

BEATA MAKOWSKA

**Analiza przebiegu ciąży i porodu w zależności od
poziomu hormonów tarczycowych badanych u kobiet
w pierwszym trymestrze ciąży**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Mielnik

**Klinika Położnictwa Instytutu Położnictwa i Chorób
Kobiecych Akademii Medycznej w Gdańsku**

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Preis

GDAŃSK 2005

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	str.3
2. Cel pracy.....	str.12
3. Materiał i metoda.....	str.13
4. Wyniki	str.20
5. Dyskusja	str.84
6. Wnioski.....	str.96
7. Streszczenie.....	str. 97
8. Piśmiennictwo.....	str.100

WSTĘP

Ciąża u przewlekle chorej kobiety ma szansę na pozytywne zakończenie tylko w przypadku prawidłowego leczenia. Jednak ryzyko wystąpienia komplikacji jest wyższe niż u pozostałych ciężarnych. Zbyt późna diagnoza lub niewłaściwa terapia zwielokrotnia zagrożenie patologią i często uniemożliwia urodzenie zdrowego noworodka.

Choroby tarczycy obserwuje się pięciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a liczba chorych w ostatnich latach stopniowo zwiększa się (4, 81). Współistnienie ciąży i patologii gruczołu tarczowego zdarza się w praktyce położniczej stosunkowo często. Nadczynność tarczycy stwierdza się u 0,05 – 0,2% ciężarnych, natomiast niedoczynność – u 0,3 – 2,5% (46, 83). Pacjentki z chorobą rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym leczone są podczas ciąży według sprawdzonych schematów, co daje im duże szanse na uniknięcie komplikacji i prawidłowy poród (7). Konieczna jednak jest stała kontrola endokrynologiczna, a położnikowi prowadzącemu ciążę nieobce powinny być zagadnienia związane z patologią tarczycy i fizjologią jej czynności w ciąży.

Problem pojawia się u ciężarnych, u których przed zapłodnieniem nie wykryto patologii gruczołu tarczowego, lub jeśli choroba ma przebieg subkliniczny (101). Im później zdiagnozuję się chorobę w ciąży, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości u matki i płodu. Położnik często jest jedynym lekarzem, z jakim ciężarne mają do czynienia. Od jego wnikliwości zależeć może wczesne wykrycie patologii tarczycy oraz uchronienie pacjentki i płodu przed niepożądanymi komplikacjami. Powinien wychwycić dyskretne objawy kliniczne, często maskowane fizjologicznymi zmianami zachodzącymi w organizmie kobiety ciężarnej.

Obecnie panuje przekonanie, że tylko poważna dysfunkcja czynności tarczycy powoduje trudności w zapłodnieniu, poprzez zaburzenia miesiączkowania i zahamowanie owulacji (15). Do niedawna jednak kobiety z nadczynnością jak i niedoczynnością tarczycy były uznawane za niepłodne (2, 91). W związku z tym wielu lekarzy, nie spodziewając się u ciężarnych niewykrytej patologii gruczołu tarczowego, ignoruje subtelne symptomy. Najczęściej podejrzenie nasuwają dopiero

charakterystyczny wytrzeszcz i wole, które niestety świadczą już o zaawansowaniu choroby.

Część lekarzy stykających się z patologią tarczycy u ciężarnych, nie posiada dostatecznej wiedzy na temat specyfiki metabolizmu tego gruczołu podczas ciąży. Power i wsp. na początku 2004 roku wysłali ankietę do 1392 praktykujących lekarzy położników. Zamieszczono w niej proste pytania dotyczące czynności i leczenia chorób tarczycy u ciężarnych. Prawie 90% respondentów w przeciągu ostatniego roku miało do czynienia w swojej praktyce z nieprawidłową czynnością tarczycy u ciężarnych, ale aż 50% z nich nie wykazało wystarczającej wiedzy o zmianach hormonalnych w ciąży, dotyczących również metabolizmu gruczołu tarczowego. Temat ten jest zbyt mało eksponowany na studiach, jak również podczas kształcenia podyplomowego (89).

Ciąża ma istotny wpływ na czynność tarczycy kobiety.

Tabela 1 Różnice poziomów hormonów u ciężarnych i u nieciężarnych (wg. GH. Bręborowicza; Ciąża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań, 2000: 695-702)

Test	Nieciążarne	Ciężarne	Zmiana w ciąży
T ₄ (całkowita)	5-12 µg/dl	6-15 µg/dl	rośnie
T ₃ (całkowita)	50-175 ng/dl	125-275 ng/dl	rośnie
fT ₄	2,5 ng/dl	2,5 ng/dl	nie ulega zmianie
fT ₃	0,3 ng/dl	0,3 ng/dl	nie ulega zmianie
TSH	1,9-5,9 µU/ml	1,9-5,9 µU/ml	nie ulega zmianie

tyroksyna całkowita - T₄,

tyroksyna wolna - fT₄,

trójiodotyronina całkowita - T₃,

trójiodotyronina wolna - fT₃,

tyreotropina (hormon tyreotropowy) - TSH,

białka transportujące hormony tarczycy - TBG

Tabela 2 Zmiany poziomu hormonów tarczycy u kobiety w ciąży o prawidłowym przebiegu (wg. P Atkins i wsp; Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy-Safety Issues for Mother and Fetus. Drug Safety 2000; 23: 229-24)

Trymestr	Stężenie					
	TBG	TSH	T ₄	fT ₄	T ₃	fT ₃
I	zwiększone	małe/ prawidłowe	duże/ prawidłowe	duże/ prawidłowe	duże/ prawidłowe	duże/ prawidłowe
II	zwiększone	prawidłowe	duże/ prawidłowe	prawidłowe	duże/ prawidłowe	prawidłowe
III	zwiększone	duże/ prawidłowe	małe/ prawidłowe	małe/ prawidłowe	małe/ prawidłowe	małe/ prawidłowe

W porównaniu z okresem przedkoncepcyjnym, w pierwszym trymestrze ciąży, na skutek zmian zachodzących w organizmie kobiety, dochodzi do wzrostu stężenia tyroksyny i trójjodotyroniny (3, 24, 40).

Ciągle rozważa się, na ile ważne są, dla prawidłowego rozwoju płodu, hormony tarczycowe matki. W 10. tygodniu ciąży w tarczycy zarodka rozpoczyna się proces gromadzenia jodu. Od 12. tygodnia płód zaczyna wydzielać tyreotropinę i tyroksynę (106). Montoro ocenia, że w związku z bardzo ograniczonym przechodzeniem przez łożysko matczynych T₃, T₄ i TSH, oś podwzgórzowo – przysadkowo - tarczycowa płodu rozwija się i funkcjonuje całkowicie niezależnie i nie potrzebuje wsparcia matczynych hormonów (76). Becks przedstawia inną hipotezę. Według niego, duży wzrost produkcji i całkowitego stężenia hormonów tarczycowych u matki konieczny jest do prawidłowego rozwoju mózgu płodu we wczesnej i późniejszej ciąży. Dowodem na to są badania przeprowadzone na płodach z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. Dzieci matek z prawidłowymi poziomami hormonów rodzą się w dobrym stanie, w eutyreozie. Natomiast noworodki matek z niezdiagnozowaną lub nieprawidłowo leczoną niedoczynnością tarczycy rodzą się w gorszym stanie, z objawami hipotyreozy (10). Najnowsze badania wskazują, że przez całą ciążę płód korzysta z matczynych hormonów. Obecność matczynej tyroksyny wykazano u zarodków już w pierwszych tygodniach ciąży. Występowanie u nich białka transportującego hormony tarczycy wskazywało, że matczyne T₄ jest transportowane z pozapłodowej jamy ciała do pęcherzyka żółtkowego, a następnie – do prajelita i

mózgu zarodka. Niedobór matczynych hormonów we wczesnej ciąży ma istotny wpływ na rozwój psychomotoryczny dziecka w życiu pozapłodowym (16, 18, 100, 109).

Nadczynność tarczycy u ciężarnych kobiet w 90% przypadków wynika wtórnie z choroby Gravesa-Basedowa. W patogenezie tej choroby o podłożu autoimmunologicznym odgrywają rolę immunoglobuliny stymulujące czynność gruczołu tarczowego (thyroid stimulating immunoglobulin – TSI). Rzadziej przyczyną jest wole nadczynne guzowate, a wyjątkowo - podostre zapalenie tarczycy, zaśniad groniasty i wole jajnikowe (28). Rodien opisał ciążową nadczynność tarczycy u matki i córki, przy prawidłowym stężeniu gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Za ten stan rzeczy odpowiadał zmutowany receptor tyreotropinowy, wykazujący nadwrażliwość na działanie hCG (95).

W zmianach rozrostowych trofoblastu u 10 – 15% kobiet obserwuje się podwyższone stężenie tyroksyny we krwi. Jeszcze mniejszy odsetek wykazuje objawy kliniczne nadczynności tarczycy. Rajtanavin opisał rzadki przypadek przełomu tarczycowego u kobiety z chorobą trofoblastyczną (90).

W subklinicznych postaciach nadczynności tarczycy objawy tyreotoksykozy są skąpe lub w ogóle ich nie ma, TSH jest obniżone w różnym stopniu, a stężenie fT_4 nie przekracza istotnie górnej granicy normy (61).

Ocenia się, że 0,04% kobiet zachodzi w ciążę, mając nierozpoznaną nadczynność tarczycy (22). W piśmiennictwie, w wielu pracach przeglądowych, podkreśla się związek wczesnego włączenia leczenia nadczynności tarczycy i częstotliwości występowania patologii u matki i noworodka (10, 83). Dzięki rozpoznaniu tej choroby i włączeniu kuracji jeszcze przed zapłodnieniem, większość kobiet rodzi bez komplikacji, w stanie eutyreozy (55). Natomiast u tych, u których rozpoczęto leczenie dopiero podczas ciąży, zaobserwowano częstsze poronienia, porody przedwczesne, hipotrofię płodów i wrodzoną nadczynność tarczycy u noworodków (23, 79). Nie wykazano szkodliwego wpływu terapii tyreostatykami na rozwój dzieci, a odsetek wad jest podobny do częstości występowania w całej populacji (14, 48, 67, 75, 108, 110).

Matczyna tyreotropina nie przechodzi przez łożysko, tyroksyna i trójiodotyronina - tylko w nieznacznym stopniu, natomiast tyreoliberyna (TRH) i immunoglobulina stymulująca czynność gruczołu tarczowego (TSI) z łatwością przez nie przenikają i mogą spowodować nadczynność tarczycy u płodu (15, 78, 94,

96). Ocenia się, że patologia ta dotyczy 1 - 5% noworodków z cięż powikłanych chorobą Gravesa-Basedowa (50).

Kobiety z niewyrównaną nadczynnością tarczycy zazwyczaj rodzą przedwcześnie. U noworodków wystąpić mogą: wole, niepokój, wytrzeszcz, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, wymioty, biegunka, małogłowie, hepatosplenomegalia, hiperbilirubinemia, obrzęki i hipoglikemia. Upośledzenie intelektualne występuje u 50 - 100% dzieci, które w okresie noworodkowym przechorowały nadczynność tarczycy. Obserwuje się u nich trudności w uczeniu się, częściej występuje nadmierna ruchliwość, szybkie zmiany nastroju oraz zaburzenia: wzrokowo-ruchowe i percepcyjno-ruchowe (38).

Rozpoznanie niezdiagnozowanej wcześniej nadczynności tarczycy u ciężarnych jest trudne, ponieważ część objawów (przyspieszenie akcji serca, nadpobudliwość, uczucie gorąca) towarzyszy prawidłowej ciąży (11). Jeszcze większą przeszkodą w prawidłowym zdiagnozowaniu mogą być fizjologiczne zmiany poziomu hormonów charakterystyczne dla przebiegu ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży stężenie TSH u około 20% zdrowych kobiet obniża się na skutek tyreotropowego działania hCG (wartości te około 10. tygodnia ciąży mogą być bliskie zera) (32). W trzecim trymestrze u pewnego odsetka kobiet dochodzi do spadku poziomu fT_4 poniżej zakresu normy laboratoryjnej, co Corssmit ocenia jako stan fizjologiczny (19).

Nadmiar hormonów tarczycy u płodu stwarza nieprawidłowe warunki przebiegu procesów jego wzrostu. Obserwuje się zmniejszenie liczby komórek mózgowych, zaburzenia w układzie bódźco-przewodzącym i pobudzenie układu współczulnego (30, 61).

Często, wskutek przyspieszenia metabolizmu i pojawienia się niewydolności łożyska, noworodki rodzą się z cechami hipotrofii wewnątrzmacicznej. Phoojaroenchanachai i wsp. ocenili czynność gruczołu tarczowego w trzecim trymestrze u pacjentek leczonych z powodu nadczynności tarczycy. U kobiet z hipertyreozą odsetek noworodków z niską wagą urodzeniową (poniżej 2500g) wynosił 22,9%, u pozostałych w eutyreozy natomiast 9,8% (83).

U ciężarnych chorych na cukrzycę i na nadczynność tarczycy, wzrasta zapotrzebowanie na insulinę, przez co częściej zdarzają się problemy w uregulowaniu poziomów glukozy (12).

W przypadku niewyrównanej nadczynności tarczycy może dojść, w trakcie sytuacji stresowej, jaką jest poronienie lub poród, do przełomu tarczycowego (69).

Inną postacią nadczynności tarczycy jest tyreotoksykoza ciężarnych, występująca w przebiegu 2 - 3% wszystkich ciąży (27, 82). Przyczyną jest nadmierne pobudzenie gruczołu tarczowego przez choriongonadotropinę (hCG) (42). Jest to łagodna postać nadczynności tarczycy, występująca w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniach obserwuje się obniżony poziom TSH i podwyższone stężenie fT_4 , przy towarzyszącym, często istotnym, wzroście stężenia hCG. Jednym z objawów, związanych z tym schorzeniem, są niepowściągliwe wymioty. Do normalizacji stężenia fT_4 dochodzi około 20. tygodnia ciąży, w momencie spadku produkcji hCG. Tyreotoksykoza ciężarnych nie ma niekorzystnego wpływu na czynność tarczycy u płodu. Częściej, natomiast, obserwuje się u noworodków niską masę urodzeniową (31, 34, 105).

Niedoczynność tarczycy najczęściej wiąże się z niepłodnością. Przyczyną są cykle bezowulacyjne. Do ciąży może dojść, gdy hipotyreoza ma niewielkie nasilenie. Często jednak, u takich kobiet obserwuje się poronienia w pierwszym trymestrze ciąży. Później, wiąże się z wyższym odsetkiem porodów płodów z niską masą urodzeniową lub martwych. W krajach, w których joduje się sól kuchenną, najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy u ciężarnych jest choroba Hashimoto. Rzadziej przyczyną są: przebyta strumektomia, leczenie radiojodem lub niewłaściwe stosowanie tyreostatyków w leczeniu nadczynności tarczycy (45).

Podjęcie podejrzenia niedoczynności tarczycy może nasunąć obecność wola, przebyte wcześniej poronienia samoistne i typowe dla tej choroby: uczucie zmęczenia, senność, łamliwość paznokci, wypadanie włosów, suchość skóry, uczucie zimna, zaparcia. Dodatkowo może wystąpić obrzęk powiek dolnych, większy przybór masy ciała, obniżenie tembru głosu oraz obrzęki. Jednak objawy hipotyreozy mogą być słabo wyrażone ze względu na „hipermetabolizm” towarzyszący prawidłowej ciąży. Podstawą do rozpoznania, oprócz objawów klinicznych, są badania laboratoryjne: obniżony poziom fT_4 i podwyższony TSH (20, 28).

Istnieją prace opisujące w ciążach powikłanych niedoczynnością tarczycy częste komplikacje u matki (naciśnienie indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy, niedokrwistość, przedwczesne oddzielenie łożyska, krwotoki poporodowe) (74). Liczba noworodków z niską masą urodzeniową jest wyższa od średniej. Wnikliwa analiza przebiegu ciąży u kobiet nieleczonych lub nieprawidłowo leczonych z

powodu niedoczynności tarczycy wykazała, że najczęstszą komplikacją jest nadciśnienie indukowane ciążą, a pozostałe opisywane powikłania są jego konsekwencją (21, 54, 80).

Niedoczynność tarczycy jest uznaną przyczyną poronień: stymulowana przez tyreoliberynę (TRH) nadprodukcja prolaktyny, powoduje niewydolność ciała żółtego (86). U pacjentek z niedoczynnością tarczycy odsetek poronień wynosi 50%. Zdiagnozowanie niedoczynności tarczycy i włączenie prawidłowego leczenia przed zajściem w ciążę, zmniejsza szansę na wystąpienie komplikacji (76).

Abalovich i wsp. przeanalizowali przebieg ciąży u niewłaściwie leczonych kobiet z niedoczynnością tarczycy. U ponad 60% ciąża zakończyła się poronieniem, a u około 20% porodem przedwczesnym (1).

La Marca i wsp. przebadali 44 kobiety leczone z powodu zagrażającego poronienia. U pacjentek, u których w końcowym efekcie poronienie się dokonało, w porównaniu z pozostałymi, zaobserwowano wyższy poziom TSH oraz niższe stężenie hCG i fT_4 . Różnica stężeń fT_3 w obydwu grupach nie była statystycznie znamienne (51).

Maruo i wsp. przebadali 32 ciężarne z zagrażającym poronieniem. U 11 kobiet, u których nie doszło do utraty ciąży, wzrost poziomu całkowitych stężeń T_3 i T_4 , w porównaniu z okresem sprzed ciąży, był dużo większy niż u pacjentek, które poroniły (64).

U ciężarnych subkliniczna postać niedoczynności tarczycy, charakteryzująca się tylko obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych w osoczu (thyroid autoimmunity – TAI), jest przyczyną częstszych poronień i porodów przedwczesnych. Stężenie TSH u tych pacjentek w pierwszym trymestrze, pomimo że pozostaje w zakresie normy, jest znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (30).

W ostatnim okresie w piśmiennictwie pojawiły się wyniki wieloletnich obserwacji dzieci matek, u których stężenie fT_4 w pierwszym trymestrze utrzymywało się na dolnej granicy normy. Odnotowano u nich gorszy rozwój psychomotoryczny, słabsze wyniki w nauce i niższe IQ w porównaniu z grupą kontrolną (53, 85, 99).

Wymioty w początkowym okresie ciąży występują u 50 - 85% ciężarnych kobiet. Pojawiają się w godzinach rannych i mijają zwykle po 12. tygodniu ciąży (44). U około 1% kobiet rozwijają się niepowściągliwe wymioty ciężarnych

(hyperemesis gravidarum), charakteryzujące się ostrym przebiegiem, utratą 3 - 5% masy ciała, obecnością ciał ketonowych w moczu, zaburzeniami elektrolitowymi i często koniecznością hospitalizacji (61).

Dawniej, niepowściągliwe wymioty były niebezpieczną chorobą dla ciężarnych. W latach trzydziestych z tego powodu odnotowywano średnio zgon 159 kobiet na milion ciężarnych (43). Obecnie, pomimo wielkiego postępu w medycynie, nadal stanowią zagrożenie dla życia kobiet i płodów (78, 102).

Za przyczynę wymiotów w ciąży często uznaje się wysokie stężenie gonadotropiny kosmówkowej (hCG), a natężenie objawów koreluje z jej poziomem. Niepowściągliwe wymioty często występują u pacjentek z ciążą mnogą, co związane jest z wyższym poziomem hCG niż u kobiet z ciążą pojedynczą (23, 36, 94).

Pacjentki z niepowściągliwymi wymiotami są grupą, w której częściej stwierdza się patologię tarczycy niż u niewymiotujących ciężarnych. Appierto i wsp. oceniali funkcję tarczycy u kobiet z zagrażającym poronieniem. Wykazali u nich wyższy poziom fT₄ i niższy TSH niż w grupie kontrolnej. Różnice te były istotne szczególnie u kobiet z nudnościami i wymiotami. Po zatrzymaniu poronienia, w dalszym przebiegu ciąży, poziom hormonów wracał w ciągu 7 - 10 dni do poziomu prawidłowego dla zdrowych ciężarnych (6).

Nie opracowano dotychczas wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nudności i wymiotów u kobiet ciężarnych. Najczęściej leczenie jest objawowe. Ocenia się, że u 30 - 60% wymiotujących ciężarnych przyczyną jest przejściowa nadczynność tarczycy (tyreotoxicosis gravidarum). W niektórych przypadkach wymioty mogą być jedynym objawem nierozpoznanej wcześniej podklinicznej nadczynności tarczycy (43). W takim przypadku dobre efekty terapeutyczne daje włączenie β -blokerów lub tyreostatyków (28, 36, 67). W rozpoznaniu tyreotoksykozy ciężarnych pomocne bywa: brak danych z wywiadu i obecności objawów nadczynności tarczycy przed ciążą, brak wola, cofanie się objawów i normalizacja testów tarczycowych w ciągu kilku tygodni (71, 104). Tyreotoksykoza ciężarnych nie wpływa ujemnie na przebieg ciąży i stan dziecka (31, 105).

Warto pamiętać, że leczenie ciężarnej to ingerencja w dwa organizmy, a każda pomyłka stwarza zagrożenie zachwiania równowagi jednostki maczyno - płodowej.

W diagnostyce chorób tarczycy można mnożyć badania. Oprócz kontroli poziomów hormonów TSH, T₃, T₄ (całkowitych i wolnych) ocenia się poziom

przeciwciał przeciwtarczycowych: antytyreoglobulinowych (a-Tg), antyperoksydazowych (a-TPO), przeciwko receptorowi TSH (pobudzających receptor- TSAb i blokujących receptor-TBAB) oraz tyreoglobuliny (Tg). Obok analiz biochemicznych mamy możliwość diagnostyki ultrasonograficznej, izotopowej oraz histopatologicznej (28). Jednak wysoki koszt tych badań powoduje, że ich dostępność w Przychodniach POZ jest ograniczona. Wykonanie kontrolnego badania poziomu podstawowych hormonów: TSH i fT_4 jest zasadne ekonomicznie, wystarcza do postawienia wstępnego rozpoznania i, co najważniejsze, jest dostępne w każdym laboratorium (61, 103). Natomiast, po przeprowadzeniu wstępnej selekcji i wyłonieniu grupy chorych pacjentek, należy je bezzwłocznie przekazać do jednostki o wyższych referencjach, celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Związek funkcji tarczycy i prawidłowego przebiegu ciąży jest udokumentowany licznymi doniesieniami w literaturze i dlatego postuluje się konieczność wprowadzenia skринingu czynności tarczycy u ciężarnych (71, 86).

Mestman sugeruje, że wprowadzenie rutynowych badań czynności tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym, wyeliminuje potencjalne zagrożenia dla matki i płodu, tak jak w poprzednich latach zalecenie przesiewowych analiz poziomu glukozy u ciężarnych, znacząco zmniejszyło u nich ilość komplikacji z powodu cukrzycy (71).

Najbardziej zasadne byłoby skontrolowanie funkcji tarczycy przed zapłodnieniem, ale jest to mało realne, ponieważ kobiety rzadko wykazują zainteresowanie swoim zdrowiem przed zajściem w ciążę.

W pakiecie przesiewowych badań w fizjologicznej ciąży, rekomendowanym przez Ministerstwo Zdrowia oraz Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, nie przewidziano kontroli hormonów tarczycy (92, 97). Pomimo znanego związku pomiędzy przebiegiem ciąży i funkcją gruczołu tarczowego, temat ten jest zaniedbany. Nawet u kobiet leczonych z powodu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych stosuje się tylko leczenie objawowe, nie dociekając przyczyny choroby. Wydaje się, że wprowadzenie skринingu czynności tarczycy w ciąży, polegającego na kontroli poziomów fT_4 i TSH, mogłoby uchronić część kobiet i płodów przed komplikacjami.

CEL PRACY

Związek czynności tarczycy i prawidłowego przebiegu ciąży jest udokumentowany licznymi doniesieniami w literaturze (1, 6, 10, 24, 29, 30, 48, 50, 55, 69, 79, 85, 94, 100). Jednak niezmiernie rzadko niepowodzenia położnicze łączy się z dysfunkcją tego gruczołu i diagnozuje pacjentki w tym kierunku. Zdarza się również, że brak dostatecznej wiedzy na temat odmiennej czynności gruczołu tarczowego u ciężarnych, prowadzi do nieprawidłowej interpretacji otrzymanych wyników i, w konsekwencji, rozpoznawania choroby tarczycy u zdrowych pacjentek

Niespójność podręcznikowych informacji o wpływie hormonów tarczycowych na przebieg ciąży oraz zmianach metabolizmu gruczołu tarczowego u ciężarnych, była bodźcem do powstania tej pracy (7, 11). Jej celem jest wykazanie zasadności stosowania skriningu czynności gruczołu tarczowego u ciężarnych, a jednocześnie - usystematyzowanie związków pomiędzy stężeniem hormonów a przebiegiem ciąży, niektórymi objawami klinicznymi, chorobami internistycznymi i wywiadem położniczym.

Duża rozpiętość normy laboratoryjnej TSH i fT_4 , mająca uzasadnienie w kontrolowaniu gruczołu tarczowego nieciężarnych kobiet, nie spełnia swojego zadania w przypadku kobiet ciężarnych. Podjęto próbę wykazania, że wskazane byłoby wprowadzenie odmiennej normy laboratoryjnej TSH i fT_4 dla kobiet ciężarnych, takiej, jaka stosowana jest w piśmiennictwie, co ograniczyłoby do minimum szansę popełnienia pomyłki w diagnostyce chorób tarczycy u ciężarnych (85).

Wstępnie praca miała objąć tylko pacjentki w pierwszym trymestrze ciąży - z założenia skrining funkcji tarczycy powinien być przeprowadzony najwcześniej jak to możliwe, ale dla pełniejszego zrozumienia funkcji gruczołu tarczowego u ciężarnych kobiet przeanalizowano wyniki uzyskane przez cały okres ciąży.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 351 pacjentek, wybranych w sposób losowy systematyczny spośród ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2001-2003, oraz 37 kobiet w ciąży fizjologicznej prowadzonej w tym samym okresie w Przychodni Rejonowej w Starogardzie Gdańskim. Żadna z analizowanych pacjentek nie miała pozytywnego wywiadu w kierunku nieprawidłowej funkcji gruczołu tarczowego.

W 31 przypadkach przyczyną hospitalizacji były wymioty, w 5 - cholestaza ciężarnych, w 29 - nadciśnienie, w 65 - cukrzyca, w 18 - choroby układu moczowego, w 60 - zagrażający poród przedwczesny, w 56 - zagrażające poronienie, w 26 - wady płodu, w 7- małopłytkowość, w 13 - małowodzie oraz w 4 - wielowodzie.

Tabela 3 Choroby, z powodu których pacjentki były hospitalizowane.

