

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluklarına Yaklaşım

Editör
Elif Önder
Miray Asilsoy

BİDGE Yayınları

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluklarına Yaklaşım

Editör: Uzm.Dr. Elif Önder & Uzm.Dr. Miray Asilsoy

ISBN: 978-625-372-580-8

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Content

Gebelikte Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi	4
Hasan MUTLU	4
Hande PEYNİRCİ.....	4
Gebelik Ve Hipotiroidi	10
Elif ÖNDER	10
Gebelikte Hipertiroidizm	22
Miray ASİLSOY	22

BÖLÜM I

Gebelikte Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi

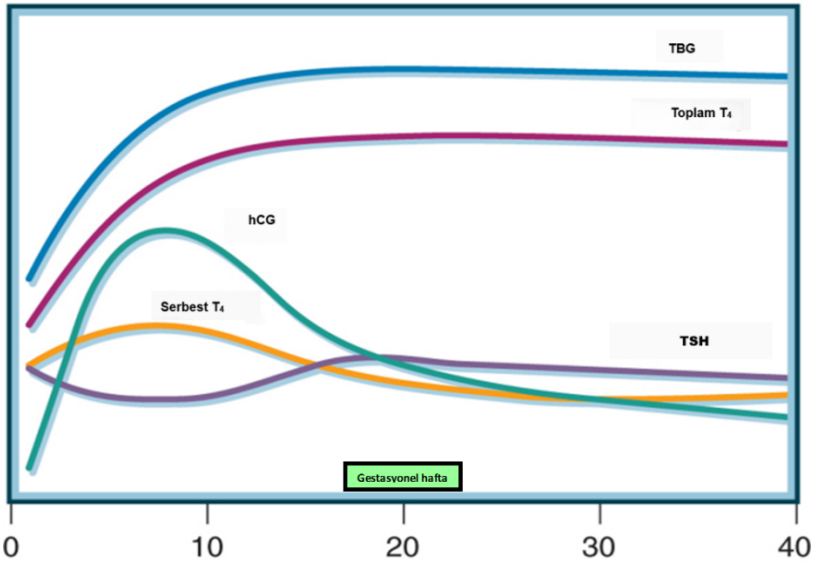
Hasan MUTLU
Hande PEYNİRCİ

Gebelik sırasında yeterli miktarda iyot olması halinde; anatomik ve fizyolojik olarak intakt bir tiroid bezi çeşitli mekanizmalar yoluyla orta derecede büyüme, artmış vaskülarizasyon gibi bazı fizyolojik değişikliklere uğrar (1). Bu değişiklikler neticesinde gebelikte beklenen fizyolojik tiroid hormon ve ilgili taşıyıcı protein düzeyi dalgalanmaları görülür. Bütün bu değişikliklerin amacı özellikle ilk 12 gestasyonel hafta boyunca tamamen maternal tiroid üretimine bağlı olan fetüsün ihtiyaç duyduğu hayati tiroid hormon düzeylerinin optimal düzeyde kalmasını sağlamak ve bu dengeyi ilerleyen gestasyonel haftalarda da sürdürmektir. Bu fizyolojik değişikliklerin bilinmesi neticesinde tiroid fonksiyon testlerinin hatalı yorumlanmasının önüne geçilebilir. Bu da gebe takip ve tedavisinin daha etkin bir şekilde düzenlenmesine olanak sağlar.

Gebelik Sırasında Maternal Tiroid Stimülasyonu

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) 37-kDa ağırlığında bir glikoprotein olarak plasentanin sinsityotrofoblastlarından

salgılanarak hem maternal hem de fetal dolaşıma katılır. hCG yapısal olarak folikül-stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile benzerlik gösterir. hCG'nin bir alt grubu olan beta-hCG TSH ile yapısal benzerliği nedeniyle tiroid bezini doğrudan stimüle ederek TSH düzeylerinde azalmaya neden olur. hCG düzeyleri pik noktasına gebeliğin 8-11. haftaları arasında ulaştıktan sonra gerileme gösterir ve düzeyleri gebelik sona erene kadar plato çizer. Normal bir gebelikte maternal tiroid bezinden tiroksin (T4) üretimindeki keskin artıştan ve takip eden TSH düzey azalmasından hCG'nin indüklediği tiroid stimülasyonu sorumludur. İkiz gebeliklerde ise hCG artışları çok daha fazla olduğu için serbest T4 artışı ile TSH düzeylerindeki baskılanma daha belirgindir (1,2). Hipofiz bezine yönelik negatif feedback ise ilk trimester ile sınırlı olup takip eden gestasyonel dönemde TSH düzeyinde hafif bir artışla karakterizedir (Şekil 1).



Şekil 1: Gebelikte TSH, T4, hCG ve TBG düzeylerinin gestasyonel haftaya göre seyri

Gebelik Sırasında Tiroid Hormon Taşıyıcı Proteinlerindeki Değişiklikler

Tiroid bağlayıcı globülin (TBG) karaciğerde sentezlenen 54-kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve sahip olduğu tek iyodotironin bağlanma alanı T4'e triiyodotironine (T3) kıyasla bir miktar daha fazla afinite gösterir. Gebeliğin ilk haftalarından itibaren artan östrojen stimülasyonuna bağlı olarak TBG düzeyleri artış gösterir (bazale göre 2.5-9 kat arası) ve gebeliğin ortalarından itibaren plato çizer. Bu artışa hem hepatositlerden artmış üretim hem de plazmadan azalmış klirens katkıda bulunur. Bunların sonucu olarak da T4 ve T3 toplam konsantrasyonları erken gebelikte artış gösterir. İkinci trimesterde ise öncelikli olarak TBG'deki artışı takip edecek şekilde prepartum değerlerinden yaklaşık %30-100 daha yüksek bir konsantrasyon aralığında plato çizer (Şekil 1). Tiroglobülin düzeyleri ise gebelikte tiroid bezindeki artmış aktivitenin bir tezahürü olarak sıklıkla artmıştır (1,2).

