestrze).

4.2.1 Niedoczynność tarczycy

W I trymestrze ciąży na 100 przebadanych ciężarnych 37 miało niedoczynności tarczycy.

W tej grupie 26 chorych było leczonych przed ciążą a u 11 pacjentek chorobę rozpoznano po raz pierwszy w życiu. Dodatkowo miano aTPO stwierdzono u 22 pacjentek z niedoczynnością tarczycy.

Wszystkie pacjentki pozostały w naszej kontroli w II trymestrze ciąży (37 osób).

U 1 pacjentki z podwyższonym mianem aTPO w I trymestrze, w II trymestrze ciąży stwierdzono po raz pierwszy wzrost wartości TSH i rozpoznano niedoczynność tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto. Włączono leczenie tyroksyną dawce 75 µg/dobę.

	TSH (µIU/ml)	fT3 (pmol/l)	fT4 (pmol/l)	aTPO (IU/ml)	V tarczycy (ml)
I trymestr	1,55	17,21	5,2	600	12,5
II trymestr	5,19	10,72	4,82	600	12,9
III trymestr	0,615	15,46	4,35	600	13,1

Tabela 17. Wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO i objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentki która rozwinęła chorobę Hashimoto w II trymestrze ciąży.

U dwóch pacjentek z niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto w II trymestrze badania badania USG tarczycy stwierdzono zmiany ogniskowe których nie uwidoczniło w czasie pierwszego badania USG, Wykryte zmiany guzkowe były niewielkie i niepodważane onkologicznie. Nie stwierdzono wskazań do BAC.

W III trymestrze ciąży z powodu niedoczynności tarczycy leczonych było 35 ciężarnych. Maksymalna dawka stosowanej tyroksyny wynosiła 250 µg/dobę. U jednej pacjentki z dodatnim mianem aTPO w I i II trymestrze ciąży w trzecim stwierdzono niedoczynność tarczycy włączając do leczenia tyroksynę w dawce 50 µg /dobę.

	TSH (μ IU/ml)	fT4 (pmol/l)	fT3 (pmol/l)	aTPO (IU/ml)	V tarczycy (ml)
I trymestr	2,87	14,4	4,85	215	7,7
II trymestr	3,02	12,65	5,32	147	8,2
III trymestr	4,8	10,44	5,26	88,9	8,9

Tabela 18. Wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO i objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentki która rozwinęła chorobę Hashimoto w III trymestrze ciąży.

U pacjentek z niedoczynnością tarczycy stwierdzono wzrost objętości gruczołu tarczowego w III trymestrze o 18,5% w stosunku do objętości gruczołu w I trymestrze ciąży (wzrost istotny statystycznie $p < 0,05$).

Trymestr ciąży	Mediana	Kwartyl 1	Kwartyl 3	Minimum	Maximum
I	11	9,04	12,35	3,8	18
II	12,9	9,2	15,15	5,5	21,6
III	13,15	11,92	15,57	8,05	24,1

Tabela 19. Wartości mediany, kwartylu 1-go i 3-go, minimum i maximum dla objętości tarczycy ciężarnych z niedoczynnością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

4.2.1.1 Pacjentki po tyreoidektomii

Cztery chore były po tyreoidektomii wykonanej kilka lat przed zajściem w ciążę, w tym jedna z powodu wola guzowatego, dwie z powodu nawracającej choroby Gravesa-Basedowa oraz jedna ciężarna z powodu raka pęcherzykowatego tarczycy. Strumektomię u pacjentki z rakiem tarczycy wykonano 2 lata przed zajściem w ciążę z następowym leczeniem ^{131}I . Nowotwór był w stopniu zaawansowania $pT_3N_1M_0$. U wszystkich w leczeniu stosowano tyroksynę w odpowiednich dawkach.

ciążarna	Wiek	Przyczyna tyreoidektomii	V tarczycy (ml)	TSH (μIU/ml)	fT4 (pmol/ml)	fT3 (pmol/ml)	aTPO (IU/ml)	Dawka Tyroksyny (μg/dobę)
I	29	Rak pęcherzykowy	I-0 II-0 III-0	I-0,01 II-2,54 III-0,03	I-20,66 II-13,6 III-21,32	I-4,35 II-3,92 III-4,4	I-6,19 II-5 III-5	I-125 II-150 III-175
II	29	Wole guzowate	I-4,3 II-4,5 III-4,8	I-1,66 II-0,92 III-1,07	I-13,35 II-12,9 III-17,27	I-4,37 II-4,73 III-3,91	I-13,89 II-15,6 III-9,18	I-100 II-125 III-150
III	25	Choroba Gravesa- Basedowa	I-0,3 II-0,3 III-0,36	I-1,17 II-0,38 III-2,21	I-19,26 II-16,25 III-14,13	I-3,94 II-4,39 III-3,8	I-10,34 II-17,47 III-15,4	I-50 II-75 III-100
IV	35	Choroba Gravesa- Basedowa	I-2,57 II-2,9 III-2,9	I-2,09 II-2,21 III-1,82	I-16,7 II-16,11 III-17,37	I-3,49 II-3,77 III-3,59	I-9,41 II-8,14 III-7,28	I-75 II-100 III-125

Tabela 20. Wiek oraz objętość tarczycy, wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO oraz dawek tyroksyny w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek po tyreoidektomii.

W badanej grupie chorych była jedna ciężarna z niedoczynnością tarczycy po leczeniu ¹³¹I choroby Gravesa-Basedowa bez oftalmopatii, z powodu trudnej do opanowania nadczynności tarczycy. Nadczynność zdiagnozowano u pacjentki 9 lat przed zajściem w ciążę. Terapię jodem radioaktywnym przeprowadzono 9 lat przed zajściem w ciążę pacjentki.

W I trymestrze ciąży stosowała tyroksynę w dawce 125 µg/dobę. W II trymestrze zwiększono dawkę stosowanej tyroksyny do 150 µg/dobę a w III do 175 µg/dobę. Stężenia w surowicy krwi TSH, fT4, fT3 były przez całą ciążę prawidłowe. Oznaczono TRAb w II trymestrze ciąży- 1 IU/l. Pacjentka otrzymywała suplementację jodem zgodnie z zaleceniami WHO dla kobiet ciężarnych (150 µg/dobę).

Trymestr ciąży	TSH (µIU/ml)	fT4 (pmol/l)	fT3 (pmol/l)	aTPO (IU/ml)	V tarczycy (ml)
I	0,59	13,14	3,91	142,8	3,1
II	0,76	14,22	3,71	70,36	3,1
III	0,354	12,05	4,02	52,3	5,7

Tabela 21. Wartości TSH, fT4, fT3, aTPO oraz objętości tarczycy pacjentki po terapii ¹³¹I w poszczególnych trymestrach ciąży.

Wszystkie 37 pacjentek z rozpozną niedoczynnością tarczycy leczono preparatem tyroksyny w dawce od 25 do 225 µg/dobę. Średnia dawka leku wraz z rozwojem ciąży ulegała zwiększeniu i wynosiła odpowiednio: w I trymestrze ciąży 54,4 µg/dobę, w II 71,2 µg/dobę oraz w III trymestrze 82,72 µg/dobę (wzrost o 34,3 %).

	I trymestr	II trymestr	III trymestr
Tyroksyna (µg/dobę)	Średnia 54,4 Min 25 Max 150	Średnia 71,2 Min 50 Max 175	Średnia 82,72 Min 50 Max 225

Tabela 22. Dawka minimalna i maksymalna tyroksyny w poszczególnych trymestrach ciąży.

W przypadku trzech pacjentek z rozpozną niedoczynnością tarczycy w I trymestrze, zmniejszono dawkę leku podczas wizyty kontrolnej z powodu objawów klinicznych (tachykardii, nadmiernego pocenia się) oraz spadku wartości TSH poniżej dolnej granicy normy i nadmiernego wzrostu stężenia tyroksyny.

4.2.1.2 aTPO

U pacjentek z dodatnim mianem aTPO, zarówno u tych ze stwierdzoną niedoczynnością tarczycy (22 pacjentki) jak i w przypadku sześciu ciężarnych z prawidłowymi wartościami TSH i wolnych hormonów tarczycy, zaobserwowano tendencję do spadku miana przeciwciał wraz z rozwojem ciąży. Wyniki testu Manna-Whitney'a wykazują statystycznie istotne (IS) różnice między wartościami aTPO w I i II trymestrze ciąży w stosunku do III trymestru ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic pomiędzy I i II trymestrem.

	Mediana	Minimum	Maximum
I trymestr	134,25	54,75	>600
II trymestr	133,7	25,17	>600
III trymestr	99,86	20,3	>600

Tabela 23. Wyniki mediany oraz minimum i maksimum aTPO (IU/ml) pacjentek z niedoczynnością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

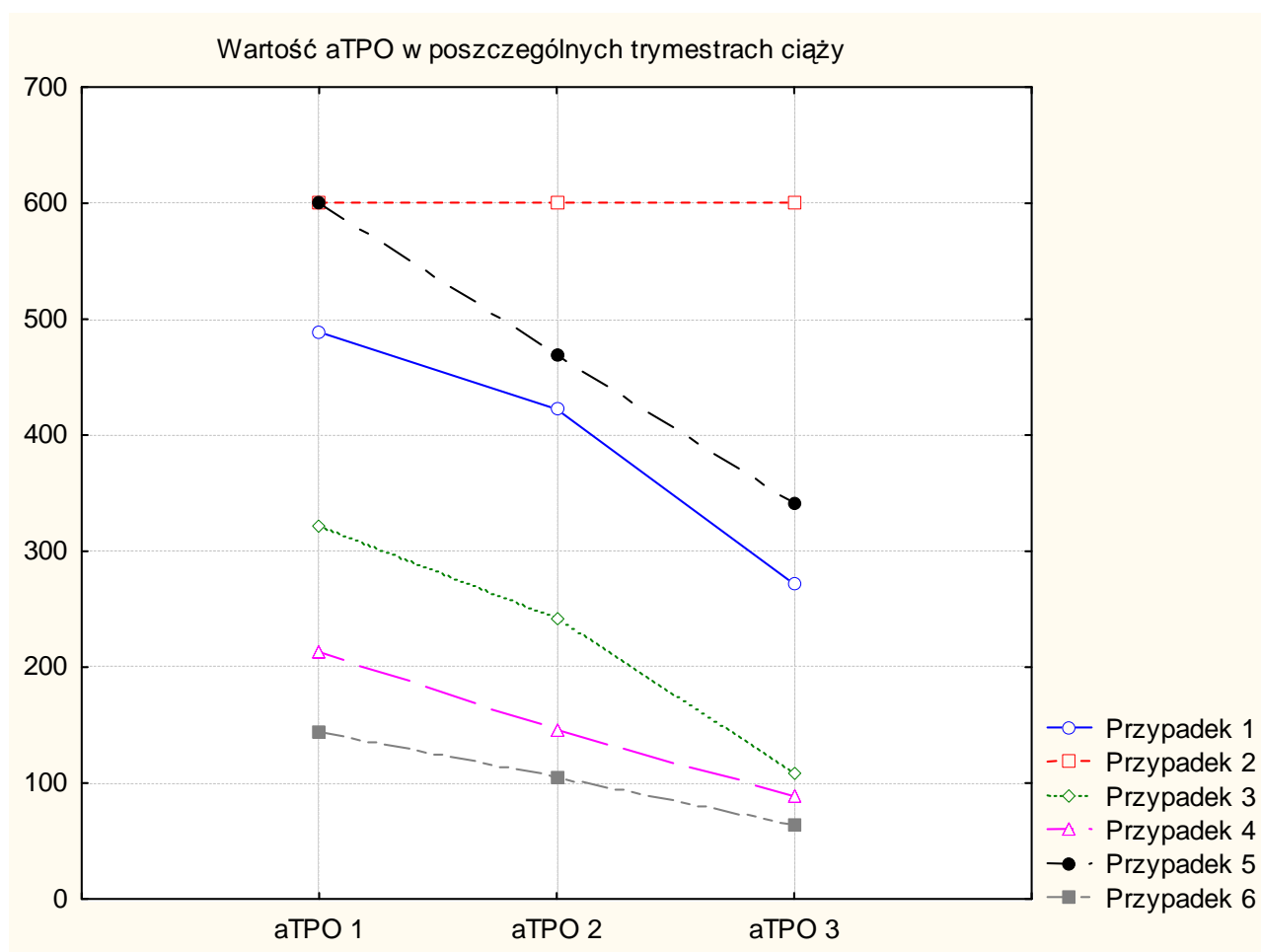
Trymestr ciąży aTPO	I	II	III
I		NS	IS
II	NS		IS
III	IS	IS	

Tabela 24. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.

Wyodrębniono grupę 6 pacjentek, przed ciążą nie leczonych z powodu chorób tarczycy, z dodatnim mianem aTPO w I trymestrze ciąży i prawidłowym stężeniem TSH oraz wolnych hormonów tarczycy. W II trymestrze jedna z nich rozwinęła niedoczynność tarczycy, w III u kolejnej ciężarnej rozpoznano niedoczynności tarczycy wymagające leczenia substytucyjnego.

aTPO	Mediana	Minimum	Maximum
I trymestr	400	144	>600
II trymestr	335	103,9	>600
III trymestr	192,5	67,4	>600

Tabela 25. Wartości mediany, minimum, maksimum aTPO (IU/ml) dla ciężarnych z podwyższonym jego mianem i prawidłowymi wartościami TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.



Wykres 6. Wartości a TPO w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z dodatnim ich mianem w I trymestrze i z prawidłowymi wartościami TSH i wolnych hormonów tarczycy.

W przypadku 2 pacjentka rozwinęła niedoczynność tarczycy II trymestrze a w 4 przypadku w III trymestrze.

Trymestr ciąży	p
I v II	NS
I v III	0,030240
II v III	NS

Tabela 26. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami aTPO u chorych ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.

Wyniki testu Manna-Whitney'a wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami aTPO w I i III trymestrze ciąży u chorych ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w I trymestrze. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami aTPO w I i II trymestrze oraz II i III.

Trymestr ciąży	p
I v II	NS
I v III	0,019512
II v III	NS

Tabela 27. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u ciężarnych leczonych z powodu choroby Hashimoto zdiagnozowaną przed ciążą, z prawidłowym stężeniem aTPO w I trymestrze.

Wyniki testu Manna-Whitney'a wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami aTPO w I i III trymestrze ciąży u ciężarnych leczonych z powodu choroby Hashimoto zdiagnozowaną przed ciążą, z prawidłowym stężeniem aTPO w I trymestrze. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami aTPO w I i II trymestrze oraz II i III.

4.2.2 Nadczynność tarczycy

W grupie pacjentek z rozpoznaną nadczynnością tarczycy było 22 ciężarne w tym 10 pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy sprzed ciąży, aktualnie w eutyreozie oraz 12 chorych z czynną nadczynnością (u 7 rozpoznano ją po raz pierwszy, u 3 pacjentek stwierdzono nawrót choroby Gravesa-Basedowa, u 2 pacjentek, które stosowały lek tyreostatyczny od kilku miesięcy przed ciążą utrzymano leczenie z powodu

podwyższonych wartości wolnych hormonów tarczycy). Wszystkie pacjentki objęte były ścisłą kontrolą położniczą.

W grupie ciężarnych z dodatnim wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy sprzed ciąży, 10 miało postawioną diagnozę choroby Gravesa-Basedowa (bez cech oftalmopatii), a 2 wola guzowatego nadczynnego.

U dwóch chorych leczonych jeszcze przed początkiem ciąży odstawiono leczenie tyreostatykami z powodu normalizacji stężenia wolnych hormonów tarczycy w I trymestrze.

