

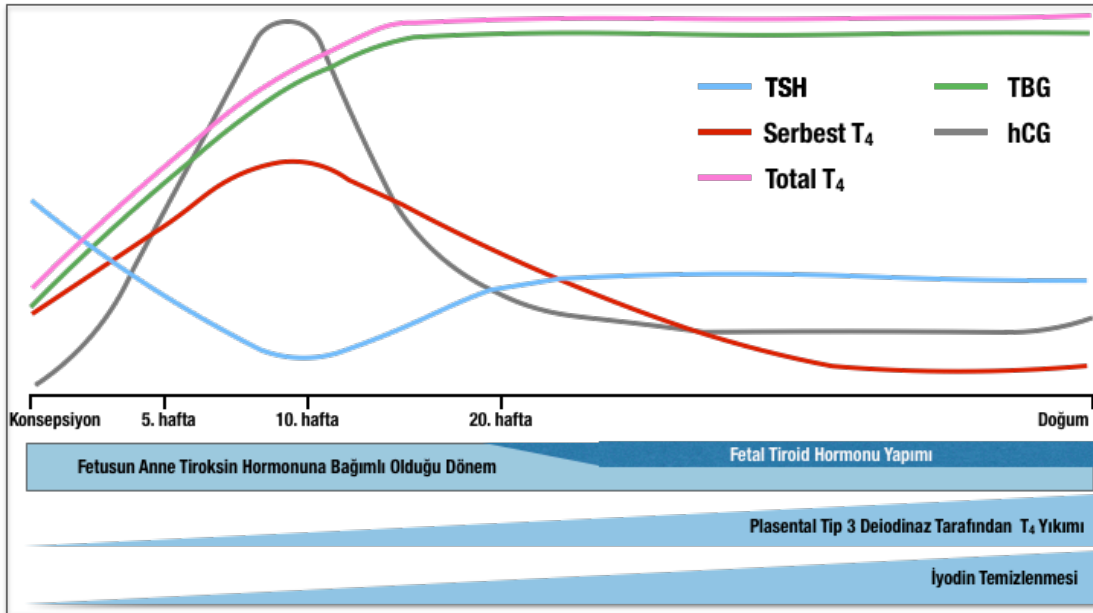
GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARININ TANI VE YÖNETİM KILAVUZU

Hazırlayan

Namık Demir, Prof. Dr.
TMFTP Derneği Üyesi

GİRİŞ:

Tiroid hormonu normal gebelik ve fetus gelişimi için gerekli bir hormondur. Gebeliğin ilk yarısında plasental ve fetal gelişim annedeki tiroid hormon düzeylerine bağlıdır. Bu nedenle annedeki tiroid fonksiyon bozuklukları düşük, intrauterin gelişme kısıtlanması, hipertansif bozukluklar, erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir ve yenidoğanda düşük IQ riskini artırır (1). Gebelik tiroid fizyolojisini belirgin olarak etkilemektedir. Fetusun tiroid bezi gebeliğin 18- 20. haftasına dek fonksiyonel olarak olgunlaşmaz. Bu nedenle fetusun gelişimi plasentadan geçen anneye ait tiroid hormon düzeylerine bağlıdır.



Şekil 1. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi Değişiklikleri. Tiroidin Bağlayan Globulin (TBG) artışı, fetus tarafından tiroidin tüketiminin artması ve plasental tip 3 deiodinaz yapımının artması, tiroid hormon yapımını upregule ederek yeterince tiroid hormonu sağlanmasına yol açar. Bu upregulasyon Human Chorionic Gonadotropin (HCG) tarafından tiroid bezinin uyarılması sonucu olur. Sonuçta Serbest T4 konsantrasyonu artar ve TSH konsantrasyonu azalır.

Bu nedenle gebelikte tiroid fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler hem anne ve hem de fetusa daha fazla tiroid hormonu sağlanmasına yöneliktir. Bu durum özellikle gebeliğin erken dönemlerinde önemlidir. Çünkü fetal tiroid bezi ancak gebeliğin 20. Haftasından sonra önemli ölçüde tiroid hormonu salgılamaya başlar. Bu zamana dek fetus annenin tiroid hormonuna bağımlıdır.

1. Tiroid hormon biyosentezi, işlevleri ve gebelikte annede ve fetusta tiroid fonksiyonları:

Dolaşımda aktif dolaşan tiroid hormonları Triiyodotironin (T3) ve Tetraiyodotironin (T4) dür.

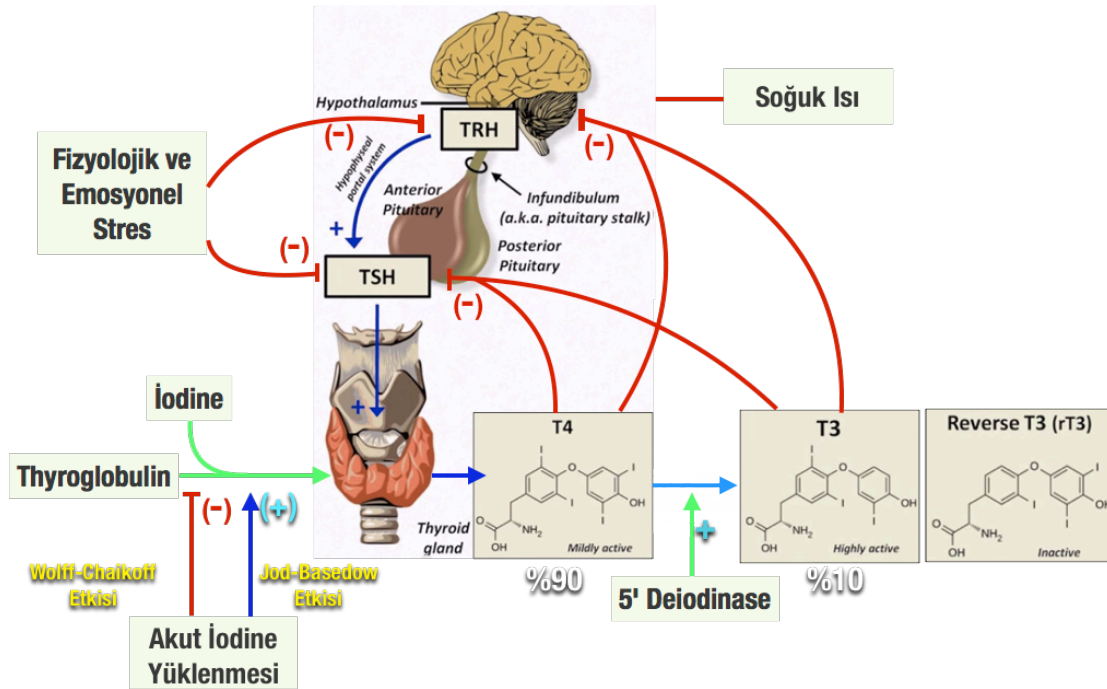
1. Enerji harcanarak kandan sodyum iyod simporter (NIS) aracılığı ile iyot (I) alınır. Bu sayede tiroid bezi içindeki iyot konsantrasyonu kandakinden 30-50 kat fazla olur.
2. Tiroid bezinin folikül hücrelerinde sentez edilen tiroglobülin, follikül içerisindeki kolloide salgılanmaktadır.
3. İyod okside edilip, tiroglobülinin tirozin rezidülerine tutundurulmaktadır (İyod Organifikasyonu) ;
4. Böylece oluşan iyodotirozinler (MIT ve DIT), birleşip iodyotironinlere (T3 ve T4) dönüşmektedir (İyodotirozinlerin birleşmesi) (Coupling).
5. Tiroglobülin, folikül hücresi içine alınıp, fagolizosomlarda hidrolize edilmekte, açığa çıkan T4 ve T3 kana salgılanmaktadır.
6. Bu iki hormon tiroglobülin adı verilen büyük proteine bağlanırlar ve buradan ayrılmaları için proteolize olmaları gerekir.
7. T4 kanda tamamına yakını alfa-globüline bağlı halde bulunur.(Tiroksin bağlayan globülin), Prealbümin ve albümine de bağlanabilir (Şekil 2).

Tiroid Hormonlarının İşlevi:

Tiroid Hormonu; hücre büyümesi, protein sentezi, büyüme hormonunun salınımının uyarılması, protein, lipid ve KH metabolizması, kalsiyum homeostasisi, Thermogenesis, beyin ve adale aktivitesi ve myokardial kontraktilitede rol oynar.

Özellikle embriyo/fetus ve doğum sonu ilk 2-3 yıl'da fetusun ve yenidoğanın beyin gelişimi ve fonksiyonu için tiroid hormonu gereklidir. Tiroid hormonu;

1. Nöron oluşumu ve migrasyonu,
2. Akson ve dendrit oluşumu,
3. Myelinizasyon, sinaps gelişimi,
4. Spesifik nörotransmitter regülasyonunda,
5. Ayrıca retina, koklea, hepatik fonksiyonların, deri ve vücut büyümesinin düzenlenmesinde görev alır.

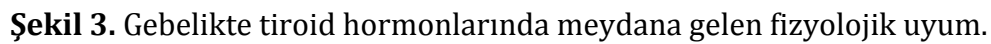


Şekil 2. Tiroid hormon biyosentezi. Periferik dokular, göreceli olarak inaktif T₄'ü AKTİF olan T₃'e ve İNAKTİF olan rT₃'e dönüştürür: Gebelik, hepatik ve renal yetmezlikler, açlık, beta blokerler rT₃ yapımını arttırır.

Gebelikte tiroid bezi fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler;

1. Gebelik sırasında artan estrogen hormonunun etkisi ile gebeliğin 6-8. haftadan itibaren tiroksin bağlayıcı globulin düzeyleri artar, 20. haftadan sonra plato çizer ve tüm gebelik boyunca yüksek kalır.
2. Plasentada Tip 3 Deiyodinaz enzim aktivitesi sonucunda tiroid hormon yıkımı artar;
3. Fetus tarafından maternal tiroid hormonu kullanılır;
4. Bu durumda anne ve fetus için gereken maternal tiroid hormonu sentezi %50 oranında artar;
5. Plasentadaki trofoblastlar tarafından yapılan human koryonik gonadotropin hormonu (HCG) gebeliğin başından itibaren artmaya başlar, 10-12. haftada en yüksek düzeye ulaşır. TSH reseptörünün zayıf bir agonisti olan HCG, Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini uyararak gebeliğin erken dönemlerinde tirodi hormon yapımının artmasına ek katkı yapar;
6. Artan tiroid hormonu yapımı sonucu TSH düzeyleri baskılanır;
7. Glomerular filtrasyon hızında artışı için böbreklerde iyod atılımı artar;
8. Gerek artan tiroid hormonlarının sentezi ve iyodun transplasental yolla fetusa taşınması, gerekse de böbreklerden artmış olan iyod atılımı nedeni ile gebelikte iyod gereksinimi artar (Şekil 3).
9. Ayrıca, tüm gebe kadınların % 2-17'sinde tiroid peroksidaz antikoru (AntiTPO) veya tiroglobulin antikoru (AntiTG) pozitifdir. Anti-TPO pozitifliği maternal tiroid durumunu, gebeliği ve gelişmekte olan fetusu etkisini olumsuz şekilde etkiler. Tiroid antikor pozitifliği doğum sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu riskini de arttırmaktadır (2).

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve bunların tiroid fonksiyon testlerine olan etkileri tablo 1. de özetlenmiştir.



1. TRH sentezi 6-8. Hf da başlar. Fetal serumda 8-9. Hfda saptanabilir.
2. TSH fetusta 7-10. Hf.larda saptanır ve 18. Hf.ya dek düşük düzeylerde kalır.
3. Fetusta T4 yapımı 10-12. Hf.larda başlar, ancak 20. Hf.ya dek düşük düzeylerde kalır. Ardından giderek artarak 36.Hf da yetişkin düzeyine ulaşır.
4. T3 düzeyleri 30. Hf.ya dek düşük düzeydedir (inkomplet Enzimler).
5. Eğer anne hipotroksinemik ise (düşük T4); fetal beyinde normal gelişim için T3 eksikliği olur.

Artan tiroid hormon ihtiyacı için sağlıklı bir tiroid bezi olmalı ve diyetle yeterince iyod bulunmalıdır. İyod eksikliği durumunda, hypothyroxinemia daha belirgin olur; TSH ve Thyroglobulin düzeyleri ARTAR ve Tiroid bezinde HİPERTROFİ olur.

Fizyolojik Değişiklik	Tiroid Fonksiyon Testlerine Etkisi
Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG) ARTAR	Serum Total T ₃ ve T ₄ düzeyleri ARTAR
İlk üçay'da HCG ARTIŞI	Serbest T ₄ ARTAR ve TSH DÜŞER
Plasma hacmi ARTAR	T ₄ ve T ₃ miktarı ARTAR
Plasenta kitlesinin artması ile birlikte Tip 3 Deiyodinaz enzim aktivitesi ARTAR	T ₄ ve T ₃ yıkımı ARTAR, hormon yapım ihtiyacı ARTAR
Bazı gebelerde Tiroid Bezinde BÜYÜME OLUR	Serum Thyroglobulin AZALIR
İyodine atılımı ARTAR	İyod eksikliği olan bölgelerde hormon yapımı AZALIR

Tablo 1. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve tiroid fonksiyon testlerine etkisi.

2. Türk Toplumunda İyod Düzeyleri:

Türkiye orta derecede endemik iyod eksikliği bölgesinde bulunur. Perklorat, nitrat ve tiyosiyanat, tiroid hücrelerinin membranında bulunan bir protein olan sodyum iyod simporter (NIS)'ı inhibe ederek iyod alımını inhibe ederler. Türkiye'de kadınlar arasında sigara içme oranı %22 civarındadır (3). Sigara dumanında önemli miktarda siyanide bulunmaktadır ve bu madde vücutta tiyosiyanat'a dönüşür. Perklorate katı roket yakıtlarında, havai fişeklerde, patlayıcılarda ve nitrat gübrelerinde bulunur. Nitrat ise sebzelerde, paketlenmiş koruyucu içeren et ürünlerinde ve içme sularında bulunmaktadır. Düşük iyod alımı ile birlikte perklorat, nitrat ve tiyosiyanat gibi maddelere maruz kalan gebelerde tiroid fonksiyonları baskılanmaktadır. Türk toplumunda iyod düzeyleri ve iyod alımını inhibe eden maddelerle karşılaşma durumu Tablo 2 de görülmektedir. Bu tabloda ülkemizdeki örnekleme iyod alımını, referans olarak alınan ABD toplumundan daha düşük ve perklorat alımının ise daha yüksek olduğu görülmektedir. Median üriner iyodine düzeyleri İstanbul'da 77,3 mcg/L, Isparta'da 58,8mcg/L ve Kayseri'de 69,8 mcg/L olarak bulunmuştur (4).

	İstanbul (n:58) mcg/L	Kayseri (n:99) mcg/L	Isparta (n:98) mcg/L	Türkiye Ort. mcg/L	ABD Ort. mcg/L	Bulunduğu Maddeler	Etki Mekanizması
İyod	77,5	69,8	58,8	67,1	144	Toprak Deniz Suyu, Hava	Tiroid hormon yapımı
Perklorat	5,63	7,72	5,01	6,4	2,9	NaNO ₃ , Katı Roket Yakıtı, Bitki Gübre	Na İyod Symporter (NIS) inhibisyonu
Nitrat	48450	47450	21850			Diyet, İçme suyu	NIS inhibisyonu
Tiyosiyanat	378	351	273	334	1260	Sigara içme, Süt ve süt ürünleri	İyod ile birlikte peroksidaz enzimi tarafından oksidize edilir

Tablo 2. Türk toplumunda iyod ve iyod emilimini inhibe eden maddelerin düzeyleri (mcg: mikrogram, ABD: Amerika Birleşik Devletleri. Bilgiler 4. No.lu kaynaktan alınmıştır)

3. Gebelikte İyod Alınımı:

Ülkemizin orta derecede endemik iyod eksikliği bölgesinde bulunması nedeni ile tiroid disfonksiyonu riski artmıştır. Annede iyod eksikliğinin bulunması maternal ve fetal tiroid hormon yapımını olumsuz olarak etkiler. Düşük tiroid hormonu yapımı, hipotalamo-hipofizer bölgeden fazla TSH salgınımına yol açar. Fazla TSH uyarısı tiroid bezinin büyümesine neden olur ve sonuçta maternal ve fetal guatr oluşur. Gebelik öncesinde ve gebelik sırasında yeterince iyod alan bir gebede yeterince intratiroidal iyod depolanması vardır ve gebelik sırasında artmış tiroid hormon yapımına kolaylıkla uyum sağlanır ve gebelik boyunca total vücut iyod düzeyi sabit olarak kalır (5). Hafif yada orta derecede iyod eksikliği bulunan bölgelerde total vücut iyod depoları gebeliğin ilk üç ayından itibaren giderek azalır ve idrardaki iyod konsantrasyonlarına bakılarak bu durum saptanabilir (6). Ancak idrardaki iyod atılımı günden güne ve hatta diurnal değişimler gösterdiği için gebelerde iyod

eksikliği tanısını koymak için, spot idrarda yada 24 saatlik idrarda iyod konsantrasyonlarına bakılarak tanı konulmamalıdır. Bunun yerine toplumlardaki iyod düzeylerine bakılarak bölgenin iyod eksikliği açısından durumu belirlenmelidir. Gebelik sırasında ve emzirme döneminde kadınların günlük iyod alımı 250 mcg/gün olmalıdır. Türkiye'de iyod'lu sofr tuzu tüketen bir gebenin ortalama olarak 100-150 mcg/gün iyod aldığı varsayılırsa, tüm gebelere 100-150 mcg/gün iyod desteği verilmelidir. Tuz kısıtlaması uygulanan gebelerde bu miktar 200 mcg/gün olmalıdır (7).

4. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması:

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), her gebede tiroid hastalığı taramasını önermemektedir, bunun en önemli nedeni maternal subklinik hipotiroidinin tanı ve tedavisinin çocuklarda nörobilişsel sonuçlarda iyileşme sağladığının gösterilememesidir. Gebelerde ancak anamnezde tiroid hastalığı öyküsü veya ilişkili olabilecek semptomların varlığında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini önermektedir (8).

Ancak Türkiye'nin iyod eksikliği bölgesi olması, tiroid hormon eksikliğinin gebelikte bir çok olumsuz sonuçlara yol açma riskinin olması ve TSH ölçümlerinin ülkemizde kabul edilebilir bir maaliyette olması nedeni ile gebe kalmayı planlayan tüm kadınlarda ve tüm gebelerde başlangıçta TSH ölçümü yapılmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi de bu yöndedir (7). Gerek American Thyroid Association (ATA) 2017 ve gerekse Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzlarında TSH düzeylerinin ilk üçay'da 0,1-2,5 mIU/ml; ikinci üçay'da 0,2-3,0 mIU/ml ve 3. üçay'da 0,3-3,0 mIU/ml aralığında olması gerektiği vurgulanmıştır (2,7)(Tablo3).

Amerikan Endokrin Derneği de (The American Endocrinology Society, AES), gebelikte ilk üçay'da TSH'nın üst sınırı olarak 0,1-2,5 mIU/ml sınırını kabul etmektedir ve ilk üçay'da TSH > 2,5 mIU/ml ve ikinci ve üçüncü üçay'da TSH > 3,0 mIU/ml olması durumunda gebelere thyroksin tedavisine başlanmasını önermektedir (9). Avrupa Tiroid Birliği de (The European Thyroid Association) benzer önerilerde

bulunmaktadır (10). Gebelikte artan TBG ve serbest yağ asidi konsantrasyonu ve göreceli olarak azalan albumin düzeyleri serum serbest T₄ (sT₄) ölçümlerini zor ve yanıltıcı hâle getirebilir. Hâlen günlük kullanımda olan ölçüm yöntemleri ile hata ihtimali vardır. Mümkünse kullanılan ölçüm metoduna özgü referans aralıklarının kullanılması uygun olacaktır. Pratik uygulamada sT₄ ölçümlerindeki bu kısıtlamaların göz önünde bulundurulması gerekir. Serum TSH ölçümleri, mevcut tiroid durumunu göstermesi açısından daha değerlidir. Gebelikte Serbest T₄ bakılmasında görüşbirliği olmadığı için alternative stratejiler önerilmektedir. **İlk öneri:** Gebelik dışındaki Total T₄ referans değerlerinin (50-150 nmol/L veya 3-8,8 µg/dl) 1,5 ile çarpılmasıdır. **İkinci Öneri:** SERBEST TİROKSİN İNDEKSİ'ne (ST₄I) bakılmasıdır. Ancak bir çok laboratuvar da Total T₄ bakılmamaktadır. ATA, total T₄ bakılmasını ve ST₄I hesaplanmasını önerse de, bazı gruplar bunun yanlış bir yönlendirme olduğunu düşünmektedirler (11). AES, ST₄I yada Total T₄ bakılmasını , ancak total T₄ için referans değerlerinin (50-150 nmol/L veya 3-8,8 µg/dl) 1,5 ile çarpılmasını önermektedir. Avrupa kılavuzlarında ise total T₄ yada serbest T₄ bakılması önerilmektedir (10). Serbest hormon ölçümü, hormonun biyolojik olarak aktif formunu ölçtüğü için teorik bir avantaja sahiptir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ülkemiz koşullarında TSH ve serbest T₄ bakılmasının daha uygun olduğu görüşündedir (7).

Gebelikte Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Birinci, İkinci ve Üçüncü Üçay'larda TSH Referans Aralıkları	
1. Üçay	0,1-2,5 mIU/ml
2. Üçay	0,2-3,0 mIU/ml
3. Üçay	0,3-3,0 mIU/ml

Tablo 3. Gebelik haftalarına göre TSH referans aralıkları.

Günümüzde TSH ölçümleri 3.jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mU/mL'den daha azdır. TSH sekresyonu sirkadyen

bir ritm izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir. Sabah erken saatlerde hafifçe yüksek olan TSH, öğleden sonra normal sınırlarda bulunabilir. Bu durum tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar önemlidir. Ayrıca aynı kişide TSH normal sınırlarda kalmak üzere günler içinde %40-50'ye varan değişkenlik gösterebilir. Daha pratik olarak söylemek gerekirse, kişinin farklı zamanlardaki TSH'sinin 0.2-1.6 mU/mL arasındaki oynamalarını normal kabul etmek gerekir. Bunlara rağmen TSH ölçümleri genellikle güvenilirdir (7). TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma bitmemiştir.

Klinik Uygulamada Kullanılacak Öneriler:

1. Gebelikte serum TSH neden ölçülmelidir?

Gebelik sırasında klinik olarak belirgin hipotiroidizm % 0,4, subklinik hipotiroidizm % 3 oranında, klinik olarak belirgin hipertiroidizm %0,2 ve subklinik hipertiroidizm %2,5 oranında karşımıza çıkmaktadır. Tiroid fonksiyon bozuklukları gebelikte düşük, intrauterin gelişme kısıtlanması, hipertansif bozukluklar, erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir ve yenidoğanda düşük IQ riskini arttırır. Bu nedenle TSH bakılmalıdır.

2. Serum TSH düzeyine Ne zaman Bakılmalıdır?

Gebe kalmayı planlayan tüm kadınlarda gebe kalmadan önce ve tüm gebelerde gebeliğin başlangıcında TSH ölçümü yapılmalıdır. TSH < 2,5 mIU/ml olmalıdır.

3. Hangi Testler İstenmelidir?

TSH, serbest T4 ve/veya total T4 istenmelidir. Değerlendirmede ST₄I de kullanılabilir.

5. Gebelikte Tiroid Hastalıkları:

Üreme çağındaki kadınlarda gestasyonel diyabetes mellitusdan sonra ikinci sıklıkla görülen endokrinopati tiroid hastalıklarıdır. Tiroid fonksiyon bozuklukları bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 4).

		TSH		
		Düşük	Normal	Yüksek
FT ₄ +/- FT ₃	Düşük	Santral Hipotiroidizm (Primer Hipopituitarizm) Euthyroid Sick Syn.	Euthyroid Sick Syndrome İlaç Etkisi	Primer Hipotiroidizm (Primer Tiroid Yetmezliği) İlaç Etkisi
	Normal	Subklinik Hipertiroidizm Euthyroid Sick Syn. İlaç Etkisi	Normal	Subklinik Hipotiroidizm Euthyroid Sick Syndrome (İyileşme Fazı) İlaç Etkisi
	Yüksek	Primer Hipertiroidizm Euthyroid Sick Syn. (Yüksek FT ₄ , Düşük FT ₃) İlaç Etkisi	Akut Psikiyatrik Hastalık İlaç Etkisi	Sekonder Hipertiroidizm (TSH salgılayan Tm?) Tiroid Hormon Tx ve Metabolizma Bzk. İlaç Etkisi

Tablo 4. TSH ve tiroid hormon düzeylerine göre tiroid hastalıklarının genel olarak sınıflandırılması

Tiroid hastalıklarının belirtileri, gebelikte sıklıkla ortaya çıkan semptomları taklit eder ve bu nedenle tanıları zorlaşmaktadır. Normal gebelikte ve tiroid hastalığı olan gebelerde tiroid fonksiyon testlerinde meydana gelen değişiklikler tablo 5. de görülmektedir.

Annedeki Durum	TSH	Serbest T ₄	Serbest Tiroksin İndeksi	Total Tiroksin	Triiyodotironin	Resin Triiyodotironin Uptake
Belirgin Hipotiroidizm	YÜKSEK	DÜŞÜK	DÜŞÜK	DÜŞÜK	DÜŞÜK	AZALIR
Sekonder Hipotiroidizm	NORMAL veya DÜŞÜK	DÜŞÜK				
Subklinik Hipotiroidizm	YÜKSEK	NORMAL				
Belirgin Hipertiroidizm	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK	YÜKSEK	YÜKSEK yada NORMAL	ARTAR
Normal Gebelik	DÜŞÜK	NORMAL	NORMAL	YÜKSEK	YÜKSEK	AZALIR

Tablo 5. Gebelikte hipotiroidizm ve hipertiroidizmin tanıları ve normal gebelerde görülen tiroid fonksiyon testleri.

5.1. Gebelik ve Hipotiroidizm

Gebelik sırasında hipotiroidizmin sıklığı, belirgin hipotiroidizm için % 0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidizm için 2-3% dür. Belirgin hipotiroidizm düşük sT_4 ve yüksek TSH düzeyleri ile birlikte görülen tiroid hormon eksikliğidir. Subklinik hipotiroidizm ise asemptomatik gebelerde yüksek TSH ve normal sT_4 düzeylerinin bulunması durumudur (Bkz Tablo 5). Genel olarak hipotiroidizm'in en sık sebebi iyod eksikliğidir. Yeterince iyod alımı olan bölgelerde ise en sık sebep otoimmün tiroiditis ve hipertiroidizmin tedavisi sırasında iyatrojenik olarak ortaya çıkan hipotiroidizmdir. Tiroid bezine karşı oluşan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-Tiroglobulin (anti-TG) gibi otoantikörlerin görülme sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda %2-17 civarındadır.

Halsizlik, kilo alma, azalmış egzersiz kapasitesi ve kabızlık gibi bulgular sıklıkla gebelikte de ortaya çıkan ve çok karışan bulgulardır. Saç dökülmesi, ciltte kurulukve bradikardi gibi bulgular sadece daha semptomatik olan kadınlarda görülen belirtilerdir. Hastaların büyük kısmının asemptomatik olduğu göz önüne alındığında, ilk defa başvuran gebelerde tiroid hastalığı için tarama yapılması gereklidir.

5.1.a. Gebelikte Hipotiroidizmin Tanısı:

TSH yüksekliği saptanan gebelerde sT_4 düzeylerine bakılarak hastalığın belirgin yada subklinik olmadığı belirlenmelidir. Gebelikte TSH düzeyleri artmış ($TSH > 2,5$ mIU/ml) ve sT_4 düzeyleri azalmış ise **belirgin hipotiroidizm** tanısı konur. **Subklinik hipotiroidizm** olgularında ise TSH düzeyleri 2,5-10 mIU/ml aralığında bulunurken sT_4 düzeyleri normaldir. Eğer TSH düzeyi > 10 mIU/ml ise T_4 düzeylerine bakılmaksızın **belirgin hipotiroidizm** tanısı konur. Eğer serum TSH düzeyleri normal ise ve sT_4 düzeyleri düşük ise **izole hipotiroidinemi** varlığı düşünülmelidir.

5.1.b. Hipotiroidizmin Gebelik Üzerine Etkileri:

Belirgin yada subklinik hipotiroidizm gebeliğin ve fetusun gelişimini olumsuz olarak etkileyebilir (Tablo 6). Gebelik kaybı, erken doğum, düşük doğum ağırlığı riski

yanısıra perinatal morbidite ve mortalite riski artar (12). Çocukluk dönemi nörogelişiminin tiroid hormonuna da bağlı olduğu düşünülmektedir. Gebelik sırasında hipotiroidizmi olan ve tirodi fonksiyonları iyi kontrol edilemeyen annelerin çocuklarında nöropsikolojik gelişim indeksleri ve okuldaki öğrenme yeteneklerinde bozulma olduğu görülmüştür (2,9, 13,14). Haddow (15), 1999 yılında hipotiroidizm tanısı konulan 62 gebe, subklinik hipotiroidizm tanısı alan 48 gebe ve 124 kontrol gurubunun 7-9 yaş arasındaki çocuklarının IQ düzeylerini incelemiş ve tedavi edilmemiş belirgin hipotiroidizmi olan kadınların 7-9 yaş arası çocuklarının IQ skorunu kontrol gurubuna kıyasla 7 puan daha düşük bulmuştur. Tedavi edilmemiş hipotiroidizmi olan gebelerin çocuklarında IQ skorunun < 85 olma yüzdesi %19 iken, ötiroid olan annelerin çocuklarında %5 olarak bulunmuştur (15) .

Tanı	Prekonsepsiyon	Gebelik	Postpartum	İlaçlar
Belirgin Hipotiroidizm	Fertilitenin azalması, Artmış düşük riski	Anemi, fetal nörokognitive bozukluklar, gestasyonel hipertansiyon,düşük doğum ağırlığı, düşük, abruptio lasenta, preeklampsi,preterm doğum	Maternal tiroid disfonksiyonu, kanama	Levotiroksin: hipertansif hastalıklara ve abruptio plasentaya etkisi yok; düşük ve preterm doğum riskini azaltır; fetal entellektüel gelişimi düzeltir.
Subklinik Hipotiroidizm	Etkisi belirgin hipotiroidizm gibidir. Ancak yapılan çalışma sayısı azdır.			
Belirgin Hipertiroidizm	Konjenital malformasyonlar	Anne: Kalp yetmezliği, abruptio plasenta,preeklampsi, preterm doğum Fetus: Guatr, intrauterin büyüme kısıtlanması, SGA, ölü doğum, tiroid disfonksiyonu	-	Metimazole: Aplazia cutis, koanal yada özofageal atrezi Propiltiyoürasil: Maternal karaciğer yetmezliği
Subklinik Hipertiroidizm	-	Yok	-	Önerilmez

Tablo 6. Tiroid hastalıklarının gebelik üzerine etkileri

5.1.c. Gebelikte Hipotiroidizmin Tedavisi

Gebelik sırasında hipotiroidizm olabildiğince erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Tablo 7. de gebelikte görülen tiroid hastalıklarının tedavi şemaları özetlenmiştir. Gebelikte rastlanan hipotiroidizm olgularında tedavi amacı ile levotiroksin (LT₄) kullanılmalıdır. Gebeliğin ilk 3 ayında levotiroksin gereksinimi %30-50 artar. Bu amaçla hipotiroidisi olan kadınlarda gebelik oluştuğunda alınan levotiroksin dozu %30 arttırılır. Yada gebelik testi pozitif geldiğinde levotiroksin dozunun 25 mikrogram arttırılmalıdır. Gebelik sırasında hipotiroidizm tanısı konulan hastalarda tedaviye 1-2 mg/Kg/gün dozunda başlanır (16). Başlangıç dozu 100-150 mg /gün'dür. Doz artışları 25-50 mg /gün olacak şekilde ve TSH 0,5-2,5 mIU/ml aralığında tutulacak şekilde sağlanmalıdır (17). Annedeki TSH düzeyine göre başlangıç LT₄ dozları tablo 7. de belirtilmiştir. Doz değişiklikleri serum TSH kontrollerine bakılarak yapılmalıdır (Tablo 8). Burada TSH kontrollerinin LT₄ tedavisine başladıktan sonra en az 4-6 hafta aralar ile yapılması gereklidir. Çünkü hipofizin yeni tiroid dozunu algılayıp TSH salgısını yeniden dengelemesi en az 4-6 haftada olabilmektedir (16). Bu nedenle hipotiroidizm olgularında gebelik varlığı doğrulanır doğrulanmaz, hipotiroidizmin fetus üzerinde oluşturabileceği riskler göz önüne alınarak gebeye takibini yapan endokrinoloji uzmanına başvurması önerilerek, LT₄ dozunun arttırılması sağlanmalıdır. Tiroid hormonlarının uzun yarılanma ömrü gözetildiğinde, gebelik varlığı durumunda hastaya haftanın iki günü, günlük dozun iki katının önerilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu şekilde bir yaklaşım, günlük dozun %29'una denk gelen bir artış sağlamaktadır (7).

Tedavide LT₄'ün emilimini yada atılımını etkileyen ilaç yada maddelerin kullanımına dikkat edilmelidir. Levotiroksin emilimini azaltan maddeler: Carafate, Cholestyramine, Ferrous sulfate, Calcium carbonate ve Levothyroxine atılımını arttıran maddeler: Phenytoin ve Carbamazepine gibi maddelerdir. Levotiroksin sabah

aç karınla alınmalı ve prenatal vitaminler ile arasında 2-3 saat ara olmalıdır. Doğum sonu doz azaltılmalıdır. Gebelik sırasında tanı alan olgularda doğumdan sonra doz %30 (sıklıkla 25mg/g) azaltılmalı ve 6 Hf sonra TSH ölçülmelidir.

HASTALIK	TEDAVİ	TEDAVİNİN AMACI	TAKİP	ANTEPARTUM TESTLER
HİPOTİROİDİZM	Levothyroxine (LT ₄) 100-150 mg/gün	Serum TSH < 2,5 mIU/ml	Gebeliğin 4-6. haftalarında serum TSH düzeyi ölçülür. 20. Hf.ya dek 4-6 Hf dahir ölçüm tekrarlanır. İlaç dozu stabil hale gelince 24-28 Hf arasında ve 32-34.Hf arasında birer kez daha bakılır.	Ek sorunu olan veya obstetrik endikasyonu olan gebelerde yapılmalıdır.
HİPERTİROİDİZM	MM 10-40 mg/gün PO İki doza bölünerek VEYA PTU 100-200 mg/gün PO iki doza bölünerek	Serum sT ₄ düzeyi normal sınırın üst 1/3'ünde tutulur.	İlaç dozu stabil hale gelinceye dek 2 haftada bir serum TSH ve sT ₄ düzeylerine bakılır.	Hipertiroidizm iyi kontrol altında değilse 32-34. Hf.dan itibaren haftada bir yapılır. Eğer başka bir endikasyon varsa daha erken başlanabilir.

Tablo 7. Gebelikte görülen tiroid hastalıklarının tedavi ve takip yöntemleri.

(MM:Methimazole, PTU: Propylthiouracil, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT₄: Serbest Tirosin)

TSH Düzeyi	Levotiroksin Doz Artışı (mg/gün)
5-<10 mIU/ml	25-50
10-20 mIU/ml	50-75
>20 mIU/ml	75-100

Tablo 8. TSH düzeylerine göre Levotiroksin dozlarının ayarlanması

Subklinik hipotiroidizm olgularında fetal kayıp ve daha sonra nörolojik gelişim anormalliklerinin olduğunu bildiren retrospektive çalışmalardan sonra, bu olgulara da LT_4 verilerek TSH düzeylerinin referans aralıklarına çekilmesi ile ilgili uygulamalar yaygınlaşmıştır. Ancak subklinik hipotiroidizm olgularının (Yüksek TSH ve normal sT_4 düzeyleri olan olgular) bebeklerinde, bu tedavilerin nöropsikolojik gelişimi olumlu olarak etkilediğini gösteren herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Son zamanlarda 16-17. haftada tanı konulan 677 subklinik hipotiroidizm ve 526 izole hipotiroksinemi olgusunda levotiroksin tedavisinin plaseboya olan üstünlüğünü araştıran randomize bir çalışmada, 60. ayda yapılan değerlendirmelerde ortalama IQ skorunun subklinik hipotiroidizm olgularında (median IQ skoru: 97 vs 94) ve izole hipotiroksinemi olgularında (median IQ skoru: 94 vs 91) tedavi ile anlamlı bir şekilde değişmediği gösterilmiştir (18).

Ancak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, LT_4 tedavisinin, anti-TPO antikoru pozitif olan subklinik hipotiroidizm olgularında obstetrik riskleri azalttığını ve bu olgulara tedavi verilmesi gerektiğini, buna karşılık antikoru negatif olan subklinik hipotiroidizm olgularında obstetrik riskler ile ilgili çelişkili veriler bulunduğu için bu grup olgularda tedavi gerekliliği konusunun halen tartışmalı olduğunu bildirmektedir (7).

5.2. Gebelikte İzole Hipotiroksinemi

Normal TSH düzeyleri ile birlikte düşük serbest T_4 düzeylerinin (< 2,5 percentile) bulunması olarak tanımlanan maternal izole hipotiroksinemi, bozulmuş fetal nörolojik gelişim ile ilişkilendirilmiştir. İzole hipotiroksinemi varlığında santral hipotiroidizm (hipofiz makroadenomu, hipofiz cerrahisi yada irradiasyon), iyod eksikliği yada laboratuvar hatası akla gelmelidir. Subklinik hipotiroidizmde olduğu gibi, literatürde izole hipotiroksinemide levotiroksin tedavisinin anneye yada bebeğine yararlı olduğunu gösteren bilgiler yoktur. Bu nedenle santral hipotiroidizm

yok ise, izole hipotiroksinemide levotiroksin tedavisi önerilmemektedir. Ancak bu gebelere günde 100-150 mg iyod desteği verilmelidir.

5.3. Gebelik ve Hipertiroidizm

Gebelikte hipertiroidizm, hipotiroidizm ile kıyaslandığında çok daha nadir görülür. Görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0,2 dir. Belirgin hipertiroidizm düşük TSH düzeyleri ile birlikte sT_4 düzeylerinin artması ve subklinik hipertiroidizm ise asemptomatik düşük TSH düzeyleri ile birlikte sT_4 düzeylerinin normal olması durumudur. Klinik olarak taşikardi, sinirlilik, terleme ve nefes darlığı gibi belirtiler normal gebelikte ortaya çıkan belirtiler ile çok karışır. Ayrıca tremor, ısıya tahammülsüzlük, proksial adalelerde zayıflık, barsak hareketlerinde artma, egzersiz toleransında azalma ve hipertansiyon gibi bulgular olur. Gebelik sırasında hipertiroidizm olgularının %95'i otoimmün Graves hastalığına bağlıdır ve burada TSH reseptörlerine karşı oluşan uyarıcı antikorlar vardır. Ayrıca gestasyonel trofoblastik hastalıklar, nodüler guatr yada soliter toksik adenom, viral tiroidit ve hipofiz yada over tümörleri (struma ovarii) nedeni ile de hipertiroidizm oluşabilir. Hiperemesis gravidarum ve gestasyonel geçici tireotoksikoz durumunda HCG'nin tiroid üzerine olan uyarıcı etkisi nedeni ile Geçici hipertiroidizm görülebilir. Doğal seyir altta yatan nedene göre değişebilir. Graves hastalığında başlangıçta HCG'in uyarıcı etkisi ile ilk üçay'da semptomlar ağırlaşır. Gebeliğin ikinci yarısında semptomlar kısmen düzelir. Ancak postpartum dönemde tekrar ağırlaşır (16). Yeterince tedavi edilemeyen belirgin hipertiroidizm olgularında olumsuz maternal ve yenidoğan sonuçları ile karşılaşılabilir (Tablo 6). Ancak 25.000 den fazla subklinik hipertiroidizm tanısı alan gebeyi içine alan prospective bir çalışmada kötü gebelik sonuçlarında bir artış gösterilememiştir. Bu nedenle gebelikte subklinik hipertiroidizm olgularının tedavileri önerilmemiştir (19).

5.3.a. Gebelikte Hipertiroidizmin Tanısı

Gebelikte kilo alamama hatta kilo kaybı olması, sinirlilik, ısı toleransının olmaması, çarpıntı, tiroid bezinde büyüme (guatr) olması durumunda hipertiroidizm akla gelmelidir. Gebeliğin başlangıcında bulantılar sık görülmekle beraber hiperemesis gravidarum ile birlikte kilo kaybı varlığında belirgin hipertiroidizm düşünülmelidir. Tanı konulması için serum TSH ve sT₄ düzeylerine bakılmalıdır. TSH < 0,45 mIU/ml ise ve sT₄ > 1,8 ng/dl ise klinik olarak hipertiroidizm varlığı doğrulanır (16). Nadiren semptomatik hipertiroidizm sT₄ düzeyleri normal sınırlarda iken, yükselmiş T₃ düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkabilir (T₃ Tireotoksikozu). Gestasyonel Hipertiroidizm, gebeliğin ilk üç ayında görülen sıklıkla asemotomatik ve sadece TSH baskılanmasının olduğu bir durumdur. Erken gebelik döneminde HCG artışına bağlı olarak ortaya çıkar ve gebelik üzerine herhangi bir olumsuz etki yapmaz. Bu nedenle antitiroid ilaçlarla tedavisi gerekmez.

Gebelikte tiroid sintigrafisi ve iyod tutulumuna bakılması kontraendikedir. Ayırıcı tanıda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri önemlidir. Anamnezde otoimmün tiroidit öyküsünün olması, fizik muayenede orbitopati veya dermatopati varlığı ve laboratuvar incelemelerinde TSH reseptör antikörlerinin (TRAb) varlığı, diğer tiroid antikörlerinin varlığı, ultrasonografide tiroid parenkiminin heterojen görünümü, Doppler USG de tiroid dokusunda artmış kan akımının varlığı ile tanı konulur.

5.3.b. Gebelikte Hipertiroidizmin Tedavisi

Gebelik sırasında belirgin hipertiroidizm metimazole (MM), carbimazole (CM) yada propiltiourasil (PTU) ile tedavi edilir (Tablo 7). Gebe olmayanlarda günlük başlangıç dozu PTU için 100-600 mg/gün ve MM için 10-40 mg/gün dür. Metimazole kullanan gebelerde aplazia kutis ve koanal yada özofageal atrezi gibi doğum defektleri görülebileceği için, ilk üçay'da tercih edilmesi gereken ilaç propiltiourasildir. Bununla birlikte ilk üç ayda propiltiourasil kullanan gebelerde daha sonra

metimazol'e geçilmesi önerilmektedir. Çünkü bu haftalardan sonra propiltiourasil kullanan gebelerde karaciğer yetmezliği gelişme riski konjenital anomali gelişme riskinden daha fazladır. Ancak bazı klinisyenler PTU kullanmayı tercih ederler. Çünkü PTU, T₄'ün T₃'e dönüşümünü kısmen inhibe eder ve plasentadan metimazole oranla daha az geçer.

Gebelik sırasında hipertiroidizm tedavisi gören gebelerde fetus yakından izlenmelidir. Aktif Graves hastalığı olan, radyoaktif iyod ile yada tiroidektomi ile tedavi edilen Graves hastalığı olan veya önceki çocuğunda Graves hastalığı olan gebelerde tiroid reseptör antikorlarına (TRAb) bakılmalıdır. Antitiroid ilaç alan, tiroksin reseptör antikor düzeyleri çok yüksek olan ve hipertiroidizmi iyi kontrol edilmeyen gebelerde fetal tiroid disfonksiyonu gelişip gelişmeyeceğini belirleyebilmek için 20. gebelik haftasından sonra her ay USG yapılmalıdır. Fetal tiroid disfonksiyonundan kuşkulanması sağlayan bulgular; *fetal büyüme kısıtlanması, hidrops, guatr (fetusun boyun bölgesinde tiroid bezinin büyümesi) ve kalp yetmezliği* gibi bulgulardır. Bu gebelerde ayrıca 32. gebelik haftasından başlamak üzere haftada bir kez antepartum testler yapılmalıdır (Tablo 7).

Gebelik öncesi dönemde tanı almış ve uygun tedavi ile remisyona girmiş ve antitiroid ilaç almadan izlenen bir hastada gebelik sırasında nüks nadirdir. Ancak postpartum dönemde nüks ve postpartum tiroiditis riski normalden fazladır. Graves hastalığı genellikle gebeliğin 2. ve 3. üçay'ında remisyona girme eğilimindedir. Hatta çoğu gebede antitiroid ilaçlar kesilebilir (7). Taşikardi yakınmaları ön planda olan gebelerde düşük dozda beta blokerler kullanılabilir. Kullanımları bir kaç hafta ile sınırlandırılmalıdır. Daha uzun süre kullanımda fetal büyüme kısıtlanması ve özellikle son aylarda kullanılması durumunda yenidoğanda hypoglisemi, bradikardi ve apne'ye yol açabilir.

Gebelik sırasında antitiroid ilaçların başlangıç dozu MM için 5-30 mg/gün, CM için 10-40 mg/gün ve PTU için 100-600 mg/gün dür. MM ve PTU'in eşdeğerlik dozları 1:20 dir (5 mgMM=100mg PTU dir) (2). PTU tedavisine 100-200 mg/gün dozunda başlanması önerilir. Tedavinin amacı sT₄ düzeylerini, verilecek en düşük antitiroid ilaç dozu ile, normalin üst sınırında tutmaktır. Serum sT₄ düzeyleri tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık aralar ile izlenmelidir. TSH düzeylerinin uzun süre baskı altında kalabileceği bilindiği için takipte TSH kullanılmamalıdır. Gebelerin %10'unda geçici lökopeni gelişebileceği için, tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi önerilir. Ani gelişen agranulositoz durumunda ilaç tedavisi kesilmelidir. PTU kullanan gebelerde agranulositoz gelişmesi doz ile ilişkili değildir. Eğer gebede boğaz ağrısı ve ateş gelişecek olursa agranulositoz tetkikleri yapılınca dek tedavi kesilmelidir (16).

Tiroidektomi yapılması planlanan gebelerde en uygun operasyon zamanı 2. üçay'ın sonudur. Bu zamanda bile % 5 erken doğum riski bulunmaktadır. Radyoaktif iyod ile ablasyon yapılması gebelikte fetal tiroid bezini de tahrip edebileceği için kontraendikedir. Radyoablative tedavi uygulanan hastalara 6 ay süre ile gebelikten kaçınmaları önerilmektedir (7,16).

Hem PTU ve hem de MM anne sütüne geçebilir. Ancak Ancak PTU büyük oranda proteine bağlandığı için anne sütü alan bebekler için önemli bir risk oluşturmaz. MM ise yenidoğanda tiroid disfonksiyonu oluşturacak miktarlarda anne sütünde bulunabilir. Ancak 10-20 mg/gün gibi düşük dozlarda yenidoğan için büyük bir risk oluşturmaz (16).

5.4. Tiroid Fırtınası

Tiroid fırtınası, tireotoksikozun akut ve yaşamı tehdit eden bir alevlenmesidir. Klasik olarak ateş, taşikardi, tremor, bulantı ve kusma, ishal, dehidratasyon ve ardından gelen deliryum yada koma durumu ile kendini gösterir. Gebelikte çok seyrek görülür.

Belirgin hipertirodizm'i olan kadınlarda laboratuvar testleri ile tanı konulur.

Gebelerde kontrol edilemeyen hipertirodizm olgularında aşırı tiroksin hormonuna bağlı olarak gelişen kardiyomiyopati sonucunda kalp yetmezliği gelişebilir.

Bu tablo acil olarak tedavi edilmelidir. Tedavide 1 g PTU PO olarak veya ezilerek nazogastrik tüp aracılığı ile verilir. Ardından 6 saatte bir 200 mg doz uygulanır.

Başlangıç PTU dozundan 1 saat sonra tiroid bezinden T4 ve T3 salınımını inhibe etmek için iyod verilir. İyod 8 saat aralar ile 500-1000 mg IV sodyum iyodid olarak verilebileceği gibi, her 8 saatte bir ağız yolu ile 5 damla supersatüre potasyum iyodid yada 10 damla oral Lugol solusyonu olarak da verilebilir. Eğer iyod'a bağlı anafilaksi öyküsü varsa bunun yerine 6 saatte bir 300 mg lityum karbonat verilebilir. Bazı merkezlerde periferik dokularda T₄ ün T₃'e dönüşümün engellemek amacı ile 6 saatte bir 4 doz olarak 2mg deksametazon IV olarak uygulanır. Taşikardiyi kontrol etmek amacı ile nabız sayısı < 120 /dk olduğunda beta blokerler (propranolol, labetalol, esmolol vb) verilebilir (16).

5.5. Tiroid Nodülü ve Tiroid Kanseri

5.5.a. Tiroid Nodülleri: Doğurganlık çağındaki kadınların %1-2'sinde tiroid bezinde nodüller bulunabilir. Palpe edilebilen bu nodüller çoğunlukla iyi huyludur. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde TSH düzeylerine bakılır ve tiroid ultrasonografisi istenir. Tiroid bezinde 2 yada daha fazla nodül var ise multinoduler guatr tanısı konur. Tiroid bezindeki nodüller tiroid hormonu yapıp yapmamalarına göre fonksiyonel yada non-fonksiyonel olarak adlandırılır. Kesin olmamakla birlikte fonksiyonel nodüllerin malign olma olasılıkları düşüktür.

Gebelikte meydana gelen değişiklikler nedeni ile yeterince iyod alınmadığında, tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutlarında artış olur. Eğer tiroid bezindeki nodül; **(a)** Büyüyorsa, **(b)** Mikrokalsifikasyonları varsa, **(c)** Hipoekoik ise, **(d)** damarlanması artmış ise, **(e)** sınırları belirgin değilse, **(f)** çapı 1 cm den büyük ise gebelik sırasında da ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması önerilir. Fonksiyonel tiroid nodüllerinin yada multinodüler guatr tedavisinde antitiroid ilaçlar, beta bloker ilaçlar kullanılabilir yada cerrahi tedavi tercih edilebilir (17).

5.5.b. Tiroid Kanseri: Tiroid kanseri en sık rastlanılan endokrin malignitedir. Yaklaşık olarak 100.000 gebenin 14'ünde ortaya çıkar. Prenatal muayenede asemptomatiktir yada palpable nodül olarak ele gelir. Tanı için TSH, boyun ultrasonografisi istenir. Yukarıda belirtildiği kuşku durumlarında İİAB yapılması önerilir. Tümörün histolojisine ve klinik bulgulara göre cerrahi tedavinin zamanlamasına karar verilir. Histolojik olarak tiroid kanserleri diferansiye (papiller veya folliküler), meduller, Hurtle Cell ve anaplastik olabilir. Gebelik sırasında en sık rastlanılan histolojik tip papiller tiroid kanseridir ve uzun dönem prognozu çok iyidir ve 10 yıllık yaşam oranları %99 civarındadır (16). Eğer 2, yada 3. üçay'da tanı konulan iyi diferansiye tiroid kanseri varsa, cerrahi tedavi doğum sonu döneme ertelenebilir. Tiroid bezi içerisinde sınırlı tiroid kanseri varsa, ultrasonografi ile takipte %50 hacim artışı veya en az 2 çapta %20 den fazla artış varsa cerrahi tedavi önerilir. Eğer boyut sabit ise cerrahi tedavi doğum sonuna ertelenebilir. Eğer cerrahi tedavi doğum sonu döneme ertelenecek ise tiroid hormon baskılamatedavisi düşünülebilir ve TSH düzeyleri 0,1-0,5 mIU/ml aralığında tutulacak şekilde LT₄ tedavisi verilebilir (7).

Tiroid bezi dışına yayılım varsa ve/veya boyun bölgesinde saptanan metastatik lenf nodu varsa, gebelik sırasında erken cerrahi tedavi önerilir. Gebelik sırasında tiroid kanseri tanısı konulan ve subtotal veya total tiroidektomi uygulanan gebelerde, gebelik ve doğum ile ilgili herhangi bir olumsuz sonuç ortaya çıkmaz. Gebelik

sırasında cerrahi tedavi uygulanan hastalarda tiroid fonksiyonları yakından izlenerek levotiroksin ile yerine koyma tedavisi yapılmalıdır (16).

5.6. Postpartum Tiroiditis (PPT)

PPT, tiroid fonksiyon testlerinde geçici bozukluklar yapabilecek tiroid hastalığıdır. Kendini sınırlayabilen, T-hücre kökenli destrüktif tiroid hasarının olduğu, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olarak düşünülmektedir. Tiroid hastalığı öyküsü olan gebelerin % 5'inde postpartum tiroiditis gelişir. Postpartum tiroiditis gelişen kadınların % 44'ünde gebelikte hipotiroidizm vardır. Gebelik kayıplarından sonra da postpartum tiroiditis gelişebilir. Tekrarlama oranları % 70 civarındadır. Doğumdan sonraki ilk 12 ay içerisinde serum TSH, sT₄ düzeyleri yada her ikisi abnormal bulunur. Genellikle tiroid fonksiyon testlerinde (TFT) 3 aşamalı bir seyir izlenir. Birinci aşamada, tiroid bezindeki folliküler hasara bağlı olarak depolanan tiroid hormonları dolaşıma karışır ve tireotoksik bir dönem görülür. İkinci aşamada depolardaki tirodi hormonlarının tükenmesi sonucu ve hasarlı tiroid folliküllerinin yeterince hormon sentez edememeleri sonucu kısa süreli bir ötiroid dönem olur ve 3. aşamada ise hipotiroidizm oluşur. Bu aşamalar 3-6 ay içerisinde tamamlanır. Bu aşamalara göre klinik bulgular değişkenlik gösterebilir.

PPT'i Graves hastalığından ayırmak için radyoaktif iyod tutulum testi yapmak gerekebilir. Ancak emziren annelerde bu test kontraendikedir.

Eğer tanıda kuşku var ise anti-mikrozomal antikorların varlığı yada anti-TPO antikor yüksekliği ile tanı doğrulanır. Ağrısız ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çoğu kez tedavi gerekmez ve sadece izlenmesi gerekir. PPT olgularının %11'inde kalıcı hipotiroidizm gelişebilir. Bu olgularında sadece %40'ında hipotiroidizm tedavisi gerekebilir. Çok seyrek görülen ve çoğu kez tedavi gerektirmeyen bir hastalık olduğu için asemptomatik kadınlarda TFT ile ve anti mikrozomal antikorlar ile taranması gerekmez. Ancak doğum sonu dönemde aşırı halsizlik, aşırı kilo alma, ciltte kuruluk,

saçlarda kuruluk, soğuğa tahammülsizlik, sinirlilik, çarpıntı olan loğusalarda TSH, sT4, anti-TPO ve anti-mikrosomal antikorlara bakılmalıdır. Anamnezinde tip 1 DM öyküsü olan ve anti-TPO ve anti-TG antikorları pozitif olan kadınlarda PPT riski artmıştır. TSH düzeyleri ve anti-TPO düzeyleri ne kadar yüksek olursa postpartum kalıcı hipotiroidizm gelişme riski o denli fazladır.

Klinik Uygulamada Kullanılacak Öneriler:

1. Gebelikte iyod desteği verilmeli midir?

Türkiye'de iyod'lu sofrata tuzu tüketen bir gebenin ortalama olarak 100-150 mcg/gün iyod aldığı varsayılırsa, tüm gebelere 100-150 mcg/gün iyod desteği verilmelidir. Tuz kısıtlaması uygulanan gebelerde bu miktar 200 mcg/gün olmalıdır. Ancak hipotiroidizm yada hipertiroidizm nedeni ile LT₄ kullanan ve tedavi edilen gebelere iyod desteği verilmesi gerekli değildir. Gebelik sırasında verilecek iyod miktarı 500 µg/gün dan fazla olmamalıdır.

2. Gebelik sırasında hipotiroidizm tedavisi nasıl yapılmalıdır?

Gebelik sırasında hipotiroidizm olabildiğince erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu konuda klinik endokrinoloji uzmanından destek alınmalıdır. Gebelikte rasıtlanan hipotiroidizm olgularında tedavi amacı ile levotiroksin (LT₄) kullanılmalıdır. Gebelik sırasında hipotiroidizm tanısı konulan hastalarda tedaviye 1-2 µg/Kg/gün dozunda başlanır. Başlangıç dozu 100-150 µg /gün'dür. Doz artışları 25-50 µg /gün olacak şekilde ve TSH 0,5-2,5 mIU/ml aralığında tutulacak şekilde sağlanmalıdır.

3. Hipotiroidizm tedavisi nasıl izlenmelidir?

Doz değışiklikleri serum TSH kontrollerına bakılarak yapılmalıdır. TSH kontrollerının LT₄ tedavisine başladıktan sonra en az 4-6 hafta aralar ile yapılması gereklidir. Hipotiroidizm olgularında gebelik varlığı doğrulanır doğrulanmaz, hipotiroidizmin fetus üzerinde oluşturabileceği riskler göz önüne alınarak gebeye takibini yapan endokrinoloji uzmanına başvurması önerilerek, LT₄ dozunun arttırılması sağlanmalıdır.

4. Subklinik hipotiroidizm tedavi edilmeli midir?

LT₄ tedavisinin, anti-TPO antikorları pozitif olan subklinik hipotiroidizm olgularında obstetrik riskleri azalttığı için bu olgulara tedavi verilmesi gerekebilir. Buna karşılık antikorları negatif olan subklinik hipotiroidizm olgularında obstetrik riskler ile ilgili çelişkili veriler bulunduğu için bu grupta olgulara tedavi gerekliliği konusu halen tartışmalıdır.

5. İzole hipotiroidksinemi olgularında tedavi verilmeli midir?

İzole hipotiroidksinemde levotiroksin tedavisinin anneye yada bebeğine yararlı olduğunu gösteren bilgiler olmadığı için, izole hipotiroidksinemde levotiroksin tedavisi önerilmemektedir. Ancak bu gebelere günde 100-150 µg iyod desteği verilmelidir.

6. Gebelik sırasında hipertiroidizm tedavisi nasıl yapılmalıdır?

Klinik endokrinoloji uzmanından destek alınarak antitiroid ilaçlara başlanılmalıdır. Gebelik sırasında antitiroid ilaçların başlangıç dozu MM için 5-30 mg/gün, CM için 10-40 mg/gün ve PTU için 100-600 mg/gün dür. MM ve PTU'in eşdeğerlik dozları 1:20 dir (5 mgMM=100mg PTU dir). PTU tedavisine 100-200 mg/gün dozunda başlanması önerilir. Tedavinin amacı sT₄ düzeylerini, verilecek en düşük antitiroid ilaç dozu ile, normalin üst sınırında tutmaktır.

Klinik Uygulamada Kullanılacak Öneriler:

7. Emziren annelerde hipertiroidizm tedavisinde hangi ilaç kullanılmalıdır?

Hem PTU ve hem de MM anne sütüne geçebilir. Ancak PTU büyük oranda proteine bağlandığı için anne sütü alan bebekler için önemli bir risk oluşturmaz.

8. Gebelik sırasında tiroid nodülleri nasıl izlenmelidir?

Gebelikte meydana gelen değişiklikler nedeni ile yeterince iyod alınmadığında, tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutlarında artış olur. Eğer tiroid bezindeki nodül; (a) Büyüyorsa, (b) Mikrokalsifikasyonları varsa, (c) Hipoekoik ise, (d) damarlanması artmış ise, (e) sınırları belirgin değilse, (f) çapı 1 cm den büyük ise gebelik sırasında da ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması önerilir.

9. Gebelikte tiroid kanseri nasıl izlenmelidir?

Tiroid bezi içerisinde sınırlı tiroid kanseri varsa, ultrasonografi ile takipte %50 hacim artışı veya en az 2 çapta %20 den fazla artış varsa cerrahi tedavi önerilir. Eğer boyut sabit ise cerrahi tedavi doğum sonuna ertelenebilir. Eğer cerrahi tedavi doğum sonu döneme ertelenecek ise tiroid hormon baskılama tedavisi düşünülebilir ve TSH düzeyleri 0,1-0,5 mIU/ml aralığında tutulacak şekilde LT₄ tedavisi verilebilir.

Tiroid bezi dışına yayılım varsa ve/veya boyun bölgesinde saptanan metastatik lenf nodu varsa, gebelik sırasında erken cerrahi tedavi önerilir.

10. Postpartum tiroiditis nasıl tanınır?

PPT, tiroid fonksiyon testlerinde geçici bozukluklar yapabilecek tiroid hastalığıdır. Kendini sınırlayabilen, T-hücre kökenli destrüktif tiroid hasarının olduğu, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olarak düşünülmektedir. Doğum sonu dönemde aşırı halsizlik, aşırı kilo alma, ciltte kuruluk, saçlarda kuruluk, soğuğa tahammülsizlik, sinirlilik, çarpıntı olan loğusalarda TSH, sT₄, anti-TPO ve anti-mikrosomal antikorlara bakılmalıdır. Anamnezinde tip 1 DM öyküsü olan ve anti-TPO ve anti-TG antikorları pozitif olan kadınlarda PPT riski artmıştır.

Çok seyrek görülen ve çoğu kez tedavi gerektirmeyen bir hastalık olduğu için asemptomatik kadınlarda TFT ile ve anti mikrozomal antikorlar ile taranması gerekmez.

KAYNAKLAR:

1. Krassas, G. E., Poppe, K. & Glinöer, D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* **31**, 702–755 (2010).
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; Volume 27, Number 3: 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
3. Hacettepe University Institute of Population Studies (2009) Turkey Demographic and Health Survey 2008. Ankara, Turkey: Hacettepe University Institute of Population Studies, Ministry of Health General Directorate of Mother and Child Health and Family Planning, T.R. Prime Ministry Undersecretary of State Planning Organization and TUBITAK. Available:
4. Ozpinar A, Kelestimur F, Songur Y, Can O, Valentin L, et al.: Iodine Status in Turkish Populations and Exposure to Iodide Uptake Inhibitors. 2014; PLoS ONE 9(2): e88206. doi:10.1371/journal.pone.0088206.
5. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH.:Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3545–3549.
6. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, Herrmann U, Lauber K, Niederer U, Zurcher T, Burgi U, Gerber H.: Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:389–396.
7. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 157. 2017. ISBN: 978-975-9118-66-2.
8. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996 –1005.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an

- Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2543-65.
10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska- Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014;3:76-94.
 11. Soldin OP. When thyroidologists agree to disagree: comments on the 2012 Endocrine Society pregnancy and thyroid disease clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2632-5.
 12. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(3):478-487.
 13. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T.: Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Jun;72(6):825-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.
 14. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinioer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007 92:s1-s47 doi: 10.1210/jc.2007-0141.
 15. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. The New England Journal of Medicine. 1999; 19(341): 549.
 16. Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1283-1292.
 17. Fitzpatrick DL, Russell MA.: Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2010;37:173-193. doi:10.1016/j.ogc.2010.02.007.
 18. Casey BM, Thom E.A., Peaceman A.M., Varner M.W., Sorokin Y., Hirtz D.G., Reddy U.M., Wapner R.J., Thorp J.M., Saade Jr., G, Tita A.T.N., Rouse D.J., Sibai B., Iams

J.D., Mercer B.M., Tolosa J., Caritis S.N., VanDorsten J.P.: Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N Engl J Med 2017;376:815-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205

19. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2006;107(2 pt 1):337-341.