

ACOG diyor ki !

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Özeti Yapan: Dr. Semir Köse

Kontrolsüz tirotoksikoz ve hipotiroidizm kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Yanısıra, aşikar maternal tiroid hastalıkları ve hatta subklinik maternal tiroid hastalıklarının fetal gelişim üzerine olası etkileri konusunda da endişeler mevcuttur. Ek olarak, maternal tiroid dokusunu etkileyen ilaçlar plasentayı geçerek fetal tiroid bezini etkileyebilir. Bu belgede gebelik sürecinde ortaya çıkan tiroid-ilişkili patofizyolojik değişiklikler, aşikar ve subklinik maternal tiroid hastalıklarının fetal ve maternal sonuçlar üzerine etkileri gözden geçirilmektedir.

Bilimsel arkaplan

Gebelik sürecinde tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler

Gebelikte önemli derecede tiroid değişiklikleri ortaya çıkar ki, bu değişiklikler bazen maternal tiroid fonksiyon bozuklukları ile karıştırılabilir. Maternal tiroid dokusunun hacmi 3.üçay'da, 1.üçay'a nazaran %30 daha büyümüştür. Tiroid hormon düzeyleri ve tiroid fonksiyonları da gebelik süresince değişiklikler geçirir. Tablo 1 normal gebelikte, aşikar ve subklinik tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyon test sonuçlarının nasıl değiştiğini göstermektedir. İlk olarak, tiroid bağlayıcı globulinin serum düzeylerindeki artışa bağlı olarak maternal total ve bağlı tiroid hormon düzeyleri yükselir. İkinci olarak, birçok tiroid hastalığının tarama ve tanısında anahtar rol oynayan TSH (Tiroid Stimulan Hormon; Tirotropin) ilk 12 hafta boyunca hCG (human chorionic gonadotropin) düzeylerindeki artış ve hCG nin TSH reseptörlerini zayıf şekilde uyarması nedeni ile gebeliğin erken haftalarında düşer. Böylelikle tiroid hormon salgısı uyarılır, serbest tiroksin (ST₄) düzeyleri yükselir ve hipotalamusta tirotropin releasing (salgılatıcı) hormon (TRH) baskılanır ve sonuçta hipofizer TSH salgısı sınırlanır. İlk üçay'dan sonra, TSH değerleri bazal düzeylere döner, 3.üçay'da ise plasentanın büyümesi ve plasental deiyodinaz enziminin üretimine bağlı olarak giderek artar. Bu fizyolojik değişiklikler gebelikte tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken akılda tutulmalıdır (Tablo 1).

Tiroid fonksiyonları ve fetus

Maternal T₄ gebelik süresince fetusa geçer ve normal fetal beyin gelişimi için gereklidir. Bu durum, fetal tiroid bezinin iyodu konsantre edebilme yeteneği kazandığı ve tiroid hormon sentezlemeye başladığı 12.gebelik haftasından önce daha da hayati niteliktedir.

Hipertiroidizm

Hipertiroidizm azalmış TSH ve artmış serbest T₄ seviyeleri ile karakterizedir (Tablo 1). Hipertiroidizm gebeliklerin %0.2 kadarında saptanır; Graves hastalığı bu olguların %95'ini oluşturur. Hipertiroidizm'in belirti ve bulguları; sinirlilik, tremorlar,

taşikardi, sık defekasyon, aşırı terleme, sıcağa tahammülsüzlük, kilo kaybı, guatr, uykusuzluk, çarpıntı hissi ve hipertansiyonu içerir. Graves hastalığının özgün semptomları ise oftalmopati (göz kapağı yavaşlığı ve geri çekilmesi) ve dermopati (lokalize veya pretibial miksödem) olarak sayılabilir. Her ne kadar hipertiroidizmin ve diğer bazı tiroid-dışı hastalıkların bazı semptomları gebeliğin bazı olağan semptomları ile benzerlik gösterse de, serum tiroid fonksiyon testleri tiroid hastalıklarının diğer ihtimallerden ayırt edilmesini sağlar. Yetersiz tedavi edilmiş maternal tirotoksikoz, kontrol altında olan yada tedavi edilen tirotoksikoz ile kıyaslandığında artmış preeklampsi ve maternal kalp yetmezliği riskleri ile ilişkilidir.

Tablo 1. Normal gebelikte ve tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler

Maternal durum	TSH	Serbest T ₄
Gebelik	Bulunulan üçay'a göre değişir*	Değişmez
Aşikar hipertiroidizm	Azalır	Artar
Subklinik hipertiroidizm	Azalır	Değişmez
Aşikar hipotiroidizm	Artar	Azalır
Subklinik hipotiroidizm	Azalır	Değişmez

*İlk 12 haftada hCG düzeylerindeki yükselme ve hCG'nin TSH reseptörlerini zayıf şekilde uarması sonucu TSH seviyeleri düşer. İlk üçaydan sonra, TSH düzeyleri bazal değerlere döner.

Fetal ve neonatal etkiler

Yetersiz tedavi edilmiş hipertiroidizm tıbbi nedenlerle erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve muhtemelen fetal kayıp riskinde artış ile ilişkilidir. Maternal hipertiroidizm olgularının çoğunda yeni doğan bebek ötiroid durumdadır. Graves hastalığı ile ilişkili riskler ya hastalığın kendisi ya da tedavide kullanılan tioamidlerin etkisine bağlıdır. Kadınlarda tiroid bezi ile ilişkili hastalıkların çoğu plasentayı geçebilen otoantikolar aracılığı ile ortaya çıktığından, bu olgularda yenidoğanlarda immun kökenli hipotiroidizm ve hipertiroidizm gelişimi ile ilgili makul endişeler mevcuttur. Graves hastalığı olan gebe kadınlarda bulunan immunoglobulinlerden, tiroid stimulant immunoglobulinler fetal tiroid bezini uyarabilir ve tirotropin bağlayıcı inhibitör immunoglobulinler olarak ta bilinen TSH bağlayıcı inhibitör immunoglobulinler fetal tiroid bezini baskılayabilir. Graves'li bazı olgularda, maternal TSH bağlayıcı inhibitör immunoglobulinler yenidoğan bebekte geçici hipotiroidizme sebep olabilir. Bu olgularda, yenidoğanların %1-5 kadarı maternal tiroid stimulant immunoglobulinlerin etkisi ile hipertiroidizm veya neonatal Graves hastalığına sahip olarak doğarlar. Bu komplikasyonların sıklığı inhibitör ve stimülatör immunoglobulinlerin dengeli olması ve



tioamid tedavilerinin etkisi nedeni ile düşüktür. Yenidoğanlarda maternal antikolarlar tioamidlerden daha hızlı şekilde dolaşımdan temizlenir ve bu durum bazen neonatal Graves hastalığının daha geç ortaya çıkmasına neden olur. Neonatal Graves hastalığının görülme sıklığı maternal tiroid fonksiyonları ile ilişkili değildir. Gebelik öncesinde cerrahi veya radyoaktif iodin 131 tedavisi gerektiren ve tioamid tedavisi ihtiyacı göstermeyen kadınların yenidoğanlarında neonatal Graves hastalığı sıklığı artmıştır ve bu durum tioamidlerin baskılayıcı etkilerinden yararlanamamaya bağlanır. Graves hastalığı öyküsü olan her kadında fetal tirotoksikoz olasılığı akılda tutulmalıdır. Fetal tirotoksikoz saptanırsa, bu olguların yönetiminde tecrübeli bir uzman ile konsültasyon mutlak gereklidir.

Fetal değerlendirme

Fetusta, tiroid dokusunun ultrasonografik muayenesi ve umbilikal kord kan örnekleme ile hormon düzeyleri tayini dahil tiroid fonksiyonlarının rutin değerlendirmesi önerilmemektedir. **Ancak maternal tirotoksikoz fetal hydrops, gelişim kısıtlılığı, guatr, veya taşikardi ile ilişkili olabileceğinden bu tür olguların ayırıcı tanısında fetal tiroid hastalıkları akla getirilmeli ve uzman görüşü alınmalıdır.** Endokrin Derneğinin Klinik Uygulamalar Kılavuzu yalnızca klinik ve sonografik yöntemler ile elde edilen bilgilerle fetal tiroid hastalıklarının makul şekilde dışlanmadığı olgularda umbilikal kord kan örneklemesini önermektedir.

Subklinik Hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidizm gebelerin %1.7' sinde rapor edilmektedir ve **anormal derecede düşük TSH** konsantrasyonları varlığında **serbest T₄ düzeylerinin normal** olması ile karakterizedir (Tablo1). Kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi gösterilememiştir. Antitiroid ilaçlar plasentayı geçtiğinden ve teorik olarak fetal ve neonatal olumsuz etkilere yol açabileceğinden, **gebelikte subklinik hipertiroidizmin tedavi edilmesi güvenilir ve gerekli değildir.**

Hipotiroidizm

Aşık hipotiroidizm gebeliklerin 2-10/1000 kadarında bulunur. Yüksek TSH ve düşük serbest T₄ düzeyleri ile karakterizedir (Tablo 1) ve gebeliğin nonspesifik semptomlarından ayırt edilemeyen; halsizlik, kabızlık, soğuğa tahammülsüzlük, kas krampları ve kilo alımı gibi hafif ve belirsiz klinik bulgular gösterebilir. Diğer klinik bulgular ödem, kuru cilt, saç dökülmesi ve derin tendon reflekslerinde uzamış gevşeme fazı ile birlikte. Hipotiroidizmde guatr olabilir veya olmayabilir, Haşimato tiroiditi (Haşimato hastalığı) ve endemik iyot eksikliği olan kişilerde ise guatr genellikle vardır. **Haşimato tiroiditi gebelikte hipotiroidizmin en sık nedenidir**, başta **antitiroid peroksidaz antikolar** olmak üzere otoantikolar ile tiroid bezi dokusunun tahrip edilmesine bağlıdır.

Maternal ve fetal T₄ sentezi için annenin iyot alımı yeterli düzeyde olmalıdır. Doğurganlık dönemindeki kadınlar, beslenme tarzını ve gıda desteğini **diyetle günlük 150 mikrogram iyot alımını** karşılayabilecek şekilde gözden geçirmeli ve

düzenlemelidir. Diyetle önerilen günlük iyot alımı, gebe kadınlar için 220 mikrogram ve emziren kadınlar için 290 mikrogramdır. Prenatal vitaminler dahil olmak üzere her multivitamin destek preparatının her zaman iyot içermeyebileceği unutulmamalıdır.

Tedavi edilmemiş aşikar hipotirodi spontan abortus, preeklampsi, erken doğum, dekolman plasenta ve fetal ölüm gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Aşikar hipotirodili kadınlarda gebelik süresince yeterli tiroid hormon replasmanı komplikasyon gelişim riskini en düşük düzeylere indirecektir.

Fetal ve neonatal etkiler

Tedavi edilmemiş aşikar maternal hipotirodi düşük doğum ağırlığı ve yenidoğanda nöropsikolojik gelişimde bozulma ile ilişkilidir. Maternal tiroid inhibitör antikorların plasentayı geçmesi ve fetal hipotiroidizme yol açması ise nadirdir. Haşimato tiroiditi olan kadınların yenidoğanlarında fetal hipotiroidizm prevalansı 1:180.000 olarak hesaplanmıştır.

Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik hipotiroidizm; yüksek TSH seviyeleri varlığında serbest T₄ seviyelerinin normal olması şeklinde tarif edilmektedir (Tablo 1). Subklinik hipotiroidizmin gebelikteki prevalansı %2-5 olarak hesaplanmıştır. Diğer açılardan sağlıklı bir gebede **subklinik hipotiroidizmin aşikar hipotiroidizme ilerlemesi muhtemel değildir.** Gebelikte subklinik hipotirodiye olan ilgi 1999 yılında yayınlanan ve tanı almamış maternal tiroid fonksiyon azlığının çocuklarda nörolojik gelişimi bozabileceğini iddia eden iki gözlemsel çalışma sonrası yoğunlaşmıştı. Ancak 2012 yılında yayınlanan randomize kontrollü büyük bir çalışmada, **subklinik hipotirodi açısından taranan ve tedavi verilen kadınların çocuklarında nörobilişsel gelişimde bir farklılık olmadığını** göstermiştir. Bazı çalışmalarda, maternal subklinik hipotirodinin erken doğum, dekolman plasenta, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, ciddi preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi obstetrik sorunlardaki artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda maternal subklinik hipotirodi ile kötü obstetrik sonuçlar arasında bağlantı kurulamamıştır. Halihazırda, **gebelikte subklinik hipotiroidizmin tanı ve tedavisinin bu obstetrik sonuçları iyileştirebileceğini destekleyen kanıt mevcut değildir.**

Klinik uygulamalarda dikkat edilmesi gereken noktalar ve öneriler

- **Hangi gebeler tiroid hastalığı açısından taranmalıdır?**

Her gebeye tiroid hastalığı taraması önerilmemektedir, bunun en önemli nedeni maternal subklinik hipotiroidinin tanı ve tedavisinin çocuklarda nörobilişsel sonuçlarda iyileşme sağladığının gösterilememesidir. Tiroid fonksiyon değerlendirmesi **anamnezde tiroid hastalığı öyküsü veya ilişkili olabilecek semptom varlığı gibi endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır.** Hafifçe büyümüş tiroid dokusu olan asemptomatik kadınlarda tiroid fonksiyon testleri (TFT) gerekli değildir zira gebelikte tiroid dokusunun %30 kadar büyümesi olağan bir değişikliklerdir. Büyük guatrı veya bariz nodülleri olan gebe

kadınlarda ise, gebe olmayanlarda da makul olacağı gibi, TFT'ne bakılması uygun olacaktır.

Her gebeye subklinik hipotiroidi taraması, maternal subklinik hipotiroidinin çocuklarda nörobilişsel sonuçlara olumsuz etki edebileceği yönünde bulgular rapor eden iki gözlemsel çalışmaya dayanılarak, geçmişte bazı profesyonel organizasyonlar tarafından önerilmişti. Ancak Kontrollü Antenatal Tiroid Tarama Çalışması (CATSS) göstermiştir ki gebelik sürecinde subklinik hipotiroidi tarama ve tanısı bu gebeliklere ait çocuklarda 3 yaşında yapılan değerlendirmelerde bilişsel işlevleri iyileştirmemiştir. Bu nedenle, **ACOG, ES (Endokrinoloji Derneği) ve AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği) her gebede rutin olarak tiroid hastalıkları taramasını önermemektedir** ve yalnızca aşık hipotiroidi için artmış riskleri bulunan gebelerin taranmasını önermektedir.

- **Gebelik sürecinde tiroid hastalıkları tanısında hangi laboratuvar testleri kullanılır?**

Gebelikte tiroid hastalığı tanısı için **TSH ve serbest T₄ düzeyleri** ölçülmelidir. **Birinci basamak tarama TSH testi ile yapılır.** Hipotalamus-Hipofiz aksının normal çalıştığı koşullarda, serum TSH ile serum tiroid hormon seviyeleri arasında ters logaritmik doğrusal bir ilişki vardır; dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerindeki küçük bir farklılık TSH seviyelerinde çok daha büyük bir değişiklik meydana getirir. Birçok klinik laboratuvar tarafından kullanılan serbest hormon analiz yöntemi, denge diyalizi gibi fiziksel ayırma tekniklerini kullanmadığı için test sonuçları bağlayıcı protein seviyelerinden etkilenerek ve gerçek serbest T₄ seviyelerinin yalnızca kaba bir hesabını temsil eden bir sonuç verebilecektir. Bu nedenle **TSH tiroid durumunun en güvenilir göstergesidir** çünkü **hipofiz bezi tarafından algılanan tiroid hormon seviyelerinin** dolaylı bir yansımasını verir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) her üçay için özgün TSH referans aralıkları önerir, **1.Üçay için 0.1-2.5 mIU/L; 2.Üçay için 0.2-3.0 mIU/L; 3.Üçay için 0.3-3.0 mIU/L.** TSH seviyeleri anormal derecede düşük yada yüksek olduğunda **ikinci adımda serbest T₄ seviyeleri** ölçülmelidir.

Düşük TSH seviyeleri ve yüksek serbest T₄ seviyeleri aşık hipertiroidizmi gösterirken, yüksek TSH seviyeleri ve düşük serbest T₄ seviyeleri ise aşık hipotiroidizmi gösterir. Nadiren semptomatik hipertiroidizm anormal derecede yüksek serbest T₃ seviyelerine bağlı gelişir ve T₃ toksikozu adı verilir. Böylelikle bir hastanın aşık hipertiroidisi olduğuna inandıracak güçlü bir gerekçe var ise (sözelimi, klinik belirtiler nedeni ile) ve TSH seviyesi düşük ancak serbest T₄ normal ise, **ancak bu durumda serbest T₃ düzeyleri de ölçülmelidir.**

Aşık tiroid hastalıklarında ve hatta subklinik tiroid disfonksiyonlarında antitiroid antikör ölçümleri yapılması önerilmektedir. Bazı araştırmacılar antitiroid peroksidaz antikörlerinin ve antitiroglobulin antikörlerinin ölçülebilir düzeylerde olmasının ötiroid kadınlarda bile klinik anlam ve önemi olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak, bu antikörlere ait sonuçlar ötiroid veya tiroid hastalıklı bir gebede tedaviyi ve yönetimi nadiren değiştirir ve halihazırda bu **antitiroid antikörlerin rutin olarak ölçülmesini destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir.**

- **Gebelikte aşıkarp hipertiroidizmin tedavisinde hangi ilaçlar kullanılmalıdır ve gebeliğe göre ilaç ayarlaması nasıl yapılmalıdır?**

Aşıkarp hipertiroidizmi olan gebeler komplikasyonların gelişim riskini azaltmak amacıyla tioamid ile tedavi edilmelidir. Propiltiourasil veya metimazol, her ikisi de tioamittir ve aşıkarp hipertiroidizm tedavisinde kullanılabilir. Tarihsel olarak, propiltiourasil T₄'ün T₃'e dönüşümünü baskılaması ve plasentayı metimazole göre daha az geçmesi nedeniyle hipertiroidili gebelerde tercih edilen tedavi seçeneği idi. Ek olarak, metimazol özefagial veya koanal atrezi ve aplasia cutis gibi nadir görülen embriyopatiler ile ilişkili bulunmuştur. İlk üçay'da hipertiroidi tanısı alan 5.000 den fazla Japon kadında, metimazole maruziyet major fetal malformasyon gelişimi açısından propiltiourasile göre 2 kat artmış risk ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Özgün bir şekilde, 9 aplasia cutis olgusunun 7'si ve tek özefagus atrezisi olgusu metimazole maruz kalan yenidoğanlarda gözlenmiştir.

FDA, 2009 yılında propiltiourasil ilişkili hepatotoksisite konusunda güvenlik uyarısı kaleme almıştı. Bu uyarı, ABD'de propiltiourasilin metimazole göre tercih edilen hipertiroidi tedavi ajanı olduğu dönemde FDA'nın yan etki bildirim sistemine propiltiourasil ilişkili 32 hepatotoksisiteye karşı metimazol ilişkili 5 karaciğer toksisitesi rapor edilmesine dayanıyordu. FDA güvenlik uyarısı propiltiourasilin ilk üçay'da saptanan hipertiroidi olguları için uygun olabileceği önerisinde bulundu. Buna bağlı olarak, ATA (Amerikan Tiroid Birliği) ve AACE hipertiroidi olgularında ilk üçay'da propiltiourasil tedavisi başlanmasını ve ikinci üçay başında metimazole geçilmesini önermektedir. **Gebelik sürecindeki bu değişiklik iki nadir komplikasyona ait risklerin dengelenmesine yönelik bir çabadır: 1) hepatotoksisite 2) metimazol embriyopatisi.**

Tioamid tedavisi alan gebe kadınların %10 kadarında geçici lökopeni oluşur ve bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez. Tioamid tedavisi alan hastaların yalnızca %1 kadarında agranulositoz gelişir ve bu durumda tedavinin kesilmesi zorunludur. Agranulositoz gelişimi doz ile ilişkili değildir, ve akut başlangıç sebebi ile tioamid tedavi sürecinde seri lökosit sayım takipleri de yardımcı değildir. **Bu nedenle, ateş veya boğaz ağrısı gelişirse, kadınlara ilacı derhal kesmeleri ve tam kan sayımı yaptırmaları tavsiye edilmelidir.** Propiltiourasil kullanan kadınların % 0.1-0.2 kadarında gelişen hepatotoksisite potansiyel olarak ciddi bir yan etkidir. Yine de, asemptomatik olgularda rutin karaciğer fonksiyon testleri takibi gerekmemektedir. Tioamidin başlangıç dozu empiriktir. Eğer propiltiourasil seçilecek ise, olgunun klinik durumuna göre günde 3 defa oral yolla 50-150 mg dozunda başlanabilir. Eğer metimazol kullanılacak ise başlangıç dozu olarak günlük toplam 10-40 mg doz belirlenerek günde 2 veya 3 defaya bölünmesi şeklinde bir pozoloji önerilir. İdame tedavisine geçildiğinde günde tek doza geçilebilir. Tedavide hedef normal veya normalin hafif üzerinde serbest T₄ düzeyleri sağlayacak mümkün olan en düşük tioamid dozunu belirlemektir ve bu ayarlama TSH seviyelerine bakılmaz.

Hipertiroidizm tedavisi alan gebelerde serbest T₄ düzeyleri takip edilerek tioamid dozu ayarlanmalıdır. Tedavinin başlangıcından 2-4 hafta sonra başlamak üzere serum serbest T₄ seviyeleri (**TSH değil**) ölçümleri yapılarak tioamid dozu ayarlanmalıdır.

- **Gebelikte aşikar hipotiroidizm tedavisinde kullanılması gereken ilaçlar hangileridir ve gebelik süresince nasıl bir uygulama yapılmalıdır?**

Aşikar hipotiroidizmi olan gebelere kötü obstetrik sonuç gelişme riskini en aza indirmek için uygun tiroid hormon replasmanı sağlanmalıdır. Gebelikte aşikar hipotiroidizmin tedavisinde ATA ve AACE, T₄ replasmanı önermektedir, başlangıç dozu levotiroksin için günlük 1-2 mikrogram/kg veya yaklaşık 100 mikrogram/gün olarak seçilmelidir. Tiroidektomi geçirmiş veya rayoaktif iyot tedavisi görmüş gebeler daha yüksek tiroid hormone dozlarına ihtiyaç duyabilir. **Hipertiroidizmi olan olguların tersine hipotiroidizmi olan gebelerde tedavi serbest T₄ değil TSH düzeylerine bakılarak düzenlenir.** Hipotiroidizm için tedavi alan gebelerde TSH düzeyleri monitörize edilmelidir ve levotiroksin dozu buna göre ayarlanmalıdır. TSH seviyeleri her 4-6 haftada bir ölçülmelidir, levotiroksin dozu TSH düzeyi normale dönene kadar 25 mikrogram ya da 50 mikrogram'lık doz arttırmaları yapılarak ayarlanmalıdır. Replasman tedavisi alan kadınların yaklaşık 1/3'ünde, gebelik döneminde T₄ ihtiyacında artış olmaktadır. Bu artmış ihtiyacın artmış östrojen üretimi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Tiroidektomili veya radyoaktif iyot tedavisi almış tiroid doku rezervi olmayan kadınlarda ciddi hipotiroidizm erken haftalarda gelişebilir. Gebelik tanısı sonrası T₄ replasman dozunda öngörülmesi olarak %25 artış yapılması bu olasılığı azaltacaktır. Diğer tüm durumlarda hipotiroidili kadınlarda prenatal bakım öncesi TSH düzeyleri bakılmalıdır.

- **Hiperemesis Gravidarum olgularında tiroid fonksiyonları nasıl değişir, hiperemesis olgularında tiroid fonksiyon testleri rutin olarak bakılmalı mıdır?**

Erken gebelikte kadınların %2-5'inde hipertiroidizmin biyokimyasal özelliklerini yansıtan geçici bir tablo gözlenir. Hiperemesis Gravidarum (HG)'lu birçok kadın serumda yüksek T₄ ve düşük TSH değerlerine sahiptir. **HG'un belirteçlerini ele alan 2014'te yayınlanmış sistematik bir derlemede, tiroid fonksiyonlarını inceleyen yayınlanmış 34 çalışmanın 2/3'ünde, HG semptomlarına sahip olgularda asemptomatik gebelere göre ya TSH'nin düşük ya da serbest T₄'ün yüksek olduğu rapor edilmiştir.** Bu olgulardaki tiroid fonksiyon anormallikleri yüksek konsantrasyonlardaki hCG'nin TSH reseptör stimülasyonuna bağlıdır. Bu fizyolojik hipertiroidizm aynı zamanda **Geçici Gestasyonel Hipertiroidizm(GGH)** olarak ta bilinir, çoğul gebelik ve molar gebeliklerle de ilişkili olabilir. Geçici Gestasyonel Hipertiroidizimli kadınlar nadiren semptomatiktir ve tioamidlerle tedavinin yararı gösterilememiştir ve bu nedenle önerilmemektedir. GGH kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili bulunmamıştır. HG ve anormal tiroid fonksiyon testleri olan gebelerde izlem yapılması genellikle ilk trimester sonrası hCG seviyelerinin

düşüşüne paralel olarak serum serbest T₄ seviyelerinde de normale dönüş ile sonuçlanır. Ancak, serbest T₄'ün normale dönmesinden haftalar sonra bile TSH baskılanmış olarak kalmaya devam edebilir. Böylece, HG'lu olgularda aşikar hipertiroidizmin diğer belirti ve bulguları olmadığı sürece rutin olarak tiroid hormon düzey ölçümü önerilmemektedir.

- **Gebelikte tiroid fırtınası ve tirotoksik kalp yetmezliği tanı ve tedavisi nasıldır?**

Tiroid fırtınası ve tirotoksik kalp yetmezliği gebelikte akut ve yaşamı tehdit eden durumlardır. Tiroid fırtınası nadirdir, hipertiroidili gebelerin %1-2'sinde görülür, ancak maternal kalp yetmezliği riski yüksektir. **Aşırı yüksek tiroid hormon düzeylerinin neden olduğu hipermetabolik bir durumdur, tanısında semptom ve bulguların bir kombinasyonu vardır: ateş, taşikardi, kardiyak disritmi ve santral sinir sistemi disfonksiyonu.** Tiroid fırtınası birdenbire gelişir ve termoregulator, kardiyovasküler, nöronal ve gastrointestinal sistemleri etkileyerek multiorgan yetmezliği tablosuna yol açar. Aşırı T₄'ün myokardaki etkilerine bağlı kardiyomyopati sonucu gelişen kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gebelikte tiroid fırtınasında olduğundan daha sık gelişir ve kontrolsüz hipertiroidizmli gebelerin %8'inde saptanmaktadır. Genellikle preeklampsi, anemi, sepsis veya bu komplikasyonların bir kombinasyonu multiorgan yetmezliği tablosuna zemin hazırlar. T₄ ile uyarılmış kardiyomyopati ve pulmoner hipertansiyon sıklıkla geri dönüşlüdür. Tiroid fırtınası veya tirotoksik kalp yetmezliğinden şüpheleniliyorsa, tanının doğrulanmasında serum TSH ve serbest T₄ düzeylerini içeren laboratuvar analizleri istenmelidir ancak tedaviye başlamak için sonuçlar beklenmemelidir. Tiroid fırtınası ve tirotoksik kalp yetmezliği tedavisi gebelikte değişmez, yoğun bakım koşullarında, doğum ve yenidoğan desteği için gerekli koşullara sahip bir üniteye uygulanmalıdır (Tablo 2). Tiroid fırtınasının akut evresinde fetal durum güven verici olmasa dahi, tedavi ile maternal durum stabilize oldukça fetal durumda da düzelme olması beklenir. Genel olarak tiroid fırtınasında doğumdan kaçınmak-doğumu ertelemek mantıklı olacaktır.

- **Gebelikte tiroid nodülü ve tiroid kanseri nasıl araştırılmalıdır?**

Doğurgan çağıdaki kadınların %1-2'sinde tiroid nodülleri bulunmaktadır. Gebelik döneminde palpable bir tiroid nodülünün yönetimi, gestasyonel yaş ve kitlenin boyutu gibi risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. **Tiroid nodülü saptanan bir gebede yapılması gereken muayene ve testler: tam bir anamnez ve fizik muayene, serum TSH düzeyi ve boyun USG'dir.** Ultrasonografi 0.5 mm'den büyük nodülleri güvenilir bir şekilde saptayabilir. **Malignite ile ilişkili olabilecek sonografik karakteristikler; hipoekoik patern, düzensiz sınırlar ve mikrokalsifikasyonlardır.** Ultrason bulguları malignite açısından şüpheli ise ince iğne aspirasyon biyopsisi mükemmel bir değerlendirme metodudur, alınan biyopsinin histolojik tümör belirteçleri ve immunohistokimyasal boyamalar ile incelenmesi malignite kuşkusunun değerlendirmesinde yardımcı olacaktır. Fetal radyasyon maruziyetinin teorik riskleri nedeni ile radyoaktif iyot ile görüntüleme gebelikte önerilmemektedir. Ancak, 12.gebelik haftasından önce radyoaktif

iyot uygulaması yapılmış ise, ATA, 12.gebelik haftasından önce fonksiyonel hale gelemeyen fetal tiroid dokusunun hasar riski altında olacak gibi görünmediğini kaydetmektedir.

Gebelikte tiroid kanseri araştırması multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tiroid karsinomlarının çoğu iyi diferansiyedir ve yavaş bir seyir izler. Tiroid kanserinin hereditör ailesel bir kanser sendromunun parçası olması pek muhtemel değildir ancak yine de araştırılmalıdır. Tiroid kanseri 1.veya 2. Üçay'da saptandığında tiroidektomi 3.üçay'dan önce yapılabilir, ancak cerrahi sırasında paratiroid bezlerin istem dışı alınma ihtimaline yönelik endişeler sıklıkla cerrahinin doğum sonrasına ertelenmesine yol açar. Agresif tiroid kanserine ait kanıtlar taşımayan veya 3. Üçay'da tanı alan kadınlarda cerrahi tedavi doğum sonu döneme ertelenebilir.

Tablo 2.
Gebelikte tiroid fırtınası ve tirotoksik kalp yetmezliğinin medikal tedavisi

- **T3 ve T4'ün tiroid bezinden salınımını baskıla**
Propiltiourasil 1.000 mg peroral yükleme dozu, ardından 6 saatte bir 200 mg ile idame
Propiltiourasil uygulamasından 1-2 saat sonra iyot verilmesi
 - Sodyum iodide, 500-1.000 mg IV 8 saatte bir veya
 - Potasyum iodide, 5 damla peroral 8 saatte bir veya
 - Lugol solüsyonu, 10 damla peroral 8 saatte bir veya
 - Lityum karbonat (hastanın iodine anafeksi öyüsü varsa), 300 mg peroral 6 saatte bir
- **T4'ün T3'e periferik dönüşümünü baskıla**
Deksametazon, 2 mg IV 6 saatte bir toplam 4 doz veya
Hidrokortizon, 100 mg IV 8 saatte bir toplam 3 doz
- **Taşikardiyi kontrol altına almak için beta blokör verildi ise, kalp yetmezliği üzeri etkisi de akılda tutulmalıdır.**
Propranolol, Labetolol, ve Esmolol; hepsi başarılıdır.
- **Gereğinde destek tedavisi** (vücut ısısı kontrolü gibi)

- **Postpartum tiroidit tanı ve tedavisi nasıldır?**

Postpartum tiroidit, doğumu takip eden ilk 12 ay içerisinde ortaya çıkan, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya her iki tabloya ait klinik bulguları içerebilen tiroid disfonksiyonu olarak tanımlanır. Geçici otoimmün tiroidit, doğumu takip eden ilk 1 yıl içerisinde kadınların yaklaşık %5-10 kadarında saptanmaktadır. Klinik uygulamalarda, postpartum tiroidit tanısı konulması sık değildir, bunun nedeni doğumdan aylar sonra gelişmesi, nonspesifik ve silik semptomların da sıklıkla anneliğe ait streslere yorulmasıdır.

Postpartum tiroiditin klinik prezentasyonu değişkenlik gösterir. Klasik olarak, birbirini takip edebilen iki klinik faz mevcuttur. Yeni başlangıçlı serum TSH ve serbest T₄ düzey anormallikleri bu fazlardan birinin başlangıcını teyit eder. Tipik olarak, ilk faz tiroid doku yıkımı ile uyarılmış tirotoksikozdur, glandüler doku yıkımı sonucu aşırı derecede salınan tiroid hormonların sebep olduğu semptomlar ile karakterizedir. Başlangıç anidir ve sıklıkla küçük ağrısız bir guatr saptanır. Postpartum tiroidit, halsizlik, kabızlık veya depresyon gibi hipotiroidizme özgü semptomları veya halsizlik, irritabilite, kilo kaybı, çarpıntı hissi veya sıcağa tahammülsüzlük gibi hipertiroidizm semptomları gösterebilir. Tirotoksik faz genellikle sadece birkaç ay sürer. Tioamidlerle tedavi genellikle etkisizdir, ancak semptomlar yeterince ciddi ise beta blokörler yardımcı olabilir. Olağan ikinci faz aşikar hipotiroidizmdir, postpartum 4 ile 8 aylar arasında meydana gelir. Tiroid doku büyümesi ve hipotiroidizmin diğer semptomları sıktır ve tirotoksik evredekinden daha belirgindir. Önerilen tedavi 6-12 ay süre boyunca levotiroksin (25-75 mikrogram/gün) ile T₄ replasmanıdır.

Postpartum tiroiditli kadınların çoğunda spontan düzelme olacaktır. Yine de, postpartum tiroidit olgularının 1/3 kadarında kalıcı aşikar hipotiroidizm gelişir. Bu kadınlar endokrinoloji uzmanları ile birlikte tedavi edilmelidir. Postpartum tiroidit ve kalıcı hipotiroidizm riskleri, tiroid otoantikörleri olan kadınlarda artmıştır.

- **Gebelikte tiroid otoantikör tarama ve testlerinin rolü var mıdır?**

Ötiroid gebelerde tiroid otoantikör varlığında tanı ve tedavinin faydalı olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Bu nedenle ACOG, ATA ve AACE tüm gebelere rutin tiroid otoantikör taraması şu anki bilgiler ışığında önerilmemektedir.

ÖNERİLERİN ÖZETİ

İyi ve tutarlı bilimsel kanıtlar (Seviye A) üzerine temellendirilmiş öneriler:

- Gebelikte tiroid hastalıklarına yönelik rutin bir tarama önerilmemektedir, çünkü maternal subklinik hipertiroidi tanı ve tedavisinin doğacak çocuklarda nörobilişsel işlevleri iyileştirdiği gösterilememiştir.

- TSH ölçümü gebelerde tiroid durumunun değerlendirilmesinde birinci basamak testtir.
- Gebelikte tiroid hastalığı tanısında serum TSH ve serbest T₄ düzeyleri ölçülmelidir.
- Aşık hipotiroidizmi olan gebelerde olumsuz sonuç gelişme riskini en aza indirmek için uygun tiroid hormon replasmanı verilmelidir.
- Aşık hipertiroidizmi olan gebeler olumsuz sonuç gelişme riskini en aza indirmek için tioamidlerle tedavi edilmelidir.
- Hipertiroidizm için tedavi alan gebelerde serbest T₄ düzeyleri takip edilmelidir ve tioamid dozu serbest T₄ düzeylerine göre ayarlanmalıdır.

Sınırlı ve tartışmalı bilimsel kanıtlar (Seviye B) üzerine temellendirilmiş öneri:

- Gebelikte aşık hipertiroidizm tedavisinde tioamidlerin her ikisi de (hem propiltiyourasil hem de metimazol) kullanılabilir.

Uzman görüşleri ve ortak kanaatlere dayalı (Seviye C) öneriler:

- Hiperemesis Gravidarumlu gebelerde, aşık hipertiroidizmin diğer belirtileri saptanmadıkça tiroid fonksiyonlarının rutin olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir.
- Tiroid hastalığı öyküsü olan veya tiroid hastalığı ile ilişkili olabilecek semptomlar tarif eden gebelere endikasyon dahilinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

KAYNAK

1. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 125:996 –1005.