Przyczyna hospitalizacji	Liczba pacjentek	Procent pacjentek
cholestaza ciężarnych	5	1,29%
wymioty	31	7,99%
nadciśnienie	29	7,47%
cukrzyca	65	16,75%
zagrażające poronienie	56	14,4%
zagrażający poród przedwczesny	60	15,5%
choroby układu moczowego	18	4,64%
wada płodu	26	6,79%
małopłytkowość u matki	7	1,80%
wielowodzie	4	1,03%
małowodzie	13	3,35%
hipotrofia płodu	3	0,77%
inne	27	6,97%
zdrowe	37	9,56%

Wartość krytyczna dla 388 badanych wyniosła 27 osób (exact test $H_0: \theta_0 < 5\%$, wartość krytyczna $N_{\alpha}[387] = 27$; $p < 0,05$), obecność schorzenia obserwowana u mniej niż 27 osób znalazła się w granicy 5% błędu występowania.

Wiek pacjentek wynosił od 18 do 45 lat.

Tabela 4 Wiek pacjentek.

Liczba badań	Średnia wieku	Mediana wieku	Minimum wieku	Maksimum wieku	Kwartył Dolny	Kwartył Górny	SD
388	29,1	29	18	45	25	33	5,66

Liczba pacjentek, przebadanych w poszczególnych tygodniach ciąży, wahała się od dwóch w 5. tygodniu ciąży do dwudziestu jeden w 30. tygodniu ciąży.

Tabela 5 Rozkład liczby wykonanych badań w zależności od tygodnia ciąży, w którym zostały wykonane.

Tydzień	Liczba	Tydzień	Liczba
5	2	24	11
6	5	25	7
7	13	26	15
8	19	27	13
9	10	28	8
10	10	29	13
11	4	30	21
12	13	31	10
13	8	32	20
14	11	33	8
15	5	34	14
16	8	35	14
17	2	36	12
18	4	37	19
19	3	38	14
20	7	39	9
21	4	40	9
22	15	41	13
23	10	42	4

Wiek ciążowy obliczano na podstawie reguły Naegelego. Poronienie to ukończenie ciąży przed 23 tygodniem ciąży, poród przedwczesny - między 23 a 37 tygodniem ciąży, poród o czasie - powyżej 37 tygodnia ciąży (11).

Część wyników analizowano po dokonaniu podziału ciąży na dwie połowy (pierwsza połowa - od początku ciąży do dwudziestego tygodnia; druga połowa - od dwudziestego pierwszego tygodnia do czterdziestego drugiego).

Tabela 6 Rozkład ilości wykonanych badań z uwzględnieniem podziału na dwie połowy.

	Ilość Badań	Łącznie	Udział Procentowy	Łącznie %
I Połowa	124	124	31,96%	31,96%
II Połowa	264	388	68,04%	100%

Analizy dokonano również stosując podział ciąży na trzy trymestry (każdy trymestr to średnio 13,4 tygodnia). Po zaokrągleniu, do pierwszego trymestru zaliczono ciężarne od początku ciąży do 14. tygodnia, do drugiego - od 15. do 27. tygodnia, do trzeciego - powyżej 27. tygodnia ciąży (49).

Tabela 7 Rozkład ilości wykonanych badań z uwzględnieniem podziału na trymestry.

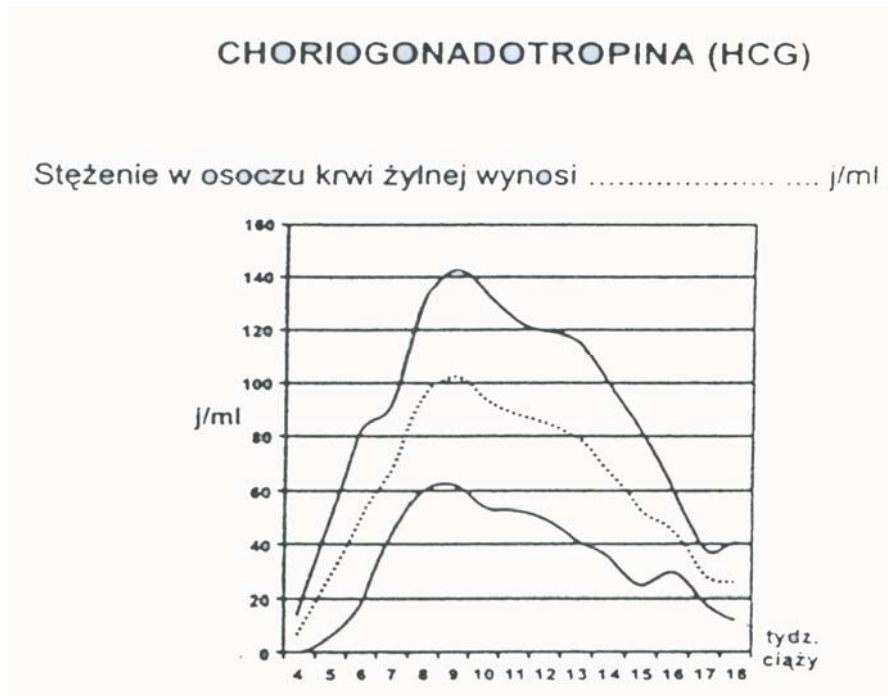
	Ilość Badań	Łącznie	Udział Procentowy	Łącznie %
I trymestr	95	95	24,48%	24,48%
II trymestr	105	200	27,06%	51,55%
III trymestr	188	388	48,45%	100,00%

U wszystkich ciężarnych zbadano poziomy hormonów: u 373 - hormonu tyreotropowego (TSH), u 387 - wolnej tyroksyny (fT₄), u 49 - laktogenu łożyskowego (hPL), u 67 - gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

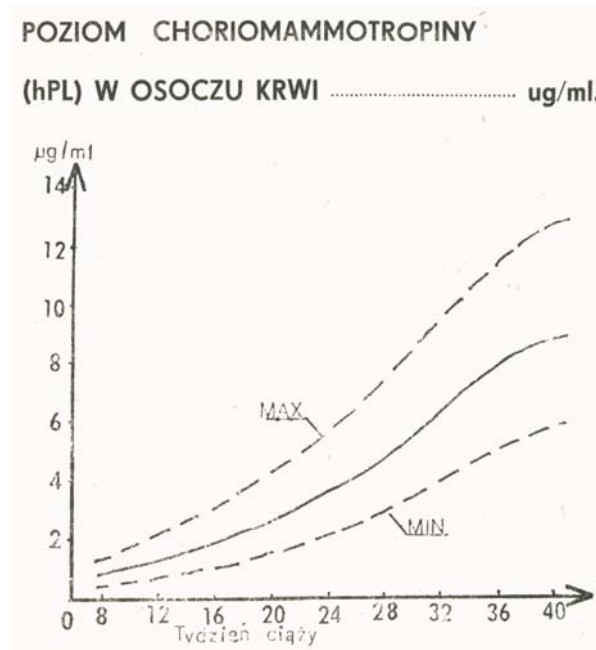
Tabela 8 Ilość wykonanych badań i normy laboratoryjne stężeń hormonów.

badanie laboratoryjne	TSH	fT ₄	hPL	hCG
liczba pacjentek	373	387	49	67
norma laboratoryjna	0,49-4,67 μ U/ml	9,14-23,81 pmol/l		

Rycina 1 Zakres normy choriogonadotropiny u ciężarnych kobiet.



Rycina 2 Zakres normy laktogenu łożyskowego u ciężarnych kobiet.



Ze względu na to, że na początku ciąży na czynność tarczycy kobiety duży wpływ ma choriongonadotropina, istnieją ośrodki stosujące odrębną normę TSH u kobiet ciężarnych (85). Dodatkowo przeprowadzono analizę uzyskanego materiału używając innej normy TSH, stosowanej przez Pop'a we wczesnej ciąży (norma – 0,15-2 mU/l). W związku z tym, że tarczyca pozostaje pod wpływem hCG przez całą ciążę, analizie poddano ogół wyników, a nie tylko te pobrane w pierwszym tryestrze.

Wszystkie pacjentki, u których stwierdzono nieprawidłowe stężenie badanych hormonów, prowadzone dalej były przez endokrynologa; kontrolne badania hormonalne wykonywane były w zależności od potrzeby. Nie uwzględniono ich w przedstawianej pracy, ponieważ jej celem było wyłonienie grupy ciężarnych, u których istnieje prawdopodobieństwo istnienia niewykrytej patologii tarczycy, a nie analiza skuteczności leczenia już wykrytych chorób.

U pacjentek bez stwierdzonej patologii tarczycy dwukrotne badanie poziomu hormonu tyreotropowego wykonano w 42 przypadkach, a trzykrotne w 7. Powtórne badanie wolnej tyroksyny wykonano u 46 pacjentek, trzykrotne u 7.

Diagnostykę przeprowadzano w Samodzielnej Pracowni Endokrynologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku.

Poza badaniami laboratoryjnymi analizie poddano dane z wywiadu: długość cyklu, wiek pacjentek, przebieg poprzednich ciąż (ilość porodów i poronień) oraz stan zdrowia w aktualnej ciąży.

Wśród analizowanych pacjentek 253 były pierwsiastkami, 97 przebyło w przeszłości jeden poród a 55 dwa porody lub więcej.

Tabela 9 Ilość przebytych porodów w wywiadzie w analizowanej grupie.

Liczba porodów w wywiadzie	Liczba pacjentek	Procent pacjentek
Nie było	235	60,70%
Jeden poród	97	25,10%
Dwa lub więcej	55	14,20%
Razem	387	

Przeanalizowano przebieg ciąży u 195 pacjentek. U 17 z nich doszło do poronienia, 28 urodziło przedwcześnie, pozostałe 155 urodziło w terminie. W 104 przypadkach poród odbył się drogami natury, w 73 przez cięcie cesarskie. U 14 kobiet stwierdzono ciążę bliźniaczą.

Pięć pacjentek w wywiadzie podało przebycie operacji z powodu ciąży ektopowej.

W poprzednich ciążach u 86 pacjentek doszło do poronienia.

Analiza statystyczna obejmowała analizę opisową i decyzyjną. W skład analizy opisowej weszły prezentacje graficzne i liczbowe otrzymanych wyników. W opisie charakterystyk jakościowych stosowano tablice kontyngencji, z zaznaczeniem odpowiedniego udziału procentowego i ilościowego. Jako charakterystyk zmiennych ciągłych użyto wartości średniej i odchylenia standardowego (SD), zaznaczono przy tym liczbę osób (N), dla których obliczono te charakterystyki. Niektóre z wyników, ze względu na ich wagę lub czytelność zostały zaprezentowane w różnych formach graficznych.

W zakresie statystycznej analizy decyzyjnej stosowano testy statystyczne. Zbadano, czy rozpatrywane zmienne ciągłe mogą podlegać rozkładowi normalnemu, i na ogół hipoteza o normalności rozkładu została odrzucona. Z tego względu decyzja o różnicy wartości oczekiwanych lub innych miar położenia była

podejmowana na bazie statystyk nieparametrycznych, głównie stosowany był test U Manna-Whitneya (U- wartość obliczeniowa, Z- aproksymacja wartości obliczeniowej).

W zakresie tablic wielodzielczych stosowano testowanie wieloetapowe. Zawsze jako pierwsza była testowana hipoteza niezależności za pomocą testu χ^2 (Pearson Chi-square) i jego modyfikacji ML- χ^2 (Maximized Likelihood Chi-square). W przypadku odrzucenia hipotezy o niezależności lub niespełnienia warunków stosowalności testów χ^2 stosowano dwa rodzaje testów dokładnych (exact test). W pierwszym stawiano hipotezę stanowiącą, że zjawisko występuje z częstością nie przekraczającą 5% i odrzucano ją na poziomie istotności $p = 0,05$. W drugim, niejako komplementarnym przypadku, stawiano hipotezę o tym, że zjawisko występuje w częstości 50% versus 50% i odrzucano ją na poziomie $p = 0,05$. Testy dokładne zostały wyprowadzone metodą największej wiarygodności, a wartości krytyczne (oznaczane N_α) dla poziomu $p=0,05$ były podawane jako największe graniczne wartości krytyczne, bez stosowania randomizacji. Ta sama procedura decyzyjna została przyjęta w procesie wskazywania statystycznej istotności zjawiska w szeregu częstości.

Jako regułę przyjęto zaznaczanie testu przy każdej decyzji, przy pomocy którego weryfikowano postawioną hipotezę będącą podstawą decyzji i poziom istotności odpowiadający błędowi pierwszego rodzaju dla tej hipotezy. Zawsze podawano nazwę testu, wartość krytyczną statystyki testującej i w przypadku testów dokładnych dodatkowo wartości empiryczne (oznaczane N).

Jako graniczny poziom przyjęto $p = 0,05$. W przypadku poziomu istotności mniejszego od 0,001 pisano zawsze $p < 0,001$. Jeśli poziom istotności był poniżej 0,05 to podejmowano decyzję o istotności różnicy lub częstości.

Obliczenia zostały wykonane z użyciem pakietu statystycznego Statistica 6.0 i pakietu symbolicznych obliczeń numerycznych MapleV 7.0.

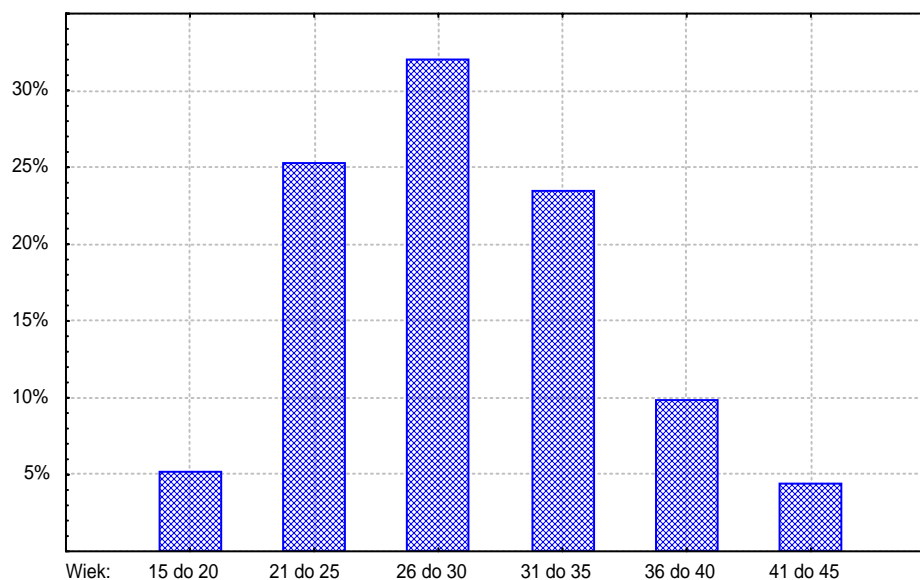
WYNIKI

Tabele z najistotniejszymi wynikami wyróżniono szarym tłem.

Tabela 10 Rozkład liczebności przypadków w pięcioletnich przedziałach wiekowych.

	Liczba przypadków	Łącznie	Udział Procentowy	Łącznie
Od15Do20	20	20	5,2%	5,2%
Od21Do25	98	118	25,3%	30,4%
Od26Do30	124	242	32,0%	62,4%
Od31Do35	91	333	23,5%	85,8%
Od36Do40	38	371	9,8%	95,6%
Od41Do45	17	388	4,4%	100,0%

Wykres 1 Rozkład liczebności przypadków w pięcioletnich przedziałach wiekowych.



Najmłodsza pacjentka miała 18 lat, najstarsza 45 lat. Największa grupa pacjentek (80,6%) zawarła się w przedziale wiekowym 21- 35 lat. W przedziale wiekowym 41- 45 lat znalazło się 4,4 % pacjentek; dla obliczeń statystycznych grupa była zbyt mała i zawarła się w granicy błędu.

Tabela 11 Czas ukończenia ciąży z podziałem na poronienia i porody.

Poronienia					Porody				
Tydzień ukończenia ciąży		Łącznie		Łącznie	Tydzień ukończenia ciąży		Łącznie		Łącznie
	N	N	%	%		N	N	%	%
5	1	1	0,51	0,51	27	4	21	2,05	10,77
6	1	2	0,51	1,03	28	1	22	0,51	11,28
7	5	7	2,56	3,59	31	1	23	0,51	11,79
8	3	10	1,54	5,13	32	3	26	1,54	13,33
9	1	11	0,51	5,64	33	4	30	2,05	15,38
10	1	12	0,51	6,15	34	4	34	2,05	17,44
12	1	13	0,51	6,67	35	10	44	5,13	22,56
14	1	14	0,51	7,18	36	4	48	2,05	24,62
19	1	15	0,51	7,69	37	16	64	8,21	32,82
21	1	16	0,51	8,21	38	33	97	16,92	49,74
22	1	17	0,51	8,72	39	23	120	11,79	61,54
					40	38	158	19,49	81,03
					41	22	180	11,28	92,31
					42	14	194	7,18	99,49
					43	1	195	0,51	100

W analizowanej grupie u 17 (8,72%) pacjentek ciąża zakończyła się poronieniem, 47 (24,1%) urodziło przedwcześnie, poród w terminie odbyło 131 (67,18%) pacjentek.

Tabela 12 Ilość wykonanych badań stężenia wolnej tyroksyny w zależności od tygodnia ciąży.

Liczba pacjentek	Średnia tygodni	Mediana tygodni	Minimum tygodni	Maksimum tygodni	Kwartył Dolny	Kwartył Górny	SD
387	25,2	27	5	42	15	34	10,7

Badanie stężenia hormonów wykonano u 388 pacjentek, średnio w 27. tygodniu ciąży. Najwcześniej badanie wykonano w 5. tygodniu ciąży, najpóźniej w 42. tygodniu ciąży.

Tabela 13 Średnie stężenie hormonów w zależności od tygodnia ciąży. Pierwsza połowa ciąży.

Tydzień	TSH	TSH	fT ₄	fT ₄	hCG	hCG	hPL	hPL
	(μU/ml)	(μU/ml)	(pmol/l)	(pmol/l)	(j/ml)	(j/ml)	(μg/ml)	(μg/ml)
	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N
5	2,100	2	16,65	2	15,6	2	--	0
6	0,602	5	16,11	5	31,0	2	--	0
7	0,802	12	16,52	13	61,3	10	--	0
8	0,897	16	17,99	19	81,3	15	--	0
9	0,526	10	18,56	10	123,0	2	--	0
10	1,145	8	15,77	10	130,5	4	--	0
11	0,855	4	15,52	4	116,0	3	--	0
12	0,996	13	13,01	13	70,6	4	--	0
13	1,068	7	20,05	8	79,0	3	--	0
14	0,292	9	19,69	11	127,8	6	--	0
15	0,804	5	13,99	5	31,7	3	--	0
16	1,261	8	13,41	8	19,0	1	--	0
17	1,850	2	11,80	2	--	0	1,60	1
18	1,700	4	15,03	4	30,7	3	--	0
19	0,827	3	12,47	3	--	0	--	0

Tabela 14 Średnie stężenie hormonów w zależności od tygodnia ciąży. Druga połowa ciąży.

Tydzień	TSH (μ U/ml)	TSH (μ U/ml)	fT ₄ (pmol/l)	fT ₄ (pmol/l)	hCG (j/ml)	hCG (j/ml)	hPL (μ g/ml)	hPL (μ g/ml)
20	1,789	7	14,49	7	32,5	2	2,50	3
21	0,866	4	17,90	4	39,0	2	--	0
22	1,554	13	13,73	15	--	0	2,75	2
23	1,270	10	11,85	10	--	0	2,90	2
24	1,466	12	11,18	11	--	0	2,50	1
25	1,166	7	13,08	7	--	0	4,00	1
26	1,652	13	11,80	15	4,4	1	3,25	4
27	1,428	13	11,63	13	--	0	4,02	4
28	1,463	7	10,67	8	10,2	1	4,50	1
29	1,546	13	12,48	13	19,0	1	5,57	3
30	1,292	20	12,50	21	--	0	9,60	1
31	1,728	10	11,64	10	--	0	4,90	2
32	1,346	20	13,19	20	--	0	5,25	4
33	1,691	8	10,34	8	--	0	6,60	1
34	1,896	14	11,40	14	13,0	1	8,50	5
35	1,935	14	10,71	14	--	0	7,92	5
36	1,717	12	11,28	12	19,0	1	8,52	5
37	1,537	19	11,26	19	--	0	13,38	4
38	2,005	14	13,59	14	--	0	--	0
39	2,174	9	12,97	9	--	0	--	0
40	1,098	9	11,86	9	--	0	--	0
41	2,071	13	12,55	13	--	0	--	0
42	1,448	4	9,38	4	--	0	--	0
Łącznie	1,398	373	13,42	387	70,8	67	6,17	49

Tabela 15 Średnie stężenie hormonów w pierwszej i drugiej połowie ciąży.

Hormon	Liczba	Średnia	Liczba	Średnia	U	Z	p-level
	I Połowa	I Połowa	II Połowa	II Połowa			
TSH (μU/ml)	115	0,97	258	1,59	8450,0	-6,64	0,000
fT ₄ (pmol/l)	124	16,30	263	12,11	8307,0	-7,79	0,000
hCG (j/ml)	60	76,64	7	20,51	69,5	-2,88	0,004
hPL (μg/ml)	4	2,28	45	6,52	13,5	-2,79	0,005

W trakcie przebiegu ciąży obserwuje się wzrost stężenia TSH i hPL, oraz spadek fT₄.

Podobne zróżnicowanie średnich wartości stężenia hormonów obserwuje się przy podziale ciąży na trymestry.

Tabela 16 Średnie stężenie hormonów z uwzględnieniem podziału ciąży na trymestry.

	TSH (μU/ml)	TSH (μU/ml)	fT ₄ (pmol/l)	fT ₄ (pmol/l)	hCG (j/ml)	hCG (j/ml)	hPL (μg/ml)	hPL (μg/ml)
	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N
I trymestr	0,84	86	17,07	95	84,85	51	--	0
II trymestr	1,4	101	12,87	104	29,45	12	3,11	18
III trymestr	1,65	186	11,95	188	15,3	4	7,95	31
Łącznie	1,4	373	13,42	387	70,78	67	6,17	49

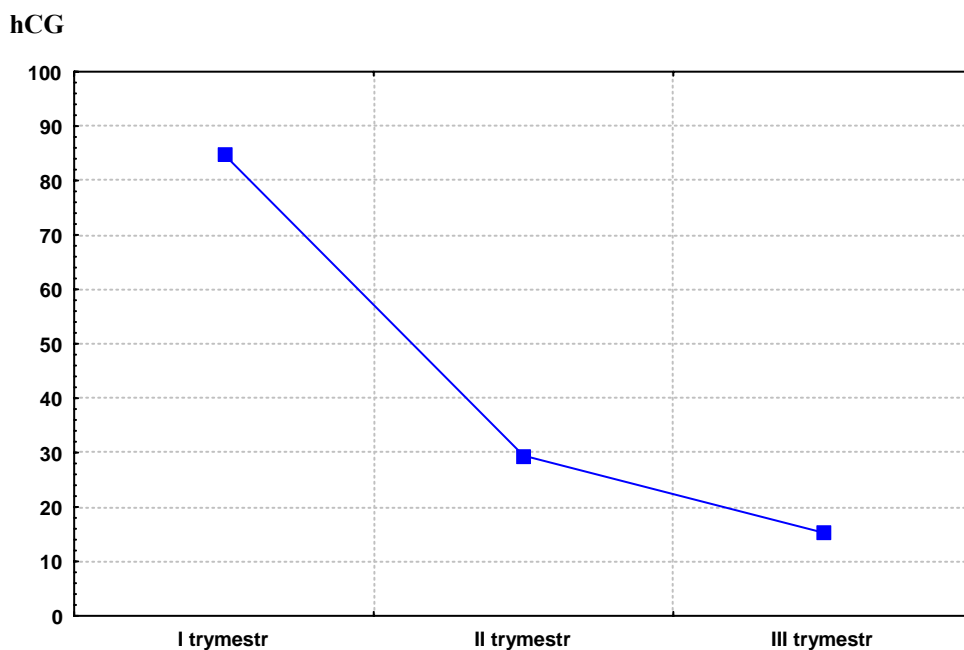
Wraz z rozwojem ciąży obserwuje się wzrost średniego stężenia tyreotropiny: w pierwszym trymestrze stężenie wyniosło 0,84 μU/ml, w drugim - 1,4 μU/ml, w trzecim- 1,65 μU/ml. Średnie stężenie dla wszystkich pacjentek - 1,4 μU/ml.

Obserwuje się również wzrost średniego stężenia laktogenu łożyskowego: w drugim trymestrze wyniosło 3,11 μg/ml, w trzecim – 7,95 μg/ml. Średnie stężenie dla wszystkich pacjentek – 6,17 μg/ml.

Stężenie tyroksyny obniża się: w pierwszym trymestrze wyniosło 17,07 pmol/l, w trzecim – 11,95 pmol/l. Średnie stężenie dla wszystkich pacjentek - 11,95 pmol/l.

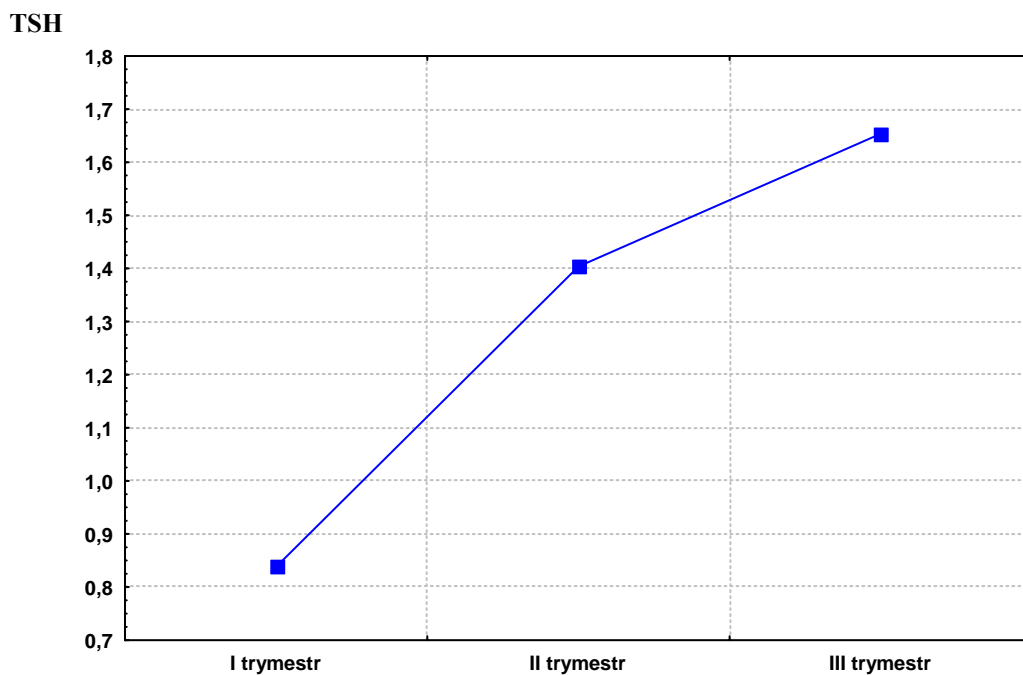
Stężenie hCG maleje: w pierwszym trymestrze wyniosło 84,85 j/ml, w trzecim – 15,3 j/ml. Średnie stężenie dla wszystkich pacjentek – 70,78 j/ml.

Wykres 2 Liniowa zależność stężenia hCG i tygodnia badania.