W leczeniu u chorych z nadczynnością zastosowano propylotiouracyl. Minimalna dawka stosowanego propylotiouracylu wynosiła 25mg/dobę a maksymalna 400 mg/dobę. Dawka 400 mg/dobę stosowana była u pacjentki z wysokimi wartościami wolnych hormonów tarczycy, przez okres 7 dni. Chora ta z powodu nasilonych objawów klinicznych oraz wysokich wartości wolnych hormonów tarczycy była hospitalizowana przez okres 12 dni w Klinice Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Otrzymała ona początkowo dożylnie tiamazol w dawce 120 mg/dobę przez 5 dni, następnie leczenie doustne propylotiouracylem w dawce 400 mg/dobę. Nie stwierdzono objawów ubocznych przy stosowaniu obu tyreostatyków. Pacjentkę wypisano z Kliniki z poprawą stanu klinicznego i utrzymaną ciążą. Ciężarna ta była hospitalizowana również w III trymestrze w 36 tygodniu ciąży z powodu wzrostu wartości wolnych hormonów tarczycy. Podano chorej tiamazol dożylnie początkowo w dawce 120 mg/dobę przez 7 dni a następnie skierowano chorą celem zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie. Pacjentka urodziła w 38 tygodniu ciąży zdrowe dziecko, bez wola .

Sześć pacjentek z nadczynnością tarczycy z powodu utrzymującej się tachykardii stosowano werapamil w dawce 40-120 mg/d.

W II trymestrze ciąży leczonych z powodu nadczynności tarczycy lub z dodatnim wywiadem w kierunku tyreotoksykozy było 22 ciężarnych. Nawrót nadczynności tarczycy rozpoznano w II trymestrze u 1 ciężarnej leczonej dwukrotnie z powodu nawrotu choroby, ostatnio przed 2 laty. Osiem pacjentek stosowało propylotiouracyl od pierwszego trymestru, a dwie od okresu kilku miesięcy przed ciążą. 6 pacjentkom odstawiono propylotiouracyl z powodu normalizacji wartości hormonów tarczycy i ustąpienia objawów nadczynności tarczycy. Maksymalna dawka stosowanego propylotiouracylu wynosiła 400 mg. Tak wysoką dawkę zastosowano w przypadku pacjentki z chorobą Gravesa-Basedowa, hospitalizowanej uprzednio w I trymestrze ciąży z powodu wysokich wartości hormonów tarczycy, której zaproponowano tyroidektomię w II trymestrze ciąży, pacjentka jednak nie wyraziła zgody na zabieg.

Nadczynność tarczycy lub dodatni wywiad w przeszłości miało 22 ciężarne w III trymestrze ciąży. 4 ciężarnych stosowało propylotiouracyl. 2 pacjentkom odstawiono propylotiouracyl z powodu normalizacji stężenia wolnych hormonów tarczycy i ustąpienia objawów nadczynności. Jednej pacjentce leczonej propylotiouracylem w I trymestrze i 4 chorym, które w wywiadzie miały nadczynność tarczycy przed ciążą osłonowo na tydzień przed porodem, z powodu spadku TSH poniżej dolnego poziomu normy, do leczenia włączono propylotiouracyl.

U ciężarnych z nadczynnością tarczycy zaobserwowano wzrost objętości tarczycy o 16,75% w III trymestrze w stosunku do objętości gruczołu w I trymestrze ciąży.

	Mediana	Kwartył 1	Kwartył 3	Minimum (ml)	Maximum (ml)
I trymestr	15,9	11	19,7	6,33	32,9
II trymestr	18,9	13,2	22,45	6,5	34,6
III trymestr	19,1	13,24	22,6	7,9	36,2

Tabela 28. Mediana, kwartył 1-szy i 3-ci oraz wartości minimalne i maksymalne objętości tarczycy (ml) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z nadczynnością tarczycy.

4.2.2.1 Propylotiouracyl

W badanej grupie chorych z nadczynnością tarczycy wymagającej leczenia tyreostatykami u 10 pacjentek stosowano propylotiouracyl. Lek stosowano w najmniejszych skutecznych dawkach-minimalnie 25 mg/dobę, maksymalnie 400 mg/dobę u pacjentki hospitalizowanej z powodu ciężkiej nadczynności tarczycy. Dwie pacjentki stosowały propylotiouracyl od I trymestru aż do rozwiązania. U pozostałych ciężarnych lek odstawiono z powodu normalizacji hormonów tarczycy, w tym u 2 w I trymestrze ciąży po kilku tygodniach leczenia, w II u 6 ciężarnych a w III trymestrze u 2 ciężarnych. Nie zaobserwowano skutków ubocznych stosowania leku w tym cech uszkodzenia wątroby. Pacjentki urodziły zdrowe dzieci.

	I trymestr	II trymestr	III trymestr
Propylotiouracyl	Średnia 127 Min 25 Max 400	Średnia 35,4 Min 25 Max 400	Średnia 47,9 Min 25 Max 300

Tabela 29. Wartości średniej, minimalnej i maksymalnej dawki propylotiouracylu (mg) stosowanego w nadczynności tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

4.2.2.2 Tiamazol

Tiamazol zastosowano przejściowo u dwóch pacjentek w pierwszym trymestrze w formie doustnej w dawce 5 i 10 mg/dobę a następnie lek odstawiono z powodu normalizacji wyników. Ciężarne te miały w wywiadzie uczulenie na propylotiouracyl (wysypka). U jednej ciężarnej w I i III trymestrze ciąży zastosowano tiamazol w trakcie hospitalizacji z powodu ciężkiej nadczynności tarczycy. Lek podano dożylnie przez 5 (I trymestr) i 9 dni (III trymestr) w dawce 120 mg/dobę uzyskując poprawę stanu klinicznego chorych i spadek wolnych hormonów tarczycy. Tolerancja leczenia była dobra, nie zaobserwowano skutków ubocznych zastosowanego leczenia.

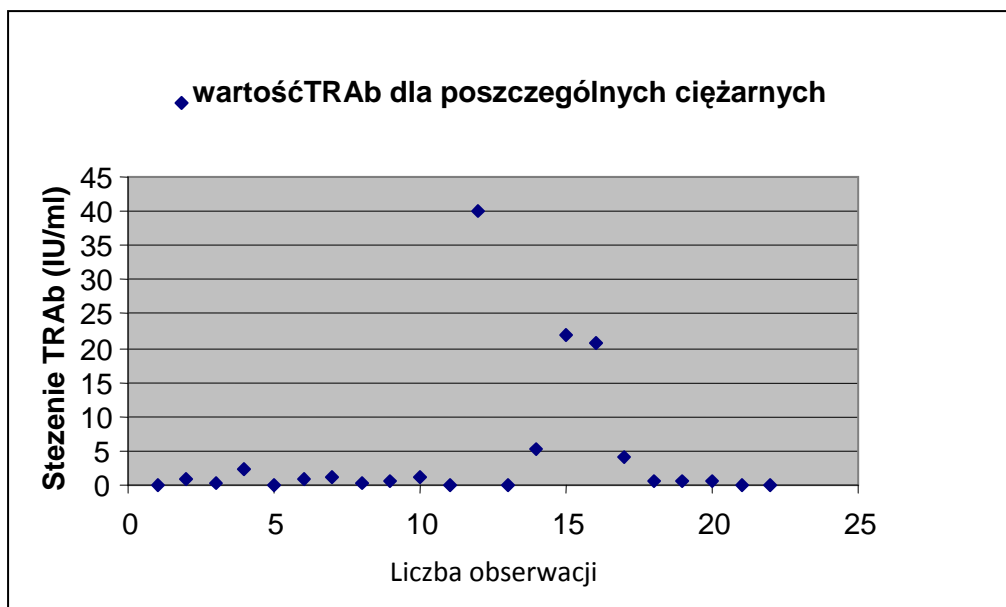
4.2.2.3 TRAb

Stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH oznaczono u 22 pacjentek z grupy nadczynności tarczycy w II trymestrze ciąży.

	Mediana	Kwartyl 1	Kwartyl 3	Minimum	Maximum
TRAb	0,7	0,2	1,98	0,1	40

Tabela 30. Wartość mediany, pierwszego i trzeciego kwartylu oraz minimum i maximum dla przeciwciał TRAb (IU/l).

U ośmiu pacjentek z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa stwierdzono dodatni wynik przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH tj. $>1,0$ IU/l. U trzech z nich stężenie TRAb było powyżej 10 IU/l i korelowało z cięższym przebiegiem nadczynności, wysokim stężeniem wolnych hormonów tarczycy, koniecznością hospitalizacji i dożylnym podaniem tiamazolu celem opanowania nadczynności tarczycy. Stężenie TRAb u pozostałych 14 ciężarnych był poniżej 1,0 IU/l.



Wykres 7. Wartości TRAb u 22 ciężarnych z nadczynnością tarczycy w II trymestrze ciąży.

4.2.3 Pacjentki z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy

Pięć pacjentek nigdy nie leczonych z powodu chorób gruczołu tarczowego miało dodatni wywiad w kierunku chorób tarczycy u najbliższych krewnych, w tym 2 przypadki niedoczynności tarczycy, 2 wola guzowatego i jeden przypadek nadczynności tarczycy. U jednej z ciężarnych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wola guzowatego, z prawidłowym obrazem gruczołu tarczowego w I trymestrze, w II trymestrze stwierdzono obecność zmiany ogniskowej w gruczole o średnicy 0,7 cm, niepodejrzanej onkologicznie w badaniu USG, która nie uległa zmianie w III trymestrze ciąży.

Wśród pacjentek, które zgłosiły się jako zdrowe się do Poradni Tyreologicznej dla Kobiet Ciężarnych stwierdzono 8 przypadków niedoczynności tarczycy, 4 przypadki nadczynności, 5 przypadków wola guzowatego, 2 przypadki wola prostego. U kobiet tych wdrożono odpowiednie leczenie.

4.2.4 Cienkoigłowa biopsja guzków gruczołu tarczowego

W pierwszym trymestrze u dwóch pacjentek z wolem wieloguzkowym z uwagi na duże rozmiary guzków (>2cm) wykonano BAC nie stwierdzając zmian podejrzanych onkologicznie. Pozostałe guzki w badaniu USG wykazywały cechy morfologii guzków łagodnych.

W drugim trymestrze cienkoigłową biopsję guzków tarczycy wykonano u 9 pacjentek z wolem guzowatym tarczycy. Nie stwierdzono zmian podejrzanych onkologicznie.

W trzecim trymestrze wykonano BAC u dwóch pacjentek z uwagi na zwiększenie objętości guzków gruczołu tarczowego powyżej 1 cm.

Żaden wynik BAC nie był podejrzany onkologicznie.

Łącznie wykonano 13 biopsji zmian w gruczole tarczowym w analizowanej grupie kobiet ciężarnych. Jedna ciężarna nie wyraziła zgody na wykonanie biopsji zmiany w tarczycy.

U żadnej z pacjentek po wykonaniu BAC nie zaobserwowano powikłań.

4.2.5 Wole guzowate

W I trymestrze u 18 pacjentek stwierdzono wole guzowate tarczycy, w tym u 5 po raz pierwszy. Dodatni wywiad w kierunku tego schorzenia wśród członków rodziny miało 5 pacjentek z tej grupy.

Wszystkie chore stosowały suplementację jodkiem potasu. U dwóch pacjentek wykonano BAC nie stwierdzając zmian podejrzanych onkologicznie.

Wole guzowate w II trymestrze stwierdzono u 19 pacjentek. W drugim trymestrze cienkoigłową biopsję guzków tarczycy wykonano u kolejnych 9 pacjentek z badanej grupy. U jednej ciężarnej z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wola guzowatego na podstawie badania USG rozpoznano wole guzowate po raz pierwszy w II-gim trymestrze.

Wole guzowate w III trymestrze stwierdzono u 18 pacjentek. W trzecim trymestrze wykonano BAC u dwóch pacjentek. U dwóch pacjentek z niedoczynnością tarczycy w III trymestrze stwierdzono na podstawie badania USG gruczołu wole guzowate.

	Mediana	Kwartył 1	Kwartył 3	Max	Min
I trymestr	0,95	0,36	1,11	3,42	0,005
II trymestr	1,25	0,57	1,57	3,42	0,006
III trymestr	1,27	0,61	1,71	3,56	0,288

Tabela 31. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum TSH (μ IU/ml) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono wzrost stężenia TSH wraz z rozwojem ciąży.

	Mediana	Kwartył 1	Kwartył 3	Max	Min
I trymestr	15,14	14,39	16,2	18,57	12,35
II trymestr	12,4	11,26	13,57	17,14	10,3
III trymestr	12,67	12,49	15,31	16,61	10,57

Tabela 32. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum fT4 (pmol/l) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.

Uzyskane wyniki mediany fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży wskazują na spadek jego stężenia wraz z zaawansowaniem ciąży.

	Mediana	Kwartył 1	Kwartył 3	Max	Min
I trymestr	4,51	4,33	5,14	6,1	3,64
II trymestr	4,54	3,95	4,85	6,01	3,3
III trymestr	4,49	4,25	4,85	5,38	2,97

Tabela 33. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum fT3 (pmol/l) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.

Wartości mediany fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży są do siebie zbliżone.

	Mediana	1 kwartył	Kwartył 3	Max	Min
I trymestr	12,2	10,8	13,64	20	6,7
II trymestr	14,39	12,3	17,06	25,1	6,11
III trymestr	14,95	12,4	17,32	24,2	7,4

Tabela 34. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum objętości tarczycy (ml) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.

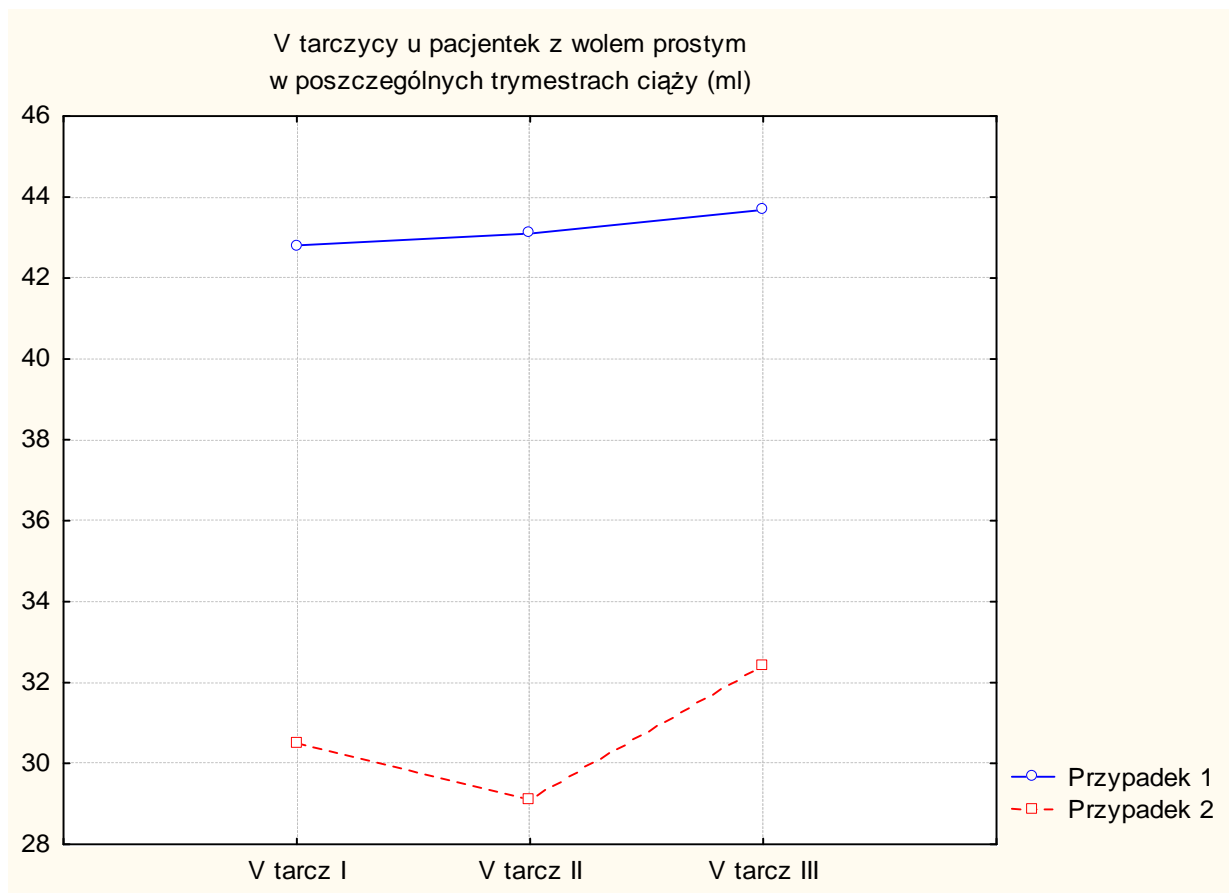
U pacjentek z wolem guzowatym zaobserwowano wzrost objętości gruczołu tarczowego o 18,4% w III trymestrze w stosunku do objętości w I trymestrze.

