

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

**LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY
V TĚHOTENSTVÍ**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.

Konzultant diplomové práce: MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D.

Hradec Králové 2016

Bc. Jana Stehnová

Prohlášení

„ Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, dne :

podpis:

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat MUDr. Mgr. Sylvii Špitálníkové, Ph.D. a Prof. MUDr. Jaroslavu Dršatovi, CSc. za pomoc při zpracování této diplomové práce. Zvláštní poděkování patří také RNDr. Pavle Kovářikové, Mgr. Martině Hrabinové a Mgr. Martině Solčanské, Ph.D. za odborné konzultace, Ing. Petře Holoubkové za pomoc s úpravou práce a dále RNDr. Janu Misíkovi, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat. Děkuji také rodině za morální podporu.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Jana Stehnová

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.

Konzultant diplomové práce: MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D.

Název diplomové práce: Laboratorní vyšetření štítné žlázy v těhotenství

Onemocnění štítné žlázy jsou v ČR velmi častá. Udává se, že různými tyreopatiemi trpí až 4 – 6 % populace. Ženy jsou postiženy 4 – 8x častěji než muži a obzvláště v těhotenství hrají hormony štítné žlázy významnou roli při jeho vzniku, udržení a jeho průběhu. V této práci jsme se soustředili na vytvoření referenčních intervalů pro TSH, FT4 a anti – TPO v 1. trimestru těhotenství, které jsou doporučovány jako hlavní markery pro posouzení funkce štítné žlázy v těhotenství. Naše vytvořené referenční intervaly jsme porovnali s doporučenými referenčními intervaly dodavatele diagnostiky firmou Roche Diagnostics. Náš referenční soubor byl vytvořen z 81 těhotných pacientek a rozdělen na jednotlivé týdny 1. trimestru (11., 12. a 13. týden). Referenční intervaly jsme spočítali, dle doporučení, jako 2,5. a 97,5. percentil naší referenční skupiny pro každý týden a vypočítali jejich průměrnou hodnotu. V dalším kroku jsme vytvořili malý soubor těhotných žen v 1. trimestru (26 těhotných), které přišly na odběr do laboratoře a měly požadavky na vyšetření tyreoidálních markerů. Tyto těhotné byly požádány o vyplnění jednoduchého dotazníku „Dotazník vyšetřených žen na štítnou žlázu“. Z dostupných dat a informací jsme provedli zhodnocení stavu tohoto souboru těhotných žen. V našem souboru byl průměrný věk 31 let. Více jak polovina žen se již pro onemocnění štítné žlázy v průběhu těhotenství léčila (15 žen), jedna žena otěhotněla pomocí IVF a dvě ženy během naší práce potratily. V této práci jsem se také pokusila prezentovat současné poznatky a znalosti týkající se vzájemných vztahů onemocnění štítné žlázy a těhotenstvím.

Klíčová slova: štítná žláza, referenční intervaly, 1. trimestr, těhotenství, TSH, FT4, anti-TPO

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biochemical Sciences

Candidate: Bc. Jana Stehnová

Supervisor: Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.

Consultant: MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D.

Title of diploma thesis: Laboratory investigation of thyreoidea in pregnancy

Thyroid diseases are very common in the Czech Republic. It is reported that up to 4-6% of the population suffer with thyroid diseases. Women are afflicted with the disease 4 to 8 times more often than men, and particularly in pregnancy, hormones of the thyroid gland play an important role in developing, maintaining and progress of pregnancy. In this work, we focused on creating the reference intervals for TSH, fT4 and antiTPO in the first trimester of pregnancy, which are recommended as the main markers of thyroid assessment of thyroid function during pregnancy. Reference intervals created by us were compared with the recommended reference intervals of the supplied Roche diagnostics. Our reference file was compiled from a group of 81 pregnant women and divided into individual weeks of the first trimester (weeks 11, 12 and 13). Reference intervals were calculated according to the recommendation, such as 2.5th and 97.5th percentile of our reference group for each week and then the resulting average value was calculated. In the next step, we created a small group of pregnant women in the first trimester (26 pregnant women), who came to the laboratory to blood draw and made a request for thyroid markers testing. These pregnant women were asked to fill out a simple „Women examined for thyroid“ questionnaire. After that we made an assessment of the status in the lately set group of pregnant women from all the available data and information we had compiled. The average age in the test group was 31. More than half of the women (15 cases) have already undergone treatment for thyroid disease during pregnancy, one woman became pregnant through IVF and two women had a miscarriage during the process of ongoing testing. In this work I have also tried to present the current findings and knowledge regarding the interrelationships of thyroid disease and pregnancy.

Keywords: thyroidea, reference intervals, 1.trimester, pregnancy, TSH, FT4, TPO-Ab

Obsah

1	Úvod.....	10
2	Současný stav problematiky.....	12
2.1.	Základní poznatky o štítné žláze	12
2.1.1	Morfologie a embryologie štítné žlázy.....	12
2.1.2	Fyziologie a patofyziologie štítné žlázy.....	12
2.1.3	Tvorba hormonů.....	13
2.1.4	Transport trijodtyroninu a tyroxinu v krvi	15
2.2.	Metabolismus trijodtyroninu a tyroxinu.....	16
2.2.1	Účinek trijodtyroninu a tyroxinu na intermediální metabolismus.....	16
2.2.2	Hormonální změny v těhotenství	17
2.2.3	Význam hormonů a protilátek štítné žlázy v těhotenství	18
2.2.4	Trijodtyronin a tyroxin (T3, T4).....	19
2.2.5	Tyroxine Binding Globulin (TBG).....	19
2.2.6	Tyreotropní hormon (TSH)	19
2.2.7	Tyreoglobulin	21
2.2.8	Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (Anti-TPO).....	21
2.3.	Význam jódu a zásobení jódem v těhotenství.....	21
2.4.	Sekrece hormonů štítné žlázy u plodu.....	24
2.5.	Klasifikace tyreopatií v těhotenství (stručný přehled) a symptomy	26
2.5.1	Autoimunitní tyreoiditida (autoimunitní zánět štítné žlázy)	26
2.5.2	Klinická hypotyreóza	27
2.5.3	Subklinická hypotyreóza	27
2.5.4	Hashimotova tyreoiditida	28
2.5.5	Hypertyreóza	28
2.5.6	Graves-Basedowova choroba.....	29
2.5.7	Hypotyroxinemie.....	30
2.5.8	Přechodná těhotenská tyreotoxikóza.....	30
2.5.9	Poporodní autoimunitní tyreoiditida	30
2.6.	Funkční tyreoidální testy - proč, kdy a co vyšetřovat?	30
2.6.1	Indikace vyšetření	30
2.6.2	Načasování screeningu.....	31
2.6.3	Funkční tyreoidální testy v těhotenství	31
2.6.4	Doporučení odborných společností.....	33
3	Cíl práce	35

4	Experimentální část.....	36
4.1.	Materiál a metoda.....	36
4.1.1	Přístroj a reagentie potřebné ke stanovení jednotlivých parametrů.....	36
4.1.2	Kalibrační a kontrolní materiál	37
4.2.	Referenční skupina pro určení referenčních intervalů	37
4.2.1	Definice	37
4.2.2	Naše referenční skupina pro určení referenčních intervalů.....	37
4.3.	Časový harmonogram odběru vzorků a příprava k analýze	38
4.4.	Postup k určení referenčních intervalů.....	38
4.4.1	Definice	38
4.4.2	Stanovení našich referenčních intervalů	39
4.4.3	Křivky TSH, FT4, anti-TPO	39
4.5.	Statistické zpracování výsledných dat k určení referenčních intervalů	39
4.6.	Zhodnocení stavu štítné žlázy u souboru těhotných žen v 1. trimestru a jeho charakteristika	40
4.7.	Odběr vzorků a stanovení TSH, FT4 a anti-TPO u tohoto souboru.....	40
4.8.	Zpracování výsledků souboru těhotných v 1. trimestru	40
4.9.	Statistické zhodnocení výsledků souboru těhotných v 1. trimestru	41
5	Výsledky	42
5.1.	Výsledky měření TSH, FT4, anti-TPO pro stanovení referenčních intervalů.....	42
5.1.1	Závislost TSH, FT4, anti-TPO na týdnu těhotenství v 1. trimestru	44
5.1.2	Výsledky referenčních intervalů pro 1. trimestr.....	47
5.1.3	Doporučené referenční intervaly dodavatele diagnostiky	48
5.1.4	Výsledky porovnání změřených a doporučených referenčních intervalů	49
5.1.5	Výsledky měření souboru žen v 1. trimestru.....	50
5.2.	Vyhodnocení změřených výsledků těhotných v 1. trimestru.....	54
5.2.1	Vyhodnocení TSH	54
5.2.2	Vyhodnocení FT4.....	55
5.2.3	Vyhodnocení anti-TPO.....	56
5.2.4	Vyhodnocení dalších výsledků	57
5.2.5	Vyhodnocení dotazníku	58
5.2.6	Statistické vyhodnocení výsledků měření souboru žen v 1. trimestru	59
6	Diskuse.....	60
7	Závěr	63
8	Seznam zkratk	64
9	Literatura.....	66

10	Příloha číslo 1.....	71
11	Příloha číslo 2.....	74

1 Úvod

Choroby štítné žlázy jsou asi šestkrát častějším onemocněním u žen než u mužů a druhým nejčastějším endokrinním onemocněním postihující ženy v reprodukčním věku. Jejich výskyt se zvyšuje i s věkem. Rizikovou skupinu tvoří také ženy do jednoho roku po porodu. V případě, že se během těhotenství žena neléčí, je zvýšená pravděpodobnost rizika potratu, odtržení placenty, hypertenze, poruchy a omezení růstu a vývoje plodu a dalších komplikací. Průměrný věk těhotných žen se za posledních patnáct let zvýšil, čímž se logicky zvýšilo množství žen, u kterých se porucha štítné žlázy projevila v souvislosti s těhotenstvím a porodem (Carney a kol., 2014).

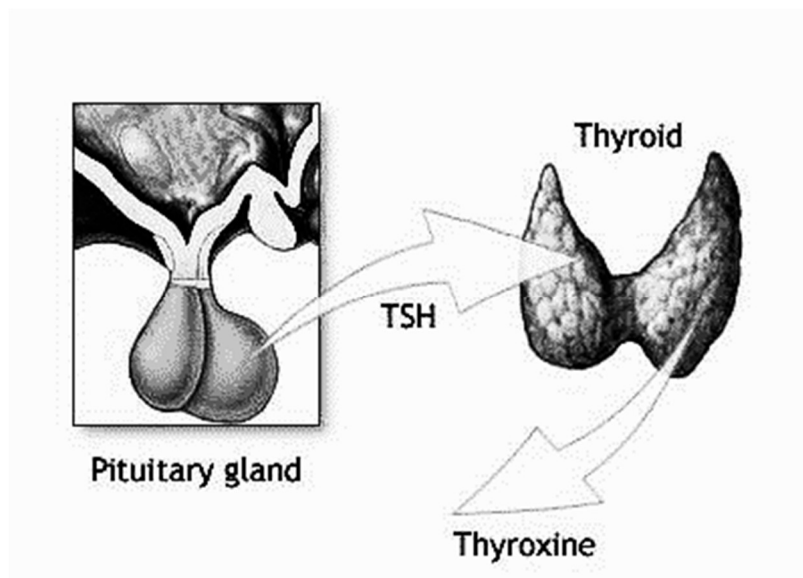
Těhotenství je obdobím v životě ženy, ve kterém jsou kladeny zvýšené nároky na organismus budoucí matky v mnoha směrech. Jednou z nich je i zvýšený požadavek na hormony štítné žlázy. Poznatky o vztazích mezi onemocněním štítné žlázy a těhotenstvím se za posledních 20 let výrazně změnily a rozšířily. Celosvětově nebylo do této doby bohužel dosaženo shody, zda má být screening tyreopatií v těhotenství universální (celoplošný) či cílený pouze na rizikovou skupinu žen (case – finding screening).

V posledních letech je spíše podporován cílený screening na rizikové skupiny žen, čímž minimálně 25-50% žen unikne diagnóze. I když se v tisku a v médiích v posledních letech neustále diskutuje o přínosu celoplošného screeningu tyreopatií, bohužel se zatím vyšetření všech těhotných jeví zdravotním pojišťovněm jako finančně neefektivní, nicméně na některé stavy ohledně tyreopatií v raném stadiu těhotenství by se nemělo zapomínat (Stagnaro-Green a kol., 2011).

Poruchy štítné žlázy probíhají skrytě, čímž mnohdy zůstanou dlouhou dobu nepoznány, a tak mohou působit nepříznivě na zdravotní stav matky i dítěte. Neléčené případy či nesprávně řízená léčba může mít vliv na předčasný nebo komplikovaný porod, nízkou porodní váhu dítěte, vývojové vady či poruchy neuropsychického charakteru u dítěte. U těhotných byly popsány i častější výskyty depresí v období po porodu (Špitálníková, 2013).

Tab. 1 Ženy se zvýšeným rizikem tyreopatií v těhotenství (Jiskra a kol., 2012)

Tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze
Příznaky tyreoidální dysfunkce nebo struma
Pozitivní protilátky anti-TPO
Diabetes mellitus 1. typu nebo jiná autoimunitní onemocnění
Potrat nebo předčasný porod v anamnéze
Ozáření hlavy a/nebo krku v anamnéze
Obezita s BMI ≥ 40 kg/m ²
Užívání amiodaronu, lithia, aplikace cytosinů, nedávná aplikace jodového RTG kontrastu
Infertilita
Žena žije v oblasti se středním či těžkým jodovým deficitem
Věk ženy nad 30 let



Obr. 1 Hormonální vliv hypofýzy na štítnou žlázu (Fitmagazín, 2010)

2 Současný stav problematiky

2.1. Základní poznatky o štítné žláze

Štítná žláza (lat. glandula thyroidea) je jeden z nejdůležitějších orgánů v lidském těle, který se podílí na mnoha funkcích. Patří mezi žlázy s vnitřní sekrecí (endokrinní orgány), což znamená, že její hormony jsou vylučovány přímo do krve a tím se dostanou do celého lidského těla.

2.1.1 Morfologie a embryologie štítné žlázy

Štítná žláza je nepárový orgán endokrinního systému umístěný na krku v oblasti štítné chrupavky. Patří mezi bohatě prokrvené orgány. Je tvořena dvěma laloky spojenými můstkem. Základ štítné žlázy se tvoří již v embryonálním vývoji na kořeni jazyka a odtud sestupuje na místo budoucího uložení. V období embryonálního života se štítná žláza vyvíjí ve výši první žaberní výchlípký jako mělká, sagitálně probíhající vychlípenina přední stěny faryngu, která se prohlubuje kaudálním směrem. Štítná žláza je opouzdřená a v zadní části jsou lokalizována příštítná tělíska. Je také ve velmi úzkém vztahu k jícnu, průdušnici a ke vratným nervům, což může mít za následek možné poruchy těchto struktur v případě onemocnění štítné žlázy a její léčby (Blahoš a Zamrazil, 2006).

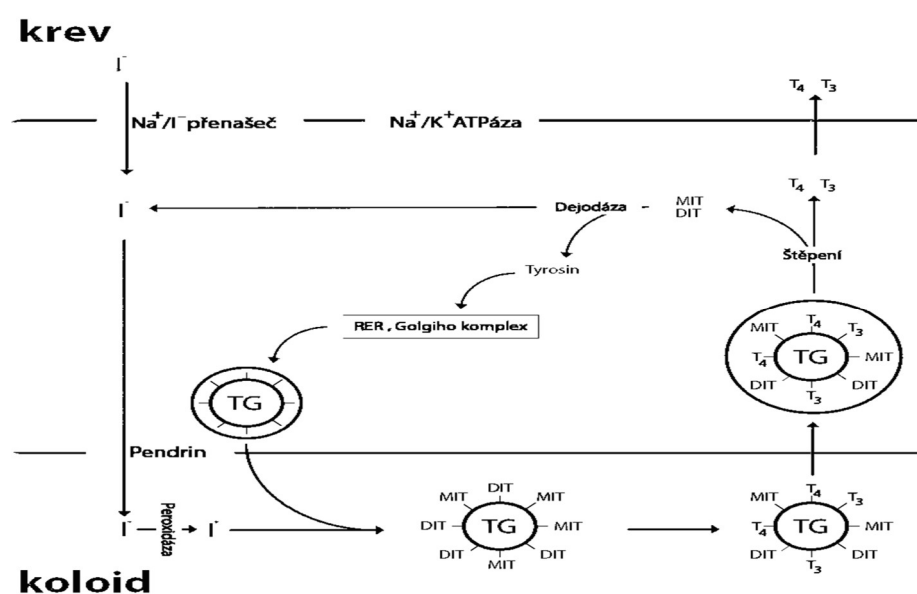
2.1.2 Fyziologie a patofyziologie štítné žlázy

Štítná žláza je tvořena kulatými folikuly (drobnými uzlíky), které jsou vystlané kubickým epitelem. Uvnitř těchto folikulů je koloid bohatý na tyreoglobulin. Po stimulaci tyreotropním hormonem (TSH) je tyreoglobulin konvertován folikulárními buňkami na tyroxin (T4) a v menším množství na trijodtyronin (T3), které jsou uvolňovány do krevního oběhu, kde se váží na proteiny (Obr. 1). Nenavázané hormony reagují na intracelulární receptory a ovlivňují metabolismus organismu (Mačák a Mačáková, 2004).