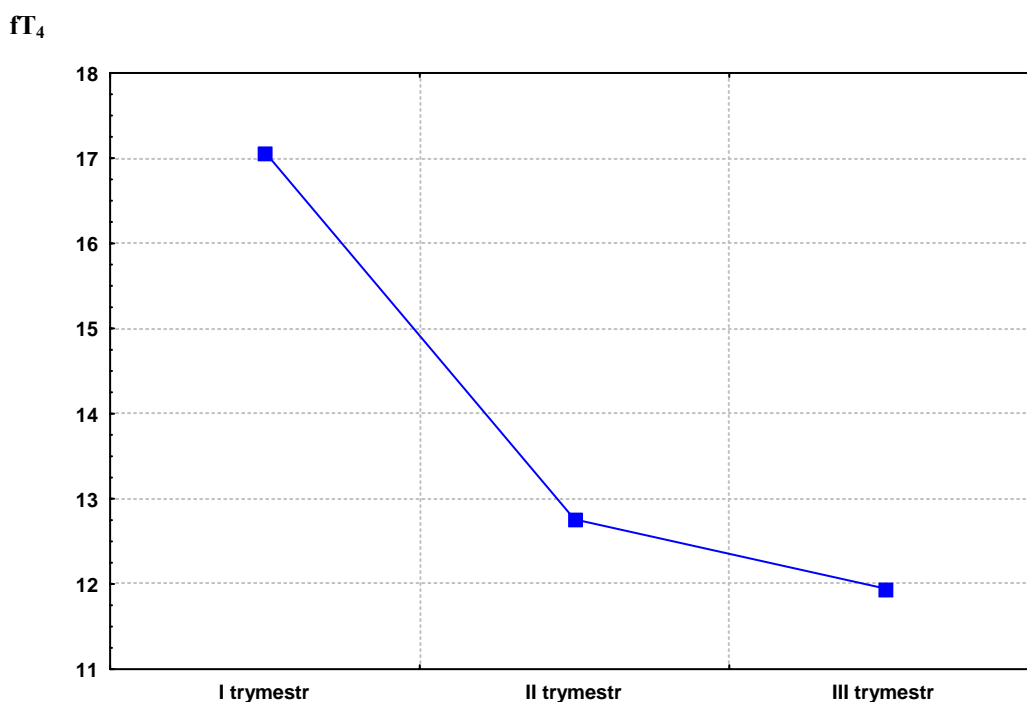
Zaobserwowano zgodną z literaturą zależność stężenia hCG od tygodnia badania: wzrost od początku ciąży do 10- 14 tygodnia, a następnie spadek (42).

Wykres 3 Liniowa zależność stężenia TSH i tygodnia badania.



Porównując średnie stężenie hormonu tyreotropowego, przy podziale ciąży na trymestry, zaobserwowano statystycznie istotną zależność: na początku ciąży średnie stężenie jest najniższe, następnie obserwuje się jego wzrost, aż do osiągnięcia najwyższego poziomu pod koniec ciąży.

Wykres 4 Liniowa zależność stężenia fT_4 i tygodnia badania.



Porównując średnie stężenie wolnej tyroksyny, przy podziale ciąży na trymestry, zaobserwowano statystycznie istotną zależność: na początku ciąży średnie stężenie jest najwyższe, następnie obserwuje się jego spadek aż do osiągnięcia najniższego poziomu pod koniec ciąży.

Tabela 17 Różnica między średnim stężeniem hormonów w pierwszym i drugim trymestrze.

Hormon	Średnia	Średnia			
	I trymestr	II trymestr	U	Z	p-level
TSH (μU/ml)	0,84	1,40	2452,0	-5,13	0,000
fT₄ (pmol/l)	17,07	12,87	2643,0	-5,66	0,000
hCG (j/ml)	84,85	29,45	128,5	-3,11	0,002

Tabela 18 Różnica między średnim stężeniem hormonów w pierwszym i trzecim trymestrze.

Hormon	Średnia	Średnia			
	I trymestr	III trymestr	U	Z	p-level
TSH (μU/ml)	0,84	1,65	3767,5	-7,0	0,000
fT₄ (pmol/l)	17,07	11,95	4097,5	-7,4	0,000
hCG (j/ml)	84,85	15,30	24,0	-2,5	0,011

Tabela 19 Różnica między średnim stężeniem hormonów w drugim i trzecim trymestrze.

Hormon	Średnia	Średnia			
	II trymestr	III trymestr	U	Z	p-level
TSH (μU/ml)	1,40	1,65	7992,5	-2,1	0,037
fT₄ (pmol/l)	12,87	11,95	8211,5	-2,3	0,024
hCG (j/ml)	29,45	15,30	8,0	-1,9	0,052
hPL (μg/ml)	3,11	7,95	28,5	-5,2	0,000

Analiza statystyczna wykazuje, że wraz z rozwojem ciąży (biorąc pod uwagę podział na połowy lub trymestry) statystycznie istotnie wzrasta średnia wartość stężenia TSH, a maleje średnia wartość fT₄ i hCG. Ponieważ nie uzyskano danych o

wielkości stężenia hPL w pierwszym trymestrze, analizie poddano tylko wyniki, dla których badanie przeprowadzono. Średnie stężenie hPL jest statystycznie istotnie wyższe w trzecim trymestrze niż w drugim trymestrze.

Przeprowadzono analizę zmiany stężenia hormonów w całej grupie. Poza wartością średnią poziomu hormonów, rozważono również zależność występowania stężenia w zakresie laboratoryjnej normy.

Tabela 20 Tyreotropina (TSH) rozkład w całej grupie.

TSH (μU/ml)	Liczba	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Kwartyl Dolny	Kwartyl Górny	SD
	373	1,398	1,2	0,003	5,06	0,7	1,98	0,962

Badanie poziomu tyreotropiny wykonano u 373 pacjentek. Średnie stężenie wyniosło 1,398 μ U/ml, najniższe 0,003 μ U/ml, najwyższe 5,06 μ U/ml.

TSHnorma - 0,49-4,67 μ U/ml

TSH(-) - poniżej 0,49 μ U/ml

TSH(+) - powyżej 4,67 μ U/ml

Tabela 21 Stężenie TSH w całej grupie w zależności od normy laboratoryjnej.

Hormon	Liczba przypadków	Łącznie	Udział procentowy	Łącznie
	N	N	%	%
TSH(-)	55	55	14,7	14,7
TSHnorma	316	371	84,7	99,5
TSH(+)	2	373	0,5	100,0

Stężenie TSH poniżej normy laboratoryjnej zaobserwowano u 55 pacjentek, w normie - u 316 pacjentek, powyżej normy - u 2 pacjentek.

Tabela 22 Stężenie TSH w całej grupie (norma laboratoryjna) z uwzględnieniem podziału ciąży na połowy.

	TSH(-)	TSHnorma	Łącznie
I Połowa	39	75	115
%	33,91%	65,22%	100%
II Połowa	16	241	258
%	6,20%	93,41%	100%
Łącznie	55	316	373

U kobiet badanych w pierwszej połowie ciąży w sposób statystycznie istotny występuje niezerowa częstość obniżenia normy TSH(-) (exact test 5%; N= 39; N_{α} = 10; $p < 0,05$), natomiast u kobiet badanych w II połowie obniżenie normy TSH(-) jest zjawiskiem statystycznie zaniedbywanym (exact test 5%; N= 16; N_{α} = 19; $p < 0,05$). Można zatem wnioskować o koincydencji terminu badania (I połowa ciąży) i obniżonego TSH.

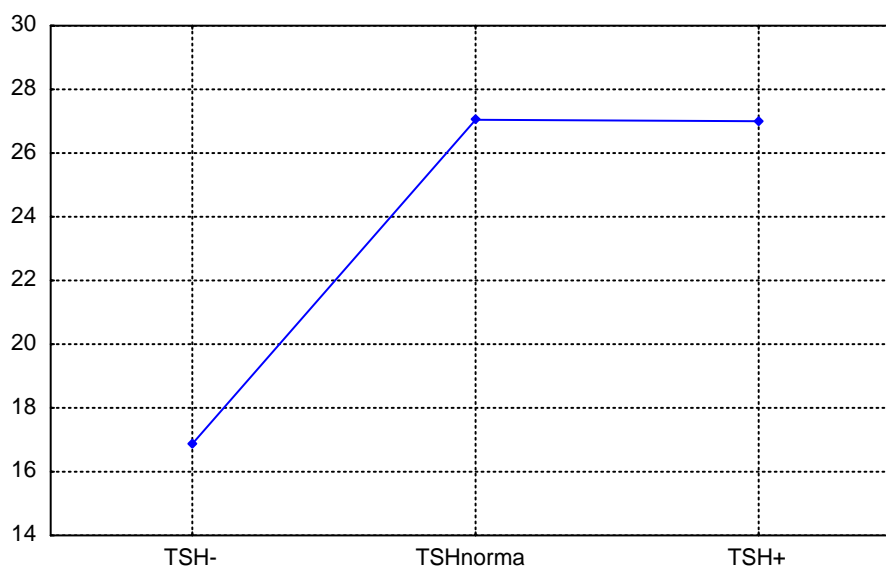
Tabela 23 Zależność stężenia tyreotropiny (TSH) od tygodnia badania.

Hormon	Tydzień badania. Średnia.	N	SD
TSH(-)	16,9	55	10,7
TSHnorma	27	316	10
Łącznie	25,5	373	10,7

TSH poniżej normy zaobserwowano w 55 przypadkach, średnio w 17. tygodniu ciąży. TSH w normie zaobserwowano w 316 przypadkach średnio w 27. tygodniu ciąży.

Wykres 5 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy laboratoryjnej) i tygodnia badania.

Tydzień



Stwierdzono, że TSH poniżej normy laboratoryjnej statystycznie częściej obserwowano u kobiet, u których badanie przeprowadzono na początku ciąży (test U; $Z=6,7$; $p<0,001$).

Tabela 24 Wolna tyroksyna (fT_4) rozkład w całej grupie.

fT_4 (pmol/l)	Liczba	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Kwartył Dolny	Kwartył Górny	SD
	387	13,45	12,1	6,0	60,0	10,50	15,30	5,35

Badanie poziomu wolnej tyroksyny wykonano u 387 pacjentek. Średnie stężenie wyniosło 13,45 pmol/l, najniższe 6,0 pmol/l, najwyższe 60 pmol/l.

fT_{4norma} – 9,14-23,81 pmol/l

$fT_{4(-)}$ - poniżej 9,14 pmol/l

$fT_{4(+)}$ - 23,81 pmol/l

Tabela 25 Stężenie fT_4 w całej grupie w zależności od normy laboratoryjnej.

Hormon	Liczba przypadków	Łącznie	Udział procentowy	Łącznie
	N	N	%	%
$fT_4(-)$	51	50	12,9	12,9
fT_4 norma	320	371	82,9	95,9
$fT_4(+)$	16	387	4,1	100,0

Stężenie fT_4 poniżej normy zaobserwowano u 50 pacjentek, w normie u 321 pacjentek, powyżej normy u 16 pacjentek.

Tabela 26 Stężenie fT_4 w całej grupie (norma laboratoryjna) z uwzględnieniem podziału ciąży na połowy.

	$fT_4(-)$	fT_4 norma	$fT_4(+)$	Łącznie
I Połowa	1	109	14	124
%	0,81%	87,90%	11,29%	124
II Połowa	49	212	2	263
%	18,63%	80,61%	0,76%	263
Łącznie	50	321	16	387

Zaobserwowano zależność poziomu fT_4 i tygodnia badania (test χ^2 ; $\chi^2[2] = 43,9$; $p < 0,001$). W pierwszej połowie ciąży częściej obserwuje się podwyższone poziomy fT_4 , w drugiej obniżone. Stąd wniosek, że stężenie fT_4 maleje wraz z tygodniem badania.

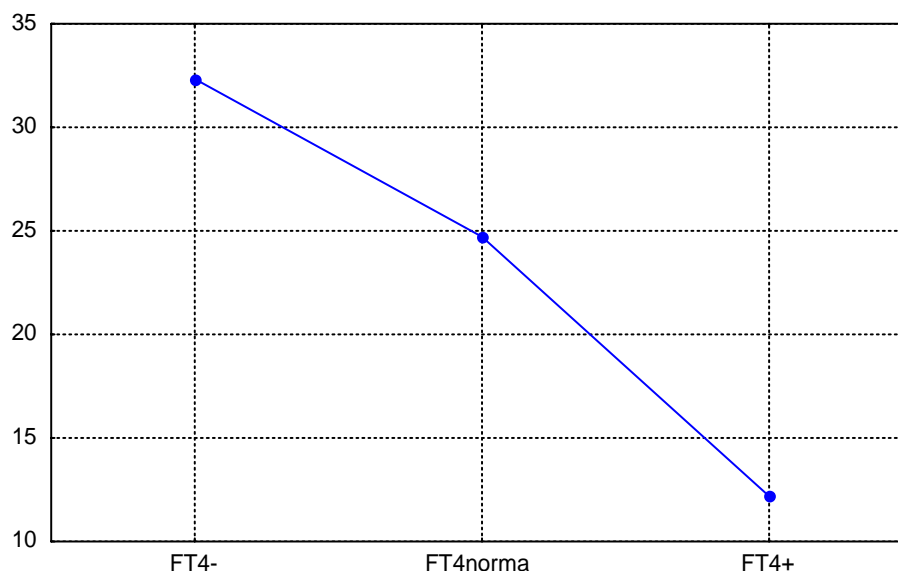
Tabela 27 Zależność stężenia wolnej tyroksyny (fT_4) od tygodnia badania.

Hormon	Tydzień badania. Średnia.	N	SD
$fT_4(-)$	32,3	51	6,4
fT_4 norma	24,7	320	10,8
$fT_4(+)$	12,2	16	4,3
Łącznie	25,2	387	10,8

FT₄ poniżej normy zaobserwowano w 51 przypadkach, średnio w 32. tygodniu ciąży, fT₄ w normie u 320 pacjentek średnio w 25. tygodniu ciąży, fT₄ powyżej normy u 16 pacjentek średnio w 12. tygodniu ciąży.

Wykres 6 Liniowa zależność stężenia fT₄ (zakres normy laboratoryjnej) i tygodnia badania.

tydzień



Stwierdzono, że fT₄ poniżej normy laboratoryjnej obserwowano u kobiet, u których badanie przeprowadzono w pod koniec ciąży (test U; Z= -5,5; p<0,001).

Tabela 28 Stężenie hormonów u pacjentek, u których wykonano kilkakrotne badanie.

	Liczba	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Kwartył Dolny	Kwartył Górny	SD
TSHZM1 (μU/ml)	42	0,31	0,00	-0,80	1,70	0,00	0,77	0,65
TSHZM2 (μU/ml)	7	0,69	0,90	-0,78	1,79	0,00	1,30	0,87
fT ₄ ZM1 (pmol/l)	46	-1,78	-0,39	-27,40	12,43	-3,00	0,00	6,53
fT ₄ ZM2 (pmol/l)	7	-5,52	-3,00	-17,68	0,00	-7,70	-1,03	6,01

TSHZM1 - pacjentki, u których wykonano powtórne badanie stężenia TSH.

TSHZM2 - pacjentki, u których wykonano trzecie badanie stężenia TSH.

fT₄ZM1 - pacjentki, u których wykonano powtórne badanie stężenia fT₄.

fT₄ZM2 - pacjentki, u których wykonano trzecie badanie stężenia fT₄.

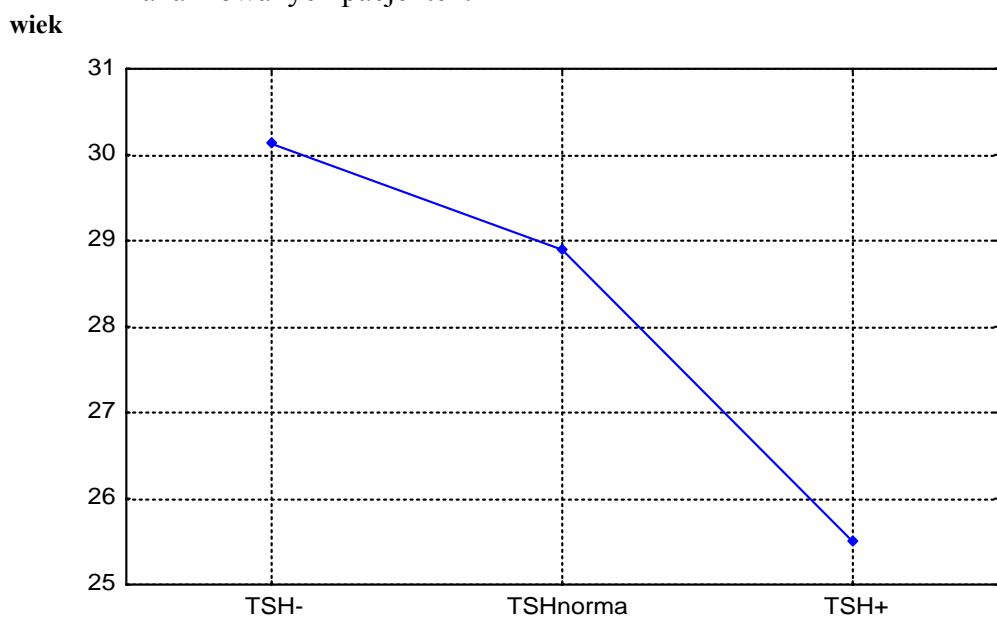
Zmiany liczone dla każdego pacjenta oddzielnie. Analiza statystyczna wykazała, że wraz z rozwojem ciąży wzrasta poziom TSH, w drugim pomiarze średnio o 0,31 mU/l, w trzecim o 0,69 mU/l. Różnica między pierwszym i drugim badaniem (średnio z 1,09 do 1,29) jest statystycznie znamienne (test Wicoxona; $T = 87,5$; $p < 0,008$). Ze względu na to, że trzeci pomiar wykonany był tylko u 7 pacjentek, między drugim a trzecim (średnio z 1,29 do 1,68) nie obserwuje się znamienności statystycznej (test Wicoxona; $T = 2$; $p < 0,075$), ale wzrost TSH jest zauważalny.

Podobnie otrzymujemy statystycznie istotne spadki fT₄ w wyniku kolejnych pomiarów. Spadek między pomiarem pierwszym i drugim (średnio z 15,9 do 14,1) – test znaków; $Z = 2,4$; $p < 0,015$ i spadek między drugim i trzecim (średnio z 14,1 do 10,3) – test znaków; $Z = 2,0$; $p < 0,041$. Stąd wniosek, że stężenie fT₄ wraz z kolejnym pomiarem maleje.

Tabela 29 Zależność poziomu tyreotropiny (TSH) od wieku badanych pacjentek.

Hormon	Średnia wieku	N	SD
TSH(-)	30,1	55	5,7
TSHnorma	28,9	316	5,7
TSH(+)	25,5	2	2,1
Łącznie	29,1	373	5,7

Wykres 7 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy laboratoryjnej) i wieku analizowanych pacjentek.



Analiza statystyczna nie wykazała zależności pomiędzy wiekiem pacjentek a stanem hormonalnym.

Tabela 30 Zależność poziomu tyreotropiny (TSH) od wieku badanych pacjentek w pięcioletnich podziałach wiekowych.

Wiek	TSH (μ U/ml)	TSH	TSH (μ U/ml)
	Średnia	N	SD
Od15Do20	1,43	20	0,78
Od21Do25	1,43	94	0,98
Od26Do30	1,52	118	1,06
Od31Do35	1,31	88	0,90
Od36Do40	1,16	37	0,85
Od41Do45	1,31	16	0,93
Łącznie	1,40	373	0,96

Wykres 8 Liniowa zależność średniego stężenia TSH i wieku pacjentek w pięcioletnich przedziałach wiekowych.



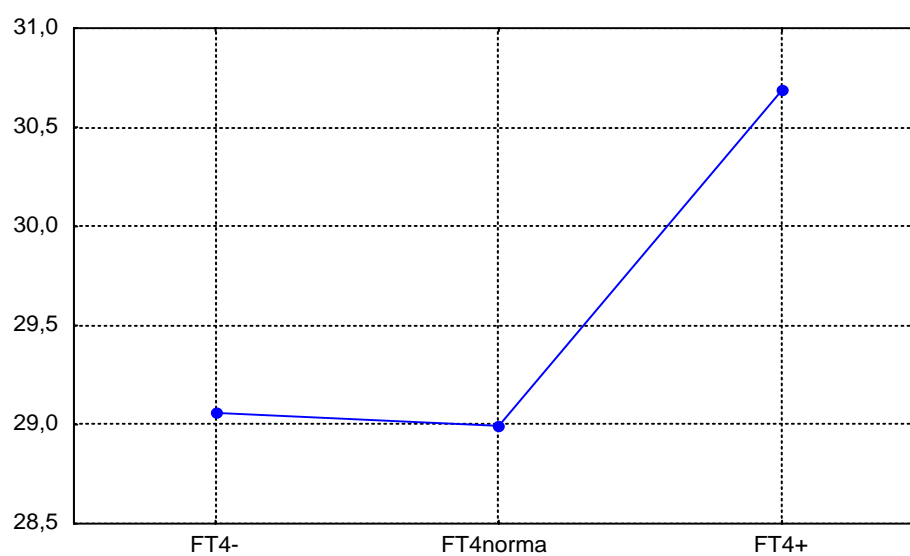
Nie obserwuje się statystycznej różnicy w zakresie średniej wieku i obserwowanych nieprawidłowych stężeń TSH (powyżej lub poniżej normy). Jednak obserwuje się różnice w średnich poziomach TSH w zależności od grup wiekowych. Stwierdzono, że kobiety o obniżonym stężeniu TSH, są średnio w wieku wyższym niż kobiety o prawidłowym lub wyższym TSH (test post-hoc; $p < 0,039$; $p < 0,014$).

Tabela 31 Zależność poziomu wolnej tyroksyny (fT_4) od wieku badanych pacjentek.

Hormon	wiek		
	Średnia	N	SD
$fT_4(-)$	29,1	51	5,5
fT_4 norma	29	320	5,7
$fT_4(+)$	30,7	16	6,4
Łącznie	29,1	387	5,7

Wykres 9 Liniowa zależność średniego stężenia fT_4 (zakres normy laboratoryjnej) i wieku analizowanych pacjentek.

Wiek



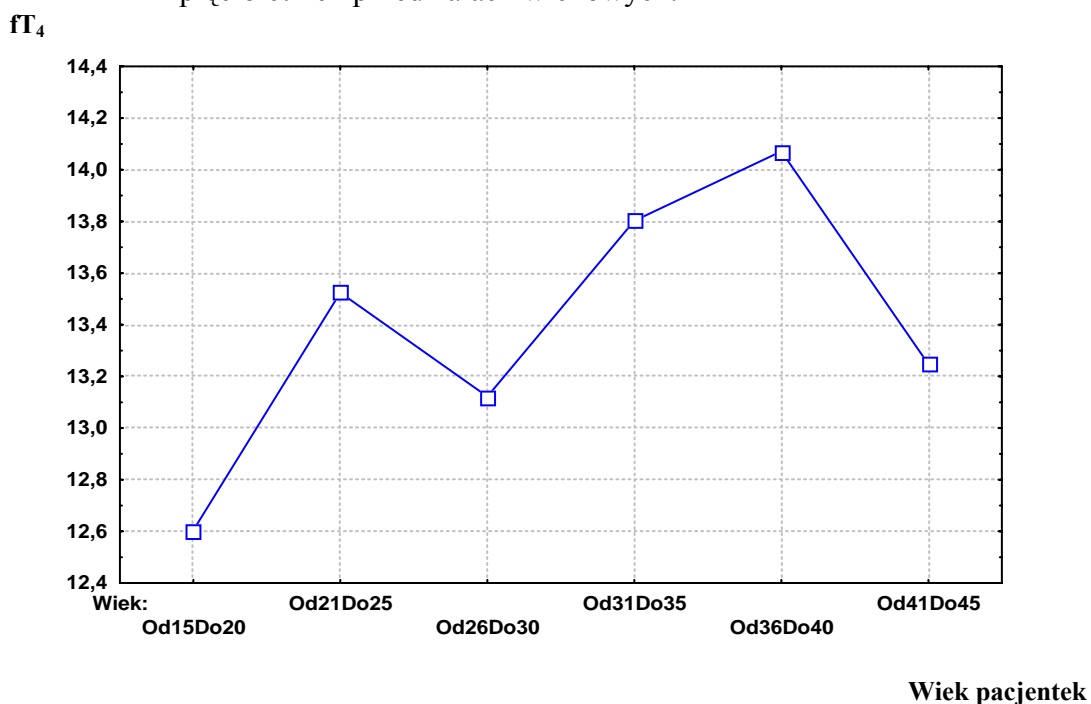
fT_4

Analiza statystyczna nie wykazała zależności pomiędzy wiekiem pacjentek a stanem hormonalnym.

Tabela 32 Zależność poziomu wolnej tyroksyny (fT_4) od wieku badanych pacjentek w pięcioletnich podziałach wiekowych.

Wiek	fT_4 (pmol/l)	fT_4	fT_4 (pmol/l)
	Średnia	N	SD
Od15Do20	12,6	20	4,50
Od21Do25	13,5	98	4,30
Od26Do30	13,1	124	4,76
Od31Do35	13,8	90	6,56
Od36Do40	14,1	38	6,81
Od41Do45	13,2	17	5,60
Łącznie	13,5	387	5,35

Wykres 10 Liniowa zależność średniego stężenia fT_4 i wieku pacjentek w pięcioletnich przedziałach wiekowych.



Nie obserwuje się statystycznej różnicy w zakresie średniej wieku i obserwowanych nieprawidłowych stężeń fT_4 (powyżej lub poniżej normy). Jednak obserwuje się różnice w średnich poziomach fT_4 w zależności od grup pięcioletnich wiekowych - średnie stężenie fT_4 rośnie wraz z wiekiem badanych kobiet.

Tabela 33 Zależność długości cykli u pacjentek i poziomu tyreotropiny (TSH).

Hormon	cykle	cykle	cykle
	Średnia	N	SD
TSH(-)	29	47	1,9
TSHnorma	28,6	284	2,9
TSH(+)	28	1	0
Łącznie	28,6	332	2,7

Nie stwierdzono statystycznej zależności pomiędzy stężeniem TSH a długością cyklu miesięczkowego.

Tabela 34 Zależność długości cykli u pacjentek i poziomu wolnej tyroksyny (fT₄).

Hormon	Długość cyklu	Długość cyklu	Długość cyklu
	Średnia	N	SD
fT₄(-)	28,2	41	1,6
fT₄norma	28,6	287	2,8
fT₄(+)	29,3	12	3,8
Łącznie	28,6	340	2,7

Nie stwierdzono statystycznej zależności pomiędzy stężeniem fT₄ a długością cyklu miesięczkowego.