4.2.6 Wole proste

Wole proste rozpoznano u dwóch pacjentek na podstawie badania fizykalnego i badania USG, Obie miały prawidłowe stężenia hormonów tarczycy i aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży. Do leczenia włączono jodek potasu w dawce 150 µg/d.

Wyniki pierwszej ciężarnej: TSH w pierwszym trymestrze-0,33, w drugim-0,578, w trzecim-0,87 µIU/ml, fT4 w pierwszym trymestrze -18,36, w drugim-14,29, w trzecim-13,4 pmol/l, fT3 w pierwszym trymestrze-5,44, w drugim-4,62, w trzecim-4,23 pmol/l. Objętość tarczycy w pierwszym trymestrze-30,5, w drugim 29,1, w trzecim 32,4 ml.

Wyniki drugiej ciężarnej: TSH w pierwszym trymestrze-1,08, w drugim-1,28, w trzecim-1,14 µIU/ml, fT4 w pierwszym trymestrze -13,7, w drugim-12,8, w trzecim-13,2 pmol/l, fT3 w pierwszym trymestrze-4,43, w drugim-4,37, w trzecim-4,09 pmol/l. Objętość tarczycy w pierwszym trymestrze-42,8, w drugim 43,1, w trzecim 43,68 ml. Na podstawie uzyskanych wyników zaobserwowano nieznaczny wzrost objętości tarczycy u pacjentek z wolem prostym wraz z rozwojem ciąży.



Wykres 8. Objętość tarczycy u pacjentek z wolem prostym w poszczególnych trymestrach ciąży.

Kolejne dwie pacjentki miały dodatni wywiad w kierunku wola prostego i były leczone z tego powodu w dzieciństwie. W trakcie ciąży nie stwierdzono w ich przypadku powiększenia gruczołu tarczowego w badaniu USG. Objętość gruczołu tarczowego przez całą ciążę była w normie. U pierwszej ciężarnej objętość gruczołu tarczowego w pierwszym trymestrze 9,6, w drugim 10,1, w trzecim 10,8 ml. W przypadku drugiej ciężarnej objętość gruczołu tarczowego w pierwszym trymestrze 10,5, w drugim 10,9, w trzecim 11,7 ml.

U obydwóch stwierdzono prawidłowe stężenia TSH, wolnych hormonów tarczycy i aTPO przez całą ciążę. W przypadku pierwszej ciężarnej wyniki kształtowały się następująco:

TSH w pierwszym trymestrze 2,2, w drugim 0,57, w trzecim 0,52, fT4 w pierwszym 14,15, w drugim 15,16, w trzecim 15,62, fT3 w pierwszym 6,46, w drugim 5,15, w trzecim 4,99 pmol/l, aTPO w pierwszym 5,12, w drugim 9,72, w trzecim 8,2 U/ml.

U drugiej ciężarnej uzyskano następujące wyniki: TSH i pierwszym trymestrze 0,93, w drugim 1,04, w trzecim 1,2 μ IU/ml, fT4 w pierwszym trymestrze 15,83, w drugim 15,02, w trzecim 14,1 pmol/l, fT3 w pierwszym 5,1, w drugim 4,3, w trzecim 4,8 pmol/l, aTPO < 5 UI/ml.

4.3 Joduria

Jodurię oznaczono u 72 pacjentek w I trymestrze ciąży w moczu porannym.

Statystyki opisowe							
	Ilość	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	Kwartyl 1 Q25	Kwartyl 3 Q75
Joduria (μ g/dobę)	72	114,67	94,65	17,7	351,6	53,35	159,10

Tabela 35. Wartość średniej, mediany, minimum, maximum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu jodurii.

Wszystkie pacjentki otrzymywały substytucje jodem 150 μ g/dobę w preparatach wielowitaminowych.

W otrzymanych wynikach zwraca uwagę duża rozpiętość uzyskanych wyników (min 17,7 μ g, max 351,6 μ g). Ze względu na otrzymane niskie wartości jodurii, nawet rzędu 17,7 μ g wskazujące na niedobór jodu, rozkodowano wyniki TSH dzieci matek z niskimi wartościami jodurii nie stwierdzając TSH > 5 μ IU/ml.

4.4 Powikłania ciąży

W grupie pacjentek objętych leczeniem w Poradni Tyreologicznej dla Kobiet Ciężarnych doszło do jednego poronienia w 12 tygodniu I ciąży. Trzydziestoletnia Pacjentka 3,5 roku przed ciążą była leczona z powodu choroby Graves-Basedowa. Matka ciężarnej również w wywiadzie leczona była z powodu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Trzy dni przed poronieniem stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy był prawidłowy:

TSH- 1,24 μ IU/ml, fT4- 18,12 pmol/l, fT3- 5,82 pmol/l. Stężenie aTPO było nieznacznie podwyższone 50,43 IU/ml. Objętość tarczycy wynosiła 20,3 ml. Pacjentka nie stosowała leków tyreostatycznych. Nie była przed ciążą leczona ginekologicznie.

U jednej chorej, 22-letniej pacjentki doszło w 26 tygodniu II ciąży do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Ciężarna nie była nigdy leczona tyreologicznie, jak również nikt w jej rodzinie nie miał znanej choroby tarczycy. Wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO były prawidłowe: TSH- 0,349 μ IU/ml, fT4- 13,26 pmol/l, fT3- 4,27 pmol/l, aTPO-10,41 IU/ml.

Objętość tarczycy wynosiła 10,94 ml, bez zmian ogniskowych. Pacjentka nie była przed ciążą leczona ginekologicznie. Pierwsze dziecko urodzone w 39 tygodniu ciąży jest zdrowe. Przyczyna wewnątrzmacicznego obumarcia płodu nie została ustalona. Pacjentkę po obumarciu płodu wykluczono z badania.

5. Dyskusja

Polskie i międzynarodowe towarzystwa endokrynologiczne dążą do opracowania zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia kobiet ciężarnych z zaburzeniami funkcji tarczycy, które stanowiłyby znaczącą pomoc dla lekarzy klinicystów zajmujących się tym zagadnieniem. Pierwszym krokiem w tym kierunku jest niewątpliwie opracowanie wartości referencyjnych dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży, których aktualnie brak również w Polsce.

Jak przedstawiono we wstępie pracy, choroby tarczycy występujące w trakcie ciąży mogą powodować szereg komplikacji zarówno u matki jak i u płodu. Z epidemiologicznego punktu widzenia, z uwagi na częstość występowania oraz zwykle skąpoobjawowy przebieg, podstawowe znaczenie ma unikanie niedoczynności tarczycy matki w ciąży. Kontrowersje nadal budzi sposób leczenia nadczynności tarczycy w tym przede wszystkim zastosowanie optymalnej farmakoterapii oraz formy leczenia radykalnego nadczynności tarczycy przed koncepcją. Właściwe leczenie schorzeń gruczołu tarczowego zapobiega komplikacjom przebiegu ciąży, a co najważniejsze wpływa na rozwój dziecka. Osobnym, równie trudnym i nadal nierozstrzygniętym zagadnieniem jest stworzenie optymalnego modelu badań przesiewowych w grupie kobiet w okresie rozrodczym.

5.1 Wartości referencyjne

Wartości referencyjne TSH dla poszczególnych trymestrów różnią się zasadniczo od ogólnie przyjętych wartości referencyjnych dla osób dorosłych. Ma to duże znaczenie kliniczne, ponieważ tyreotropina jest najczulszym i najczęściej stosowanym markerem oceny zaburzeń funkcji tarczycy, a oznaczenie jej jest zalecane jako podstawowy test przesiewowy.

Na wartość oznaczenia TSH w osoczu ma wpływ wiele różnorodnych czynników. Część z nich jest stała, jak posiadany genom czy masa ciała, część trudna do regulacji jak stopień wyspania pacjenta czy pora pobrania krwi. Z tych względów bardzo istotne wydaje się ustalenie ścisłych kryteriów doboru pacjentek do badania przy oznaczaniu wartości referencyjnych. Dodatkowo w przeprowadzonych wcześniej badaniach stwierdzono między innymi, iż podwyższone stężenie aTPO w surowicy u ciężarnych koreluje ze wzrostem wartości TSH a co za tym idzie ma wpływ na wyznaczenie wartości referencyjnych dla TSH

(71, 72). Z tego powodu w powyższym badaniu z grupy I wykluczono ciężarne z podwyższonym mianem aTPO.

Aktualnie dostępnych jest kilka badań dotyczących opracowania wartości referencyjnych TSH oraz wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży jednakże ich rezultaty różnią się od siebie znacząco.

W badaniu RK. Marwaha i wsp. opracowano wartości referencyjne dla ciężarnych hinduskich nie stwierdzając istotnych różnic w osoczowych stężeniach TSH i fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży (73). Stwierdzono natomiast istotnie statystyczne różnice dla stężeń fT4 w I i II oraz I i III trymestrze ciąży jednocześnie nie stwierdzając takiej różnicy między II a III trymestrem ciąży. W opisywanym badaniu mediana fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży miała tendencję spadkową wskazującą na spadek stężenia wolnej tyroksyny wraz z rozwojem ciąży. W badaniu tym przebadano odpowiednio 107 kobiet w I trymestrze, 137 w drugim i 87 w trzecim trymestrze ciąży. W I i III trymestrze przebadano stosunkowo mało kobiet co powoduje, iż otrzymane wyniki nie mają wysokiego przedziału ufności. W metodyce nie podano również, czy każda kobieta przebadana była we wszystkich trymestrach, czy tylko w jednym.

Kolejne badanie wykonane przez H. Kurioka i wsp. zostało przeprowadzone w Japonii na odpowiednio 119 ciężarnych w I trymestrze, 132 w drugim i 135 w trzecim trymestrze (74). 21,8% pacjentek uzyskało wynik TSH poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych dla nieciężarnych w I trymestrze ciąży. Opracowane w tym badaniu wartości referencyjne dla TSH charakteryzują się podobnie jak w innych badaniach niską dolną granicą referencyjną w I trymestrze ciąży (0,04 μ IU/ml). Natomiast zaskakujący jest uzyskany przez autorów wynik zakresu referencyjnego TSH dla III-go trymestru ciąży, który wynosił od 0,04 do 3,3 μ IU/ml. Autorzy stwierdzili tendencję spadkową zakresu wartości wolnej tyroksyny postępującą wraz z rozwojem ciąży. W badaniu tym stwierdzono także ogólną tendencję spadkową dla wartości fT3 wraz z zaawansowaniem ciąży jednak nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy medianami fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.

Kolejne badanie przeprowadzone przez RM. Gilbert i wsp. dotyczyło ustalenia wartości referencyjnych dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w I trymestrze ciąży (9-13 tydzień ciąży) dla mieszkanek zachodniej Australii (75). Przebadano 2155 kobiet w pierwszym trymestrze ciąży. U 338 stwierdzono dodatni wynik aTPO i/lub aTG. Z pośród tej grupy wyselekcjonowano 1817 zdrowych ciężarnych na podstawie wyników której opracowano wartości referencyjne. W stosunkowo dużej grupie, bo u 344 (16%) ciężarnych w pierwszym

trymestrze ciąży stwierdzono stężenie TSH poniżej dolnej granicy przedziału referencyjnego dla dorosłych niebędących w ciąży. Taki uzyskany rezultat prawdopodobnie wynika z selekcji pacjentek będących pomiędzy 9 do 12 trymestrem ciąży, a więc w okresie największego stężenia HCG.

W badaniu R. Sticker i wsp. w populacji ciężarnych z obszaru Szwajcarii stwierdzili w I trymestrze u zdrowych ciężarnych wartości TSH poniżej dolnej granicy referencyjnej odpowiednio u 10,4 % pacjentek, fT4 u 3,2 % a fT3 u 8,5% (76). W II trymestrze ciąży TSH poniżej dolnej granicy wartości referencyjnej stwierdzono u 6,7 %, fT4 u 5,2 a fT3 u 3,5% pacjentek. W trzecim trymestrze poniżej wartości referencyjnych TSH utrzymywało się u 3%, fT4 u 3,3% a fT3 u 3% ciężarnych. W tej samej grupie badanych stwierdzono jeszcze większy odsetek kobiet, u których oznaczenia stężeń całkowitego T4 i T3 pozostawały poniżej dolnej granicy dla wartości referencyjnych - odpowiednio 18,3% dla T4 oraz 17,6% dla T3.

Jako wnioski ze swojej pracy R. Stricker i wsp. zaproponowali w tym badaniu wartości referencyjne dla TSH w I trymestrze 0,02-2,15 $\mu\text{IU/ml}$, a więc znacznie niższe niż obowiązujące dla dorosłych nieciążarnych. Także opracowane wartości referencyjne dla fT4 w I trymestrze pozostają niższe niż dla pozostałej części populacji (10,4-17,8 pmol/ml).

JS. Dashe i wsp. w swoim badaniu, które objęło 13731 ciężarne zamieszkujące południowe rejony Stanów Zjednoczonych, w tym 13599 z ciążą pojedynczą i 132 z ciążą bliźniaczą wykazali, iż w przypadku ciąży bliźniaczej supresja TSH głównie w I trymestrze ciąży jest większa niż w przypadku ciąży pojedynczej (77). Jest to związane z wyższym stężeniem HCG. Autorzy sugerują, że w przypadku ciąż mnogich wpływ wysokiego stężenia gonadotropiny na TSH jest na tyle duży, iż należałoby opracować osobne wartości referencyjne dla ciąż mnogich. W opisywanym badaniu w przypadkach ciąży pojedynczej 11 % ciężarnych miało stężenie TSH poniżej dolnej granicy referencyjnej.

W badaniu JE. Haddow i wsp. wartości referencyjne dla TSH w I (0,15-4,15 $\mu\text{IU/ml}$) i II trymestrze (0,36-3,77 $\mu\text{IU/ml}$) jedynie nieznacznie różnią się od wartości dla dorosłych nieciążarnych (78). Podobnie jest w przypadku wartości referencyjnych przedstawionych przez Silvio i współ dla TSH w II trymestrze ciąży (0,18-4,07 $\mu\text{IU/ml}$) (79).

Natomiast w opracowaniach innych badaczy, w tym D. Springera i wsp., B. Vaidya i wsp., YQ. Yan i wsp. oraz P. Karakosta i wsp. różnica wartości referencyjnych dla TSH w I trymestrze ciąży jest bardzo widoczna odpowiednio w pierwszym badaniu wynosi 0,06-3,14 $\mu\text{IU/ml}$, w drugim 0,03-4,51 $\mu\text{IU/ml}$, w trzecim 0,09-3,03 $\mu\text{IU/ml}$ oraz w czwartym 0,05-2,53 $\mu\text{IU/ml}$ (80,81,82,83). Szczególnie uwagę zwraca niska wartość dolnej granicy

przedziału referencyjnego dla TSH. Należy podkreślić, że badania te przeprowadzone były dla populacji zamieszkujących różne regiony: Czech, Wielkiej Brytanii, Chin i Grecji o istotnie różnym spożyciu jodu oraz nawykach żywieniowych.

Zupełnie inne były wyniki badań przeprowadzonych w Hiszpanii przez P. Santiago i wsp. Opracowano wartości referencyjne dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w I i II trymestrze ciąży (84). Uzyskane wartości dla tyreotropiny w pierwszym i drugim trymestrze są zbliżone do wartości dla osób nie będących w ciąży - odpowiednio w I trymestrze: 0,23-4,18 μ IU/ml oraz II trymestrze: 0,36-3,89 μ IU/ml.