Gebelik Sırasında Tiroid Hormonlarının Periferal Metabolizmasındaki Değişiklikler

Maternal tiroid dengesini etkileyen önemli bir diğer mekanizma ise tiroid hormonlarının periferal metabolizmasındaki değişikliklerdir. Bu değişiklikler gebelik sırasında insan plasentasından üretilen plasental tip 2 ve 3 iyodotironin deiyodinaz (D2 ve D3) ekspresyon ve aktivitesindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkar. Bu iki enzimin düzeyleri gebelik ilerledikçe azalma gösterir. İnsan plasantasındaki dominant iyodotironin deiyodinaz D3 olup T4'ten rT3'ün ve T3'ten T2'nin oluşmasına neden olacak şekilde bir iç iyot halkasının koparılmasını katalizler. D3 T4'ün aktivasyonunu engelleyip T3'ü inaktive ettiği için fetüsün maternal tiroid hormonlarına aşırı maruziyetini önler. İnsan plasantasından D2 de sentezlenmekte olup T4'ten T3 oluşturacak şekilde bir dış iyot halkasının çıkarılmasını katalizler. D2'nin trofoblast gelişim ve farklılaşması için yeterli intraplasental T3 düzeylerini garanti etmek adına ağırlıklı olarak gebeliğin erken dönemlerinde önem arz ettiği düşünülmektedir (2).

Gebelik Sırasında Maternal İyot Havuzundaki Değişiklikler

Gebelikte maternal tiroid bezinin artmış T4 üretimine bağlı artmış iyot tüketimi, iyodun artmış renal klirensi ve anneden fetüse iyot geçişi nedeniyle annenin iyot havuzunda azalma görülür. Maternal T4 üretimindeki artış gebe olmayan kadınlara göre yaklaşık %50'den daha fazladır (3). Bu nedenle de gebe kadınlarda bu artmış ihtiyacı karşılamak için ek 50-100 µg/gün iyoda ihtiyaç duyulur (4). Gebeliğin erken döneminde renal kan akımı ve glomerüler filtrasyondaki artış nedeniyle iyot klirensi anlamlı artsa da gebelikteki idrarda iyot atılımına ilişkin farklı sonuçlar mevcuttur. Fetüs ilk 12 haftada tiroid hormon ihtiyacının annenin rezervlerinden karşılar. Daha sonra fetüs iyot konsantre etmeye ve tiroid hormonu sentezlemeye başlar. Anneden fetüse hCG aracılığı ile iyot transferinin gebeliğin sonuna doğru 50-75 µg/gün'e ulaştığı tahmin edilmektedir (2,5,6). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya çapında 2 milyardan fazla insanda iyot eksikliği bulunmakta olup 111'i aşkın ülkede halen iyot eksikliği görülmektedir. Bu nedenle de gebelikte hem annenin hem de fetüsün ihtiyaç duyduğu diyete ek 150 µg/gün dozunda iyot takviyesi ile günlük toplam alımın DSÖ'nün önerdiği 250 µg/gün'e ulaşması hedeflenmelidir (5,7).

Gebelik Sırasında Tiroid Fonksiyon Testleri

Gebelikte tiroid fizyolojisindeki değişiklikler, tiroid disfonksiyonlarını saptamak için kullanılan referans aralıklarında farklılıklara neden olur. Tiroid hormon düzeylerinin hem gebelik seyri ve hem de fetal gelişim için hayati önemi düşünüldüğünde bu farklılığın ne kadar önemli olduğu anlaşılabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde TSH düzeyinin 2.3-2.5 mU/L üzerinde olması tiroid yetersizliği olarak değerlendirilmelidir. Gebelik ilerledikçe TSH'da bir miktar artış görülmekle beraber ikinci ve üçüncü trimesterler için çoğunlukla bu değerler sırasıyla 3.0 mU/L ve 3.5 mU/L olarak bildirilmiştir (3). Gebelikte sT4 ve sT3 düzeylerinin normal referans değerleri belirli olmamakla beraber total T4 ve total T3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca gebelikte artan TBG ve görece azalan albümin düzeyleri nedeniyle sT4 düzeylerini ölçmek yanıltıcı olabilmektedir. Serbest tiroksin indeksi

(ST₄I) gibi daha zor ulaşılan alternatif yöntemler mevcut olsa da Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ülkemiz koşullarında TSH ve sT₄ bakılmasının daha uygun olacağını belirtmektedir (4).

Kaynaklar:

Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. J Prenat Med. 2012 Oct;6(4):64-71. PMID: 23272277; PMCID: PMC3530964.

Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr Pract. 2014 Jun;20(6):589-96. doi: 10.4158/EP13341.RA. PMID: 24449667.

Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determination in pregnancy: how, when and why? Nat Rev Endocrinol. 2010;6:526-529.

Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2023 ISBN: 978-605-66410-3-9 7. Baskı: Mayıs 2023 (Çevrimiçi yayın).

Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. Int J Endocrinol Metab. 2004;2:1-12

Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K., Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. Trends Endocrinol Metab. 2011;22:164-170.

WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr. 2007;10: 1606-1161.

BÖLÜM II

Gebelik ve Hipotiroidi

Elif ÖNDER

Gebelik sırasında artan metabolik ihtiyaçları karşılamak için tiroid fizyolojisinde çeşitli değişiklikler meydana gelir. Oluşan bu fizyolojik değişiklikler özellikle fetal tiroid bezinin henüz işlevsel olarak olgunlaşmadığı ilk trimesterde fetüse yeterli tiroid hormonunu sağlar (1). Bu nedenle özellikle nöral gelişimin olduğu ilk 8-10. haftalar arasında tiroid hormon eksikliğinin saptanması ve tedavisi önemlidir.

Gebelikte hipotiroidi prevalansı aşikar hipotiroidi için %0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidi için %2-3 olarak bildirilmektedir (2). Gebelikte aşikar hipotiroidinin az görülmesinin en önemli sebebi bazı hipotiroidik hastalarda anovulasyona bağlı gebe kalamama ve gebe kalanlarda da ilk trimesterde spontan abortus riskindeki artışıdır. Gebelerde hipotiroidinin en sık sebebi, iyot eksikliği olan bölgelerde iyot yetersizliği iken iyot yeterli bölgelerde kronik otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) dir. Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyi yüksek gebelerde %30-60 oranına tiroid peroksidaz antikoruna (Anti TPO) pozitif saptanır (1). Anti TPO pozitif subklinik

hipotiroidisi olan kadınlarda olumsuz gebelik sonuçları riski daha yüksektir (2).

Gebelik sırasında oluşan hipotiroidiye ait klinik bulgular ve belirtiler gebe olmayan hastalar ile benzerdir. Hipotiroidizmin bazı semptomları (halsizlik, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma, kabızlık, kilo alımı) gebeliğe benzer olduğundan gebeliğe bağlanabilir ve gözden kaçabilir. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir (3). Bu sebeple gebelerde tiroid hastalığı için tarama yapılması önemlidir.

Gebelik sırasında hipotiroidiye bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemek için gebelik planlayan ve tiroid hastalığı olduğunu bilen tüm kadınların, tercihen gebe kalmadan önce TSH düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (3). Öte yandan, bilinen tiroid hastalığı olmayan kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğu için tarama yöntemi konusunda fikir birliği yoktur (4). Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi mümkün olduğu kadar erken, özellikle gebeliğin ilk trimesterinin başlangıcında yapılmalıdır (3). Amerikan Tiroid Birliği'nin (ATA) son kılavuzunda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişme riski yüksek olan gebeler belirlenmiş ve bu gebelerde TSH ile tarama yapılması önerilmiştir (2).

Tablo 1: Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2017 kılavuzuna göre hamilelik sırasında tiroid fonksiyon bozukluğu için risk kriterleri

Baş/boyun bölgesine uygulanan radyasyon
Daha önce geçirilmiş tiroid ameliyatı veya radyoiodot tedavisi
Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıklar
Daha önce bilinen tiroid otoimmünitesi veya guatr varlığı
Hipo/hipertiroidizm öyküsü
Tiroid fonksiyon bozukluęunun belirtileri/septomları
Morbid obezite ($VKI \geq 40 \text{ kg m}^2$)
Fetal kayıp, erken doğum veya infertilite öyküsü
Amiodaron veya lityum kullanımı veya yakın zamanda iyotlu kontrast uygulanması
Ailede otoimmün tiroid hastalığı veya tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü
Orta ila şiddetli iyot eksikliği olan bir bölgede ikamet etmek
Yaş > 30
≥ 2 gebelik

VKI: Vücut Kitle İndeksi

Gebelikte Hipotiroidi Tanısı

2011 ATA kılavuzunda gebelik sırasında serum TSH değeri üst referans sınırı ilk trimesterde 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 3,0 mIU/L olarak tanımlanmıştı fakat bu yayından sonra yapılan birçok çalışma TSH için merkeze özgü ve trimestere özgü gebelik referans aralıklarını yayınladı (2). Bu sebeple 2017 ATA kılavuzunda gebelik sırasında primer hipotiroidizmin tanısı için popülasyon ve trimestere özgü TSH referans aralıkları kullanılarak bakılan yüksek serum TSH değerinden bahsedilmektedir. TSH'si popülasyonun ve trimestere özgü normalin üst sınırının üzerinde olan veya yerel referans aralıkları mevcut olmadığında 4,0

mIU/L'nin üzerinde olan kadınlarda hipotiroidi tanısı için serbest T4 ve Anti TPO bakılması önerilir (2).

Aşık hipotiroidi: Popülasyon ve trimestere özgü TSH değerinde yükseklik ve buna eşlik eden azalmış serbest T4 düzeyi olarak tanımlanır.

Ayrıca bakılan TSH değeri 10 mIU/L' nin üzerinde ise serbest T4 e bakılmaksızın aşık hipotiroidi tanısı konur.

Subklinik hipotiroidi: Popülasyon ve trimestere özgü TSH değerinde yükseklik ve normal serbest T4 düzeyi olarak tanımlanır.

İzole hipotiroidemi: Normal TSH ile birlikte serbest T4 değerinin gebeliğe özel referans aralığının 2.5 persentil altında olmasıdır (5). Bu gebelerde levotiroksin replasman tedavisinin yararlı olduğu konusunda literatürde yeterli kanıt yoktur fakat bu gebelerde oluşabilecek gebelik komplikasyonları açısından iyot durumu ve tiorid otoantikör pozitifliği değerlendirilmelidir. Bu gebelere iyot desteği (100-150 mcg/gün) yapılması önerilmektedir (2).

Hipotiroidizmin Gebelik Üzerine Etkileri

Normal TSH seviyeleri nöral göç, miyelinizasyon ve fetal beyin gelişimi için gereklidir. Aşık hipotiroidi gebelik komplikasyonlarında artışa ve fetusta nörobilişsel gelişimde bozulmaya sebep olur (6,7). Aşık hipotiroidide sık görülen gebelik komplikasyonları;

- İlk trimesterde düşük
- Preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu
- Plasentanın ayrılması (ablasyo plasenta)
- Prematürite
- Düşük doğum ağırlığı

- Sezeryan ile doğum
- Doğum sonu kanama
- Perinatal morbidite ve mortalite
- Çocuklarda nöropsikolojik ve bilişsel bozukluktur (2,6,7,8,9).

Abalovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, belirgin hipotiroidizmi olan kadınların yeterli tedavi edilmediklerinde yaklaşık %60 oranında fetal kayıp riski taşıdığını göstermişlerdir (10). Leung ve arkadaşları aşikar hipotiroidizmi olan gebe kadınlarda %22 oranında gebelik hipertansiyonu riskinin olduğunu belirlemişlerdir (11). Gebelik sırasında aşikar hipotiroidisi olan ve tiroid fonksiyonları iyi kontrol edilemeyen annelerin çocuklarında nöropsikolojik gelişim indeksi ve okul başarısında bozulma görülmüştür. Büyük bir vaka-kontrol çalışmasından elde edilen veriler, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında, tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidili kadınlardan doğan çocuklarda IQ'da yedi puanlık bir azalma olduğunu göstermiştir (7). Bulgular ayrıca 7-9 yaşlarında motor beceri gelişiminde, dil gelişiminde ve dikkatte bir gecikme olduğunu desteklemiştir (2,7).

Subklinik hipotiroidizmi olan kadınlarda komplikasyon riski aşikar hipotiroidisi olan gebelerden daha düşük olsada bazı çalışmalarda, subklinik hipotiroidizmli kadınların ötiroid kadınlara kıyasla şiddetli preeklampsi, erken doğum, plasental abrupsiyon, neonatal solunum sıkıntısı sendromu ve/veya gebelik kaybı açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (12,13,14). Yapılan bir metaanalizde, subklinik hipotiroidizmi olan kadınlarda ötiroidizme kıyasla erken doğum riski daha yüksek (%6,1'e karşı %5, olasılık oranı [OR] 1,29) olarak saptanmıştır (15). Başka bir meta-analizde, subklinik hipotiroidizm, ötiroidizme kıyasla daha yüksek preeklampsi riski ile ilişkilendirilmiştir (%3,6'ya karşı %2,1, OR 1,53, %95 GA 1,09-2,15) (16). Ayrıca subklinik hipotiroidizmi

olan kadınların çocukları da nöropsikolojik bozukluk açısından risk altında görünmektedir. Subklinik hipotiroidili gebelerde yapılmış çalışmaların bazılarında çocuklarda bilişsel gelişim bozukluğu ile subklinik hipotiroidi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. İkinci trimesterde yüksek serum TSH konsantrasyonu olan gebeler ile normal TSH konsantrasyonuna sahip gebelerin 7-9 yaş arası çocuklarının 5 yaşındaki ortalama IQ puanının değerlendirildiği bir çalışmada TSH yüksek gebelerde IQ puanının daha düşük olduğu görülmüştür (7). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olması TSH yüksekliğinin derecesine, TPO antikor pozitifliğine, annenin iyot durumuna ve yapılan kognitif testlerdeki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür (2).

Subklinik hipotiroidisi olan gebelerde antikor durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Subklinik hipotiroidizm ve Anti TPO pozitifliği olan kadınlar olumsuz gebelik sonuçları açısından Anti TPO negatif olanlardan daha yüksek riske sahip olma eğilimindedir. Olumsuz sonuçlar TPO antikorları olmayan kadınlara göre daha düşük TSH'de ortaya çıkar (12). Gebeliğe bağlı komplikasyon riski TSH >2,5 mU/L olan TPO pozitif kadınlarda daha belirgin olarak görülürken TSH değerleri 5-10 mU/L'yi geçene kadar TPO negatif kadınlarda belirgin değildir (2).

Gebelikte Hipotiroidide Tedavi

Tiroid hormon tedavisi almayan gebelerde tedavi:

TSH <2.5 mU/L: Bu gebeler ötiroiddir ve levotiroksin (LT4) tedavisine gerek yoktur.

TSH 2.6-4 mU/L: Bu aralıkta TSH' ya sahip gebe kadınlar için, tedavi kararı hasta özelliklerine, değerlerine ve tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Yapılan çalışmalarda Anti TPO pozitif kadınlarda olumsuz gebelik sonuçları (örneğin erken gebelik kaybı) riskinde artma olması sebebiyle tedavi önerilmekte fakat tedavi gerekliliği olmadığını düşünen görüşlerde vardır (4).

Anti TPO pozitif TSH 2,6-4 mU/L: Levotiroksin tedavisinin olası faydaları beklenen risklerden daha fazla olduğu için bu gebelerde Levotiroksin 50 mcg/gün önerilir (4).

Anti TPO negatif TSH 2,6-4 mU/L: Bu gebe hastalarda tedaviye gerek yoktur (2).

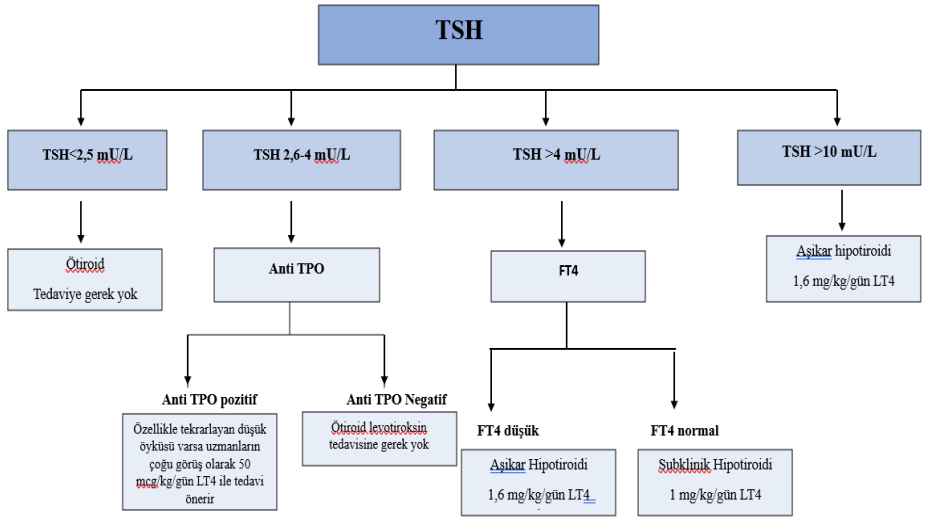
- Hipotiroidizm geliştirme riski yüksek olan gebeler için (örneğin, radyoaktif iyot tedavisi, hemitiroidektomi veya baş ve boyun bölgesinin yüksek doz ışınlanmasına maruz kalma öyküsü), ilk trimester boyunca yaklaşık her dört haftada bir ve ikinci ve üçüncü trimesterlerde bir kez TSH'yi değerlendirerek takip ediyoruz. TSH popülasyonun ve trimester-spesifik normal üst sınırının (yaklaşık 4 mU/L) üzerine çıkarsa, T4 ile tedaviye başlıyoruz (4).

TSH >4 mU/L:

Serbest T4 düşük, Anti TPO pozitif veya negatif: 1,6 mg/kg/gün LT4 tedavisi önerilir (4).

Serbest T4 normal, Anti TPO pozitif veya negatif: Bu grupta LT4 ile tedaviyi değerlendiren veriler çelişkilidir fakat genel görüş olarak 1 mg/kg/gün LT4 tedavisi önerilir (4).

TSH >10 mU/L: 1,6 mg/kg/gün LT4 replasman tedavisine hemen başlanır (4) (Şekil 1).



TSH:Tiroid Stimulan Hormon, FT4:Serbest tetraiyodotironin, Anti TPO: Tiroid peroksidaz antikor, LT4: Levotiroksin

Şekil 1: Gebelikte hipotiroidi tedavisine yaklaşım (9)

Tiroid hormon tedavisi alan gebelerde tedavi:

Normal gebelikte, gebenin ve fetusun tiroid hormon ihtiyacı artması sebebiyle tiroid hormon sentezi yaklaşık %30-50 oranına artar. Bu sebeple tiroid hormon replasman tedavisi alan gebelerde LT4 tedavisi %30 artırılmalıdır (2).

Bu artış gebelik doğrulandıktan sonra hemen yapılmalıdır. Günlük doz %30 artırılabilir gibi haftalık total doz üzerinden de %30 artırılma yapılabilir. Haftanın 2 günü hastanın aldığı günlük dozun 2 katı alması sağlanarak bu artış elde edilebilir (2).

Gebelik planlayan veya doğurganlık potansiyeli olan hipotiroidili kadın hastalarda, LT4 tedavi altında TSH değerinin <2,5 mU/L tutulması önerilmektedir (2).

Gebelerde TSH Hedefi ve Takibi

Tedavi hedefi, TSH'yi trimester spesifik referans aralığının alt yarısında tutmaktır. Bu referans değeri mevcut olmadığında, maternal TSH konsantrasyonlarını 2,5 mIU/L'nin altına hedeflemek önerilir. Özellikle ilk 24 haftalık dönemde 4 haftada bir takip, doz değişikliğine gerek duyulmuyorsa doğuma kadar 1-2 kez takip önerilir. Doz ayarlaması yapılması gerekiyorsa TSH seviyesi her dört haftada bir değerlendirilmelidir (2,9)

Levotiroksin Tedavisinde Dikkat Edilecek Noktalar

LT4 tedavisi kahvaltıdan 30-60 dakika önce aç karnına alınması önerilir. Hiperemesis gravidarum gibi özel durumlarda akşam yemeğinde 3-4 saat sonra yatmadan önce alınabilir.

Gebelikte kullanılan multivitamin ve takviyeler (demir sülfat, kalsiyum karbonat vb.) ile LT4 arasında en az 4 saat olmasına dikkat edilmelidir.

Tedaviye başlangıçta kullanılan ticari preparat ile devam edilmeli, değişiklik yapılması gerekirse 4 hafta sonra TSH düzeyi kontrol edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır (2,3).

Doğum Sonrası Takip

Gebelikten önce LT4 tedavisi alan gebelerde, doğumdan sonra LT4 dozu gebelikten önce kullanılan doza azaltılmalı ve serum TSH altı hafta sonra ölçülmelidir.

Gebelik sırasında LT4 tedavisi başlanan gebelerde ≤ 50 mcg/gün LT4 alanlarda tedavi kesilip 6 hafta sonra TSH kontrolü önerilir. 50 mcg/gün LT4 den fazla doz kullananlarda doz %25-50 oranında azaltılarak 6 hafta sonra TSH kontrolü önerilir (1,2,4)

Kaynaklar

Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404.

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; 27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457

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

Solha STG, Mattar R, Teixeira PFDS, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta ACM, Souza RT. Screening, diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022 Oct;44(10):999-1010. doi: 10.1055/s-0042-1758490. Epub 2022 Nov 29.

Ramezani Tehrani F, Nazarpour S, Behboudi-Gandevani S. Isolated maternal hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Sep;50(7):102057. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102057.

Chen Y, Luo ZC, Zhang T, et al. Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108:339.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549–555.

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(2):76-94. doi: 10.1159/000362597

Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis, and treatment [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/Hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63–68.

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH 1993 Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349–353.

Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH

levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:E44.

Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.

Consortium on Thyroid and Pregnancy-Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2019; 322:632.

Tolozza FJK, Derakhshan A, Männistö T, 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; 10:243.

BÖLÜM III

Gebelikte Hipertiroidizm

Miray ASİLSOY

Giriş

Gebelikte hipertiroidizm, gebeliklerin %0.1 ile %0.4'ünde gördüğümüz anne ve fetus sağlığı üzerinde önemli etkileri olan bir durumdur (1). Dolaşımda tiroid hormonları olan serbest T4 (FT4) ve serbest T3 (FT3) seviyelerinde artış ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyelerinde azalma ile karakterizedir. Ancak gebeliğe bağlı tiroid fizyolojisindeki değişimler nedeniyle tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri yorumlamak ve gebelikteki hipertiroidizm tanısını koymak oldukça güç olabilir.

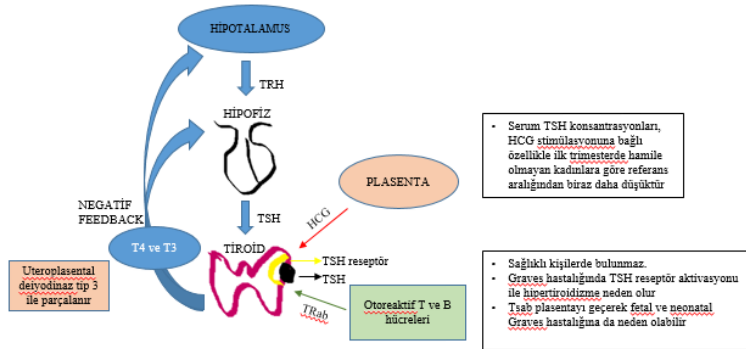
Epidemiyoloji

Gebelikteki hipertiroidinin en sık 2 nedeni %85- %95 oranında TSH reseptör otoantikorlarının (TRab) stimülasyonuna bağlı Graves hastalığı ve gestasyonel geçici tirotoksikozdur (GTT). Graves hastalığı gebelikte birlikte ortaya çıkabileceği gibi daha nadir olarak önceden hipertiroidizmi olan hastalarda nüks edebilir. Toksik adenom ya da toksik multinodüler guatr %0.001 - %0.002 oranında daha nadir olarak karşımıza çıkabilir (2). Özellikle iyot eksikliği olan

bölgelerde fonksiyonel tiroid nodüllerine bağlı hipertiroidizm prevalansı daha yüksek görülebilir (3).

Patofizyoloji

Gebelik süresince gerçekleşen birçok fizyolojik değişiklik tiroid hormon seviyelerinde değişkenliğe neden olabilir. Dolaşımda artmış olan östrojene bağlı olarak T4 taşınmasından sorumlu olan tiroid bağlayıcı globülin (TBG) seviyelerinde %50 artış olur, bu da dolaşımdaki FT4 seviyelerinde azalma ile sonuçlanır. Bu durumu kompanze edebilmek için tiroid bez boyutunda artışla birlikte T4 ve T3 üretiminde %50 oranında bir artış meydana gelir (4). İlk trimesterdeki human koriyonik gonadotropin (hCG) seviyelerindeki hızlı artışla birlikte, TSH beta subünitteki homolojiye bağlı olarak TSH reseptör uyarımı olur (Şekil 1). Bu uyarımda dolaşımda FT4 seviyelerinde artış ile sonuçlanabilir (4,5). hCG seviyeleri gebeliğin 8 ila 12. haftaları arasında pik yapar ve daha sonra yavaş yavaş azalır (5,6).



Şekil 1: Gebelikte tiroid eksen

TRH= Tirotropin salımlatıcı hormon, TSH= Tiroid stimüle edici hormon, hCG= Human koriyonik gonadotropin, T4ab= TSH reseptör stimüle edici otoantikorlar

Gelişmekte olan plasentadan salgılanan deiyodinaz tip 3 enzimi ile de T4 ve T3'ü inaktive edilir. Bu enzimin fazla çalışması hipotiroidiye neden olabileceken, erken dönemdeki HCG etkisi ile medyan TSH referans aralığı azalmasına rağmen FT4 düzeylerinde

artışla sonuçlanır. FT4 düzeylerindeki bu geçici artış, gebeliğin ortasında hCG seviyelerinin plato çizmesi ve azalmasıyla birlikte düzelir (2,4,7).

Graves hastalığında TSH reseptörüne bağlanan ve tiroid hormonlarının üretimine uyarıcı veya inhibe edici etkilere sahip olan TRab bulunur (*Şekil 1*). Graves hastalığında TRab'a bağlı uyarıcı net etki sonucu FT4 düzeylerinde çoğunlukla medikal tedavi gerektiren patolojik bir yükseklik oluşur. Gebelikte genel olarak fetüsün rejeksiyonunu önlemek için immünsupresif etki hakimiyeti söz konusudur (8). Gebelik ilerledikçe, özellikle 2. ve 3. Trimesterde TRab ve diğer otoantikör seviyelerinde azalma görülür. Postpartum dönemde ise otoantikör seviyelerinde tekrar artış görülür. Buna bağlı olarak postpartum tiroidit ya da Graves hastalığında nüksetme bu dönemde daha sık görülür (8,9).

Klinik Belirtiler

Hipertiroidiye bağlı olarak gelişen taşikardi, dispne, terleme ve irritabilite gibi klinik belirtiler gebelik doğal seyrinde ortaya çıkan belirtiler ile karışabilir. Tremor, ısıya karşı intolerans, artmış barsak motilitesi ve egzersiz intoleransı gibi bulgular eşlik edebilir. Fizik muayenede hipertansiyon ve guatr eşlik edebilir. Graves hastalığı vakalarının yaklaşık %50'sinde egzoftalmus veya propitozis bulunurken, %10'undan azında pretibial veya lokalize miksödem bulunur (1,2,6).

Hipertiroidizm ile komplike gebelikte, spontan düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, preeklampsi ve kalp yetmezliği sıklığı artar. Daha önce radyoaktif iyot tedavisi ile ablate edilmiş ya da opere edilmiş olan Graves hastalarında TRab antikörleri bulunması durumunda fetal hipertiroidi gelişebileceği de unutulmamalıdır. Ancak 25000'den fazla subklinik hipertiroidizm tanısı olan gebeyi değerlendiren prospektif bir çalışmada komplikasyonlar ve gebeliğin sonlanması üzerine olumsuz bir sonuç

gösterilemediği için subklinik hipertiroidi olgularının tedavileri önerilmemiştir(10).

Gebelikteki hipertiroidizme bağlı gelişebilen fetal etkiler arasında ise ölü doğum, düşük, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, antiroid ilaçlara bağlı malformasyonlar, nötropeni, guatr, fetal hipertiroidizm görülebilir (11,12,13). Bu yüzden hem maternal hem de fetal yan etkiler nedeniyle gebelikteki hipertiroidizmin tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.

Gebelikte Hipertiroidizmin Tanısı

Klinik olarak hipertiroidi bulgularının bulunması yanı sıra hiperemesis gravidarum ve eşliğinde kilo kaybının da bulunması akla hipertiroidizmi getirmelidir. Tanı için TSH ve FT4 düzeylerine bakılmalıdır. Normal gebelik sırasında tiroid fonksiyon testleri, hamile kadınlar için popülasyona ve trimestere özgü TSH ve T4 referans aralıkları kullanılarak yorumlanmalıdır. Birinci trimesterde aşıkarp hipertiroidizmi olan çoğu gebe kadının serum TSH değeri çoğunlukla <0.01 mU/L olarak izlenir. FT4 ve/veya FT3 normal trimester spesifik aralıkların üzerindedir ya da total T3 ve T4 düzeyi üst limitin 1,5 kat üzerindedir.

Gebelikte tiroid sintigrafisi ve iyot uptake çalışmaları kontrendikedir. Ayırıcı tanıda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri önemlidir. Anamnezde otoimmün tiroidit öyküsünün varlığı, fizik muayenede egzoftalmus ya da dermatopati bulgularının bulunması, laboratuvar tetkiklerinde TRab varlığı, tiroid ultrasonografik değerlendirmesinde tiroid parankiminde heterojenite ve doppler bakıda artmış kan akımının bulunması tanı için önemlidir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda önemli olan gebelikteki hipertiroidizmin en sık 2 nedeni olan Graves hastalığı ve gestasyonel geçici tirotoksikozun (GTT) ayırt edilmesidir. Sessiz veya subakut tiroidit, toksik adenom,

toksik multinodüler guatr gibi diğer nedenlere gebelikte daha az rastlanılır. GTT , gebelikte geçici hipertiroidizmin en sık nedenidir. Gebeliklerin %1-%3'ünde görüldüğünden Graves hastalığına göre daha sık karşılaşılmaktadır (4). GTT, hCG ve TSH β subünitindeki homolojiden kaynaklanır. Birinci trimesterdeki hCG artışı ile birlikte zayıf bir TSH uyarımı gelişir ve bunun sonucunda FT4, total T4 ve total T3 seviyelerinde artış olurken TSH seviyelerinde azalma söz konusudur. Tiroid hormon seviyelerindeki bu geçici artış genellikle gebeliğin 14-20. haftalarında hCG seviyelerinin plato çizmesi ve azalmasıyla birlikte düzelir ve antitiroid ilaç tedavisini gerektirmez. GTT çoğunlukla hiperemesis gravidarum kadar şiddetli olabilen bulantı ve kusma ile ilişkili olabilir (2,4,7). Laboratuvar tetkiklerinde TRab negatifliği, fizik muayenede guatr ve oftalmopati bulunmaması ve tiroid ultrasonografisinde normal görünümün bulunması ile Graves hastalığından ayırt edilebilir. GTT insidansı hCG seviyelerindeki artış ile körele olarak artar. GTT'de hCG seviyeleri genellikle 200.000 IU/L'nin üzerindedir (14).

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr ise fonksiyone otonom nodüller nedeniyledir ve genellikle antitiroid ilaç tedavisine ihtiyaç duyulmaz. Antitiroid ilaç kullanımında ise fetal tiroidi uyaracak TRab varlığı bulunmadığından Graves hastalığına göre fetal hipotiroidi gelişme riski daha yüksektir (3). Ayırıcı tanı için ultrasonografiden faydalanılabilir.

Tedavi

Gebelikteki hipertiroidinin kontrol altına alınması hem maternal hem de fetal etkiler açısından oldukça önemlidir. Aşıkarp hipertiroidisi olup orta-ciddi derecede semptomatik olan gebeler antitiroid ilaçlarla tedavi edilmelidir. Bu hastaların hemen hemen her zaman TSH düzeyi 0.05 mU/L' nin altında olup trimester spesifik sT4 düzeyi ya da total T3 ve T4 düzeyi üst limitin 1,5 kat üzerindedir. GTT durumunda sıvı açığının giderilmesi, antiemetik tedavi gibi destek tedavisi önerilirken, antitiroid ilaç tedavisi

önerilmemektedir (15). Antitiroid ilaç tedavisi tiyonomid türevi olan propiltiyourasil (PTU) , metimazol (MMI) ve karbimazol (CM) ile yapılır. CM, metimazol ile benzer etki ve yan etki profiline sahip bir ön ilaçtır. Tüm antitiroid ilaçlar plasentayı geçer ve fetüs üzerine de etkilidir (2,4,8). Bu nedenle zararlı bir fetal etkiden kaçınmak için tedavinin amacı, maternal FT4 seviyesini trimestere özgü normal aralığın üst sınırında veya hemen üzerinde tutmaktır. TSH seviyeleri uzun süre suprese kalabileceği için takipte TSH kullanılmamalıdır. Hepatotoksisite ve agranülositoz gibi yan etkiler nedeniyle tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi yapılması da önerilmektedir.

ATD' nin başlangıç dozu semptomların şiddetine ve hipertiroidinin derecesine bağlıdır. Genel olarak, düşük dozda başlanması önerilir (MMI 5-10 mg/gün; CM 5-10 mg/gün; PTU 100-150 mg /gün). Ciddi hipertiroidide MMI, 5–30 mg/gün (ortalama doz 10-20 mg/gün); CM, 10–40 mg/gün; ve PTU, 100–600 mg/gün (ortalama doz 200-400 mg) kullanılabilir (15).

MMI'nın aplasia cutis, koanal veya özofageal atrezi; umbilikosal dahil olmak üzere çeşitli karın duvarı kusurları; ve göz, üriner sistem ve ventriküler septal defektler gibi konjenital bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken gebelik haftalarında PTU'ya maruz kalan çocuklarda ise yüz ve boyun kistleri ve idrar yolu anormallikleri gibi hafif doğumsal kusurlar olabileceği belirtilmiştir. Her iki ilaç ile de doğumsal defekt riskinde artış olabileceği göz önünde bulundurularak mümkünse ilk trimesterde ilaç kullanmaktan kaçınılması önerilir. Ancak tedavi gerekli ise halen ilk trimesterde PTU önerilmekte ve 16. haftadan sonra annede karaciğer yetmezliği riskini azaltmak adına MMI önerilmektedir. MMI'dan PTU'ya geçerken, yaklaşık 1:20'lik bir doz oranı kullanılmalıdır (örn. MMI 5 mg/gün= PTU günde iki kez 50 mg)(15).

Hastalar ATD tedavisi ile ötiroid hale gelene kadar veya cerrahi planlanan hastada cerrahi öncesindeki hipermetabolik semptomları kontrol etmek için β -bloker ajanlar (metoprolol 25-50 mg /gün; propranolol 6-8 saatte bir 20 mg) verilebilir. β -blokerlerin 2-6 hafta içinde kesilmesi önerilir. β -blokerlerle uzun süreli tedavi, intrauterin büyüme geriliği, fetal bradikardi ve neonatal hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir (15).

Her iki ATD'ye alerjisi/kontrendikasyonu olan, ilaç tedavisine uyum sağlamayan ve yüksek doz ATD tedavisi ile ötiroidizmin sağlanamadığı gebelerde tiroidektomi düşünülmelidir. Tiroidektomi için ikinci trimester en uygun zamandır. ATD tedavisini tolere etmeyen veya yanıt vermeyen hipertiroid hastalarda, β -bloker ajanlarla cerrahi hazırlık ve kısa süreli (7-10 gün) potasyum iyodür solüsyonu (50-100 mg/gün) kullanılabilir. Ciddi hipertiroidisi olan vakalarda hızlı kontrol sağlamak için plazmaferez yapılabilir. Tiroidektomi sonrası TRAb hemen değil, kademeli olarak kaybolur ve tiroidektomi sonrası ATD'nin kesilmesi izole fetal hipertiroidizme yol açabilir. Cerrahi öncesi yüksek serum TRAb değerleri izole fetal hipertiroidizm riskini gösterir ve bu gebelerde ATD' nin kesilmesini takiben dikkatli bir fetal izlem gereklidir (15).

Kaynaklar

Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 19;(11):CD008633.

Cooper D.S., Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:238–249.

Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):533-545.

Sorah K.,Alderson T. L., (2024) Hyperthroidism in pregnancy. *StatPearls Publishing*

Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):636-646.

King JR, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Nov;71(11):675-685.

Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology In Pregnancy: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):R219-30.

Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 Jun;16:100190.

Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be

performed. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul;34(4):101320.

Casey BM ve ark. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2006;107(2 pt 1) :337-341.

Glinioer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. Growth Horm IGF Res 2003; 13: S45- 54.

Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. Horm Res 2006; 65: 235-42.

Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6093-8.

Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. Endocr Pract. 2014 Jun;20(6):597-607.

Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2023 Mayıs, Çevrimiçi yayın.:291-296. ISBN: 978-605-66410-3-9.

