

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Hana Strieglerová

**Význam screeningového vyšetření poruch štítné žlázy
v prenatální poradně**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2018

podpis

Děkuji prof. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D za profesionální spolupráci, odborné vedení diplomové práce a za užitečné rady, které mi poskytl. Dík patří i Ing. Mgr. Pavlu Křížovi, Ph.D za pomoc při statistickém zpracování.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Diplomová práce

Téma práce: Význam screeningů v graviditě

Název práce: Význam screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v prenatální poradně

Název práce v AJ: The importance of pre-natal screening for thyroid disease

Datum zadání: 2017-01-29

Datum odevzdání: 2018-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Hana Strieglerová

Vedoucí práce: Prof. MUDr. Martin Procházka, Ph. D

Oponent práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Abstrakt v ČJ:

Úvod: Poruchy štítné žlázy jsou v graviditě jednou z nejčastěji se vyskytujících endokrinopatií. Podle dostupných údajů postihuje onemocnění štítné žlázy až třetinu evropské populace a ženy pět až osmkrát častěji. Z hlediska výskytu onemocnění štítné žlázy jsou těhotné a ženy do jednoho roku po porodu rizikovou skupinou. Těhotenství je období zvýšených nároků na produkci hormonů štítné žlázy a klinický průběh některých tyreopatií může být těhotenstvím modifikován. Mohou probíhat zcela

skrytě nebo se v těhotenství poprvé manifestují. Pokud se budeme spoléhat pouze na klinický obraz a rizikové faktory, bude značná část postižených žen nezachycena. Nejen zjevné onemocnění štítné žlázy, ale i asymptomatické tyreopatie totiž mohou mít nepříznivé důsledky pro průběh těhotenství a zdraví matky i plodu.

Cíl: Cílem práce bylo zjistit, do jaké míry se u gravidních žen na znojemském okrese vyskytují abnormální hodnoty v některých tyreoidálních testech. Dále posoudit, zda jsou výrazné rozdíly abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním a druhém trimestru gravidity a rozdíly u těchto testů mezi jednotlivými věkovými skupinami.

Metoda: Celkem bylo vyšetřeno 140 žen, kterým byla diagnostikována gravidita v období od září 2016 do listopadu 2017 a stanoveny koncentrace tyreotropinu (TSH) a volného tyroxinu (FT4) v séru v prvním a druhém trimestru. Z dokumentace byla zpracována data se zaměřením na onemocnění štítné žlázy v rodinné anamnéze a rizikové faktory v osobní a gynekologické anamnéze. Data postupně zaznamenána do tabulky a následně statisticky zpracována.

Výsledky: V selektovaném vzorku, což bylo 131 těhotných žen, byla v 29,8 % (39 žen) zjištěna v první trimestru odchylka v koncentraci TSH nebo FT4 od fyziologických hodnot specifických pro trimestr. U TSH byla zjištěna odchylka v 25,2 % (33 žen), u FT4 6,9 % (9 žen). Ve druhém trimestru došlo k prokazatelně významnému nárůstu podílu abnormálních hodnot jen u FT4 oproti prvnímu trimestru, naopak u TSH došlo prokazatelně k poklesu podílu abnormálních hodnot. Ve výskytu abnormálních hodnot u gravidních žen mezi jednotlivými věkovými skupinami nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Závěr: O nezbytnosti vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství v České republice se diskutuje mnoho let. Je to stále otevřené, kontroverzní téma, kdy mezi gynekology a endokrinology chybí shoda v doporučení k jednotnému postupu. V dnešní době většina žen těhotenství plánuje a snaží se na graviditu připravit i zdravotně. Proto je potřeba zlepšit informovanost žen o zvýšeném riziku vzniku tyreoidálních poruch v těhotenství, které mohou mít nežádoucí dopad na vývoj plodu. Ideální by totiž bylo provést vyšetření již před plánovaným těhotenstvím a o této skutečnosti by měly být informovány především ženy samotné, aby jim byla dána možnost si o vyšetření zažádat.

Abstrakt v AJ:

Introduction: Thyroid disease during pregnancy is one of the most frequently occurring endocrine pathological conditions. According to available data, thyroid disease affects up to one third of the European population and women are five to eight times more susceptible. Pregnant women and women in the period of 12 months after delivery are a high-risk group from the aspect of thyroid disease. Pregnancy is a period that places increased requirements on production of thyroid gland hormones and the clinical progress of some thyropathic disorders can be modified during pregnancy. The progress of these disorders can be hidden or can manifest for the first time during pregnancy. A significant number of affected women will not be diagnosed if we rely simply on the clinical picture and risk factors. Asymptomatic thyropathy can have negative effects on the progress of pregnancy and the health of the mother and child, as well as evident thyroid disease.

Aim: The aim of this work was to establish to what degree abnormal values in some thyroid function tests appear in pregnant women in the Znojmo District. Further to evaluate whether there are significant differences between the abnormal values of thyroid function tests during the first and second trimester of gravidity and the differences between these tests in individual age groups.

Method: A total of 140 women, who were diagnosed with pregnancy during the period from September 2016 to November 2017, were tested and their thyrotropin (TSH) and free thyroxin (FT4) concentrations in serum during the first and second trimester were determined. The documentation was used to process data focusing on thyroid disease in the family anamnesis and high-risk factors in the personal and gynaecological anamnesis. The data was gradually recorded in a table and subsequently statistically processed.

Results: Of the selected sample, which consisted of 131 pregnant women, TSH or FT4 concentrations deviated from physiological values specific for the trimester in 29.8% cases (39 women) during the first trimester. Deviations in TSH values were found in 25.2% (33 women), deviations in FT4 values were found in 6.9% (9 women). During the second trimester only FT4 values rose demonstrably significantly compared to the first trimester. On the contrary, the number of abnormal TSH values fell

demonstrably. No statistically significant differences were established between the occurrence of abnormal values in pregnant women in individual age groups.

Conclusion: The necessity of examining thyroid gland function during pregnancy has been discussed for many years in the Czech Republic. This remains an open and controversial topic, whereas gynaecologists and endocrinologists have failed to agree on recommendations for a unified procedure. Today most women plan their pregnancy and also endeavour to be prepared for it health wise. This is why the awareness of women must be increased in regard to the increased risk of origin of thyroid disease during pregnancy, which could have a negative effect on development of the foetus. An examination should ideally be performed before the planned pregnancy and the women themselves should be informed of this fact so that they have the opportunity to request a test.

Klíčová slova v ČJ: těhotenství, štítná žláza, poruchy štítné žlázy, hypotyreóza, screening

Klíčová slova v AJ: pregnancy, thyroid gland, thyroid disease, hypothyroidism, screening

Rozsah: 70 stran/ 5 příloh

OBSAH

ÚVOD	10
1 REŠERŠNÍ ČINNOST	12
2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA	14
2.1 FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ	17
2.2 PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V GRAVIDITĚ	18
2.2.1 Hypotyreóza	18
2.2.2 Hypertyreóza – tyreotoxikóza	19
2.2.3 Hashimotova tyreoiditida	21
2.2.4 Karcinom štítné žlázy	22
2.2.5 Nedostatek jódu	22
2.3 VLIV HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY NA PLOD	23
2.4 HLADINY TYREOIDÁLNÍCH HORMONŮ V GRAVIDITĚ	24
2.4.1 Tyreotropin – TSH	25
2.4.2 Volný tyroxin – FT4	26
2.4.3 Autoprotilátky - protilátky proti tyreoidální peroxidáze - anti-TPO	26
2.5 SCREENING TYREOPATÍ V GRAVIDITĚ	27
2.6 LÉČBA TYREOPATÍ V TĚHOTENSTVÍ	29
2.6.1 Léčba hypotyreózy	29
2.6.2 Léčba hypertyreózy	30
2.7 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ	30
2.8 SHRNUÍ TEORETICKÝCH VÝCHODISEK A FORMULACE HYPOTÉZY	31
3 METODIKA VÝZKUMU	34
3.1 VÝZKUMNÉ CÍLE A HYPOTÉZY	34
3.2 CHARAKTERISTIKA SOUBORU	34
3.3 METODA SBĚRU DAT	34
3.4 REALIZACE VÝZKUMU	35
3.5 METODY ZPRACOVÁNÍ DAT	36
4 VÝSLEDKY VÝZKUMU	37
5 DISKUZE	49
ZÁVĚR	52
REFERENČNÍ SEZNAM	54
SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ	61
SEZNAM TABULEK A GRAFŮ	63

SEZNAM PŘÍLOH	64
PŘÍLOHY	65

ÚVOD

Těhotenství je fyziologický stav, ve kterém dochází k mnoha hormonálním a metabolickým změnám v různých orgánových systémech. Na některé orgány jsou v těhotenství kladeny zvýšené nároky. Jedním z těchto orgánů je i štítná žláza. *„Štítná žláza je důležitá součást endokrinního systému, která tvorbou jodovaných aminokyselin trijodtiramínu T3 a tyroxinu T4 významnou měrou reguluje vývoj organismu a jeho metabolické aktivity. Pro její činnost je nezbytný dostatečný přívod jódu ze zevního prostředí.“* (Blahoš, 2006, s. 41).

Těhotné a ženy do jednoho roku po porodu jsou rizikovou skupinou z hlediska výskytu onemocnění štítné žlázy. Ženy bývají postiženy až šestkrát častěji než muži a onemocnění se u nich manifestuje většinou v období puberty, během těhotenství, po porodu a v postmenopauzálním období (Kořenek, 2009, s. 137). V těhotenství probíhají poruchy funkce štítné žlázy většinou asymptomaticky nebo potíže mohou být prisuzovány těhotenství. Tam, kde je screening tyreopatií v graviditě již prováděn, je prokázán záchyt funkčních poruch štítné žlázy u 2 - 4 % vyšetřených. V České republice se doposud systematicky celoplošný screening neprovádí a mnohdy není proveden ani u rizikových skupin. Realizace a funkčnost preventivního programu zjišťování tyreopatií v těhotenství může být zajištěn tehdy, pokud o jeho důležitosti budou informováni jednak praktičtí lékaři a gynekologové, ale i ženy plánující těhotenství. Ideální by samozřejmě bylo provést vyšetření tyreotropinu (TSH), volného tyroxinu (FT4) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti - TPO) již před graviditou, nebo co nejdříve po potvrzení těhotenství. Všechny studie, které byly provedeny na zjišťování prevalence poruch štítné žlázy, se shodují na důležitosti včasné léčby všech zjištěných poruch co nejdříve po koncepci (Jiskra, 2007, s. 831).

Hormony štítné žlázy mají několik základních fyziologických rolí a zásadní význam pro vývoj v dětství a zdraví dospělých. Během těhotenství dochází k mnoha změnám ve funkci štítné žlázy a některé onemocnění štítné žlázy mohou ovlivnit jak ženu, tak i vyvíjející se plod. V posledních desetiletích narůstají důkazy, že porucha funkce štítné žlázy u matky, včetně subklinických forem, má nepatrné, avšak klinicky významné nepříznivé účinky na průběh těhotenství. Navíc nedostatek hormonů štítné žlázy během těhotenství ovlivňuje neuropsychomotorický vývoj dítěte a vede k mnoha závažným nežádoucím účinkům v jeho pozdějším životě (Springer, 2016, s. 102,103).

Záchyt nových případů tyreopatií souvisí nejen s vyspělostí zdravotnictví, přístupem k prevenci a vzděláním lékařů v každé konkrétní zemi, ale i se zodpovědností a informovaností pacientů (Jiskra, 2007, s. 827).

Pro vstupní studijní literaturu byly použité následující tituly:

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.

HÁNA, Václav. *Endokrinologie pro praxi*. Praha: Maxdorf, c2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-414-2.

JISKRA, Jan. *Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost*. 2. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-3301-5.

ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1941-2

SOUČEK, Miroslav, Jindřich ŠPINAR a Jiří VORLÍČEK, ed. *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2110-1.

1 REŠERŠNÍ ČINNOST

Dle následujícího algoritmu byly vyhledány články pro tvorbu diplomové práce.

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: těhotenství, štítná žláza, poruchy štítné žlázy, hypotyreóza, screening

Klíčová slova v AJ: pregnancy, thyroid gland, thyroid disease, hypothyroidism, screening

Jazyk: čeština, angličtina, němčina

Období: 1999 - 2017

Další kritéria: recenzovaná periodika, přehledové články, vědecké články, studie, akademické časopisy, review, plné texty



DATABÁZE

EBSCO, MEDLINE complete, CINAHL, MEDVIK, PupMed, česká a zahraniční periodika



Nalezeno: 356 článků



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

- duplicitní články
- články, které nesplnily kritéria



SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

EBSCO MEDLINE complete MEDIK



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 54 článků, 7 knih, 2 dokumenty



SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

American Journal Of Obstetrics and Gynecology (2), A New Look at Hypothyroidism (1), Archives Of Gynecology And Obstetrics (1), ARS Medica Tomitata (1), Biomedical Papers Of The Medical Faculty Of The University Palacky (1), BMC Pregnancy (1), Clinical Endocrinology (2), Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences (1), Časopis lékařů českých (2), Česká gynekologie (5), Česko-slovenská pediatrie (1), Der Internist (1), DMEV (1), Endocrine (1), Endokrynologia Polska (1), European Journal of Endocrinology (4), European Thyroid Journal (2), Expert Review Of Clinical Immunology (1), Gynecological Endocrinology (2), Hormones (3), Interní medicína pro praxi (1), Indian Journal of Endocrinology (1), Journal Of Medical Screening (1), Klinická biochemie a metabolismus (1), New England Journal of Medicine (1), Obstetrics and Gynecology (2), Official Journal Of The American Thyroid Association (1), Official Journal Of The American College Of Endocrinology And The American Association Of Clinical Endocrinologists (1), Praktická gynekologie (2), The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism (2), The New England Journal of Medicine (3), Vnitřní lékařství (4), Women's Health (1)

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

Onemocnění štítné žlázy obvykle postihuje ženy v plodném věku a je po gestačním diabetu druhou nejčastější endokrinologickou poruchou diagnostikovanou v graviditě (Diéguez, 2016, s. 121).

Více než deset let se endokrinologové a gynekologové zabývají otázkou, zda by screening na poruchy štítné žlázy během gravidity měl být rutinní nebo by měl být i nadále založen na příznacích a rizikových faktorech. Pokud je onemocnění časně a intervence mohou zlepšit perinatální výsledek, pak je screening obvykle odůvodněn a bude pravděpodobně nákladově efektivní (Casey, 2014, s. 351). Současná kontroverze ohledně doporučení pro screening dysfunkcí štítné žlázy v průběhu gravidity má svůj původ ve studii provedené Haddowem, založené na analýze funkce štítné žlázy v roce 1999 (Casey, 2014, s. 8) (Haddow JE, 1999).

V České republice je od roku 2006 snaha o zavedení univerzálního screeningového programu pro poruchy štítné žlázy v prvním trimestru těhotenství. Česká endokrinologická společnost a Česká biochemická společnost se opakovaně pokoušely zavést univerzální screening pro autoimunitní poruchy štítné žlázy v prvním trimestru těhotenství. Za účelem získání údajů o poruchách funkce štítné žlázy u českých těhotných žen se v letech 2009 a 2011 uskutečnily dvě rozsáhlé studie. V letech 2006 - 2008 byla provedena první studie od Springer a kolektiv. Cílem této studie bylo zhodnotit prevalenci poruch štítné žlázy u těhotných v České republice a stanovit optimální referenční intervaly pro hodnocení funkce mateřské štítné žlázy během prvního trimestru těhotenství (Potlukova, 2012, s. 150).

V roce 2007 byla provedena studie ve třech regionech v České republice, v Praze, v Plzni a Havlíčkově Brodě. Cílem této studie bylo posouzení výskytu tyreopatií v těhotenství a zvážení optimálního řešení vyšetřovacího algoritmu k uvažovanému screeningu funkčních poruch štítné žlázy u těhotných žen. V souboru byla zachycena patologie některého z tyreoidálních testů v 13,2 - 19,9 %, snížená funkce štítné žlázy byla diagnostikována u 1,5 až 5 % žen, protilátky ve vyšší koncentraci byly diagnostikovány u 9,4 - 15,1 % žen (Springer, 2007, s. 376, 379).

V roce 2009 byl proveden pilotní projekt „Screening onemocnění štítné žlázy u těhotných žen“ podpořen Českou endokrinologickou společností, Společností klinické biochemie a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou (VZP). Cílem bylo zjistit optimální kombinaci a ekonomickou proveditelnost diagnostických testů, načasování

krevních testů a možnost propojení testu se screeningem genetických poruch v prvním trimestru (Potlukova, 2012, s. 152). Výsledky této pilotní studie dokázaly smysluplnost tohoto projektu, protože u 7,8 % žen byla zjištěna zřejmá patologie štítné žlázy, ať to byla elevace TSH, anebo snížení FT4. Současné vyšetření TSH, FT4 a protilátek anti - TPO zachytí ženy se zvýšeným rizikem tyreoidálního onemocnění a ženy s nějakou funkční poruchou. V tomto souboru vyšetřovaných těhotných žen bylo zachyceno 18 % asymptomatických žen s odchylkou v některém ze sledovaných ukazatelů (Límanová, 2011, s. 392).

Během fyziologické gravidity se štítná žláza přizpůsobuje svoji strukturou a funkcí tak, aby uspokojila zvýšené nároky. Snížená rezerva štítné žlázy může vést k nedostatečnosti, která se může manifestovat během těhotenství (Diéguez, 2016, s. 121).

Výzkumy, které byly prováděny v posledním desetiletí, přinesly významný počet důkazů, které ukazují změny hladin hormonů štítné žlázy u fyziologického těhotenství. V prvním trimestru se zvyšuje volná frakce sérových hormonů štítné žlázy, zatímco hladina TSH je snížena. S postupujícím těhotenstvím se sérové koncentrace hormonů štítné žlázy snižují a hladina TSH roste (Milewicz, 2011, s. 417).

Během těhotenství dochází k přirozeným změnám funkce štítné žlázy, tak aby se vyrovnala zvýšeným potřebám matky a plodu. Mezi hlavní faktory patří zvýšená produkce lidského choriového gonadotropinu (hCG) v placentě, zvýšená produkce estradiolu, renální clearance a potřeba jódu (Brucker-Davis, 2013, s. 188). Mezi 9. až 14. týdnem gravidity dochází k maximálnímu zvýšení hCG, což vede k potlačení tvorby TSH. Pod jeho vlivem pak dochází ke konci prvního trimestru těhotenství k mírnému zvýšení hodnot FT4. Ve druhém trimestru se hladiny hCG snižují, což vede ke snížení FT4 do fyziologických hodnot (Bílek, 2016, s. 3512). Příloha 1 ukazuje vztah mezi změnami hodnot TSH a hCG. V začátku těhotenství prudce stoupá hodnota hCG a dochází k poklesu hodnot TSH. Zhruba od 10. týdne těhotenství hladina hCG začíná klesat a hodnoty TSH se vracejí do fyziologických hodnot (Zamrazil, 2010, s. 192).