W badaniu przeprowadzonym przez zespół Kliniki Endokrynologii UJCM w Krakowie wartości referencyjne dla TSH, fT4 i fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży znacząco różnią się od wartości dla osób dorosłych nieciążarnych. Zwraca uwagę znaczne obniżenie dolnej granicy wartości referencyjnych dla TSH w I i II trymestrze ciąży.

W badaniu przeprowadzonym przez nasz zespół stwierdzono iż przy zastosowaniu wartości referencyjnych dla osób nie będących w ciąży w pierwszym trymestrze u 23,08% zdrowych ciężarnych stwierdzono stężenie TSH poniżej dolnej granicy referencyjnej ($< 0,3 \mu$ IU/ml), w drugim trymestrze u 6,92% ciężarnych a w trzecim u 5,38%.

Jak zaznaczono już w przytoczonych powyżej badaniach dotyczących ustalenia wartości referencyjnych, stężenie fT4 dla poszczególnych trymestrów różni się zasadniczo od ogólnie przyjętych wartości referencyjnych dla osób dorosłych. Wartość fT4 w większości badań, np. w badaniu przeprowadzonym przez YQ. Yan i wsp. oraz Yanping Gong i wsp. (badanie to obejmowało wyłącznie ocenę wartości fT4), była istotnie obniżona i wraz z zaawansowaniem ciąży stopniowo obniżała się. Jest to zgodne również z wynikami badań przeprowadzonych w Klinice Endokrynologii UJCM (85).

Podobne wyniki uzyskali P. Karakosta i wsp. oraz P. Santiago i wsp. co znalazło odzwierciedlenie w proponowanych przez nich wartościach referencyjnych dla tego hormonu.

R. Silvio i wsp. zaproponowali wartości referencyjne dla fT4 wyłącznie dla w II trymestrze ciąży – wyniki tych autorów wskazują również na obniżenie wartości fT4 w stosunku do wartości dla dorosłych nieciążarnych.

Przy ustaleniu wartości referencyjnych olbrzymią rolę odgrywa dodatkowo opracowanie optymalnej metody laboratoryjnej do oceny stężeń hormonów uwzględniając wpływ istotnych czynników laboratoryjnych i poza laboratoryjnych na wyniki oznaczeń. Aktualnie jest to szeroko dyskutowany problem przez specjalistów diagnostyki laboratoryjnej.

RH. Lee i wsp. przy zastosowaniu różnych technik laboratoryjnych stwierdzili jednak w opracowaniu dotyczącym oznaczeń całkowitej i wolnej tyroksyny wzrost całkowitej T4 (TT4) przez cały okres ciąży oraz spadek fT4 w II i III trymestrze o 65% w stosunku do kontroli, którą stanowiły wyniki kobiet nie będących w ciąży bez względu na zastosowaną metodę (86). W badaniu przeprowadzonym przez nasz zespół stwierdzono iż przy zastosowaniu wartości referencyjnych dla osób nie będących w ciąży, wolna tyroksyna 4,6 % kobiet w II trymestrze ciąży uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy referencyjnej dla ogólnej populacji (<11 pmol/l), a w III trymestrze 16,92% pacjentek. W pierwszym trymestrze nie stwierdzono żadnego wyniku fT4 poniżej wartości 11 pmol/l. Widoczny jest również spadek stężenia fT4 wraz z rozwojem ciąży co manifestuje się obniżeniem granicy wartości referencyjnych dla wolnej tyroksyny osiągając najniższe wartości w III trymestrze ciąży 9,15-15,88 pmol/l.

Aktualnie przeprowadzono niewiele badań celem oceny zmian w stężeniu fT3 u ciężarnych. Wskazują one na nieznaczny spadek stężenia tego hormonu, praktycznie bez znaczenia statystycznego.

W naszym badaniu, w III trymestrze u 3,08 % ciężarnych stwierdzono stężenie fT3 poniżej 3,1 pmol/l. W I i II trymestrze ciąży nie stwierdzono wyników wolnej trójiodotyroniny poniżej dolnej granicy referencyjności dla zdrowych dorosłych nie będących w ciąży.

W przypadku fT3 również stwierdzono spadek jej stężenia wraz z zaawansowaniem ciąży i co jest z tym związane stopniowe obniżenie przedziału wartości referencyjnych.

Podsumowując wyniki naszych badań należy podkreślić, że stosunkowo dużo wyników zdrowych ciężarnych (w szczególności TSH w I trymestrze ciąży i fT4 w III trymestrze) znajduje się poza przedziałem wartości referencyjnych dla nieciężarnych. Świadczy to o zmniejszeniu przydatności ich zastosowania do interpretacji funkcji tarczycy w tej grupie pacjentek.

Większość z cytowanych badań niestety nie objęło obserwacją wszystkich trymestrów ciąży i/lub wyniki przedstawiono tylko dla TSH i/lub fT4. Istotne również jest iż oznaczenia hormonów tarczycy wykonane były przy pomocy zestawów różnych firm laboratoryjnych.

Podsumowując można stwierdzić, iż wyniki wartości referencyjnych opracowane przez zespoły badawcze w różnych regionach świata znacząco różnią się od siebie.

Wspólne elementy widoczne w większości badań dotyczą spadku stężenia TSH

w I trymestrze ciąży a co za tym idzie obniżenie jego wartości referencyjnych (głównie obniżenie dolnego zakresu normy). W II i III trymestrze ciąży wartości referencyjne dla

TSH były wyższe niż w pierwszym trymestrze, jednak różniły się od wartości obowiązujących dla dorosłych nie będących w ciąży.

Badanie, kraj, firma	TSH (μ IU/ml)	fT4 (pmol/l)	fT3 (pmol/l)
RK. Marwaha i wsp.	I 0,6-5	I 12-19,45	I 1,92-5,86
Indie	II 0,44-5,78	II 9,48-19,58	II 3,2-5,73
Roche	III 0,74-5,7	III 11,32-17,7	III 3,3-5,18
H. Kurioka i wsp.	I 0,04-3,39	I 1,16-1,95 *	I 2,68-4,59
Japonia	II 0,17-3,74	II 0,89-1,39 *	II 2,56-4,11
Roche	III 0,04-3,3	III 0,77-1,27 *	III 2,53-4,10
RM. Gilbert i wsp.	I 0,02-2,15	I 10,4-17,8	I 3,3-5,7
Australia			
Abbott			
R. Stricker i wsp.	I 0.0878- 2.8293	I 10.53- 18.28	I 3.52- 6.22
Szwajcaria	II 0.1998- 2.7915	II 9.53- 15.68	II 3.41- 5.78
Abbott	III 0.3070- 2.9028	III 8.63- 13.61	III 3.33- 5.59
YQ. Yan i wsp.	I 0,03-4,51	I 11,8-21	
Chiny	II 0,05-4,5	II 10,6-17,6	
Bayer	III 0,47-4,54	III 9,2-16,7	
JE. Haddow i wsp.	I 0,13-4,15		
Stany Zjednoczone	II 0,36-3,77		
Siemens			

D. Springer i wsp. Republika Czeska Siemens	I 0,062-3,14	I 9,55-23,16	
Yanping Gong i wsp. Kanada Roche		I 11-19 II 9,7-17,5 III 8,1-15,3	
R. Silvio i wsp. Stany Zjednoczone Roche	II 0,18-4,07	II 9,15-15,8	
B. Vaidya i wsp. Wielka Brytania Roche	I 0,09-3,03	I 10,6-20,4	I 3,4-7,1
P. Karakosta i wsp. Grecja Siemens	I 0,05-2,53 II 0,18-2,73	I 0,95-1,53* II 0,87-1,45*	I 1,54-5,22# II 1,78-5,29#
P. Santiago i wsp. Hiszpania Beckman	I 0,23-4,18 II 0,36-3,89	I 0,6-1,06 II 0,43-0,85	I 2,35-3,84 II 2,04-3,51

*Jednostki fT4 ng/dl

Jednostki fT3 pg/dl

Tabela 36. Wartości referencyjne dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży uzyskane w badaniach różnych autorów.

Przedstawione wyniki tej pracy dotyczące wartości referencyjnych TSH posiadają kilka ograniczeń. Największym wydaje się dobór grupy badanej. Opracowanie wyników badań 130 kobiet ciężarnych pozwoliło na opracowanie danych z 90% przedziałem ufności. Także ograniczenie badanej populacji do mieszkanek województwa małopolskiego nie pozwala na odpowiedź na pytanie o występowanie ewentualnych różnic w zakresie osoczowych stężeń hormonów tarczycy w subpopulacjach kobiet ciężarnych z różnych rejonów kraju a co za tym idzie o możliwość stworzenia jednolitych norm dla całej populacji ciężarnych w Polsce. Ponadto nie wykonano oznaczeń poziomu przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie, które mają znaczący wpływ na funkcję tarczycy. Również wykorzystana do oznaczenia TSH i wolnych hormonów tarczycy metoda elektrochemiluminescencji niesie ze sobą wiele ograniczeń. Zmiany stężeń białek, lipidów i hCG zachodzące w okresie ciąży w dużym stopniu wpływają na oznaczenia wykonane tą metodą. Wzrost stężenia hCG w pierwszym trymestrze ciąży koreluje ze spadkiem stężenia TSH, natomiast wzrost stężenia TBG powoduje pozorny spadek stężenia fT4 widoczny głównie w III trymestrze ciąży. Metoda analizy równowagowej, która eliminuje wpływ wyżej wymienionych czynników na wyniki oznaczanych hormonów nie jest niestety powszechnie dostępna ze względu na swoją pracochłonność i koszty.

Osobnym zagadnieniem jest oznaczanie jodurii u kobiet ciężarnych.

Duża rozpiętość uzyskanych wyników jodurii uzyskanych w badaniu prowadzonym przez Klinikę Endokrynologii UJCM w Krakowie jest trudna do interpretacji i może być związana z brakiem systematyczności stosowania przez pacjentki leków, różną od deklarowanej zawartością jodu w poszczególnych preparatach lub też niedokładnością samej metody oznaczania, pobierania bądź przechowywania moczu. Należy rozważyć również czy zalecana profilaktyka zabezpiecza zapotrzebowanie na jod w okresie ciąży. Zmiany fizjologiczne zachodzące podczas prawidłowo przebiegającej ciąży takie jak wzrost filtracji kłębuszkowej potencjalnie zmniejszają wartość jodurii jako badania służącego do oceny gospodarki jodowej. W badaniu G. Stilwell i wsp. wysunięto propozycję wyznaczenia wartości referencyjnych dla jodurii w poszczególnych trymestrach ciąży (87). Szczególnie dotyczy to populacji żyjącej na obszarach z granicznym niedoborem jodu. Niskie wyniki jodurii uzyskane przez nasz zespół również wskazują na ewentualną konieczność opracowania wartości referencyjnych dla poszczególnych trymestrów ciąży.

5.1.2 Zmiany objętości tarczycy u zdrowych ciężarnych w trakcie ciąży

Na obszarach z prawidłową podażą jodu objętość tarczycy u zdrowych ciężarnych pozostaje bez istotnych zmian lub nieznacznie rośnie wraz z zaawansowaniem ciąży, a zmniejsza się po porodzie. Zmiany objętości tarczycy związane są ze zmianami stężenia TSH i BMI występującymi w okresie ciąży. Mogą one służyć jako wskaźnik zmian metabolicznych i hemodynamicznych tego okresu.

Na terenach z niedoborem jodu tarczycy zwiększa swoją objętość wraz z rozwojem ciąży i po porodzie najczęściej nie wraca do objętości sprzed ciąży co sprzyja powstawaniu wola. Z tego powodu tak ważna jest prawidłowa suplementacja preparatami jodu u ciężarnych. Region krakowski jest terenem z łagodnym niedoborem jodu (88). Wskazują również na to uzyskane w tym badaniu oznaczenia jodurii (119,95 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) wykonane z moczu zdrowych ciężarnych. Pomimo, iż kobiety objęte badaniem stosowały zalecaną dawkę jodu 150 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ to wykazano istotny statystycznie wzrost objętości tarczycy w trakcie ciąży. Do rozważenia pozostaje przeprowadzenie badania na większej grupie zdrowych ciężarnych, oraz zastanowienie czy zalecana aktualnie profilaktyczna dawka jodu pokrywa zapotrzebowanie na ten pierwiastek na terenach z jego niedoborem. W materiale pochodzącym z mojego badania nie wszystkie zdrowe ciężarne biorące w nim udział zgłosiły się do kontroli po porodzie, więc nie dysponujemy pełnymi danymi czy objętość ich gruczołów tarczowych powróciła do wielkości sprzed ciąży.

Ponieważ w przypadku kilku ciężarnych wykonane oznaczenia jodurii pozostawały znacznie poniżej zalecanych przez WHO, odkodowano wyniki TSH dzieci tych matek wykonane w ramach programu przesiewowego w kierunku niedoczynności tarczycy u noworodków. Zgodnie z otrzymanymi wynikami z Instytut Matki i Dziecka w Warszawie w żadnym wypadku nie stwierdzono wartości TSH powyżej 5 $\mu\text{IU}/\text{ml}$.

5.2 Opieka tyreologiczna nad ciężarną ze schorzeniami gruczołu tarczowego

Wszyscy badacze zajmujący się prowadzeniem pacjentek w ciąży z chorobami tarczycy podnoszą konieczność częstszej kontroli klinicznej i laboratoryjnej. Zaproponowany przez zespół ekspertów tryb kontroli pacjentek z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy rozpoznaną przed ciążą jak również rozpoznaną w trakcie ciąży wynosi odpowiednio 2 tygodnie w przypadku nadczynności oraz 4 tygodnie w przypadku niedoczynności (1,89). Wydaje się on być nieobciążający dla pacjentek oraz optymalny ze względu na dynamikę

zmian TSH i wolnych hormonów tarczycy jak również na specyfikę przebiegu chorób tarczycy w okresie ciąży. Zapewnia on również bezpieczeństwo ciężarnych i umożliwia szybką interwencję w przypadkach tego wymagających. Ze względu na zagrożenia związane z niedoczynnością tarczycy, mogące wystąpić u matki jak i u płodu bardzo ważna jest edukacja chorej, aby w przypadku zajścia w ciążę zgłosiła się jak najszybciej do swojego endokrynologa (4-6 tydzień). Najczęściej zalecane jest zwiększenie dawki tyroksyny o 30-50% w stosunku do dawki wyjściowej aby utrzymywać stężenie TSH poniżej 2,5 μ IU/ml w okresie całej ciąży. Zgodnie z naszymi obserwacjami, jak również innych autorów, optymalne jest stopniowe zwiększanie dawki tyroksyny pod kontrolą TSH.

Jeśli niedoczynność zostanie zdiagnozowana w trakcie ciąży należy bezwzględnie wprowadzić leczenie preparatem l-tyroksyny i tak szybko jak jest to możliwe osiągnąć wymagane stężenie TSH poniżej 2,5 μ IU/ml.

W czasie ciąży z powodu wysokiego stężenia β HCG dochodzi do spadku TSH głównie w I trymestrze ciąży. Powoduje to utrudnienie interpretacji uzyskanych wyników, szczególnie dotyczy to subklinicznej postaci niedoczynności tarczycy.

Ze względu na zagrożenia wynikające z tyreotoksykozy dla matki przedstawione we wstępie właściwa rozpoznanie i opieka nad ciężarną z nadczynnością tarczycy odgrywa istotną rolę w przebiegu ciąży.

Choroba Gravesa-Basedowa będąca najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy w okresie ciąży wraz z zaawansowaniem ciąży wykazuje tendencję do zmniejszenia objawów, spadku wartości wolnych hormonów tarczycy co skutkuje koniecznością zmniejszania dawki stosowanych leków przeciwtarczycowych. Związane jest to z immunosupresją okresu ciąży a co za tym idzie spadkiem stężenia przeciwciał TRAb.

Bardzo istotną jest szybka i prawidłowa diagnoza pozwalająca odróżnić pacjentki z nadczynnością tarczycy od ciężarnych z tyreotoksykozą w przebiegu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Zapobiega to niepotrzebnemu wdrożeniu leków tyreostatycznych i narażeniu ciężarnej na skutki uboczne tej terapii.

Zaproponowany tryb kontroli co 2 tygodnie w przypadku ciężarnych z aktywną postacią nadczynności i następnie co 4 tygodnie po uzyskaniu prawidłowych wyników wolnych hormonów tarczycy wydaje się być najwłaściwszy i w optymalny sposób zabezpieczający prawidłowy rozwój płodu oraz niepowikłany przebieg ciąży. Konieczne jest jednak pouczenie pacjentki aby w sytuacji nasilenia objawów nadczynności, pogorszenia samopoczucia natychmiast skontaktowała się z lekarzem prowadzącym. Obecnie lekiem najczęściej

zalecanym w I trymestrze ciąży w przypadku nadczynności u kobiet ciężarnych jest propylotiouracyl. Ze względu na doniesienia o możliwym ciężkim uszkodzeniu wątroby spowodowanym przez ten lek można zamienić go na tiamazol po zakończeniu I trymestru.

U kobiet w ciąży leczonych z powodu nadczynności w Klinice Endokrynologii w Krakowie nie zaobserwowano skutków ubocznych stosowania propylotiouracylu zarówno u matki jak i u płodu, nawet w przypadku konieczności stosowania dużych dawek leku. Tiamazol w trakcie ciąży zastosowano u trzech pacjentek. W dwóch przypadkach lek stosowano doustnie z powodu stwierdzonego uczulenia na propylotiouracyl jeszcze przed ciążą, natomiast w trzecim przypadku dożylnie u pacjentki hospitalizowanej z powodu bardzo wysokich wartości wolnych hormonów tarczycy.

Niemniej jednak należy zwracać baczną uwagę na ewentualne efekty uboczne stosowania ww. leków i w miarę dostępności przeprowadzać kontrolę ultrasonograficzną tarczycy płodu. Badanie USG tarczycy płodu jest badaniem wymagającym dużego doświadczenia osób je wykonujących oraz konieczności posiadania wysokiej klasy aparatów USG co znacznie ogranicza dostępność tego badania w naszym kraju.

Jak już wspomniano we wstępie ciąża sprzyja powstaniu wola i powiększeniu się już istniejących guzków tarczycy (3,65). W badaniu przeprowadzonym przez nasz zespół wyłącznie u jednej ciężarnej z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wola guzowatego, w II trymestrze w badaniu USG rozpoznano wole guzowate.

U dwóch pacjentek z niedoczynnością tarczycy, po raz pierwszy w III trymestrze ciąży, stwierdzono na podstawie badania USG pojawienie się zmian ogniskowych w tarczycy. Ciężarne z wolem guzkowym wymagają kontroli i wykonywania badania USG tarczycy, w miarę możliwości w każdym trymestrze ciąży, ze względu na możliwość powiększenia się już występujących zmian lub powstania nowych, szczególnie w grupie chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym lub z niedoczynnością tarczycy.

5.3 Badanie przesiewowe ciężarnych w kierunku chorób tarczycy

Aktualnie trwa dyskusja dotycząca zasadności badań przesiewowych w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy wszystkich kobiet ciężarnych lub też planujących ciążę. W 2007 Amerykańskie Towarzystwo Położników i Ginekologów w odpowiedzi na debatę toczącą się wokół tego zagadnienia wypowiedziało się przeciwko niemu (90). W uzasadnieniu stwierdzono, iż brak jest dowodów by identyfikacja i leczenie kobiet z subkliniczną niedoczynnością poprawiało rokowanie matki lub płodu. Badanie czynności tarczycy nie jest

rutynową częścią opieki prenatalnej i powinno być ograniczone do kobiet z objawami chorób tarczycy i tych ciężarnych u których w przeszłości stwierdzono chorobę tarczycy lub schorzenia, które są z nią związane jak np. cukrzyca typu 1 lub inne schorzenia autoimmunologiczne czy stan po naświetleniu szyi. Inne grupy kobiet, które należałoby objąć badaniem przesiewowym to ciężarne powyżej 30 roku życia, mające w wywiadzie poronienie lub leczenie z powodu niepłodności.

Ważnym głosem w dyskusji o zasadności badań przesiewowych są wyniki badania R. Negro i wsp. (40). Wykazano w nim, iż leczenie tyroksyną ciężarnych w eutyreozy z podwyższonym mianem przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej powodowało spadek liczby poronień i porodów przedwczesnych (40). Jeśli kolejne badania potwierdziłyby poprawę rokowania u tych ciężarnych stanowiłoby to ważny argument za przeprowadzaniem badań przesiewowych ciężarnych w kierunku chorób tarczycy (91).

W innym badaniu R. Negro i wsp. stwierdził, iż powinna zostać przeprowadzona dokładna analiza kosztów, która pomogłaby w odpowiedzi o zasadność badań przesiewowych ciężarnych w kierunku chorób tarczycy (92).

Dodatkowo B. Vaidya i wsp. w swoim artykule donoszą, że w przypadku jeśli badanie przesiewowe dotyczy tylko kobiet z wysokim ryzykiem obecności chorób tarczycy (np. choroby tarczycy w rodzinie) aż u jednej trzeciej pacjentek z niedoczynnością tarczycy zostanie ona niewykryta (81).

Z kolei PW. Rosario i wsp. w swoim badaniu stawiają tezę o wdrożeniu skринingu w przypadku stwierdzenia TSH stanowiącego punkt odcięcia dla subklinicznej niedoczynności tarczycy w przypadku kobiet o niskim prawdopodobieństwie chorób tarczycy (93). Porównali oni wyniki uzyskane przy zastosowaniu punktu odcięcia dla TSH 2,5 μ IU/ml i 4,3 μ IU/ml

w I trymestrze ciąży. Aktualnie nie opracowano punktu odcięcia TSH dla subklinicznej niedoczynności u kobiet ciężarnych w poszczególnych trymetrach ciąży. Proponowana w literaturze wartość TSH 2,5 μ IU/ml jest dyskusyjna (94).

Celem badania „CATS” (Controlled Antenatal Thyroid Screening), które zaprezentowane zostało na Międzynarodowym Zjeździe Tyreologicznym (ETA) w 2010 roku w Paryżu było odpowiedzenie na pytanie, czy badanie przesiewowe w kierunku dysfunkcji tarczycy w początkowym okresie ciąży z następowym leczeniem l-tyroksyną zwiększyłyby poziom inteligencji dzieci kobiet leczonych w okresie ciąży z powodu niedoczynności tarczycy (95). Uzyskane wyniki wskazują na podobny poziom IQ dzieci kobiet z obydwóch badanych grup.

Jakkolwiek procent dzieci z IQ poniżej 85 był wyraźnie niższy w grupie objętej badaniem przesiewowym (9,5%) w stosunku do grupy kontrolnej (15,6%).

W badaniu przeprowadzonym w Klinice Endokrynologii UJCM w Krakowie w I trymestrze ciąży na 100 przebadanych ciężarnych z zaburzeniami czynności tarczycy aż u 37 pacjentek stwierdzono niedoczynność tego gruczołu. W tej grupie większość chorych była leczona przed ciążą a u 11 pacjentek chorobę rozpoznano po raz pierwszy w życiu. Należy zwrócić uwagę na stosunkowo dużą grupę pacjentek ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy po raz pierwszy w okresie ciąży. Wyodrębniono również grupę pacjentek nie leczonych z powodu chorób tarczycy przed ciążą ale z dodatnim mianem aTPO w I trymestrze ciąży i prawidłowym stężeniem TSH oraz wolnych hormonów tarczycy. U dwóch na sześć pacjentek w kolejnych trymestrach ciąży rozwinęła się niedoczynność tarczycy wymagająca leczenia. Niestety grupa ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w eutyreozie była niewielka, jednak istotne jest to iż dwie na sześć pacjentek rozwinęły niedoczynność tarczycy w trakcie ciąży.

Wyniki badań uzyskane przez nasz zespół wskazują na rozważenie konieczności wprowadzenia badań przesiewowych u ciężarnych w kierunku chorób tarczycy w tym wyodrębnienia pacjentek z dodatnim mianem aTPO w eutyreozie, które zagrożone są rozwojem niedoczynności tarczycy w okresie ciąży.

Jak wspomniano powyżej trwa dyskusja nad wprowadzeniem badań przesiewowych u kobiet w wieku rozrodczym. W łagodniejszej niedoczynności tarczycy zazwyczaj nie dochodzi do niepłodności natomiast rośnie ryzyko poronień i porodów przedwczesnych. Znacznego stopnia niedoczynności może prowadzić do bezpłodności w skutek bezpośredniego działania na czynność owulacyjną jajnika jak również na oś przysadkowo-jajnikową. Nadal istnieją kontrowersje, czy na częstość poronień i zaburzenia płodności większy wpływ wywiera obecności samych przeciwciał przeciwtarczycowych czy niedobór hormonów tarczycy (96, 97).

Przeprowadzanie badań przesiewowych w grupach obarczonych ryzykiem chorób tarczycy oraz u mających w wywiadzie poronienie wydaje się być uzasadnione (1,98).

Odpowiedź na pytanie, czy badaniami tymi należy objąć wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny przynieść przeprowadzone w przyszłości badania oparte na zasadach EBM (Evidence- Based Medicine) wraz z uwzględnieniem kosztach finansowych skriningu. W artykule K. Poppe i wsp. proponują objęciem badaniami przesiewowymi kobiety, które mają w wywiadzie poronienie lub są leczone z powodu bezpłodności (99).

5.4 Podsumowanie

Opracowanie wartości referencyjnych TSH i wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży stanowi istotną pomoc dla klinicystów zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem zaburzeń gruczołu tarczycowego u ciężarnych. Znajomość specyfiki tego okresu w szczególności dotycząca obniżenia stężenia TSH w pierwszym tryestrze ciąży zapobiega postawieniu niewłaściwego rozpoznania i niepotrzebnemu wdrożeniu leków, które m.in. narażają ciężarną i płód na rozwój niedoczynności oraz na skutki uboczne stosowanych tyreostatyków. Należy również pamiętać o istotnym spadku stężenia wolnej tyroksyny w wynikach badań wraz z rozwojem ciąży, co związane jest z wzrostem TBG i niedoskonałością metody pomiaru laboratoryjnego tego hormonu.

W czasie ciąży u zdrowych ciężarnych nieznaczemu powiększeniu może ulegać gruczoł tarczowy. Przy braku właściwej suplementacji jodu może dojść do utrwalenia się zmian objętości gruczołu co może prowadzić do rozwoju wola. Okres ten sprzyja również powstawaniu wola guzowatego u ciężarnych. Z tego powodu istotne jest wykonanie badania USG tarczycy celem ewentualnego wykrycia nowo powstałych zmian oraz monitorowania zmian już istniejących. W razie wskazań należy wykonać BAC zmiany, które jest badaniem bezpiecznym zarówno dla matki jak i dla płodu.

Odpowiedni tryb kontroli ciężarnej z zaburzeniami funkcji gruczołu tarczowego w poradni specjalistycznej ma fundamentalne znaczenie dla zdrowia przyszłej matki i właściwego rozwoju płodu.

Aktualnie brak jest konsensusu co do zasadności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy u ciężarnych. Szczególnie istotne jest to w obliczu doniesień iż leczenie ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w eutyreozy L-tyroksyną poprawia rokowanie, zmniejsza liczbę poronień i porodów przedwczesnych. Nie opracowano również punktu odcięcia TSH dla subklinicznej niedoczynności tarczycy w okresie ciąży co stanowiłoby znaczną pomoc w diagnozowaniu i leczeniu ciężarnych.

Profilaktyka jodowa w obszarach z niedoborem jodu zapobiega powstawaniu wola i niedoczynności tarczycy. Szczególnie istotne jest w czasie ciąży w trakcie zwiększonego zapotrzebowania na ten pierwiastek, bowiem jego niedobór powoduje wystąpienie tych schorzeń u matki i u jej potomstwa. Wyniki jodurii uzyskiwane u kobiet ciężarnych mogą wskazywać na zasadność opracowania wartości referencyjnych tego badania dla poszczególnych trymestrów ciąży.

6. Wnioski

Prawidłowa czynność tarczycy u kobiet w ciąży jest ważna nie tylko dla zdrowia matki ale także i dla płodu. Dla płodu ma to szczególne znaczenie zwłaszcza kiedy jest on całkowicie zależny od matki. Bardzo dużym utrudnieniem dla lekarzy w prawidłowym rozpoznaniu chorób tarczycy u kobiet ciężarnych jest interpretacja czynności hormonalnej na podstawie oznaczeń TSH i wolnych hormonów tarczycy. Podstawowe znaczenie dla prowadzenia ciężarnych z zaburzeniami funkcji tarczycy ma unikanie niedoczynności tarczycy matki i płodu ze względu na potencjalny negatywny wpływ na rozwój układu nerwowego, poronienia i przedwczesne porody.

1. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono różnicę w wartościach referencyjnych dla kobiet ciężarnych w stosunku do populacji kobiet nie będących w ciąży dla TSH i wolnych hormonów tarczycy.
 - a) Szczególną uwagę zwraca bardzo niska dolna granica wartości referencyjnych TSH w I trymestrze ciąży; przy zastosowaniu wartości referencyjnych dla osób nie będących w ciąży w pierwszym trymestrze 23,08% zdrowych ciężarnych miało TSH poniżej dolnej granicy przyjętej normy ($< 0,3 \mu\text{IU/ml}$), w drugim trymestrze u 6,92% a w trzecim u 5,38% ciężarnych.
 - b) W przypadku fT_4 stwierdzono obniżanie się granicy wartości referencyjnych dla poszczególnych trymestrów ciąży wraz z jej zaawansowaniem. W przypadku wolnej tyroksyny 4,6 % kobiet w II, 16,92% w trzecim trymestrze ciąży uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy referencyjnej dla ogólnej populacji ($< 11 \text{ pmol/l}$).
2. Wprowadzenie odrębnych wartości referencyjnych TSH i wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży jest konieczne dla prawidłowej diagnostyki i leczenia ciężarnych z zaburzeniami funkcji tarczycy.
3. Niedoczynność gruczołu jest najczęstszą patologią tarczycy stwierdzaną w okresie ciąży.
4. Leczenie niedoczynności tarczycy wiąże się z regularnym badaniem chorych oraz kontrolą stężenia TSH co 4 do 6 tygodni, w okresie ciąży obserwowano wzrost zapotrzebowania na tyroksynę o około 34,3%. W uzasadnionych wypadkach konieczna jest kontrola fT_4 .

5. U ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO zaobserwowano spadek miana przeciwciał wraz z rozwojem ciąży; istotny statystycznie spadek jego wartości uzyskano w III trymestrze w stosunku do wartości w I trymestrze ciąży.
6. Pacjentki z prawidłową funkcją tarczycy i podwyższonym mianem aTPO powinny być objęte szczególną kontrolą w okresie ciąży ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju niedoczynności tarczycy w okresie ciąży.
7. U pacjentek z nadczynnością tarczycy nie obserwowano objawów ubocznych podawania tyreostatyków – ze względu na małą liczbę badanych nie można wyciągnąć wniosków dotyczących celowości zamiany rodzaju tyreostatyku podawanego w okresie ciąży.
8. Wole guzowate jest stosunkowo częstą patologią u pacjentek w ciąży w obszarze województwa małopolskiego (18 % pacjentek z zaburzeniami funkcji tarczycy).
9. Oznaczenie mediany jodurii w przygodnej próbce moczu wskazuje na niedobór jodu na granicy małego i średniego stopnia. Konieczne są dalsze badania w tej grupie pacjentek i wprowadzenie skutecznej profilaktyki jodowej.

7. Streszczenie

Nieprawidłowości w funkcjonowaniu gruczołu tarczowego u matki mogą leżeć u podstaw gorszego rozwoju psychomotorycznego i somatycznego u dziecka. Z tego powodu bardzo istotne jest badanie ciężarnych w kierunku dysfunkcji tarczycy, a w przypadku wykrycia nieprawidłowości, właściwe ich leczenie. U kobiet ciężarnych istnieje możliwość wystąpienia wszystkich znanych schorzeń tarczycy występujących w ogólnej populacji. Należy jednak pamiętać, że ciąża modyfikuje ich przebieg ze względu na towarzyszące jej zmiany hormonalne i metaboliczne wpływające na funkcję tarczycy. Znacznym utrudnieniem dla klinicystów w prawidłowym rozpoznaniu chorób tarczycy w tym okresie jest interpretacja czynności hormonalnej na podstawie oznaczeń TSH i wolnych hormonów tarczycy.

Przyczynami niezgodności wyników testów tarczycowych z obrazem klinicznym są między innymi dynamiczne zmiany stężeń hormonów tarczycy w trakcie ciąży, czynniki modyfikujące oznaczenia testów tarczycowych, głównie gonadotropina kosmówkowa, globulina wiążąca tyroksynę, stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, lipoproteidów, podaż jodu oraz stosowane leki zarówno przed, jak i w czasie ciąży (glikokortykoidy, leki hormonalne, heparyna).

Ze względu na specyfikę okresu ciąży, nakładanie się objawów, trudności w interpretacji uzyskanych wyników badań, zasadnym wydaje się być opracowanie wartości referencyjnych TSH, fT4, fT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży.

Główne cele naukowe projektu:

1. Określenie wartości referencyjnych TSH i wolnych hormonów tarczycy dla kobiet w ciąży z województwa małopolskiego.
2. Ocena zmian morfologii gruczołu tarczowego w okresie ciąży na podstawie obrazu USG.
2. Próba ustalenia modelu opieki nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy
3. Wyodrębnienie grupy kobiet z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy wymagającej oceny tyreologicznej w ciąży.

Materiały i metody

Pacjentki badane były od stycznia 2008 do czerwca 2010 roku w nowo utworzonej Poradni Tyreologicznej dla Kobiet Ciężarnych Ambulatorium Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W okresie tym przebadano 292 ciężarne w wieku od 18 do 45 lat.

Z grupy tej wyodrębniono 130 kobiet ciężarnych spełniających kryteria osoby referencyjnej (grupa I) oraz pierwszych 100 ciężarnych z dodatnim wywiadem w kierunku schorzeń tarczycy lub stwierdzeniem ich w czasie ciąży (grupa II). Pacjentki kierowane były z Kliniki Ginekologii i Położnictwa SU w Krakowie jak również z innych poradni z rejonu województwa małopolskiego.

Kryteria włączające pacjentki do grupy I:

1. Wiek 18 do 48 lat
2. Brak choroby tarczycy w wywiadzie i wśród najbliższych krewnych
3. Bez chorób przewlekłych
4. Niestosujące leków o udowodnionym wpływie na stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy
5. Prawidłowe stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych
6. Stosujące suplementacje jodkiem potasu w zalecanej przez WHO dawce 150 µg/dobę
7. Prawidłowy obraz tarczycy w badaniu USG
8. Ciąża pojedyncza
9. Niepalące papierosów
10. Nienadużywające alkoholu

Podczas każdej wizyty przeprowadzano pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe z uwzględnieniem dokładnego wywiadu ginekologicznego a w szczególności: daty ostatniej miesiączki, przebiegu poprzednich ciąż, porodów, poronień, leków stosowanych w trakcie ciąży.

U wszystkich pacjentek w I, II i III trymestrze ciąży oznaczono stężenie TSH, fT3, fT4 i aTPO w surowicy krwi metodą elektrochemiluminescencji (ECL, firma Roche) w Pracowni Radioimmunologii w Klinice Endokrynologii SU w Krakowie.

Stężenie TRAb oznaczono metodą radioimmunometryczną (RIA, firma Brahms) w II trymestrze ciąży u pacjentek z nadczynnością tarczycy oraz dodatnim wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy.

Badania USG tarczycy wykonano wszystkim pacjentkom w I, II i III trymestrze ciąży w Pracowni Ultrasonografii Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii SU aparatem GE Voluson 730 Pro.

Jodurię oznaczono w porannej próbce moczu w metodą katalityczną Sandel-Kolthoff'a.

Wyniki

W grupie I przebadano 130 zdrowych ciężarnych w I, II i III trymestrze ciąży. Średni wiek ciężarnych wynosił 30,07+/- 4,6 lat (przedział wiekowy: 18 – 42 lata). Wszystkie ciąży były pojedyncze. W pierwszym trymestrze badania wykonano od 6 do 13 tygodnia ciąży (średnia 10 tydzień), w drugim trymestrze 14 do 27 tygodniu (średnia 20 tydzień), w trzecim trymestrze od 28 do 36 tygodnia ciąży (średnia 31 tydzień).

Obliczono wartości referencyjne dla TSH, fT4 i fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży z 90% przedziałem ufności dla każdej granicy referencyjnej.

Uzyskane wyniki wartości referencyjnych po przebadaniu ciężarnych z grupy I dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży przedstawiono w poniższej tabeli:

	I trymestr ciąży	II trymestr ciąży	III trymestr ciąży
TSH (μ IU/ml)	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65
fT4 (pmol/l)	11,6-20,96	10,64-18,12	9,15-15,88
fT3 (pmol/l)	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,42

Tabela 37. Wartości referencyjne TSH i wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży.

Przy zastosowaniu wartości referencyjnych dla osób nie będących w ciąży w I trymestrze u 23,08% zdrowych ciężarnych (30/130 przebadanych) stwierdzono stężenie TSH poniżej dolnej granicy referencyjnej ($< 0,3 \mu$ IU/ml), w II trymestrze u 6,92% (9/130), a w III u 5,38% (7/130). W przypadku fT4 - 4,6% kobiet (6/130) w II trymestrze ciąży uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy referencyjnej dla ogólnej populacji (< 11 pmol/l), a w III trymestrze 16,92% pacjentek (22/130). Wyłącznie w III trymestrze u 3,08% ciężarnych (4/130) stwierdzono stężenie fT3 poniżej 3,1 pmol/l. Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic pomiędzy stężeniami aTPO u zdrowych ciężarnych w poszczególnych trymestrach ciąży. Mediana objętości tarczycy wynosiła odpowiednio: w I trymestrze – 11,77, w II - 12,7 a w III - 13,8 ml.

Analiza z zastosowaniem regresji zmiennej zależnej nie stwierdziła istnienia związku pomiędzy wiekiem pacjentki a TSH, wolnymi hormonami tarczycy, aTPO, objętością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

Oznaczona mediana jodurii w porannej zbiorce moczu u zdrowych ciężarnych wynosiła 119,95 μ g/l.

Przebadano również 100 ciężarnych z zaburzeniami funkcji tarczycy i/lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy. Średni wiek ciężarnych wynosił 31,11±/−4,6 lat. Wszystkie ciążę były pojedyncze.

W I trymestrze ciąży u 37/100 przebadanych ciężarnych miało niedoczynności tarczycy: 26 chorych było leczonych przed ciążą a u 11 pacjentek chorobę rozpoznano po raz pierwszy w życiu. Dodatkowo miano aTPO stwierdzono u 22 pacjentek z niedoczynnością tarczycy.

U 1 pacjentki z podwyższonym mianem aTPO w I trymestrze, w II trymestrze ciąży stwierdzono wzrost wartości TSH i rozpoznano niedoczynność tarczycy. W III trymestrze ciąży z powodu niedoczynności tarczycy leczonych było 35 ciężarnych. Maksymalna dawka stosowanej tyroksyny wynosiła 250 µg/dobę. W tej grupie pacjentek wzrost objętości gruczołu tarczowego w III trymestrze wynosił o 18,5% w stosunku do objętości gruczołu w I trymestrze ciąży.

W grupie pacjentek z rozpoznaną nadczynnością tarczycy były 22 ciężarne, w tym 12 pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy sprzed ciąży, aktualnie w eutyreozy oraz 10 chorych z czynną nadczynnością (u 5 rozpoznano ją po raz pierwszy, u 3 pacjentek stwierdzono nawrót choroby Gravesa-Basedowa, a u 2 pacjentek, które stosowały lek tyreostatyczny od kilku miesięcy przed ciążą utrzymano leczenie z powodu podwyższonych wartości wolnych hormonów tarczycy). W leczeniu zastosowano propylotiouracyl, a u 2 chorych thiamazol. Osiem pacjentek stosowało propylotiouracyl od pierwszego trymestru, a dwie od kilku miesięcy przed ciążą. 4 pacjentkom odstawiono propylotiouracyl z powodu normalizacji wartości hormonów tarczycy i ustąpienia objawów nadczynności tarczycy. U jednej ciężarnej w I i III trymestrze ciąży w trakcie hospitalizacji z powodu ciężkiej nadczynności tarczycy przejściowo zastosowano tiamazol i.v. w dawce 120 mg/dobę.

Nie zaobserwowano skutków ubocznych stosowania tyreostatyków, w tym cech uszkodzenia wątroby; pacjentki urodziły zdrowe dzieci.

U ciężarnych z nadczynnością tarczycy zaobserwowano wzrost objętości tarczycy o 16,75% w III trymestrze w stosunku do objętości gruczołu w I trymestrze ciąży.

Ponadto u 6 pacjentek stwierdzono dodatni wynik aTPO (6%), u 18 wole guzowate (18%), u 4 wole proste, 4 ciężarne były po tyreoidektomii, 1 po leczeniu ¹³¹I z powodu raka zróżnicowanego tarczycy i 5 z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy (5%).

Na podstawie wyników wykonanych 13 biopsji cienkoigłowych tarczycy nie stwierdzono zmian podejrzanych onkologicznie ani nie zaobserwowano powikłań zabiegu.

W otrzymanych wynikach uwagę zwraca duża rozpiętość uzyskanych wyników jodurii (min 17,7 μg , max 351,6 μg). Ze względu na to rozkodowano wyniki TSH dzieci matek z niskimi wartościami jodurii nie stwierdzając TSH > 5 $\mu\text{IU/ml}$.

Zaproponowany przez zespół ekspertów tryb kontroli pacjentek z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy rozpoznaną przed ciążą jak również rozpoznaną w trakcie ciąży wynosi odpowiednio 2 tygodnie w przypadku nadczynności oraz 4 tygodnie w przypadku niedoczynności. Wydaje się on być nieobciążający dla pacjentek oraz optymalny ze względu na dynamikę zmian TSH i wolnych hormonów tarczycy jak również na specyfikę przebiegu chorób tarczycy w okresie ciąży. Zapewnia on również bezpieczeństwo ciężarnym i umożliwia szybką interwencję w przypadkach tego wymagających. Ze względu na zagrożenia związane z niedoczynnością tarczycy, mogące wystąpić u matki jak i u płodu bardzo ważna jest edukacja chorej, aby w przypadku zajścia w ciążę zgłosiła się jak najszybciej do swojego endokrynologa. Najczęściej zalecane jest zwiększenie dawki tyroksyny o 30-50% w stosunku do dawki wyjściowej tak aby utrzymywać stężenie TSH poniżej 2,5 $\mu\text{IU/ml}$ w okresie całej ciąży. Jeśli niedoczynność zostanie zdiagnozowana w trakcie ciąży, należy bezwzględnie wprowadzić leczenie preparatem l-tyroksyny i tak szybko jak to możliwe osiągnąć wymagane stężenie TSH poniżej 2,5 $\mu\text{IU/ml}$.

Choroba Gravesa-Basedowa będąca najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy w okresie ciąży wraz z zaawansowaniem ciąży wykazuje tendencję do zmniejszenia objawów, spadku wartości wolnych hormonów tarczycy co skutkuje koniecznością zmniejszenia dawki stosowanych leków przeciwtarczycowych. Bardzo istotna jest szybka i prawidłowa diagnoza pozwalająca odróżnić pacjentki z nadczynnością tarczycy od pacjentek z objawami związanymi ze wzrostem hCG (w tym tyreotoksykozy w przebiegu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych).

Zaproponowany tryb kontroli co 2 tygodnie w przypadku ciężarnych z aktywną postacią nadczynności i następnie co 4 tygodnie po uzyskaniu prawidłowych wyników wolnych hormonów tarczycy wydaje się być najwłaściwszy i w optymalny sposób zabezpieczający prawidłowy rozwój płodu oraz niepowikłany przebieg ciąży. Konieczne jest jednak pouczenie pacjentki, aby w sytuacji nasilenia objawów nadczynności, pogorszenia samopoczucia natychmiast skontaktowała się z lekarzem prowadzącym. Obecnie lekiem najczęściej zalecanym w I trymestrze ciąży w przypadku nadczynności u kobiet ciężarnych jest

propylotiouracyl. Ze względu na doniesienia o możliwym ciężkim uszkodzeniu wątroby spowodowanym przez ten lek aktualnie można zalecić zmianę na tiamazol po zakończeniu I trymestru.

U kobiet w ciąży leczonych z powodu nadczynności w Klinice Endokrynologii w Krakowie nie zaobserwowano skutków ubocznych stosowania propylotiouracylu zarówno u matki jak i u płodu, nawet w przypadku konieczności stosowania dużych dawek leku. Niemniej jednak należy zwracać baczną uwagę na ewentualne efekty uboczne stosowania ww. leków i w miarę dostępności przeprowadzać kontrolę ultrasonograficzną tarczycy płodu. Badanie USG tarczycy płodu jest badaniem wymagającym dużego doświadczenia osób je wykonujących oraz konieczności posiadania wysokiej klasy aparatów USG co znacznie ogranicza dostępność tego badania w naszym kraju.

Ciężarne z wolem guzkowym wymagają kontroli i wykonywania badania USG tarczycy, w miarę możliwości w każdym trymestrze ciąży, ze względu na możliwość powiększenia się już występujących zmian lub powstania nowych, szczególnie w grupie chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym lub z niedoczynnością tarczycy.

Wyniki uzyskanych badań wskazują na rozważenie konieczności wprowadzenia badań przesiewowych u ciężarnych w kierunku chorób tarczycy, w tym wyodrębnienia pacjentek z dodatnim mianem aTPO w eutyreozy, które zagrożone są rozwojem niedoczynności tarczycy w okresie ciąży.

U każdej ciężarnej wykonano oznaczenie jodurii z porannej zbiórki moczu stwierdzając na terenie województwa małopolskiego stężenie tego pierwiastka poniżej zalecanych wartości referencyjnych. Wymaga to zaplanowania badań populacyjnych oceniających suplementację tego mikroelementu na tym obszarze.

Aktualnie brak jest konsensusu co do zasadności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy u ciężarnych. Szczególnie istotne jest to w obliczu doniesień iż leczenie ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w eutyreozy tyroksyną poprawia rokowanie, zmniejsza liczbę poronień i porodów przedwczesnych. Nie opracowano również punktu odcięcia TSH dla subklinicznej niedoczynności tarczycy w okresie ciąży co stanowiłoby znaczną pomoc w diagnozowaniu i leczeniu ciężarnych.

Profilaktyka jodowa w obszarach z niedoborem jodu zapobiega powstawaniu wola i niedoczynności tarczycy. Szczególnie istotna jest ona w czasie ciąży, w trakcie zwiększonego zapotrzebowania na ten pierwiastek, bowiem jego niedobór powoduje wystąpienie tych schorzeń u matki i u jej potomstwa. Wyniki jodurii uzyskiwane u kobiet

ciężarnych mogą wskazywać na zasadność opracowania wartości referencyjnych tego badania dla poszczególnych trymestrów ciąży

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono różnicę w wartościach referencyjnych dla kobiet ciężarnych w stosunku do populacji kobiet nie będących w ciąży dla TSH i wolnych hormonów tarczycy. Szczególną uwagę zwraca bardzo niska dolna granica wartości referencyjnych TSH w I trymestrze ciąży.

W przypadku fT4 stwierdzono obniżanie się granicy wartości referencyjnych dla poszczególnych trymestrów ciąży wraz z jej zaawansowaniem; wolnej tyroksyny 4,6 % kobiet w II, 16,92% w III trymestrze ciąży uzyskało wyniki poniżej dolnej granicy referencyjnej dla ogólnej populacji (<11 pmol/l). Niedoczynność gruczołu jest najczęstszą patologią tarczycy stwierdzaną w okresie ciąży. Średni wzrost zapotrzebowania na tyroksynę oceniono na około 34,3%.

U ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO zaobserwowano spadek miana przeciwciał wraz z rozwojem ciąży; istotny statystycznie spadek jego wartości uzyskano w III trymestrze w stosunku do wartości w I trymestrze ciąży.

Pacjentki z prawidłową funkcją tarczycy i podwyższonym mianem aTPO powinny być objęte szczególną kontrolą w okresie ciąży ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju niedoczynności tarczycy w okresie ciąży. U pacjentek z nadczynnością tarczycy nie obserwowano objawów ubocznych podawania tyreostatyków – ze względu na małą liczbę badanych nie można wyciągnąć wniosków dotyczących celowości zamiany rodzaju tyreostatyku podawanego w okresie ciąży.

Wole guzowate jest stosunkowo częstą patologią u pacjentek w ciąży w obszarze województwa małopolskiego (18 % pacjentek z zaburzeniami funkcji tarczycy).

Wartości mediany jodurii w przygodnej próbce moczu wskazują na utrzymywanie się niedobór jodu w populacji kobiet ciężarnych na terenie województwa małopolskiego. Konieczne są dalsze badania w tej grupie pacjentek i wprowadzenie skutecznej profilaktyki jodowej.

8. Abstract

Abnormalities in mother's thyroid gland functioning may underline worse child's psychosomatic and somatic development. Wherefore pregnant women medical examination for thyroid dysfunction and their treatment in case of revealing any abnormalities is very essential. Among pregnant women there is a possibility of appearance of every known thyroid's dysfunction which occurs in general population. It is necessary to remember that pregnancy modifies their course by reason of hormonal and metabolic changes which affect on thyroid's function. Interpretation of hormonal function on the basis of TSH measurement and free thyroid hormones is a significant impediment for the clinicians. Among the cases of discrepancy of thyroid test results with clinical picture are dynamic changes in thyroid hormones concentration during pregnancy, factors which modify thyroid tests results, mainly human chorionic gonadotropin, thyroxine-binding globuline, free fatty acids concentration, lipoproteins, iodine supply and medicines administered before as well as during pregnancy (glucocorticoids, hormonal medicines, heparin).

By reason of pregnancy specificity, symptoms overlapping, difficulties in interpretation of tests results, it is justifiable to elaborate TSH, fT3, fT4 normative data for each trimester of pregnancy.

The general scientific aims of the project:

1. Definition of TSH and free thyroid hormone reference intervals for pregnant women in Lesser Poland Voivodeship.
2. Evaluation of changes in thyroid gland's morphology during pregnancy on the basis of USG image.
3. Attempt of establishing treatment procedure over pregnant woman with thyroid function disorders
4. Distinction of a group of women with the risk of thyroid function disorders which requires thyreologic assessment during pregnancy

Methods and materials

The patients were examined from January 2008 to June 2009 in the recently opened Thyroid Clinic for Pregnant Women of the Endocrinology Department at the University Hospital in Cracow. In this period 292 women at the age between 18-45 years old were examined. 130 women satisfying the criteria of the reference individual were separated (1st

group) and first 100 pregnant women with a positive medical history concerning thyroid disorders or those revealed during pregnancy (2nd group). Patients were sent from the Gynecology and Obstetrics Clinic Jagiellonian University in Cracow as well as from the others resorts from Lesser Poland Voivodeship.

Including criteria for the 1st group:

1. Age between 18-45
2. Absence of thyroid disorders in medical history and among the closest relatives
3. Without any chronic diseases
4. No using any medicines with proven influence on TSH and thyroid free hormones concentration
5. Normal antithyroid antibody concentration
6. Administrating potassium iodide supplementation in 150 µg/24 h dose recommended by WHO
7. Normal thyroid image in USG examination
8. Singleton pregnancy
9. No smoking
10. No alcohol abuse

During each visit physical examination was held. Medical history was taken with the consideration of gynecologic history in particular: date of the last menstruation, course of last pregnancies, deliveries, miscarriages, medicines administrated (during the first visit).

Each patient's TSH, fT3, fT4 and ATPO serum concentration in the 1st, 2nd and 3rd trimester of pregnancy was evaluated by the electrochemiluminescence method (ECL, Roche) at the Radioimmunity Laboratory of the Endocrinology Department UJ in Cracow.

The TRAb level was measured by a radioimmunometric (RIA, Brahms) in the 2nd trimester of pregnancy amidst the patients with hyperthyroidism and with a positive history concerning hyperthyroidism.

The USG examination was performed on all patients in the 1st, 2nd, 3rd trimester of pregnancy at the Ultrasonography Laboratory of the Endocrinology Department, University Hospital using the GE Voluson 730 Pro device.

Ioduria level was measured in the morning urine sample using the Catalytic Sandell-Kolthoff Method.

Results

In the 1st group 130 healthy pregnant women in the 1st, 2nd, 3rd trimester of pregnancy were examined. The median age of examined women was 30,07+/- 4,6 years (age bracket 18-42 years old). All pregnancies were singleton pregnancy. In the 1st trimester the examinations were performed from 6 to 13 week of pregnancy (average – 10 week), in the 2nd trimester from 14 to 27 week of pregnancy (average – 20 week), in the 3rd trimester from 28 to 36 week of pregnancy (average – 31 week).

TSH, fT3, fT4 reference intervals for each trimester of pregnancy was calculated with a 90% confidence interval for each normative limit.

The results of reference interval obtained after examining pregnant women from the 1st group for TSH and free thyroid hormones during respective trimester of pregnancy, were presented in the table below.

	I st trimester of pregnancy	II nd trimester of pregnancy	III rd trimester of pregnancy
TSH (uIU/ml)	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65
fT4 (pmol/l)	11,6-20,96	10,64-18,12	9,15-15,88
fT3 (pmol/l)	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,42

Table 37. Reference range for TSH and free hormones for each trimester of pregnancy.

By using reference intervals among women who weren't in the 1st trimester of pregnancy, 23,08% of healthy pregnant women (30/130 examined) had the TSH concentration below the minimum reference intervals. (< 0,3 μ IU/ml), in the 2nd trimester - 6,92% (9/130), and in the 3rd - 5,38% (7/130). In case of fT4 - 4,6 % women (6/130) in the 2nd trimester of pregnancy had the result below the minimum reference interval of general population (<11 pmol/l) and women in the 3rd trimester - 16,92% of patients (22/130). Only among pregnant women in the 3rd trimester the fT4 concentration below 3,1 pmol/l was found in case of 3,08% of women (4/130). No essential statistic differences between the anti-TPO concentration among healthy pregnant women in each trimester of pregnancy were found. The thyroid gland volume median for each trimester was: 1st trimester – 11,77; 2nd trimester – 12,7; 3rd trimester – 13, 8 ml.

The analysis with the use of the dependent variable regression did not find any relation between the patient's age and TSH, free thyroid hormones, anti-TPO and the thyroid gland volume in each trimester of pregnancy.

The healthy pregnant women median ioduria measured in the morning urine sample was 119,95 µg/l.

A 100 pregnant women with thyroid function disorders and/or a positive family medical history concerning thyroid disorders. The average age of pregnant women was 31,11± 4,6 years old. All pregnancies were singleton. In the 1st trimester 37/100 pregnant women had hypothyroidism: 26 patients have been treated before pregnancy whereas among 11 patients this disorder was diagnosed for the first time in their life. The positive anti-TPO titer was found in case of 22 patients with hypothyroidism. In one patient with an increased anti-TPO titer in the 1st trimester of pregnancy, in the 2nd trimester an increase of TSH value and an underactive thyroid diagnosis were found. In the 3rd trimester of pregnancy 35 pregnant women with hypothyroidism were treated. The maximum dose of administered thyroxine was 250 µg/24h. In this group the increase of thyroid gland volume in the 3rd trimester was about 18,5 % higher in comparison to the 1st trimester of pregnancy.

A group with a diagnosed hyperthyroidism were 22 women including 12 patients with a positive medical history concerning hyperthyroidism before pregnancy, in euthyrosis, and 10 with an active hyperthyroidism (5 patients had it diagnosed for the first time, 3 patients with the recurrence of Graves-Basedow disease, 2 patients who have been administering thyreostatic drug for a few months before pregnancy due to the increased level of thyroid free hormones values). During the therapy propylthiouracil has been administered and in case of 2 patients - thiamazol. 8 patients have been administering propylthiouracil since the 1st trimester, 2 patients – for a few months before pregnancy. 4 patients have discontinued propylthiouracil treatment because of the stabilization of thyroid hormones level and the demission of hyperthyroidism's symptoms. Due to a serious hyperthyroidism in case of one patient in the 1st and the 3rd trimester of pregnancy, tiamazol at a dose of 120 mg/24 h has been temporarily administered. Including liver damages, there were no recorded side-effects of thyreostatic treatment – all the patients have delivered healthy children. During the 3rd trimester of pregnancy, among pregnant women with hyperthyroidism a 16,75% increase in thyroid volume, in comparison to the gland volume in the 1st trimester, has been recorded. Moreover, in case of 6 patients a positive anti-TPO result was observed (6%), 18 women had nodular goiter (18%), 4 – simple goiter (4%), 4 had a thyroidectomy, 1 patient was after the

¹³¹I treatment because of the thyroid differentiated cancer and 5 with a positive medical history concerning thyroid disorders (5%). On the basis of 13 thin-needle biopsy results there were no observed oncological suspected changes and no complications after performing the procedure.

Large range of the obtained ioduria results (min 17,7 µg, max 351,5 µg) draws attention.

Taking this fact under consideration, TSH results of children whose mothers had low ioduria results were encoded-there were no TSH results over 5 µIU/ml.

The model of control over patients with hyperthyroidism or hypothyroidism diagnosed before pregnancy as well as during pregnancy which was suggested by a group of experts is adequately every two weeks in case of hyperthyroidism and four weeks in case of hypothyroidism.

It seems to be unburden for patients and optimal because of the dynamics of TSH and free hormones changes as well as the specificity of the thyroid disease during pregnancy.

It provides safety of pregnant women and makes possible a quick intervention in case when it is required.

Due to a threat resulting from hypothyroidism which can concern both mother and a fetus the education of a pregnant woman is essential, that is because in case of getting pregnant she consulted her endocrinologist.

To keep TSH level below 2,5 µIU/ml all along pregnancy an increase of the thyroxine dose about 30-50 % of initial dose is recommended.

When hypothyroidism is diagnosed during pregnancy, treatment with thyroxine should be introduced immediately and a TSH level below 2,5 µIU/ml should be reached as fast as it is possible.

Graves-Basedow disease, the most common cause of hyperthyroidism during pregnancy, along with pregnancy progression reveals a tendency to minimize its symptoms and free hormones' level, what results in decrease of antithyroid drugs dose. Fast and correct diagnosis is very important and it lets to distinguish patients with hyperthyroidism from patents with high hCG level (including thyreotoxicosis in the course of hyperemesis gravidarum).

Suggested model of control over patients with active hyperthyroidism every two weeks and then every four weeks after reaching the state of euthyreosis seems to be optimal and the safest for the developing fetus and normal course of pregnancy.

The patient must be informed that in case of increased symptoms of hyperthyroidism or worse general feeling should immediately contact with attending physician.

Recently in the 1st trimester of pregnancy recommended drug in case of hyperthyroidism is propylthiouracil .

Due to reports about possible heavy liver damage caused by this drug, after 1st trimester change to methimazole might be recommended.

In the Clinic of Endocrinology in Cracow no side effects of propylthiouracil were observed , neither in mother nor fetus, even in case of using high dose of the drug.

However, we should pay attention to possible side effects of antithyroid drugs and if it is possible perform regular USG examination of fetus thyroid gland.

Fetus thyroid gland USG is an examination which requires examiners' experience and an access to high quality USG equipment which greatly limits availability to this examination in our country.

Pregnant women with nodular goiter need to be under control and USG of thyroid gland should be performed if it is possible in each trimester of pregnancy because possibility of enlargement of the existing changes or appearance of the new ones, especially in the groups of patients with thyroid diseases history in close family or with hypothyroidism.

Screening should be taken under consideration in case of the euthyroid pregnant women with increased level of anti-TPO, who have increased risk of hypothyroidism development. Ioduria in each pregnant woman morning urine sample was measured concluding that iodine concentration in Lesser Poland is below the reference values. Population studies to assess an appropriate supplementation in this microelement in Lesser Poland Voivodeship should be planned.

Recently there is no consensus about the need of screening pregnant women for thyroid diseases.

Especially important is the fact that thyroxine treatment of the euthyroid pregnant women with increased anti-TPO level improves prognosis, decreases miscarriages and preterm deliveries.

The cut-off point for subclinical hypothyroidism for pregnant women is still not elaborated, which could be helpful in diagnostic and treatment.

Iodine prophylaxis in iodine-deficient area prevents development of the goiter and hypothyroidism.

Special important is it in pregnancy during increased requirement for this element, because his deficiency cause occur those diseases in mother and her offspring. Results of pregnant women ioduria may indicate the need of establishing reference intervals for this exam for each trimester of pregnancy.

Conclusion

Basing on our studies the difference between reference intervals of pregnant and non-pregnant women TSH and free thyroid hormones has been revealed. We should pay our attention to very low down limit of the reference interval for TSH in the Ist of pregnancy.

In case of fT4 declining of the reference intervals for each trimester was observed; free thyroxine in 4,6% women in IInd, 16,92 % in IIIrd trimester of pregnancy obtained results under down limit for whole population (<11 pmol/l).

Hypothyroidism is the most common thyroid pathology during pregnancy. Average increment in thyroxine dosage was estimated on about 34,3%.

In case of pregnant women with an increased antiTPO level a decline of antibodies level has been observed along with a progression of pregnancy, a statistically significant decline of it's value has been observed in the 3rd trimester of pregnancy in comparison to the values in the 1st trimester. Patients with normal function of thyroid gland and increased level of anti-TPO should be under special control during pregnancy because of increased probability of hypothyroidism

No side effects of antithyroid drugs were observed –because of insufficient number of cases any conclusions about changing antithyroid drugs during pregnancy could be draw.

Nodular goiter is a quite often pathology among pregnant women in the Lesser Poland Voivodeship (18% of the pregnant women with dysfunction of the thyroid gland).

Values of the ioduria median in urine sample indicate on iodine deficiency in pregnant women population in the Lesser Poland Province. Further studies in those group of patients and introduction of the effective iodine prophylaxis are required.

9. Spis tabel

Tabela 1. Zakres wartości referencyjnych dla TSH, fT4, fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	31
Tabela 2. Mediana TSH, fT4, fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	32
Tabela 3. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla TSH w poszczególnych trymestrach ciąży.....	32
Tabela 4. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami TSH w poszczególnych trymestrach ciąży.....	33
Tabela 5. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	34
Tabela 6. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	34
Tabela 7. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	36
Tabela 8. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży.....	37
Tabela 9. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla przeciwciał aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.....	37
Tabela 10. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami a TPO w poszczególnych trymestrach ciąży.	38

Tabela 11. Wyniki obliczeń mediany, wartości minimum, maksimum oraz pierwszego i trzeciego kwartylu dla objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	39
Tabela 12. Wyniki testu Manna-Whitney'a między objętościami tarczycy we wszystkich trymestrach ciąży.....	40
Tabela 13. Wyniki obliczeń zależności pomiędzy wiekiem a TSH, wolnymi hormonami tarczycy, aTPO i objętością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży – nie stwierdzono istotności statystycznej (NS).....	40
Tabela 14. Wyniki oznaczenia jodurii w zbiorce moczu zdrowych ciężarnych.....	41
Tabela 15. Pacjentki ze stwierdzoną chorobą tarczycy i/lub z dodatnim wywiadem wśród krewnych	42
Tabela 16. Maksymalne i minimalne wartości TSH, FT4, FT3 i aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z chorobą tarczycy i/lub dodatnim wywiadem wśród krewnych.....	42
Tabela 17. Wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO i objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentki która rozwinęła chorobę Hashimoto w II trymestrze ciąży.....	43
Tabela 18. Wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO i objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentki która rozwinęła chorobę Hashimoto w III trymestrze ciąży.....	44
Tabela 19. Wartości mediany, kwartylu 1-go i 3-go, minimum i maximum dla objętości tarczycy ciężarnych z niedoczynnością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	44
Tabela 20. Wiek oraz objętość tarczycy, wartości TSH, wolnych hormonów tarczycy, aTPO oraz dawek tyroksyny w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek po tyreoidektomii...	45

Tabela 21. Wartości TSH, fT4, fT3, aTPO oraz objętości tarczycy pacjentki po terapii ¹³¹ I w poszczególnych trymestrach ciąży.....	46
Tabela 22. Dawka minimalna i maksymalna tyroksyny w poszczególnych trymestrach ciąży.....	46
Tabela 23. Wyniki mediany oraz minimum i maksimum aTPO pacjentek z niedoczynnością tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	47
Tabela 24. Wyniki testu Manna-Whitney'a między wartościami aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży.....	47
Tabela 25. Wartości mediany, minimum, maksimum aTPO (UI/ml) dla ciężarnych z podwyższonym jego mianem i prawidłowymi wartościami TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	48
Tabela 26. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami aTPO u chorych ciężarnych z podwyższonym mianem aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży	49
Tabela 27. Wyniki testu Manna-Whitney'a pomiędzy wartościami aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u ciężarnych leczonych z powodu choroby Hashimoto zdiagnozowaną przed ciążą, z prawidłowym stężeniem aTPO w I trymestrze.....	49
Tabela 28. Mediana, kwartył 1-szy i 3-ci oraz wartości minimalne i maksymalne objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z nadczynnością tarczycy.....	51
Tabela 29. Wartości średniej, minimalnej i maksymalnej dawki propylotiouracylu stosowanego w nadczynności tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.....	51
Tabela 30. Wartość mediany, pierwszego i trzeciego kwartyłu oraz minimum i maximum dla przeciwciał TRAb.....	52

Tabela 31. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum TSH (μ IU/ml) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.....	53
Tabela 32. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum fT4 (pmol/l) w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.....	55
Tabela 33. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.....	55
Tabela 34. Wartość mediany, kwartyłu 1, kwartyłu 3, minimum i maksimum objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z wolem guzowatym.....	55
Tabela 35. Wartość średniej, mediany, minimum, maximum oraz pierwszego i trzeciego kwartyłu jodurii.....	57
Tabela 36. Wartości referencyjne dla TSH i wolnych hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży uzyskane w badaniach różnych autorów.....	72
Tabela 37. Wartości referencyjne TSH i wolnych hormonów tarczycy dla poszczególnych trymestrów ciąży.....	83

10. Spis wykresów

Wykres 1. Zmiany stężenia TSH w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.....	33
Wykres 2. Zmiany stężenia fT4 w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.....	35
Wykres 3. Zmiany stężenia fT3 w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.....	36
Wykres 4. Zmiany stężenia aTPO w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.....	38
Wykres 5. Zmiany objętości tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży u pacjentek z ujemnym wywiadem tyreologicznym.....	39
Wykres 6. Wartości a TPO w poszczególnych trymestrach ciąży pacjentek z dodatnim ich mianem w I trymestrze z prawidłowymi wartościami TSH i wolnych hormonów tarczycy. ..	48
Wykres 7. Wartości TRAB u 22 ciężarnych z nadczynnością w II trymestrze ciąży.....	55
Wykres 8. Objętość tarczycy u pacjentek z wolem prostym w poszczególnych trymestrach ciąży.....	56

11. Piśmiennictwo

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA & współ Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47
2. Demers LM, Spencer CA.: Laboratory Support for diagnosis and monitoring thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Feb;58(2):138-40.
3. Gietka-Czernel M, Jastrzębska H Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. OINpharma 2002.
4. O.P. Soldin, R.E. Tractenberg, J.G. Hollowell, J. Jonklaas, N. Janicic, S.J. Soldin. Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid.* 2004, 14(12): 1084-1090. doi:10.1089/thy.2004.14.1084.
5. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocr J.* 2005 Oct;52(5):587-91.
6. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid.* 1995 Oct;5(5):425-34.
7. Hershman JM. The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3305-6.
8. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid.* 2009 Aug;19(8):863-8.

9. Glinoer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001 May;11(5):471-81.
10. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;24(1):29-38.
11. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun;18(2):133-52.
12. Pharoah PO, Buttfeld IH, Hetzel BS 1971 Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1(7694):308–311.
13. Wolny M, Syrenicz A Symporter sodowo-jodowy w fizjologii i w stanach chorobowych aktualny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska.* Tom 58; Numer 6/2007.
14. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, Ris-Stalpers C, Kok JH, Vulsma T, Boer K, Visser TJ. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jun;81(6):2154-8.
15. Hernandez A, Martinez ME, Fiering S, Galton VA, St Germain D. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *J Clin Invest.* 2006 Feb;116(2):476-84. Epub 2006 Jan 12.
16. Orito Y, Oku H, Kubota S, Amino N, Shimogaki K, Hata M, Manki K, Tanaka Y, Sugino S, Ueta M, Kawakita K, Nunotani T, Tatsumi N, Ichihara K, Miyauchi A, Miyake M. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar 3.
17. Borić M, Stančić J, Dabelić N, Jukić T, Kusić Z. Iodine supplementation in pregnancy. *Acta Clin Croat.* 2009 Sep;48(4):469-73.

18. Vila L, Legaz G, Barrionuevo C, Espinel ML, Casamitjana R, Muñoz J, Serra-Prat M, Puig-Domingo M. Iodine status and thyroid volume changes during pregnancy: results of a survey in Aran Valley (Catalan Pyrenees). *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct;31(10):851-5.
19. Soares R, Vanacor R, Manica D, Dorneles LB, Resende VL, Bertoluci MC, Furlanetto TW. Thyroid volume is associated with family history of thyroid disease in pregnant women with adequate iodine intake: a cross-sectional study in southern Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jul;31(7):614-7.
20. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Jan;5(1):45-54.
21. Sztefko K. Wykłady monograficzne z diagnostyki laboratoryjnej cz.2 Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007.
22. Pharoah PO, Butfield IH, Hetzel BS 1971 Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1(7694):308–311.
23. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Boer K, Wiersinga WM 2000 Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 89:291–295
24. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun;20(6):784-94.
25. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):549-55.
26. La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem*. 2007 Sep;53(9):1658-64.

27. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol*. 2005 May;58(5):449-52.
28. Vojvodic L, Sulovic V, Terzic M 1992 Course and outcome of pregnancy in patients with hypothyroidism. *J Fetal Med* 12:5–11.
29. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1084-94. Epub 2010 Jan 15.
30. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jun;150(6):751-5.
31. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):153-65.
32. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvão D, Buescu A, Vaisman M. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2004 Nov;52(5):312-6.
33. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG 1988 Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 72:108–112.
34. Blumenfeld Z. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Dec;112(6):1390-1.
35. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci*. 2008 Sep;62(9):359-63.
36. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85-92.

37. Carp HJ, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii6-8.
38. Hamm MP, Cherry NM, Martin JW, Bamforth F, Burstyn I. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Nov;31(11):1015-21.
39. Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. To Treat or Not to Treat Euthyroid Autoimmune Disorder during Pregnancy? *Gynecol Obstet Invest*. 2008 Dec 18;67(3):178-182.
40. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2587-91. Epub 2006 Apr 18.
41. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):381-6.
42. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)*. 2008 Oct-Dec;7(4):294-302.
43. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, Damm P, Mathiesen ER. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1336-42.
44. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Apr 27.
45. Kothari A, Girling J. Hypothyroidism in pregnancy: pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements. *BJOG*. 2008 Dec;115(13):1704-8. Epub 2008 Oct 8.

46. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (The THERAPY) Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May 12.
47. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Savasta LM, De Dominicis R, Priolo AM, Vermiglio F. Thyroid Function in Women Found to Have Early Pregnancy Loss. *Thyroid*. 2010 May 16.
48. Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J, Vrijkotte T, Bonse G. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar 9.
49. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, Roti E. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Jun;14(3):197-208.
50. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):239-45.
51. Krysiak R, Okopień B, Herman S. Nadczynność tarczycy w ciąży. *Pol Merk. Lek*. 2006, XXI, 579-584
52. Mestman J.H.: Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004, 18, 267-288.
53. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, Madec AM, Oury JF, Czernichow P, Luton D. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):289-302. Jan;160(1):1-8. Epub 2008 Oct 10.
54. Luetic AT, Miskovic B. Is hyperthyroidism underestimated in pregnancy and misdiagnosed as hyperemesis gravidarum? *Med Hypotheses*. 2010 Oct;75(4):383-6. Epub 2010 May 14.

55. Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999 Apr;11(2):167-75.
56. Albaar MT, Adam JM. Gestational transient thyrotoxicosis. *Acta Med Indones.* 2009 Apr;41(2):99-104.
57. Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, Genaro AM, Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(1):68-75. Epub 2008 Jul 29. Review.
58. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009.
59. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Mar;35(1):117-36.
60. Murji A, Sobel ML, Feig DS, Sermer M. Propylthiouracil-induced agranulocytosis in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116 Suppl 2:485-7.
61. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009 Jul;19(7):673-4.
62. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1):31-41.
63. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):653-7.

64. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L, Simonetta C, Bayard F. Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1164-8.
65. A. W. C. Kung, M. T. Chau, T. T. Lao, S. C. F. Tam, L. C. K. Low. The Effect of Pregnancy on Thyroid Nodule Formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* March 1, 2002 vol. 87 no. 3 1010-1014.
66. Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid.* 1994 Winter;4(4):433-5.
67. Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lasoń W. Endocrine effects of antiepileptic drugs *Przeegl Lek.* 2008;65(11):795-8.
68. Davidson S, Prokonov D, Taler M, Maayan R, Harell D, Gil-Ad I, Weizman A. Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr Res.* 2009 Feb;65(2):236-41.
69. Horovitz G.L and all. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. *Clinical and Laboratory Standard Institute.* Vol 28, No.30.
70. Jarzab B i współ. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy-polskie wytyczne. *Endokrynologia Polska* Tom 61/Numer 5/2010 ISSN 0124; 518-568.
71. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; FaSTER Research Consortium. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):62.e1-6. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):326.

72. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, Braverman LE. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008 Jan-Feb;14(1):33-9.
73. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008 Apr;115(5):602-6.
74. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocr J.* 2005 Oct;52(5):587-91.
75. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, Lim EM. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust.* 2008 Sep 1;189(5):250-3.
76. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509-514.
77. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-757.
78. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11: 170-174.
79. Silvio R, Swapp KJ, La'ulu SL, Hansen-Suchy K, Roberts WL. Method specific second-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Clinical Biochemistry*, Volume 42, Issues 7-8, May 2009, Pages 750-753.
80. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid Function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009 May;160(5):791-

7. Epub 2009 Feb 19.
81. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S & Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 203–207.
82. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):262-9.
83. Polyxeni Karakosta, Leda Chatzi, Manolis Baggeris, Vasiliki Daraki, Dimitris Alegakis, Elias Castanas, Manolis Kogevas, Marilena Kampa. First and second trimester reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in “Rhea” mother-child cohort, Crete, Greece. *Journal of Thyroid Research* 2011.
84. P. Santiago, et al., Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaen (Spain). *Endocrinol Nutr*, 2011. 58(2): p. 62-7.
85. Yanping Gong, Barry R. Hoffman. Free thyroxine reference interval in each trimester of pregnancy determined with the Roche Modular E-170 electrochemiluminescent immunoassay. *Clinical Biochemistry* (2008) Volume: 41, Issue: 10-11, Pages: 902-906
86. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):260.e1-6
87. Stilwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenaway TM, Burgess JRJ Clin The influence of gestational stage on urinary iodine excretion in pregnancy. *Endocrinol .Metab*. 2008 May;93(5):1737-42. Epub 2008 Feb 19.
88. Szybiński Z. Iodine deficiency in pregnancy – a continuing public health problem. *Polish Journal of Endocrinology* Tom/Volume 56; Numer/Number 1/2005

89. Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży
Endokrynologia Polska Tom/Volume 62; Numer/Number 4/2011:362-391.
90. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy.
Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional
Liability. Obstet Gynecol. 2007 Oct;110(4):959-60.
91. Glinoer D. Miscarriage in Women with Positive Anti-TPO Antibodies: Is Thyroxine the
Answer? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism July 1, 2006 vol. 91 no.
7 2500-2502.
92. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal
screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction
during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1699-707. Epub 2010 Feb 3.
93. Rosario PW, Purisch S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off
should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. Gynecol
Endocrinol. 2010 May 26.
94. Felipe CL, Medina CC, Sieiro NL, Alexandru B, Mario V. Is an upper limit of 2.5 mUI/l
for TSH appropriate for the first trimester of pregnancy among young TPO - women?
Gynecol Endocrinol. 2010 Jan;26(1):54-7.
95. Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile?
J Thyroid Res. 2011;2011:397012. Epub 2011 Jun 8.
96. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.
Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid. 2002
Jan;12(1):63-8.
97. Syrenicz A, Syrenicz M, Sworzak K, Garanty-Bogacka B, Zimnicka A, Walczak M.

Hashimoto disease and hypothyroidism in child-bearing period--essential problem for woman and her child. *Endokrynol Pol.* 2005 Nov-Dec;56(6):1008-15.

98. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L.

Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen.

J Thyroid Res. 2011;2011:843591. Epub 2011 Aug 25.

99. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr;9(2):149-61. Review.

12. Załącznik nr 1.

Nr pacjenta

ANKIETA

data

1. Imię i nazwisko

.....

2. data urodzenia

wiek.....

3. adres

4. tel.:

.....

5. wzrost.....

6. masa ciała przed ciążą.....

7. choroby tarczycy w wywiadzie:

- wole guzowate tak/nie; rok.....

- choroba Hashimoto tak/nie; rok

- choroba Gravesa- Basedowa tak/nie; rok.....

- wole proste tak/nie; rok.....

8. Leki wówczas stosowane (w tym preparaty jodu);

9. Inne choroby w wywiadzie:.....

10. Aktualnie, czy choruje na:

- wole guzowate tak/nie; rok.....

- choroba Hashimoto tak/nie; rok

- choroba Gravesa- Basedowa tak/nie; rok.....

czy ktoś w rodzinie choruje:

tak/nie kto.....rok.....

tak/nie; kto.....rok.....

tak/nie kto.....rok.....

- poporodowe zapalenie tarczycy tak/nie; rok.....
- cukrzyca typu 1 tak/nie; rok..... tak/nie; kto.....rok.....
- cukrzyca typu 2 tak/nie; rok..... tak/nie; kto.....rok.....
- cukrzyca ciążowa tak/nie; rok.....
- inne.....

11. Aktualnie stosowane leki:.....

12. Data ostatniej miesiączki.....

13. Która ciąża.....

14. Poronienia.....

15. Przebieg poprzednich ciąż i porodów

powikłany/nie.....

16. BAC tarczycy tak/nie; data;

wynik.....

17. papierosy tak/nie ile..... od

kiedy.....

18. alkohol tak/nie ile.....od

kiedy.....

ZGODA NA BADANIE

.....
(Imię i nazwisko osoby badanej)

Ja niżej podpisana, wyrażam świadomą zgodę na pobranie krwi do badań naukowych i genetycznych, w każdym trymestrze ciąży.

.....
(data)

(podpis osoby badanej lub prawnego jej opiekuna w przypadku osoby niepełnoletniej)

I TRYMESTR

Tydzień ciąży.....

masa ciała.....

badanie fizykalne:.....

AS.....

RR-

Przyjmowane leki

.....

preparat jodu tak/ nie.....

zawartość jodu.....

Hormony: TSH-

fT3-

fT4-

Przeciwciała: a TPO-

Joduria-

USG tarczycy:

II TRYMESTR

data.....

Tydzień ciąży.....

masa ciała.....

badanie fizykalne:.....

AS-

RR-

Przyjmowane leki

.....

preparat jodu tak/ nie.....

zawartość jodu.....

Hormony: TSH-

fT3-

fT4-

Przeciwciała: a TPO-

TRAb-

USG tarczycy:

III TRYMESTR

Data.....

Tydzień ciąży.....

masa ciała.....

badanie fizykalne:.....

AS-.....

RR-

Przyjmowane leki

.....

preparat jodu tak/ nie.....

zawartość jodu.....

Hormony: TSH-

fT3-

fT4-

Przeciwciała: a TPO-

USG tarczycy: