

GEBELİKTE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMDE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ: GÜNCEL KANITLAR VE KLİNİK UYGULAMA

Dr. Gül Alkan Bülbül¹, Dr. Emine Kirtiş², Dr. İnanç Mendilcioğlu³

1. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği
2. Tokat Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü
3. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü

ÖZET

Subklinik hipotiroidizm (SKH), gebelikte yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve normal serbest tiroksin (fT4) düzeyleri olarak tanımlanmakta olup, prevalansı kullanılan tanı eşiklerine bağlı olarak geniş değişkenlik göstermektedir. SKH'nin maternal, fetal ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki etkilerine ilişkin bulgular heterojendir. Meta-analizler, SKH'nin maternal açıdan gebelik kaybı, preterm doğum, preeklampsi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu ilişkinin önemli ölçüde tiroid otoimmünesinden, özellikle tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) pozitifliğinden etkilendiği düşünülmektedir. Fetal ve neonatal açıdan SKH; düşük doğum ağırlığı ve respiratuvar distres sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, çocukluk dönemi nörogelişimsel sonuçlar açısından veriler çelişkilidir ve SKH ile bilişsel etkilenme arasında bağımsız bir ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Gebelikte SKH'nin levotiroksin (LT4) ile tedavisinin etkinliği halen tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalar, özellikle gebeliğin geç döneminde başlanan tedavinin obstetrik ve nörogelişimsel sonuçlar üzerinde belirgin bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Bununla birlikte, bazı alt grup analizleri, özellikle TSH düzeyinin 4 mU/L'nin üzerinde olduğu ve/veya TPOAb pozitifliği bulunan kadınlarda preterm doğum, gebelik kaybı ve yenidoğan yatış süresi gibi maternal ve neonatal sonuçlara faydasının daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut kılavuzlar, TSH düzeyi 10 mU/L'nin üzerinde olan gebelerde tedaviyi açık olarak önermekte, TSH'nin 4–10 mU/L aralığında olduğu durumlarda özellikle TPOAb pozitifliği varlığında tedavinin düşünülebileceği, TSH'nin 2.5–4 mU/L aralığında olduğu olgularda ise klinik yaklaşımın bireyselleştirilmesini önermektedir. Ancak güncel kanıtlar, TPOAb pozitifliğinden bağımsız olarak TSH >4 mU/L olan gebelerde LT4 tedavisinin uygun olduğu yönündedir. Bununla birlikte, özellikle TSH 2.5–4 mU/L aralığı, yüksek TPOAb titreleri ve yardımcı üreme teknikleri (ART) ile spontan gebelikler arasındaki olası farklılıklar gibi alanlarda daha fazla yüksek kaliteli çalışmaya ihtiyaç vardır.

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidizm (SKH), yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve normal serbest tiroksin (ft4) düzeyleri olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte TSH ve ft4 için trimester ve teste özgü referans aralıklarının kullanılması önerilmekle birlikte, bu aralıklar her merkezde mevcut değildir. Bu nedenle, gebeliğe özgü referans aralıklarının bulunmadığı durumlarda TSH için üst sınır olarak 4.0 mU/L kabul edilebilir [1]. Kullanılan eşik değere bağlı olarak SKH prevalansı %1.2 ile %42.9 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir [2]. SKH için başlıca risk faktörleri arasında iyot eksikliği, kişisel veya ailesel tiroid hastalığı öyküsü, tip 1 diyabet, diğer otoimmün hastalıklar, baş-boyun bölgesine radyasyon maruziyeti ve amiodaron veya lityum kullanımı yer almaktadır [3]. Ayrıca tiroid otoimmünitesi, özellikle tiroid peroksidaz (TPOAb) ve tiroglobulin (TGAb) antikörlerinin yüksek titrelerde saptandığı durumlar, SKH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [4].

Subklinik Hipotiroidizmin Maternal Sonuçlara Etkisi

Aşık hipotiroidiye kıyasla SKH gebelik komplikasyon riski daha düşük olmakla birlikte, SKH'nin olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkisi literatürde tutarsızdır. Yaklaşık 4000 gebeyi içeren 18 kohort çalışmasının sistematik derleme ve meta-analizinde, SKH varlığının gebelik kaybı, plasental dekolman, erken membran rüptürü ve neonatal ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5]. Bununla birlikte, söz konusu meta-analizde SKH tanımındaki heterojenite ve tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirildiği gebelik haftasındaki farklılıkların, sonuçları önemli ölçüde etkileyebileceği vurgulanmıştır.

Daha yakın dönemde, bireysel katılımcı verilerine dayanan meta-analizler, tiroid disfonksiyonunun daha tutarlı biçimde tanımlanmasına ve daha güçlü istatistiksel analizlerin yapılmasına olanak sağlamıştır. Toplam 47.045 gebeyi içeren 19 prospektif kohort çalışmasının meta-analizinde, SKH'nin preterm doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiş (mutlak risk farkı %1.4 [%95 GA 0.0–3.2]; OR 1.29 [%95 GA 1.01–1.64]), ancak çok erken preterm doğum (<32 hafta) ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [6]. Duyarlılık analizlerinde, TPOAb pozitifliği için ek düzeltme yapıldığında bu

ilişkinin ortadan kalktığı görülmüştür. Bu bulgu, SKH ile preterm doğum arasındaki ilişkinin bağımsız bir etkiden ziyade esas olarak TPOAb pozitifliğinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. 39.826 gebeyi kapsayan başka bir meta-analizde, SKH'nin ötiroid gebelere kıyasla preeklampsi riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (%3.6'ya karşı %2.1; OR 1.53 [%95 GA 1.09–2.15]) [7]. Sürekli değişken analizlerinde ise hem yüksek hem de düşük TSH düzeylerinin preeklampsi riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Her iki meta-analizde de maternal yaş, vücut kitle indeksi, etnik köken, sigara kullanımı, parite, örnekleme sırasındaki gebelik haftası ve fetal cinsiyet gibi önemli karıştırıcı faktörler için düzeltilmiştir.

Subklinik Hipotiroidizmin Fetal, Neonatal, Çocukluk Dönemi Sonuçlarına Etkisi

Tiroid hormonlarının, plasantasyon sürecini destekleyerek, fetal glukoz ve oksijen kullanımını kolaylaştırarak ve iskelet gelişimi, doku farklılaşması ile doku birikimini etkileyen çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla fetal büyümenin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı bilinmektedir [8]. 48.145 anne-çocuk çiftini içeren 20 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde, SKH'nin ötiroidi ile karşılaştırıldığında gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir; ayrıca daha düşük ortalama doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur [9]. Yazarlar, maternal FT4 düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ters yönlü bir ilişki saptamıştır; normal aralıkta dahi daha yüksek FT4 düzeylerinin daha düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, gebelikte levotiroksin (LT4) tedavisinde aşırı replasman olasılığı açısından dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Diğer geniş örneklemli retrospektif bir çalışmada (n=8.413), SKH olan annelerin bebeklerinde respiratuvar distres sendromu riskinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (RR 2,8; %95 GA 1,01–7,78) [10].

Son olarak, SKH'nin çocuk nörogelişimi üzerindeki olası etkileri klinik açıdan önem taşımaktadır. Mevcut veriler, SKH olan annelerin çocuklarında nörogelişimsel ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler olabileceğini düşündürmekle birlikte, bulgular tutarlı değildir [11-17]. On bir kohort çalışmasını içeren bir meta-analizde, SKH'nin ötiroidi ile karşılaştırıldığında çocukta entelektüel yetersizlik riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR 2,14; %95 GA 1,20–3,83). Ancak bu ilişkinin dikkat eksikliği

hiperaktivite bozukluğu ile gösterilemediği, otizm riski üzerindeki etkisinin ise belirsiz olduğu bildirilmiştir [18]. Benzer şekilde, 15 kohort çalışmasını içeren bir diğer meta-analizde, gebelikte SKH'nin 12–30 aylık çocuklarda mental ve psikomotor gelişim skorlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [19]. Buna karşın, 9036 anne–çocuk çiftini içeren bireysel katılımcı verilerine dayanan meta-analizde, erken gebelikte maternal TSH düzeyinin çocukluk döneminde IQ veya otistik özellikler ile bağımsız bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır [20]. Daha yakın tarihli bir çalışmada, gebelikte tedavi edilmemiş ve TSH değeri 4–10 mU/L arasında olup TPOAb negatif olan annelerin 28 çocuğu, TSH <2.5 mU/L olan annelerin 27 çocuğu ile karşılaştırılmıştır. Daha yüksek TSH düzeyine sahip annelerin çocuklarında gelişim katsayısının 8.67 puan daha düşük olduğu bulunmuştur [16]. Ayrıca Hollanda'dan prospektif bir çalışma, maternal tiroid fonksiyonunun hem düşük hem de yüksek düzeylerinin daha küçük toplam gri madde ve kortikal hacim ile ilişkili olduğunu göstermiştir [21].

Subklinik Hipotiroidi Tedavisinin Sonuçlara Etkisi

SKH'nin olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, LT4 tedavisinin bu riskleri azaltmadaki etkinliği halen tartışmalıdır. Evrensel tarama ile risk temelli taramanın karşılaştırıldığı prospektif bir çalışma bu konuda dolaylı kanıt sunmaktadır [22]. Tiroid disfonksiyonu açısından risk faktörlerine göre 4562 gebe, gebeliğin 11. haftasına kadar evrensel tarama veya yalnızca yüksek riskli olguların değerlendirildiği “olgu-bulma” yaklaşımına randomize edilmiştir. Evrensel tarama grubunda TSH >2.5 mU/L ve TPOAb pozitifliği olan kadınlara LT4 başlanmıştır. Olgu-bulma grubunda ise sadece yüksek riskli kadınlar değerlendirilmiş, düşük riskli grupta hipotiroidi saptanan 34 kadın tedavisiz kalmıştır. Genel olarak advers obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak yalnızca düşük riskli kadınlar incelendiğinde, evrensel tarama grubunda komplikasyonların daha az olduğu görülmüş (OR 0.43 [%95 GA 0.26–0.70]) ve bu farkın esas olarak tedavi edilmeyen hipotiroidi olgularından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bunu takiben birçok randomize kontrollü çalışma, LT4 tedavisinin maternal ve fetal sonuçlara etkisini değerlendirmiştir. 21.846 gebe,

gebeliğin ortanca 12 hafta 3. gününde tarama veya tedavisiz kontrol grubuna randomize edilmiştir. TSH >97.5 persentil ve/veya FT4 <2.5 persentil olan kadınlara ortalama 13 hafta 3. günde 150 µg LT4 başlanmış ve hedef TSH 0.1–1.0 mU/L olacak şekilde ayarlanmıştır. Üç yaşındaki çocukların IQ düzeyleri açısından tedavi ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (99 vs 100); IQ <85 oranları da benzer bulunmuştur. SKH alt grubunda da sonuçlar değişmemiştir [23]. Ancak tedavinin görece geç başlanması, sabit yüksek doz kullanımı, erken yaşta IQ değerlendirmesi ve sınırlı istatistiksel güç önemli kısıtlılıklardır. CATS-II çalışması ise bu kohortun uzun dönem izlemine sunmuş ve LT4 tedavisinin 9.5 yaşındaki çocuklarda bilişsel fonksiyonları iyileştirmediğini göstermiştir [24]. Bu bulgu, CATS çalışmasının kısa dönem nörogelişimsel sonuçlarını desteklemekte ve gebeliğin erken döneminde saptanan suboptimal tiroid fonksiyonunun LT4 ile tedavisinin çocukluk çağı bilişsel sonuçları üzerinde belirgin bir iyileşme sağlamadığını düşündürmektedir.

Başka çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, SKH'sı (TSH >4.0 mU/L, FT4 düzeyi normal) olan gebeler LT4 tedavisi veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir [25]. Bu çalışmada, LT4 tedavisinin 5 yaşındaki çocukların IQ düzeyi üzerinde, seçilmiş olumsuz gebelik sonuçları (preterm doğum, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve plasental dekolman) ve olumsuz neonatal sonuçlar (neonatal ölüm, düşük APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, düşük doğum ağırlığı ve konjenital malformasyonlar) üzerinde herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir.

Tek kör bir randomize kontrollü çalışmada, TPOAb negatif ve TSH düzeyi 2.5–10.0 mU/L olan gebelerde LT4 tedavisinin preterm doğumu azaltmada faydalı olmadığı gösterilmiştir. Ancak alt grup analizinde, TSH >4.0 mU/L eşik değeri kullanıldığında LT4 tedavisinin bu komplikasyonu azaltabileceği görülmüştür (RR 0.38 [%95 GA 0.15–0.98]; P = .04)[26]. Benzer şekilde, Tehran Tiroid ve Gebelik Çalışması, TPOAb pozitif gebelerde LT4 tedavisi alanlarda, tedavi almayanlara kıyasla preterm doğumda %70 ve neonatal hastane yatışlarında %83 oranında azalma olduğunu göstermiştir (TSH 2.5–10.0 mU/L). Alt grup analizleri, LT4 tedavisinin faydasının yalnızca TPOAb pozitif ve TSH >4.0 mU/L olan kadınlarda görüldüğünü ortaya koymuştur [27]. Bu çalışmaların takip

analizlerinde ise, SKH nedeniyle LT4 tedavisi verilen ve verilmeyen annelerin çocukları arasında 3 yaşta nörogelişimsel skorlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [28]. Düşük veya belirsiz yanlılık riskine sahip 3 çalışmayı (n=1837) içeren sistematik derleme, LT4 tedavisinin obstetrik, neonatal, çocukluk IQ'su veya nörogelişimsel sonuçlar üzerinde fayda sağladığına dair kanıt göstermemiştir [29]. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, maternal hipotiroidizmi veya SKH için LT4 tedavisinin çocuklarda düşük IQ insidansını azalttığına dair kanıt bulunmamıştır [18]. Fetal nörolojik gelişimin gebeliğin erken dönemlerinde başladığı göz önüne alındığında, bu çalışmalarda LT4 tedavisinin sırasıyla 16.6 ve 12. gebelik haftalarında başlatılmış olmasının, tedavi etkisinin değerlendirilmesi açısından geç kalınmış olabileceği düşünülmektedir. LT4 tedavisinin prekonsepsiyonel dönemde veya birinci trimesterde başlanmasını değerlendiren diğer bir prospektif kohort çalışmasında da, aşikar hipotiroidi veya SKH olan gebelerde, 6, 12 ve 24. aylarda yapılan nörokognitif gelişim testlerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır [30].

Gebelik kaybı açısından güçlü bir kanıt sunan bir ABD ulusal kohort çalışmasında, LT4 tedavisi alan 843 SKH'li gebe ile tedavi almayan 4562 gebe karşılaştırılmıştır [31]. LT4 tedavisi gebelik kaybı riskinde azalma ile ilişkili bulunurken (OR 0.45 [%95 GA 0.30–0.65]), preterm doğum (OR 1.60), gestasyonel diyabet (OR 1.37) ve preeklampsi (OR 1.61) risklerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Alt grup analizinde, gebelik kaybındaki azalmanın yalnızca TSH 4.1–10 mU/L olan kadınlarda görüldüğü, TSH 2.5–4.0 mU/L aralığında ise fayda sağlanmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, özellikle TSH 2.5–4.0 mU/L aralığında olan kadınlarda aşırı tedavi olasılığına işaret etmektedir. Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarım, tedavi ve karıştırıcı değişkenlerin yanlış sınıflandırılma olasılığı, TPOAb ve tedavi zamanına ilişkin veri eksikliği ile seçim yanlılığıdır.

Tiroid Otoimmünitesinin ve Levotiroksin Tedavisinin Obstetrik Sonuçlara Etkisi

Tiroid otoimmünitesi, aşikar tiroid disfonksiyonu olmasa dahi obstetrik sonuçlar üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilidir. 10'dan fazla kohort çalışmasını içeren meta-analizler, tiroid otoimmünitesi varlığında çoğunlukla ilk trimesterde görülen düşük riskinin 2–4 kat arttığını doğrulamıştır [31, 32]. Bu etkinin, tek başına TSH

yüksekliğinin etkisine ek olduğu düşünülmektedir [33]. Ayrıca tiroid otoimmünitesi, tekrarlayan gebelik kayıpları, plasental dekolman ve preterm doğum riskinde artış ile de ilişkilidir [34, 35].

Ötiroid ancak tiroid otoimmünitesi bulunan gebelerde LT4 tedavisinin obstetrik sonuçlara etkisi, randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmiştir. 2017 yılından bu yana yayımlanan üç büyük randomize kontrollü çalışma (POSTAL [36], TABLET [37] ve T4LIFE [38]) ötiroid ancak tiroid otoimmünitesi bulunan kadınlarda LT4 tedavisinin obstetrik sonuçlar üzerinde anlamlı bir fayda sağlamadığını göstermiştir. TABLET çalışmasında, düşük öyküsü veya subfertilitesi olan 952 kadında prekonsepsiyon döneminden itibaren başlanan LT4 tedavisi ile canlı doğum oranları arasında fark saptanmamıştır [37]. Benzer şekilde, yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulanan kadınları içeren POSTAL çalışması ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaları değerlendiren T4LIFE çalışması da LT4 tedavisinin düşük veya preterm doğum oranları üzerinde anlamlı bir etkisini göstermemiştir [36, 38]. Bununla birlikte, çalışma popülasyonlarının heterojen olması, başlangıç TSH düzeylerinin genellikle düşük-normal aralıkta yer alması ve otoantikör düzeylerinin farklı yöntemlerle değerlendirilmesi, belirli alt gruplarda potansiyel tedavi etkisinin gözden kaçmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak mevcut veriler ışığında, TSH <2.5 mU/L olan TPOAb pozitif ötiroid kadınlarda rutin LT4 tedavisi önerilmemekte olup, bu yaklaşım güncel 2017 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) Kılavuzu ile uyumludur [1].

Bununla birlikte, mevcut çalışmalar bazı önemli boşluklar içermektedir. Özellikle TSH 2.5–4.0 mU/L aralığındaki kadınlar, spontan ve ART gebelikler arasındaki farklılıklar ile yüksek TPOAb titrelerine sahip alt gruplarda LT4 tedavisinin etkisini değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır. Bir meta-analiz, SKH ve tiroid otoimmünitesi olan, spontan yolla gebe kalan kadınlarda LT4 tedavisinin gebelik kaybı (RR 0.61 [%95 GA 0.39–0.96]) ve preterm doğum (RR 0.49 [%95 GA 0.30–0.79]) riskini azalttığını, ancak bu etkinin ART gebeliklerinde gözlenmediğini göstermiştir [39]. Ayrıca, yüksek TPOAb titrelerinin daha kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu ve bu grupta tedavi faydasının daha belirgin olabileceği bildirilmiştir [40].

Subklinik Hipotiroidide Levotiroksin Tedavisi için Güncel Öneriler

Gebelikte tiroid hastalıklarının yönetimine ilişkin 2020 Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (ACOG), 2017 ATA ve 2025 Birleşik Krallık Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (RCOG) Kılavuzları, tüm aşikâr hipotiroidi olgularında ve TSH >10 mU/L olan SKH tanısı olan gebelerde LT4 tedavisini önermektedir [1, 41, 42]. Tedavide hedef, TSH düzeyinin trimester-spesifik referans aralığının alt sınırı ile 2.5 mU/L arasında tutulmasıdır [1]. Bununla birlikte, TSH <10 mU/L olan olgularda yaklaşım farklılık göstermektedir. ACOG Kılavuzu, bu grupta rutin tedaviyi önermemekteyken; ATA Kılavuzu, tedavi kararının TPOAb durumuna göre bireyselleştirilmesini önermektedir. Bu doğrultuda, TPOAb pozitif kadınlarda TSH düzeyi gebeliğe özgü üst referans sınırının üzerinde ise tedavi önerilmekte, 2.5 mU/L ile gebeliğe özgü üst referans sınırının arasında ise LT4 tedavisinin düşünülebileceği yönünde görüş bildirmiştir. Tiroid otoimmünitesi olmayan kadınlarda ise TSH düzeyi gebeliğe özgü üst referans sınırı ile 10 mU/L arasında olduğunda tedavinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [1]. RCOG Kılavuzu ise TSH düzeyi gebeliğe özgü referans aralığının üst sınırı ile 10 mIU/L arasında olan SKH'li gebelerde, özellikle TPOAb pozitifliği mevcutsa, aşikâr hipotiroidiye ilerlemeyi ve ilişkili gebelik komplikasyonlarını azaltmak amacıyla LT4 tedavisi düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır [42]. Derlemedeki güncel kanıtlar, TPOAb pozitifliğinden bağımsız olarak TSH >4 mU/L olan tüm gebelerde LT4 tedavisinin uygun olduğu yönündedir. ATA, ACOG ve RCOG kılavuzlarının SKH yönetimine ilişkin önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gebelikte hipotiroidi tedavisinde tercih edilen ajan LT4'tür. Başlangıç dozu; TSH düzeyi, serbest T4 konsantrasyonu, tiroid otoimmünitesi varlığı ve hastanın klinik özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Hafif TSH yüksekliği olan olgularda düşük başlangıç dozları tercih edilebilirken, daha belirgin TSH yüksekliği ve/veya düşük serbest T4 düzeyi bulunan hastalarda daha yüksek LT4

dozları gerekebilir. LT4 aç karnına, tercihen kahvaltıdan yaklaşık 30-60 dakika önce alınmalıdır [1].

Tedavi başladıktan sonra TSH düzeyi yaklaşık dört hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir. Hedef, trimester-spesifik referans aralığının alt yarısında TSH düzeyini sağlamak ya da bu aralık mevcut değilse TSH değerini 2.5 mU/L'nin altında tutmaktır. Gerekli durumlarda LT4 dozu yeniden titre edilmelidir. İzlem sıklığı gebeliğin ilk yarısında dört haftada bir olacak şekilde planlanmalı, ikinci yarısında ise daha seyrek aralıklarla, en az trimester başına bir kez değerlendirme yapılmalıdır [1].

Doğum sonrası dönemde, gebelikte başlanan LT4 tedavisinin her zaman devam edilmesi gerekmemektedir. SKH olan kadınların önemli bir kısmında postpartum dönemde tiroid fonksiyonları normale dönebilmektedir, bu nedenle emzirme dönemi tamamlandıktan sonra yeniden değerlendirme yapılması ve tedavi gerekliliğinin gözden geçirilmesi önerilmektedir [1].

SONUÇ

Subklinik hipotiroidizm, gebelikte maternal, fetal ve neonatal sonuçlarla ilişkili olabilmekte birlikte, bu ilişkinin büyüklüğü ve klinik önemi tanı eşikleri, tiroid otoimmünitesi (TPOAb pozitifliği) ve değerlendirme zamanına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Levotiroksin tedavisine ilişkin kanıtlar, tüm SKH popülasyonu için homojen bir fayda göstermemektedir. Randomize kontrollü çalışmalar, özellikle gebeliğin ikinci trimesterinde başlanan tedavinin obstetrik ve nörogelişimsel sonuçlar üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir. Bu durum, tedavi zamanlamasının ve hasta seçiminin klinik sonuçlar üzerindeki belirleyici rolünü vurgulamaktadır. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar ve alt grup analizleri, TPOAb pozitifliğinden bağımsız olarak TSH düzeyi >4 mU/L olan gebelerde tedavinin gebelik kaybı, preterm doğum gibi bazı sonuçlar üzerinde fayda ile ilişkili olabileceğini

Tablo 1. Gebelikte subklinik hipotiroidi yönetimine ilişkin Amerikan Tiroid Derneği (ATA, 2017) ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (ACOG, 2020) Birleşik Krallık Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (RCOG,2025) kılavuz önerilerinin karşılaştırılması

	ATA yaklaşımı	ACOG yaklaşımı	RCOG yaklaşımı
Universal tarama	Universal tarama önerilmez; risk temelli yaklaşım benimsenir	Universal tarama önerilmez; risk temelli yaklaşım benimsenir	Universal tarama önerilmez; risk temelli yaklaşım benimsenir
TSH üst sınırı	Trimester-spesifik ve lokal laboratuvar referans aralıkları kullanılmalı yoksa yaklaşık 4.0 mIU/L kullanılabilir	Trimester-spesifik ve lokal laboratuvar referans aralıkları kullanılmalı	Trimester-spesifik ve lokal laboratuvar referans aralıkları kullanılmalı
TSH <2.5 mIU/L	Tedavi önerilmez	Tedavi önerilmez	Tedavi önerilmez
TSH 2.5–4.0 mIU/L + TPOAb (+)	Levotiroksin düşünülebilir	Rutin tedavi önerilmez / özgül algoritma sunulmamıştır	Rutin tedavi önerilmez / özgül algoritma sunulmamıştır
TSH 4.0–10 mIU/L + TPOAb (-)	Levotiroksin düşünülebilir	Rutin tedavi önerilmez / özgül algoritma sunulmamıştır	Levotiroksin düşünülmelidir
TSH 4.0–10 mIU/L + TPOAb (+)	Levotiroksin önerilir	Rutin tedavi önerilmez / özgül algoritma sunulmamıştır	Levotiroksin özellikle düşünülmelidir
TSH>10 mIU/L	Levotiroksin önerilir	Levotiroksin önerilir	Levotiroksin önerilir
Normal TSH + TPOAb (+)	Rutin levotiroksin tedavisi önerilmez; seçilmiş yüksek riskli olgularda düşünülebilir	Rutin tedavi önerilmez	Rutin tedavi önerilmez

Kısaltmalar: ATA, Amerikan Tiroid Derneği; ACOG, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği; RCOG, Birleşik Krallık Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği, SCH, subklinik hipotiroidi; TSH, tiroid stimulan hormon; FT4, serbest tiroksin; TPOAb, tiroid peroksidaz antikor; LT4, levotiroksin.

düşündürmektedir. Buna karşılık, TSH 2.5–4 mU/L aralığında olan gebelerde rutin tedavi yaklaşımı net bir yarar göstermemekte ve aşırı replasman riskini gündeme getirmektedir. Öte yandan, tiroid otoimmünitesi olan ötiroid gebelerde rutin LT4 tedavisini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu veriler ışığında, gebelikte subklinik hipotiroidizm yönetimi, TSH düzeyi, TPOAb durumu, obstetrik risk profili ve olası tedaviye bağlı risklerin birlikte değerlendirildiği bireyselleştirilmiş bir klinik karar sürecine dayanmalıdır. Özellikle erken gebelikte başlanan tedavinin etkisini ve sınırdaki TSH yüksekliği olan alt gruplarda (spontan ve ART gebelikler) ve yüksek TPOAb titrelerinde LT4 tedavisinin etkinliğini değerlendiren iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

REFERANSLAR

- Alexander, E.K., et al., 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 2017. **27**(3): p. 315-389.
- Dong, A.C. and A. Stagnaro-Green, Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 2019. **29**(2): p. 278-289.
- Deshauer, S. and A. Wyne, Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *CMAJ*, 2017. **189**(28): p. E941.
- Sun, J., et al., Association between iodine intake and thyroid autoantibodies: a cross-sectional study of 7073 early pregnant women in an iodine-adequate region. *J Endocrinol Invest*, 2020. **43**(1): p. 43-51.

5. Maraka, S., et al., Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 2016. **26**(4): p. 580-90.
6. Consortium on, T., et al., Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019. **322**(7): p. 632-641.
7. Toloza, F.J.K., et al., Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022. **10**(4): p. 243-252.
8. Puthiyachirakal, M.A., et al., Overview of thyroid disorders in pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2025. **11**(1): p. 9.
9. Derakhshan, A., et al., Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020. **8**(6): p. 501-510.
10. Lee, S.Y., et al., Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. **105**(5): p. e2015-23.
11. Haddow, J.E., et al., Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999. **341**(8): p. 549-55.
12. Chen, Y., et al., Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023. **108**(2): p. 339-350.
13. Li, Y., et al., Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. **72**(6): p. 825-9.
14. Smit, B.J., et al., Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr*, 2000. **89**(3): p. 291-5.
15. Fan, X. and L. Wu, The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. **29**(24): p. 3971-6.
16. Chen, J., et al., Subclinical Hypothyroidism with Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. *Thyroid*, 2022. **32**(4): p. 449-458.
17. Wang, Q., et al., Association of Maternal Mild Hypothyroidism With Offspring Neurodevelopment in TPOAb-Negative Women: A Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. **13**: p. 884851.
18. Thompson, W., et al., Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018. **88**(4): p. 575-584.
19. Liu, Y., et al., The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2018. **10**(2): p. 153-161
20. Levie, D., et al., Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Individual-Participant Meta-Analysis. *Thyroid*, 2019. **29**(9): p. 1316-1326.
21. Korevaar, T.I., et al., Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. **4**(1): p. 35-43.
22. Negro, R., et al., Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(4): p. 1699-707.
23. Lazarus, J.H., et al., Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*, 2012. **366**(6): p. 493-501.
24. Hales, C., et al., Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. **103**(4): p. 1583-1591.
25. Casey, B.M., et al., Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*, 2017. **376**(9): p. 815-825.
26. Nazarpour, S., et al., Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. **103**(3): p. 926-935.
27. Nazarpour, S., et al., Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*, 2017. **176**(2): p. 253-265.
28. Nazarpour, S., et al., Lack of beneficiary effect of levothyroxine therapy of pregnant women with subclinical hypothyroidism in terms of neurodevelopment of their offspring. *Arch Gynecol Obstet*, 2024. **309**(3): p. 975-985.
29. Yamamoto, J.M., et al., Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2018. **8**(9): p. e022837.
30. Zhou, Q., et al., Impact of Preconception Treatment Initiation for Hypothyroidism on Neurocognitive Function in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. **105**(11).
31. Maraka, S., et al., Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*, 2017. **356**: p. i6865.
32. Chen, L. and R. Hu, Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. **74**(4): p. 513-9.
33. Liu, H., et al., Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*, 2014. **24**(11): p. 1642-9.
34. Xie, J., et al., Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*, 2020. **83**(6): p. e13238.
35. Abbassi-Ghanavati, M., et al., Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 381-386.
36. Wang, H., et al., Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In

Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2017. **318**(22): p. 2190-2198.

37. Dhillon-Smith, R.K., et al., Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N Engl J Med, 2019. **380**(14): p. 1316-1325.

38. Van Dijk, M.M., et al., Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(5): p. 322-329.

39. Rao, M., et al., Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2019. **25**(3): p. 344-361.

40. Zhang, S., et al., High level of thyroid peroxidase antibodies as a detrimental risk of pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing ART: A meta-analysis. Mol Reprod Dev, 2023. **90**(4): p. 218-226.

41. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. Obstet Gynecol, 2020. **135**(6): p. e261-e274.

42. Chan, S.Y., et al., Management of Thyroid Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. BJOG, 2025. **132**(8): p. e130-e161.