Nedostatečná funkce štítné žlázy u matky může být spojena s mnoha neonatálními komplikacemi, včetně neoptimálního neuropsychologického vývoje plodu, který je v prvním trimestru zcela závislý na mateřském tyroxinu (Diéguez, 2016, s. 121). Fetální štítná žláza začne syntetizovat hormon štítné žlázy kolem 12. gestačního týdne, ale aktivní sekrece se vyskytuje později (Brent, 2012, s. 562-563). Účinná sekrece hormonu štítné žlázy plodu začíná přibližně od 18. až 20.

týdne těhotenství. Nezbytný pro volnou syntézu tyroxinu (T4) je dostatečný přísun jódu od matky po celou dobu těhotenství (Lazarus, 2012, s. 494). Dysfunkce štítné žlázy u žen ve fertilním věku je častá a neléčená může zvýšit riziko potratu, předčasného porodu a gestační hypertenze (Scrinic, 2015, s. 151). Mezi další rizika spojená s dysfunkcí štítné žlázy patří problémy s plodností, endometrióza, ovariální dysfunkce, smrt plodu, intrauterinní restrikce plodu, preeklampsie, abrupce placenty, fetální hypertyreóza, perinatální úmrtnost, snížený neuropsychologický vývoj, sepse, syndrom respirační tísně, kardiomyopatie, nízká porodní hmotnost a neonatální hypertyreóza (Vila, 2014, s. 20).

Na ohrožení průběhu gravidity v souvislosti s dysfunkcí štítné žlázy u těhotných ve druhém trimestru byla zaměřena studie, kterou prováděl Allan a kolektiv. U 2 % z 9403 vyšetřených těhotných žen ve druhém trimestru byla zjištěna hypotyreóza. Z toho došlo u 3,8 % těchto těhotenství k úmrtí plodu, oproti 0,9 % u žen s normální funkcí štítné žlázy, což v důsledku znamenalo čtyřnásobné zvýšení rizika. Na základě získaných údajů autoři studie jednoznačně podporují populační screening štítné žlázy (2000, s. 127).

V Brazílské studii z roku 2010 byly testovány ženy v prvním trimestru těhotenství, které byly zařazeny do skupiny s nízkým rizikem dysfunkce štítné žlázy. Cílem bylo vyhodnotit frekvenci zvýšeného TSH u této nerizikové skupiny těhotných, které by při doporučeném selektivním screeningu nebyly testovány. V testovaném vzorku, čítající 838 gravidních žen, měla pouze jedna zvýšenou hodnotu TSH. Prevalence 0,25 - 1 % TSH větší jak 4,2 mUI/l je nízká a neodůvodňuje screening nerizikových těhotných žen. Pokud by však byly přijaty nižší hraniční hodnoty TSH (2,5 mUI/l), prevalence by se zvýšila na 5,5 % u nerizikových těhotných žen (Rosario, 2011, s. 205-207).

Prevalence hypertyreózy v těhotenství je 0,5 %, subklinická hypotyreóza je přítomna přibližně u 4 - 8 % a zjevná hypotyreóza se vyskytuje u 0,5 % těhotných žen (Taylor, 2015, s. 295).

Subklinické onemocnění štítné žlázy je charakterizováno normálními hormony štítné žlázy FT4 a volného trijodtyroxinu (FT3) a abnormální TSH. U zjevných onemocnění jsou abnormální všechny hodnoty FT3, FT4 a TSH. Při nízké hladině FT4 a normální hladině TSH jde o izolovanou hypotyroxinémii (Taylor PN, 2015, s. 296). Zjevná hypotyreóza byla definována jako sérum TSH větší 4,0 mIU/l s poklesem FT4

(menší 9,8 pmol/l), subklinická hypotyreóza jako TSH větší 4,0 mIU/l a normální sérum FT4 (9,8 - 23,1 pmol/l) (Bartáková, 2013, s. 3).

2.1 FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ

V těhotenství se podstatně zvyšují nároky na funkci štítné žlázy a potřebu jódu. Dochází k ovlivnění autoimunitních mechanismů tak, aby byla zajištěna optimální saturace hormonů štítné žlázy u matky a plodu. Pro správnou funkci štítné žlázy je důležitý dostatečný přívod jódu, který v těhotenství roste ze 150 µg/den na 250 µg/den (Zamrazil, 2014, s. 27).

V době těhotenství musí štítná žláza reagovat na některé změněné poměry a zvýšenou spotřebu tyreoidálních hormonů. Vlivem estrogenů se zvyšuje tvorba vazebních proteinů v játrech, na které se v oběhu váže většina tyreoidálních hormonů. Nejdůležitější z nich je thyroxine binding globulin (TBG), který výrazně stoupá, takže hodnoty vázaného tyroxinu jsou zvýšené. Volná frakce je nezměněna a proto je důležité vyšetřovat volnou frakci tyroxinu (Zamrazil, 2010, s. 192). Dále se mění regulace funkce štítné žlázy tím, že v prvním trimestru klesá hodnota TSH pod vlivem placentárních hormonů, zejména hCG (Zamrazil, 2014, s. 28). Ten stimuluje funkci štítné žlázy podobnými mechanismy jako TSH, takže může vyvolat zvýšenou sekreci tyroxinů z tyreocytů. Z tohoto důvodu jsou v těhotenství potřeba jiné referenční hodnoty (Zamrazil, 2010, s. 192). Stimulace receptoru TSH závisí na amplitudě a trvání vrcholu hCG. HCG může vyvolat gestační hypertyreózu, která se vyskytuje u 2 - 3 % těhotenství (Gaberšček, 2011, s. 698).

V neposlední řadě je činnost štítné žlázy ovlivněna aktivním transportem hormonů přes placentu z mateřského oběhu do oběhu plodu. V prvním trimestru je plod zcela závislý na přísunu tyreoidálních hormonů od matky a částečně po celou dobu těhotenství (Zamrazil, 2014, s. 28). Pro mateřský jód a malé množství T4 a T3 je placenta propustná, ale TSH placentou neprochází (Límanová, 2015, s. 863). Změny, ke kterým dochází v průběhu fyziologické gravidity, jsou uvedeny v příloze 2 (Zamrazil, 2010, s. 191).

Velikost štítné žlázy je ovlivněna různými faktory jako zásobením jódu, pohlavím, věkem, geneticky, TSH, antropometrickými parametry, paritou a kouřením. Mimo těhotenství ovlivňuje objem štítné žlázy tělesná hmotnost, věk, body mass index

(BMI) a celková tělesná voda. V těhotenství byla zjištěna korelace mezi objemem štítné žlázy, BMI, genetikou a TSH. V těhotenství dochází ke zvýšení celkové tělesné vody o 6 až 8 litrů. Zvýšený objem vody zvyšuje tělesnou hmotnost a BMI. Oba tyto faktory mohou také zvýšit objem štítné žlázy (Gaberšček, 2011, s. 699).

Aby bylo možné tolerovat plod během intrauterinního života, imunitní systém matky se musí přizpůsobit. Mateřská systémová i placentární imunitní suprese se podílejí na zachování těhotenství a jsou vyvolávány výraznými hormonálními změnami. Tento fyziologický stav snížené imunitní odpovědi v těhotenství má za následek zmírnění některých již existujících autoimunitních poruch, jako je revmatoidní artritida, roztroušená skleróza nebo autoimunní onemocnění štítné žlázy (Gaberšček, 2011, s. 700).

2.2 PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V GRAVIDITĚ

Je důležité odhalení jakékoliv poruchy štítné žlázy v těhotenství či před těhotenstvím. Od roku 1999, kdy publikoval Haddow svoji studii, začalo systematictější vyšetřování těhotných na poruchy štítné žlázy. Mnohé další studie, které byly od té doby provedeny, prokazují vysoký záchyt těhotných žen se sníženou funkcí štítné žlázy nebo s pozitivními protilátkami a při včasné léčbě dokládají příznivé výsledky pro vývoj gravidity i pro vývoj plodu a dítěte (Límanová, 2015, s. 864).

2.2.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza postihuje přibližně 4 - 10 % žen, včetně velkého podílu žen, které jsou v reprodukčním věku (Taylor, 2015, s. 296). Nejčastější poruchou štítné žlázy je subklinická hypotyreóza, kromě eutyriodních žen s pozitivními protilátkami anti-TPO (Vila, 2014, s. 18). Subklinická hypotyreóza je definována čistě laboratorně, kdy při normální hladině FT4 je hodnota TSH zvýšená nad referenční mez, která se obvykle udává 4,2 - 4,5 mIU/l. V prvním trimestru gravidity se jako horní hranice normy uvádí 2,5 mIU/l (Zamrazil, 2015, s. 873). V těhotenství je tedy subklinická hypotyreóza definována jako hladiny TSH nad 2,5 mIU/l, ale méně než 10 mIU/l za přítomnosti normálních hladin FT4. Zjevná hypotyreóza je definována jako zvýšená hladina TSH nad 2,5 mIU/l ve spojení se sníženým FT4 pod 9,7 pmol/l nebo hladině TSH větší než 10 mIU/l, bez ohledu na hladiny FT4 (Amouzegar, 2014, s. 307).

Symptomy hypotyreózy

Nedostatek hormonů štítné žlázy má účinky na různé tělesné systémy, které mohou způsobit tyto symptomy:

- celkové - hypoglykémie, snížení metabolismu, hypercholesterolémie, omezení růstu, porucha diferenciac
- termoregulace - hypotermie, nesnášenlivost chladu
- centrální nervový systém (CNS) - mentální retardace, bradypsychie, utlumenost, somnolence, prodloužená reflexní doba
- kardiovaskulární systém - snížený srdeční výdej, pokles krevního tlaku, bradykardie, snížení průtoku krve
- gastrointestinální systém - nechutenství, zácpa, zpomalení resorpce glukózy
- svalové - slabost, hypotonie
- kůže - suchá, chladná
- hlas - hrubý, chrapot
- terminální stav - myxedémové kóma (Skřivánek, 2013a, s. 101)

Neléčená hypotyreóza v graviditě je spojena s dvojnásobným až trojnásobným rizikem některých komplikací, jako jsou abnormality placenty, předčasný porod, těhotenstvím podmíněná hypertenze, intrauterinní úmrtí plodu nebo poporodní krvácení. Toto riziko spíše koreluje se zvýšenou koncentrací TSH než s nízkou hladinou hormonů štítné žlázy nebo autoimunitním onemocněním štítné žlázy (Milewicz, 2011, s. 417).

Včasná diagnostika a léčba hypotyreózy v těhotenství je důležitá pro to, aby byly eliminovány negativní dopady na plod. Proto je třeba aktivně u těhotných vyhledávat tyreopatie a zahájit léčbu již v časném období těhotenství. Léčba tyroxinem je doporučena i u žen s mírným zvýšením TSH při normální hladině FT4 (Límanová, 2011, s. 391).

2.2.2 Hypertyreóza – tyreotoxikóza

Hypertyreóza je méně častá než hypotyreóza, vyskytuje se přibližně v 0,1 - 1 % těhotenství, z těchto případů představuje 80 % Gravesova-Basedowova choroba (Taylor, 2015, s. 297). Jiné příčiny hypotyreózy v těhotenství jsou vzácné. Někdy se může projevit tyreostimulační aktivita vysokých koncentrací hCG (Vargová, 2008a,

s. 39). Pokud je hladina FT4 v normě a je snížena hladina TSH pod referenční mez, která se udává 0,25 – 0,3 mIU/l, jedná se o subklinickou hypertyreózu. Referenční rozmezí se může lišit podle laboratoří (Zamrazil, 2015, s. 873). Zjevná hypertyreóza, vysoká hladina FT4 a nízká hladina TSH, je v těhotenství závažný stav, který má za následek zvýšené porodnické komplikace - potrat, porod mrtvého plodu, předčasný porod, intrauterinní restrikci plodu. U 1 - 5 % novorozenců narozeným matkám s Graves-Basedowovou chorobou se vyvine neonatální hypertyreóza v důsledku transplacentárního přenosu protilátek TSH receptoru stimulující štítnou žlázu z krevního oběhu matky do oběhu plodu (Taylor, 2015, s. 297). Fetální hypertyreóza může být příčinou tachykardie, fetální strumy, urychleného zrání kosti, retardace růstu, nízké porodní hmotnosti a malformací (Gaberšček, 2011, s. 701). V některých studiích byl u žen s Graves-Basedowovou chorobou zjištěn vyšší výskyt potratů, vrozených vývojových vad a moly hydaticosy (Vargová, 2008a, s. 37). Hypotyreóza může být v prvním trimestru u některých těhotných komplikací při onemocnění hyperemesis gravidarum (Brunová, 2009, s. 117).

U asi 4 % žen je v prvním trimestru zjištěna nižší hladina TSH. Z toho pouze 0,5 % má zároveň zvýšenou hladinu FT4 a diagnostikovanou tyreotoxikózu, kde se objeví i klinické projevy s pocením, tachykardií, někdy strumou. Diagnóza tyreotoxikózy je potvrzena vyšetřením titru protilátek proti TSH receptoru, který je vyšší. U zbývajících se jedná o takzvanou gestační hypertyreózu, kde snížení TSH je ovlivněno vysokými hladinami hCG, katabolismem a zvracením (Límanová, 2015, s. 866). Gestační hypertyreóza se vyskytuje v prvním trimestru těhotenství v době vrcholových hladin hCG a její závažnost může být od ranní nevolnosti až po hyperemesis gravidarum. Symptomy hyperemesis gravidarum jsou úbytek hmotnosti (více jak 5 % tělesné hmotnosti), dehydratace, abnormální jaterní testy a ketonurie. Někdy vyžaduje léčbu za hospitalizace. Mezi gestační hypertyreózou a hyperemesis gravidarum existuje souvislost, neboť 50 % žen s hyperemesis gravidarum je ve stavu tyreotoxikózy. Gestační hypertyreóza často spontánně vymizí souběžně se snížením hCG do konce prvního trimestru (Negro, 2014, s. 598).

Symptomy hypertyreózy

Nadbytek hormonů štítné žlázy má v podstatě opačné projevy jak u nedostatku:

- celkové - hyperglykémie, zvýšení metabolismu, hypocholesterolémie, negativní dusíková bilance
- termoregulace - hypertermie, nesnášenlivost horka
- CNS - neklid, iritabilita, anxiozita, nespavost, hyperkineze, zkrácená reflexní doba
- kardiovaskulární - zvýšený srdeční výdej, zvýšení krevního tlaku, tachykardie, palpitace, zvýšení průtoku krve
- gastrointestinální - bulimie, průjmy, zrychlení resorpce glukózy
- svalové - slabost, tremor
- kůže - vlhká, teplá
- hlas - měkký, tremolo
- terminální stav - tyreotoxická krize (Skřivánek, 2013a, s. 101)

Neléčená hypertyreóza v těhotenství nese riziko předčasného porodu, hypotrofie plodu nebo dokonce intrauterinní úmrtí plodu (Milewicz, 2011, s. 417). Mezi další rizika patří potrat a preeklampsie (Vila, 2014, s. 20). Při potvrzení diagnózy je v graviditě indikována léčba Propycilem, který méně prochází placentou. Při vysokých dávkách tyreostatik či růstů strumy se mezi druhým a třetím trimestrem provádí tyreoidektomii (Skřivánek, 2013a, s. 102).

2.2.3 Hashimotova tyreoiditida

S odhadovanou prevalencí 18 % populace je Hashimotova tyreoiditida pravděpodobně jednou z nejčastějších autoimunitních poruch obecně. U žen v reprodukčním období je prevalence tyreoidálních protilátek přibližně 10 – 15 % a prevalence se zvyšuje s věkem. U této poruchy převládá buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď s následnou postupnou destrukcí štítné žlázy, což často vede k hypotyreóze. V 90 % případů jsou přítomny v séru protilátky anti-TPO. V těhotenství tyto protilátky postupně klesají, nejnižší hodnoty dosahují ve třetím trimestru. Již 6 týdnů po porodu bylo pozorováno zvýšení a 12 týdnů po porodu návrat k hodnotám před těhotenstvím (Gaberšček, 2011, s. 701).

Hashimotova tyreoiditida se může projevit v těhotenství vlivem zvýšené potřeby hormonů štítné žlázy. Je spojena s poruchou plodnosti a zvýšeným rizikem potratu.

Dále se uvádí zvýšené riziko předčasného porodu, mrtvě rozených dětí, preeklampsie, anémie, abrupce placenty a poporodního krvácení. Nejdůležitější a nenapravitelná komplikace neléčené hypotyreózy v těhotenství je však narušení neurokognitivního vývoje plodu. CNS plodu je extrémně citlivý na nedostatek hormonů štítné žlázy a v závislosti na závažnosti a období vývoje, může dojít k nenapravitelným neurologickým defektům, včetně mentální retardace, motorických poruch, diplegie nebo kvadruplegie, poruchy řeči a sluchu. Současné studie ukazují, že neurokognitivní porucha může nastat i při latentní hypotyreóze během těhotenství (Führer, 2011, s. 1160).

2.2.4 Karcinom štítné žlázy

Karcinom štítné žlázy v graviditě je závažná diagnóza. Výskyt je uváděn obdobný, jako u běžné populace, což je asi 1 % všech malignit. Dosavadní studie ovšem zahrnují malé počty a selektovanou populaci (Horáček, 2013, s. 925). Pokud je u těhotné ženy nalezen tuhý uzel větší jak 1 centimetr, nebo více uzlů od 5 milimetrů do 1 centimetru, měla by podstoupit šetrnou biopsii. Pokud je zjištěn maligní nebo rychle rostoucí uzel v prvním nebo druhém trimestru, zvláště s adenopatií na krku, těhotenství není třeba ukončit, ale uzel by měl být ke konci druhého trimestru chirurgicky odstraněn (Giacobbe, 2015, s. 999).

2.2.5 Nedostatek jódu

Jód má hlavní roli pro štítnou žlázu, zejména v těhotenství. Proto existují celosvětové snahy o vymýcení nedostatku jódu (Brucker-Davis, 2013, s. 188). Deficit jódu byl v České republice téměř eliminován (Límanová, 2007, s. 120). Nedostatek jódu je vysoce rizikovým faktorem pro tyreopatie a pokud má matka jodový deficit, je plod v každé fázi vývoje citlivější k působení dalších faktorů, které ovlivňují funkci i vývoj štítné žlázy a jeho neurologický vývoj. Nedostatek jódu je nejvýznamnější příčinou zbytečných poškození mozku plodu. Adekvátní příjem jódu během těhotenství zabraňuje možným komplikacím u matky a vyvíjejícího se plodu, včetně optimálního fyziologického vývoje (Bílek, 2016, s. 3511). Bylo prokázáno, že jodový deficit je celosvětově nejčastější příčinou reprodukčních poruch, snížené mentální a motorické funkce a mozkové obrny (Morreale de Escobar, 2004, s. 34).

Doporučený denní příjem jódu je 150 µg. V těhotenství je přibližně o 50 % vyšší potřeba jódu z důvodů zvýšené glomerulární filtrace, renální clearance jódu a jeho transplacentárního přenosu. Proto je u těhotných podle Světové zdravotnické organizace (WHO) doporučeno navýšit příjem jódu ve stravě na 250 µg/den, aby byla udržena fyziologická produkce tyreoidálních hormonů jak u matky, tak u plodu. Denní příjem jódu by neměl přesáhnout 500 µg (Lazarus, 2014, s. 79). I přes to, že je Česká republika řazena mezi země s dostatečným zásobením jódem, jsou těhotné a kojící ženy považovány za rizikovou skupinu. Jodace soli, která je u nás zavedena, je v těhotenství nedostačující (Krylová, 2013, s. 262).

U těhotných žen s chronickým deficitem jódu, není štítná žláza schopna kompenzovat zvýšené nároky. Pokud není nedostatek korigován, může to vést ke vzniku strumy nebo mateřské hypotyreózy (Lazarus J, 2014, s. 79). Ve srovnání s prvním trimestrem byly u mírného deficitu jódu ve druhém a třetím trimestru pozorovány nižší hladiny FT4 a FT3 a vyšší hladiny TSH, TBG a tyreoglobulinu (Tg). Ve třetím trimestru byl zjištěn vyšší výskyt zvětšené štítné žlázy (Gaberšček, 2011, s. 698).

Škodlivý může být i déletrvajícím výrazným nadbytkem jódu, který může u novorozence vyvolat strumu a u některých žen podpořit rozvoj autoimunitní tyreoiditidy (Límanová, 2006, s. 182).

2.3 VLIV HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY NA PLOD

V době koncepce a prvních týdnech těhotenství je důležitá správná činnost štítné žlázy a přiměřený přísun jódu, neboť porucha funkce štítné žlázy má nepříznivé důsledky na průběh těhotenství a na fyziologický vývoj plodu (Límanová, 2006, s. 181). Vývoj štítné žlázy plodu začíná mezi 10. a 12. týdnem těhotenství a T4 není tvořen do 18. až 20. týdnem těhotenství. T4 je zásadně důležitý pro vývoj mozku včetně neurogeneze, migrace neuronů, formace axonů a dendritů, myelinizace, synaptogeneze a regulace neurotransmiterů (Springer, 2016, s. 103). K celému vývoji dochází během několika měsíců, ale kritické období je druhý trimestr těhotenství (Morreale de Escobar, 2004, s. 26).

Mírný deficit hormonů štítné žlázy může vést k méně výrazné neurokognitivní dysfunkci. Silný deficit hormonů štítné žlázy vede k nevratným změnám ve vývoji plodu. Zhoršení neurální diferenciaci má za příčinu nedostatečný rozvoj centrálního

nervového systému s následnou mentální retardací. Může také vést ke vzniku somatických poškození včetně vrozených srdečních defektů a narušení růstu kostí (Potlukova, 2012, s. 148). Hypotyroxinémie z důvodu nedostatečného příjmu jódu, bude pravděpodobně mnohem častější než primární porucha štítné žlázy a autoimunita štítné žlázy (Morreale de Escobar, 2004, s. 33).

V několika studiích byla zjištěna souvislost mezi narušeným psychomotorickým vývojem dětí, které se narodily ženám s hypotyroxinemií. Dále bylo prokázáno, že hypotyroxinémie u matek je spojena s poruchami pozornosti, hyperaktivitou a autismem u dětí (Lazarus J, 2014, s. 81). Podle Morreale bylo zjištěna porucha pozornosti až u 70 % dětí, které se narodily matkám s diagnostikovanou hypotyroxinemií v prvním trimestru těhotenství a spojenou s mírným deficitem jódu (2004, s. 34).

Ve studii, kterou provedla Vargová, bylo zjištěno, že choroby štítné žlázy matky se pravděpodobně spolupodílejí na vzniku hypotrofie novorozenců. Z jejich zjištění vyplývá, že souvisí vyšší koncentrace anti -TPO protilátek a vyšší koncentrace TSH u matek s hypotrofií novorozenců (2008b, s. 45).

Ke zjišťování vrozených poruch štítné žlázy, které mohou být diagnostikovány po porodu, jako je atyreóza, defekty enzymatického vybavení štítné žlázy, maldescensus základu štítné žlázy a jiné, slouží celoplošný novorozenecký screening, založený na stanovení koncentrace TSH v suché kapce (Stárka, 2005, s. 93). Tento celoplošný screening vrozené hypotyreózy se provádí od roku 1985 díky profesorce Olze Hníkové a jejímu kolektivu. Původně se při tomto screeningu využívalo stanovení celkového T4 a od roku 1996 se provádí vyšetření TSH. Metoda stanovení TSH je citlivější k diagnostice částečně kompenzované primární hypotyreózy (Jiskra, 2007, s. 828). Díky zavedení neonatálního screeningu je v České republice zachyceno a zavčas léčeno 15 - 20 novorozenců s kongenitální hypotyreózou a tím zachráněno před mentálním a somatickým postižením (Límanová, 2007, s. 120).

2.4 HLADINY TYREOIDÁLNÍCH HORMONŮ V GRAVIDITĚ

Vzhledem k významným změnám v koncentracích hormonů štítné žlázy během těhotenství, doporučila ATA, aby formulace referenčních hodnot byla prováděna nejen pro každý trimestr těhotenství, ale také pro každou specifickou zeměpisnou oblast.

Směrnice Americké asociace pro štítnou žlázu (ATA- American Thyroid Association) doporučuje, že by při absenci místních referenčních hodnot měla u těhotných v prvním trimestru být horní normální hodnota TSH 2,5 mUI/ml a ve druhém a třetím trimestru 3 mUI/ml (Vila, 2014, s. 22).

Protože téměř 20 % těhotných žen má normální fyziologické potlačení TSH v prvním trimestru, bylo otázkou, zda může být v prvním trimestru skutečně definován nižší limit pro TSH. Vzhledem k tomu, že normální referenční meze jsou v těhotenství specifické pro trimestry, mohlo by nesprávné použití referenčních hodnot pro netěhotné vézt k nadhodnocení počtu pacientů klasifikovaných jako hypertyroidní a podhodnocení počtu pacientů klasifikovaných jako hypotyroidní. To by mohlo znamenat zahájení léčby antithyroidními léky u eutyroidních žen a snížení či zastavení léčby u těhotných žen se subklinickou hypotyreózou, což by mělo za následek potenciální nežádoucí účinky na matku i plod. Vzhledem k fyziologickým změnám v těhotenství není neobvyklé narazit na zdravou těhotnou ženu se zvýšenou hladinou FT4 spojenou s lehce sníženou hladinou TSH. Tento stav je v souladu s normálními fyziologickými změnami, které se vyskytují během těhotenství a nejsou spojeny s nežádoucími účinky a nevyžadují léčbu (Negro, 2014, s. 598).

2.4.1 Tyreotropin – TSH

TSH je velmi citlivý ukazatel dysfunkce štítné žlázy během těhotenství. To platí i přes významný účinek hCG na koncentrace TSH, zejména v prvním trimestru, kdy hCG indukuje pokles cirkulujícího TSH. V důsledku toho byly odpovídajícím způsobem upraveny referenční hodnoty (Vila, 2014, s. 21). V prvním trimestru mohou být hladiny TSH u některých žen s jinak zdravou štítnou žlázou sníženy. Přibližně 10 % žen má hladiny TSH pod normální hodnotu. V průběhu těhotenství se hladiny TSH zvyšují a nejvyšší hodnoty dosahují ve třetím trimestru, bez ohledu na přísun jódu. Vyšší hodnoty TSH ve druhé polovině těhotenství zřejmě odráží hladinu hCG a hladiny volných hormonů štítné žlázy, které jsou v tomto období těhotenství nižší (Gaberšček, 2011, s. 698).

Koncentrace TSH je ovlivněna minimálně, ale u hraničních hodnot je třeba brát v úvahu i okolnosti, které mohou mít vliv na výsledek vyšetřovaného analytu. Mezi netyreoidální choroby a stavy, které mohou ovlivnit snížení TSH, patří akutní těžká onemocnění, hladovění, kouření, stáří nebo těhotenství. Na zvýšení může mít vliv cvičení, menstruační cyklus, těhotenství, menopauza, stres, kouření nebo jaterní

choroby. Hladinu TSH mohou ovlivnit i některé léky. Snížené hladiny mohou být při užívání amiodaronu, dopaminu, glukokortikoidů, heparinu a morfinu. Na zvýšení hladiny mohou mít vliv kromě amiodaronu antagonisté dopaminu, fytoestrogeny či neuroleptika. U neuroleptik je uváděn vzrůst až o 50 % (Límanová, 2006, s. 26-27).

V těhotenství je doporučena pro první trimestr koncentrace TSH 0,1 - 2,5 mIU/l, pro druhý trimestr 0,2 - 3,0 mIU/l a pro třetí trimestr 0,3 - 3,5 mIU/l. U některých žen, zvláště při hyperemesis gravidarum, mohou být v prvním trimestru hladiny TSH <0.01 mIU/L (Límanová, 2015, s. 14).

2.4.2 Volný tyroxin – FT4

Hladina FT4 poskytuje informaci o aktuálním zásobení tyroxinem. V graviditě musí být hladina v normě, optimálně by měla být v horní polovině referenčního intervalu (Límanová Z, 2011, s. 390). U některých žen, zejména u vegetariánek a veganek mohou hodnoty FT4 odrážet nedostatek jódu (Límanová, 2015, s. 14).

Měření mateřského FT4 technikami imunoanalýzy, které se v současnosti používají, představuje určité potíže v důsledku nedostatečné přesnosti díky interferenci plazmatických bílkovin modifikovaných těhotenstvím (Vila, 2014, s. 21).

Koncentrace FT4 z hlediska snížení může ovlivnit jaterní choroby, snížení katabolismu, alkoholismus, hladovění, kouření, spánek, horečnaté stavy, tělesné cvičení, renální insuficience, pravidelná dialyzační léčba, stáří. Zvýšení FT4 může ovlivnit zatažení paže při odběru nad 3 minuty, zvýšený příjem potravy, nádory produkující TSH, estrogeny, hospitalizace, těhotenství. Mezi léky, které mohou snížit hladinu FT4 patří nesteroidní antirevmatika, furosemid, amiodaron, fenytoin, carbamazepin, lithiové preparáty. Zvýšení může způsobit užívání kyseliny acetylsalicylové, amiodaronu, kontraceptiv, methadonu, heparinu, heroinu (Límanová, 2006, s. 26).

Výsledek FT4 může být v těhotenství ovlivněn změnou vazebných proteinů a je méně spolehlivý parametr než TSH. V těhotenství je vyšetření FT4 využíváno pro diagnostiku hypertyreózy, monitoraci léčby tyreostatiky a k potvrzení rozvinuté či subklinické hypotyreózy (Límanová, 2015, s. 14).

2.4.3 Autoprotilátky - protilátky proti tyreoidální peroxidáze - anti-TPO

Několik velkých studií potvrdilo, že ženy vykazují pozitivní tyreoidální autoprotilátky přibližně dvakrát až třikrát častěji než muži (Gaberšček, 2011, s. 700).

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy není u žen v reprodukčním věku neobvyklé. Protilátky proti štítné žláze se vyskytují u 5 až 15 % žen v reprodukčním věku a autoimunitní onemocnění štítné žlázy je spojeno s nežádoucími výsledky těhotenství nezávisle na dysfunkci štítné žlázy. Již v roce 1990 publikoval Stagnaro-Green a kolektiv první článek o pozitivním vztahu mezi autoimunitním onemocněním a potratem. Konkrétně eutyroidní ženy s protilátkami proti štítné žláze měly dvojnásobně zvýšené riziko potratu (17 % oproti 8,4 %). Od zveřejnění této studie se touto problematikou zabývalo několik studií, přičemž velká většina z nich potvrdila počáteční zjištění. Rovněž tyto studie ukázaly, že ženy s autoimunitním postižením štítné žlázy jsou o něco starší a mají vyšší střední hladinu TSH, i když hladiny TSH byly v rámci běžných limitů pro těhotenství (Negro, 2014, s. 601).

Při autoimunitním procesu štítné žlázy dochází ke tvorbě protilátek proti antigenním strukturám štítné žlázy. Přítomnost protilátek proti tyreoidální peroxidáze v těhotenství může upozornit na riziko dalších komplikací nejen během těhotenství, ale i po porodu, kdy může dojít k rozvoji poporodní tyreoiditidy. Jejich vyšetření je doporučováno v prvním trimestru gravidity spolu s TSH a FT4 (Límanová, 2006, s. 21-22). U žen s častějšími spontánními aborty a poruchami fertility byly prokázány pak vysoké hladiny anti-TPO protilátek (Springer, 2007, s. 380).

2.5 SCREENING TYREOPATIÍ V GRAVIDITĚ

Účelem univerzální prenatalní diagnostiky dysfunkcí štítné žlázy u matky je terapeuticky zasahovat do klíčových fází vývoje plodu, zabránit nevratným situacím a poskytnout odpovídající množství jódu a T4, aby byl umožněn vývoj mozku plodu v optimálních podmínkách (Vila, 2014, s. 22). Studie Berbel a kolektiv ukázala, že počáteční léčba jodidem draselným u těhotných žen s hypotyroxinémií vedla k normalizaci koncentrací T4 a také k lepšímu skóre psychomotorických testů u potomků těchto žen (2009).

Je zřejmé, že onemocnění štítné žlázy během těhotenství je časté. Navíc bývá spojeno s nepříznivými výsledky jak matky, tak plodu a přitom existuje levná i dostupná metoda screeningu. Zjevná hypertyreóza se vyskytuje u přibližně 0,5 % žen, zatímco zjevná hypotyreóza se vyskytuje u 0,2 - 1,0 % těhotných žen. Subklinická hypotyreóza se vyskytuje až u 15 % žen a protilátky proti štítné žláze jsou přítomny u 10 - 20 % všech těhotných žen. Zjevná hypertyreóza a hypotyreóza mají dobře definované

nežádoucí účinky na matku, tak i na plod. Většina publikovaných studií rovněž prokázala významnou souvislost mezi subklinickou hypotyreózou a negativními výsledky plodu a matek. Screening hladiny TSH s vyšetřením FT4, je-li TSH abnormální, je bezpečný, levný a snadno dostupný. Testování anti - TPO je také levné, spolehlivé a snadno dostupné (Negro, 2014, s. 604).

V letech 2004 - 2008 provedla Špitálníková a kolektiv v regionu Havlíčkův Brod studii na výskyt tyreopatií v neselektované populaci žen. Provedený plošný screening prokázal poměrně vysokou prevalenci autoimunitní tyreoiditidy. Většina zjištěných poruch byla asymptomatická a při vyšetřování jen těhotných s rizikovými faktory by velká část nebyla diagnostikována ani léčena. Toto zjištění podporuje myšlenku univerzálního screeningu (2011, s. 75). V další studii provedené v České republice Horáčkem a kolektivem bylo taktéž zjištěno, že pouhým testováním těhotných žen s vysokým rizikem by potřebné péči unikla víc jak polovina těhotných. Proto též podporují zavedení univerzálního screeningu (2010, s. 648).

Některé ženy se subklinickou hypotyreózou jsou zcela asymptomatické. Při diagnostice funkčních poruch štítné žlázy u těhotných nelze spoléhat jen na klinický obraz, protože příznaky hypotyreózy jako únava, spavost, snížená výkonnost a psychická labilita často těhotenství provázejí. (Springer, 2007, s. 376).

Orientační schéma při screeningu a záchytu patologie v tyreoidálních testech u těhotných žen je znázorněna v příloze 3 (Límanová, 2015, s. 25).

Podle ATA patří mezi těhotné ženy s vysokým rizikem vzniku onemocnění tyto rizikové faktory:

- předchozí anamnéza dysfunkce štítné žlázy, struma, pozitivní protilátky proti štítné žláze, ozáření v oblasti krku, operace štítné žlázy
- věk nad 30 let
- pozitivní rodinná anamnéza na onemocnění štítné žlázy
- přítomnost klinických příznaků nebo symptomů hypotyreózy, i když klinické příznaky vykazuje pouze 30 % případů
- diabetes mellitus I. typu nebo jakékoliv jiné autoimunitní onemocnění
- opakované potraty, předčasné porody, neplodnost v anamnéze
- morbidní obezita
- léčba lithiem, amiodaronem, podání jodovaného kontrastu v nedávné době

- ženy žijící v oblasti s mírným až závažným nedostatkem jódu (Vila, 2014, s. 19)

Z výsledků průřezové studie provedené v letech 2006 - 2008 v České republice vyplývá, že se s věkem u těhotných žen nezvyšuje riziko hypotyreózy a tím pádem věk nad 30 let nelze považovat za rizikový faktor. Přidání věkového kritéria, ale může podstatně zlepšit efektivitu strategie screeningu, díky většímu počtu testovaných žen. Souvisí to s věkovým průměrem těhotných (Potlukova, 2012, s. 1951).

Na Slovensku byl všeobecný screening tyreopatií v těhotenství zaveden roku 2009 výnosem Ministerstva zdravotnictví (Límanová, 2011, s. 392).

2.6 LÉČBA TYREOPATIÍ V TĚHOTENSTVÍ

Léčba onemocnění štítné žlázy během těhotenství vyžaduje zvláštní pozornost. Těhotenství je spojeno se změnami ve funkci štítné žlázy a onemocnění štítné žlázy může mít negativní vliv na průběh těhotenství a vyvíjející se plod. Těhotenství může ovlivnit průběh poruch štítné žlázy, naopak onemocnění a léčba může ovlivnit těhotenství.

2.6.1 Léčba hypotyreózy

Léčba hypotyreózy v těhotenství patří do kompetencí endokrinologa. Léčí se substitucí levotyroxinem. Denní dávka je přibližně 1,5 - 2 µg tyroxinu na 1 kg tělesné hmotnosti a u plně rozvinuté hypotyreózy v graviditě se podává ihned plná dávka bez postupného navýšení. Menší dávky jsou podávány u subklinické hypotyreózy, u které je v těhotenství vždy indikována léčba. U žen s léčenou hypotyreózou už před těhotenstvím se doporučuje zvýšit dávku tyroxinu o 25 - 50 %. Provádí se pravidelné kontroly hladiny TSH v krvi, kdy chceme udržet cílové hodnoty v rozmezí 0,5 - 2,5 mIU/l. Kontroly provádíme v 10., 14., 20. a 30. týdnu těhotenství a dle výsledků se následně upravují dávky tyroxinu (Jiskra, 2014, s. 40).

Během těhotenství se produkce T4 zvýší o 20 až 50 % v reakci na zvýšenou hladinu TBG. Štítná žláza u žen s normální funkcí reaguje odpovídajícím způsobem a po celou dobu těhotenství je udržována normální hladina. Ženy, které byly léčeny levotyroxinem před otěhotněním, obvykle vyžadují zvýšení dávky, aby se zabránilo dekompenzaci hypotyreózy během těhotenství (Negro, 2014, s. 601).

2.6.2 Léčba hypertyreózy

První možností terapie hypertyreózy v těhotenství jsou antityroidní léky, které patří do skupiny thioamidových léčivých přípravků (Krassas G, 2015, s. 62). V prvním trimestru je doporučeno zahájit léčbu propylthiouracilem v dávkách 200 mg denně a ve druhém a třetím trimestru použít thiamazol do 20 mg denně (Horáček, 2013, s. 921). Propylcil méně prochází placentou, proto se doporučuje podávat v prvním trimestru. Cílem je udržet FT4 a FT3 na horní hranici normy nebo lehce nad ní s co nejnižší dávkou tyreostatik. Hladinami TSH se neřídíme, neboť jsou klasicky potlačeny (Brunová, 2009, s. 117). Propylthiouracil, pokud je k dispozici, se doporučuje jako první lék pro léčbu hypertyreózy během prvního trimestru těhotenství. Důvodem je možné spojení methimazolu se specifickými vrozenými abnormalitami, které se vyskytují během organogeneze v prvním trimestru. Methimazol může být předepsán, pokud propylthiouracil není k dispozici, nebo pokud ho pacient netoleruje či na něj má nepříznivou odpověď. Dávka methimazolu 10 mg se považuje za přibližně rovnou 100 - 150 mg propylthiouracilu. Nedávné analýzy naznačují, že užívání propylthiouracilu může být spojeno se závažnou toxicitou jater. Z tohoto důvodu je doporučeno, aby těhotným byla změněna léčba z propylthiouracil na methimazol po dokončení prvního trimestru. Ačkoli jaterní toxicita se může objevit náhle, je vhodné sledovat funkci jater u těhotných žen na propylthiouracil každé 3-4 týdny (De Groot, 2012, s. 2545).

Pokud se objevují známky intolerance jako alergické reakce, poruchy jaterních funkcí, leukopenie a léčba vyžaduje vysoké dávky tyreostatik, je indikována tyreoidektomie, kterou lze provést ve 20. - 24. týdnu gravidity s okamžitou následnou plnou substitucí tyroxinem (Horáček, 2013, s. 921).

Diagnostický a léčebný postup u žen s infertilitou, po potratu, předčasném porodu či jinak komplikovaném těhotenství, které plánují další graviditu, je znázorněn v příloze 4 (Horáček, 2013, s. 923).

2. 7 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Kvalitní testy štítné žlázy jsou nezbytné pro diagnostiku a zvládnání onemocnění. Mírná subklinická hypotyreóza a hypertyreóza jsou rozpoznány v biochemickém profilu, který je typický abnormální koncentrací TSH v séru spojenou s normálními hladinami FT4 a FT3 (Demers, 2003, s. 138).

Stanovení látkové koncentrace FT4 a TSH se provádí chemiluminiscenční imunoanalýzou. Princip stanovení koncentrace v lidském séru a plazmě je technologie chemiflex. Je to dvoukroková imunoanalýza, chemiluminiscenční imunoanalýza na paramagnetických mikročasticích s takzvanými flexibilními protokoly (Jabor, 2002).

Během prvního kroku se přidá vzorek k paramagnetickým mikročasticím, které jsou potažené protilátkami vůči T4. FT4 přítomný ve vzorku se naváže na protilátky na mikročasticích. Po promytí se během druhého kroku přidá konjugát T3 s akridinem. Do reakční směsi se poté přidají roztoky peroxidu vodíku a hydroxidu sodného. Výsledná chemiluminiscenční reakce je nepřímo úměrná koncentraci FT4 ve vzorku (Jabor, 2002). Jednotky pro FT4 jsou pmol/l a referenční hranice stanoveny pro jednotlivé trimestry jsou 10,7 - 16,3 pmol/l pro první trimestr, 9,16 - 13,5 pmol/l pro druhý trimestr a 9,3 - 13,7 pmol/l pro třetí trimestr (Horáček, 2013, s. 249).

Při luminiscenční imunoanalýze pro stanovení TSH se používá buď luminogen jako značka nebo jako substrát. Takovým substrátem je dioxetanfenylfosfát, který je štěpen ALP ze signální protilátky. Tato protilátka je zakotvena na paramagnetických časticích (magnetická separace) nebo polystyrénových kuličkách (separace centrifugací v podélné ose) (Jabor, 2002). Jednotky pro TSH jsou mIU/l a referenční hodnoty pro těhotenství 0,1 - 2,5 mIU/l pro první trimestr, 0,2 - 0,3 mIU/l pro druhý i třetí trimestr (Horáček J, 2013b, s. 249).

Všechny parametry se stanovují v séru, užívají se zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem, separace do 48 hodin po odběru. Stabilita vzorků uchovávaných při teplotě 4 - 8 °C je udávána na 1 týden, ale při teplotě -20 °C je vzorek použitelný minimálně 1 rok. Odběr se provádí mezi 7 - 16 hodinou s ohledem na cirkadiální rytmus TSH. U pacientů léčených levotyroxinem se provádí odběr vždy před užitím, protože 4 - 6 hodin po užití dochází ke zvýšení hodnot FT4 (Límanová, 2011, s. 48).

2.8 SHRnutí TEORETICKÝCH VÝCHODISEK A FORMULACE HYPOTÉZY

Těhotenství je období, kdy je fyziologicky zvýšená zátěž na některé orgánové systémy ženy. V tomto období se mohou projevit onemocnění, které do této doby probíhala skrytě nebo může gravidita přispět k propuknutí onemocnění. Včasným vyšetřením lze některé onemocnění odhalit a správnou léčbou zabránit nežádoucím

následkům neléčených poruch. Štítná žláza je důležitý orgán a hormony štítné žlázy zasahují do všech metabolických dějů a ovlivňují funkci dalších orgánů. Jsou nezbytné jak pro udržení těhotenství, tak pro normální vývoj jedince. Tyreoidální poruchy jsou v populaci velmi časté, a pokud jsou včas odhaleny a léčeny nezanechávají žádné trvalé následky. Jak je uvedeno v odborné literatuře, dysfunkcí štítné žlázy trpí až třetina evropské populace a ženy jsou postiženy 5 - 8 x častěji než muži.

O nezbytnosti vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství v České republice se diskutuje mnoho let. Je to stále otevřené, kontroverzní téma, kdy mezi gynekology a endokrinology chybí shoda v doporučení k jednotnému postupu. Spory se vedou z důvodu, zda má být screening těhotných žen prováděn plošně, či zda má být zaměřen pouze na rizikové skupiny. V České republice bylo provedeno několik studií, z nichž se většina přiklání k zavedení univerzálního screeningu. České i zahraniční studie navíc uvádějí, že při vyšetřování pouze žen s rizikovými faktory unikne část žen s významnou tyreoidální abnormalitou. Je publikováno 33 - 81 % případů, které by mohly zůstat diagnosticky němé. Proto je doporučováno zavedení celoplošného screeningu, který by byl proveden gynekologem jako součást ostatních krevních odběrů v prvním trimestru. K praktickému lékaři se totiž těhotná žena většinou dostavuje na doporučení gynekologa až ve druhém trimestru, což je na záchyt tyreopatií a účinnou léčbu již pozdě. V dnešní době většina žen těhotenství plánuje a snaží se na graviditu připravit i zdravotně. Proto je potřeba zlepšit informovanost žen o zvýšeném riziku vzniku tyreoidálních poruch v těhotenství, které mohou mít nežádoucí dopad na vývoj plodu. Ideální by totiž bylo provést vyšetření již před plánovaným těhotenstvím a o této skutečnosti by měly být informovány především ženy samotné, aby jim byla dána možnost si o vyšetření zažádat.

Záchyt nových případů souvisí s vyspělostí zdravotnictví, přístupem k prevenci, se vzděláním lékařů a informovaností žen.

Sumarizací dohledaných poznatků o výskytu tyreoidálních poruch v těhotenství lze formulovat teoretické hypotézy: Předpokládám, že procento výskytu abnormálních hodnot v některých tyreoidálních testech na znojemském okrese ve zkoumaném vzorku těhotných žen nebude vyšší než v jiných oblastech. Důvodem této hypotézy je fakt, že ženy na znojemském okrese patří do stejné geografické a etnické skupiny jako v ostatních srovnatelných studiích provedených v České republice. Dalším předpokladem je, že výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním trimestru u tohoto zkoumaného vzorku bude vyšší než ve druhém trimestru. Druhé

tvrzení je opřeno o teoretické poznatky, že dysfunkční poruchy se projeví na počátku těhotenství v období zvýšené zátěže na štítnou žlázu. Vyšší výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů u gravidních žen ve věkové skupině nad 30 let, než u žen v nižší věkové skupině, je posledním předpokladem. Důvod k tomuto tvrzení je, že věk nad 30 let byl ATA zařazen mezi rizikové faktory.

3 METODIKA VÝZKUMU

3.1 VÝZKUMNÉ CÍLE A HYPOTÉZY

Cíle

Cíl 1: Posoudit do jaké míry se vyskytují abnormální hodnoty v některých tyreoidálních testech u gravidních žen na znojenském okrese.

Cíl 2: Posoudit rozdíly výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním a druhém trimestru gravidity.

Cíl 3: Posoudit rozdíly výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů u gravidních žen mezi věkovými skupinami do 30 let a nad 31 let.

Hypotézy

H 1: Předpokládám, že procento výskytu abnormálních hodnot v některých tyreoidálních testech na znojenském okrese nebude vyšší než v jiných oblastech.

H 2: Předpokládám, že výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním trimestru bude vyšší než ve druhém trimestru.

H 3: Předpokládám, že u gravidních ve věkové skupině nad 30 let bude výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů vyšší než u žen v nižší věkové skupině.

3.2 CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Do výzkumného vzorku byly zařazeny všechny ženy, kterým byla v období od září 2016 do listopadu 2017 diagnostikována gravidita, a které byly registrovány v gynekologické ambulanci KalGyn s.r.o. ve Znojmě. V prvním trimestru jim byl proveden odběr krve na TSH a FT4 v rámci těhotenských screeningových odběrů a v druhý odběr byl proveden v rámci orálně glukózo-tolerančního testu (oGTT).

3.3 METODA SBĚRU DAT

V období od září 2016 do února 2018 byla z dokumentace zpracovávána data se zaměřením na výskyt těchto onemocnění v osobní anamnéze: onemocnění štítné žlázy, diabetes mellitus, Crohnova choroba, astma bronchiale, leydenské mutace,

trombofilie, trombóza, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, hypertenze, deprese. Z rodinné anamnézy bylo zaznamenáváno jen vyskytující se onemocnění štítné žlázy. Z gynekologické anamnézy byl uveden počet předchozích gravidit, počet spontánních abortů, ITP, mrtvě rozené plody po 24. týdnu gravidity, léčba neplodnosti, těhotenství po IVF. Dále byl zjišťován výskyt gestačního diabetu mellitu (GDM), preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty a onemocnění štítné žlázy v předchozích graviditách. Věk, výška a hmotnost před graviditou. Hodnoty TSH a FT4 odebrány v rámci krevních odběrů v prvním trimestru a ve druhém trimestru v rámci oGTT. Data byla postupně zaznamenávána do tabulky a následně statisticky zpracována.

3.4 REALIZACE VÝZKUMU

Sběr dat byl prováděn se souhlasem majitele gynekologické ambulance KalGyn s.r.o. MUDr. Martinem Kaliským (příloha 5). V příloze 6 je souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP.

Odběr krve v prvním trimestru na vyšetření hladin TSH a FT4 byl proveden v rámci těhotenských screeningových odběrů mezi 10. a 12. týdnem gravidity. V druhém trimestru byly odebrány hladiny TSH a FT4 v rámci oGTT ve 24. - 26. týdnů gravidity.

Stanovení látkové koncentrace FT4 a TSH bylo provedeno v laboratoři Synlab Znojmo chemiluminiscenční imunoanalýzou (Chemiluminescent Magnetic Immuno Assay - CMIA) na analyzátoru Architect i2000 Abbott Laboratories. Princip stanovení koncentrace v lidském séru a plazmě je technologie ChemiFlex. Je to dvoukroková imunoanalýza, chemiluminiscenční imunoanalýza na paramagnetických mikročásticích s tak zvanými flexibilními protokoly. Jednotky pro FT4 jsou pikomoly na litr (pmol/l) a referenční hranice stanoveny laboratoří jsou 9,0 - 19,0 pmol/l pro muže i ženy. Jednotky pro TSH jsou mili mezinárodní jednotka na litr (mIU/l) a referenční hodnoty stanovené laboratoří jsou pro ženy 0,27 - 4,2 mIU/l. Pro zpracování odebraných výsledků byly použity referenční intervaly pro jednotlivé trimestry v těhotenství podle doporučení ATA 2011, tabulka 1 (Horáček, 2013, s. 249).

Tabulka 1: Orientační referenční intervaly pro jednotlivé trimestry v těhotenství (Horáček, 2013, s. 249)

	I. trimestr	II. trimestr	III. trimestr
TSH (mIU/l)	0,1 – 2,5	0,2 – 3,0	0,2 – 3,0
FT4 (pmol/l)	10,7 – 16,3	9,16 – 13,5	9,3 – 13,7

3.5 METODY ZPRACOVÁNÍ DAT

Pro popis dat byly použity základní ukazatele deskriptivní statistiky - poloha důležitých znaků byla charakterizována výběrovým průměrem a mediánem, variabilita pak pomocí minima a maxima hodnot sledovaného znaku. U znaků TSH a FT4 byla dále provedena klasifikace zjištěných hodnot do tříd „snížené“, „v normálu“ a „zvýšené“ na základě kritérií popsaných níže. Pro lepší přehlednost byla data agregována do dvourozměrných kontingenčních tabulek a to porovnáním různých dvojic znaků (v závislosti na zkoumaném cíli) a pro lepší názornost dále doplněny sloupcovými grafy.

Statistické zpracování bylo provedeno standardní metodikou v programu MS Excel, použitím běžných funkcí. Pro ověření statistických hypotéz, formulovaných s ohledem na stanovené cíle, byly použity příslušné základní metody matematické statistiky - porovnání rozdílu námi zjištěného podílu abnormálních hodnot s dalšími studii bylo provedeno na základě 95 % intervalu spolehlivosti; statistická významnost změny TSH a FT4 mezi prvním a druhým trimestrem byla posouzena pomocí párového t-testu; vliv věkové skupiny na TSH a FT4 byl posouzen na základě (χ^2) testu nezávislosti v kontingenční tabulce.

4 VÝSLEDKY VÝZKUMU

Do studie bylo zařazeno celkem 140 gravidních žen, kterým byla v daném období diagnostikována vitální gravidita. Ze souboru bylo vyřazeno 9 žen. U jedné, která byla vyřazena ze studie, byl proveden odběr v prvním trimestru a s diagnostikovanou hypotyreózou (TSH 61,545 mIU/l a FT4 6,6 pmol/l), byla předána do péče endokrinologa. Na odběr ve druhém trimestru se nedostavila. U jedné ženy nebyl proveden odběr ve druhém trimestru a u sedmi nebyl proveden odběr v prvním trimestru.

V selektovaném vzorku byl průměrný věk 29,96 let, mediánový věk 29 let, nejmladší ženě bylo 19 let a nejstarší 43 let. Průměrná výška žen ve vzorku byla 166,19 cm, mediánová výška 165 cm, minimální výška 154 cm, maximální výška byla 180 cm. Průměrná hmotnost na začátku těhotenství byla 70 kg, mediánová hmotnost 66 kg, minimální hmotnost byla 43 kg, maximální hmotnost byla 133 kg. U 20 % (26 žen) byl diagnostikován GDM, 10 % (13 žen) bylo po in vitro fertilizaci (IVF). 5 % (6 žen) mělo pozitivní rodinnou anamnézu na onemocnění štítné žlázy. 11 % (15 žen) mělo v osobní anamnéze patologii štítné žlázy či hyperprolaktinémii a byly sledovány na endokrinologii již před těhotenstvím (tři ženy s hypotyreózou na substituci po totální strumektomii pro primární hypertyreózu, šest žen s hypotyreózou na substituci, tři ženy pro zvětšení štítné žlázy, jedna pro cysty na štítnici a dvě pro hyperprolaktinémii). Ostatní sledovaná onemocnění se u selektovaného vzorku vyskytovala ojediněle (jedenkrát Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida, alergie na penicilin, alergie na laktózu a atopický ekzém, dvakrát lupénka a hypertenze, čtyřikrát astma bronchiale a trombofilní mutace).

Výsledky k cíli 1

Cíl 1: Posoudit procento výskytu abnormálních hodnot v některých tyreoidálních testech v gynekologické ambulanci ve znojenském okrese.

H1: Procento výskytu abnormálních hodnot v některých tyreoidálních testech ve znojenském okrese nebude vyšší než v jiných oblastech.

V tabulce 2 je zhodnocení hladin TSH a FT4 pro I. a II. trimestr. Zhodnocení bylo provedeno podle doporučených hodnot specifických pro těhotenství a trimestry.

Fyziologické hodnoty TSH pro I. trimestr jsou 0,1 - 2,5 mUI/l, pro II. trimestr 0,2 - 3,0 mUI/l. Fyziologické hodnoty FT4 pro I. trimestr jsou 10,7 - 16,3 pmol/l a pro II. trimestr 9,16 - 13,5 pmol/l. V I. trimestru byla zjištěna hladina TSH < 0,1 mUI/l u 5 % (7 žen), TSH 0,1 - 2,5 mUI/l u 75 % (98 žen), TSH > 2,5 mUI/l u 20% (26 žen) a hladina FT4 < 10,7 pmol/l u 5 % (6 žen), FT4 10,7 - 16,3 pmol/l 93 % (122 žen), FT4 > 16,3 pmol/l u 2 % (3 ženy). Ve II. trimestru byla zjištěna hladina TSH < 0,2 mUI/l u 0 % (0 žen), TSH 0,2 - 3,0 mUI/l u 89 % (116 žen), TSH > 3,0 mUI/l u 11% (15 žen) a FT4 < 10,7 pmol/l u 18 % (23 žen), FT4 10,7 - 16,3 pmol/l 79 % (103 žen), FT4 > 16,3 pmol/l u 4 % (5 žen).