Normální štítnou žlázu nevidíme ani nenahmatáme. Termín struma (lidově „vole“) je jakékoliv zvětšení štítné žlázy bez ohledu na etiologii. To znamená, že struma je každá viditelná nebo hmatná štítná žláza (Chrobák a kol., 2007). Bývá buď jednostranná, nebo oboustranná. Svou velikostí a tlakem na dýchací trubici může vyvolávat dýchací obtíže. Ve většině případů jde o hyperplazii nebo adenomy a žláza bývá většinou hormonálně neaktivní. V některých případech se však objevují hyperfunkční příznaky. Naopak při nedostatku jódu v potravě vzniká struma prostá, která se nejčastěji projevuje hypofunkcí štítné žlázy (Mačák a Mačáková, 2004).

2.1.3 Tvorba hormonů

Tvorba hormonů je náročný metabolický děj a je zajištěna řadou enzymatických systémů. Na počátku je nutný dostatečný přísun jódu ze zevního prostředí, což může být někdy limitující pro správnou funkci štítné žlázy (Blahoš a Zamrazil, 2006). Jedinečná struktura hormonů štítné žlázy je díky navázanému jódu v jejich molekulách. Jedná se o jodované deriváty aminokyseliny tyrosinu. Hormon T3 (3,5,3'-trijodtyronin) obsahuje tři atomy jódu a hormon T4 (3,5,3',5'-tetrajodtyronin, nebo také tyroxin) čtyři atomy jódu (Lavríková a kol., 2015).



Obr. 2 Syntéza hormonů štítné žlázy (Endocrinology, 2009)

Syntézu hormonů štítné žlázy můžeme popsat v několika krocích (Lavríková a kol., 2015):

1. Syntéza tyreoglobulinu

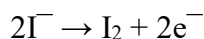
Prekurzorem hormonů štítné žlázy je jodovaná a glykosylovaná molekula proteinu zvaného tyreoglobulin, která obsahuje více než sto tyrosinových zbytků. Tyreoglobulin je normálně syntetizovaný folikulárními buňkami, odkud je následně transportován do lumina folikulů a stává se součástí tzv. koloidu.

2. Přenos jódu

Jód se pro syntézu hormonů získává činností tyreoidální jodidové pumpy (Na^+/I^- symport). Jde o sekundárně aktivní transport, při kterém je využíván koncentrační gradient Na^+ (tvořený Na^+/K^+ -ATPázou) k současnému přenosu I^- proti jeho koncentračnímu gradientu. Tento proces je primárně regulován hormonem TSH produkovaným v adenohypofýze. Efektivita tohoto přenosu závisí na poměru jodidu v tyreocytech vůči sérovým jodidům. Při dostatečném příjmu potravy je tento přenos v poměru 20:1. Transport je zajišťován prostřednictvím přenašeče zvaného pendrin. Pendrin je lokalizovaný na apikální membráně tyreocytu a jodid exportuje výměnou za chlorid (Lavríková a kol. 2015).

3. Oxidace jodidů

Dalším krokem v syntéze hormonů je oxidace jodidu na jód pomocí tyreoperoxidázy, což je enzym, který obsahuje hem. Do této reakce vstupuje H_2O_2 (peroxid vodíku) za současné spotřeby NADPH (nikotinamidadeninukleotidfosfát). Oxidace se odehrává na lumenální straně membrány tyreocytů, kde přestupuje jodid do koloidu (Lavríková a kol., 2015).

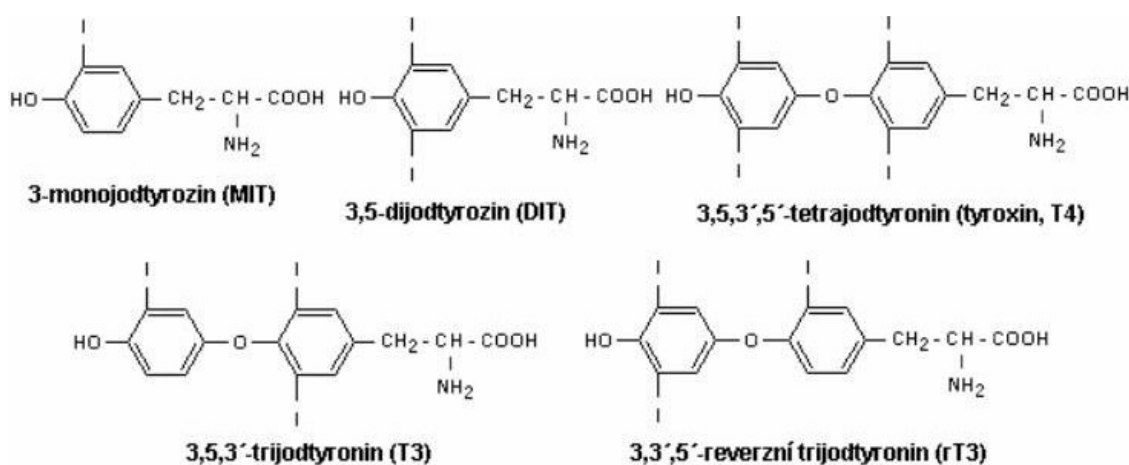


4. Jodace tyrosinu a vznik trijodtyroninu a tyroxinu

Vzniklé molekuly jódu se kovalentně naváží na tyrosinové zbytky tyreoglobulinu za pomoci tyreoperoxidázy a vznikají jodované tyrosinové zbytky monojodtyrosin (MIT) nebo dijodtyrosin (DIT). Ty se potom kondenzují na trijodtyronin T3 (MIT+DIT) nebo tyroxin T4 (DIT+DIT). Za fyziologického stavu a dostatečného přívodu jódu jsou vzniklé hormony T4:T3 v poměru přibližně 6:1. Oba hormony jsou stále neaktivní a vázané na tyreoglobulin jako zásoba ve formě koloidu na několik týdnů až 3 měsíců (Lavríková a kol., 2015).

5. Uvolnění hormonů do krevního řečiště

Na základě působení TSH dojde ke stimulaci endocytózy koloidu. Vznikající fagosomy se sloučí s lysosomy a vytvoří fagolysosom. V nich dojde k hydrolýze tyreoglobulinu na fragmenty a hormony T3 a T4 se konečně uvolní do krevního řečiště. V krvi nalzáme kromě T3 a T4 také malé množství neúčinného metabolitu tzv. reverzního T3 (rT3, 3,3',5'- trijodtyronin), který vznikne metabolickou přeměnou T4 (Lavříková a kol., 2015).



Obr. 3 Chemická struktura MIT, DIT, T4, T3, rT3 (Greenspan, 2003)

2.1.4 Transport trijodtyroninu a tyroxinu v krvi

Hormony štítné žlázy (T3, T4) se v krevním řečišti váží na specifické bílkovinné proteiny, kde nejdůležitější je tyroxine binding globulin (TBG), což je globulin vázající tyroxin s nejvyšší afinitou. Hormony se mohou také vázat na určitou frakci prealbuminu a v případě velkého nadbytku také na albumin. Na bílkovinné nosiče je navázáno asi 99,96% T4 a 99,7% T3. Tyto navázané hormony tvoří jakousi rezervu v krevním řečišti a do organismu se uvolní v případě potřeby volná forma těchto hormonů (FT3, FT4). Fyziologicky účinná volná frakce hormonů koluje v organismu jen v nepatrném množství asi 0,04 % T4 a 0,3 % T3 (Zamrazil, 2003).

2.2. Metabolismus trijodtyroninu a tyroxinu

Plazmatický poločas T3 je asi 1 den a T4 je přibližně 6 dnů. T3 se váže na intracelulární receptory s mnohem vyšší afinitou a zajišťuje účinek tyreoidálních hormonů v tkáních. Většina cirkulujícího T4 je v periférii přeměněna pomocí dejodáz na T3. 5'-dejodáza přeměňuje T4 na T3, 5-dejodáza na rT3. T4 je tedy podle současných představ jakýmsi prohormonem s určitou vnitřní aktivitou. Syntéza 5-dejodázy se zvyšuje při nedostatku příjmu potravy, striktních dietách a některých dalších onemocněních. Cílem je šetření s energií, rT3 totiž vykazuje minimální účinnost.

Tyreoidální hormony jsou katabolismem zbaveny jódu a poté inaktivovány deaminací a dekarboxylací. V játrech probíhá glukuronidace a sulfatace, která zvyšuje jejich rozpustnost, a v této podobě odcházejí žlučí do střeva. Část z nich je vyloučena stolicí, část podléhá enterohepatální recirkulaci a je vyloučena močí v konjugátech s kyselinou glukuronovou (Blahoš a Zamrazil, 2006) a (Lavríková a kol., 2015).

2.2.1 Účinek trijodtyroninu a tyroxinu na intermediální metabolismus

Hormony štítné žlázy mají významný vliv na metabolismus a jsou zodpovědné za dlouhodobou odpověď organismu během několika dnů až týdnů. Zvyšují spotřebu O₂ v tkáních zejména mozku, varlat, lymfatických uzlin, sleziny a adenohipofýzy. Mají vliv na počet a velikost mitochondrií a aktivují buněčný metabolismus. Jejich přímým působením na hnědou tukovou tkáň dochází ke zvýšené tvorbě tepla.

Zvyšují vstřebávání sacharidů ve střevě a stimulují utilizaci glukózy na periférii. Při provedení OGTT (orální glukózový toleranční test) se při nadbytku tyreoidálních hormonů (hypertyreóze) popisuje tzv. gotický tvar křivky v důsledku rychlého vstřebání glukózy a současně rychlého návratu k výchozí hodnotě (Lavríková a kol. 2015).

2.2.2 Hormonální změny v těhotenství

Těhotenství je fyziologický stav, který klade zvýšené nároky na organismus matky po mnoha stránkách. Předpokladem zdravé štítné žlázy je dostatečný přísun jódu. Při těhotenství dochází k mnoha změnám, které ovlivňují hladinu hormonů v krvi matky (Topolčan a Svobodová, 2012) :

- zvyšuje se bazální metabolismus těhotné asi o 15-20%
- funkce štítné žlázy je kromě hypofýzy regulována také placentou
- placenta mění poměr T3, T4 a rT3 pomocí dejodáz
- dochází k přenosu hormonů štítné žlázy přes placentu
- stoupá syntéza TBG, vlivem estrogenů
- zvyšuje se glomerulární filtrace, stoupají ztráty jódu močí, tzv. jodurie
- dochází ke změnám imunitního systému matky

Za normálních okolností existuje zpětná vazba štítná žláza- hypofýza- hypotalamus. V těhotenství do těchto vazeb vstupuje ještě i placenta. Placenta je prostupná především pro T4, dále pro T3, jodid, imunoglobuliny IgG, protilátky anti-TPO, anti-Tg, anti-rTSH. TSH matky je přes placentu zcela neprostupný.

V těhotenství je nejdůležitějším hormonem štítné žlázy mateřský T4, který se dostává do amniotické tekutiny a později přes placentu do fetálního oběhu stejně jako jód a umožňuje tak zdárný vývoj mozku u plodu a jeho dalších tkání. V první polovině těhotenství je mateřský T4 jediným zdrojem hormonů, pak se zapojuje také štítná žláza plodu, ale jen v případě, že je správně vyvinutá a má-li dostatek jódu. Správné zásobení plodu T4 je klíčové pro vytvoření a vyžívání nervových buněk, jejich migraci, formaci mozkových struktur, vytvoření synapsí a funkční diferenciaci. Pro tento proces je vymezen poměrně krátký čas v období nitroděložního života a v prvních měsících po narození. Pokud není po porodu k dispozici ještě část mateřské intratyreoidální jodové rezervy a není-li zabezpečen denní přívod jódu okolo 250 µg, pak se dítěti, které je kojené, nedostane potřebné množství jódu. Následkem toho dojde ke snížené tvorbě jeho tyreoidálních hormonů. Pokud nebude mít matka po skončení kojení trvalý denní

přísun jódu alespoň 150 µg, dojde u ní brzy k vyčerpání zásob a možnému riziku vzniku uzlové strumy. V případě další gravidity bude velice pravděpodobné selhání funkce oslabené štítné žlázy se všemi negativními důsledky (Ryšavá a kol., 2010).

2.2.3 Význam hormonů a protilátek štítné žlázy v těhotenství

Syntéza hormonů štítné žlázy matky se v těhotenství zvyšuje asi o 20-30% (Poppe a kol., 2008). Hormony štítné žlázy hrají významnou roli při vzniku, udržení a průběhu těhotenství. Jsou důležité pro zdravý růst plodu, průběh porodu a růst novorozence a dítěte. Poruchy štítné žlázy jako např. hypotyreóza jsou často příčinou sterility, snížené plodnosti a především i neúspěšných in vitro fertilizací za přítomnosti protilátek anti-TPO. V literatuře je uvedeno, že in vitro fertilizace je často neúspěšná až v 70% případů v přítomnosti těchto protilátek (Topolčan a Svobodová, 2012).

Hormony štítné žlázy mají přímý vliv na správnou funkci buněk granulózy a oocytů. Na jejich povrchu byly nalezeny receptory pro T3. Současně také kooperují s receptory s LH a HCG. Snížená hladina hormonů způsobuje sníženou produkci SHBG a zvyšuje hladinu volného testosteronu, zvýšená hladina naopak zvyšuje produkci gonadotropinů, SHBG, celkových estrogenů a androgenů (Poppe a kol., 2008).

Hormony štítné žlázy jsou důležitým prvkem pro normální vývoj lidských plodů a zejména pro normální vývoj a růst CNS. Zdrojem těchto hormonů je od začátku prenatalního života plodů T4 mateřský a od 2. trimestru postupně převažuje T4 plodový. Hypotyreoxinémie mateřská má za následek daleko větší negativní dopad na vývoj motorických a také intelektuálních, už nenapravitelných, schopností jedince než hypotyreoxinémie plodová.

Podle většiny autorů je účinným tyreoidálním hormonem právě T3, ale během embryonálního vývoje je zásadní pro vývoj plodu právě T4. A to z toho důvodu, že vyvíjející se mozek plodu je schopen využít pouze T4, který je dále dejodován. T4 je v periférii dejodován systémem dejodáz, což jsou enzymy obsahující selen a závislé na jeho dostatečném příjmu v organismu (Blahoš a Zamrazil, 2006).

Hlavními tyreoidálními antigeny jsou tyreoglobulin, tyreoidální peroxidáza, TSH receptor a natrium jodid symporter. Tyreoglobulin je protein sloužící jako matrix pro syntézu a skladování tyreoidálních hormonů, autoprotiilátky proti tyreoglobulinu

(anti-Tg) jsou většinou heterogenní a mají význam u autoimunitní tyreoiditidy, autoprotilátky proti tyreoperoxidáze (anti-TPO) mají prediktivní význam a jsou nejčastěji u autoimunitní tyreoiditidy (AT) a u Graves-Basedowovy tyreotoxikózy (GB). Autoprotilátky proti TSH receptoru (anti-rTSH) mohou působit jak stimulačně, tak inhibičně a jsou hlavním antigenem u Graves-Basedowovy tyreotoxikózy. Tyreoidální peroxidáza je důležitým enzymem pro syntézu tyreoidálních hormonů. Natrium jodid symporter (NIS) je transportní mechanismus přítomný v membráně tyreocytu. Autoprotilátky NIS mohou negativně ovlivňovat transport jódu (Oborná a Hansmanová, 2009).

2.2.4 Trijodtyronin a tyroxin (T3, T4)

Hodnoty celkových tyreoidálních hormonů (T3, T4) u zdravých těhotných v 1. trimestru stoupají vlivem zvýšené produkce TBG. Zvýšení je až 1,5x oproti normálu a to je způsobeno asi dvojnásobným zvýšením TBG vlivem estrogenů. Toto zvýšení přetrvává až do konce těhotenství. Současně mírně stoupají i FT3, FT4. Ve 2. trimestru hladiny volných hormonů až do konce těhotenství mírně klesají (Glinoeer a kol., 1990).

Placenta je prostupná nejvíce pro mateřský T4, který hraje důležitou roli při vývoji centrální nervové soustavy plodu, zejména v 1. trimestru okolo 10. týdne. Důležitou roli při placentárním prostupu hormonů hrají dejodázy, a to dejodáza 2. typu (D2) a dejodáza 3. typu (D3), kterou produkuje placenta. Pomocí těchto enzymů se zajistí dostatečný přechod hormonů z krve matky k plodu a zároveň slouží jako ochrana proti nadměrnému množství těchto hormonů ve druhé polovině těhotenství, kdy si plod zajišťuje syntézu většího množství T4 již sám (Morreale a Escobar, 2004).

2.2.5 Tyroxine Binding Globulin (TBG)

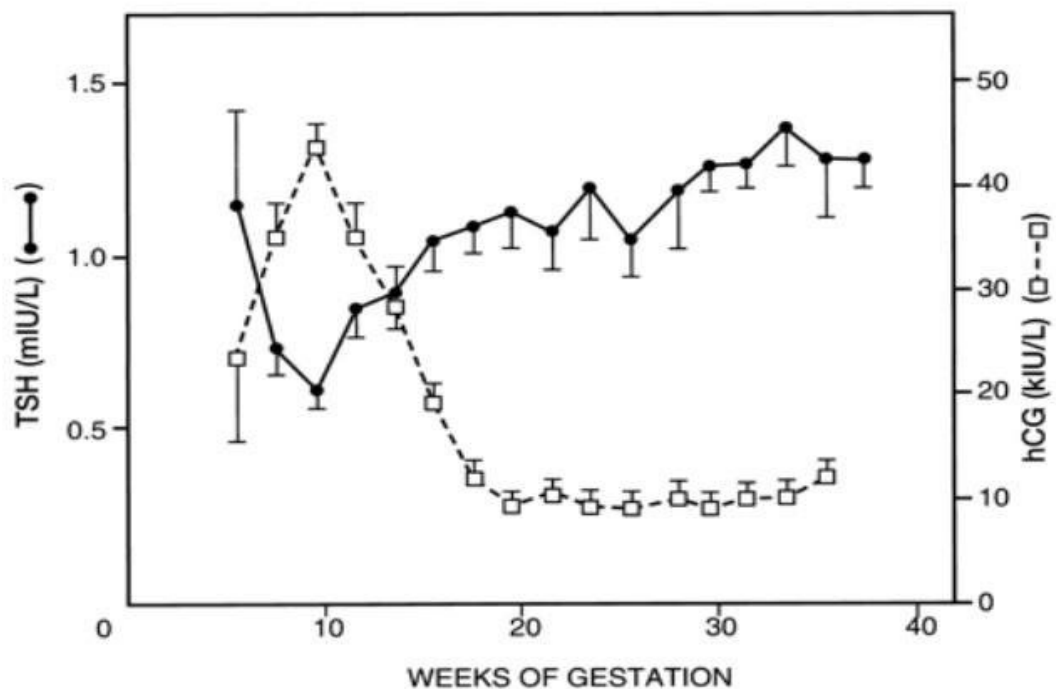
Placenta v důsledku zvýšené produkce estrogenů stimuluje i zvýšení sekrece hlavní transportní bílkoviny hormonů štítné žlázy TBG, což přetrvává až do konce těhotenství. Hladina TBG je zvýšená dvojnásobně až trojnásobně oproti hodnotám netěhotných žen. Hladina TBG začíná stoupat mezi 6. - 10. týdnem těhotenství, vrcholu dosáhne ve 20. týdnu a zvýšení přetrvává až do konce těhotenství (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.2.6 Tyreotropní hormon (TSH)

Funkce štítné žlázy je regulována základními endokrinologickými mechanismy, tj. nadřazenými centry v hypotalamu a v hypofýze a hladinou tyreoidálních hormonů v periferní cirkulaci (systém zpětné vazby). Základním regulačním mechanismem

tyreoidální činnosti je tyreotropní hormon hypofýzy TSH. Jeho sekrece je i v těhotenství řízena hypotalamickými centry pomocí produkce TRH (thyreotropin releasing hormone), který jeho sekreci stimuluje několika tlumivými faktory, z nichž nejdůležitější je somatostatin. Koncentrace hormonů štítné žlázy v periferní krvi ovlivňuje zpětně vazebnými mechanismy aktivitu hypotalamo-hypofyzární osy v tom smyslu, že zvýšená koncentrace T4 tlumí sekreci TRH a TSH, naopak při poklesu koncentrace je sekrece těchto hormonů stimulována (Blahoš a Zamrazil, 2006).

TSH je velmi citlivým markerem pro zjištění tyreoidální dysfunkce během těhotenství. Tyreotropní aktivita HCG (human chorionic gonadotropin) má významný vliv na koncentraci TSH, a to zejména v 1. trimestru. Vlivem produkce HCG (nejvyšších hladin dosahuje v období 1. trimestru) je hladina TSH snížena (Obr. 4). Ve druhé polovině těhotenství se TSH opět zvyšuje, ale je stále nižší než u běžné populace, a proto je nutné, aby byly referenční intervaly pro příslušné trimestry upraveny (Vila a kol., 2013).



Obr. 4 Dynamika TSH a HCG v průběhu těhotenství (Zamrazil, 2010)

U vícenásobných gravidit je hladina HCG ve většině případů vyšší, a proto je i snížení TSH výraznější. Malé procento žen může mít v 1. trimestru hladiny TSH velmi nízké ($< 0,01$ mIU/l), zvláště při hyperemesis gravidarum (těžké těhotenské nevolnosti), a přesto je těhotenství normální. Existují i významné důkazy o etnických

rozdílech v hladinách TSH, kdy černošky a Asiatky mají v průměru o 0,4 mIU/l nižší TSH než bělošky, a to i v těhotenství (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

Hladina TSH je během dne také charakterizována pulzy - celkem pozorujeme asi 9 pulzů za den. Amplituda jednotlivých pulzů je 2,2-3,6 IU/ml (Soukup a kol., 2004). Odběry krve na vyšetření TSH je optimální provádět mezi 7. - 13. hodinou, denní hodnoty mohou být až poloviční proti nejvyšší noční koncentraci (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

2.2.7 Tyreoglobulin

Dnes se o něm hovoří jako o markeru, který je nám schopen dát informaci o rozlišení dostatečného nebo nedostatečného příjmu jódu, a to hlavně u dětí školního věku. Elevace (zvýšené) TSH u osob s deficitem jódu má za následek zvýšení tyreoglobulinu (Frei a Skeaff, 2014).

2.2.8 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (Anti-TPO)

Tyreoidální peroxidáza je glykoproteinový enzym štítné žlázy, který zabezpečuje jodaci tyrosinu na tyreoglobulinu. Při poškození buněk dochází k uvolnění tyreoidální peroxidázy a tvorbě protilátek. Z toho důvodu jsou autoimunitní onemocnění štítné žlázy většinou charakterizována přítomností anti-TPO (Límanová a kol., 2010).

Stanovení protilátek anti-TPO v těhotenství je velmi důležité, protože tyto protilátky jsou markerem autoimunitního procesu, který probíhá ve štítné žláze. Jejich přítomnost informuje o možném riziku komplikací během těhotenství (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

2.3. Význam jódu a zásobení jódem v těhotenství

Těhotenství představuje pro tyreoidální osu velikou zátěž a výkon štítné žlázy se téměř zdvojnásobí. Následkem zvýšení renální clearance jódu v těhotenství dochází ke snížení zásob jódu v organismu matky i přes jeho dostatečný příjem. Na základě toho se kompenzačně zvětšuje štítná žláza a tím se zvyšuje vychytávání jódu, aby byla zajištěna dostatečná syntéza tyreoidálních hormonů, respektive eutyroidní stav těhotné. V tomto období je plod zcela závislý na přísunu jódu od matky až do porodu (Lazarus a kol., 2014).

Do této doby pro těhotnou dostačující přísun jodu 150 µg / den, se zvyšuje a jeho potřeba stoupá. Z toho důvodu je nutné zvýšit jeho denní příjem, dle platných doporučení WHO, na 250 µg /den, a to i později v období kojení, kdy probíhá aktivní transfer jodu do mateřského mléka. Ideální by bylo zvýšit příjem jodu ještě před plánovaným otěhotněním. To může být dosaženo podáváním jódového doplňku, obsahujícího příslušné množství jodu v podobě jodidu draselného. Za normálních okolností se zvýšeným požadavkům na jód mateřský organismus zdravé ženy přizpůsobí, naopak za patologických okolností se vytvoří těhotenská struma, v horším případě poklesne tyreoxinémie a vzniká ohrožení plodu (Tab. 2). Snižuje se pravděpodobnost donošení, zvyšuje se riziko poruchy psychomotorického vývoje dítěte. Naproti tomu denní hladina jodu nesmí překročit dávku 500 µg (Lazarus a kol. 2014).

Tab. 2 Hladina jodu v graviditě a nepříznivé důsledky jodopenie pro matku a plod (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012)

optimální jodurie	> 150 µg/l	
optimální přísun jodu	250 µg/den	
horní hranice přívodu jodu	jodurie 500 µg/l	
nepříznivé důsledky jodopenie podle různých expertů	matka	růst a nodulizace strumy, komplikace gravidity, potraty, předčasný porod, poruchy vývoje placenty, poporodní změny, poruchy laktace
	plod	odumření (vzácně), poruchy růstu a diferenciac (vrozené vady), poruchy diferenciac CNS, psychické změny, poporodní změny: zvýšená morbidita, mortalita

Ještě v roce 2011 bylo 393 milionů lidí Evropanů (44,2%), včetně těhotných žen a žen v reprodukčním věku, v jodovém deficitu. Ačkoliv se situace pomalu zlepšuje, je nedostatek jódu u rizikové populace v zemích, které jsou považovány za bohaté na příisun (přímořské země) jódu, stále aktuální (Lazarus a kol., 2014).

Např. na základě studií publikovaných v roce 2013 bylo u těhotných žen žijících v severním Španělsku, kde by měl být příisun jódu vzhledem ke geografické poloze dostatečný (přímořský stát), zjištěno, že jenom 14,4% těhotných v 1. trimestru a 26,8% těhotných žen ve 2. trimestru mělo optimální hladinu jódu, která se pohybovala mezi 150 až 249 $\mu\text{g/l}$ (Moreno-Reyes a kol., 2013).

Meziresortní komise pro řešení jodového deficitu (MKJD) od roku 1995 realizuje a organizuje opatření vedoucí k trvale udržitelnému stavu eliminace chorob z nedostatku jódu v ČR, podle kritérií Mezinárodní rady pro sledování chorob z nedostatku jódu Světové zdravotnické organizace (ICCIDD WHO). Na její činnosti se podílejí odborníci resortu zdravotnictví, zemědělství a výrobci potravin ČR. Od druhé poloviny 90. let se podařilo na základě návrhů a práce Meziresortní komise realizovat důležitá opatření, která směřují ke zlepšování situace zásobení jodem v ČR (Ryšavá a kol., 2015).

Ministerstvo zdravotnictví zvýšilo legislativně Vyhláškou MZ ČR limit pro obsah jódu v kuchyňské soli na $27 \pm 7 \text{ mg/kg}$. Výrobci a dovozci kuchyňské soli na to reagovali a nestabilní jodid draselný nahradili stabilnějším jodičnanem draselným a zavedli vlastní sledování obsahu jódu v soli. Denní dávka soli by ale neměla přesáhnout 6g! (Ryšavá a kol., 2015).

Další opatření:

- Do náhrad mateřského mléka, do doplňků stravy pro těhotné a kojící ženy se začal přidávat jód.
- Jodid draselný byl zařazen jako léčivo mezi preparáty hrazené z veřejného zdravotního pojištění. Gynekologové mají na základě doporučení České gynekologické společnosti možnost indikované suplementace těhotných a kojících žen.
- Pro těhotné a kojící ženy odborné lékařské společnosti doporučují suplementaci 100 μg jódu denně nejlépe ve formě tablet KI (Kelp jód) nebo doplňků stravy s obsahem jódu.
- Od roku 1996 se monitoruje novorozenecké zásobení jodem v rámci

screeningu kongenitální hypotyreózy (neonatální TSH).

- Od roku 1998 Centrum hygieny potravinových řetězců SZÚ Praha sleduje dietární expozici jódu a nejdůležitější dietární zdroje.
- Trvale se zdůrazňuje důležitost konzumace ryb, mořských produktů taktéž ve společném stravování (školy, nemocnice, závody).
- Bohatým zdrojem jódu se stalo mléko a mléčné výrobky, vliv suplementace krmiv jódem za účelem zlepšení užitkovosti zvířat.
- Průběžně se sleduje a vyhodnocuje koncentrace jódu v moči zejména rizikových skupin obyvatel (dětí, těhotných žen).
- Sledují se také rizika nadbytečného přívodu jódu, doporučuje se proto, aby používání doplňků stravy s obsahem jódu bylo uvážené.

Meziresortní komise informuje každoročně o výsledcích sledování stavu prevence nedostatku jódu v ČR ICCIDD WHO laickou a odbornou veřejnost v rámci informační kampaně „6. březen Den jódu“. V roce 2004 bylo oficiálně potvrzeno ICCIDD WHO, že v ČR je, dle kritérií Zásad trvale udržitelného stavu prevence chorob z nedostatku jódu WHO ICCIDD, jodový deficit úspěšně řešen (Ryšavá a kol. 2015).

2.4. Sekrece hormonů štítné žlázy u plodu

V minulosti se předpokládalo, že placenta je pro hormony štítné žlázy nepropustná. Nyní je ale všeobecně známo, že určité množství mateřského T3 a T4 přes placentu přechází a to v průběhu celého těhotenství. Důkazem toho je, že děti narozené s agenezí štítné žlázy mají po narození měřitelné hodnoty tyreoidálních hormonů jak v amniové tekutině, tak v pupečnickové krvi. TSH placentou neprochází a nebyla nalezena ani žádná souvislost mezi TSH matky a plodu (Topolčan a Svobodová, 2012).

Vývoj štítné žlázy plodu začíná v závěru 1. trimestru (Tab. 3). Fetální folikuly a syntéza tyroxinu se dají prokázat okolo 10. týdne intrauterinního života. V období mezi 10. - 12. týdnem začíná i vývoj regulační osy hypotalamus-hypofýza. Sekrece fetálního tyroxinu se dá prokázat až v období 18. – 20. týdne těhotenství. Koncentrace fetálního TBG a T4 postupně stoupá asi do 35. - 37. týdne těhotenství. Dle většiny autorů fetální sekrece pokrývá asi dvě třetiny potřeby hormonů štítné žlázy a jedna třetina potřeby je až do porodu stále mateřského původu. Hormony štítné žlázy jsou důležité jak

v embryonálním vývoji, tak i po porodu u novorozence a dále u dítěte. Mají nezastupitelnou účast na vývoji nervové soustavy v časném období fetálního vývoje a s tím související vývoj psychosomatiky (Tab. 4), (Topolčan a Svobodová, 2012).

Tab. 3 Vývoj štítné žlázy plodu během těhotenství (Topolčan a Svobodová, 2012)

týden těhotenství	vývoj štítné žlázy plodu	pokrytí potřeby hormony štítné žlázy od matky v %
6.	tyroxin v coelomové tekutině (mateřského původu)	100
10. - 18.	lze identifikovat folikulární buňky	100
11. - 15.	přítomnost tyreoglobulinu a tyroxinu (fetálního původu)	90
26.	fetální žláza je plně funkční	20-30
při porodu	fetální žláza je plně funkční	20-30

Tab. 4 Vliv hormonů štítné žlázy plodu na vývoj mozku během těhotenství (Rovert, 1999)

proces vývoje mozku plodu	vliv hormonů štítné žlázy plodu	období těhotenství (týdny)
primární neurony	nezjištěno	3. - 4. týden
vývoj proencefalu	nezjištěno	2. - 3. měsíc
proliferace neuronů	+++	3. - 4. měsíc
migrace neuronů	+++	3. - 5. měsíc
funkční organizace neuronů	+++	5. měsíc – roky postnatálně
myelinizace	+++	porod – roky postnatálně
inteligence, schopnost učení	+++	celý život

2.5. Klasifikace tyreopatií v těhotenství (stručný přehled) a symptomy

Onemocnění štítné žlázy jsou v ČR velmi častá. Odborné časopisy udávají, že různými tyreopatiemi trpí až 4-6 % naší populace. Ženy jsou postiženy častěji než muži. Zde pravděpodobně hrají svoji úlohu kombinace genetických faktorů a vliv estrogenů a také vazba na X-chromozom (Poppe, 2008).

Tyreoidální onemocnění mají heterogenní příčiny. Z vnějšku je to nedostatek jódu v potravě, strumigeny (látky narušující vstřebávání a organifikaci jódu), infekce, záření či traumata. Z vnitřních vlivů je to především genetická predispozice, vrozená porucha receptorů a enzymů nebo ageneze štítné žlázy (Topolčan a kol., 2012).

Normální reprodukce je významně závislá na správné funkci štítné žlázy. Poruchy bývají nejčastěji autoimunitní etiologie a jsou spojeny i s poruchou tvorby a sekrece tyreoidálních hormonů a jsou velice heterogenní skupinou. Autoimunitní tyreopatie zahrnují autoimunitní tyreoiditidu a Graves-Basedowovu chorobu. Prevalence autoimunitní tyreoiditidy v Evropských zemích a v USA se udává okolo 5% (Límanová, 2009).

Nejčastější poruchou funkce štítné žlázy v těhotenství je hypotyreóza. Vyskytuje se podle literárních údajů v naší populaci u 1,5% - 4,4% těhotných. Příčinou hypotyreózy těhotných je na prvním místě autoimunitní zánět štítné žlázy. Na druhém místě je to nedostatečný přísun jódu potravou. Na třetím místě jsou stavy po předchozích operacích štítné žlázy či po léčbě radiojódem (Špitálníková a kol., 2011).

2.5.1 Autoimunitní tyreoiditida (autoimunitní zánět štítné žlázy)

Většina dostupných studií uvádí, že autoimunitní onemocnění štítné žlázy je i bez zjevné dysfunkce spojeno se zvýšeným rizikem potratu a poškozením vývoje mozku dítěte hlavně v období 1. trimestru těhotenství.

Nedostatek hormonů při neléčené hypotyreóze, který se postupně během těhotenství prohlubuje, vede i v dalším období vývoje plodu k nedostatečnému přísunu hormonů a tím zhoršení neurologického zrání mozku, což vede do budoucna k nižšímu IQ dítěte. Autoimunitní tyreoiditida (AT) je asi 10x častější než Graves-Basedowova choroba (GB).

V České republice se nejčastěji užívá dělení AT dle Volpeho klasifikace na: Hashimotovu tyreoiditidu, atrofickou tyreoiditidu, juvenilní lymfocytární tyreoiditidu, silentní tyreoiditidu, poporodní tyreoiditidu.

AT může být provázena klinickou nebo častěji subklinickou poruchou funkce štítné žlázy a to nejčastěji hypotyreózou. Hypertyreóza je méně častá a ve většině případů přechodná. AT je diagnostikována přibližně u 10% těhotných žen (Stárka a Zamrazil, 2005) a (Vila a kol., 2013).

Vyšší prevalenci AT u neplodných žen potvrdilo několik prací. Metanalýza osmi studií různých zemí, kterou provedl Poppe v roce 2003 a do níž zahrnul celkově 1621 neplodných žen a 933 kontrol, byl výskyt AT u neplodných 17% a zdravých kontrol 9% ($p < 0,0001$). Prevalence AT u neplodných žen v jednotlivých studiích kolísala od 8% do 31% (Poppe a Glinoeer, 2003).

2.5.2 Klinická hypotyreóza

Klinická hypotyreóza je definována zvýšenou hladinou TSH nad 10 mIU/l a to bez ohledu na FT4 a nebo zvýšenou hladinou TSH se sníženou hodnotou FT4. Její prevalence se v těhotenství uvádí okolo 0,2 – 0,5% (Lazarus a kol., 2014).

Často ji provázejí anovulační cykly, oligomenorea či amenorea a neplodnost. Hormony štítné žlázy mají přímý vliv na správnou funkci oocytů, luteálních buněk i buněk granulózy. Navíc je pro hypotyreózu typický pokles gonadotropinů (LH) a zvýšená hladina prolaktinu, což má za následek sníženou produkci ovariálních steroidů. Snížením hladiny hormonů štítné žlázy klesá syntéza sex hormone binding globulinu (SHBG) a zvyšuje se hladina volného testosteronu (Karásek a kol., 2007).

2.5.3 Subklinická hypotyreóza

Subklinická hypotyreóza může být diagnostikována na základě laboratorních testů, kdy hladina TSH je zvýšená a hladina TT4 a FT4 je normální. Hladina TT3 bývá normální. Její výskyt se uvádí přibližně 2 -2,5%. V Číně je hlášena incidence okolo 4%, v Belgii 6,8% a v severním Španělsku hlásí výskyt 13,7% (Lazarus a kol., 2014).

Subklinická hypotyreóza by neměla být příčinou sterility, dává se však do souvislosti s opakovaným potrácením a možným abnormálním neuropsychickým vývojem dítěte. Psychologické testy dětí narozeným matkám, které měly v 17. týdnu gravidity hladiny TSH nad 98. percentil, vykazovaly v průměru o 4 body nižší IQ než děti matek s normální hladinou TSH. Z toho důvodu by subklinická hypotyreóza u žen

plánujících graviditu či léčených pro neplodnost a samozřejmě také u již těhotných měla být léčena substitucí tyroxinem (Karásek a kol., 2007).

2.5.4 Hashimotova tyreoiditida

Chronická autoimunitní tyreoiditida neboli Hashimotova tyreoiditida je onemocnění, které negativně ovlivňuje sekreční rezervu štítné žlázy. Hashimotův zánět štítné žlázy je nejčastější příčinou snížené funkce štítné žlázy, tzv. hypotyreózy. Jde o chronický autoimunitní zánět, který byl jako první uznán za autoimunitní nemoc (Hrbková, 2000).

Toto autoimunitní onemocnění postihuje asi 5% žen v reprodukčním věku. Vzniká částečně na genetickém podkladě a rozvíjí se velmi pozvolna jako chronický lymfocytární zánět, zprostředkovaný hlavně buněčnou imunitou, která je zaměřena proti folikulárním buňkám žlázy. Zánět se také projevuje produkcí cirkulujících autoprotilátek proti strukturám žlázy, z nichž největší význam pro diagnostiku mají protilátky anti-TPO. Lze je ve zvýšeném titru zachytit asi u 8-12% těhotných v 1. trimestru těhotenství a často jsou ukazatelem počínajícího autoimunitního zánětu, přes omezení funkční rezervy až po subklinickou či manifestní hypotyreózu. Poškození žlázy lze také ověřit ultrasonograficky. Funkční testy ukazující na postižení štítné žlázy jsou zvýšené hladiny TSH a u těžší poruchy a/nebo při nedostatku jódu také podle poklesu FT4 (Horáček, 2011).

Hashimotova tyreoiditida je nejčastější příčina hypotyreózy u žen ve fertilním věku. Na začátku těhotenství má až 1-2,5% zdánlivě zdravých žen zvýšenou hladinu TSH. Hypotyreóza je úzce spojená se sníženou schopností otěhotnět. Hypotyreózní ženy mají zvýšené riziko spontánního potratu, předčasného porodu, preeklampsie, abrupce placenty, poporodního krvácení, anémie. Plod je ohrožen zvýšeným rizikem kongenitálních anomálií, zhoršenou poporodní adaptací a uvádí se i zvýšené riziko perinatální mortality. Adekvátní substituční léčba tyreoidálními hormony tyto abnormality s velkou úspěšností potlačuje (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.5.5 Hypertyreóza

Může být provázena zvýšenou hladinou gonadotropinů, SHBG, estrogenů a androgenů (avšak díky zvýšení SHBG volné frakce těchto steroidů klesají), bývá také nízká hladina progesteronu. Změna koncentrace volných steroidů i přímý vliv tyreoidálních hormonů způsobují často anovulaci a luteální insuficienci. Hypertyreóza

může být spojena polymenoreou a metroragií, ale i s amenoreou a neplodností. Nejčastější příčinou hypertyreózy je Graves-Basedowova choroba. V její patogenezi se uplatňují protilátky anti-rTSH, které ji většinou stimulují (Karásek a kol., 2007).

2.5.6 Graves-Basedowova choroba

Graves-Basedowova choroba (GB) je autoimunitního původu a není v těhotenství tak častá, vyskytuje se asi v 1 případě na 1000 – 2000 těhotenství. Rozpoznání této tyreotoxikózy u těhotných žen bývá často velmi obtížné. Diagnostiku provádíme nejčastěji z anamnestických údajů a fyzikálního nálezu. Dobrým ukazatelem je ztráta na váze nebo nedostatečné přibývání na váze i přes normální příjem potravy. Funkční testy ukazují především produkci protilátek anti-rTSH a dále sníženou produkci TSH.

GB se během těhotenství může projevit třemi možnými klinickými situacemi:

- tyreotoxikóza je u těhotné diagnostikována ještě před otěhotněním a je léčena tyreostatiky
- ženy v remisi nebo vyléčené (byly léčené tyreostatiky)
- ženy, které měly zvýšené protilátky anti-rTSH

V případě, že je tyreotoxikóza diagnostikována v průběhu těhotenství, nasazená tyreostatika většinou způsobí pokles protilátek anti-rTSH. Při přetrvávajících vysokých hladinách těchto protilátek je velká pravděpodobnost vzniku novorozenecké tyreotoxikózy.

U těhotných žen s diagnózou nebo podezřením na GB je nutné stanovit protilátky anti-rTSH co nejdříve na začátku těhotenství. Na sympoziu ETA v roce 1997 bylo doporučeno, že v případě pozitivního nálezu protilátek na začátku těhotenství je vhodné zopakovat vyšetření v 6. měsíci. V případě, že protilátky ve 2. trimestru výrazně neklesnou, je možné pomýšlet na fetální hypertyreózu.

Diagnostika GB v období těhotenství a její léčba je velice důležitá. V případě, že by léčba nebyla zahájena včas, je veliké riziko vzniku komplikací během těhotenství a po porodu. Neléčená GB může způsobit preeklampsii, potraty, předčasný porod, abrupci placenty, kongenitální malformace, nízkou porodní váhu novorozence, ale třeba i tyreotoxickou krizi matky. Včasná a úspěšná léčba má velmi dobrou prognózu (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.5.7 Hypotyroxinemie

Je charakterizována sníženou hladinou FT4 při normální hladině TSH. Její nejčastější příčinou je nedostatečná saturace jódem v těhotenství, která má za následek stejně jako hypotyreóza opoždění psychomotorického vývoje dítěte (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.5.8 Přejídná těhotenská tyreotoxikóza

Je způsobená vlivem působení HCG na štítnou žlázu. Je to neautoimunitní dočasná forma tyreotoxikózy a vzniká v první polovině gravidity. Její prognóza není závažná ani pro plod ani pro matku (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.5.9 Poporodní autoimunitní tyreoiditida

Jedná se o syndrom trvalé nebo přejídné poruchy štítné žlázy. Objeví se po porodu v prvním roce a je způsoben autoimunitou buněčného typu. Funkční testy vykazují pozitivitu protilátek anti-TPO. Její průběh je dvoufázový. První hyperfunkční fáze (trvá asi 2-4 týdny) se vyznačuje sníženou hladinou TSH, zvýšenou hladinou FT4. Druhá hypofunkční fáze je charakteristická vzestupem TSH a poklesem FT4, FT3. Další průběh vede buď k trvalé hypotyreóze anebo úplné normalizaci. Vzácné jsou přechody do GB (Topolčan a Svobodová, 2012).

2.6. Funkční tyreoidální testy - proč, kdy a co vyšetřovat?

2.6.1 Indikace vyšetření

Nastává otázka, kdy těhotné vyšetřovat. Prekoncepční screening by byl pravděpodobně neoptimálnější. V současné době toho můžeme dosáhnout u žen, které se již pro tyreopatie léčí, jsou sledovány, mají pozitivní rodinnou anamnézu, anebo se samy o vyšetření zajímají. Organizovaný universální prekoncepční screening nelze v současné době považovat za reálný a není ani jasná doba, kdy bude vyšetření hrazeno zdravotními pojišťovkami (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

2.6.2 Načasování screeningu

Správné načasování screeningu je diskutovaná otázka. Štítná žláza plodu začíná syntetizovat hormony štítné žlázy od 12. týdne, ale až do 18. - 20. týdne těhotenství je sekrece hormonu stále nedostatečná. Do této doby je plod stále závislý na mateřském T4. Kritické období vývoje centrální nervové soustavy plodu spojené s radiální migrací neuronů do mozkové kůry začíná již v 11. týdnu těhotenství, nebo i dříve. Optimální doba pro odběr u těhotné ženy je v 5. - 6. týdnu a má zahrnovat TSH a anti-TPO, ale literatura uvádí, že TSH (rovněž FT4) může být v tomto období falešně negativní. Další možnost je provedení odběru těhotné v rámci screeningu vrozených vývojových v období 10. - 13. týdne těhotenství. Pokud není tento screening proveden (není dosud povinný), je další možnost v 16. týdnu při odběru Triple testu. Zde je ale riziko negativního vlivu hypotyreózy na vývoj plodu právě v 1. trimestru (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

2.6.3 Funkční tyreoidální testy v těhotenství

Ke stanovení tyreoidálních hormonů, vazebných proteinů i protilátek se používají převážně imunoanalytické metody. Jejich aktuální nabídka a dostupnost je regionálně různorodá v závislosti na technickém a personálním vybavení laboratoře, ale všeobecně jsou výsledky základních vyšetření k dispozici během několika hodin, u méně frekventovaných metod několika dnů.

Funkční testy štítné žlázy jsou skupinou krevních testů, které nám pomohou odhalit možné postižení štítné žlázy. Klíčovou úlohu při posouzení funkce štítné žlázy těhotné hraje stanovení hormonu TSH. Vyšetření TSH společně s FT4 nám může dát informaci o snížené (zvýšené) funkci štítné žlázy. Pozitivní protilátky anti-TPO upozorní na možný nedostatek tyreoidální rezervy u matky v průběhu těhotenství, kdy TSH a FT4 jsou zatím v mezích. Jsou dobrým ukazatelem rozvoje poporodní tyreoiditidy a těhotenských komplikací, jak v průběhu tak i při porodu.

Protilátky proti tyreoglobulinu anti-Tg se u těhotných vyšetřují pro sledování nádorového markeru tyreoglobulinu. Doporučení ATA ale tyto protilátky pro diagnostiku štítné žlázy v těhotenství nevyzdvihuje (Doporučení ČES ČLS JEP 2012). Protilátky anti-TPO jsou velmi důležitým ukazatelem autoimunitního procesu a dalších možných rizik během těhotenství a po porodu.

Autoimunitní protilátky anti-rTSH proti TSH receptorům obsažených v membránách buněk štítné žlázy buď TSH receptor stimuluji, anebo blokují. Jsou hlavním markerem GB tyreotoxikózy. Hladina anti-rTSH není ovlivněna těhotenstvím, ale aktivitou choroby (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

Vzhledem ke zvýšené potřebě tyreoidálních hormonů v těhotenství nastávají také změny v hladinách tyreoidálních markerů. Tím jsou kladeny nároky na vytvoření referenčních intervalů specifických především pro TSH a FT4, ideálně pro každý trimestr těhotenství zvlášť (Tab. 5).

Jako základní vyšetření štítné žlázy v těhotenství se doporučuje vyšetření 3 parametrů: TSH, FT4, anti-TPO (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

Tab. 5 Orientační referenční intervaly (TSH, FT4) pro jednotlivé trimestry v těhotenství na základě doporučení ATA 2011 (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

	1. trimestr	2. trimestr	3. 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

Pro českou populaci těhotných žen v 1. trimestru byl na základě klinické studie (vyšetřeno 5520 žen) stanoven referenční interval pro TSH na 0,062-3,67 mIU/l. Jako metoda v této studii byla použita chemiluminiscenční imunoanalýza a vzorky byly měřeny na analyzátoru Advia Centaur firmy Siemens (Springer a kol., 2009). Další studie VFN a 1. LF UK v Praze pro běžnou populaci a pro těhotné v 1. trimestru se podrobně zabývala stanovením referenčních intervalů pro TSH a FT4 různými analytickými systémy a potvrdila analytickou odlišnost - nepublikovaná studie Springer, 2012 (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

Stanovení rozhodovacího limitu u protilátek anti-TPO je stále metodicky závislé a nelze je plně sjednotit. Pro posouzení jejich positivity je možné použít rozhodovací meze pro běžnou populaci, event. doporučení od dodavatele in vitro diagnostiky. O významu změn hladin anti-TPO v průběhu gravidity chybí dostatečné informace (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

2.6.4 Doporučení odborných společností

Světová doporučení se přiklánějí jak k vyšetřování rizikových žen, tak pro celoplošný screening. Přehled doporučení světových odborných společností v otázce screeningu tyreopatií v těhotenství vydaných v posledních letech ukazuje Tab. 6.

Tab. 6 Doporučení světových společností, upraveno podle Lazarus 2008 (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012)

autorita (odborná společnost)	rok	doporučený screening v těhotenství
American Association of Clinical Endocrinologists	2002	univerzální screening
Expert panel of American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists and The Endocrine Society	2004	case-finding (cílený) screening
Second panel of American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists and The Endocrine Society	2005	univerzální screening
British Thyroid Association, Association of Clinical Biochemists, British Thyroid Foundation. UK guidelines for the Use of thyroid Function Tests	2006	case-finding (cílený) screening
The Endocrine Society	2007	case-finding (cílený) screening
The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum	2011	case-finding (cílený) screening
The Endocrine society	2012	část expertů doporučuje univerzální screening

V současné době je v ČR možné a doporučené u všech těhotných uskutečnit cílené „case-finding“ vyhledávání při vstupním gynekologickém vyšetření zhodnocením rizikových faktorů podle tabulky Tab. 1. Pokud je alespoň jeden z nich pozitivní, je na místě provést laboratorní vyšetření TSH a anti - TPO. V tomto případě jsou tato vyšetření plně hrazena pojišťovnou. Jiná možnost je provedení těchto vyšetření za přímou úhradu, kterou již na území ČR někteří gynekologové těhotným ženám nabízejí. ČES JEP jedná již několik let s pojišťovnami o zařazení screeningu tyreopatií v těhotenství do plně hrazených výkonů. Problematika se projednávala také ve zdravotním výboru Poslanecké sněmovny ČR. V ČR platí v současné době doporučení ČES ČLS JEP ze 4. 10. 2012. Skutečnost ale je, že při realizaci „case-finding screeningu“ (cílené na rizikové skupiny), který podporují poslední světová doporučení, unikne 25- 50 % těhotných žen diagnóze (Doporučení ČES ČLS JEP, 2012).

Léčba manifestní i subklinické hypotyreózy v těhotenství je systematicky přezkoumávána v pokynech několika společností (Americká endokrinní společnost (TES), Americká asociace štítné žlázy (ATA) společně s Americkou asociací klinických endokrinologů (AACE) a v neposlední řadě Evropské sdružení štítné žlázy (ETA)). U manifestní hypotyreózy je doporučena okamžitá léčba hormonem štítné žlázy, aby se zabránilo potenciálně zničujícímu účinku nedostatku hormonů na kognitivní funkce plodu a tím se předešlo možným rizikům jak pro plod, tak i pro matku. Ve všech pokynech je obecná shoda, že je-li v 1. trimestru hladina TSH nad 2,5 mIU/l, s hodnotami hormonů štítné žlázy v referenčních mezích (T3, T4), měly by být těhotné ženy léčeny Levothyroxinem (L - T4), (Brabant a kol., 2015).

Všechny pokyny se shodují, že v praxi je rozumné udržení hodnot TSH u žen plánujících těhotenství pod 2,5 mIU/l a to zejména u pacientek s pozitivními anti-TPO. Nově diagnostikované pacientky by měly být léčeny tak, aby se normalizovala hodnota TSH v séru matek v 1. trimestru po dobu celého těhotenství. Nedávný pokyn vydaný ETA se obecně shodl na prahu TSH v hodnotě méně než 2,5 mIU/l pro spuštění substituce Levothyroxinem (L- T4) (Brabant a kol., 2015). Což je respektováno, i při léčbě těhotných žen se sníženou funkcí štítné žlázy našimi endokrinology.

3 Cíl práce

1. Určení referenčních intervalů pro TSH, FT4, anti-TPO u souboru těhotných žen v 1 trimestru, soubor 81 žen.
2. Porovnání výsledných referenčních intervalů TSH, FT4, anti-TPO pro 1. trimestr s doporučenými referenčními intervaly dodavatele in vitro diagnostiky Roche Diagnostics.
3. Vytvoření souboru těhotných žen ve věku 20-39 let (26 těhotných), u kterých byly vyšetřeny v období 1. trimestru tyreoidální testy.
4. Vyhodnocení výsledků souboru těhotných žen v 1. trimestru z klinického hlediska, rizika komplikací před otěhotněním a v těhotenství na základě dostupných informací, vyplněného dotazníku, ev. konzultace výsledků s endokrinologem.
5. Statistické zhodnocení vlivu váhové kategorie, věku a léčby na hladinu TSH a FT4.

4 Experimentální část

4.1. Materiál a metoda

4.1.1 Přístroj a reagentie potřebné ke stanovení jednotlivých parametrů

Všechny vzorky byly měřeny na imunologickém analyzátoru Elecsys 2010 firmy Roche Diagnostics. Jedná se uzavřený systém, který pracuje na principu elektrochemiluminiscence „ECLIA“. Měření byla prováděna při běžném denním provozu na imunologickém úseku laboratoře Medik. Test Hlinsko průběžně v letech 2012 – 2013. Byly použity imunosoupravy od firmy Roche Diagnostics pro in vitro kvantitativní stanovení TSH (tyreotropní hormon) kat. č.: 11731459, FT4 II (volný tyroxin) kat. č.: 06437281 a anti-TPO (protilátky proti peroxidáze štítné žlázy) kat. č.: 06368590190 v lidském séru nebo plazmě.

Preanalytické podmínky pro jednotlivá stanovení:

- TSH: Vzorek: sérum, mohou se užít zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem. Odběr: během dne mezi 7-16. hodinou, separace séra do 48 hod po odběru, stabilita: 4-8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok
- FT4: Vzorek: sérum, mohou se užít zkumavky s aktivátorem koagulace a separačním gelem. Odběr: separace séra do 48 hod po odběru, stabilita: 4-8°C: 1 týden, -20°C : minimálně 1 rok
- anti-TPO : Vzorek: sérum. Odběr: separace séra do 48 hod po odběru, stabilita: 4- 8°C: 1 týden, -20°C: minimálně 1 rok

Rozsah měření jednotlivých analytů (definováno dodavatelem) :

- TSH: 0,005-100 mIU/l (definováno spodním detekčním limitem a maximem master křivky). Funkční senzitivita je 0,014 mIU/l. Hodnoty pod spodním detekčním limitem jsou vykazovány jako < 0,005 mIU/l. Hodnoty nad rozsahem měření jsou vykazovány jako > 100 mIU/l (nebo až 1000 mIU/l při 10 násobném ředění vzorku).
- FT4: 0,3-100 pmol/l (definováno limitem blanku a maximem master křivky). Hodnoty pod limitem blanku jsou vykazovány jako < 0,3 pmol/l. Hodnoty nad rozsahem měření jsou vykazovány jako > 100 pmol/l.

- Anti-TPO: 5.00-600 IU/ml (definováno spodním detekčním limitem a maximem master křivky). Hodnoty pod spodním detekčním limitem jsou vykazovány jako < 5.00 IU/ml. Hodnoty nad rozsahem měření jsou vykazovány jako > 600 IU/ml.

Variační koeficient (CV%) jednotlivých parametrů (vypočteno laboratoří):

- TSH: 2,28%
- FT4: 2,77%
- anti-TPO: 6,58%

4.1.2 Kalibrační a kontrolní materiál

Kalibrační a kontrolní materiál je dodáván firmou Roche. Kalibrační ani kontrolní materiály nejsou součástí setu. Jako kalibrátory se používají sety Cal Set TSH kat. č.: 04738551190, Cal Set FT4 kat.č.: 06437290190, Cal Set anti-TPO kat.č.: 06472931190 a jako kontrolní materiál pro TSH a FT4 se používá PreciControl Universal kat.č.: 11731416190 a pro anti-TPO PreciControl Thyro kat.č.: 05042666191.

4.2. Referenční skupina pro určení referenčních intervalů

4.2.1 Definice

Referenční populace /referenční skupina je soubor jedinců, splňujících určité předpoklady, nejčastěji je to nepřítomnost nemoci. Referenční populace by měla být popsána co nejpřesněji a nejúplněji (Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi, 2014).

4.2.2 Naše referenční skupina pro určení referenčních intervalů

Jako referenční skupinu (počet 81) jsme vybrali těhotné v 1. trimestru gravidity. Vzhledem k časové náročnosti byly těhotné vyšetřeny jako soubor bez ohledu na rodinnou anamnézu, léčbu a jiné parametry ovlivňující hladiny hormonů štítné žlázy. Medián věku referenční skupiny byl 29 let. V literatuře se současný průměrný věk pohybuje okolo 30-32 let u prvorodiček. Těhotné, které byly vyšetřené pro určení referenčních intervalů, byly zaslány do naší laboratoře na vyšetření z oblastí Pardubického kraje a kraje Vysočina.

4.3. Časový harmonogram odběru vzorků a příprava k analýze

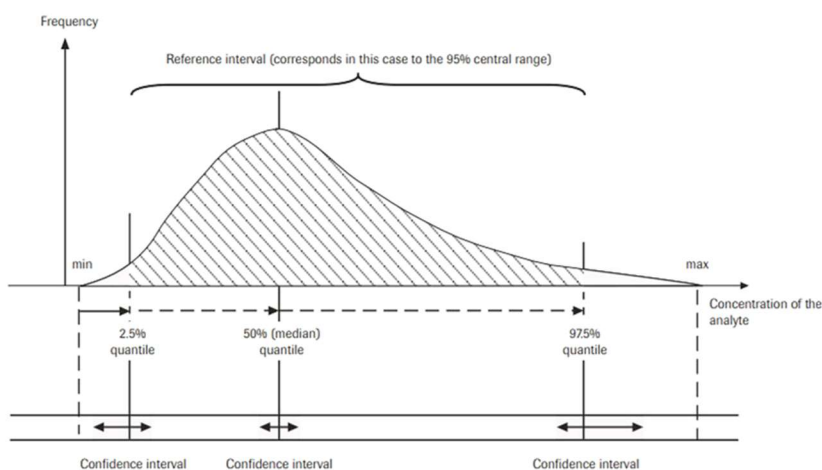
Odběry těhotných se prováděly v dopoledních hodinách od 7:00 do 10:30 hodin při běžném provozu laboratoře. Těhotné uvedly, že jsou při odběru nalačno.

Po odběru byly vzorky označeny čárovým kódem, separovány max. do 2 hodin po odběru a stanoveny buď ještě tentýž den z primárních zkumavek, anebo byl alikvot vzorku zamražen na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a stanovení proběhlo v následujících dnech, dle harmonogramu imunologické laboratoře.

4.4. Postup k určení referenčních intervalů

4.4.1 Definice

Referenční intervaly / referenční rozmezí / referenční hodnoty / očekávané hodnoty: podle doporučení IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) se jednoznačně doporučuje uvádět referenční intervaly jako hodnotu 2,5. – 97,5. percentilu referenční skupiny (Friedecký, 2005). 2,5. percentil označuje hodnotu, pro kterou jsou 2,5% dat menších nebo rovno než tato hodnota; 97,5. percentil označuje hodnotu, pro kterou jsou 97,5% dat menších nebo rovno než hodnota percentilu. Obě krajní hodnoty intervalu se vyjadřují s 95% intervalem spolehlivosti. Interval spolehlivosti je daném kontextu, oblast kolem odhadovaných percentilů, který zahrnuje skutečnou hodnotu percentilu s pravděpodobností pokrytí (Obr. 5), (Roche, 2009).



Obr. 5 Obrázek ukazuje pozici 2,5. a 97,5. percentilu, 50% mediánu, 95% intervalu spolehlivosti pro výpočet referenčních intervalů (Roche, 2009)

4.4.2 Stanovení našich referenčních intervalů

Všechny vzorky (81) byly vyšetřeny na TSH, FT4, anti - TPO. Odebrané vzorky byly rozděleny na jednotlivé týdny těhotenství: 25 těhotných v 11. týdnu (tj.10+0 až 10+6), 29 těhotných ve 12. týdnu (tj.11+0 až 11+6) a 27 těhotných ve 13. týdnu (tj.12+0 až 12+6). Pro referenční intervaly jsme použili 2,5. percentil pro dolní interval a 97,5. percentil pro horní interval a to pro každý týden zvlášť. Referenční intervaly jsme vypočítali jako průměrnou hodnotu všech 3 týdnů.

4.4.3 Křivky TSH, FT4, anti-TPO

Pro každý parametr (TSH, FT4, anti-TPO) jsme sestrojili křivky závislosti na týdnu těhotenství v 1. trimestru. Pro sestrojení grafu jsme použili hodnotu mediánu příslušného parametru (TSH, FT4, anti-TPO) z každého týdne (11., 12., 13.) pro data na ose Y a medián týdne vyjádřený ve dnech pro data na ose X.

4.5. Statistické zpracování výsledných dat k určení referenčních intervalů

Pro statistické zpracování dat jsme použili program Microsoft Excel, který nám umožňuje vypočítat námi potřebné parametry pro výpočet referenčních intervalů. Výsledná data jsme porovnali pomocí popisné statistiky.

Použili jsme statistické funkce:

- průměr
- medián
- směrodatná odchylka
- minimum
- maximum
- 2,5. a 97,5. percentil

4.6. Zhodnocení stavu štítné žlázy u souboru těhotných žen v 1. trimestru a jeho charakteristika

Vytvořili jsme soubor náhodně vybraných 26 těhotných žen v 1. trimestru těhotenství, které byly vyšetřeny na tyreoidální hormony v období roku 2015-2016. Soubor tvořily těhotné vyšetřené v laboratoři Medik.Test. Všechny ženy byly požádány o vyplnění dotazníku „Dotazník vyšetřených žen na štítnou žlázu“. Těhotné byly z oblasti Chrudimska a Havlíčkobrodska.

4.7. Odběr vzorků a stanovení TSH, FT4 a anti-TPO u tohoto souboru

Soubor těhotných byl vybírán v období asi jednoho roku. Byla nasbírána data u těhotných, které měly v rámci vyšetření v 1. trimestru požadavky na vyšetření tyreoidálních testů. Odběry vzorků probíhaly vždy v dopoledních hodinách od 7:00 do 10:30 hodin nalačno. Náš soubor obsahoval 26 těhotných ve věku 21–39 let. Průměrný věk byl 31 let. Vzhledem ke špatné dostupnosti informací, nebyly jednotlivé gestační týdny v 1. trimestru rozlišovány. Všechny vzorky byly zpracovány při běžném denním provozu laboratoře.

4.8. Zpracování výsledků souboru těhotných v 1. trimestru

Všechny naměřené hodnoty tyreoidálních testů jsme zanesli do tabulky, včetně dostupných diagnóz a informací z vyplněného dotazníku. Vyhodnotili jsme abnormální hodnoty souboru. Hodnotili jsme výskyt poruch štítné žlázy a jiné dostupné informace o komplikacích během těhotenství ve sledované skupině.

4.9. Statistické zhodnocení výsledků souboru těhotných v 1. trimestru

Dále jsme se zaměřili na možný vliv faktoru věku, léčby a BMI na hladinu TSH a FT4 u žen v 1. trimestru. K vyhodnocení byl použit neparametrický Kruskal-Wallis test (pro BMI) a Mann-Whitney U test (pro věk a léčbu).

- BMI index jsme vypočítali dle vzorce:

$$\text{BMI} = \text{tělesná váha (kg)} / \text{tělesná výška}^2 \text{ (m)}$$

což přineslo rozdělení našeho souboru na 3 skupiny :

BMI 18,5 - 24,9 normální váha

BMI 25,0 - 29,9 nadváha

BMI 30,0 - 34,9 1. stupeň obezity

- dle věku jsme rozdělili těhotné na 2 kategorie: 20 – 30 let a 31 – 39 let
- dle léčby na ANO (léčí se na onemocnění štítné žlázy) a NE (neléčí se)

5 Výsledky

5.1. Výsledky měření TSH, FT4, anti-TPO pro stanovení referenčních intervalů

Referenční soubor 81 těhotných žen v 1. trimestru, který byl rozdělen 11., 12., a 13. týden těhotenství. U všech těhotných byly změřeny hladiny TSH (mIU/l), FT4 (pmol/l), anti-TPO (IU/ml).

Pro každý týden (11., 12. a 13. týden těhotenství) jsme vypočítali pomocí programu Excel mediány, průměry, směrodatné odchylky, minimální a maximální hodnoty souboru a 2,5. a 97,5. percentily. Výsledky jsme zapsali pro přehlednost do souhrnných tabulek Tab. 7-9. Celkové tabulky (Tab. 23, 24, 25) se všemi výsledky našich měření jsou součástí přílohy č. 1.

Tab. 7 Souhrnné výsledky měření těhotných v 11. týdnu těhotenství sloužící k výpočtu referenčních intervalů TSH, FT4, anti-TPO v 1. trimestru těhotenství

	věk	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
počet vyšetření	25	25	25	25
medián	29	1,79	14,50	15,00
průměr	28	1,95	14,58	18,03
směrodatná odchylka	5	1,13	2,10	15,67
minimální hodnota	18	0,38	10,20	7,00
maximální hodnota	38	5,02	18,60	90,00
2,5. percentil	18	0,43	10,81	7,60
97,5. percentil	37	3,92	18,48	49,80

Pro každý týden těhotenství jsme data vyjádřili jako – medián, průměr, směrodatnou odchylku, maximální a minimální hodnotu souboru. Dále 2,5. a 97,5. percentil pro výpočet referenčních intervalů. Celkové tabulky se všemi hodnotami měření jsou v příloze č. 1.

Tab. 8 Souhrnné výsledky měření těhotných ve 12. týdnu těhotenství sloužící k výpočtu referenčních intervalů TSH, FT4, anti-TPO v 1. trimestru těhotenství

	věk	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
počet vyšetření	29	29	29	29
medián	27	2,05	15,28	12,00
průměr	28	2,19	14,92	15,90
směrodatná odchylka	5	1,44	1,47	16,36
minimální hodnota	18	0,12	12,40	5,00
maximální hodnota	39	5,58	18,10	90,00
2,5. percentil	19	0,17	12,70	5,00
97,5. percentil	38	4,87	17,54	55,70

Pro každý týden těhotenství jsme data vyjádřili jako – medián, průměr, směrodatnou odchylku, maximální a minimální hodnotu souboru. Dále 2,5. a 97,5. percentil pro výpočet referenčních intervalů. Celkové tabulky se všemi hodnotami měření jsou v příloze č. 1.

Tab. 9 Souhrnné výsledky měření těhotných ve 13. týdnu těhotenství sloužící k výpočtu referenčních intervalů TSH, FT4, anti-TPO v 1. trimestru těhotenství

	věk	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
počet vyšetření	27	27	27	27
medián	29	2,21	15,62	11,19
průměr	29	2,31	14,89	16,81
směrodatná odchylka	5	1,24	1,54	16,30
minimální hodnota	18	0,58	11,66	5,25
maximální hodnota	37	4,34	18,81	88,42
2,5. percentil	19	0,66	12,07	6,06
97,5. percentil	37	4,26	17,75	53,70

Pro každý týden těhotenství jsme data vyjádřili jako – medián, průměr, směrodatnou odchylku, maximální a minimální hodnotu souboru. Dále 2,5. a 97,5. percentil pro výpočet referenčních intervalů. Celkové tabulky se všemi hodnotami měření jsou v příloze č. 1.

5.1.1 Závislost TSH, FT4, anti-TPO na týdnu těhotenství v 1. trimestru

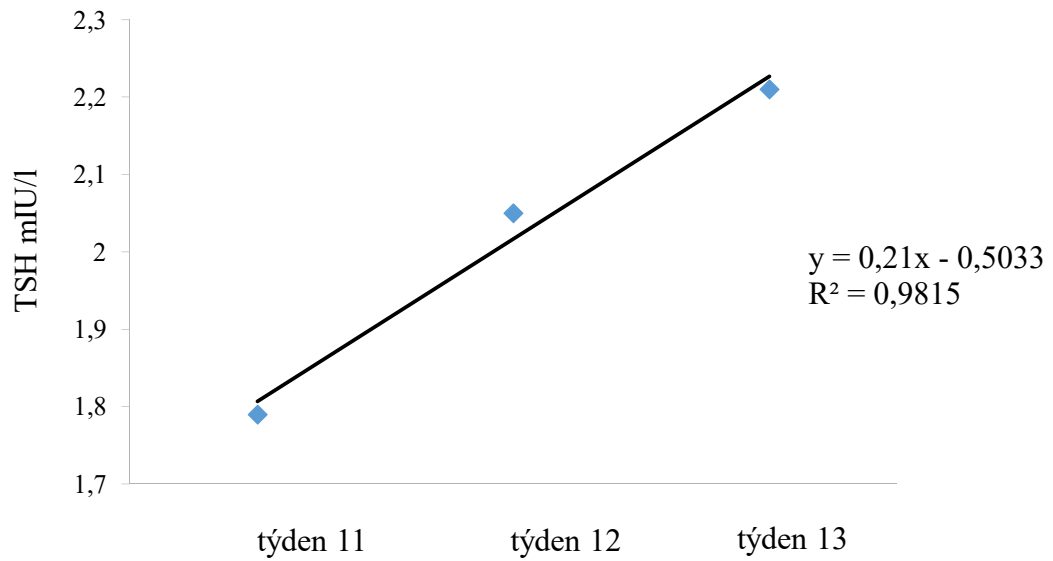
Pro každý parametr (TSH, FT4, anti-TPO) jsme sestrojili v Excelu graf závislosti na délce těhotenství v 1. trimestru a proložili přímkou lineární regrese pomocí 3 bodů (Obr. 6– 8).

Pro sestrojení závislosti (TSH, FT4, anti-TPO) na délce těhotenství jsme použili vypočítané mediány daného parametru z každého týdne (osa Y) a medián každého týdne ve dnech (osa X), (souhrnná Tab. 10).

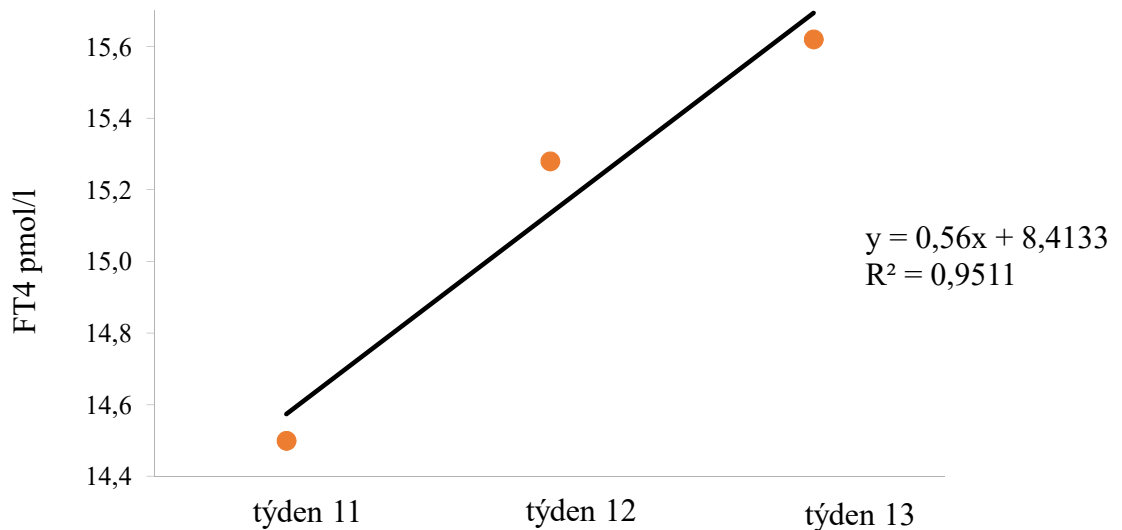
Tab. 10 Mediány TSH, FT4, anti-TPO (z Tab. 7-9) pro jednotlivé týdny těhotenství a medián příslušného týdne vyjádřený ve dnech

týden těhotenství	medián týdne těhotenství ve dnech	medián TSH (mIU/l)	medián FT4 (pmol/l)	medián anti - TPO (IU/ml)
11.	74. den	1,79	14,50	15,00
12.	78. den	2,05	15,28	12,00
13.	86. den	2,21	15,62	11,19

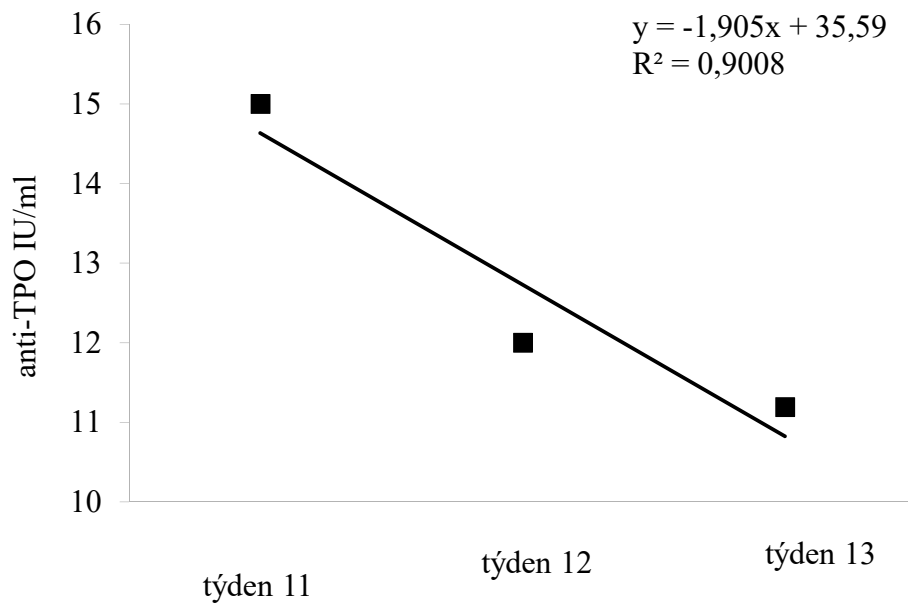
Mediány byly použity pro znázornění závislosti měřených parametrů (TSH, FT4 a anti- TPO) na týdnu těhotenství.



Obr. 6 Závislost TSH (mIU/l) na týdnu těhotenství v 1. trimestru. Body jsou mediány TSH a dne příslušného týdne těhotenství (11., 12., 13). Hodnoty mediánů z Tab. 10



Obr. 7 Závislost FT4 (pmol/l) na týdnu těhotenství v 1. trimestru. Body jsou mediány FT4 a dne příslušného týdne těhotenství (11., 12., 13.). Hodnoty mediánů z Tab. 10



Obr. 8 Závislost anti-TPO (IU/ml) na týdnu těhotenství v 1. trimestru. Body jsou mediány anti-TPO a dne příslušného týdne těhotenství (11., 12., 13.). Hodnoty mediánů z Tab. 10

Dynamika jednotlivých parametrů (TSH, FT4, anti-TPO) v závislosti na délce těhotenství v 1. trimestru od 11. do 13. týdne těhotenství vykazuje:

- TSH a FT4 vzrůstající charakter
- protilátky anti – TPO klesající charakter

5.1.2 Výsledky referenčních intervalů pro 1. trimestr

Výsledné referenční intervaly jsme vypočítali v programu Excel jako 2,5. percentil pro dolní interval a 97,5. percentil naměřených hodnot pro horní interval pro každý týden těhotenství (Tab. 7-9). Dále jsme vypočítali průměr percentilů (Tab. 10). Tím jsme získali výsledné referenční intervaly pro námi sledované parametry (TSH, FT4, anti-TPO), (Tab. 11,12).

Tab. 11 Výsledky referenčních intervalů pro TSH, FT4, anti-TPO v 1. trimestru těhotenství

parametr	TSH (mIU/l)		FT4 (pmol/l)		anti-TPO (IU/ml)	
	dolní interval	horní interval	dolní interval	horní interval	dolní interval	horní interval
11.	0,43	3,92	10,86	18,48	7,60	49,80
12.	0,17	4,87	12,70	17,54	5,00	35,70
13.	0,66	4,26	12,07	17,75	6,06	53,70
Průměr 11.- 13. týden	0,42	4,35	11,88	17,92	6,22	46,40

Výsledné referenční intervaly jsme vypočítali jako průměr 2,5. a 97,5. percentilu každého týdne těhotenství (viz. Tab. 7,8,9)

Tab. 12 Naše výsledné referenční intervaly pro 1. trimestr

výsledné referenční intervaly	TSH mIU/l		FT4 pmol/l		anti-TPO IU/ml	
	1. trimestr	0,42	4,35	11,88	17,92	6,22

Naše referenční intervaly pro 1. trimestr těhotenství pro imunologický analyzátor Elecsys 2010 firmy Roche Diagnostics

5.1.3 Doporučené referenční intervaly dodavatele diagnostiky

Dodavatel reagensů firma Roche Diagnostics doporučuje referenční intervaly pro 1. trimestr (Tab. 13), (Roche, 2009).

Tab. 13 Doporučené referenční intervaly dodavatele diagnostiky Roche

Roche	TSH mIU/l		FT4 pmol/l		anti-TPO IU/ml	
1. trimestr	0,33	4,59	12,10	19,60	11,00	64,00

Referenční intervaly pro ostatní parametry doporučené dodavatele diagnostik Roche (uvedeny pro úplnost), (Tab. 14).

Tab. 14 Ostatní doporučené referenční intervaly dodavatele

Roche	TT3 nmol/l		TT4 nmol/l		FT3 pmol/l		anti-Tg IU/ml	
1. trimestr	1,61	3,53	94,4	191	3,78	5,97	0	454

Další referenční intervaly ostatních parametrů uvedeny pouze pro úplnost

5.1.4 Výsledky porovnání změřených a doporučených referenčních intervalů

Následně jsme porovnali naše změřené a doporučené referenční intervaly a vypočítali rozdíl v % (Tab. 15).

Tab. 15 Porovnání našich výsledných a doporučených (Roche) referenčních intervalů

parametr	jednotky	naše referenční intervaly	doporučené referenční intervaly (Roche)	rozdíl v %
TSH dolní interval	mIU/l	0,42	0,33	27
TSH horní interval	mIU/l	4,35	4,59	5,2
FT4 dolní interval	pmol/l	11,88	12,10	1,8
FT4 horní interval	pmol/l	17,92	19,60	8,6
anti-TPO dolní interval	IU/ml	---	---	---
anti-TPO horní interval	IU/ml	46,40	64,00	28

Výsledná data jsou uvedena jako procentuální rozdíl. Nejvýraznější rozdíly byly u dolního intervalu TSH a horního intervalu anti-TPO. Dolní interval protilátek anti-TPO se neporovnával.

- rozdíly u TSH u dolního intervalu a anti-TPO u horního intervalu jsou z celé skupiny nejvýraznější (>10%)
- ostatní rozdíly jsou do 10%
- minimální rozdíl je u dolního intervalu pro FT4.
- všechny výsledné referenční intervaly jsou až na dolní hodnotu TSH nižší vzhledem k doporučeným
- dolní interval anti-TPO se neporovnával

5.1.5 Výsledky měření souboru žen v 1. trimestru

Dalším cílem naší práce bylo vytvoření souboru těhotných žen, které přišly do laboratoře v 1. trimestru těhotenství (11. – 13. týden) a měly požadavky na vyšetření tyreoidálních testů (TSH, TT3, TT4, FT4, FT3, anti-TPO, anti-Tg, anti-rTSH). Ženy, které souhlasily se zařazením do našeho souboru, byly také požádány o vyplnění dotazníku „Dotazník vyšetřených žen na štítnou žlázu“.

Vyplněné dotazníky (příloha číslo 2) vrátilo pouze 14 těhotných. Celý soubor těhotných jsme zapsali s výsledky měření a získanými informacemi do Tabulky 16 a 17. Z dostupných informací jsme zpracovali souhrnnou Tabulku 18 pro celkové zhodnocení výsledků u vyšetřených těhotných žen.

Tab. 16 Výsledky měření těhotných v 1. trimestru těhotenství (1. část)

vz.	roč.	věk	BMI	TSH mIU/l	FT4 pmol/l	FT3 pmol/l	anti-Tg IU/ml	anti-TPO IU/ml	anti-rTSH IU/l	Dg.	léčba štítné žlázy / medikace	poznámka
1	75	39	20,3	4,24	11,8	3,8	<10	15	0,57	E063	ANO / Euthyrox, jodid, Vigantol	IVF, (2x neúspěšná inseminace), chlapec zdrav, v termínu
2	81	34	25,5	1,6	19,1	5,5	<10	<5	<0,30	E063	ANO / Euthytox, Vigantol, prediabetes léčba methformin	léčba neplodnosti v Sanusu, otěhotněla přirozeně
3	83	32	21,7	0,19	15,7	--	--	<5	--	E030	ANO / Letrox, jodid, Vigantol	
4	89	26	19	3,62	16,3	--	<10	12	--	--	neléčí se	
5	92	23	24,5	0,97	17,3	--	--	--	--	--	neléčí se	samovolný potrat v 1. trimestru
6	86	29	25,9	6,51	12,3	--	504	13	--	E063	ANO / nezjištěno	Hashimotova tyreotoxikóza
7	84	31	29,4	3,13	14,6	--	--	13	--	--	neléčí se	děvče, porod v 8. měsíci
8	83	32	23	1,47	14,7	4,2	--	--	--	E063	ANO / Euthyrox	
9	94	21	20,1	7,66	11,6	--	459	158	--	--	ANO / Euthyrox	
10	87	28	34,1	0,01	24,9	--	--	--	--	--	ANO / nezjištěno	
11	84	31	24,3	1,08	15,8	4,9	23	25	<0,30	E063	ANO/ Euthyrox, jodid	
12	77	38	27,1	9,23	6,4	--	--	--	--	--	neléčí se	
13	79	36	20,3	3,35	11,6	4,3	--	--	--	E063	ANO / neudává	chlapec zdrav, v termínu

Tab. 17 Výsledky měření těhotných v 1. trimestru těhotenství (2. část)

vz.	roč.	věk	BMI	TSH mIU/l	FT4 pmol/l	FT3 pmol/l	anti-Tg IU/ml	anti-TPO IU/ml	anti-rTSH IU/l	Dg.	léčba štítné žlázy / medikace	poznámka
14	85	30	27,7	1,58	14,7	5,6	--	--	--	E063	neléčí se	
15	87	28	26	9,47	17,2	--	16	11	<0,32	E039, E042	ANO / nezjištěno	
16	82	33	31,5	1,63	10,9	--	22	17	--	E038	ANO / nezjištěno	
17	88	27	23,5	0,77	23,3	--	574	496	<0,30	E063	ANO / nezjištěno	+ léčba hypertenze
18	78	37	28,3	2,18	18,2	--	--	13	--	--	ANO / nezjištěno	objektivní struma, obezita
19	84	31	31,5	1,50	15,8	--	19	15	0,44	E038	neléčí se	léčba hypertenze
20	80	35	22,9	2,68	14,5	--	14	10	--	E063	neléčí se	
21	76	39	19,1	0,16	22,5	4,7	12	9	<0,43	E063	ANO / nezjištěno	
22	86	29	29,3	2,79	15,1	--	16	16	--	--	neléčí se	
23	90	25	19,6	2,56	19,8	--	--	--	--	--	neléčí se	
24	89	26	30,4	2,16	14,5	5,2	--	--	--	--	neléčí se	
25	88	27	24,5	1,64	16,6	5	--	--	--	--	neléčí se	
26	85	30	19,7	6,99	19,8	4,1	20	203	<0,30	E063	ANO / Euthyrox 150, prediabetes	samovolný potrat v 1. trimestru

Vysvětlivky k tabulce 16-17:

E030 vrozená hypotyreóza s difúzní strumou

E039 hypotyreóza

E042 struma netoxická mnohauzlová

E063 autoimunitní tyreoiditida

vz. vzorek

roč. rok narození těhotné

Dg. diagnóza

Tab. 18 Souhrnná tabulka vyšetření souboru těhotných v 1. trimestru

parametr	věk	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	FT3 (pmol/l)	anti-Tg (IU/ml)	anti-TPO (IU/ml)
počet měření	26	26	26	10	14	17
medián	30,5	2,17	15,8	4,8	17,5	13
průměr	31	3,05	15,9	4,7	122	61
směrodatná odchylka	4,71	2,66	4,02	0,6	205	122
minimální hodnota	21	0,01	6,4	3,8	10	5
maximální hodnota	39	9,47	24,9	5,6	574	496

Protilátky anti-rTSH nebyly z důvodu malého počtu do souhrnné tabulky zařazeny. Počty měření se u jednotlivých parametrů liší, protože některé nebyly lékaři požadovány. Je uveden medián, průměr, směrodatná odchylka, min. a max. hodnota souboru.

5.2. Vyhodnocení změřených výsledků těhotných v 1. trimestru

Výsledky měření TSH, FT4, anti-TPO jsme vyhodnotili pomocí našich výsledných referenčních intervalů (Tab. 12). Soubor byl rozdělen, dle snížených, normálních nebo zvýšených hodnot.

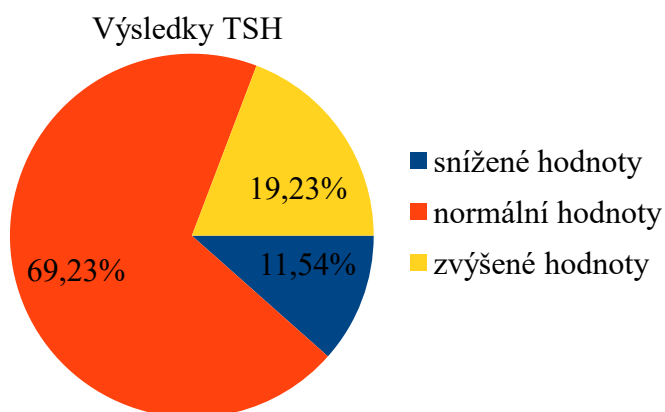
5.2.1 Vyhodnocení TSH

TSH byl vyšetřen u celého souboru 26 těhotných (Tab. 19, Obr. 9).

Tab. 19 Výsledky stanovení TSH u souboru těhotných v 1. trimestru

naměřené hodnoty TSH (mIU/l)	hodnocení	počet těhotných	četnost %
0 - 0,41	snížené hodnoty	3	11,54
0,42 - 4,35	normální hodnoty	18	69,23
4,36 - výše	zvýšené hodnoty	5	19,23

Celkový počet těhotných vyšetřených na TSH byl 26. Pro hodnocení byly použity naše výsledné referenční intervaly (Tab. 12)



Obr. 9 Výsledky stanovení TSH u 26 těhotných žen v % v grafu

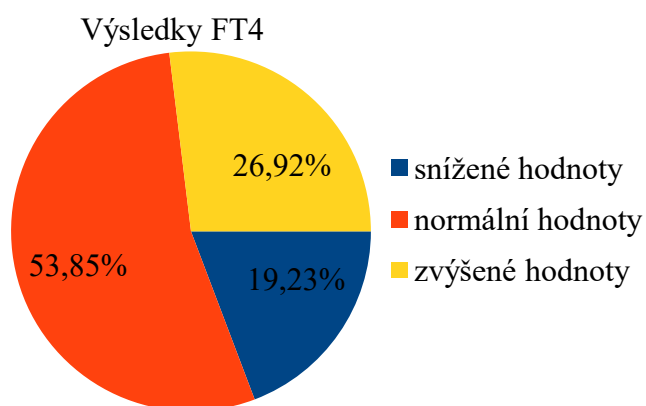
5.2.2 Vyhodnocení FT4

FT4 byl vyšetřen u celého souboru 26 těhotných (Tab. 20, Obr. 10).

Tab. 20 Výsledky stanovení FT4 u souboru těhotných v 1. trimestru

naměřené hodnoty FT4 (pmol/l)	hodnocení	počet těhotných	četnost %
0 – 11,87	snížené hodnoty	5	19,23
11,88 – 17,92	normální hodnoty	14	53,85
17,93 - výše	zvýšené hodnoty	7	26,92

Celkový počet těhotných vyšetřených na FT4 byl 26. Pro hodnocení byly použity naše výsledné referenční intervaly (Tab. 12)



Obr. 10 Výsledky stanovení FT4 u 26 těhotných žen v % v grafu

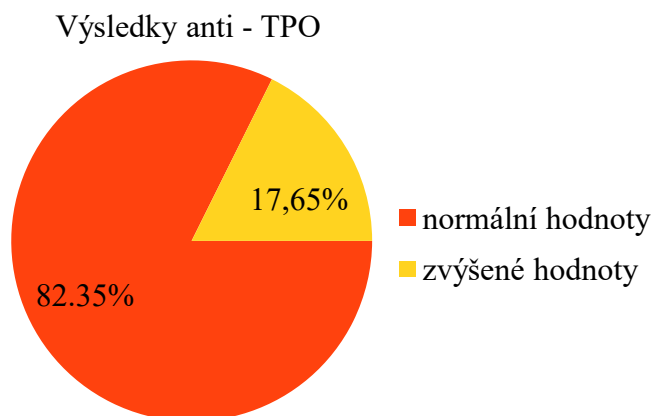
5.2.3 Vyhodnocení anti-TPO

Protilátky anti-TPO byly vyšetřeny u 17 těhotných našeho souboru, (Tab. 21, obr. 11).

Tab. 21 Výsledky stanovení anti-TPO u souboru těhotných v 1. trimestru

naměřené hodnoty anti- TPO (IU/ml)	hodnocení	počet těhotných	četnost %
0 – 46,40	normální hodnoty	14	82,35
46,41 - výše	zvýšené hodnoty	3	17,65

Celkový počet těhotných vyšetřených na anti-TPO byl 17. Pro hodnocení byly použity naše výsledné referenční intervaly (Tab. 12)



Obr. 11 Výsledky stanovení anti -TPO u 17 těhotných žen v % v grafu

5.2.4 Vyhodnocení dalších výsledků

- 11 žen našeho souboru se s onemocněním štítné žlázy neléčí a 15 těhotných dochází pravidelně do endokrinologické ambulance
- z vyšetřovaného souboru 26 těhotných mělo 14 žen patologický alespoň jeden výsledek
- z 14 patologických výsledků jsou 2 ženy, které se neléčí:
 1. žena měla zvýšené TSH a snížené FT4 (vzorek č. 12, Tab. 16)
 2. žena měla zvýšené FT4 (vzorek č. 23, Tab. 17)
- u 14 patologických výsledků bylo v 8 případech patologické (snížené nebo zvýšené) TSH (snížené u 3 žen a zvýšené u 5 žen)
- jedna žena se léčí - Hashimotova tyreotoxikóza (vzorek č. 6, Tab. 16) zvýšené TSH a anti-Tg
- ve 3 případech byly zvýšeny protilátky anti-TPO, všechny ženy se léčí (vzorky 9, 17 a 26 z Tab. 16 -17)
- z dostupných diagnóz převažuje E063 - autoimunitní tyreoiditida u 11 vzorků
- 2 ženy samovolně potratily během 1. trimestru (až po našem vyšetření) :
 1. žena se neléčí a neměla patologický výsledek (vzorek č. 5, Tab. 16)
 2. žena se léčí s diagnózou E063 - autoimunitní tyreoiditida, výsledky TSH, FT4 a anti-TPO byly patologické (vzorek č. 26, Tab. 17)

5.2.5 Vyhodnocení dotazníku

Všechny těhotné ze souboru byly požádány o vyplnění dotazníku (Příloha číslo 2). Vyplněný dotazník vrátilo pouze 14 těhotných.

Z vyplněných otazníků jsme získali tyto informace:

- BMI : 14 žen mělo normální váhu, 8 žen nadváhu a 4 ženy 1. stupeň obezity (BMI bylo zjištěno u všech těhotných při odběru)
- 1 žena otěhotněla pomocí IVF (2x neúspěšná inseminace), od otěhotnění se léčí (užívá Euthyrox, jodid, Vigantol), těhotenství probíhalo normálně a porodila zdravého chlapce v termínu (vzorek č. 1, Tab. 16)
- 1 žena docházela do IVF centra, léčba ovulace, otěhotnění nakonec po hormonální léčbě přirozeně cca po půl roce (vzorek č. 2, Tab. 16)
- všechny ostatní ženy otěhotněly přirozeně cca do 1 roku
- 1 žena z celého souboru se léčila současně na onemocnění štítné žlázy a hypertenzi (vzorek č. 17, Tab. 17)
- 3 porody byly v termínu a jeden v 8. měsíci (ostatní výsledky (ještě) nejsou známy), všechny narozené děti zdravé
- všechny ženy uvedly, že během těhotenství nekouří, 2 ženy kouřily před otěhotněním (zjištěováno u všech těhotných při odběru)

5.2.6 Statistické vyhodnocení výsledků měření souboru žen v 1. trimestru

Dále jsme se zaměřili na možný vliv faktoru věku, léčby a BMI na hladinu TSH a FT4.

- pro statistické vyhodnocení BMI jsme použili neparametrický Kruskal-Wallis test
- pro statistické vyhodnocení věku a léčby jsme použili Mann-Whitney U test
- výsledky statistického zhodnocení byly posuzovány na hladině významnosti $2\alpha = 0.05$

Podle získaných výsledků však žádný ze sledovaných faktorů významně neovlivnil hladinu TSH a FT4 ($p > 0,05$), (Tab. 22).

Tab. 22 Výsledky statistického zhodnocení souboru 26 těhotných žen - vliv BMI, věku a léčby na hladinu TSH a FT4

sledovaný parametr	BMI			věk		léčba se štítnou žlázou	
	normální váha	nadváha	1. stupeň obezity	20-30 let	31-40 let	ANO	NE
počet těhotných	14	8	4	13	13	15	11
výsledek statistického zhodnocení ($p > 0,05$ hladina významnosti)							
TSH	p = 0,45			p = 0,11		p = 0,44	
FT4	p = 0,12			p = 0,75		p = 0,76	
závěr	neovlivňuje			neovlivňuje		neovlivňuje	

Statistické zhodnocení vlivu váhové kategorie, věku a léčby na hladinu TSH a FT4. Pro hodnocení vlivu BMI byl použit neparametrický Kruskal-Wallis test, pro faktor věku a léčby Mann-Whitney U test. Uvedeny jsou výsledky statistického zhodnocení na hladině významnosti $2\alpha = 0.05$.

6 Diskuse

V praktické části naší práce jsme se zaměřili na vytvoření referenčních intervalů pro imunoanalytické metody TSH, FT4 a anti-TPO měřených na analyzátoru Elecsys 2010 (dodavatel Roche Diagnostics), které jsou doporučovány jako hlavní vyšetřovací markery základního zhodnocení stavu štítné žlázy v těhotenství.

K dispozici jsme měli náš referenční soubor 81 těhotných pacientek, příloha č. 1 - Tab. 23, 24, 25. Referenční intervaly (TSH, FT4, anti-TPO) jsme spočítali jako hodnotu 2,5. - 97,5. percentilu naší skupiny těhotných. Výsledky změřených parametrů (TSH, FT4, anti-TPO) jsme nejdříve rozdělili na jednotlivé gestační týdny v 1. trimestru (11., 12., 13. týden) a výsledné referenční intervaly jsme spočítali jako průměrnou hodnotu percentilů z každého týdne: TSH (0,42 – 4,35 mIU/l), FT4 (11,88 – 17,92 pmol/l) a anti-TPO (6,22 – 46,40 IU/ml), (Tab. 11, 12). Naše referenční intervaly byly určeny pro těhotné z oblasti Pardubického kraje a kraje Vysočina.

Hlavním předpokladem použití referenčních intervalů v praxi by měla být data od výrobců IVD-diagnostik určených pro klinické laboratoře. Cílem by mělo být celoplošné dosažení shodných hodnot referenčních intervalů. V praxi by měla platit návaznost a srovnatelnost výsledků měření mezi jednotlivými laboratořemi. Teprve na bázi těchto předpokladů mohou být referenční intervaly nástrojem kontinuální a racionální péče o pacienty. Norma ISO 15189, podle které je akreditovaná většina laboratoří, doporučuje periodicky prověřovat referenční intervaly. Dodnes se o přesné hranice tyreoidálních markerů TSH, FT4 a protilátek anti-TPO, pro různé trimestry v těhotenství, vedou stále diskuse.

Minimální počet jedinců referenční populace je podle doporučení IFCC 120 referenčních jedinců, při validaci/periodickém prověřování už určených referenčních intervalů se podle některých pramenů vystačí s 20, podle jiných s 60 referenčními jedinci. Náš soubor čítá 81 jedinců, což by mělo být dostačující, ale nemá přesné parametry zdravých jedinců, což může být zdrojem možných chyb.

Poté jsme porovnali námi vytvořené referenční intervaly pro TSH, FT4 a anti-TPO s referenčními intervaly doporučenými dodavatelem in vitro diagnostiky Roche Diagnostics a zjistili jsme, že největší rozdíl (procentuální) byl u hladiny dolního intervalu TSH a u horního intervalu protilátek anti-TPO (Tab. 15). Je důležité zmínit, že

u TSH a FT4 je určení specifických referenčních intervalů závislé na trimestru, populaci a použité metodě.

Dalším cílem naší práce bylo vytvoření malého souboru žen (26 těhotných) v 1. trimestru, které přišly do laboratoře a měly požadavky na laboratorní vyšetření tyreoidálních testů (Tab. 16 a 17). Na základě našich změřených referenčních intervalů, informací a vyplněného dotazníku jsme zhodnotili stav této malé skupiny těhotných (Tab. 18). Dotazník (příloha číslo 2) byl těhotným předložen při odběru a byly požádány o jeho vyplnění a vrácení zpět do laboratoře. Vyplněný dotazník nám vrátila necelá polovina těhotných.

Za zmínku stojí, že mezi těhotnými bylo již poměrně hodně léčených žen na poruchy funkce štítné žlázy (15 žen). Většina těhotných neměla výrazné patologické hodnoty a více jak polovina měla výsledky v referenčních intervalech.

Dvě těhotné ženy během naší studie samovolně potratily. Hledat souvislost mezi potratem a možným vlivem poškození štítné žlázy v případě ženy, která se neléčila (vzorek č. 5 v Tab. 16) v tomto případě nebylo opodstatněné. V druhém případě potratila žena (vzorek č. 26 z Tab. 17), která se před otěhotněním začala léčit a měla v 1. trimestru zvýšené TSH, FT4 i anti-TPO. Možnou souvislost s onemocněním štítné žlázy, konkrétně s hypothyreózou, nelze v tomto případě vyloučit.

Vždy je lepší, když žena ví o své tyreopatii již před graviditou a je správným způsobem léčena. V těchto případech je riziko komplikací v graviditě, včetně potratu, minimální.

Dvěma ženám, které měly patologické výsledky a neléčily se, bylo doporučeno navštívit endokrinologickou ambulanci (vzorek č. 12 a č. 23 z Tab. 16,17). Většina těhotných žen přistupuje ke svému zdraví a ke zdraví svého potomka zodpovědně a dostaví se k vyšetření, pokud je to třeba. Ovšem najde se i mezi těhotnými malá část žen cca 5%, které zodpovědný přístup ke svému zdravotnímu stavu nemají.

Žádné jiné výrazné patologie jsme u tohoto souboru nezjistili. Z dostupných diagnóz je patrné, že nejčastějším onemocněním štítné žlázy v těhotenství je autoimunitní tyreoiditida.

Dále jsme se pokusili odhalit možný vliv BMI, věku a léčby na výsledné hodnoty TSH a fT4 pomocí statistických testů Kruskal-Wallis test (v případě BMI) a Mann-Whitney U test (pro věk a léčbu). Nicméně nebylo prokázáno, že by některý z uvedených faktorů signifikantně ovlivňoval hladiny sledovaných parametrů (Tab. 22).

Během testování a sbírání dat bylo osloveno mnoho těhotných, ale jen malé procento mělo zájem se touto problematikou více zabývat a nechat se vyšetřit.

V současné době stále ještě není vyšetření štítné žlázy v 1. trimestru těhotenství celoplošně hrazeno žádnou pojišťovnou a vyšetření za přímou úhradu není v naší populaci těhotných pravděpodobně příliš populární. Zjistili jsme mezi těhotnými velkou neinformovanost o problematice vlivu onemocnění štítné žlázy na početí a průběh těhotenství. V mnohých případech byl přítomen i určitý nezájem. Větší osvěta nejen v odborných publikacích, ale i v běžně dostupných periodikách a multimédiích, by byla možná vhodným řešením pro zlepšení informovanosti naší populace, zejména žen. Efektivitu této problematiky by nepochybně zlepšila forma dotazníku, kterou by těhotné vyplnily již při první návštěvě u svého gynekologa.

Z mojí vlastní zkušenosti jako těhotné jsem se k problematice onemocnění štítné žlázy a následné léčbě v těhotenství dostala jen díky této diplomové práci.

7 Závěr

Určili jsme referenční intervaly pro TSH, FT4 a anti-TPO. Jako vhodné referenční intervaly TSH pro naši použitou metodu se jeví 0,42 mIU/l pro dolní interval a 4,35 mIU/l pro horní interval, jako nejdůležitějšího tyreoidálního markeru. Ale vzhledem k tomu, že je naše referenční skupina malá (81 těhotných), a není reprezentativní nelze naše výsledky doporučit jako dostatečně validní.

Co se týče vyšetření našeho souboru těhotných žen (26) si myslíme, že náš soubor je příliš malý na jakýkoliv závěr. Co je ovšem zajímavé, že více jak polovina těhotných žen již navštěvovala endokrinologickou ambulanci.

U měřeného souboru těhotných jsme našli 2 ženy, které měly alespoň jeden parametr patologický, a nenavštěvují endokrinologickou ambulanci.

U dvou těhotných žen došlo během našeho měření k samovolnému potratu, a i když onemocnění štítné žlázy vedou častěji ke ztrátě gravidity, nelze s jistotou říci, že v obou případech byla příčinou právě tyreopatie. Je-li onemocnění štítné žlázy v graviditě adekvátně léčeno, nevede ke komplikacím v těhotenství ani k poruchám vývoje plodu.

Nejčastěji se u léčených těhotných z našeho souboru vyskytla diagnóza autoimunitního zánětu. Toto onemocnění je také v literatuře uváděno jako nejčastější příčina poruchy funkce štítné žlázy.

Statistické zhodnocení souboru těhotných (26 žen) nepřineslo žádný statisticky významný závěr.

Důležitou roli by měl na začátku těhotenství pravděpodobně zastat ošetřující gynekolog nebo praktický lékař. Celková osvěta problematiky onemocnění štítné žlázy v těhotenství u našeho souboru byla malá.

Univerzální screening by byl pravděpodobně nejefektivnější strategií vzhledem k zachytu tyreopatií u těhotných a u žen, které těhotenství plánují. Přesto se ho stále nedaří celosvětově prosadit.

8 Seznam zkratek

AACE	Americká asociace klinických endokrinologů
anti-Tg	protilátky proti tyreoglobulinu
anti-TPO	protilátky proti tyreoperoxidáze
anti-rTSH	(thyroid stimulating hormone receptor antibodies) protilátky proti receptoru pro tyreotropin
AT	(autoimmune thyroid disorders) autoimunitní tyreoidita
ATA	The American Thyroid Association
BMI	body mass index
D2	dejodáza 2. typu
D3	dejodáza 3. typu
ETA	The European Thyroid Association
FT3	(free triiodothyronine) volný trijodtyronin
FT4	(free thyroxine) volný tyroxin
GB	(Graves' disease) Graves-Basedowova choroba
HCG	(human chorionic gonadotropin) choriogonadotropní hormon
ICCIDD	International Committee for Control of Iodine Deficiency Disorders
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IVD	in vitro diagnostica
L-T4	levothyroxin
LH	luteinizační hormon
NIS	natrium jodid symporter
OGTT	oral glukose test
rT3	reverzní trijodtyronin

SHBG	sex hormon binding globulin
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TBG	(thyroxine binding globulin) globulin vázající tyroxin
TRH	(thyrotropin- releasing hormone) tyreoliberin
TSH	(thyroid stimulating hormone) tyreotropin
TT3	(total triiodothyronine) celkový trijodtyronin
TT4	(total thyroxine) celkový tyroxin

9 Literatura

Blahoš J. a Zamrazil V. (2006) Endokrinologie – Interdisciplinární obor. Triton, Praha, str. 26-41

Brabant G., Peeters R., Chan S., Bernal J., Bouchard P., Salvatore D., Boelaert K. and Laurberg P. (2015) Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *European Journal of Endocrinology*, 173: str.1–11

Doporučení ČES ČLS JEP (2012) Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Ročník 15, 4*:str. 242 -264

Endocrinology (2009) Poslední revize 02.2009. The Sodium-Iodine Symporters NIS and Pendrin in Iodine Homeostasis of the thyroid [citace 2016-04-10]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654752/>

Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi (2014) Poslední revize 04.2014 [citace 2016-04-28]. Dostupné z: <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/A/JFAES.htm>

Frei Ma Z. a Skeaff S. (2014) Thyreoglobulin as a biomarker of iodine deficiency: A review *thyroid*, 24: str. 1195-1208

Fitmagazín, (2010) Spoznaj svoje telo I. – Hormóny I. [citace 2016-01-10] Dostupné z: <http://www.fitmagazin.sk/clanky/spoznaj-svoje-telo/567-spoznaj-svoje-telo-hormony/>

Friedecký B. (2005) Referenční intervaly, Směrnice IVD 98/79 ES a metrologie chemických měření, *Klin. Biochem. Metab.*, 13(34) [citace 2016-01-20] Dostupné z: <http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0503-145.pdf>

Glinoer D., Nayer P., Bourdoux P., Lemone M., Robyn C., Steirteghem A., Kinthaert J. and Lejeune B. (1990) Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71: str.276–287

Greenspan (2003) [citace 2016-04-28] Dostupné z: https://is.muni.cz/th/78160/prif_m/Fyziologie_a_patofyziologie_stitne_zlazy.pdf

Horáček J. (2011) Tyreopatie v graviditě. *Interní Medicína*, 10: str. 388–390

Hrbková V. (2000) Jednotlivé typy zánětů štítné žlázy v přehledné a ucelené klasifikaci. *Lékařské listy*. Poslední revize 12-2000 [cit. 2016-01-10]. Dostupné z : <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/jednotlive-typy-zanetu-stitne-zlazy-v-prehledne-a-ucelene-klasif-131310>

Chrobák L. a kol. (2007) *Propedeutika vnitřního lékařství*. Grada Publishing a.s., Praha, str. 49

Jiskra J. a kol. (2012) Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Klin. Biochem. Metab.*, 21: str. 41-64

Karásek D., Oborná I. a Fryšák Z. (2007) Autoimunitní tyreoiditida a neplodnost. *Interní Medicína*, 9: str.394–397

Lavříková P., Maďa P., Fontana J. (2015) *Multimediální skripta* [cit. 2016-03-18] Dostupné z : <http://fbt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/5-hormony-stitne-zlazy-a-pristitnych-telisek/>

Lazarus J., Brown R., Daumerie Ch., Hubalewska A., Negro R., Vaidya B. (2014) European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children, *Eur Thyroid J.* 3: str. 76-94. Doi:10.1159/000362597

Límanová Z. (2009) Šedá eminence v medicíně – štítná žláza. *Čas. Lék. Českých* 2: str. 83-85

Límanová Z., Pikner R. a Springer D. (2010) Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy. Poslední revize 01.2011 [citace 2016-29-03] Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/stitna-zlaza.pdf>

Mačák J. a Mačáková J. (2004) *Patologie*. Grada Publishing a.s., Praha, str. 268 – 270

Moreno-Reyes R., Glinoe D., Van Oyen H. and Vandevijvere S. (2013) High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 : str.3694–3701, Doi: 10.1210/jc.2013-2149

Morreale de Escobar G., Escobar F. (2004) Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 18: str. 225-248

Oborná I. a Hansmanová L. (2009) Význam poruch štítné žlázy v diagnostice a terapii ženské neplodnosti. *Informační magazín In vitro Diagnostika*, 13 : str. 23-25

Poppe K, Glinoe D. (2003) Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human Reproduction Update*, 9: str.149–161, Doi:10.1093/humupd/dmg012

Poppe K, Velkeniers B. and Glinoe D. (2008) The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice, Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4: str. 394-405. Doi:10.1031/ncpendmet0846

Roche (2009) Reference intervals for children and adults [citace 2016-01-20] Dostupné z: http://rochediagnostics.cz/News/Documents/EnewsArchiv/Ref_Intervals_Thyroid.pdf

Rovert JF (1999) Congenital hypothyroidism : long-term outcome. Thyriod, 9:str. 741- 748. Doi:10.1089/thy.1999.9.741.

Ryšavá L. a kol. (2010) Poslední revize 7. 5. 2010. Sborník Meziresortní komise pro řešení jodového deficitu při Státním zdravotním ústavu v Praze a Endokrinologický ústav Praha. Zásobení jódem a prevence tyreopatií se zaměřením na období těhotenství a kojení [cit. 2016-03-18] Dostupné z:

http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/seminare/Sbornik_X_konference_Jod_2013_1.pdf

Ryšavá L. a kol. (2015) Poslední revize 6. 1. 2015. Sborník Meziresortní komise pro řešení jodového deficitu při Státním zdravotním ústavu v Praze a Endokrinologický ústav Praha Zásobení jódem jako prevence tyreopatií. [citace 2016-10-03] Dostupné z : <http://www.szu.cz/tema/podpora-zdravi/meziresortni-komise-pro-reseni-jodoveho-deficitu-mkjd>

Soukup T., Bradna P. a Hrnčíř Z. (2004) Vzájemné vztahy mezi imunopatologií revmatických nemocí a tyreopatií. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové, 5-6: str. 153 59

Springer D., Zima T. a Límanová Z. (2009) Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. European Journal of Endocrinology, 160, str. 791-797, Doi.10.1530/EJE-08-0890

Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce EN., Soldin OP., Sullivan S. and Wiersinga W. (2011) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 21: str.1081–1125. Doi: 10.1089/thy.2011.0087

Stárka L., Zamrazil V. a kol. (2005) *Základy klinické endokrinologie (2. rozšířené vydání)* Praha, Maxdorf-Jesenius, str. 378

Špitálníková S., Horáček J., Libus P. a Antonín P. (2011) Tyreopatie v těhotenství (Plošný screening nebo vyšetřování rizikových skupin). *Postgraduální medicína*, 9:str. 1033-1039

Špitálníková S. (2013) Porucha funkce štítné žlázy v těhotenství [cit. 2016-03-02] Dostupné z: <http://www.diabetickaasociace.cz/radi/porucha-funkce-stitne-zlazy-v-tehotenstvi/>

Topolčan O. a Svobodová Š. (2012) Poruchy štítné žlázy v těhotenství. *Informační magazín In vitro Diagnostika*, 22: str. 12-15

Vila L., Velasco I., González S., Morales F., Sánchez E., Torrejón S., Soldevila B., Stagnaro-Green A. and Puig-Domingo M. (2013) On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Controversies in endocrinology*, 170: str. 17-30. Doi:10.1530/EJE-13-0561

Zamrazil V. (2003) Základní poznatky s štítné žláze [cit. 2016-03-18] Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/zakladni-poznatky-o-stitne-zlaze-152980>

Zamrazil V. (2010) Štítná žláza a těhotenství [cit. 2016-03-25] Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/04/05.pdf>

10 Příloha číslo 1

Tab. 23 Výsledky měření těhotných žen v 11. týdnu těhotenství pro určení referenčních intervalů v 1. trimestru těhotenství

vzorek	rok nar.	věk	týden těhotenství	den *	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
1	76	33	10+1	71	2,01	11,90	16,00
2	81	29	10+1	71	2,95	13,00	14,00
3	82	29	10+1	71	1,39	12,30	14,00
4	81	29	10+2	72	0,46	18,60	90,00
5	86	24	10+2	72	0,84	11,21	23,00
6	79	31	10+2	72	2,25	15,50	10,00
7	87	23	10+4	74	2,72	14,56	18,17
8	80	30	10+4	74	3,00	18,40	23,00
9	73	36	10+4	74	3,13	14,40	15,00
10	93	18	10+4	74	1,13	16,70	17,00
11	82	28	10+4	74	0,71	15,40	8,00
12	91	18	10+4	74	1,56	13,80	11,00
13	86	24	10+4	74	3,14	13,40	13,00
14	72	38	10+4	74	0,85	13,30	11,00
15	76	34	10+4	74	2,91	15,10	14,00
16	88	23	10+5	75	3,19	16,50	21,00
17	78	31	10+5	75	1,27	14,50	15,00
18	77	33	10+5	75	0,38	10,20	20,00
19	82	28	10+5	75	2,19	14,10	13,00
20	92	18	10+5	75	1,30	18,00	9,00
21	84	25	10+6	76	2,57	14,91	19,06
22	79	30	10+6	76	0,80	15,82	17,41
23	81	31	10+6	76	1,25	15,40	21,00
24	83	27	10+6	76	5,02	13,30	7,00
25	85	25	10+6	76	1,79	14,10	11,00

Vzorky měřeny na imunologickém analyzátoru Elecsys 2010 Roche, * den těhotenství

Tab. 24 Výsledky měření těhotných žen ve 12. týdnu těhotenství pro určení referenčních intervalů v 1. trimestru těhotenství

vzorek	rok nar.	věk	týden těhotenství	den *	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
1	88	27	11+0	77	0,20	15,74	11,57
2	89	26	11+0	77	0,94	15,60	11,00
3	91	24	11+0	77	2,42	15,20	8,00
4	86	29	11+0	77	0,38	15,69	6,00
5	86	29	11+0	77	2,48	16,60	15,00
6	78	37	11+0	77	0,12	15,40	11,00
7	88	27	11+0	77	3,43	17,30	15,00
8	87	28	11+0	77	2,05	13,11	9,00
9	89	26	11+0	77	2,00	12,96	10,00
10	91	24	11+1	78	3,05	13,30	15,00
11	97	18	11+1	78	3,32	15,10	8,00
12	93	22	11+1	78	2,76	16,20	10,00
13	87	28	11+1	78	3,40	15,78	14,00
14	91	24	11+1	78	0,53	18,10	17,00
15	84	31	11+1	78	1,43	14,10	15,00
16	85	30	11+1	78	4,57	13,35	90,00
17	79	36	11+1	78	4,09	13,98	5,00
18	86	29	11+2	79	1,99	14,35	12,45
19	76	39	11+2	79	0,36	13,60	18,00
20	89	26	11+2	79	2,56	13,50	12,00
21	90	25	11+2	79	2,76	12,83	7,00
22	86	29	11+3	80	1,34	12,40	41,00
23	82	33	11+3	80	5,58	13,40	10,00
24	89	26	11+3	80	3,49	15,40	8,00
25	82	33	11+3	80	1,63	15,28	13,00
26	91	24	11+5	82	0,47	16,10	5,00
27	95	20	11+6	83	1,17	16,10	14,00
28	92	23	11+6	83	1,06	16,20	12,00
29	90	25	11+6	83	4,00	16,11	38,00

Vzorky měřeny na imunologickém analyzátoru Elecsys 2010 Roche, * den těhotenství

Tab. 25 Výsledky měření těhotných žen ve 13. týdnu těhotenství pro určení referenčních intervalů v 1. trimestru těhotenství

vzorek	rok nar.	věk	týden těhotenství	den *	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	anti-TPO (IU/ml)
1	83	32	12+0	84	0,78	16,01	20,00
2	86	29	12+0	84	2,51	18,81	13,00
3	97	18	12+0	84	1,15	17,18	21,00
4	92	23	12+0	84	0,87	11,66	11,06
5	78	37	12+0	84	1,74	13,24	10,53
6	88	27	12+0	84	2,46	13,51	9,53
7	82	33	12+1	85	4,02	15,08	12,44
8	84	31	12+1	85	3,66	13,77	21,07
9	95	20	12+1	85	1,54	14,13	16,85
10	88	27	12+1	85	4,22	14,20	35,01
11	78	37	12+1	85	3,07	12,29	9,13
12	89	26	12+1	85	4,05	16,68	9,63
13	95	20	12+2	86	2,21	15,05	35,01
14	84	31	12+2	86	0,90	14,64	10,14
15	91	24	12+2	86	0,71	14,98	6,49
16	87	28	12+3	87	2,19	13,00	12,00
17	84	31	12+3	87	3,02	13,65	7,00
18	85	30	12+3	87	0,90	15,12	88,42
19	86	29	12+3	87	4,22	15,01	26,01
20	81	34	12+3	87	3,61	16,54	7,41
21	86	29	12+4	88	2,02	14,91	8,45
22	79	36	12+5	89	1,57	15,61	10,89
23	88	27	12+5	89	1,28	15,63	14,40
24	85	30	12+5	89	4,34	14,27	13,82
25	83	32	12+5	89	0,58	15,87	5,25
26	95	20	12+5	89	2,30	16,21	11,19
27	83	32	12+6	90	2,58	15,03	8,17

Vzorky měřeny na imunologickém analyzátoru Elecsys 2010 Roche, * den těhotenství