Tabela 35 Stężenie fT₄ i TSH (zakresy normy) i pozostałych hormonów.

	fT₄ (pmol/l)	fT₄	fT₄	hCG (j/ml)	hCG	hCG	hPL (µg/ml)	hPL	hPL
	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD
TSH(-)	18	55	9.6	115	20	73	9.6	1	0.0
TSHnorma	13	315	3.4	45	42	38	6.2	46	3.7
TSH(+)	13	2	3.9		0			0	
Łącznie	13	372	5.2	68	62	61	6.3	47	3.6

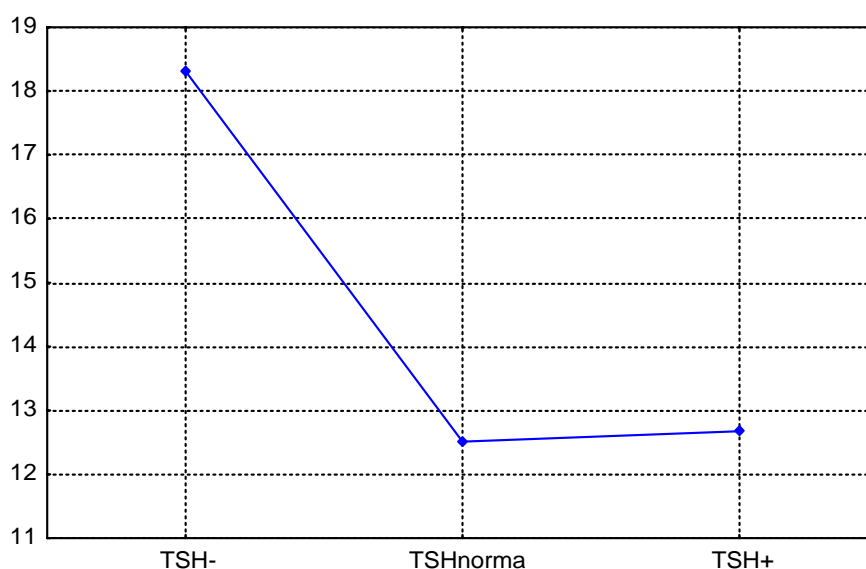
	TSH (µU/ml)	TSH	TSH	hCG (j/ml)	hCG	hCG	hPL (µg/ml)	hPL	hPL
	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD
fT₄(-)	1,53	49	0,89	105	1	0	8,3	12	4,2
fT₄norma	1,44	309	0,95	59,4	61	50,9	5,5	37	3,2
fT₄(+)	0,08	14	0,18	203,2	5	69	--	0	--
Łącznie	1,4	387	0,96	70,8	67	64,1	6,2	49	3,6

Tabela 36 Zależność poziomu TSH i fT₄ (zakresy normy) w całej grupie.

	fT ₄ (-)	fT ₄ norma	fT ₄ (+)	N
TSH(-)	4	38	13	55
%	7.27%	69.09%	23.64%	
TSHnorma	45	269	1	315
%	14.29%	85.40%	0.32%	
TSH(+)	0	2	0	2
	0.00%	100.00%	0.00%	
Łącznie	49	309	14	372

Wykres 11 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy) i średniego stężenia fT₄.

fT₄



Zaobserwowano zależność fT₄ i TSH (test χ^2 ; $\chi^2[4] = 71,3$; $p < 0,001$). U kobiet z niskim poziomem TSH częściej obserwuje się podwyższony poziom fT₄, a u pacjentek z podwyższonym stężeniem TSH częściej występuje obniżone stężenie fT₄.

Wykres 12 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy) i średniego stężenia hCG.

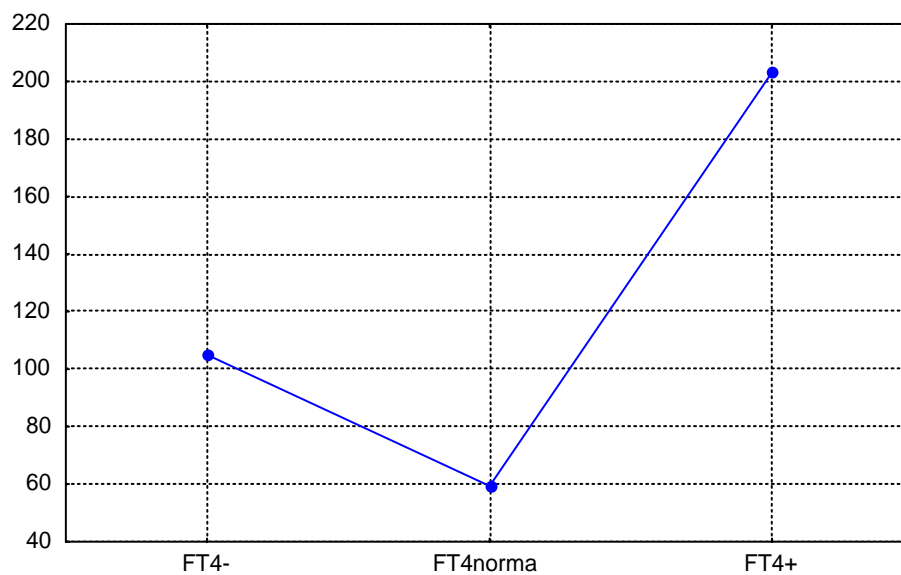
hCG



Zaobserwowano zależność w stężeniu TSH i hCG: u kobiet, mających wysokie stężenie hCG, obserwuje się częściej TSH poniżej normy. Jest to zgodne z wcześniejszymi spostrzeżeniami: najwyższe stężenie hCG pojawia się w pierwszym trymestrze ciąży, wówczas też u największego odsetka kobiet (33,91%) stwierdza się TSH poniżej normy.

Wykres 13 Liniowa zależność stężenia ft_4 (zakres normy) i średniego stężenia hCG.

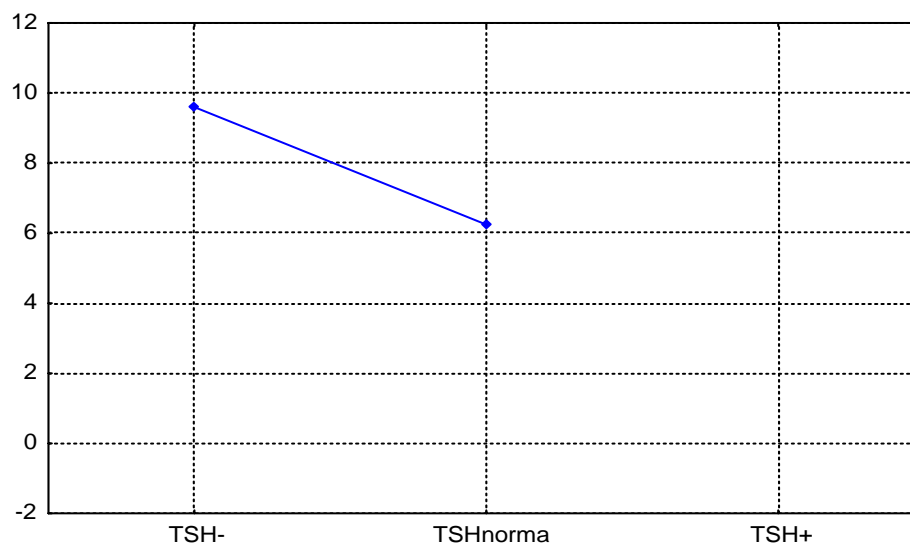
hCG



Zaobserwowano zależność w stężeniach fT_4 i hCG: wysokiemu stężeniu hCG towarzyszy częściej fT_4 powyżej normy. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami: najwyższe stężenie hCG pojawia się w pierwszym trymestrze ciąży, wówczas też u największego odsetka kobiet (11,29%) stwierdza się fT_4 powyżej normy.

Wykres 14 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy) i średniego stężenia hPL.

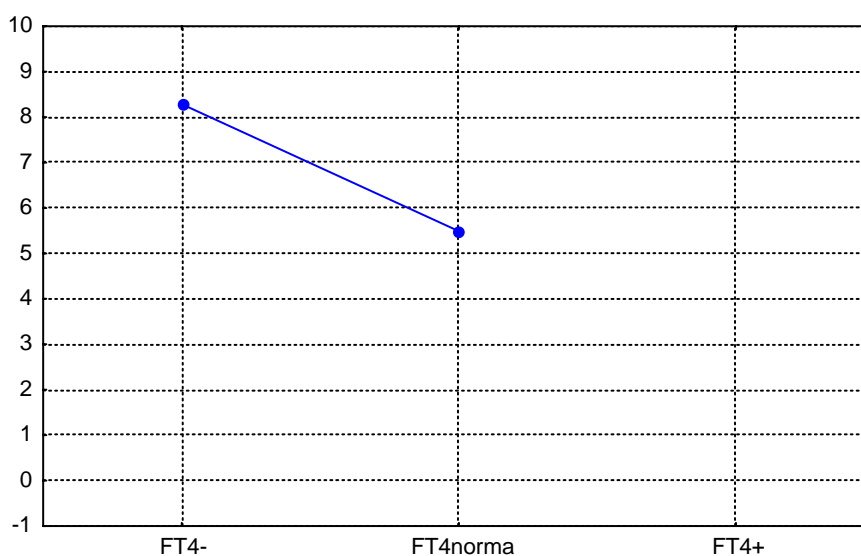
hPL



Zaobserwowano zależność w stężeniach hPL i TSH: wysokiemu stężeniu hPL towarzyszy częściej TSH poniżej normy. HPL badane było u pacjentek w drugiej połowie ciąży, w tym czasie TSH poniżej normy zaobserwowano u 6,20% pacjentek.

Wykres 15 Liniowa zależność stężenia fT_4 (zakres normy) i średniego stężenia hPL.

hPL



Zauważono, że statystycznie istotnie średnie stężenie hPL jest wyższe u pacjentek z fT_4 poniżej normy (test U; $Z = -2,09$; $p < 0,036$). Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami: najwyższe stężenie hPL stwierdza się pod koniec ciąży, wówczas też u największego odsetka kobiet (18,63%) wykazano fT_4 poniżej normy.

Tabela 37 Zależność pomiędzy zakresem normy TSH i średnią wartością stężenia fT_4 z uwzględnieniem podziału ciąży na połowy.

	fT_4 (pmol/l)	fT_4	fT_4
	Średnia	N	SD
I Połowa TSH(-)	20,1	39	9,91
I Połowa TSHnorma	14,26	75	3,2
II Połowa TSH(-)	13,96	16	7,29
II Połowa TSHnorma	12,01	240	3,31
Łącznie	13,4	372	5,24

Zaobserwowano zależność w pierwszej połowie ciąży: stężeniu TSH poniżej normy towarzyszy wyższe stężenie fT_4 . W drugiej połowie ciąży nie odnotowano zależności pomiędzy średnim stężeniem fT_4 a TSH w zakresie normy.

Tabela 38 Zależność pomiędzy zakresem normy fT_4 i średnią wartością stężenia TSH z uwzględnieniem podziału ciąży na połowy.

	TSH (μU/ml)	TSH	TSH
	Średnia	N	SD
I Połowa fT_4 norma	1,082	102	0,911
I Połowa $fT_4(+)$	0,084	12	0,199
II Połowa $fT_4(-)$	1,556	48	0,878
II Połowa fT_4 norma	1,610	207	0,929
II Połowa $fT_4(+)$	0,067	2	0,090
Łącznie	1,397	372	0,963

W pierwszej połowie ciąży stężeniu fT_4 powyżej normy towarzyszy niższe średnie stężenie TSH, natomiast stężeniu fT_4 poniżej normy towarzyszy wyższe stężenie TSH. Analizując zależność TSH i fT_4 w drugiej połowie ciąży uzyskano porównywalne średnie stężenie TSH dla $fT_4(+)$ i fT_4 norma. Niższe średnie stężenie TSH zaobserwowano dla stężenia fT_4 powyżej normy.

Tabela 39 Zależność pomiędzy nieprawidłowym stężeniem TSH i fT_4 w pierwszej połowie ciąży.

I połowa	fT_4norma	$fT_4(+)$	Łącznie
TSH(-)	27	11	38
%	71,05%	28,95%	38
TSHnorma	74	1	75
%	98,67%	1,33%	75

Analiza statystyczna wykazała statystycznie istotny związek pomiędzy stwierdzanym obniżonym stężeniem TSH i podwyższonym stężeniem fT_4 w pierwszej połowie ciąży. Test χ^2 ; $\chi [1]= 20,1$; $p<0,001$.

Tabela 40 Zależność pomiędzy nieprawidłowym stężeniem TSH i fT_4 w drugiej połowie ciąży.

II połowa	fT_4norma	$fT_4(-)$	Łącznie
TSH(-)	11	3	14
%	78,57%	21,43%	14
TSHnorma	195	45	240
%	81,25%	18,75%	240

W drugiej połowie ciąży nie stwierdzono zależności między nieprawidłowym stężeniem TSH i fT_4 .

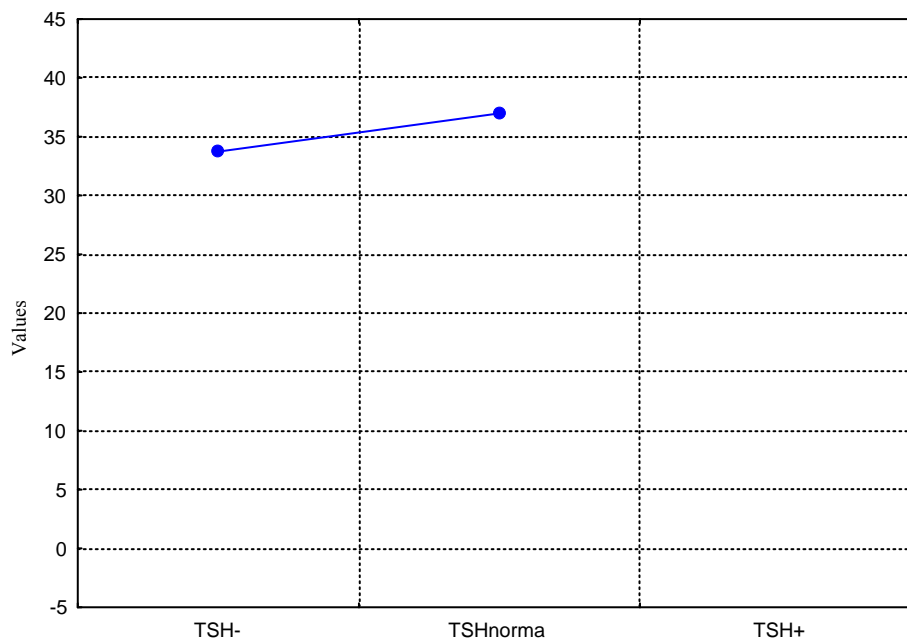
Przeanalizowano zależność poziomu hormonów i tygodnia porodu. Pod uwagę brano tylko pacjentki, których ciąży zakończyły się porodem, pominięto kobiety, które poroniły.

Tabela 41 Zależność poziomu TSH i tygodnia porodu w całej grupie.

	Średnia	N	SD
TSH(-)	33,7	38	11,1
TSHnorma	37	151	9,1
Łącznie	36,3	189	9,6

Wykres 16 Liniowa zależność stężenia TSH (zakres normy laboratoryjnej) i tygodnia ukończenia ciąży.

Tygodnie

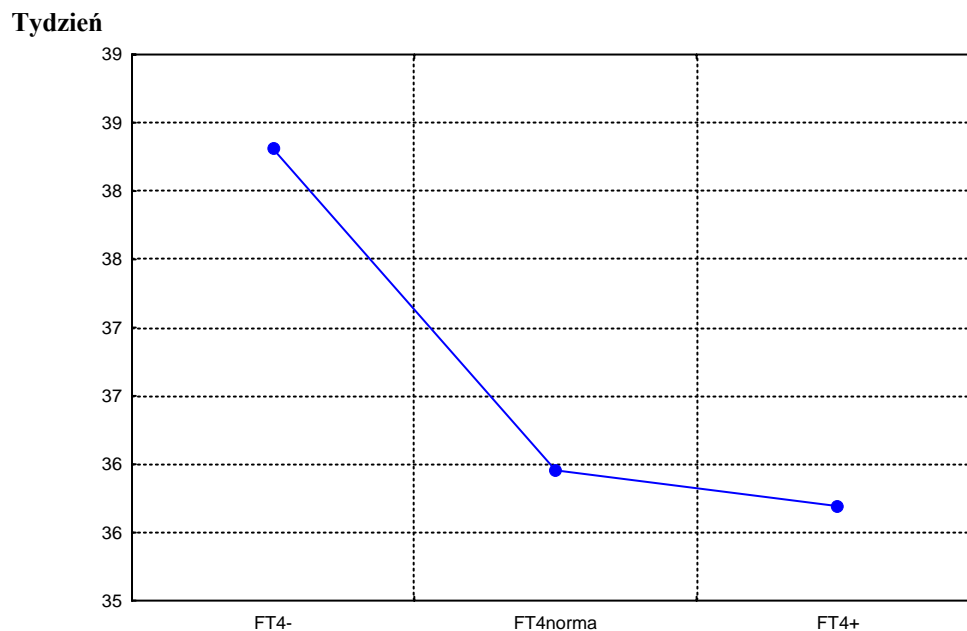


Pacjentki z poziomem TSH poniżej normy laboratoryjnej kończą ciążę średnio w 34. tygodniu ciąży, o ponad 3 tygodnie wcześniej niż pozostałe. Zależność ta jest zauważalna, ale nie statystycznie istotna.

Tabela 42 Zależność poziomu fT_4 i tygodnia porodu w całej grupie.

	Tydzień porodu	Tydzień porodu	Tydzień porodu
	Średnia	N	SD
$fT_4(-)$	38,3	26	4,5
fT_4norma	36	155	10,5
$fT_4(+)$	35,7	13	6,2
Łącznie	36,3	194	9,7

Wykres 17 Liniowa zależność stężenia fT_4 (zakres normy laboratoryjnej) i tygodnia ukończenia ciąży.



Zaobserwowano, że ciąża u pacjentek z poziomem fT_4 poniżej normy kończy się średnio około dwa tygodnie później niż u pozostałych pacjentek. Zależność ta jest zauważalna, ale nie statystycznie istotna.

Tabela 43 Zależność tygodnia ukończenia ciąży od poziomu hormonów (TSH i fT_4) z podziałem na ciąży na połowy.

	Tydzień porodu	Tydzień porodu	Tydzień porodu
	Średnia	N	SD
I Połowa fT_4 norma	31,7	61	13,38
I Połowa fT_4 (+)	37,8	11	3,37
II Połowa fT_4 (-)	39,0	24	2,31
II Połowa fT_4 norma	37,8	97	3,24
II Połowa fT_4 (+)	24,0	2	4,24
Łącznie	35,8	196	8,57

Średnie w drugiej połowie ciąży dla $fT_4(-)$ - 39. tydzień porodu, i dla fT_4 norma- 37,8. tydzień porodu, statystycznie nie różnią się. Czyli nieprawidłowe stężenie fT_4 obserwowane w drugiej połowie ciąży nie wpływa na termin rozwiązania.

Tabela 44 Zależność poziomu TSH od ilości przebytych porodów.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Pacjentka nie rodziła	35	187	1	223
%	15,70%	83,86%	0,45%	100%
Jeden poród w wywiadzie	11	84	1	96
%	11,46%	87,50%	1,04%	100%
Dwa lub więcej porody w wywiadzie	9	44	0	53
%	16,98%	83,02%	0,00%	100%
Łącznie	55	83,86%	2	372

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ilością przebytych porodów a stężeniem TSH.

Tabela 45 Zależność poziomu fT_4 od ilości przebytych porodów.

	$fT_4(-)$	fT_4norma	$fT_4(+)$	Łącznie
Pacjentka nie rodziła	32	194	9	235
%	13,62%	82,55%	3,83%	100%
Jeden poród w wywiadzie	11	81	4	96
%	11,46%	84,38%	4,17%	100%
Dwa lub więcej porody w wywiadzie	8	44	3	55
%	14,55%	80,00%	5,45%	100%
Łącznie	51	82,55%	16	386

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ilością przebytych porodów a stężeniem fT_4 .

Tabela 46 Zależność poziomu TSH od ilości przebytych porodów w pierwszej połowie ciąży.

Badanie hormonów w I połowie ciąży	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Pacjentka nie rodziła	28	52	1	81
%	34,57%	64,20%	1,23%	36,32%
Jeden poród w wywiadzie	7	17	0	24
%	29,17%	70,83%	0,00%	25,00%
Dwa lub więcej porody w wywiadzie	4	5	0	9
%	44,44%	55,56%	0,00%	16,98%
Łącznie	39	74	1	114
%	34,21%	64,91%	,88%	114

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ilością przebytych porodów a stężeniem TSH.

Tabela 47 Zależność poziomu fT_4 od ilości przebytych porodów w pierwszej połowie ciąży.

Badanie hormonów w I połowie ciąży	$fT_4(-)$	fT_4norma	$fT_4(+)$	Łącznie
Pacjentka nie rodziła	1	80	8	89
%	1,12%	89,89%	8,99%	37,87%
Jeden poród w wywiadzie	0	21	3	24
%	0,00%	87,50%	12,50%	25,00%
Dwa lub więcej porody w wywiadzie	0	7	3	10
%	0,00%	70,00%	30,00%	18,18%
Łącznie	1	108	14	123
%	0,81%	87,80%	11,38%	123

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ilością przebytych porodów a stężeniem fT_4 .

Niezależnie od terminu badania nie zaobserwowano zależności stężenia hormonów TSH i fT₄ (zakresy normy laboratoryjnej) od ilości przebytych porodów.

Tabela 48 Zależność poziomu TSH od ilości przebytych poronień, z uwzględnieniem czasu badania, podział ciąży na połowy.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
I połowa-brak poronień w wywiadzie	29	51	0	80
%	36,25%	63,75%	0,00%	27,49%
I połowa-jedno poronienie w wywiadzie	5	10	1	16
%	31,25%	62,50%	6,25%	29,63%
I połowa-dwa lub więcej poronień w wywiadzie	5	14	0	19
%	26,32%	73,68%	0,00%	67,86%
Łącznie	39	75	1	115
%	33,91%	65,22%	0,87%	115
<hr/>				
II połowa-brak poronień w wywiadzie	12	198	1	211
%	5,69%	93,84%	0,47%	72,51%
II połowa-jedno poronienie w wywiadzie	4	34	0	38
%	10,53%	89,47%	0,00%	70,37%
II połowa-dwa lub więcej poronień w wywiadzie	0	9	0	9
%	0,00%	100,00%	0,00%	32,14%
Łącznie	16	241	1	258
%	6,20%	93,41%	0,39%	258

Nie stwierdzono statystycznej zależności pomiędzy ilością przebytych poronień a nieprawidłowym stężeniem TSH.

Tabela 49 Zależność poziomu fT_4 od ilości przebytych poronień, z uwzględnieniem czasu badania, dzieląc ciążę na połowy.

	$fT_4(-)$	fT_4 norma	$fT_4(+)$	Łącznie
I połowa-brak poronień w wywiadzie	1	76	11	88
%	1,14%	86,36%	12,50%	29,04%
I połowa-jedno poronienie w wywiadzie	0	15	2	17
%	0,00%	88,24%	11,76%	30,36%
I połowa-dwa lub więcej poronień w wywiadzie	0	18	1	19
%	0,00%	94,74%	5,26%	67,86%
Łącznie	1	109	14	124
%	0,81%	87,90%	11,29%	124
<hr/>				
II połowa-brak poronień w wywiadzie	44	169	2	215
%	20,47%	78,60%	0,93%	70,96%
II połowa-jedno poronienie w wywiadzie	5	34	0	39
%	12,82%	87,18%	0,00%	69,64%
II połowa-dwa lub więcej poronień w wywiadzie	0	9	0	9
%	0,00%	100,00%	0,00%	32,14%
Łącznie	49	212	2	263
%	18,63%	80,61%	0,76%	263

Nie stwierdzono statystycznej zależności pomiędzy ilością przebytych poronień a nieprawidłowymi stężeniami fT_4 .

Tabela 50 Ukończenie ciąży u kobiet hospitalizowanych z powodu zagrażającego poronienia.

	Sposób ukończenia ciąży			Łącznie
	Poronienie	Poród przedwczesny	Poród w terminie	
Nie zagrożone poronieniem	0	6	56	62
%	0,00%	9,68%	90,32%	30,39%
Zagrażające poronienie	17	2	17	36
%	47,22%	5,56%	47,22%	97,30%
Łącznie	17	8	73	98
%	17,35%	8,16%	74,49%	98

Analizowano tylko wyniki pacjentek, u których znany jest sposób ukończenia ciąży (poronienie lub poród).

Tabela 51 Średnie stężenie hormonów (TSH i fT₄) u pacjentek leczonych z powodu zagrażającego poronienia z uwzględnieniem sposobu ukończenia ciąży (poronienie lub poród).

Sposób ukończenia ciąży	TSH (μU/ml)	TSH		fT ₄ (pmol/l)	fT ₄		hCG (j/ml)	hCG	
		N	SD		N	SD		N	SD
Poród	1,27	19	0,848	15,6	19	2,5	49.8	16	24.46
Poronienie	0,75	16	0,737	17,6	17	4,63	47.4	11	42.35

U pacjentek, u których ciąża zakończyła się poronieniem, zaobserwowano statystycznie niższe średnie stężenie TSH (test U; Z= -2,1; p < 0,035) i zauważalnie, chociaż nie statystycznie, wyższe fT₄ (test U; Z= -1,8; p < 0,076). W obydwu grupach średnie stężenie hCG było porównywalne.

Tabela 52 Porównanie średniego poziomu hormonów badanych w I połowie ciąży u kobiet, które poroniły z grupą kontrolną.

	Liczba	Średnia	Liczba	Średnia			
	Zdrowe	Zdrowe	Poroniły	Poroniły	U	Z	p-level
TSH (μ U/ml)	18	0,96	16	0,75	111,0	-1,14	0,255
fT ₄ (pmol/l)	20	13,17	17	17,62	60,0	-3,35	0,001
hCG (j/ml)	0	--	11	47,37	--	9	--

Grupę kontrolną stanowiły zdrowe pacjentki w ciąży prawidłowej z przychodni. Zaobserwowano statystycznie wyższe stężenie fT₄ u pacjentek, które poroniły (test U; Z= -3,35; p<0,001). Stężenie TSH w obydwu grupach było porównywalne. U pacjentek z przychodni nie wykonano badania stężenia hCG.

W następnej części rozważono zależność poziomów hormonów i chorób, z powodu których pacjentki były hospitalizowane. Przeanalizowano zależności chorób dla całej grupy i osobno dla pacjentek przebadanych w drugiej połowie ciąży.

Tabela 53 Pacjentki hospitalizowane z powodu cholestazy ciężarnych.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Cholestaza ciężarnych	0	5	0	5
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%
	fT ₄ (-)	fT ₄ norma	fT ₄ (+)	Łącznie
Cholestaza ciężarnych	0	5	0	5
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 54 Pacjentki hospitalizowane z powodu cukrzycy.

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Cukrzyca	8	56	1	65
%	12,31%	86,15%	1,54%	100%

	TSH-	TSHnorma	TSH+	Łącznie
Cukrzyca	7	56	0	63
%	11,11%	88,89%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 55 Pacjentki hospitalizowane z powodu nadciśnienia.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Nadciśnienie	0	29	0	29
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Nadciśnienie	9	20	0	29
%	31,03%	68,97%	0,00%	29

Tabela 56 Pacjentki hospitalizowane z powodu nadciśnienia, druga połowa ciąży.

	TSH-II połowa (μU/ml)		
	Średnia	N	SD
Brak	1,58	232	0,930898
Nadciśnienie	1,66	26	0,858641

Analiza statystyczna wykazała istotnie częstsze obniżenie średniego stężenia fT₄ u kobiet z nadciśnieniem (test χ^2 ; $\chi^2[1]=8,3$; $p<0,004$).

Tabela 57 Pacjentki hospitalizowane z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Brak	10	180	1	191
%	5,24%	94,24%	0,52%	75,20%
Poród przedwczesny zagrażający	6	61	0	67
%	8,96%	91,04%	0,00%	56,30%
Łącznie	16	241	1	258
%	6,20%	93,41%	0,39%	258

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Brak	42	153	0	195
%	21,54%	78,46%	0,00%	73,31%
Poród przedwczesny zagrażający	7	59	2	68
%	10,29%	86,76%	2,94%	56,20%
Łącznie	49	212	2	263
%	18,63%	80,61%	,76%	263

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 58 Pacjentki hospitalizowane z powodu chorób układu moczowego.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Choroby układu moczowego	1	16	0	17
%	5,88%	94,12%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Choroby układu moczowego	5	12	1	18
%	27,78%	66,67%	5,56%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 59 Pacjentki hospitalizowane z powodu wady płodu.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Wada płodu	3	22	0	25
%	12,00%	88,00%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Wada płodu	4	22	0	26
%	15,38%	84,62%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 60 Pacjentki hospitalizowane z powodu małopłytkowości.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Małopłytkowość	0	7	0	7
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Małopłytkowość	0	7	0	7
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 61 Pacjentki hospitalizowane z powodu wielowodzia.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Wielowodzie	0	4	0	4
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Wielowodzie	1	3	0	4
%	25,00%	75,00%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 62 Pacjentki hospitalizowane z powodu wielowodzia w drugiej połowie ciąży.

	TSH-II połowa ciąży (μU/ml)		
	Średnia	N	SD
Brak	1,57	254	,918474
Wielowodzie	2,53	4	,763217

Analiza statystyczna wykazała istotne wyższe stężenie TSH w drugiej połowie u pacjentek z wielowodziem (test U; $Z=-2,14$; $p<0,032$).

Tabela 63 Pacjentki hospitalizowane z powodu małowodzia.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Małowodzie	1	12	0	13
%	7,69%	92,31%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Małowodzie	2	10	1	13
%	15,38%	76,92%	7,69%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 64 Pacjentki hospitalizowane z powodu hipotrofii płodu.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Hipotrofia płodu	0	3	0	3
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Hipotrofia płodu	0	3	0	3
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 65 Analiza stężenia hormonów (TSH i fT₄) u pacjentek zdrowych z przychodni i pacjentek hospitalizowanych niezależnie od przyczyny.

	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Hospitalizowane	50	288	2	340
%	14,71%	84,71%	0,59%	340
Zdrowe	5	28	0	33
%	15,15%	84,85%	0,00%	33
	fT₄(-)	fT₄norma	fT₄(+)	Łącznie
Hospitalizowane	48	289	15	352
%	13,64%	82,10%	4,26%	352
Zdrowe	2	32	1	35
%	5,71%	91,43%	2,86%	35

Analiza statystyczna nie wykazała zależności od stanu hormonalnego.

Tabela 66 Pacjentki leczone z powodu wymiotów.

	Brak	Wymioty	Łącznie
I Połowa	96	28	124
%	77,42%	22,58%	124
II Połowa	261	3	264
%	98,86%	1,14%	264
Łącznie	357	31	388

Ponieważ wymioty stanowią dolegliwość pierwszej połowy ciąży, dalszą analizę tej grupy przeprowadzono, biorąc pod uwagę tylko pacjentki przebadane w pierwszej połowie ciąży.

Tabela 67 Średni poziom hormonów w pierwszej połowie ciąży u pacjentek leczonych z powodu wymiotów.

	TSH (μ U/ml)	TSH	TSH	fT ₄ (pmol/l)	fT ₄	fT ₄
	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD
Brak	1,12	93	0,934	15,2	96	4,62
Wymioty	0,34	22	0,454	20,2	28	11,22
Łącznie	1,40	373	0,962	13,5	387	5,35

Analiza statystyczna wykazała, że pacjentki badane w pierwszej połowie ciąży, leczone z powodu wymiotów, miały niższe TSH niż pacjentki niewymiotujące (test U; Z = -4,33; p<0,001).

Wykazano również statystycznie istotną relację dla fT₄. Pacjentki wymiotujące miały fT₄ wyższe (test U; Z = -1,8; p<0,071). Nie jest to wynik statystycznie istotny, ale zauważalny.

Tabela 68 Stężenie TSH w zakresie normy laboratoryjnej u pacjentek wymiotujących i niewymiotujących w pierwszej połowie ciąży.

I połowa ciąży	TSH(-)	TSHnorma	TSH(+)	Łącznie
Brak	22	70	1	93
%	23,66%	75,27%	1,08%	26,72%
Wymioty	17	5	0	22
%	77,27%	22,73%	0,00%	88,00%
Łącznie	39	75	1	115
%	33,91%	65,22%	0,87%	115

Analiza statystyczna wykazała, podobnie jak już to było zauważalne w przypadku wartości średnich, że stężenie TSH poniżej normy występuje częściej u osób z wymiotami (test χ^2 ; $\chi^2[1] = 20,1$; p < 0,001).

Tabela 69 Stężenie fT_4 w zakresie normy laboratoryjnej u pacjentek wymiotujących i niewymiotujących w pierwszej połowie ciąży.

I połowa ciąży	$fT_4(-)$	fT_4 norma	$fT_4(+)$	Łącznie
Brak	1	90	5	96
%	1,04%	93,75%	5,21%	26,97%
Wymioty	0	19	9	28
%	0,00%	67,86%	32,14%	90,32%
Łącznie	1	109	14	124
%	0,81%	87,90%	11,29%	124

Stwierdzono, bardziej dobitnie niż w przypadku wartości średnich, że stężenie fT_4 powyżej normy występuje częściej u osób z wymiotami (test χ^2 ; $\chi^2[1] = 15,5$; $p < 0,001$).

Tabela 70 Leki zastosowane u pacjentek z wymiotami ciężarnych.

Lek	liczba pacjentek	%
Torecan	28	100%
Fenactil	4	14%
Płyny infuzyjne	13	48%
Propranolol	8	18%
Propycil	4	15%

W pierwszej połowie ciąży 28 pacjentek leczonych były z powodu niepowściągliwych wymiotów. U 9 zaobserwowano podwyższony poziom fT_4 i wynosił on od 24,24 pmol/l do 60,0 pmol/l (średnio 33,46 pmol/l). Ciężarne te stanowiły 32,14% wszystkich wymiotujących kobiet. U pacjentek wymiotujących średnie stężenie fT_4 wyniosło 20,2 pmol/l, u niewymiotujących 15,2 pmol/l.

Wszystkim pacjentkom podawano Torecan. W prawie połowie przypadków konieczne było zastosowanie płynów infuzyjnych. U 8 pacjentek rozpoznano tyreotoksykozę ciężarnych i włączono propranolol. Wczesne włączenie propranololu u 3 pacjentek mających podwyższone stężenie wolnej tyroksyny, leczonych ambulatoryjnie z powodu wymiotów, pozwoliło szybko uzyskać poprawę stanu ogólnego i uniknąć hospitalizacji.

U czterech kobiet endokrynolog rozpoznał nadczynność tarczycy, która wymagała leczenia tyreostatykami (Propycil). Dwóm pacjentkom Propycil odstawiono z powodu jego złej tolerancji. Nadal otrzymywały propranolol. U jednej z nich, w kolejnym badaniu wykonanym w 33. tygodniu ciąży, uzyskano wyniki: fT_4 -7,8 pmol/l oraz TSH-1,8 μ U/ml. U pozostałych dwóch pacjentek, które stanowiły 7% wszystkich wymiotujących kobiet, kontynuowano leczenie tyreostatykami. Były to pacjentki, u których poprzednie ciąże zakończyły się poronieniem. U jednej z nich, trzydziestodwuletniej, w ciąży bliźniaczej, wykonano cięcie cesarskie w 33. tygodniu ciąży. Powodem wcześniejszego rozwiązania były pogarszające się przepływy płodowo-łożyskowe w badaniach dopplerowskich i centralizacja krążenia u obydwu płodów. Dzieci urodziły się zdrowe. U drugiej pacjentki, dwudziestosześcioletniej, po doprowadzeniu do eutyreozy, w 35. tygodniu ciąży odstawiono propylthiouracyl, celem ochrony tarczycy płodu. Ciążę ukończono w 42. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie, wykonane z powodu zagrażającej zamartwicy płodu. Dziecko urodziło się zdrowe. U obydwu kobiet poprzednie ciąże kończyły się poronieniami. Można przypuszczać, że włączenie propylthiouracylu i uregulowanie czynności tarczycy, mogło być jednym z czynników, które pomogły u nich pomyślnie zakończyć ciążę.

Dwie pacjentki były w ciąży bliźniaczej. U jednej z nich doszło do obumarcia pierwszego bliźniaka w 19. tygodniu ciąży, a poronienie drugiego nastąpiło w 21. tygodniu ciąży. W drugiej dobie położu uzyskano wyniki: fT_4 -13,8 pmol/l oraz TSH-0,04 μ U/ml.

Średni poziom TSH u pacjentek hospitalizowanych z powodu wymiotów był niższy niż u pozostałych i wynosił odpowiednio - 0,34 mU/l i 1,12 mU/l. U 17 pacjentek stwierdzono TSH poniżej normy i wyniosło ono od 0,003 μ U/ml do 0,45 μ U/ml (średnio 0,113 μ U/ml). Ciężarne z TSH poniżej normy stanowiły 77,3% wszystkich wymiotujących pacjentek. Najwyższe stężenie wolnej tyroksyny (60,0 pmol/l), z towarzyszącym poziomem TSH - 0,003 μ U/ml, dotyczyło kobiety w ósmym tygodniu ciąży bliźniaczej. Poziom choriogonadotropiny (hCG) wynosił u niej 314 j/ml.

U pacjentek hospitalizowanych w drugiej połowie ciąży w sposób statystycznie istotny występowały choroby: cukrzyca, nadciśnienie oraz wady płodu.

Tabela 71 Choroby, z powodu których hospitalizowano pacjentki w drugiej połowie ciąży .

		bez schorzenia	ze schorzeniem	Exact test
cholestaza ciężarnych	1,89%	259	5	
wymioty	1,14%	261	3	
nadciśnienie	9,85%	238	26	N=26;N _α =19;p<0,05
cukrzyca	19,70%	212	52	N=52;N _α =19;p<0,05
choroby układu moczowego	6,44%	247	17	
wada płodu	9,09%	240	24	N=24;N _α =19;p<0,05
małopłytkowość	2,27%	258	6	
wielowodzie	1,52%	260	4	
małowodzie	4,55%	252	12	
hipotrofia płodu	1,14%	261	3	

Tabela 72 Średnie stężenie fT₄ dla wybranych chorób u ciężarnych w drugiej połowie ciąży.

	Średnia fT₄ (pmol/l)	N	SD	Średnia fT₄ (pmol/l)	N	SD
	dla choroby			bez wystąpienia		
cholestaza ciężarnych	15,14	5	4,98	12,05	258	3,67
wymioty	12,30	3	0,62	12,10	260	3,73
nadciśnienie	11,30	26	2,99	12,19	237	3,77
cukrzyca	11,73	52	3,24	12,20	211	3,82
choroby układu moczowego	11,17	17	2,93	12,17	246	3,75
wada płodu	13,23	24	3,92	11,99	239	3,68
małopłytkowość	11,96	6	2,30	12,11	257	3,74
wielowodzie	11,54	4	2,38	12,11	259	3,73
małowodzie	13,32	12	6,76	12,05	251	3,51
hipotrofia płodu	14,63	3	3,31	12,08	260	3,71

Tabela 73 Zależność nieprawidłowego stężenia tyroksyny (fT₄) i chorób występujących u ciężarnych w drugiej połowie ciąży.

	fT ₄ (-)	fT ₄ norma	fT ₄ (+)	Łącznie	Exact test
cholestaza ciężarnych	0	5	0	5	
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%	
wymioty	0	3	0	3	
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%	
nadciśnienie	9	17	0	26	N=9;N _α =3;p<0,05
%	34,62%	65,38%	0,00%	100%	
cukrzyca	8	44	0	52	N=8;N _α =5;p<0,05
%	15,38%	84,62%	0,00%	100%	
choroby układu moczowego	5	12	0	17	N=5;N _α =3;p<0,05
%	29,41%	70,59%	0,00%	100%	
wada płodu	4	20	0	24	N=4;N _α =3;p<0,05
%	16,67%	83,33%	0,00%	100%	
małopłytkowość	0	6	0	6	
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%	
wielowodzie	1	3	0	4	
%	25,00%	75,00%	0,00%	100%	
małowodzie	2	9	1	12	
%	16,67%	75,00%	8,33%	100%	
hipotrofia płodu	0	3	0	3	
%	0,00%	100,00%	0,00%	100%	

W drugiej połowie ciąży w sposób statystycznie istotny obserwuje się obniżone stężenie fT₄ u kobiet leczonych z powodu nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu moczowego oraz wad płodów.

Tabela 74 Zależność nieprawidłowego stężenia tyroksyny (fT₄) i chorób występujących u ciężarnych w trzecim trymestrze ciąży.

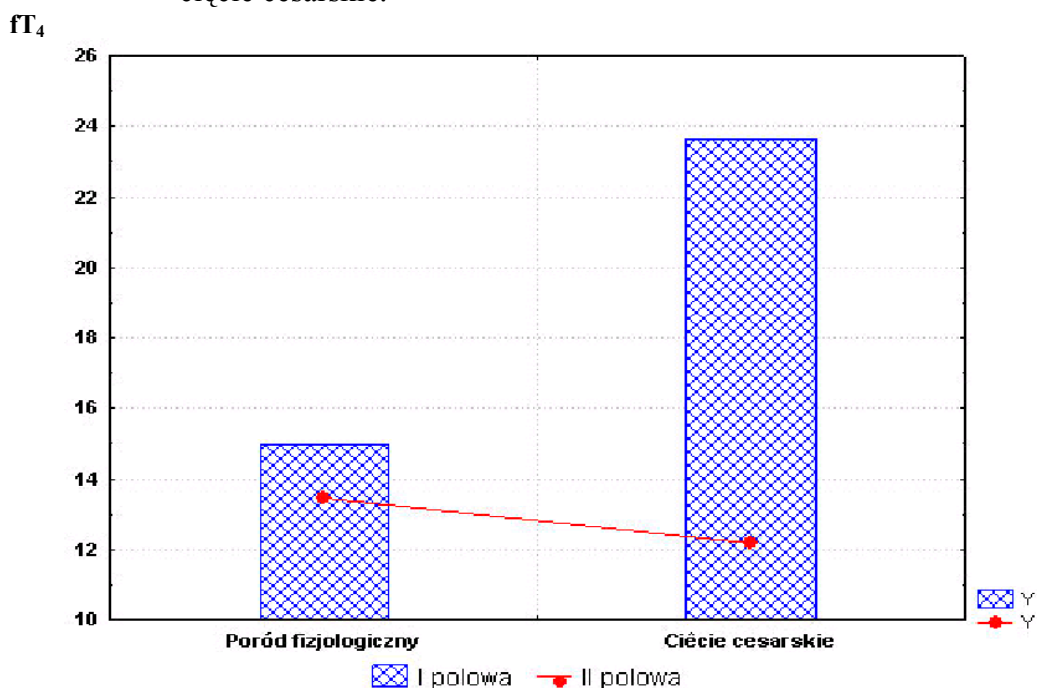
	fT ₄ (-)	fT ₄ norma	Łącznie	Exact test
cholestaza ciężarnych	0	3	3	
%	0,00%	100,00%	100,00%	
wymioty	0	1	1	
%	0,00%	100,00%	100,00%	
nadciśnienie	7	12	19	N=7;N _α =3;p<0,05
%	36,84%	63,16%	100,00%	
cukrzyca	7	34	41	N=7;N _α =5;p<0,05
%	17,07%	82,93%	100,00%	
choroby układu moczowego	5	8	13	N=5;N _α =2;p<0,05
%	38,46%	61,54%	100,00%	
wada płodu	4	17	21	N=4;N _α =3;p<0,05
%	19,05%	80,95%	100,00%	
małopłytkowość	0	5	5	
%	0,00%	100,00%	100,00%	
wielowodzie	1	3	4	
%	25,00%	75,00%	100,00%	
małowodzie	2	5	7	N=2;N _α =1;p<0,05
%	28,57%	71,43%	100,00%	
hipotrofia płodu	0	2	2	
%	0,00%	100,00%	100,00%	

W trzecim trymestrze ciąży w sposób statystycznie istotny obserwuje się obniżone stężenie fT₄ u kobiet leczonych z powodu nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu moczowego, małowodzia oraz wad płodów.

Tabela 75 Sposób ukończenia ciąży (poród drogami natury lub przez cięcie cesarskie) i średnie stężenie hormonów TSH i fT_4 .

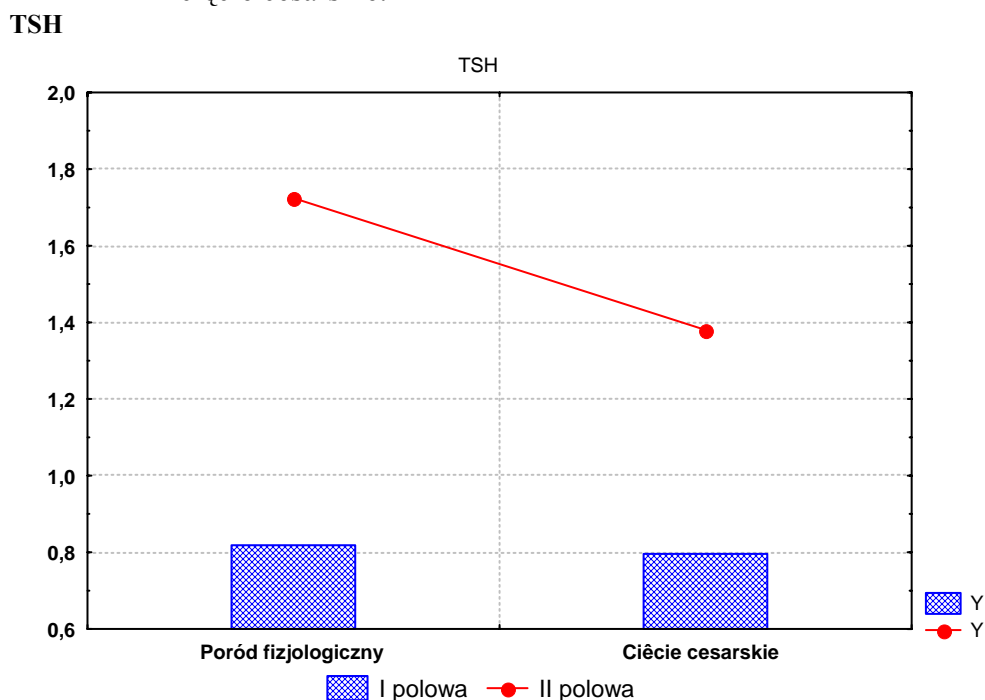
Termin badania	TSH (μ U/ml)		fT_4 (pmol/l)		hCG (j/ml)		hPL (μ g/ml)	
	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N	Średnia	N
Poród drogami natury	1,39	102	14,0	104	63,9	14	6,90	8
I Połowa	,82	38	15,3	39	69,5	12	--	0
II Połowa	1,72	64	13,4	65	30,0	2	6,90	8
Cięcie cesarskie	1,27	72	14,5	73	107,7	9	6,87	14
I Połowa	0,80	14	23,6	15	107,7	9	--	0
II Połowa	1,38	58	12,2	58	--	0	6,87	14
Łącznie	1,34	174	14,2	177	81,0	23	6,88	22

Wykres 18 Różnica w stężeniu fT_4 u kobiet rodzących drogami natury lub przez cięcie cesarskie.



U kobiet, u których w pierwszej połowie ciąży obserwuje się wyższe średnie stężenie fT_4 , statystycznie częściej ciąża kończy się przez cięcie cesarskie (test U; $Z=-2,6$; $p<0,01$). Dla badań wykonanych w drugiej połowie ciąży zależności takiej nie obserwuje się.

Wykres 19 Różnica w stężeniu TSH u kobiet rodzących drogami natury lub przez cięcie cesarskie.



U kobiet, u których w drugiej połowie ciąży obserwuje się niskie stężenie TSH, statystycznie częściej ciąża kończy się przez cięcie cesarskie (test U; $Z= 2,3$; $p<0,021$). U kobiet badanych w pierwszej połowie ciąży zależności takiej nie obserwuje się.

Tabela 76 Sposób ukończenia ciąży (poród drogami natury lub przez cięcie cesarskie) i stężenie fT_4 , badane w drugiej połowie ciąży.

	Poród drogami natury	Cięcie cesarskie	Łącznie
$fT_4(-)$	8	16	24
%	33,33%	66,67%	100%
fT_4 norma	55	42	97
%	56,70%	43,30%	100%
Łącznie	63	58	121

Kobiety, u których w drugiej połowie ciąży obserwowano stężenie fT_4 poniżej normy, statystycznie częściej rozwiązywano przez cięcie cesarskie (test χ^2 ; $\chi^2= 4,2$; $p<0,040$).

Tabela 78 Średnie stężenie TSH i fT₄ u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym.

	Liczba	Średnia	Liczba	Średnia
	Bez zagrożenia	Bez zagrożenia	Zagrożenie porodem przedwczesnym	Zagrożenie porodem przedwczesnym
TSH (μU/ml)	314	1,39	59	1,43
fT ₄ (pmol/l)	328	13,60	59	12,60
hPL (μg/ml)	35	6,46	14	5,45

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, w przebiegu ciąży statystycznie częściej obserwowano niższe średnie stężenie fT₄ (test U; Z=-2,0; p<0,046). Średnie stężenie TSH w obydwu grupach było porównywalne.

Tabela 79 Średnia masa urodzeniowa noworodków z ciąż pojedynczych i mnogich.

Masa urodzeniowa noworodków w gramach					
	Liczba	Średnia	Min	Max	SD
Ciąża pojedyncza	168	3227,4	640,0	5440,0	759,85
Ciąża mnoga 1 dziecko	8	2201,4	271,0	3375,0	924,20
Ciąża mnoga 2 dziecko	7	2197,1	360,0	2880,0	917,98

W jednym przypadku doszło do poronienia pierwszego bliźniaka przed 23 tygodniem ciąży. Średnia masa urodzeniowa noworodków z ciąż pojedynczych jest wyższa od masy noworodków z ciąż mnogich.

Tabela 80 Średnie stężenie fT_4 i masa urodzeniowa noworodka.

	fT_4 (pmol/l)	fT_4	fT_4
Masa urodzeniowa noworodka	Średnia	N	SD
Do 2845 g	15,4	42	7,47
Od 2845 g do 3732 g	14,0	84	4,50
Powyżej 3732 g	12,5	42	5,71
Łącznie	14,0	168	5,73

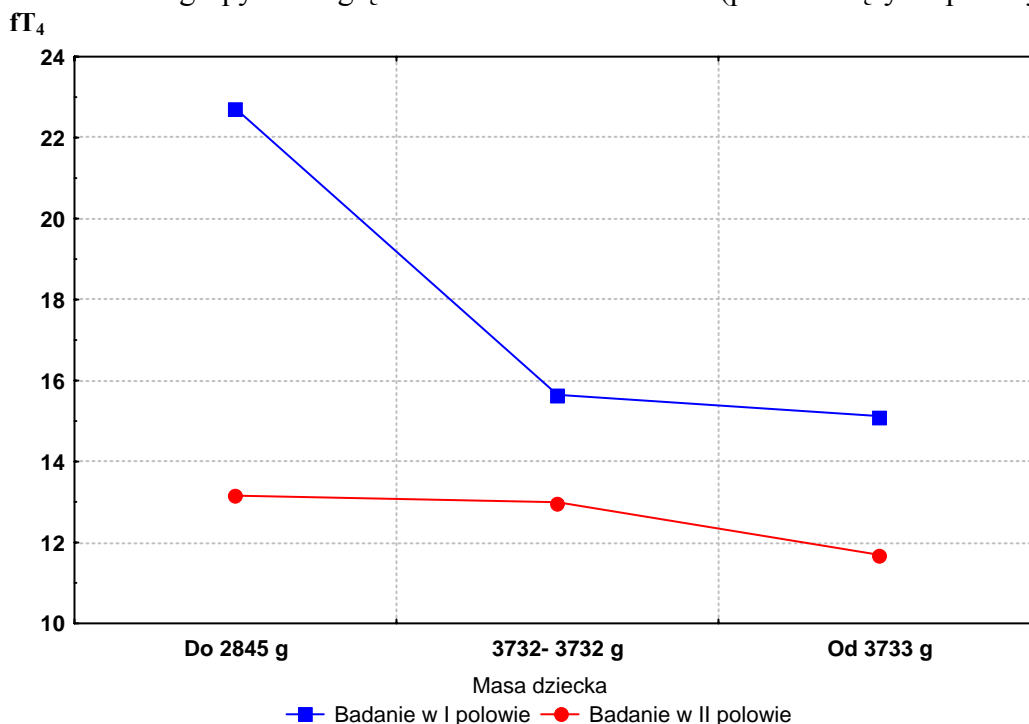
Matki noworodków z masą urodzeniową powyżej 3732 g mają obniżone fT_4 w stosunku do kobiet z masą dziecka do 2845 g (test U; $Z=-2,0$; $p<0,049$) oraz pacjentek z masą noworodka od 2845 g do 3732 g (test U; $Z=-2,5$; $p<0,012$).

Przeanalizowano zależności fT_4 i masy urodzeniowej noworodka z uwzględnieniem tygodnia ciąży, w którym przeprowadzono badanie.

Tabela 81 Zależność masy urodzeniowej noworodka i średniego stężenia fT_4 , podział ciąży na połowy.

		fT_4 (pmol/l)	fT_4	fT_4
Termin badania	Masa urodzeniowa noworodka w gramach	Średnia	N	SD
I Połowa	Do 2845 g	22,7	10	9,27
I Połowa	Od 2845 do 3732 g	15,6	33	5,48
I Połowa	Powyżej 3732 g	15,1	10	9,55
II Połowa	Do 2845 g	13,2	32	5,13
II Połowa	Od 2845 do 3732 g	13,0	51	3,41
II Połowa	Powyżej 3732	11,7	32	3,71
Łącznie		14,0	168	5,73

Wykres 20 Stężenie fT_4 u matek z podziałem masy urodzeniowej noworodków na grupy z uwzględnieniem terminu badania (podział ciąży na połowy).



Potwierdza się, ale z mniejszą siłą, że pacjentki badane w pierwszej połowie ciąży, z masą urodzeniową noworodka do 2845 g, mają fT_4 najwyższe i jest ono statystycznie wyższe od pacjentek, których noworodki ważyły od 2845 g do 3732 g (test U; $Z = -2,3$; $p = 0,023$), oraz jest wyższe od fT_4 pacjentek, których noworodki ważyły powyżej 3732 g (test U; $Z = -2,1$; $p < 0,034$).

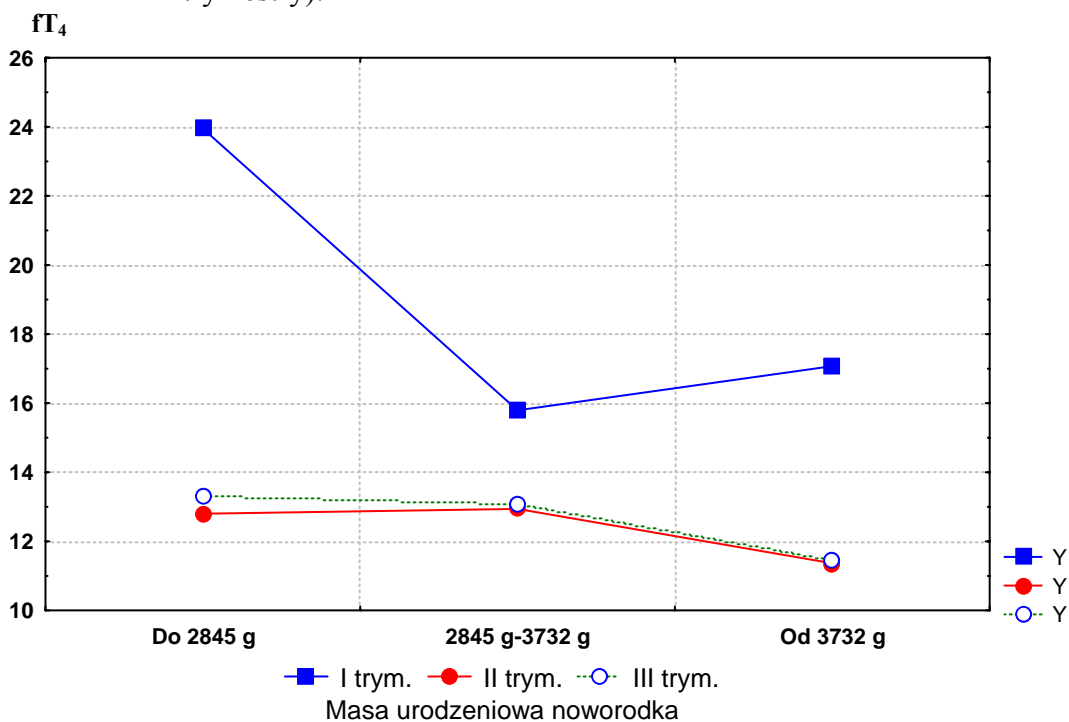
Podobnej obserwacji, ale z jeszcze mniejszym akcentem, dokonujemy w drugiej połowie ciąży. Matki noworodków z niższą masą urodzeniową, mają zauważalnie wyższe fT_4 , ale nie statystycznie znamienne (test U; $Z = -1,9$; $p < 0,061$).

Merytorycznie podobne wyniki uzyskano wprowadzając podział na trymestry.

Tabela 82 Analiza zależności masy urodzeniowej płodu i średniego stężenia fT_4 , z uwzględnieniem podziału ciąży na trymestry.

		fT_4 (pmol/l)	fT_4	fT_4
Tydzień badania	Masa urodzeniowa noworodka w gramach	Średnia	N	SD
I trymestr	Do 2845 g	24,0	9	8,92
I trymestr	Od 2845 do 3732 g	15,8	30	5,73
I trymestr	Powyżej 3732 g	17,1	8	9,18
II trymestr	Do 2845 g	12,8	12	6,43
II trymestr	Od 2845 do 3732 g	12,9	12	2,79
II trymestr	Powyżej 3732 g	12,6	9	3,31
III trymestr	Do 2845 g	13,3	21	4,25
III trymestr	Od 2845 do 3732 g	13,1	42	3,50
III trymestr	Powyżej 3732 g	11,5	25	3,73
Łącznie		14,1	168	5,64

Wykres 21 Stężenie fT_4 u matek z podziałem masy urodzeniowej noworodków na grupy z uwzględnieniem terminu badania (podział ciąży na trymestry).



W pierwszym trymestrze ciąży najwyższe stężenie fT_4 obserwuje się u pacjentek, których noworodki mają masę urodzeniową poniżej 2845 g, i jest statystycznie wyższe od stężenia fT_4 matek noworodków z masą urodzeniową pomiędzy 2845 g - 3732 g (test U; $Z = -2,6$; $p < 0,008$) i powyżej 3732 g (test U; $Z = -2,0$; $p < 0,043$).

Podsumowując: u matek noworodków z masą urodzeniową poniżej 2845 g, w porównaniu z pozostałymi kobietami, obserwuje się wyższe średnie stężenie fT_4 niezależnie od tygodnia badania. W pierwszym trymestrze ciąży stężenie to zawiera się w górnych granicach normy laboratoryjnej.

Przeprowadzono analizę uzyskanego materiału wprowadzając inną normę TSH dla kobiet w ciąży idąc za Pop'em (0,15-2 mU/l).

Tabela 83 Zależność stężenia TSH (norma wg. Pop'a) od tygodnia badania.

	Średni tydzień badania	N	SD
TSHKo(-)	15,1	26	10,16
TSHnorKo	25,3	254	10,16
TSHKo(+)	29,0	93	10,32
Łącznie	25,5	373	10,69

TSHnorKo - 0,15-2 mU/l

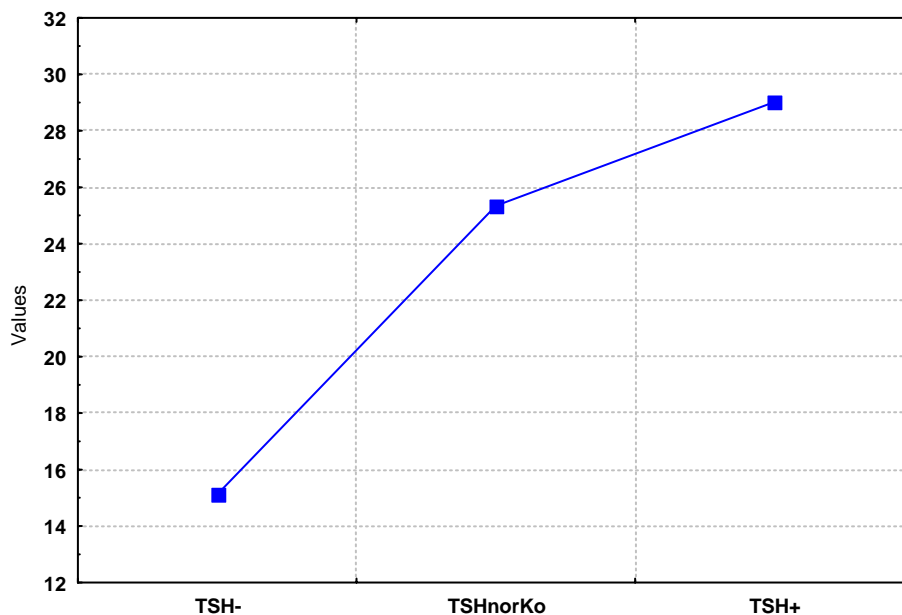
TSHKo(-) - poniżej 0,15 mU/l

TSHKo(+) - powyżej 2 mU/l

TSH poniżej normy zaobserwowano w 26 przypadkach (o 29 mniej niż w normie klasycznej), średnio w 15. tygodniu ciąży. TSH powyżej normy zaobserwowano w 93 przypadkach (w normie klasycznej tylko w dwóch przypadkach) średnio w 29. tygodniu ciąży.

Wykres 22 Liniowa zależność stężenia TSH (norma wg. Pop'a) i tygodnia badania.

tydz



Wraz z tygodniem badania obserwuje się wzrost stężenia TSHKo (test U; $Z = 4,3$; $Z = 3,2$ $p < 0,001$). W pierwszej połowie ciąży częściej obserwuje się TSHKo poniżej normy, w drugiej powyżej normy.

Tabela 84 Średnie stężenie fT_4 i TSH (norma wg. Pop'a).

	Średnie stężenie fT_4 (pmol/l)	N	SD
I Połowa TSHKo(-)	24,51	20	11,52
I Połowa TSHnorKo	14,39	76	3,83
I Połowa TSHKo(+)	14,97	19	2,16
II Połowa TSHKo(-)	19,19	6	9,61
II Połowa TSHnorKo	12,00	177	3,41
II Połowa TSHKo(+)	11,85	74	3,01
Łącznie	13,40	372	5,24

W pierwszej połowie ciąży u 20 pacjentek (17%) zaobserwowano TSH poniżej normy Pop'a, co stanowi dwukrotnie mniejszy odsetek w porównaniu z klasyczną normą laboratoryjną. Średnie stężenie fT_4 dla TSHKo(-) wyniosło 24,5 pmol/l, czyli było powyżej normy laboratoryjnej. TSH powyżej normy Pop'a zaobserwowano u 19 kobiet (17%). Nie stwierdzono różnicy w średnim stężeniu fT_4 dla TSHnorKo i TSHKo(+).

W drugiej połowie ciąży u 6 pacjentek (7,8%) zaobserwowano TSH poniżej normy (w klasycznej normie u 16), średnie stężenie fT_4 wyniosło 19,2 pmol/l i było wyższe w porównaniu z pozostałymi pacjentkami. Nie stwierdzono różnicy w średnim stężeniu fT_4 dla TSHnorKo i TSHKo(+). TSH powyżej normy zaobserwowano u 74 pacjentek (29%).

Tabela 85 Stężenie fT_4 (zakres normy laboratoryjnej) i stężenie TSH zgodne z normą wg. Pop'a.

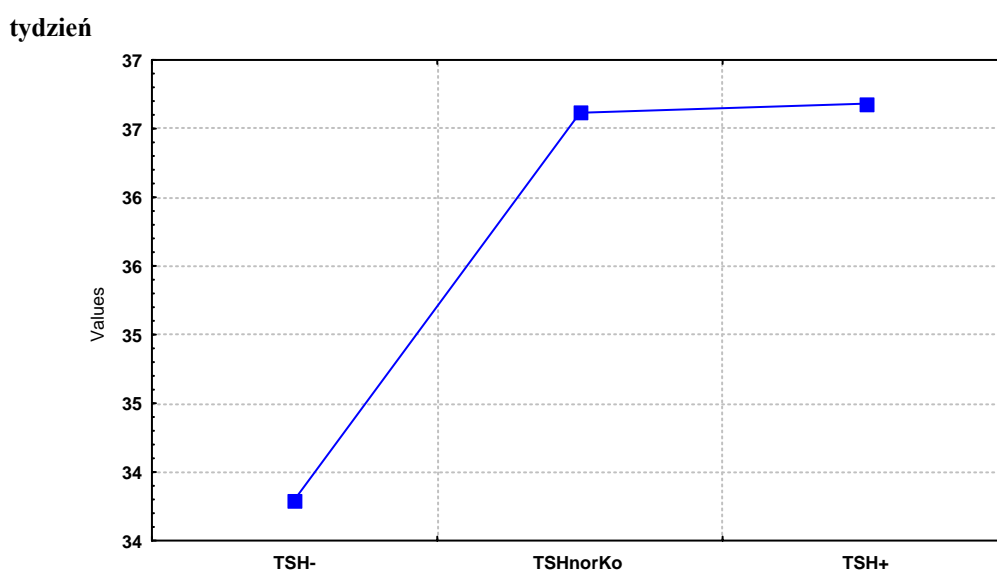
	$fT_4(-)$	fT_4 norma	$fT_4(+)$	
TSHKo(-)	0	14	12	26
%	0.00%	53.85%	46.15%	
TSHnorKo	35	216	2	253
%	13.83%	85.38%	0.79%	
TSHKo(+)	14	79	0	93
	15.05%	84.95%	0.00%	
Łącznie	49	309	14	372

Obserwujemy współzależność występowania fT_4 i TSH (test χ^2 ; $\chi^2[4] = 140,2$; $p < 0,001$). Obserwacja ta jest jeszcze bardziej widoczna niż w przypadku klasycznej normy laboratoryjnej. Stwierdza się częstszą zbieżność występowania TSHKo(-) i $fT_4(+)$ - 46%, oraz TSHKo(+) i $fT_4(-)$ - 15%.

Tabela 86 Zależność tygodnia porodu od stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, z uwzględnieniem czasu badania (podział ciąży na połowy).

	Tydzień porodu	Tydzień porodu	Tydzień porodu
	Średnia	N	SD
I Połowa TSHKo(-)	34,7	16	9,96
I Połowa TSHnorKo	32,1	42	12,85
I Połowa TSHKo(+)	30,5	11	14,80
II Połowa TSHKo(-)	30,3	4	8,14
II Połowa TSHnorKo	37,8	84	3,28
II Połowa TSHKo(+)	38,7	34	2,54
Łącznie	35,9	191	8,40

Wykres 23 Liniowa zależność stężenia TSH (norma wg. Pop'a) i czasu porodu.

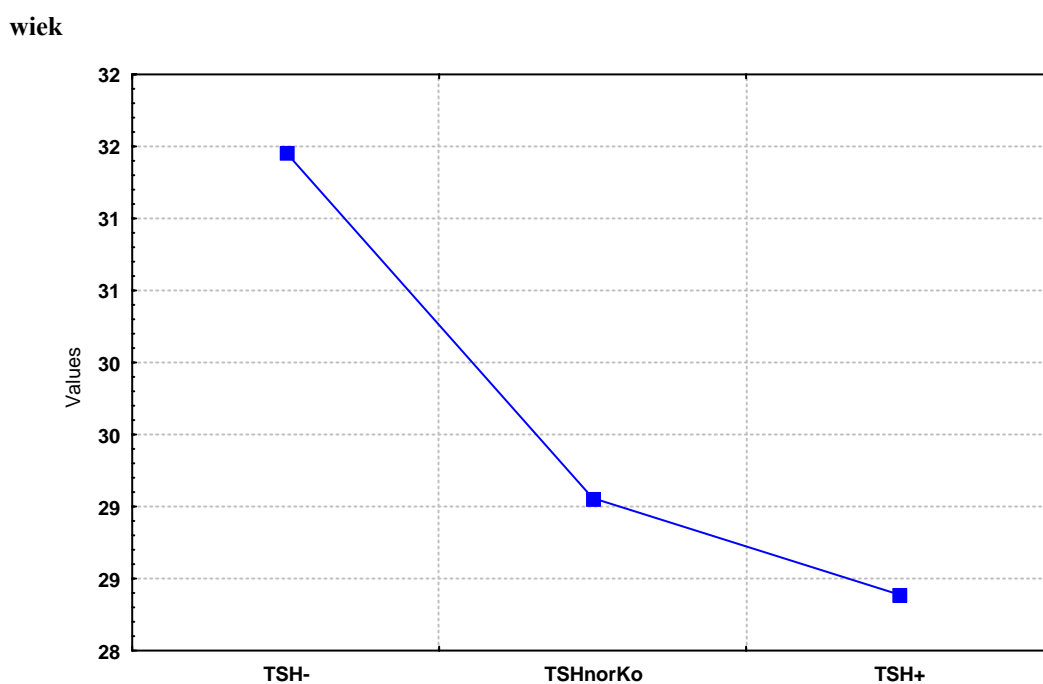


Można powiedzieć, że w drugiej połowie ciąży u kobiet z stężeniem TSHKo(-), obserwuje się częstsze porody przedwczesne – poród średnio w 30. tygodniu [TSHKo(-) < TSHnorKo; test U; Z = -1,9; p < 0,047] i [TSHKo(-) < TSHKo(+); test U; Z = -2,1; p < 0,029].

Tabela 87 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, i wieku.

	Wiek			Tydzień badania		
	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD
TSHKo(-)	31,5	26	5,83	15,1	26	10,16
TSHnorKo	29,1	254	5,65	25,3	254	10,16
TSHKo(+)	28,4	93	5,56	29,0	93	10,32
Łącznie	29,1	373	5,67	25,5	373	10,69

Wykres 24 Stężenie TSH (norma wg. Pop'a) w zależności od wieku pacjentek.



Zaobserwowano, że u analizowanych kobiet stężenie TSH obniża się wraz z wiekiem. Kobiety z TSHKo(-) są starsze niż TSHnorKo (test U; $Z = -1,9$; $p < 0,052$) i niż TSHKo(+) (test U; $Z = -2,4$; $p < 0,018$).

Tabela 88 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, i średniego stężenia hCG oraz hPL.

	fT ₄ (pmol/l)			hCG (j/ml)			hPL (µg/ml)		
	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD	Średnia	N	SD
TSHKo(-)	23,3	26	11,16	126,2	9	93,46	--	0	0,00
TSHnorKo	12,7	253	3,77	61,1	42	47,77	6,1	33	3,87
TSHKo(+)	12,5	93	3,12	45,6	11	49,87	6,8	14	3,14
Łącznie	13,4	372	5,28	67,8	62	60,91	6,3	47	3,65

Zarówno fT₄ jak i hPL są najwyższe u kobiet z TSHKo(-). Wielkości te są statystycznie istotne, wyższe niż u kobiet z TSH w normie (test U; Z=5,4; p<0,001 i test U; Z= 2,2; p<0,028) i wyższe niż u kobiet TSHKo(+) (test U; Z=5,1; p<0,001 i test U; Z= 2,5; p<0,012). HCG jest najniższe dla TSHKo(-) (test U; Z=2,2; p<0,027 i test U; Z= 2,5; p<0,012) i porównywalne dla TSHnorKo i TSHKo(+).

Tabela 89 Stężenie TSH, norma wg. Pop'a, i fT₄ w pierwszej połowie ciąży u kobiet z wymiotami.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT ₄ (-)	0	0	0	0
%				
fT ₄ norma	4	11	0	15
%	26.67%	73.33%	0.00%	
fT ₄ (+)	6	1	0	7
%	85.71%	14.29%	0.00%	
Łącznie	10	12	0	22

U 10 kobiet stwierdzono TSHKo(-), z czego sześciu towarzyszyło fT₄(+). Współwystępowanie TSHKo(-) i fT₄(+) w sześciu przypadkach na 10 jest statystycznie znaczące (test χ^2 ; $\chi^2[2] = 6,7$; p < 0,009).

Tabela 90 Stężenie TSH, norma wg. Pop'a, i fT₄ w drugiej połowie ciąży u kobiet z nadciśnieniem.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT ₄ (-)	0	5	4	9
fT ₄ norma	0	13	4	17
fT ₄ (+)	0	0	0	0
Łącznie	0	18	8	26

U ośmiu kobiet stwierdzono TSHKo(+), z czego czterem towarzyszyło fT₄(-). Współwystępowanie TSHKo(-) i fT₄(-) w czterech przypadkach na 29 jest statystycznie znaczące (exact test 5%; N = 4; N_α = 4; p < 0,05).

Tabela 91 Stężenie TSH, norma wg. Pop'a, i fT₄, norma laboratoryjna, w drugiej połowie ciąży u kobiet z cukrzycą.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT ₄ (-)	0	7	1	8
fT ₄ norma	2	30	11	43
fT ₄ (+)	0	0	0	0
Łącznie	2	37	12	51

Dla 51 badanych wartość krytyczna wynosi 5 osób (N_α = 5; p < 0,041). Można powiedzieć, że w cukrzycy w ponad 5% populacji mamy u 12 kobiet TSHKo(+) i u 8 kobiet fT₄(-). Nie zaobserwowano statystycznej zależności w współwystępowaniu fT₄(-) i TSHKo(+).

Tabela 92 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, i występowania zagrażającego porodu przedwczesnego u ciężarnych.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSH(+)	Łącznie
fT₄(-)	0	5	2	7
fT₄norma	0	40	9	49
fT₄(+)	2	0	0	2
Łącznie	2	45	11	58

Kobiety z zagrażającym porodem przedwczesnym mają w znaczącej części podwyższone TSH (exact test 5%; $N_{\alpha} = 6$; $N = 11$; $p < 0,001$) i w znaczącej części obniżone fT₄ (exact test 5%; $N_{\alpha} = 6$; $N = 7$; $p < 0,001$). Można powiedzieć, że TSHKo(-) lub fT₄(+) nie występuje u tych kobiet (exact test 5%; $N_{\alpha} = 6$; $N = 2$; $p < 0,001$).

Tabela 93 Stężenie TSH, norma wg. Pop'a, i fT₄ w drugiej połowie ciąży u kobiet z chorobami układu moczowego.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT₄(-)	0	4	1	5
fT₄norma	1	8	2	11
fT₄(+)	0	0	0	0
Łącznie	1	12	3	16

Dla 16 badanych wartość krytyczna wynosi 2 osoby ($N_{\alpha} = 2$; $p < 0,043$). Można powiedzieć, że przypadku chorób układu moczowego w ponad 5% populacji mamy u 3 kobiet TSHKo(+) i u 5 kobiet fT₄(-). Nie zaobserwowano statystycznej zależności w współwystępowaniu fT₄(-) i TSHKo(+).

Tabela 94 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, i występowania wad płodu u ciężarnych.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT ₄ (-)	0	3	0	3
FT ₄ norma	1	15	4	20
fT ₄ (+)	0	0	0	0
Łącznie	1	18	4	23

Dla 23 badanych wartość krytyczna wynosi 3 osoby ($N_{\alpha} = 3$; $p < 0,026$). Można powiedzieć, że w przypadkach występowania wad płodu w ponad 5% populacji mamy u 4 kobiet TSHKo(+) i u 3 kobiet fT₄(-). Nie zaobserwowano statystycznej zależności w współwystępowaniu fT₄(-) i TSHKo(+).

Tabela 95 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a, i występowania małowodzia u ciężarnych.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie
fT ₄ (-)	0	1	1	2
fT ₄ norma	0	7	2	9
fT ₄ (+)	1	0	0	1
Łącznie	1	8	3	12

Dla 12 badanych wartość krytyczna wynosi 2 osoby ($N_{\alpha} = 2$; $p < 0,020$). Można powiedzieć, że w przypadkach występowania małowodzia w ponad 5% populacji mamy u 3 kobiet TSHKo(+) i u 2 kobiet fT₄(-). Nie zaobserwowano statystycznej zależności w współwystępowaniu fT₄(-) i TSHKo(+).

Tabela 96 Stężenie TSH (norma Pop'a) u kobiet z zagrażającym poronieniem.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Całość
Zagrażające poronienie	6	36	15	57
%	10.53%	63.16%	26.32%	100%

U kobiet z zagrażającym poronieniem obserwuje się statystycznie znamienne występowanie TSHKo(-) oraz TSHKo(+), (exact test 5%; $N_{\alpha} = 6$; $N = 6$, $N = 15$; $p < 0,001$). FT₄ u tych pacjentek pozostaje w granicach normy.

Tabela 97 Zależność stężenia TSH, zgodnego z normą wg. Pop'a i ilości przebytych porodów w wywiadzie.

	TSHKo(-)	TSHnorKo	TSHKo(+)	Łącznie	Średni wiek
Pacjentka nie rodziła	14	149	60	223	27 lat
%	6,28%	66,82%	26,91%	100%	
Jeden poród w wywiadzie	7	62	27	96	30 lat
%	7,29%	64,58%	28,13%	100%	
Dwa lub więcej porody w wywiadzie	5	43	5	53	35 lat
%	9,43%	81,13%	9,43%	100%	

U kobiet, które przeżyły dwa lub więcej porody obserwuje się statystycznie istotnie większą częstość występowania TSHKo(-) (test ML- χ^2 ; $\chi^2=9,5$; $p<0,050$). Może to być związane z faktem, że wraz z ilością przebytych porodów rośnie wiek pacjentek.

Tabela 98 Pacjentki w ciąży bliźniaczej badane w pierwszej połowie ciąży.

wiek w latach	wymioty	tydzień badania	TSH (μ U/ml)	fT ₄ (pmol/l)	hCG (j/ml)	tydzień porodu
32	wymioty	10	0,15	31	153	37
34	brak	16	2,9	16,6		34
28	brak	20	0,7	14	41	27 II płód
32	wymioty	8	0,03	60	314	32
27	brak	20	0,01	29		21
32	brak	15	0,01	21	43	35

Na sześć pacjentek w ciąży bliźniaczej u pięciu zaobserwowano stężenie TSH poniżej normy, a u trzech stężenie fT₄ powyżej normy. Dwie kobiety na początku ciąży leczone były z powodu niepowściągliwych wymiotów. U jednej z pacjentek doszło do poronienia jednego bliźniaka, odroczone poród drugiego bliźniaka odbył się w 27. tygodniu ciąży.

Tabela 99 Wybrane parametry u pacjentek z nowo-wykrytą patologią tarczycy w analizowanej grupie.

l.p.	wiek	przebyte porody	przebyte poronienia	ciąża pozamaciczna w wywiadzie	wymioty	tydzień badania	TSH μU/ml	fT₄ pmol/l	tydzień porodu	Masa urodzeniowa noworodków w gramach
1	38 lat	3	0	0	brak	14	0.003	39.0	35	2240
2	37 lat	0	0	0	brak	10	0.01	30.0	40	2540
3	26 lat	1	1	0	wymioty	13	0.01	36.3	40	3490
4	32 lat	0	1	1	wymioty	8	0.03	60.0	32	ciąża bliźniacza 1210,1150
5	43 lat	1	0	0	brak	22	0.13	31.7	27	980
6	24 lat	0	1	1	brak	20	5.06	15.4	41	3450

W przebadanym materiale było pięć pacjentek z niewykrytą przed ciążą nadczynnością tarczycy. Co stanowi 1,3% całej grupy i jest wynikiem wyższym, niż uzyskiwany w piśmiennictwie (22). Dwie z nich opisano powyżej, w wieku 26 i 32 lata: jedynym objawem sugerującym patologię tarczycy były niepowściągliwe wymioty.

Następna z nich to trzydziestoosmioletnia pacjentka w czwartej ciąży, chorująca od 10 lat na astmę oskrzelową, otrzymująca Encorton. W wywiadzie: trzy porody drogami i siłami natury o czasie, dziecko z ostatniej ciąży zmarło w pierwszej dobie życia. Kontrolę poziomu hormonów tarczycowych wykonano rutynowo w 14. tygodniu ciąży, po pierwszej wizycie w Poradni Przyklinicznej. Uzyskane wyniki: TSH-0,003 $\mu\text{U/ml}$, fT_4 -39 pmol/l . Nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych świadczących o nadczynności tarczycy. Endokrynolog włączył propylthiouracyl. Lek otrzymywała do 34. tygodnia ciąży. Urodziła w 35. tygodniu ciąży, drogą cięcia cesarskiego (wskazanie do cięcia cesarskiego - astma), zdrowego noworodka płci żeńskiej, o masie 2240 g, bez objawów patologii tarczycy.

Następna trzydziestosiedmioletnia pacjentka, w pierwszej ciąży, przyjęta została do Kliniki Położnictwa w 10. tygodniu ciąży z powodu tachykardii. Uzyskane wyniki: TSH-0,01 $\mu\text{U/ml}$, fT_4 -30 pmol/l . Poza tachykardią, u pacjentki zaobserwowano wytrzeszcz oczu. Przed zajściem w ciążę nie podejrzewano u niej nadczynności tarczycy. Endokrynolog włączył propylthiouracyl. Lek otrzymywała do 33. tygodnia ciąży. Poród nastąpił w 40. tygodniu ciąży, drogami i siłami natury. Urodziła noworodka płci żeńskiej o masie 2540 g, bez objawów patologii tarczycy.

Następna czterdziestotrzyletnia pacjentka przyjęta została do Kliniki Położnictwa w 22. tygodniu drugiej ciąży z powodu przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego. Zaobserwowano u niej wytrzeszcz oczu, niemiarkowatość akcji serca, powiększony palpacyjnie gruczoł tarczowy. Przed zajściem w ciążę nie podejrzewano u niej patologii tarczycy. Pod kontrolą położniczą była od 10. tygodnia ciąży. Pomimo charakterystycznych objawów, nie wykonano u niej kontroli czynności tarczycy. Uzyskane wyniki w szpitalu: TSH-0,1 $\mu\text{U/ml}$, fT_4 -31,7 pmol/l . Włączono leki tokolityczne. Endokrynolog zalecił tiamazol. Pomimo leczenia pacjentka urodziła w 27. tygodniu ciąży syna o masie 980 g. Dziecko zmarło w trzeciej dobie życia.

W analizowanym materiale u jednej pacjentki wykryto niedoczynność tarczycy. Była to 24-letnia pacjentka w trzeciej ciąży (w wywiadzie - jedna ciąża

pozamaciczna, jedno poronienie), leczona z powodu poronienia zagrażającego. Uzyskane wyniki w 20. tygodniu ciąży: TSH-5,06 mU/l, fT₄-15,4 pmol/l. Pacjentce po konsultacji endokrynologicznej włączono l-tyroksynę. Uzyskano eutyreozę. Urodziła w 41. tygodniu ciąży, drogami i siłami natury, syna o masie 3450g, bez objawów patologii tarczycy.

DYSKUSJA

W ostatnich latach wiedza na temat czynności tarczycy w relacji do zmian zachodzących w organizmie ciężarnej kobiety uległa znacznemu pogłębieniu. Lazarus nazwał ewolucję podejścia do leczenia chorób gruczołu tarczowego u kobiet ciężarnych w ostatnim dziesięcioleciu XX wieku – „dekadą zmian” (55).

Analiza uzyskanych danych potwierdziła, że ciąża ma istotny wpływ na funkcję tarczycy kobiety, jak również, że do udanego przebiegu ciąży konieczna jest prawidłowa czynność gruczołu tarczowego.

Materiał przeznaczony do badań reprezentuje grupa 388 pacjentek ciężarnych w wieku od 18 do 45 roku życia (tab. 4).

Średni wiek w całej analizowanej grupie wyniósł 29,1 lat (SD=5,6). Największą grupę pacjentek (62,37%) stanowiły kobiety w przedziale wiekowym 15 – 30 lat. Kobiety starsze, w przedziale wiekowym 35 – 45 lat, stanowiły 14,20% (tab. 10, wyk.1).

Diagnostykę czynności tarczycy (badanie poziomu hormonów TSH i fT_4) u matek wykonano najwcześniej w 5. tygodniu ciąży, najpóźniej w 42. tygodniu ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży przebadano 95 pacjentek, w drugim – 105, w trzecim – 188 (tab. 5, 7).

Przeprowadzone badania potwierdziły obserwację Hershmana, że w przebiegu ciąży zmiany stężenia gonadotropiny kosmówkowej (hCG) i hormonu tyreotropowego (TSH) na wykresach przedstawiają się jak lustrzane odbicia (wykr. 2, 3) – hCG najwyższe jest na początku ciąży, następnie maleje, TSH – najniższe stężenie uzyskuje w pierwszych tygodniach ciąży, a później wzrasta (42).

HCG, na skutek podobieństwa strukturalnego do TSH (obydwa hormony zbudowane są z jednakowej alfa-podjednostki), działa jak słaby czynnik tyreotropowy i hamuje wydzielanie przez przysadkę mózgową hormonu tyreotropowego w początkowym okresie ciąży. Najwyższe stężenie hCG, któremu towarzyszyło najniższe stężenie TSH, w analizowanym materiale zaobserwowano w pierwszym trymestrze ciąży (między 9 a 14 tygodniem ciąży), co jest zgodne z piśmiennictwem (24).

W pierwszej połowie ciąży TSH poniżej normy laboratoryjnej zaobserwowano u 39 pacjentek, co stanowi 34% wszystkich przebadanych w tym okresie kobiet (tab. 22). Jest to wartość wyższa niż spotykana w piśmiennictwie. Glinoer ocenia, że w pierwszej połowie ciąży TSH poniżej normy obserwuje się u 20% kobiet (29).

Stężenie hormonu tyreotropowego jest czułym wskaźnikiem nieprawidłowej funkcji tarczycy. Spadek lub wzrost jego wydzielania wyprzedza w czasie zmiany stężenia hormonów tarczycowych (tyroksyny i trójiodotyroniny) (17). W analizowanym materiale, na podstawie uzyskanych wyników (stężenie TSH poniżej normy laboratoryjnej), można byłoby rozpoznać nadczynność tarczycy u 55 pacjentek (14,7%), co jest wynikiem bardzo wysokim (tab. 20, 21).

Davis ocenia, że 0,04% kobiet zachodzi w ciążę, mając nierozpoznaną nadczynność gruczołu tarczowego (22). Znajomość wpływu choriongonadotropiny na produkcję tyreotropiny pozwala z pewnym dystansem spojrzeć na uzyskane wyniki. Obniżonemu poziomowi TSH tylko w 11 przypadkach towarzyszył wzrost stężenia fT_4 powyżej normy laboratoryjnej (tab. 39). Nasuwa się wniosek, że w związku z tak dużym wpływem ciąży na czynność tarczycy u kobiety, właściwe byłoby wprowadzenie odrębnej normy laboratoryjnej TSH u kobiet ciężarnych, celem uniknięcia błędów diagnostycznych.

W analizowanym materiale potwierdzono spostrzeżenie Glinoera, że najwyższe stężenie wolnej tyroksyny (fT_4) obserwuje się w pierwszym trymestrze ciąży (tab. 16), a później dochodzi do jej spadku (33). Wyniki te potwierdzają również teorię Becks'a, że na początku ciąży dochodzi u matki do zwiększonej produkcji hormonów tarczycy, które potrzebne są do prawidłowego rozwoju zarodka od pierwszych dni ciąży (10). Największa produkcja fT_4 przypada na okres szczytu wydzielania hCG, a kształt wykresów stężeń obydwu hormonów w zależności od tygodnia badania jest niemal identyczny (wykr. 2, 4).

Stężenie wolnej tyroksyny poniżej normy zaobserwowano u 50 pacjentek, średnio w 32. tygodniu ciąży (tab. 27). Nie towarzyszył im wzrost TSH powyżej normy (tab. 36). Corssmit oraz Atkins oceniają, że spadek stężenia fT_4 w trzecim trymestrze ciąży należy do zmian fizjologicznych. Nie podają jednak, poniżej jakich wartości poziom ten należy uznać za patologiczny (7, 19).

Podobne zależności (wzrost poziomu TSH oraz spadek poziomu fT_4 wraz z rozwojem ciąży) zaobserwowano, analizując poziomy hormonów u pacjentek,

którym wykonano kilkakrotnie badania. Zmiany liczone dla każdego pacjenta oddzielnie (tab. 28).

Wykazano zależność stężeń TSH i fT_4 od wieku analizowanych pacjentek. Im starsze pacjentki tym niższe TSH. U 55 pacjentek, u których zaobserwowano obniżone TSH, średnia wieku wyniosła 30,1 lat, prawidłowe stężenia stwierdzono u kobiet z średnią wieku 28,9 lat, a podwyższone u kobiet ze średnią 25,5 lat (tab.29). Analizując związek średniego stężenia TSH w pięcioletnich przedziałach wiekowych, otrzymano wyraźną zależność stanu hormonalnego i wieku: kobiety z obniżonym TSH są starsze, widoczną granicą jest wiek 30 lat (tab. 30).

Zaobserwowano również zależność wieku i stężenia wolnej tyroksyny: obniżony poziom zaobserwowano u 51 pacjentek ze średnią wieku 29,1, prawidłowy u 320 kobiet z średnią wieku 29, powyżej normy u 16 ze średnią wieku 30,7 (tab. 31). Zależności te są zauważalne, ale nie statystycznie znamienne. Analizując związek średniego stężenia fT_4 w pięcioletnich przedziałach wiekowych, otrzymano wyraźną zależność stanu hormonalnego i wieku: kobiety z podwyższoną fT_4 są starsze, widoczną granicą jest wiek 30 lat (tab. 32).

Obserwacje te, sugerujące wzrost wraz z wiekiem zachorowalności na nadczynność tarczycy, są zgodne z literaturą (52).

W analizowanym materiale wykazano zależność pomiędzy hormonem tyreotropowym (TSH) oraz pozostałymi hormonami. Wraz ze spadkiem stężenia TSH obserwuje się wzrost poziomów fT_4 , hCG oraz hPL (tab. 35).

Obniżonemu poziomowi fT_4 towarzyszy wyższe średnie stężenie TSH niż u pozostałych pacjentek (1,53 μ U/ml oraz 1,44 μ U/ml) (tab. 36). Analizując związek stężenia TSH i fT_4 , według normy laboratoryjnej, obserwuje się zależności: stężeniu TSH(-) towarzyszy częściej $fT_4(+)$, a TSH(+) towarzyszy częściej $fT_4(-)$ (tab. 36). Zależności te są zgodne z piśmiennictwem (28).

Następnie dokonano podziału wyników na dwie części, biorąc pod uwagę czy były wykonane w pierwszej, czy w drugiej połowie ciąży. W analizach wykonanych w pierwszej połowie ciąży powyższe zależności wyglądały podobnie jak w całej grupie, w drugiej połowie natomiast nie zaobserwowano związku pomiędzy nieprawidłowym poziomem TSH i fT_4 (tab. 39, 40).

Laktogen łożyskowy (hPL) jest hormonem polipeptydowym, zbudowanym z pojedynczego łańcucha, syntetyzowanym w syncytiotrofoblaście łożyska. Sekwencja aminokwasów jest podobna do sekwencji występującej w ludzkim hormonie wzrostu

i wykazuje słabe, podobne do tego hormonu działanie. Pobudza glikogenogenezę i lipolizę u matki, pełniąc podstawową rolę w utrzymaniu stałego przepływu metabolicznego substratów do płodu. Poziom hPL koreluje z masą łożyska, rośnie do 36.–38. tygodnia ciąży, a w ciąży przenoszonej stopniowo się obniża (98).

Zależność pomiędzy fT_4 i hPL jest uwarunkowana zmianami poziomów tych hormonów, związanymi z rozwojem ciąży: średnie stężenie fT_4 wraz z rozwojem ciąży maleje, a hPL rośnie. Dla fT_4 poniżej normy średnie stężenie hPL wynosi 8,3 $\mu\text{g/ml}$, dla prawidłowej– 5,6 $\mu\text{g/ml}$ (tab. 35).

Niedobór hormonów tarczycy zmniejsza wydzielanie hormonu wzrostu (29). Istnieje prawdopodobieństwo, że zwiększone wydzielanie hPL, towarzyszące spadkowi stężenia TSH i fT_4 , pojawia się celem wyrównania niższego stężenia hormonu wzrostu. Do potwierdzenia tej tezy konieczne byłoby jednak przeprowadzenie dodatkowych badań.

W analizowanym materiale zaobserwowano zależność pomiędzy poziomem hormonów TSH i fT_4 a tygodniem ciąży, w którym doszło do porodu. Przy TSH w normie pacjentki rodziły średnio w 37. tygodniu ciąży, w przypadku stężenia poniżej normy średnia ta wynosiła 34. tygodnie (tab. 41).

W przypadku fT_4 , przy obniżonym poziomie, do porodu dochodziło średnio w 38. tygodniu ciąży, przy poziomie w zakresie normy- średnio w 36. tygodniu ciąży, a przy podwyższonym- w 35. tygodniu (tab. 42). Nie jest to zgodne z obserwacjami Poppa, który u kobiet z obniżonym poziomem fT_4 zaobserwował częstsze porody przedwczesne (87).

Na podstawie powyższych obserwacji można wysnuć wniosek, że zaburzenia funkcji tarczycy, w wyniku których dochodzi do nieprawidłowych stężeń fT_4 lub TSH, mogą być przyczyną wystąpienia porodu przedwczesnego.

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy ilością przeżytych porodów a poziomem TSH i fT_4 (tab. 44, 45).

Właściwa czynność matczynej tarczycy jest istotna w utrzymaniu i prawidłowym rozwoju wczesnej ciąży. Istnieje ścisła korelacja pomiędzy matczynym układem immunologicznym, czynnością hormonalną trofoblastu i pracą tarczycy. Ocenia się, że około 15% zdiagnozowanych ciąż ulega poronieniu, odsetek strat ciąż wcześniejszych, jeszcze nie rozpoznanych sięga 40% (84). U pacjentek z niedoczynnością tarczycy odsetek poronień wynosi 50% (73). Powstały jednak prace, które sugerują, że obniżenie stężenia hormonów tarczycy jest wynikiem, a nie

przyczyną poronienia. FitzSimmons tylko u 4 z 450 (0,9%) kobiet leczonych z powodu nawracających poronień zdiagnozował choroby tarczycy istotne dla przebiegu ciąży (26). Popp i Glinoyer uważają, że istotną przyczyną poronień jest niedoczynność tarczycy, charakteryzująca się obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych, nie powodujących zmian w stężeniach hormonów (87).

W analizowanym materiale nie wykazano statystycznej zależności pomiędzy poziomem hormonów TSH i fT_4 a ilością przeżytych poronień (tab. 48, 49). Wyjaśnieniem może być fakt, że nie wykonywano badań w bardzo wczesnej ciąży. Zanim pacjentki zgłosiły się do lekarza, część ciąż mogła już ulec poronieniu. Można też rozważyć poszerzenie diagnostyki w tej grupie kobiet, tak jak sugerują Popp i Glinoyer, o kontrolę przeciwciał przeciwtarczycowych (87). Problem pozostaje otwarty dla lekarzy zajmujących się niepłodnością kobiecą.

Przyczyną hospitalizacji 35 kobiet było poronienie zagrażające. U 16 pacjentek, u których poronienie się dokonało, zaobserwowano wyższe stężenie fT_4 (17,62 pmol/l) i niższe TSH (0,74 μ U/ml), niż u kobiet kontynuujących ciążę (fT_4 - 15,6 pmol/l i TSH- 1,27 μ U/ml) (tab. 51). W obydwu grupach średnie stężenie hCG było porównywalne. Najniższe stężenie fT_4 stwierdzono w grupie kontrolnej zdrowych pacjentek z przychodni (13,17 pmol/l), poziom TSH był u nich porównywalny z tym, jaki uzyskano u pacjentek, które poroniły (tab. 52).

Stąd wniosek, że u pacjentek leczonych z powodu zagrażającego poronienia, mających porównywalne stężenie hCG, poziom fT_4 oscylujący w okolicy górnej granicy normy częściej rokuje niepomyślne ukończenie ciąży.

Porównywalne wyniki uzyskali Appierto i wsp (6). W badaniu przeprowadzonym na podobnej grupie kobiet La Marca poczynił zupełnie inne obserwacje. U pacjentek, które poroniły obserwował niższe stężenie fT_4 i wyższe TSH niż u pozostałych. Jednak w jego badaniach średnie stężenie hCG w grupie pacjentek roniących było statystycznie niższe niż w grupie pacjentek, które nie poroniły (51).

Tylko u jednej z pacjentek, spośród tych, które poroniły, zaobserwowano stężenie fT_4 powyżej normy- 29 pmol/l. Była to kobieta w ciąży bliźniaczej. W ciążach wielopłodowych, w porównaniu z ciążami pojedynczymi, obserwuje się wyższe stężenie hCG, co u opisywanej pacjentki mogło być jedną z przyczyn podwyższonego poziomu fT_4 , niestety nie zbadano u niej poziomu hCG przed

poronieniem (11). W drugim dniu po poronieniu poziom fT_4 wyniósł u niej 13,5 pmol/l.

Nie zaobserwowano nieprawidłowej funkcji tarczycy u kobiet z cholestazą ciężarnych, zagrażającym porodem przedwczesnym, cukrzycą, chorobami układu moczowego, małopłytkowością, wielowodziem, hipotrofią płodu (tab. 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64). Nie wykazano różnic w poziomie hormonów porównując pacjentki hospitalizowane, niezależnie od przyczyny, i pacjentki w ciąży prawidłowej (tab. 65).

Analiza statystyczna wykazała częstsze występowanie fT_4 poniżej normy laboratoryjnej u pacjentek leczonych z powodu nadciśnienia (tab. 55, 56).

W pierwszej połowie ciąży 28 pacjentek leczonych były z powodu niepowściągliwych wymiotów (tab. 66). U 9 zaobserwowano podwyższony poziom fT_4 , co stanowiło 32,14% wszystkich wymiotujących kobiet (tab. 69). U 17 pacjentek stwierdzono TSH poniżej normy, co stanowiło 77,3% wszystkich wymiotujących pacjentek (tab. 68). Ilość ta jest zgodna z literaturą (7, 36).

U 7 (25%) wymiotujących pacjentek rozpoznano tyreotoksykozę ciężarnych. Ocenia się, że choroba ta nie wpływa ujemnie na przebieg ciąży i stan dziecka. Jedyną częstą komplikacją są towarzyszące niepowściągliwe wymioty (7). Ciężarne te stanowiły 1,8% wszystkich analizowanych pacjentek, co jest wynikiem zgodnym z piśmiennictwem (33, 105).

Kontrola czynności tarczycy u analizowanych ciężarnych z nudnościami i wymiotami, przyczyniła się do wczesnego włączenia skutecznego leczenia, dzięki czemu szybko uzyskano poprawę stanu ogólnego u pacjentek a ciąża zakończyła się pozytywnie.

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że pacjentki z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych są grupą, w której należy wprowadzić skryning czynności tarczycy.

Na sześć pacjentek w ciążach bliźniaczych, przebadanych w pierwszej połowie ciąży, u trzech stężenie fT_4 było powyżej normy, a u pięciu stężenie TSH było poniżej normy (tab. 97). Tyreotropowe działanie gonadotropiny kosmówkowej w ciążach wielopłodowych jest silniej zaznaczone, ze względu na wyższe jej stężenie, i może być przyczyną nadczynności tarczycy, wymagającej w niektórych przypadkach leczenia farmakologicznego (57). Wskazane zatem byłoby sprawdzanie poziomu hormonów tarczycowych u takich pacjentek.

U pacjentki w ciąży bliźniaczej, ukończonej w 21. tygodniu, poziom wolnej tyroksyny powrócił do normy w drugiej dobie po poronieniu.

Zmiany stężenia TSH są najczulszym kryterium nieprawidłowej funkcji tarczycy: wzrastają w niedoczynności, maleją w nadczynności, wyprzedzając w czasie zmiany poziomu tyroksyny i trójiodotyroniny. Niedoczynność tarczycy rozpoznaje się na podstawie badań laboratoryjnych: TSH powyżej normy oraz T_4 i T_3 poniżej normy. W utajonej (subklinicznej) postaci obserwuje się podwyższone TSH bez towarzyszącego wzrostu T_4 i T_3 (17).

W drugiej połowie ciąży u 49 pacjentek (18,6%) zaobserwowano stężenie fT_4 poniżej normy (tab. 26). Corssmit oraz Atkins oceniają, że niskie stężenie fT_4 w trzecim trymestrze ciąży należy do zmian fizjologicznych, nie podają jednak, jakiego odsetka kobiet to dotyczy, ani poniżej jakich wartości poziom ten należy uznać za patologiczny (7). Bręborowicz oraz Skałba nie odnotowują, że u kobiet ciężarnych i nieciążarnych obserwuje się inne stężenie wolnej tyroksyny (11, 98). Popp i Glinier sugerują, że spadek stężenia fT_4 pod koniec ciąży jest konsekwencją wyczerpania rezerwy hormonu u pacjentek z subkliniczną postacią niedoczynności tarczycy, charakteryzującą się tylko obecnością w osoczu krwi przeciwciał przeciw-tarczycowych (thyroid autoimmunity – TAI) (87).

W analizowanym materiale w drugiej połowie ciąży spadkowi fT_4 towarzyszy nieznamienisty statystycznie spadek TSH. Istnieją prace, w których wykazano, że u kilku procent ludzi starszych przy subnormalnym poziomie fT_4 nie obserwuje się wzrostu wydzielania TSH (62). Można założyć, że sytuacja taka może również istnieć w ciąży i potraktować niski poziom fT_4 , bez towarzyszącej zmiany wydzielania TSH, jako objaw ciążyowej niedoczynności tarczycy, i rozważyć w każdym takim przypadku konieczność włączenia suplementacji l-tyroksyną.

Przeprowadzono analizę wpływu niskiego poziomu fT_4 , obserwowanego w drugiej połowie ciąży, na przebieg ciąży, stan noworodka oraz związek z chorobami towarzyszącymi.

Najczęstszym opisywanym w piśmiennictwie powikłaniem w drugiej połowie ciąży, u ciężarnych z nieleczoną lub nieprawidłowo leczoną niedoczynnością tarczycy, jest nadciśnienie indukowane ciążą (58). W analizowanym materiale nadciśnienie wystąpiło u 26 pacjentek (tab. 72). U 9 (34,62%) zaobserwowano poziom fT_4 poniżej normy (tab. 73).

U ciężarnych z patologią tarczycy i współistniejącą cukrzycą, zmienia się zapotrzebowanie na insulinę, przez co częściej zdarzają się problemy w uregulowaniu poziomów glukozy (12). W analizowanym materiale, na 52 pacjentki hospitalizowane z powodu cukrzycy, u 8 (15,38%) zaobserwowano poziom fT_4 poniżej normy (tab. 73).

Na 17 pacjentek hospitalizowanych z powodu chorób układu moczowego (do grupy tej włączono 11 pacjentek z zakażeniem dróg moczowych, 3 z kolką nerkową, 2 po przeszczepie nerek i 1 z agenezją nerki prawej) u 5 zaobserwowano obniżone stężenie fT_4 (tab. 73).

Niski poziom fT_4 zaobserwowano u 4 kobiet na 24 hospitalizowane z powodu wad płodu (tab.73).

Biorąc pod uwagę pacjentki przebadane w trzecim trymestrze ciąży, zaobserwowano zależność między małowodziem a niskim poziomem fT_4 . Obniżone fT_4 zaobserwowano u 2 spośród 7 kobiet z tym schorzeniem (tab. 74).

U pacjentek z obniżonym stężeniem fT_4 , badanym w drugiej połowie ciąży, statystycznie częściej poród odbywa się drogą cięcia cesarskiego (tab. 75, 76). Ze względu na to, że w Polsce nie jest prawnie dopuszczone wykonywanie cięcia cesarskiego na życzenie pacjentki, w pracy tej uznano operacyjne zakończenie ciąży jako konsekwencję patologii zaistniałej w trakcie ciąży lub porodu (111).

Zaobserwowane powyżej zależności wykazują, że obniżony poziom fT_4 w drugiej połowie ciąży nie do końca jest zjawiskiem fizjologicznym, jak opisywane jest to w literaturze, i sugerują konieczność kontroli wolnej tyroksyny u ciężarnych leczonych pod koniec ciąży z powodu nadciśnienia, cukrzycy, wad płodu oraz nieprawidłowej ilości płynu owodniowego (7, 19).

Należałoby jednak przeprowadzić dalsze badania, do jakiego poziomu spadek fT_4 uznać za fizjologię, a od jakich wartości za patologię, i którym pacjentkom wskazane byłoby włączenie suplementacji l-tyroksyną. Czyli tak, jak w przypadku TSH w pierwszej połowie ciąży, istniałaby konieczność wprowadzenia nowych norm dla fT_4 w drugiej połowie ciąży. Można też, zgodnie z sugestią Popp'a i Glinoe'r'a, dodatkowo badać u tych pacjentek poziom przeciwciał przeciwarczycowych (87).

W piśmiennictwie opisywana jest depresja poporodowa związana z niedoczynnością gruczołu tarczowego (56). Być może, opisana powyżej grupa kobiet z niskim poziomem wolnej tyroksyny, jest potencjalnie bardziej narażona na tego typu dolegliwość, i włączenie l-tyroksyny w ciąży uchroniłaby ją przed tą chorobą.

Przy obserwowanym w pierwszym trymestrze ciąży wysokim poziomie fT_4 (średnia 24 pmol/l, czyli nieznacznie powyżej normy laboratoryjnej) masa noworodków przy porodzie była niższa od średniej (tab. 82). Świadczy to o tym, jak duży wpływ od pierwszych dni ciąży na rozwój płodu ma prawidłowo funkcjonująca tarczyca i jest zgodne z obserwacjami przeprowadzonymi przez Tanakę (105).

Niektóre hormony mają normy laboratoryjne osobne dla mężczyzn i kobiet. Dla części z nich istnieją inne normy dla każdej fazy cyklu u kobiety, jak również dla każdego tygodnia ciąży. Pomimo znanego wpływu ciąży na funkcję tarczycy, nie ma odrębnych norm laboratoryjnych dla hormonów tarczycowych u kobiet ciężarnych i nieciężarnych. Niektórzy autorzy nie zauważają różnicy, zależnej od ciąży, w poziomie hormonów tarczycowych (11). Istnieją prace, w których autorzy stosują u ciężarnych specyficzny zakres normy TSH, dolna granica 0,1- 0,15 mU/l; górna 2- 3 mU/l (9, 87). Popp i Glinoeer uważają, że u każdej ciężarnej pacjentki z poziomem TSH powyżej 2 mU/l obserwowanym w pierwszym trymestrze ciąży, należy rozpoznać niedoczynność tarczycy i włączyć suplementację l-tyroksyną (87).

Przeprowadzono dodatkowo analizę uzyskanego materiału stosując odrębną normę TSH proponowaną przez Pop'a dla wczesnej ciąży (0,15-2 mU/l) (87). Ze względu na to, że tarczyca pozostaje pod wpływem hCG przez całą ciążę, normę tę zastosowano dla całej grupy, niezależnie od tygodnia badania (zastosowano skrót TSHKo).

W pierwszej połowie ciąży TSH poniżej 0,1 mU/l zaobserwowano u 20 kobiet (tab. 84). Towarzyszyło im podwyższone stężenie fT_4 , średnia 24,51 pmol/l (tab. 84). Wynika z tego, że w normie Pop'a istnieje dużo większa zbieżność występowania niskiego TSH i podwyższonej fT_4 (czyli hipotetycznej nadczynności tarczycy) niż w normie klasycznej. Zmniejsza to możliwość popełnienia pomyłki w diagnozowaniu nadczynności tarczycy.

Analizując całą grupę: w 12 przypadkach obniżonemu TSHKo towarzyszyło fT_4 powyżej normy laboratoryjnej, w pozostałych 14 przypadkach fT_4 było w normie. U 93 pacjentek stwierdzono TSHKo powyżej normy, w 14 przypadkach towarzyszył mu obniżony poziom fT_4 (tab. 85). Wydaje się, że pacjentki z współwystępującym TSHKo(-) i fT_4 (+) oraz TSHKo(+) i fT_4 (-) wymagałyby konsultacji endokrynologicznej.

W pierwszej połowie ciąży u 19 pacjentek stwierdzono TSHKo powyżej normy, 16 z nich było hospitalizowanych z powodu zagrażającego poronienia. Potwierdza to

teorię Pop'a i Glinoera, że kobiety, u których obserwuje się stężenie TSH powyżej 2 mU/l, chorują na subkliniczną niedoczynność tarczycy i wskazana jest u nich suplementacja l-tyroksyną (87).

Kobiety z TSHKo poniżej normy są starsze - średnia wieku 31,5 lat, od kobiet z TSHnorKo- średnia wieku 29,1 lat i od TSHKo(+)- średnia wieku 28,4 lat. Stosując normę Pop'a bardziej dobitnie zauważa się wzrost zagrożenia nadczynnością tarczycy wraz z wiekiem analizowanych pacjentek (tab. 87).

Wraz z ilością przebytych porodów obserwuje się częstsze występowanie TSHKo(-). Może to być związane z faktem, że wraz z ilością przebytych porodów statystycznie rośnie wiek pacjentek.

Obniżone TSHKo częściej obserwuje się u kobiet leczonych z powodu wymiotów (40%) (tab. 88). Jednak jest to zależność słabiej zaznaczona niż w przypadku klasycznej normy, w której obniżone TSH obserwowano u kobiet wymiotujących w 77,27% przypadków. U 6 kobiet zaobserwowano wspólne występowanie TSHKo(-) i fT₄(+). Jest to statystycznie znaczące i należałoby u tych kobiet rozważyć konsultację endokrynologiczną i postępowanie jak w nadczynności tarczycy.

TSHKo poniżej normy, dla osób badanych w drugiej połowie, implikuje wcześniejszy poród- średnio w 30. tygodniu; dla kobiet mających TSH w normie lub powyżej, średnia wynosi 38 tygodni (tab. 86). U 19% kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym zaobserwowano TSHKo(+) (tab 92). Potwierdza to wcześniej postawioną tezę, że nieprawidłowa czynność, tarczycy z towarzyszącą zmianą stężenia hormonów może być przyczyną wystąpienia porodu przedwczesnego.

W drugiej połowie ciąży zaobserwowano TSHKo poniżej normy u 6 pacjentek (w normie klasycznej u 16). Towarzyszyło im średnie stężenie fT₄-19,2 pmol/l i było wyższe niż u pozostałych pacjentek.

U 4 pacjentek z nadciśnieniem zaobserwowano współwystępowanie fT₄(-) oraz TSHKo(+). Jest to grupa, u której należałoby rozważyć włączenie suplementacji l-tyroksyną.

Zastosowanie innej, bardziej subtelnej normy TSH, stwarza nowe możliwości diagnostyczne, a także wyklucza niektóre wątpliwości interpretacyjne. Stwierdzenie obniżonego stężenia fT₄, któremu towarzyszą w drugiej połowie ciąży wykazane powyżej liczne patologie, przy równoczesnym podwyższonym poziomie TSHKo,

mogą pomóc w rozpoznaniu subklinicznej niedoczynności ciążyowej tarczycy i włączeniu leczenia.

Przyjmuje się, że od 30. roku życia następuje powolny spadek sprawności biologicznej człowieka (52). Wraz z wiekiem obserwuje się wzrost zachorowalności na choroby tarczycy i dotyczy to w większym odsetku kobiet niż mężczyzn (39, 62). Alvarez ocenia, że u kobiet po 30. roku życia, w ciążach powikłanych nadciśnieniem, istnieje dużo większe ryzyko wystąpienia powikłań niż u młodszych (5)

Znakiem przełomu dwudziestego i dwudziestego pierwszego wieku jest odkładanie na później decyzji o macierzyństwie (68). Kobiety na posiadanie dziecka decydują się często dopiero w czwartej dekadzie życia i nierzadko wówczas dotknięte są internistycznymi chorobami związanymi z wiekiem. Ciąża staje się dla nich cennym, niepowtarzalnym stanem, na który w razie niepowodzenia, więcej mogą nie mieć szansy. Prowadzenie takiej pacjentki wymaga od położnika maksymalnej uwagi, zaangażowania i wiedzy nie tylko z zakresu położnictwa (35).

W analizowanym materiale wykazano zależność laboratoryjnych symptomów nadczynności tarczycy od wieku. Użycie normy Pop'a w sposób bardziej przejrzysty obrazuje spadek stężenia TSH wraz z wiekiem kobiet (tab.83).

Analiza uzyskanego materiału wykazała, że nadczynność tarczycy nie stanowi istotnej przeszkody w zajściu w ciążę. Na 388 pacjentki u 5 wykryto niezdiagnozowaną wcześniej nadczynność tarczycy, co stanowi 1,3% całej grupy, i jest wynikiem wyższym, niż uzyskiwany w piśmiennictwie (22). U dwóch w wieku 26 i 32 lata jedynym objawem sugerującym patologię tarczycy były niepowściągliwe wymioty.

U jednej z pozostałych trzech kobiet nie obserwowano żadnych objawów sugerujących nadczynność gruczołu tarczowego; chorobę wykryto dzięki rutynowej kontroli TSH i fT₄. U następnych dwóch pacjentek objawy hipertyreozy we wczesnej ciąży maskowane były fizjologicznymi zmianami ciążowymi i zostały przeoczone przez lekarza prowadzącego. U jednej z nich zbyt późne wykrycie choroby było przyczyną porodu przedwczesnego i zgonu noworodka. Wszystkie trzy pacjentki były w wieku powyżej trzydziestu pięciu lat – średnia 39,3 lat (tab. 93).

W polskim ustawodawstwie kobietom ciężarnym powyżej 35. roku życia należy się nieodpłatna diagnostyka prenatalna (11). W analizowanym materiale pacjentki w

takim przedziale wiekowym stanowiły 14,2%. Na podstawie uzyskanych wyników można postulować, aby ciężarne te objąć również skriningiem czynności tarczycy.

W analizowanej grupie na pięć pacjentek, u których w wywiadzie wystąpiła ciąża ektopowa, u trzech wykryto patologię tarczycy. U jednej tyreotoksykozę ciężarnych, u następnej nadczynność tarczycy, która wymagała leczenia tyreostatykami, oraz u jednej niedoczynność tarczycy, wymagającą suplementacji l-tyroksyną. Jest to zbyt mała grupa, aby wyciągać wiążące wnioski, na pewno jednak jest to obserwacja, która poddaje myśl przeprowadzenia dalszych badań.

Wydaje się, że niedoczynność gruczołu tarczowego ma częściej negatywny wpływ na płodność kobiety niż nadczynność. W analizowanym materiale niedoczynność tarczycy, która wymagała leczenia l-tyroksyną, zdiagnozowano tylko u jednej pacjentki - 0,2% (tab. 93). Potwierdza to doniesienia z literatury, w których ocenia się, że niedoczynność tarczycy może dotyczyć nawet 25% nieplodnych kobiet (8, 63). Jednak zastosowanie normy Pop'a wykazało, że w pierwszej połowie ciąży u 19 (16,5%) pacjentek można było rozpoznać subkliniczną niedoczynność tarczycy, a u 4 z nich doszło do poronienia.

Reasumując: nie wykazano konieczności przeprowadzania skrinigu czynności tarczycy u wszystkich ciężarnych, tak jak sugeruje to Pop (86). Aby zmniejszyć koszty diagnostyki, badanie takie powinno przeprowadzać się u każdej kobiety po trzydziestym roku życia, u ciężarnych leczonych w pierwszej połowie ciąży z powodu niepowściągliwych wymiotów oraz z powodu zagrażającego poronienia, u pacjentek z nadciśnieniem, szczególnie pojawiającym się w drugiej połowie ciąży oraz w przypadku ciąż wielopłodowych. Diagnostykę należy przeprowadzić u kobiet z takimi objawami jak wytrzeszcz, wole, tachykardia, mogącymi świadczyć o nadczynności tarczycy, ponieważ analiza uzyskanego materiału wykazała, że choroba ta nie jest istotną przeszkodą w zajściu w ciążę.

U kobiet hospitalizowanych z powodu nieprawidłowej ilości płynu owodniowego, hipotrofii płodu, chorób układu moczowego, cukrzycy należy rozważyć konieczność kontroli poziomu hormonów tarczycowych.

Wykazano, że właściwe jest stosowanie odrębnych norm laboratoryjnych dla TSH i fT_4 u kobiet ciężarnych.

WNIOSKI

1. W pierwszym trymestrze ciąży u ponad 30% kobiet ciężarnych, pod wpływem działania choriongonadotropiny, dochodzi do obniżenia stężenia tyreotropiny poniżej normy laboratoryjnej. Wskazane jest stosowanie odrębnej normy tyreotropiny dla kobiet ciężarnych i nieciężarnych.
2. Przeprowadzona analiza uzyskanego materiału, z użyciem proponowanej w piśmiennictwie odrębnej normy tyreotropiny dla kobiet ciężarnych, wykazała subkliniczną niedoczynność tarczycy u 26% pacjentek z zagrażającym poronieniem oraz u 19% pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.
3. Zaobserwowano częstsze występowanie nadczynności tarczycy u ciężarnych po trzydziestym roku życia, u pacjentek leczonych w pierwszej połowie ciąży z powodu niepowściągliwych wymiotów oraz u kobiet w ciążach wielopłodowych. Są to ciężarne, u których należałoby rozważyć kontrolowanie czynności gruczołu tarczowego we wczesnej ciąży.
4. W drugiej połowie ciąży u ponad 18% ciężarnych zaobserwowano stężenie wolnej tyroksyny poniżej normy, bez towarzyszącego wzrostu stężenia tyreotropiny. U kobiet tych statystycznie częściej występowało nadciśnienie, nieprawidłowa ilość płynu owodniowego (małowodzie lub wielowodzie), choroby układu moczowego, cukrzyca i wady płodu.
5. Ciężarne, u których w pierwszej połowie ciąży stężenie wolnej tyroksyny znajdowało się w zakresie górnej granicy normy, urodziły noworodki z statystycznie znamienne niższą masą urodzeniową.

STRESZCZENIE

Choroby tarczycy obserwuje się pięciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a liczba chorych w ostatnich latach stopniowo zwiększa się.

Zazwyczaj tylko poważne zaburzenia czynności tarczycy powodują bezpłodność. Ciężarne z patologią tarczycy w praktyce położniczej zdarzają się dosyć często, a liczne doniesienia w literaturze potwierdzają związek funkcji tego gruczołu i prawidłowego przebiegu ciąży. Rozpoznanie choroby w okresie przedkonceptyjnym pozwala włączyć leczenie według sprawdzonych schematów, dzięki czemu większość kobiet rodzi bez komplikacji, w stanie eutyreozy.

Problem pojawia się u kobiet, u których nie wykryto patologii gruczołu tarczowego przed zapłodnieniem, lub choroba ma przebieg subkliniczny. Im później zdiagnozuje się chorobę w ciąży, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości u matki i płodu. Dlatego postuluje się wprowadzenie skринingu czynności tarczycy we wczesnej ciąży.

Zamierzeniem pracy jest wykazanie zasadności zastosowania skринingu czynności gruczołu tarczowego u ciężarnych, a jednocześnie - usystematyzowanie związków pomiędzy poziomem hormonów, wiekiem ciąży, objawami klinicznymi i wywiadem położniczym, celem uniknięcia błędów diagnostycznych podczas interpretacji wyników.

Badaniem objęto 351 pacjentek wybranych w sposób losowy systematyczny spośród ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2001-2003 oraz 37 kobiet w ciąży fizjologicznej, prowadzonej w tym samym okresie w Przychodni Rejonowej w Starogardzie Gdańskim. Żadna z analizowanych pacjentek nie miała pozytywnego wywiadu w kierunku nieprawidłowej funkcji gruczołu tarczowego. Diagnostykę przeprowadzano w Samodzielnej Pracowni Endokrynologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku. U ciężarnych badano poziomy hormonów: hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (fT₄), laktogenu łożyskowego (hPL), gonadotropiny kosmówkowej (hCG).

Poza badaniami laboratoryjnymi analizie poddano dane z wywiadu: długość cyklu, wiek pacjentek, przebieg poprzednich ciąż (ilość porodów i poronień) oraz stan zdrowia w aktualnej ciąży.

Analiza statystyczna obejmowała analizę opisową i decyzyjną. Obliczenia zostały wykonane z użyciem pakietu statystycznego Statistica 6.0 i pakietu symbolicznych obliczeń numerycznych MapleV 7.0.

Potwierdzono zgodny z piśmiennictwem wpływ choriongonadotropiny na czynność tarczycy kobiety: na początku ciąży zaobserwowano spadek wydzielania hormonu tyreotropowego oraz wzrost wydzielania wolnej tyroksyny.

Zauważono częstsze występowanie nadczynności tarczycy u kobiet leczonych w pierwszej połowie ciąży z powodu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych.

Stwierdzono, że przy obserwowanym w pierwszym trymestrze ciąży poziomie wolnej tyroksyny powyżej normy, masa noworodków przy porodzie była niższa od średniej.

Wykazano zależność stężeń TSH i fT_4 od wieku analizowanych pacjentek. Powyżej 30. roku życia zaobserwowano wzrost stężenia fT_4 i spadek TSH.

Zaobserwowano, że każde zaburzenie czynności tarczycy, wiążące się z nieprawidłowym stężeniem fT_4 lub TSH, może być przyczyną wystąpienia porodu przedwczesnego.

U większości pacjentek w ciążach wielopłodowych zaobserwowano stężenie fT_4 powyżej normy i TSH poniżej normy

U dwunastu pacjentek wykryto nadczynność tarczycy. U siedmiu rozpoznano tyreotoksykozę ciężarnych; u pozostałych nadczynność tarczycy niezwiązaną z ciążą, która wymagała włączenia leczenia tyreostatykami.

U jednej pacjentki zdiagnozowano niedoczynność tarczycy.

W drugiej połowie ciąży u 18,6% pacjentek zaobserwowano stężenie fT_4 poniżej normy. Pomimo, że w piśmiennictwie spadek stężenia wolnej tyroksyny pod koniec ciąży jest oceniany jako fizjologiczny, w analizowanym materiale wykazano, że wiąże się on z częstszym występowaniem u ciężarnych nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu moczowego, wad płodu, nieprawidłowej ilości płynu owodniowego oraz częściej poród odbywa się drogą zabiegową.

Przeprowadzona analiza uzyskanego materiału przy zastosowaniu proponowanej w piśmiennictwie odrębnej normy TSH dla kobiet ciężarnych wykazała, że u znaczącego odsetka pacjentek z zagrażającym poronieniem istniała subkliniczna

niedoczynność tarczycy. Potwierdziła z mocniejszym akcentem spadek stężenia TSH wraz z wiekiem. Zaobserwowano częstsze, niż w normie klasycznej, u kobiet z TSH powyżej normy występowanie niskiego stężenia fT₄.

W dyskusji w oparciu o dostępne piśmiennictwo krajowe i zagraniczne z zakresu położnictwa i endokrynologii zweryfikowano wyniki badań statystycznych.

Pracę kończy pięć wniosków podsumowujących wyniki badań własnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
2. ACOG Technical Bulletin No 181. Thyroid disease in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1993; 43: 82-88.
3. Ain KB, Reffetof S. Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J. Clin. Med. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 1037-1043.
4. Al-Abadi AC. Subclinical thyrotoxicosis. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 29-32.
5. Alvarez Navascues R, Marin R. Severe maternal complications associated with preeclampsia. *Nefrologia* 2001; 21: 565.
6. Apperto U, Subrizi D, Minozzi M, Unfer V. Nausea vomiting and thyroid function before and after induced abortion in normal pregnancy. *Clinical and experimental obstetrics and gynecology* 1996; 23: 18-20.
7. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy-Safety Issues for Mother and Fetus. *Drug Safety* 2000; 23: 229-24.
8. Bals-Pratsch M, Hanker J P, De Geyter C. Disorders of thyroid function and sterility in the woman. *Zentralblatt für Gynakologie* 1993; 115: 18-23.
9. Bańkowska M, Pawłowska A, Leibschang J. Ocena funkcji tarczycy u ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą. *Gin Pol.* 2003; 10:1044-1049.
10. Becks G P, Burrow G N. Thyroid disease and pregnancy. *Medical Clinics of North America* 1991; 75: 121-150.
11. Bręborowicz GH. Ciąża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań, 2000: 695-702.
12. Bruner JP, Landon MB, Gabbe SG. Diabetes mellitus and Graves' disease complicated by maternal allergies to antithyroid drugs. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72: 443-445.
13. Buckingham B. Nadczynność tarczycy u płodu i noworodka. *Pediatrics po Dyplomie* 2001. 80-86.

14. Burrow GN, Bartsocas C, Klatsin EH i wsp. Children exposed in uteri to propylthiouracil: subsequent intellectual and physical development. *Am. J. Dis. Child.* 1968; 116: 161-165.
15. Burrow GN. Thyroid Function and hyperfunction during gestation. *Endocrine Rev.* 1993; 14: 194-202.
16. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1768-1777.
17. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Loven KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2005;105: 239-45.
18. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1719-1722.
19. Corssmit EP, Wiersinga WM, Boer K, Prummel MF. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001; 145: 727-31.
20. Davidson K i wsp. Successful in uteri treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1988; 324: 435-439.
21. Davis LE, Levno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics gynecology* 1988; 72: 108.
22. Davis LE, Lucas MJ, Hancins GD i wsp.. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 63-70.
23. Dickson MJ. Menagement of hyperemesis in pregnant women. *Lancet* 1999; 353: 325-328.
24. Fantz R, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clinical chemistry: International Journal of Laboratory Medicine and Molecular Diagnostics.* 1999; 45:2250-2258.
25. Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB i wsp., eds: Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. McGraw Hill 1995: 1383-1409.
26. FitzSimmons J, Stahl R, Gocial I, Shapiro SS. Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1987; 47: 696-698.

27. Ghaneim A, Atkins P. Management of thyrotoxicosis in pregnancy. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52: 36-38.
28. Giętka-Czernel M, Jastrzębska H. *Rozpoznawanie i Leczenie Chorób Tarczycy*, Biblioteka Lekarza Praktyka, Warszawa 2002.
29. Glinoer D, De Nayer P, Bordoux P i wsp. Regulation for maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 276-297.
30. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Rise of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 197-204.
31. Glinoer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13: 45-54.
32. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev.* 1997; 18: 404-433.
33. Glinoer D. What happened to the normal thyroid during pregnancy. *Thyroid* 1999; 9: 631-635.
34. Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J. Reprod. Med.* 1991; 36: 287-290.
35. Gołabek D, Reroń A. Kontrowersje wokół cięcia cesarskiego na żądanie. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy* 2003; 3: 225-229.
36. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648-652.
37. Grzesiuk W, Łazęcki D. Subkliniczna nadczynność i niedoczynność tarczycy. *Endokrynologia Polska* 1997; 48: 105-113.
38. Guerin B, Vautier V, Boin-Gay V, Estrade G, Choulot JJ, Doireau V. Severe neonatal hyperthyroidism which reveals a maternal Graves' disease. *Ann Endocrinol.* 2004; 65: 125-30.
39. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2: 219-224.
40. Harada K, Hishman JM, Reed AW. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in sera of pregnant women. *J. Endocrinol. Metab.* 1988; 48: 793-797.

41. Hashizume K, Ichikawa K, Nishi Y i wsp.. Effect of administration of thyroxine on the risk of post partum recurrence of hypertroid Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 6-10.
42. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effects of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 18: 249-65.
43. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med.* 1994; 39: 605-612.
44. Iatrakis GM, Sakellaropoulos GC, Kourkoubas AH i wsp. Vomiting and nausea in the first 12 weeks of pregnancy. *Psychoter. Psychosom.* 1988; 49: 22.
45. Jansson R, Dahlberg P, Karlsson A. Postpartum thyroid dysfunction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44, 371-375.
46. Karabinas CD, Tolis GJ. Thyroid disorders and pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 1998;18:509-15.
47. Kennedy RL, Darne J, Cohen M i wsp. Human chorionic gonadotropin in transient (hCG) may not be responsible for the thyroid stimulating activity in normal pregnancy serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1333-1337.
48. Khoury MJ, Becerra JE, D'Almida PJ. Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population based control study. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 1989; 3: 402-420.
49. Klimek R, Skałba P, Waroński W. Poród fizjologiczny. In: *Położnictwo*. Klimek R. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1988: 454-505.
50. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL i wsp. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol.* 1994; 54: 159-163.
51. La Marca A, Morgante G, De Leo V. Human Chorionic Gonadotropin, Thyroid Function and Immunological Indices in Threatened Abortion. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92: 206 – 211.
52. Lang I, Scherthaner G, Pietschmazin P i wsp. Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone releasing hormone in healthy individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 535-540.
53. Lazarus JH, Parkers AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002; 35: 169-173.

54. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005;58: 449-52.
55. Lazarus JH. Treatment of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 1993; 16: 391-396.
56. Lazaurus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy : A decade of change. *Clin. Endocrinol.* 2000; 53: 265-278.
57. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1354-1359.
58. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1993; 81: 349.
59. Leung AS, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Am J Obstetric Gynecology* 1992; 166: 306.
60. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med. Clin. North. Am.* 1991; 75: 151-167.
61. Lewiński A, Hilczer M, Pniewska-Siark Barbara, Karbownik M. Nadczynność i niedoczynność tarczycy-czy każdy powinien leczyć? *Nowa Klinika; Ginekologia, Endokrynologia* 2002; 9: 522-535.
62. Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG, Refetoff S. Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of threshold of thyrotropin feedback suppression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 843-849.
63. Linkoln R, Ke R W, Kutteh W H. Screening for hypothyroidism in infertile women. *Journal of Reproductive Medicine* 1999; 44: 455-457.
64. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2354-2359.
65. Marchant B, Brownlie BEW, Hart DM, et al. The placental transfer of propylouracyl, methimazole, and carbimazole. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45: 1187-1192.
66. Maruo T, Katayama K, Matuso H, Anwar M, Mochizuki M. *Acta Endocrinologica. Supplementum* 1992; 127: 118-122.

67. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781-800.
68. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and interfertility. *Science* 1986; 233: 1389-1394.
69. Menon V, McDougall WW, Leatherdale BA. Thyrotoxic crisis following eclampsia and induction of labor. *Postgrad. Med. J.* 1982; 58: 286-287.
70. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T i wsp. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function in offspring. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1990; 123: 311-316.
71. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Cli. Endocrinol. Metab.* 2004; 18: 267-288.
72. Mestman JH. Hyperthyroidism. *Contemp. Obstetric/Gynecology* 1999; 36: 37-50.
73. Mida M, Verhoest P, Boulanger JC, Vitse M. Role of the thyroid in first-trimester miscarriage. *Gynecol. Obstet.* 1989; 84: 901-904.
74. Mishell DR, Brenner PF, *Położnictwo, a-medica press, Bielsko-Biała* 1995: 32-37.
75. Momotani N, Ito K. Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1991; 97: 268-274.
76. Montoro M, Collea JV, Frasier D, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 94: 31.
77. Montoro M, Mestman JH. Graves' disease and pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 48.
78. Morcos Z, Kernos S.C., Shapiro BE. Wernicke encephalopathy. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 775-776.
79. Munro DS, Dirmikis SM, Humphires H i wsp. The role of thyroid stimulating immunoglobulins of Graves' disease in neonatal thyrotoxicosis. *Br. J.Obstet. Gynecol.*1978; 85: 837-843.
80. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 221.
81. Nauman J, Nauman A. Choroba Gravesa-Basedowa; etiopatogeneza, klinika, leczenie. *Endokrynologia Polska* 1995; 46: 3-8.

82. Pekonen F, Lamberg BA. Thyrotoxicosis during pregnancy. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1978; 67: 165-173.
83. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, Vichayanrat A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 365.
84. Pisarski T, Skrzypczak J, Pawelczyk L, Kądziołka P, Pisarska-Krawczyk M. Niemożność donoszenia ciąży (red. Pisarski T, Szmatołowicz M). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 251-294.
85. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development : a 3-year follow-up study. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 282-281.
86. Pop VJ, van Baar AL., Vulmsa T. Should all pregnant women be screened for hypothyroidism? *Lancet* 1999; 354: 1224-1225.
87. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human reproduction update* 2003; 9: 149-161.
88. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Annales d'Endocrinologie* 2003; 64: 45-50.
89. Power M, Kilpatrick S, Schulkin J. Diagnosing and managing thyroid disorders during pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. *Journal of Reproductive Medicine* 2004; 49: 79-82.
90. Rajatanavin R, Chailurkit LO, Srisupandit S i wsp. Trophoblastic hyperthyroidism. Clinical and biochemical features of five cases. *Am. J. Med.* 1988; 85: 237-241.
91. Reed Larsen P, Ingbar SH. The Thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds: *Williams' textbook of endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders 1992: 357-487.
92. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Funduszu Ludnościowego Narodów Zjednoczonych (UNFPA) w sprawie zdrowia reprodukcyjnego. *Ratcot*, 26-28 marca 2004.
93. Rodien P, Bremont C, Raffin Sanson ML i wsp. Familial gestational hyperthyroidism caused by mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1823-1826.

94. Rodien P, Coutant R, Vasseur C, Bourdelot A, Laboureau S, Rohmer V. Thyroid dysfunction and pregnancy. *Rev Prat.* 2005; 55: 174-9.
95. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, Bourdelot. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 95-105.
96. Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocrinol. Rev.* 1983; 4: 131-149.
97. Rozporządzenie w sprawie zakresu świadczeń zdrowotnych, w szczególności badań przesiewowych, oraz okresów, w których te badania są przeprowadzane. *Dziennik Ustaw z 2003 r. Nr 139, poz. 1337.*
98. Skałba P. Endokrynologia ciąży. W: *Endokrynologia ginekologiczna. PZWL* 1993: 187-221.
99. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in Pregnancy: consequences to Neonatal Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2349.
100. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid.* 2005; 15: 54-9.
101. Spencer C.A. i wsp. Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 494-498.
102. Sprull SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 875-877.
103. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN i wsp. American thyroid association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529-1532.
104. Swaminathan R, Chin RK, Lao TT i wsp. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol.* 1989; 120: 155-160.
105. Tanaka S, Yamada H, Kato EH, Furuta I i wsp. Gestational transient hyperthyroxinaemia (GTH): screening for thyroid function in 23163 pregnant women using dried blood spots. *Clin. Endocrinol.* 1998; 49: 325-329.
106. Thorpe-Beeston JF, Nicolaidis KH, Felton CV i wsp. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 532-536.

107. Toublanc JE, Grúeters-Kieslich A, Donaldson M, Fernandez-Longas a i wsp. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm. Res.* 1999; 52: 49-52.
108. Van Dijke CP, Hejdendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 60-61.
109. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 13-16.
110. Wing DRA, Millar LK, Koonings PP i wsp. A comparison of propylthiouracyl versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 90-95.
111. Zielińska E. Cięcie cesarskie na życzenie. Aspekty prawne. *Ginekologia po Dyplomie* 2005; 7: 30-33.