Tabulka 2: Zhodnocení hladin TSH a FT4 pro I. a II. trimestr

	I. trimestr		II. trimestr	
	TSH	FT4	TSH	FT4
snížené - n	7	6	0	23
%	5 %	5 %	0 %	18 %
v normálu - n	98	122	116	103
%	75 %	93 %	89 %	79 %
zvýšené - n	26	3	15	5
%	20 %	2 %	11 %	4 %

n - počet

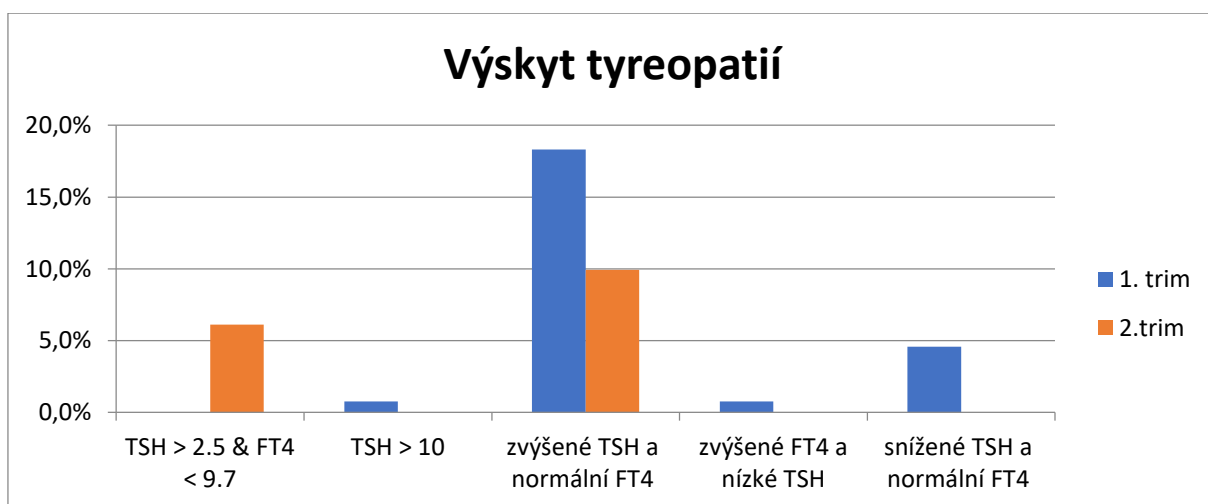
Výskyt tyreopatií ukazuje tabulka 3 a grafické zpracování výsledků výskytu tyreopatií je znázorněno v grafu 1. Zjevná hypothyreóza je diagnostikována hodnotami TSH > 2,5 mIU/l společně s FT4 < 9,7 pmol/l nebo TSH > 10 mIU/l. V selektovaném vzorku gravidních žen v I. trimestru ukázaly laboratorní hodnoty zjevnou hypothyreózu u 0,8 % (1 žena) a ve II. trimestru u 6,1 % (8 žen). Subklinická hypothyreóza laboratorně diagnostikována zvýšenými hodnotami TSH (2,5 - 10 mIU/l pro I. trimestr a 3,0 - 10 mIU/l pro II. trimestr) spolu s normálními hladinami FT4 (10,7 - 16,3 pmol/l pro I. trimestr a 9,16 - 13,5 pmol/l pro II. trimestr) byla ve zkoumaném vzorku v I. trimestru u 18,3 % (24 žen) a ve II. trimestru u 9,9 % (13 žen). Zjevná hypertyreóza diagnostikovaná zvýšenými hladinami FT4 (pro I. trimestr FT4 > 16,3 pmol/l a pro II. trimestr > 13,5 pmol/l) a nízkými hladinami TSH (TSH < 0,1 mIU/l v I. trimestru a TSH < 0,2 mIU/l ve II. trimestru) se vyskytla v I. trimestru u 0,8 % (1 žena) a ve II. trimestru v 0 %. Subklinická hypertyreóza (izolovaná hypothyrexinémie) diagnostikovaná normálními hodnotami FT4 specifickými pro trimestr a snížením TSH pod referenční mez byla v I. trimestru u 4,6 % (6 žen) a ve II. trimestru v 0 %.

Tabulka 3: Výskyt tyreopatií v selektovaném vzorku

	I. trimestr	II. trimestr
TSH > 2.5 a FT4 < 9.7 n (%)	0 (0 %)	8 (6,1 %)
TSH > 10 n (%)	1 (0,8 %)	0 (0 %)
zvýšené TSH a normální FT4 n (%)	24 (18,3 %)	13 (9,9 %)
zvýšené FT4 a nízké TSH n (%)	1 (0,8 %)	0 (0 %)
snížené TSH a normální FT4 n (%)	6 (4,6 %)	0 (0 %)

n - počet, % - procento

Graf 1: Výskyt tyreopatií v selektovaném vzorku



V tabulce 4 je uvedeno procento a počet výskytu abnormálních hodnot u jednotlivých parametrů tyreoidálních testů v trimestrech. U TSH byla v I. trimestru zjištěna abnormální hladina u 25,2% (33 žen) a v II. trimestru u 11,5 % (15 žen). Odchylka od referenčních hodnot specifických pro trimestry byla u FT4 zjištěna v I. trimestru u 6,9 % (9 žen) a ve II. trimestru u 21,4 % (28 žen).

Tabulka 4: Procento a počet výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů

	TSH I. trimestr	FT4 I. trimestr	TSH II. trimestr	FT4 II. trimestr
znojemský okres (n)	25.2% (33)	6.9% (9)	11.5% (15)	21.4% (28)

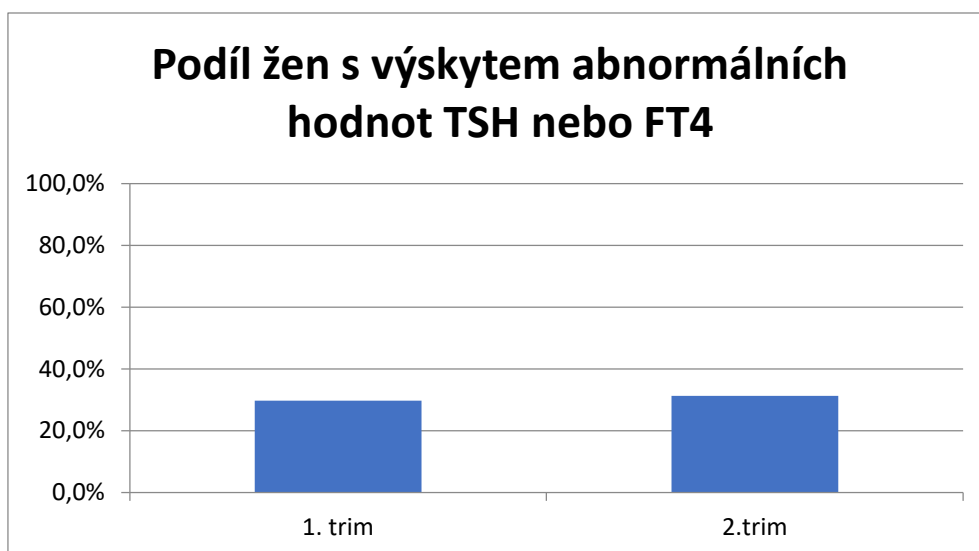
n - počet

V tabulce 5 je uveden celkový počet a procento výskytu abnormálních hodnot v některém z vyšetřovaných parametrů. V selektovaném vzorku byla v I. trimestru celkem zaznamenána nějaká odchylka od normálu ve 29,8 % (39 x) a ve II. trimestru ve 31,3 % (41x). Grafické znázornění graf 2.

Tabulka 5: Podíl diagnostikovaných žen s výskytem abnormálních hodnot v některém z vyšetřovaných parametrů

	I. trimestr	II. trimestr
Počet	39	41
Podíl ve zkoumaném vzorku	29,8%	31,3%

Graf 2: Podíl žen s výskytem abnormálních hodnot TSH nebo FT4



Ve studii, kterou v roce 2010 provedl Horáček s kolektivem, byla zachycena přítomnost poruch štítné žlázy v 16,3 % případů. V pilotní studii podporované VZP, kterou provedla Límanová a kolektiv, bylo zjištěno 18 % žen s nějakou pozitivitou. V jesenickém okrese byla ve studii Kořenka abnormální hodnota TSH zjištěna u 9,1 %. Ve studii provedené Skřivánkem v Olomouckém kraji byla nějaká abnormální hodnota v tyreoidálních testech zachycena celkem v 35,8 % (22 % mělo koncentraci TSH > 2,5 mIU/l, u 12 % bylo zjištěno snížení FT4 pod 9,4 pmol/l a 1,8 % mělo elevaci TSH společně s poklesem FT4). Tabulka 6.

Tabulka 6: Procentuální výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů v I. trimestru v oblastech České republiky

Provedená studie	%
Znojmo	29,8 %
Hradec Králové (Horáček)	16,3 %
Pilotní studie ČR (Límanová)	18 %
Olomouc (Kořenek)	9,1 %
Jeseník (Skřivánek)	35,8 %

Pro potřeby porovnání námi zjištěných výběrových podílů abnormálních hodnot s referenčními hodnotami z různých studií stanovíme k těmto výběrovým podílům ještě 95 % intervaly spolehlivosti. Porovnáním těchto intervalů spolehlivosti s hodnotami zjištěnými v jiných studiích zjistíme, zda je rozdíl významný či ne. Individuální data mají alternativní rozdělení (normální nebo abnormální hodnota). Avšak díky tomu, že máme dostatečně velký počet nezávislých pozorování (131), můžeme aplikovat centrální limitní větu a uvažovat tedy normální rozdělení podílu abnormálních hodnot. Na základě tohoto předpokladu můžeme snadno zkonstruovat (asymptotické) intervaly spolehlivosti (spolehlivost volíme 95 %). Tabulka 7.

Tabulka 7: 95 % intervaly spolehlivosti procenta výskytu abnormálních hodnot v I. trimestru

	TSH	FT4	TSH nebo FT4
Podíl abnormálních hodnot	25,2%	6,9%	29,8%
Směrodatná odchylka	43,4%	25,3%	45,7%
Počet pozorování	131	131	131
Dolní mez intervalu spol.	17,8%	2,5%	21,9%
Horní mez intervalu spol.	32,6%	11,2%	37,6%

Rozdíl od studie provedené Skřivánkem v Olomouckém kraji tedy není statisticky významný, rozdíly od ostatních studií už statisticky významné jsou. Předpokládáme přitom, že velikost zkoumaného vzorku v ostatních studiích je výrazně vyšší než v našem případě a zanedbáváme tudíž případnou variabilitu v odhadech stanovených v těchto studiích.

H1 zamítáme, ve znojemském okrese bylo procento výskytu abnormálních hodnot v některých z tyreoidálních testů srovnatelné jen ve studii v Olomouckém kraji, v ostatních zkoumaných oblastech České republiky bylo procento výskytu nižší.

Výsledky k cíli 2

Cíl 2: Posoudit rozdíly výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním a druhém trimestru gravidity.

H2: Výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním trimestru je vyšší než ve druhém trimestru.

Na ověření hypotézy 2, zda jsou změny ve druhém trimestru oproti prvnímu trimestru statisticky významné, byl použit párový t-test, protože máme dva závislé výběry z alternativního rozdělení. Pokud potřebujeme vzájemně porovnávat data ve stejném výběrovém souboru respondentů, kteří byli měřeni dvakrát, je vhodný právě párový test (Vévodová, 2015, s. 80). Absenci normality individuálních pozorování (základní předpoklad párového t-testu) kompenzuje centrální limitní věta, k dispozici 131 nezávislých pozorování, použití t-testu je tedy adekvátní.

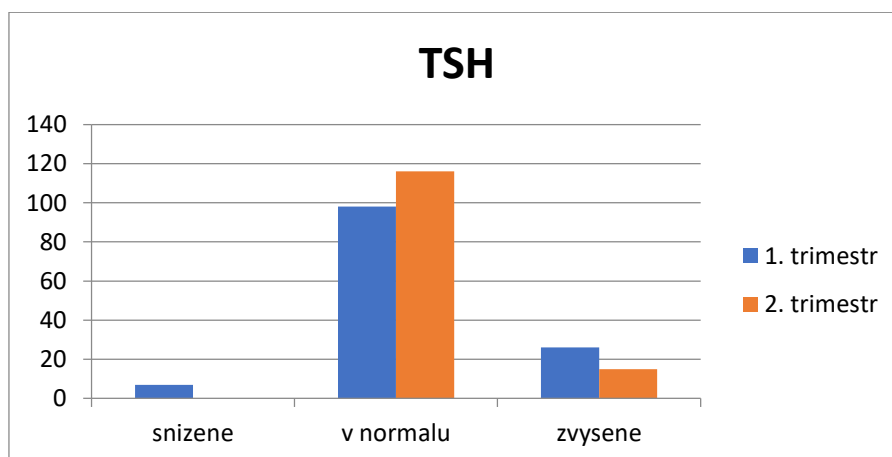
V tabulce 8 je uvedeno rozdělení hodnot TSH a FT4 dle trimestru a abnormálních hodnot. Grafické znázornění těchto hodnot graf 3 a 4.

Tabulka 8: Rozdělení tyreoidálních testů v I. a II. trimestru gravidity dle abnormalit

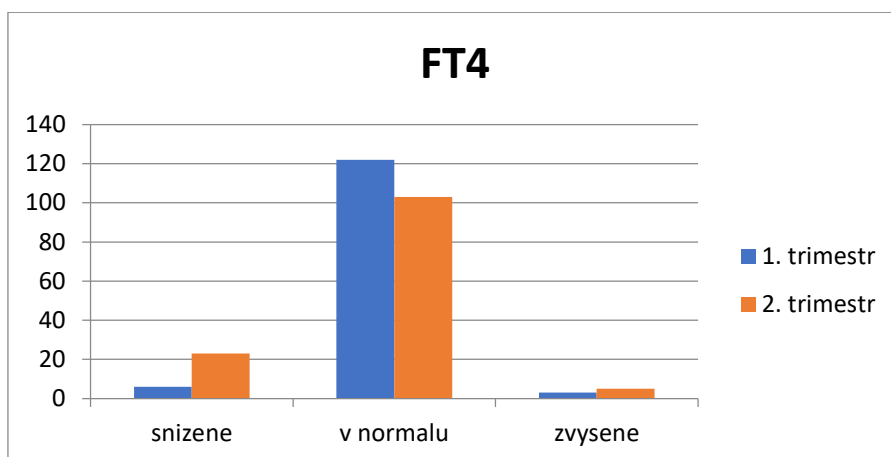
	TSH		FT4	
	I. trimestr	II. trimestr	I. trimestr	II. trimestr
snížené - n	7 (5 %)	0 (0 %)	6 (5 %)	23 (18 %)
v normálu - n	98 (75 %)	116 (89 %)	122 (93 %)	103 (79 %)
zvýšené - n	26 (20 %)	15 (11 %)	3 (2 %)	5 (4 %)

n - počet

Graf 3: Výskyt koncentrací TSH v I. a II. trimestru



Graf 4: Výskyt koncentrací FT4 v I. a II. trimestru



Z grafů 3 a 4 je patrné, že u TSH došlo ve druhém trimestru ke zvýšení počtu normálních hodnot při současném poklesu počtu jak snížených tak zvýšených hodnot TSH. U FT4 je situace opačná, ve druhém trimestru klesl počet normálních hodnot a vzrostl počet snížených i zvýšených hodnot FT4.

Tabulka 9: Test shody středních hodnot (I. trimestr - II. trimestr)

	TSH	FT4
Průměrná diference (d)	14%	-15%
Směrodatná odchylka diference	48%	43%
Počet pozorování	131	131

Tabulka 10: Výpočet pravděpodobnosti

Nulová hypotéza	1. trim = 2. trim	1. trim = 2. trim
Alternativa	1. trim > 2. trim	1. trim < 2. trim
Testová statistika	3,3	-3,8
Stupně volnosti	130	130
p-hodnota	0,00062	0,000094
zamítáme H₀	ANO	ANO

S velmi vysokou spolehlivostí (pravděpodobnost chyby menší než 0,1%) se prokázalo, že střední hodnota procenta výskytu abnormálních hodnot u TSH se ve druhém trimestru snížila oproti prvnímu trimestru. V případě FT4 se naopak s velmi vysokou spolehlivostí prokázalo, že střední hodnota procenta výskytu abnormálních hodnot ve druhém trimestru vzrostla oproti prvnímu trimestru.

H2 zamítáme, ve zkoumaném vzorku došlo ve druhém trimestru prokazatelně k významnému nárůstu podílu abnormálních hodnot jen u FT4, ale u TSH došlo prokazatelně k poklesu podílu abnormálních hodnot.

Výsledky k cíli 3

Cíl 3: Posoudit rozdíly výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů u gravidních žen mezi věkovými skupinami do 30 let a od 31 let.

H3: U gravidních žen ve věkové skupině nad 30 let bude výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů vyšší než u žen v nižší věkové skupině.

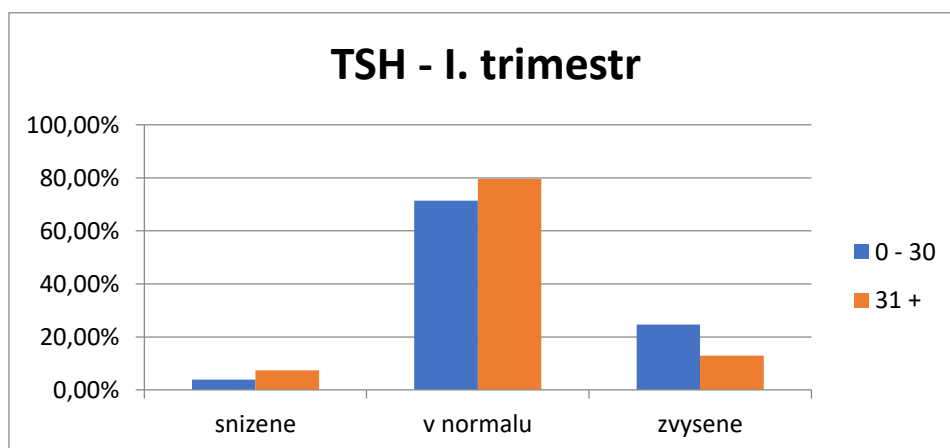
Na ověření hypotézy byly použity testy nezávislosti v kontingenční tabulce.

Následující čtyři tabulky a čtyři grafy ukazují procentuální zastoupení hladin TSH a FT4 v jednotlivých věkových skupinách a v jednotlivých trimestrech.

Tabulka 11: Procentuální zastoupení hladin TSH v I. trimestru dle věkových skupin

Počet z TSH - I.trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
TSH - I.trim	0 - 30	31 +	Celkový součet
snížené	3,90%	7,41%	5,34%
v normálu	71,43%	79,63%	74,81%
zvýšené	24,68%	12,96%	19,85%
Celkový součet	100,00%	100,00%	100,00%

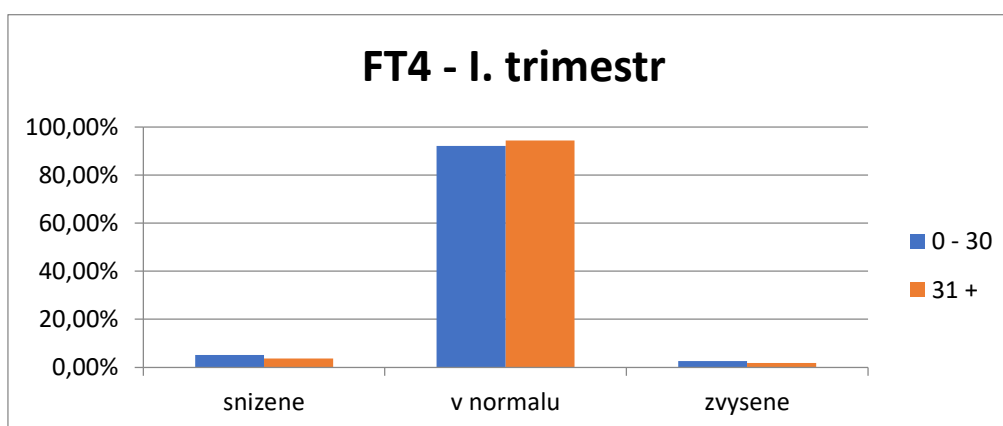
Graf 5: Procentuální zastoupení hladin TSH v I. trimestru dle věkových skupin



Tabulka 12: Procentuální zastoupení hladin FT4 v I. trimestru dle věkových skupin

Počet z FT4 - I.trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
FT4 - I.trim	0 - 30	31 +	
snížené	5,19%	3,70%	4,58%
v normálu	92,21%	94,44%	93,13%
zvýšené	2,60%	1,85%	2,29%
Celkový součet	100,00%	100,00%	100,00%

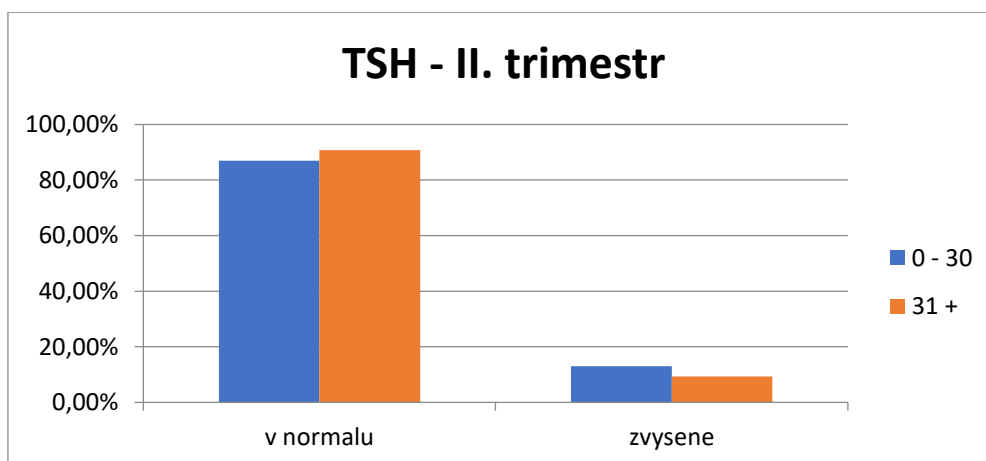
Graf 6: Procentuální zastoupení hladin FT4 v I. trimestru dle věkových skupin



Tabulka 13: Procentuální zastoupení hladin TSH ve II. trimestru podle věkových skupin

Počet z TSH - II.trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
TSH - II.trim	0 - 30	31 +	
v normálu	87,01%	90,74%	88,55%
zvýšené	12,99%	9,26%	11,45%
Celkový součet	100,00%	100,00%	100,00%

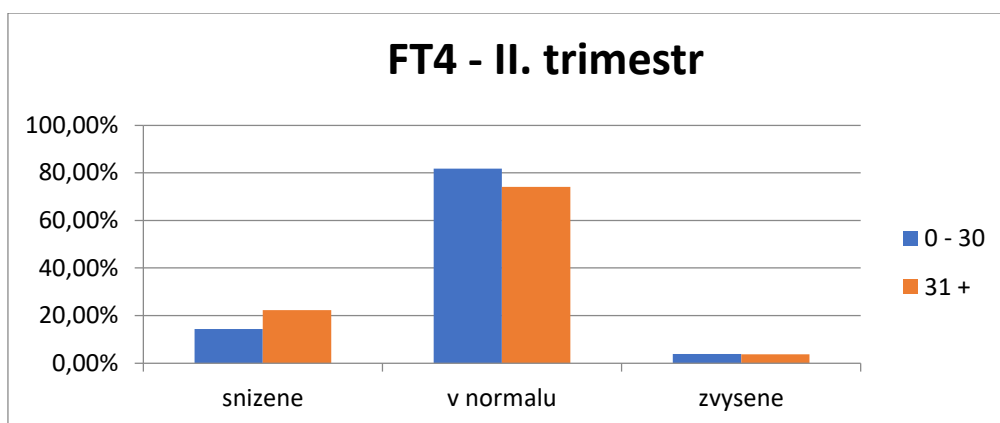
Graf 7: Procentuální zastoupení hladin TSH ve II. trimestru dle věkových skupin



Tabulka14: Procentuální zastoupení hladin FT4 ve II. trimestru podle věkových skupin

Počet z FT4 - II.trim	Věková skupina		Celkový součet
FT4 - II.trim	0 - 30	31 +	
snížené	14,29%	22,22%	17,56%
v normálu	81,82%	74,07%	78,63%
zvýšené	3,90%	3,70%	3,82%
Celkový součet	100,00%	100,00%	100,00%

Graf 8: Procentuální zastoupení hladin FT4 ve II. trimestru dle věkových skupin



Jednotlivé grafy výše ukazují drobné rozdíly v rozdělení žen podle výsledku testu a to zvláště pro jednotlivé věkové skupiny. Můžeme si povšimnout drobných rozdílů v rozděleních. Abychom ověřili, zda jsou tyto rozdíly statisticky významné nebo zda mohly být způsobeny pouze náhodnou perturbací, provedeme příslušné testy nezávislosti v kontingenční tabulce, kde posuzujeme závislost/nezávislost dvou nominálních znaků. Pro zajištění dostatečného počtu pozorování v každém políčku (jde o asymptotický test) sloučíme snížené a zvýšené hodnoty do jediné kategorie – abnormální.

Tabulka 15: Test nezávislosti u TSH v I. trimestru

Počet z TSH - I.trim	Věková skupina		Celkový součet
TSH - I.trim	0 - 30	31 +	
abnormální	22	11	33
v normálu	55	43	98
Celkový součet	77	54	131
p-hodnota	0,287177598		

Vysoká p-hodnota testu nezávislosti u znaku TSH - 1. trimestr znamená neprůkaznost testu (nelze zamítnout nezávislost). Rozdíly mezi dvěma věkovými skupinami tudíž nejsou statisticky významné a mohou být způsobeny pouze náhodou. Tabulka 15.

Tabulka 16: Test nezávislosti u FT4 v I. trimestru

Počet z FT4 - I.trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
FT4 - I.trim			
abnormální	6	3	9
v normálu	71	51	122
Celkový součet	77	54	131
p-hodnota	0,618366155		

Vysoká p-hodnota testu nezávislosti u znaku FT4 - I. trimestr znamená neprůkaznost testu (nelze zamítnout nezávislost). Rozdíly mezi dvěma věkovými skupinami tudíž nejsou statisticky významné a mohou být způsobeny pouze náhodou. Tabulka 16.

Tabulka 17: Test nezávislosti u TSH ve II. trimestru

Počet z TSH – II. trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
TSH – II. trim			
abnormální	10	5	15
v normálu	67	49	116
Celkový součet	77	54	131
p-hodnota	0,509539964		

Vysoká p-hodnota testu nezávislosti u znaku TSH - II. trimestr znamená neprůkaznost testu (nelze zamítnout nezávislost). Rozdíly mezi dvěma věkovými skupinami tudíž nejsou statisticky významné a mohou být způsobeny pouze náhodou. Tabulka 17.

Tabulka 18: Test nezávislosti u FT4 ve II. trimestru

Počet z FT4 - II. trim	Věková skupina		Celkový součet
	0 - 30	31 +	
FT4 - II. trim			
abnormální	14	14	28
v normálu	63	40	103
Celkový součet	77	54	131
p-hodnota	0,287206594		

Vysoká p-hodnota testu nezávislosti u znaku FT4 - 2. trimestr znamená neprůkaznost testu (nelze zamítnout nezávislost). Rozdíly mezi dvěma věkovými skupinami tudíž nejsou statisticky významné a mohou být způsobeny pouze náhodou. Tabulka 18.

H3 zamítáme, rozdíly v podílu abnormálních hodnot u gravidních žen mezi věkovými skupinami jsou nevýznamné u všech čtyř testovaných hodnot.

5 DISKUZE

Z mnoha nalezených studií, které se zabývaly zjišťováním výskytu poruch funkce štítné žlázy, byly do diskuze vybrány zejména příspěvky ze studií prováděných v České republice a několik zahraničních studií pro srovnání. V diplomové práci byla u těhotných žen v prvním trimestru zjištěna subklinická hypotyreóza v 18,3 % (24/131), zjevná hypotyreóza v 0,8 % (1/131), subklinická hypertyreóza ve 4,6 % (6/131) a zjevná hypertyreóza v 0,8 % (1/131). Ve druhém trimestru byla laboratorně diagnostikována subklinická hypotyreóza v 9,9 % (13/131), zjevná hypotyreóza v 6,1 % (8/131) a hypertyreóza nebyla v druhém trimestru zjištěna.

Do pilotního projektu v roce 2009, podporovanou VZP, bylo zahrnuto 13 českých regionů. Měření byla provedena v regionálních laboratořích a referenční rozsahy se lišily podle jednotlivých laboratoří. V této kohortě bylo zjištěno 18 % žen s nějakou pozitivitou. Odchytky v hladině TSH byly nalezeny celkem u 11 % žen, u 7,8 % těhotných žen zjištěné zvýšené hladiny TSH, což signalizuje suboptimální nebo sníženou činnost štítné žlázy. Snížená hladina TSH u 3,2 % žen. Jen u přibližně 0,5% vyšetřených se supresí TSH byla diagnostikována skutečná hypertyreóza (zároveň zvýšená hladina FT4). Nedostatečná produkce T4, která může ovlivnit vývoj plodu, se manifestuje snížením FT4, kterou v této studii mělo 3,7 % těhotných žen (Límanová, 2011, s. 391).

Horáček a kolektiv ve své studii provedené v Královéhradeckém kraji prokázali přítomnost poruch štítné žlázy v 16,3 % případů. Zjistili, že vyšetření funkce štítné žlázy pouze u žen s podezřením na onemocnění štítné žlázy, na základě osobní a rodinné anamnézy nebo po předchozích spontánních potratech, by bylo příčinou vynechání zhruba 50 % případů vyžadující specializovanou léčbu (2010, s. 646).

Ve studii provedené Antonínem Kořenkem v gynekologické ambulanci Jesenické nemocnice byly zjištěny hladiny TSH nad 3 mIU/l v první trimestru u 9,1 % těhotných (2009, s. 139).

Cílem studie provedené v Olomouckém kraji Hanou Šarapatkovou bylo zjistit, zda by všeobecně provedený screening těhotných žen odhalil významný počet tyreopatií. Výsledky této studie podporují zavedení univerzálního screeningu dysfunkcí štítné žlázy v graviditě. Celkem diagnostikovali tyreopatie u 7,6 % gravidních žen bez známého rizikového faktoru. Z toho 1,2 % se subklinickou hypotyreózou, 3,4 % žen s autoimunitní tyreoiditidou a 3 % s hypotyroxinémií (2013, s. 358,361).

V diplomové práci bylo zjištěno, že ženy nad 30 let nemají vyšší riziko dysfunkce štítné žlázy než ženy mladší 30 let. Rozdíly ve výskytu abnormálních hodnot u těhotných žen mezi dvěma věkovými skupinami není statisticky významný. Výsledky se shodují se studií provedenou v letech 2006 – 2008, ve které bylo zjištěno, že neexistuje žádný vztah mezi věkem a pravděpodobností pozitivního screeningu u žen ve věku 16 až 44 let. To je v rozporu s pokyny ATA z roku 2011, které doporučují vyšetření všech těhotných nad 30 let věku pro TSH jako součást případové strategie screeningu u žen s vysokým rizikem hypotyreózy v těhotenství. Podle výsledků této studie ženy nad 30 let nemají vyšší riziko hypotyreózy než ženy mladší 30 let. Přidáním věkového kritéria ale může podstatně zlepšit efektivitu strategie zjišťování případů díky většímu počtu testovaných žen. V této studii byl přidáním věku nad 30 let podíl zlepšen na 85,6 % v souvislosti s průměrem stáří těhotné populace (Potlukova, 2012, s. 1949).

I podle studie, kterou provedl Diéguez ve Španělsku, věk matky nad 30 let nezvyšuje pravděpodobnost pozitivního screeningu na tyreopatie. Onemocnění štítné žlázy v graviditě je většinou asymptomatický stav, snadno diagnostikovatelný spolehlivým laboratorním testem. Včasná diagnóza a léčba vede ke zlepšení výsledků. Podle některých studií i nákladově efektivní. Diéguez podporuje provedení univerzálního screeningu funkce štítné žlázy na počátku gravidity, ideálně s určením TSH a FT4, s použitím specifických referenčních rozsahů (2016, s. 123).

Studie, kterou provedl Scrinic v oblasti jihovýchodního Rumunska, sledovala výskyt dysfunkce štítné žlázy u těhotných žen různého gestačního období. V prvním trimestru byla u 31,1 % případů diagnostikována subklinická hypotyreóza, zjevnou hypotyreózu mělo 10,1 % žen, a incidence tyreotoxikózy byla přibližně 6,5 % těhotných. Ve druhém trimestru bylo zjištěno 26,6 % žen se subklinickou hypotyreózou, 7,7 % se zjevnou hypotyreózou a 7,7 % s tyreotoxikózou. Prevalence klinické manifestace hypotyreózy subklinické hypotyreózy byla vyšší než u osob z jiných klinických studií. Tento rozdíl mezi studiemi může být způsoben začleněním žen z různých etnických skupin a geografických oblastí (2015, s. 154).

Dave ve své studii provedené v Indii zdůrazňuje screening vysoce rizikových skupin, ale také podporuje univerzální screening, který by měl být součástí screeningových protokolů, tak aby všechny poruchy štítné žlázy byly vyšetřovány a léčeny co nejdříve. Ani malé procento poruch štítné žlázy by nemělo být vynecháno. Pokud by byly prozkoumány pouze rizikové skupiny těhotných, uniklo by asi 4,6 % případů, které by mohly být včas diagnostikovány a léčeny. Zdůrazňuje, že ideálně by

měl být screening proveden před plánovaným těhotenstvím nebo velmi brzy po potvrzení (2014, s. 737). Qian dokonce uvádí, že míra chybné diagnostiky vysoce rizikové skupiny je více než 80 %, což dokazuje význam univerzálního screeningu funkce štítné žlázy během gravidity. Zjistili, že rozdíl v prevalenci dysfunkce štítné žlázy mezi skupinou těhotných žen s vysokým a nízkým rizikem nebyl statisticky významný a domnívají se, že univerzální screening může snížit míru nesprávné diagnózy. (2013, s. 1059-1060). Ke stejnému číslu dospěla i studie provedená Granforsem ve Švédsku. Ten uvádí, že cílené testování štítné žlázy v klinické praxi je neuspokojivé (2014, s. 15).

Srovnatelné výsledky s diplomovou prací měla studie provedená Skřivánkem v Olomouckém kraji. V prvním trimestru zjistil koncentrace TSH $>2,5$ mUI/l u 22 % těhotných žen, což je srovnatelné s výsledky diplomové práce kde bylo v prvním trimestru TSH $> 2,5$ mUI/l zjištěno u 18,3 % těhotných žen, což svědčí pro subklinickou hypotyreózu. Incidenci klinické hypotyreózy, elevace TSH a pokles FT4, uvádí u přibližně 1,8 % oproti zjištění v diplomové práci, kde zvýšené TSH s nízkým FT4 bylo v 0 %, ale 0,8 % bylo zjištěno TSH > 10 mUI/l.

Incidence funkčních poruch štítné žlázy u těhotných žen je v souboru vyšší, než u ostatních doposud publikovaných výsledků v České republice. V prvním trimestru bylo procento výskytu abnormálních hodnot v některém z vyšetřovaných parametrů 29,8 % (39/131) a ve druhém trimestru 31,3 % (41/131). Limitem výzkumného šetření diplomové práce je, že data byla získávána pouze u menšiny žen z jedné gynekologické ambulance, v omezeném časovém období. To by mohlo být předmětem zkreslení a výsledky by měly být potvrzeny v dalších studiích. Rozdíly výsledků v diplomové práci a jiných studiích provedených v České republice mohou být zkresleny použitím jiných referenčních intervalů pro TSH a FT4. V práci byly použity referenční intervaly pro jednotlivé trimestry v těhotenství podle doporučení ATA 2011, jak uvádí Horáček (2013, s. 249). Dalším limitem práce bylo vyšetření TSH a FT4, na rozdíl od ostatních studií, které vyšetřovaly i protilátky anti- TPO, což může být dalším důvodem zkreslení.

ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo zjistit, do jaké míry se u gravidních žen na znojemském okrese vyskytují abnormální hodnoty v některých tyreoidálních testech. Dále posoudit, zda jsou výrazné rozdíly abnormálních hodnot tyreoidálních testů v prvním a druhém trimestru gravidity a rozdíly u těchto testů mezi jednotlivými věkovými skupinami. Celkem bylo vyšetřeno 140 žen, kterým byla diagnostikována gravidita v období od září 2016 do listopadu 2017 a stanoveny koncentrace TSH a FT4 v séru v prvním a druhém trimestru. V diplomové práci je incidence funkčních poruch štítné žlázy u těhotných žen vyšší, než u ostatních doposud publikovaných výsledků v České republice. V prvním trimestru bylo procento výskytu abnormálních hodnot v některém z vyšetřovaných parametrů 29,8 % (39/131) a ve druhém trimestru 31,3 % (41/131). V daném souboru byla v prvním trimestru laboratorně zjištěna subklinická hypotyreóza v 18,3 % (24/131), zjevná hypotyreóza v 0,8 % (1/131), subklinická hypertyreóza ve 4,6 % (6/131) a zjevná hypertyreóza v 0,8 % (1/131). Ve druhém trimestru byla laboratorně diagnostikována subklinická hypotyreóza v 9,9 % (13/131), zjevná hypotyreóza v 6,1 % (8/131) a hypertyreóza nebyla v druhém trimestru zjištěna. Ve druhém trimestru došlo k prokazatelně významnému nárůstu podílu abnormálních hodnot jen u FT4 oproti prvnímu trimestru, naopak u TSH došlo prokazatelně k poklesu podílu abnormálních hodnot. Ve výskytu abnormálních hodnot u gravidních žen mezi jednotlivými věkovými skupinami nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

V těhotenství je onemocnění štítné žlázy závažnější tím, že může negativně ovlivnit matku i plod. (Vargová, 2009, s. 14). Proto je třeba, zvýšit informovanost žen ve fertilním věku o problematice tyreopatií v těhotenství a dopadu na vývoj jejich potomků. Do preventivního programu by měli být zapojeni gynekologové i praktičtí lékaři, kteří by měli upozornit na význam správné funkce štítné žlázy. O možném nepříznivém vlivu dysfunkce štítné žlázy na průběh těhotenství a vývoj plodu jsou nezvratné důkazy. Jediný celoplošný screening na tyreopatie, který se v České republice provádí, je novorozenecký screening na hypotyreózu ze suché kapky krve a jeho efektivnost je dávno ověřena (Jiskra, 2007, s. 827, 831).

Stále probíhající diskuze o cíleném versus univerzálním screeningu nemají vítěze. Stále více odborníků se přiklání k univerzálnímu screeningu a i ekonomická rozvaha prokázala přínos (Límanová, 2015, s. 866). Navzdory tomu, že odborné organizace nedosáhly konsensu, nedávné studie, které byly provedeny na základě

sofistikovaných analýz, zjistily, že screening všech těhotných žen na onemocnění štítné žlázy v prvním trimestru je nákladově efektivní v porovnání s cíleným screeninem vysoce rizikových žen (Krassas, 2015, s. 66).

Amouzegar provedl srovnání doporučených pokynů ATA a Endokrinní společnosti - ES (Endocrine Society). Ačkoli obě směrnice mají mnoho společného, liší se i v některých důležitých bodech. ATA doporučuje, neprovádět univerzální screening, protože neexistují dostatečné důkazy, které by doporučovaly pro či proti. Zatímco ES prezentuje dvě verze, protože někteří členové doporučili screening na abnormality TSH v séru do 9. týdne gravidity všech těhotných a jiní podporují agresivní vyšetřování vysoce rizikových žen. Proto stále pokračují diskuze o zavedení univerzálního screeningu (2014, s. 311). I Evropská asociace štítné žlázy (ETA) uznává skutečnost, že screening rizikových skupin není adekvátní, protože mnoho těhotných žen, uvádí 33 - 81 %, zůstane nediodagnostikovaných. Ačkoliv univerzální screening pro nedostatek důkazů dosud také není v pokynech ETA doporučen, byla v těchto pokynech přidána další poznámka, uvádějící, že většina autorů univerzální screening doporučuje. Je to poprvé, kdy byl doporučen univerzální screening, ačkoli ne jako oficiální doporučení (Mintziori G, 2015, s. 174).

Metaanalýza, která byla provedena Jouyandeh a kolektiv ukázala, že screening jen rizikových skupin nemusí zachytit až 49 % těhotných žen s dysfunkcí štítné žlázy. Byly vyhledávány studie zaměřené na univerzální a případový screening v databázi PubMed, Scopus a Web of Science a do této metaanalýzy byly zahrnuty randomizované kontrolované studie, kohortní studie a případové studie. Tato metaanalýza poskytuje podporu pro obhajobu univerzálního screeningu v těhotenství. Jsou potřeba další rozsáhlé randomizované kontrolované studie, aby osvětlily toto kontroverzní téma (2015, s. 117, 122).

O nezbytnosti vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství v České republice se diskutuje mnoho let. Je to stále otevřené, kontroverzní téma, kdy mezi gynekology a endokrinology chybí shoda v doporučení k jednotnému postupu. V dnešní době většina žen těhotenství plánuje a snaží se na graviditu připravit i zdravotně. Proto je potřeba zlepšit informovanost žen o zvýšeném riziku vzniku tyreoidálních poruch v těhotenství, které mohou mít nežádoucí dopad na vývoj plodu. Ideální by totiž bylo provést vyšetření již před plánovaným těhotenstvím a o této skutečnosti by měly být informovány především ženy samotné, aby jim byla dána možnost si o vyšetření zažádat.

REFERENČNÍ SEZNAM

ALLAN WC, , HADDOW JE, PALOMAKI GE, WILLIAMS JR, MITCHELL ML, HERMOS RJ, FAIX JD a KLEIN RZ, 2000. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal Of Medical Screening* [online]. **7**(3), 127-30 [cit. 2018-01-07]. ISSN 09691413. Dostupné z: MEDLINE Complete

AMOUZEGAR A, , MEHRAN L, SARVGHADI F, DELSHAD H, AZIZI F a LAZARUS JH, 2014. Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones (Athens, Greece)* [online]. **13**(3), 307-13 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.14310/horm.2002.1486. ISSN 11093099. Dostupné z: MEDLINE Complete

BARTÁKOVÁ J, POTLUKOVÁ E, ROGALEWICZ V, FAIT T, SCHÖNDORFOVÁ D, TELIČKA Z, KRÁTKÝ J a JISKRA J, 2013. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy* [online]. **13**(1), 1-18 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1186/1471-2393-13-217. ISSN 14712393. Dostupné z: MEDLINE Complete

BERBEL P, , MESTRE JL, SANTAMARÍA A, PALAZÓN I, FRANCO A, GRAELLS M, GONZÁLEZ-TORGA A a DE ESCOBAR GM, 2009. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid: Official Journal Of The American Thyroid Association* [online]. **19**(5), 511-9 [cit. 2018-01-06]. DOI: 10.1089/thy.2008.0341. ISSN 15579077. Dostupné z: MEDLINE Complete

BÍLEK R, KAŇOVÁ N, MINDŽÁKOVÁ V, NEUMANN D, JISKRA J, RYŠAVÁ L a ZAMRAZIL V, 2016. [Iodine supply of pregnant women in the Czech Republic]. *Vnitřní Lekarství* [online]. **62**(93), 10-16 [cit. 2018-01-05]. ISSN 0042773X. Dostupné z: MEDLINE Complete

BLAHOŠ J, ed. ZAMRAZIL V, ed., 2006. *Endokrinologie - interdisciplinární obor*. Vyd. 1. Praha: Triton. ISBN 80-7254-788-7.

BRENT G, 2012. The Debate over Thyroid-Function Screening in Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [online]. **366**(6), 562-563 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1056/NEJMe1112591. ISSN 00284793. Dostupné z: MEDLINE Complete

BRUCKER-DAVIS F, , PANAIÀ-FERRARI P, GAL J, FÉNICHEL P a HIÉRONIMUS S, 2013. Iodine Supplementation throughout Pregnancy Does Not Prevent the Drop in FT4 in the Second and Third Trimesters in Women with Normal Initial Thyroid Function. *European Thyroid Journal* [online]. **2**(3), 187-94 [cit. 2018-01-18]. DOI: 10.1159/000350882. ISSN 22350640. Dostupné z: MEDLINE Complete

BRUNOVÁ J, BRUNA J, 2009. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-190-5.

- CASEY B, DE VECIANA M, 2014. Thyroid screening in pregnancy. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* [online]. **211**(4), 351-3531 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.08.013. ISSN 10976868. Dostupné z: MEDLINE Complete
- CASEY BM, , 2014. The debate on thyroid screening during pregnancy continues. *Obstetrics And Gynecology* [online]. **124**(1), 8-9 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000360. ISSN 1873233X. Dostupné z: MEDLINE Complete
- DAVE A, MARU L, TRIPATHI M, 2014. Importance of Universal screening for thyroid disorders in first trimester of pregnancy. *Indian Journal of Endocrinology* [online]. **18**(5), 735-738 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.4103/2230-8210.139221. ISSN 22308210. Dostupné z: MEDLINE Complete
- DE GROOT L, , ABALOVICH M, ALEXANDER EK et al., 2012. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism* [online]. **97**(8), 2543-65 [cit. 2018-03-04]. DOI: 10.1210/jc.2011-2803. ISSN 19457197. Dostupné z: MEDLINE Complete
- DEMERS LM, a SPENCER CA, 2003. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clinical Endocrinology* [online]. **58**(2), 138-40 [cit. 2018-03-04]. ISSN 03000664. Dostupné z: MEDLINE Complete
- DIÉGUEZ M, , HERRERO A, AVELLO N, SUÁREZ P, DELGADO E a MENÉNDEZ E, 2016. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age?. *Clinical Endocrinology* [online]. **84**(1), 121-6 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1111/cen.12693. ISSN 13652265. Dostupné z: MEDLINE Complete
- FÜHRER D, , 2011. [Thyroid illness during pregnancy]. *Der Internist* [online]. **52**(10), 1158-66 [cit. 2018-03-03]. DOI: 10.1007/s00108-011-2823-6. ISSN 14321289. Dostupné z: MEDLINE Complete
- GABERŠČEK S, ZALETEL K, 2011. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Review Of Clinical Immunology* [online]. **7**(5), 697-706707 [cit. 2018-03-02]. DOI: 10.1586/eci.11.42. ISSN 17448409. Dostupné z: MEDLINE Complete
- GIACOBBE AM, , GRASSO R, TRIOLO O, TONNI G a GRANESE R, 2015. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Archives Of Gynecology And Obstetrics* [online]. **292**(5), 995-1002 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1007/s00404-015-3741-y. ISSN 14320711. Dostupné z: MEDLINE Complete
- GRANFORS M, , ÅKERUD H, SKOGÖ J, STRIDSBERG M, WIKSTRÖM AK a SUNDSTRÖM-POROMAA I, 2014. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstetrics And Gynecology* [online]. **124**(1), 10-5 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000344. ISSN 1873233X. Dostupné z: MEDLINE Complete

HADDOW JE, , PALOMAKI GE, ALLAN WC et al., 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England Journal Of Medicine* [online]. **341**(8), 549-55 [cit. 2018-01-05]. ISSN 00284793. Dostupné z: MEDLINE Complete

HORACEK J, , SPITALNIKOVA S, DLABALOVA B et al., 2010. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European Journal Of Endocrinology* [online]. **163**(4), 645-650 [cit. 2018-01-04]. DOI: 10.1530/EJE-10-0516. ISSN 1479683X. Dostupné z: MEDLINE Complete

HORÁČEK J, JISKRA J, LÍMANOVA Z, SPRINGER D a ZAMRAZIL V, 2013b. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Vnitřní Lekarství* [online]. **59**(10), 909-931 [cit. 2018-01-05]. ISSN 0042773X. Dostupné z: MEDLINE Complete

JABOR A, ed., ZÁMEČNÍK M, ed., 2002. *Encyklopedie laboratorní medicíny I*. 1. vyd. Pardubice: SEKK. [online] [cit. 2017-12-17]. ISBN 80-238-9775-6. Dostupné také z: <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/C/STADA.htm>, <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/A/STACW.htm>

JISKRA J, LIMANOVÁ Z, POTLUKOVÁ E, ANTOŠOVÁ M, 2007. Význam skríninku tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty. *Časopis lékařů českých*. Praha: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, **146**(11), 827-833. ISSN 0008-7335.

JISKRA J, 2014. *Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost*. 2. vyd. Praha: Mladá fronta. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-3301-5.

JOUYANDEH Z, , HASANI-RANJBAR S, QORBANI M a LARIJANI B, 2015. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy. *Endocrine* [online]. **48**(1), 116-23 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1007/s12020-014-0385-9. ISSN 15590100.

KOŘENEK A, 2009. Screening poruch štítné žlázy v graviditě a po porodu. *Praktická gynekologie*. Brno: Medica Publishing and Consulting, **13**(3), 137-141. ISSN 1211-6645.

KRASSAS G, KARRAS SN, PONTIKIDES N, 2015. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens, Greece)* [online]. **14**(1), 59-69 [cit. 2017-07-25]. ISSN 11093099. Dostupné z: MEDLINE Complete

KRYLOVÁ K, NEUMANN D, TAJI E AL, LÍMANOVÁ Z, DEJMEK P, HORÁČEK J, 2013. Vliv jodového stavu a mateřských tyreopatií na vývoj štítné žlázy a jeho poruchy u plodu a novorozence. *Czecho-Slovak Pediatrics / Cesko-Slovenska Pediatrie* [online]. **68**(4), 260-265 [cit. 2018-01-19]. ISSN 00692328. Dostupné z: MEDLINE Complete

LAZARUS J, , BROWN RS, DAUMERIE C, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, NEGRO R a VAIDYA B, 2014. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European*

Thyroid Journal [online]. **3**(2), 76-94 [cit. 2018-01-04]. DOI: 10.1159/000362597. ISSN 22350640. Dostupné z: 10.1159/000362597

LAZARUS JH, BESTWICK JP, CHANNON S et al., 2012. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The New England Journal Of Medicine* [online]. **366**(6), 493-501 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1056/NEJMoa1106104. ISSN 15334406. Dostupné z: MEDLINE Complete

LÍMANOVÁ Z, 2015. [Thyroid gland and pregnancy - summary of important findings]. *Vnitřní Lekarství* [online]. **61**(10), 862-867 [cit. 2017-07-25]. ISSN 0042773X. Dostupné z: MEDLINE Complete

LÍMANOVÁ Z, SPRINGER D, 2011. [Thyreopathy examination during pregnancy-- results of pilot project]. *Casopis Lekarů Ceskych* [online]. **150**(7), 389-93 [cit. 2018-01-18]. ISSN 00087335. Dostupné z: MEDLINE Complete

LÍMANOVÁ Z, PIKNER R, SPRINGER D, 2011. Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy. *Klinická biochemie a metabolismus*. **19**(1), 48-61. ISSN 1210-7921.

LÍMANOVÁ Z, POTLUKOVÁ E, 2007. Význam preventivního vyšetření funkce štítné žlázy v graviditě. *Praktická gynekologie* [online]. Brno: Medica Publishing and Consulting, **11**(3), 120-124 [cit. 2018-03-18]. ISSN 1801-8750. Dostupné z: <http://kramerius.medvik.cz/search/pdf/web/viewer.html?pid=uuid:36365bad-0615-11e5-b183-d485646517a0>

LÍMANOVÁ Z, 2006. *Štítná žláza*. 1. vyd. Praha: Galén. Trendy soudobé endokrinologie. ISBN 80-7262-400-8.

LÍMANOVÁ Z, JISKRA J, MORAVČÍKOVÁ D, KAREN I, 2015. *Diagnostika a léčba tyreopatií*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-77-0.

MILEWICZ T, ZUK M, STOCHMAL E, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, GALICKA-LATAŁA D, JUSZCZYK L, KRZYSIEK J, 2011. Age, place of living and education influences the pregnancy universal thyroid function screening program attendance - questionnaire study. *Endokrynologia Polska* [online]. **62**(5), 416-20 [cit. 2017-07-25]. ISSN 0423104X. Dostupné z: MEDLINE Complete

MINTZIORI G, GOULIS DG, 2015. European Thyroid Association guidelines in comparison with the American Thyroid Association and Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones (Athens, Greece)* [online]. **14**(1), 174-5 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.14310/horm.2002.1554. ISSN 11093099. Dostupné z: MEDLINE Complete

MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGON MJ a ESCOBAR DEL REY F, 2004. Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal Of Endocrinology* [online]. **1513**(1), 25-37 [cit. 2018-02-18]. ISSN 08044643. Dostupné z: MEDLINE Complete

NEGRO R, STAGNARO-GREEN A, 2014. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocrine Practice: Official Journal Of The American College Of Endocrinology And The American Association Of Clinical Endocrinologists* [online]. **20**(6), 597-607 [cit. 2018-03-02]. DOI: 10.4158/EP13350.RA. ISSN 1530891X. Dostupné z: MEDLINE Complete

POTLUKOVA E, POTLUKA O, JISKRA J, LIMANOVA Z, TELICKA Z, BARTAKOVA J, SPRINGER D, 2012. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism* [online]. **97**(6), 1945-52 [cit. 2018-01-05]. DOI: 10.1210/jc.2011-3275. ISSN 19457197. Dostupné z: MEDLINE Complete

POTLUKOVA E, JISKRA J, TELICKA Z, SPRINGER D, LIMANOVA Z, 2012. Universal Screening for Thyroid Disorders in Pregnancy: Experience of the Czech Republic. *A New Look at Hypothyroidism*. InTech, 147-158. DOI: 10.5772/30311. ISBN 978-953-51-0020-1. Dostupné také z: <http://www.intechopen.com/books/a-new-look-at-hypothyroidism/universal-screening-for-thyroid-disorders-in-pregnancy-experience-of-the-czech-republic>

QIAN W, ZHANG L, HAN M, KHOR S, TAO J, SONG M, FAN J, 2013. Screening for thyroid dysfunction during the second trimester of pregnancy. *Gynecological Endocrinology* [online]. **29**(12), 1059-1062 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.3109/09513590.2013.829448. ISSN 09513590. Dostupné z: MEDLINE Complete

ROSARIO P, PURISCH S, 2011. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. *Gynecological Endocrinology* [online]. **27**(3), 205-208 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.3109/09513590.2010.488774. ISSN 09513590. Dostupné z: MEDLINE Complete

SARAPATKOVA H, SARAPATKA J, FRYSAK Z, 2013. What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies?. *Biomedical Papers Of The Medical Faculty Of The University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* [online]. **157**(4), 358-62 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.5507/bp.2013.041. ISSN 12138118. Dostupné z: MEDLINE Complete

SCRINIC O, CIRCO E, 2015. Thyroid screening in pregnancy - a compulsory preventive activity. *ARS Medica Tomitana* [online]. **21**(3), 151-156 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1515/arism-2015-0038. ISSN 12239666. Dostupné z: MEDLINE Complete

SKŘIVÁNEK A, LUBUŠKÝ M, STUDNIČKOVÁ M, HOLUSKOVÁ I, PROCHÁZKA M, 2013a. [Disorders of the thyroid gland in pregnancy]. *Ceska Gynekologie* [online]. **78**(1), 99-106 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

SKŘIVÁNEK A, LUBUŠKÝ M, STUDNIČKOVÁ M, HOLUSKOVÁ I, PROCHÁZKA M, 2013b. [Epidemiology and management of thyroid disorders in pregnancy]. *Ceska Gynekologie* [online]. **78**(1), 62-7 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

SPRINGER D, HORÁČEK J, HAUEROVÁ D, LÍMANOVÁ Z, 2007. [Thyroid malfunction in pregnancy]. *Ceska Gynekologie* [online]. **72**(6), 375-81 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

SPRINGER D, JISKRA J, LIMANOVA Z, ZIMA T, POTLUKOVA E, 2016. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. **54**(2), 102-116. DOI: 10.1080/10408363.2016.1269309. ISSN 1040-8363. Dostupné také z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1269309>

ŠTÁRKA L, ZAMRAZIL V, 2005. *Základy klinické endokrinologie*. 2., rozš. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 80-7345-066-6.

ŠPITÁLNÍKOVÁ S, HORÁČEK J, ANTONÍN P, LIBUS P, 2011. Výskyt tyreopatií v neselektované populaci těhotných žen jednoho regionu a význam rizikových faktorů pro jejich vznik. *DMEV* [online]. **14**(2), 73-77 [cit. 2018-01-19]. Dostupné z: <http://www.onhb.cz/Data/files/odd%C4%9Blen%C3%AD/ONM/DMEV%20Tyreopatie%20v%20tehotenstvi.pdf>

TAYLOR PN, OKOSIEME OE, PREMAWARDHANA L, LAZARUS JH, 2015. Should all women be screened for thyroid dysfunction in pregnancy?. *Women's Health (London, England)* [online]. **11**(3), 295-307 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.2217/whe.15.7. ISSN 17455065. Dostupné z: MEDLINE Complete

THUNG SF, FUNAI EF, GROBMAN WA, 2009. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology* [online]. **200**(3), 2671-7 [cit. 2018-01-05]. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.035. ISSN 10976868. Dostupné z: MEDLINE Complete

VARGOVÁ V, MECHÍROVÁ V, PYTLIAK M a TAJTÁKOVÁ M, 2008a. [Thyroid disease in the pregnancy and congenital malformations of newborns]. *Ceska Gynekologie* [online]. **73**(1), 35-40 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

VARGOVÁ V, MECHÍROVÁ V, PYTLIAK M, TAJTÁKOVÁ M, 2008b. [Thyroid disease in the pregnancy and hypotrophy of newborns]. *Ceska Gynekologie* [online]. **73**(1), 41-46 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

VARGOVÁ V, MECHÍROVÁ V, PYTLIAK M. [Thyroid gland in the gravidity]. *Ceska Gynekologie* [online]. 2009, **74**(1), 12-17 [cit. 2018-01-04]. ISSN 12107832. Dostupné z: MEDLINE Complete

VÉVODOVÁ Š, IVANOVÁ K, 2015. *Základy metodologie výzkumu pro nelékařské zdravotnické profese*. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4770-4.

VILA L, VELASCO I, GONZÁLEZ S, et al., 2014. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *European Journal of Endocrinology* [online]. **170**(1), 17 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1530/EJE-13-0561. ISSN 08044643. Dostupné z: MEDLINE Complete

ZAMRAZIL V, 2015. [Subclinical thyroid disease]. *Vnitřní Lekarství* [online]. **61**(10), 873-6 [cit. 2018-01-05]. ISSN 0042773X. Dostupné z: MEDLINE Complete

ZAMRAZIL V, 2010. Štítná žláza a těhotenství. *Interní medicína pro praxi* [online]. 12(4), 191-195 [cit. 2018-01-27]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/04/05.pdf>

ZAMRAZIL V, ČEŘOVSKÁ J, 2014. *Jod a štítná žláza: optimální příjem jodu a poruchy z jeho nedostatku*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3302-2.

SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ

anti -TPO	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
anti – TSHR	protilátky proti receptoru pro TSH
ATA	American Thyroid Association (Americká asociace pro štítnou žlázu)
BMI	body mass index
CNS	centrální nervový systém
ES	Endocrine Society (Endokrinní společnost)
et al.	a kolektiv
ETA	European Thyroid Association (Evropská asociace pro štítnou žlázu)
FT3	volný trijodtyronin
FT4	volný tyroxin
FZV UP	Fakulta zdravotních věd Univerzity Palackého
GDM	gestační diabetes mellitus
hCG	lidský choriový gonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
IVF	in vitro fertilizace
kg	kilogram
mg	miligram
mIU/l	mili international unit /l (mili mezinárodní jednotka na litr)
oGTT	orálně glukózo toleranční test
pmol/l	pikomolů na jeden litr
s.	stránka
s.r.o.	společnost s ručením omezeným
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TBG	tyroxin vázající globulin (thyroxine binding globulin)
Tg	tyreoglobulin
TSH	tyreotropin
VZP	všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
µg	mikrogram
µg/den	mikrogramů na den
%	procento

n	počet
>	je větší než
<	je menší než
≥	je větší nebo rovno
≤	je menší nebo rovno
=	je rovno
°C	stupně Celsia

SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

Tabulka 1	Orientační referenční intervaly pro jednotlivé trimestry v těhotenství.....	36
Tabulka 2	Zhodnocení hladin TSH a FT4 pro I. a II. trimestr.....	38
Tabulka 3	Výskyt tyreopatií v selektovaném vzorku.....	39
Tabulka 4	Procento a počet výskytu abnormálních hodnot tyreoidálních testů.....	39
Tabulka 5	Podíl diagnostikovaných žen s výskytem abnormálních hodnot v některém z vyšetřovaných parametrů.....	40
Tabulka 6	Procentuální výskyt abnormálních hodnot tyreoidálních testů v I. trimestru v oblastech České republiky.....	41
Tabulka 7	95 % intervaly spolehlivosti procenta výskytu abnormálních hodnot v I. trimestru.....	42
Tabulka 8	Rozdělení tyreoidálních testů v I. a II. trimestru gravidity dle abnormalit...	42
Tabulka 9	Test shody středních hodnot (I. trimestr - II. trimestr).....	43
Tabulka 10	Výpočet pravděpodobnosti.....	43
Tabulka 11	Procentuální zastoupení hladin TSH v I. trimestru dle věkových skupin..	44
Tabulka 12	Procentuální zastoupení hladin FT4 v I. trimestru dle věkových skupin..	45
Tabulka 13	Procentuální zastoupení hladin TSH ve II. trimestru podle věkových skupin.....	45
Tabulka 14	Procentuální zastoupení hladin FT4 ve II. trimestru podle věkových skupin.....	46
Tabulka 15	Test nezávislosti u TSH v I. trimestru.....	46
Tabulka 16	Test nezávislosti u FT4 v I. trimestru.....	47
Tabulka 17	Test nezávislosti u TSH ve II. trimestru.....	
Tabulka 18	Test nezávislosti u FT4 ve II. trimestru.....	
Graf 1	– Výskyt tyreopatií v selektovaném vzorku.....	39
Graf 2	– Podíl žen s výskytem abnormálních hodnot TSH nebo FT4.....	40
Graf 3	- Výskyt koncentrací TSH v I. a II. trimestru.....	42
Graf 4	- Výskyt koncentrací FT4 v I. a II. trimestru.....	43
Graf 5	- Procentuální zastoupení hladin TSH v I. trimestru dle věkových skupin.....	44
Graf 6	- Procentuální zastoupení hladin FT4 v I. trimestru dle věkových skupin.....	45
Graf 7	- Procentuální zastoupení hladin TSH ve II. trimestru dle věkových skupin.....	45
Graf 8	- Procentuální zastoupení hladin FT4 ve II. trimestru dle věkových skupin.....	46

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 - Graf změny hodnot TSH a hCG v průběhu gravidity

Příloha 2 - Změny regulace funkce štítné žlázy v těhotenství

Příloha 3 - Orientační schéma při screeningu a záchytu patologie v tyreoidálních testech u těhotných žen

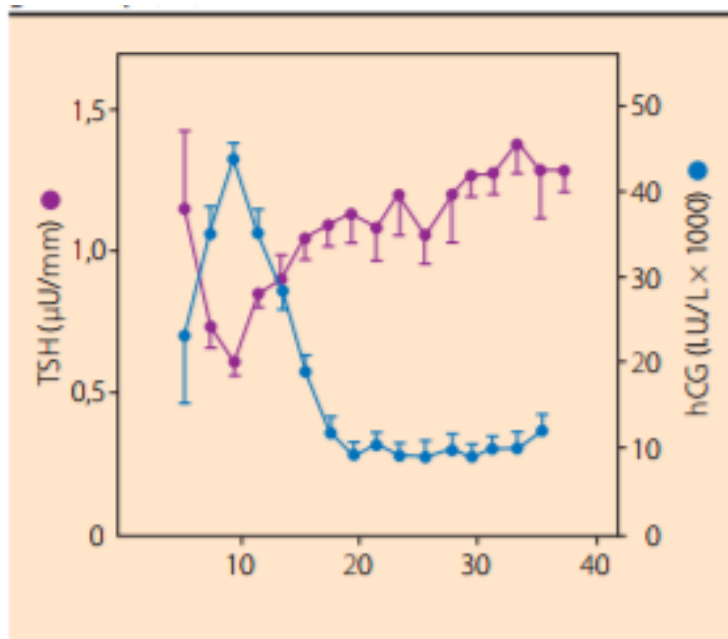
Příloha 4 - Diagnostický a léčebný postup u žen s infertilitou, po potratu, předčasném porodu či jinak komplikovaném těhotenství, které plánují další graviditu

Příloha 5 - Souhlas se sběrem dat

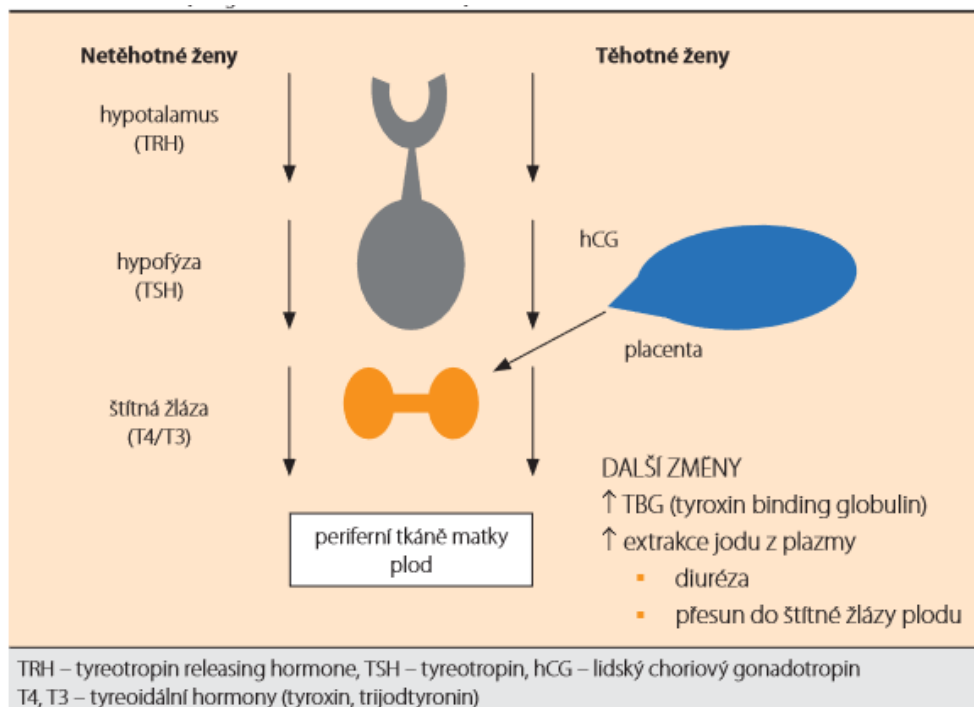
Příloha 6 - Vyjádření Etické komise

PŘÍLOHY

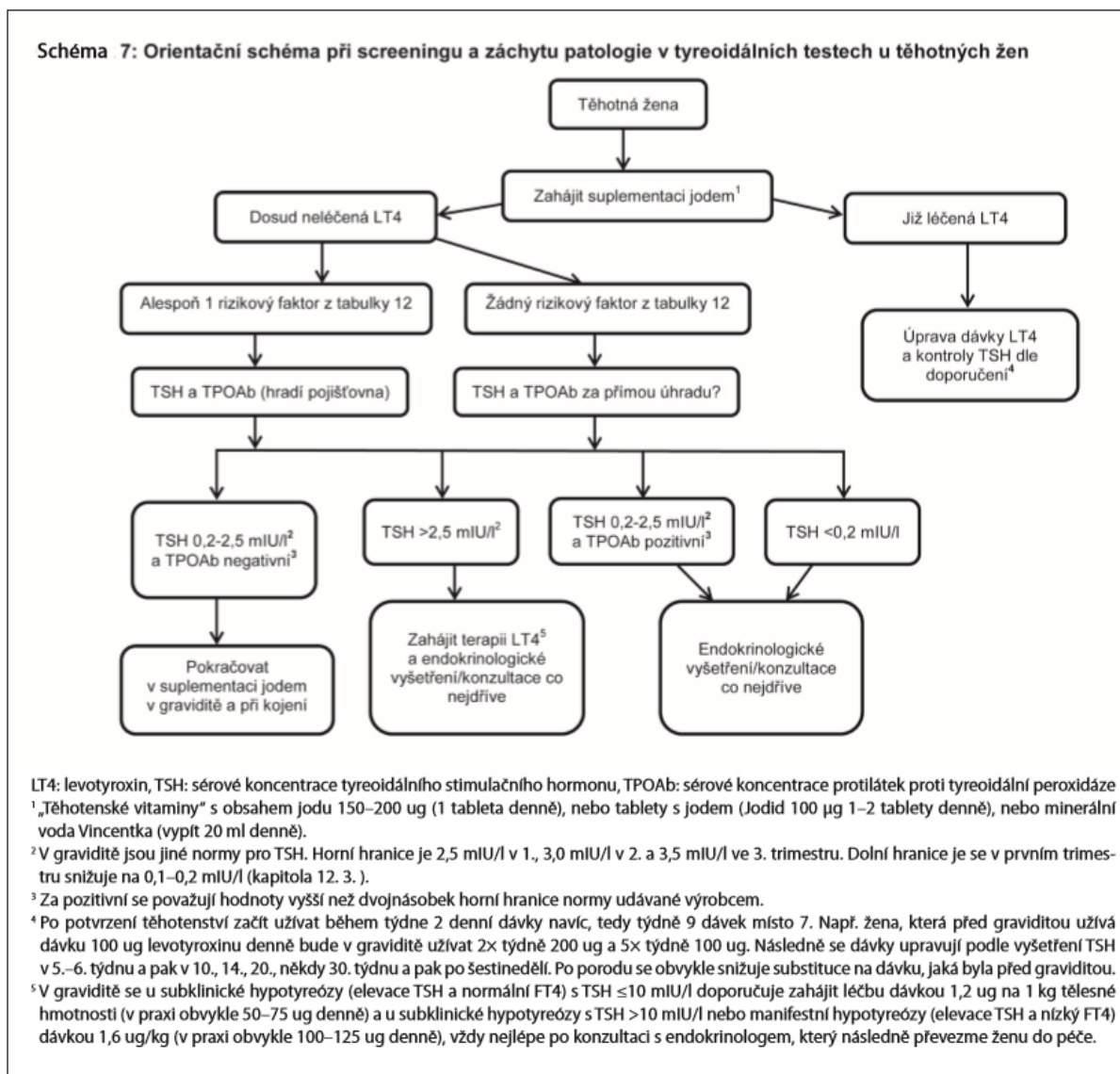
Příloha 1: Graf změny hodnot TSH a hCG v průběhu gravidity (Zamrazil, 2010, s. 192)



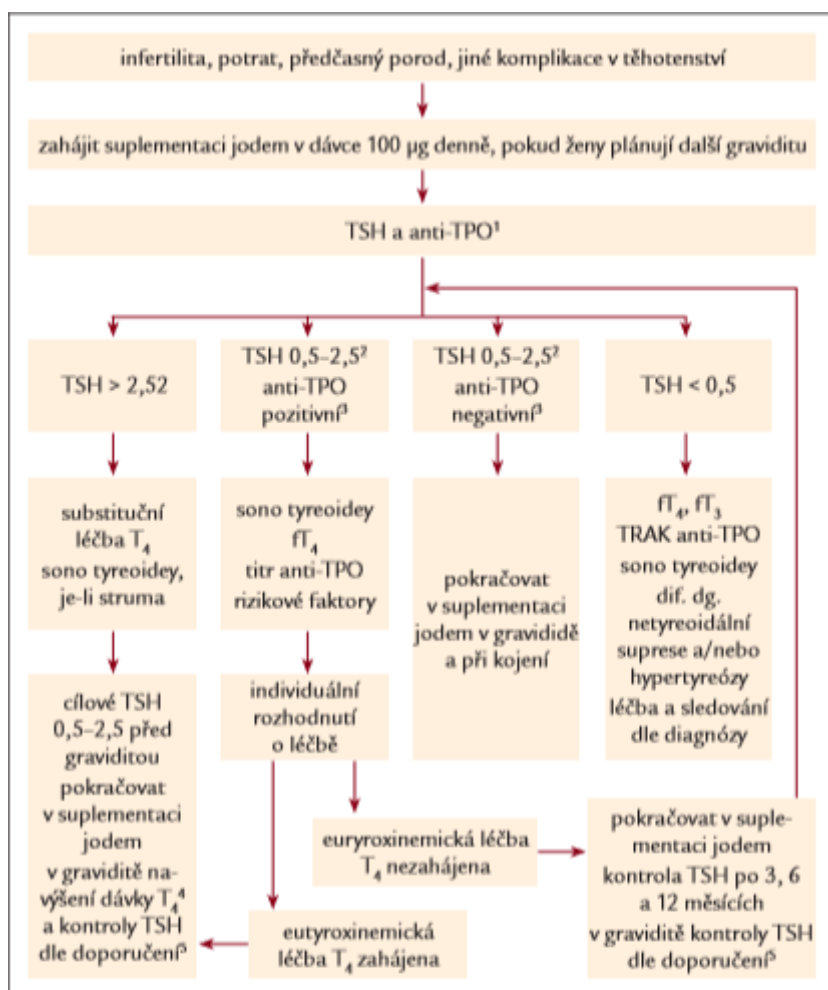
Příloha 2: Změny regulace funkce štítné žlázy v těhotenství (Zamrazil, 2010, s. 191)



Příloha 3: Orientační schéma při screeningu a záchytu patologie v tyreoidálních testech u těhotných žen (Límanová, 2015, s. 25)



Příloha 4: Diagnostický a léčebný postup u žen s infertilitou, po potratu, předčasném porodu či jinak komplikovaném těhotenství, které plánují další graviditu (Horáček, 2013, s. 923)



Obr. 6.1. Diagnostický a léčebný postup u žen s infertilitou, po potratu, předčasném porodu či jinak komplikovaném těhotenství, které plánují další graviditu.

T₄ – levotyroxin, TSH – sérové koncentrace tyreoidálního stimulačního hormonu (mIU/l), anti-TPO – sérové koncentrace protilátek proti tyreoidální peroxidáze (kIU/l), fT₄ – sérové koncentrace volného tyroxinu (pmol/l)

¹ Ne dříve než 6 týdnů po zahájení suplementace jodem, abychom minimalizovali podíl jodového deficitu na elevaci TSH.

² Hodnota 2,5 mIU/l platí pro metody s horním limitem 4,0 mIU/l, přesněji jde o horní limit konkrétní metody snížený o 1,5 mIU/l, nejlépe horní limit TSH pro těhotné ženy konkrétní laboratoře, pokud je k dispozici.

³ Dle norem konkrétní laboratoře; za klinicky významné se v těhotenství považuje zvýšení na minimálně dvojnásobek normy uváděné výrobcem [64].

⁴ Navýšení dávky levotyroxinu průměrně asi o 30 % [potřeba zvýšení dávky je individuální (25–50 %) v závislosti na příčině hypotyreózy a množství zbytkové funkční tyreoidální tkáně].

⁵ V graviditě kontroly TSH v 5.–6., 10., 14. a 20. týdnu (± 1 týden), dále po šesti-
neděli a každé 3 měsíce 1. rok po porodu a každých 6 měsíců 2. rok po porodu.
Doporučení ATA 2011 uvádějí ještě kontrolu TSH mezi 28.–30. týdnem těho-
tenství, podle našich zkušeností je však tato kontrola při dobrém klinickém prů-
běhu málokdy důvodem ke změně terapie, proto ji považujeme za nadbytečnou.

Příloha 5: Souhlas se sběrem dat

Hana Strieglerová
Višňové 253
671 38

KalGyn.s.r.o.
MUDr. Martin Kaliský
Náměstí Republiky 898/19
669 02 Znojmo

22.01.2018

Věc: Žádost o sběr dat pro studijní účely v souvislosti se závěrečnou diplomovou prací

Téma závěrečné práce: Význam screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v prenatální poradně

Období realizace: srpen 2016 až únor 2018


Žadatel: Bc. Hana Strieglerová, 30.10.1969, Višňové 253, 671 38

Název školy: Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotních věd, Ústav porodní asistence, Intenzivní péče v porodní asistenci, forma kombinovaná

Vážený pane doktore,

obracím se na Vás se žádostí o spolupráci na výzkumném projektu, jehož cílem je zjistit výskyt tyreopatií u gravidních žen na znojemském okrese. Prosim o povolení sběru dat ze zdravotnické dokumentace ve Vaší ambulanci. Do výzkumu budou zařazeny ženy, u kterých bylo diagnostikováno těhotenství od srpna 2016 do prosince 2017.

Zavazuji se, že ve své práci nebudu uvádět osobní a citlivé údaje. Jsem si vědoma, že jsem vázána povinnou mlčenlivostí o skutečnostech, se kterými jsem se setkala při nahlížení do dokumentace pacientek v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat. Beru na vědomí, že získaná data mohou být použita pouze pro účely závěrečné diplomové práce.



Hana Strieglerová, studentka IPPA

S provedením sběru dat souhlasím/nesouhlasím

Ve Znojmě dne 22.1.2018

83	KalGyn, s.r.o.
307	MUDr. Martin Kaliský
651	Krátká 1646/6, 669 02 Znojmo tel.: 515 242 737, IČ: 293 16 421

MUDr. Martin Kaliský, KalGyn s.r.o.

Příloha 6: Vyjádření Etické komise



Fakulta
zdravotnických věd

UPOL-18192/1040-2018

**Vážená paní
Bc. Hana Strieglerová**

2018-05-02


Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní bakalářko,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem „**Význam screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v prenatální poradně**“, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP .

S pozdravem,


Mgr. Lenka Mazalová, Ph.D.
předsedkyně
Etické komise FZV UP

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
Fakulta zdravotnických věd
Etická komise
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc