

Gebelik ve Tiroid Hormonları

Pregnancy and Thyroid Hormones

Metin KABA

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 09.04.2011

Kabul Tarihi / Accepted: 09.05.2011

ÖZET

Tiroid hormonları gebelik oluşumu, devamı ve fetal gelişim için gereklidir. Maternal tirotropin plasentadan geçmez. Serbest tiroksin ve serbest triiodotironin plasentadan geçer. Tüm fetüsler 12'inci gebelik haftasından önce ve konjenital hipotiroidisi olan fetüsler gebelik süresince maternal tiroid hormonuna gereksinim duyarlar. Tiroid hormone santral sinir sisteminin gelişmesinde önemlidir. Tiroid fonksiyon testleri içinde en hassas olanı TSH'dir. Önceden bilinen tiroid hastalığı olan veya riskli grupta bulunanlara gebelikte tiroid değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Tüm gebelere tiroid değerlendirmesi yapılmayacağı tartışılmaktadır. Bu konuda farklı komite ve konsensus kararları vardır. Bu konu kesin netlik kazanana kadar tüm gebelere tiroid fonksiyonu taraması yapılmasının yararlı olacağına inanıyorum.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; tiroid hastalıkları; subklinik tiroid hastalıkları; tiroid fonksiyon testleri.

ABSTRACT

Thyroid hormones necessary for fertility, pregnancy and fetal development. Maternal thyrotropin can't cross placenta, free thyroxine and triiodothyronine across placenta. All fetus before 12th weeks of pregnancy and fetus with congenital hypothyroidia need maternal thyroid hormones during pregnancy. Thyroid hormones are crucial for central nervous system development. TSH is the most vulnerable test for determining thyroid function. Pregnant women with thyroid disease or are at risk of thyroid disease should undergo thyroid function test. All pregnant should be evaluated for thyroid function test is uncertain. There are different suggestions about this subject. Until this subject has certain end pregnant women should be screened for thyroid function test.

Keywords: Pregnancy; thyroid diseases; subclinical thyroid diseases; thyroid function tests.

GİRİŞ

Tiroid hormonları tiroksin (tetraiyodotironin, T4) ve triiyodotironindir (T3). Tiroid hormonları metabolik işlevleri, total enerji kullanımını, hücre solunumu, dokuların büyümesini, gelişmesini, hormon, vitamin kullanımını, besin ve inorganik iyon metabolizmasını, termogenezi diğer hormonların salgılanma, yıkılma hızlarını ve hücrelerin bu hormonlara duyarlılığını düzenler (1). Ayrıca büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü aracılığıyla da somatik ve iskelet gelişmesi üzerine etki eder (2).

Vücut hemostazının sürdürülebilmesi için tiroid hormonlarının kanda belli değer aralığında bulunması gerekir (3). Bu normal aralığa ötiroid durumu denir. Tiroid hormonlarının dolaşımında normal değerlerden

yüksek olmasına hipertiroidi; normal değerlerin altında olmasına hipotirodi denir.

Kanda bulunan tiroid hormon düzeyi (T3 ve T4 seviyesi) hipotalamo-hipofiz- tiroid aks tarafından kontrol edilir. Normal şartlarda dış uyarılara (stres, hastalık, metabolik gereksinim, düşük T4 ve daha az oranda düşük T3) cevap olarak hipotalamustan tirotropin salıverici hormon (TRH) salgılanır. Artmış veya azalmış metabolik gereksinim bu sistemin esas modifiye edicisidir. TRH hipofiz bezini tiroid uyarıcı hormonu (TSH) salgılaması için uyarır (4). TSH ise, tiroid bezini T4, T3 sentezlemesi ve depo haldeki hormonların kan dolaşımına salgılaması için uyarır. Kan dolaşımında bulunan tiroksinin (T4) tamamı tiroid bezinden salgılanır.

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Metin KABA

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Talatpaşa Bulvarı
Samanpazarı / Ankara (0312) 306 50 00 metinkaba12@hotmail.com

T3'ün %25'i tiroid bezinden salgılanır, %75'i dolaşımdaki T4'ün dokularda deiyodinasyonu sonucu oluşur (5). TSH sekrete eden hipofiz hücreleri T4 tarafından regüle edilir. Serumda düzeyi artan tiroid hormonları hipofizden TSH salgılanmasını inhibe ederler. Hipofizden TSH salgılanması dolaşımdaki tiroid hormon seviyesine çok duyarlıdır. Dolaşımdaki T4 düzeyindeki hafif değişikliklere hipofiz bezinin TSH salgılama cevabı T4'teki değişikliğin logaritmik katları şeklinde abartılı olur (6). Stres, soğuk, uyku, norepinefrin hipotalamustan TRH salgılanmasını; östrojen de pituitier bezden TSH salgılanmasını artırarak tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanmasını artırır. Somatostatin ve dopamin, büyüme hormonu ve glukokortikoidler TSH'ı baskılayarak tiroid hormon sentezini azaltırlar (4). Yüksek serum iyot konsantrasyonu tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu baskılar (7).

Tiroid bezinin yapısını başlıca folikül adacıkları oluşturur (8). Folikül yapısını lümeninde kolloid bulunan tek katlı epitel hücreleri oluşturur (9). Tirozin aminoasiti ve iyot molekülü tiroid hormonunun yapısını oluştururlar. Sentezlenen tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak kolloid içinde depo edilir. Dolaşımında bulunan T4 ve T3'ün büyük kısmı plazma proteinlere bağlı olarak bulunur. Serumda tiroid bağlayan asıl protein tiroksin bağlayan globulin (TGB)'dir. TGB T4'ün %70'ini ve T3'ün %75- 80'ini bağlar. T4'ün sadece %0,02- 0,03'ü ve T3'ün %0,3'ü kanda serbest olarak bulunur (4).

Tiroid hormonlarının fonksiyonları ve metabolizması hücre içinde gerçekleşir. Hücre içine serbest hormon şekli geçer. Tiroid hormon reseptörleri hücre çekirdeğinde ve mitokondride bulunur (10). Hücrelerde daha hızlı ve kısa süreli etkiye sahip olan T3'ün etkinliği T4'ten 3-5 kat daha potenttir ve reseptör affinitesi 10 kat daha fazladır (6).

Tiroid hormonları karaciğerde katabolize edilerek glukuronik asit ve sülfatla konjüge edilir. Glukuronat konjüгатları karaciğerden safrayla ve sülfat konjüгатları böbrekten idrarla atılır (1).

Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler tiroid bezinin çalışmasını ve tiroid fonksiyon testlerini etkiler. Gebeliğin tiroid fizyolojisi üzerine olan etkileri geri dönüşümlüdür. Gebelik sırasında özellikle ilk trimesterde plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) üretiminde artış olur. TSH ve hCG'in her ikisi de alfa ve beta alt ünitesinden oluşur. Her iki hormonun alfa alt ünitesi aynıdır. Bu biyokimyasal benzerlik hCG'in TSH reseptörlerine bağlanarak

tiroid bezini uyarmasına neden olur. hCG gebeliğin ilk haftasından itibaren yükselmeye başlar, 10. haftasında pik yapar ve daha sonra önemli değişiklik olmaz. hCG'deki bu yükselme serbest T4 değerinde hafif artmaya ve TSH'da anlamlı bir düşüşe neden olur. Gebelikte artan östrojen TBG miktarında artışa neden olur. Artan TBG'e bağlı olarak total T4 miktarı artar. Gebelerde iyot ihtiyacı artan böbrek glomerular filtrasyon hızı, plasenta ve fetus tarafından iyot kullanımının artmasına bağlı olarak artar. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve hiperemesis gravidarum gebelikte tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde zorluklara neden olur (11).

Fetal gelişim ve maturasyon için tiroid hormonu gereklidir. Tiroid hormonu normal plasentasyon için gereklidir. Plasental gelişimin bozulması ablasyo plasenta, preklampsi ve preterm doğuma neden olmaktadır (12). Tiroid hormonu normal fetal beyin gelişimi, nöronal çoğalma, migrasyon ve yapısal organizasyonu için gereklidir. Bu olaylar fetusun primer tiroid hormonu gereksinimini anneden karşıladığı birinci ve ikinci trimesterde meydana gelir (13). Tiroid hormonu emriyogenezde ve fetal maturasyonda önemli rol oynamaktadır (14). Maternal tiroksin ve tiroidotironin gebelik boyunca plasentadan fetusa geçmektedir (3). TSH'in transplasental geçişi minimaldir. Maternal tiroid hormonunun plasenta yoluyla geçişi özellikle fetal tiroid bezi hormon sentezlemeye başlamadan önceki dönemde önemlidir. Fetal plasental kordtaki T4'ün yaklaşık %30-40'ı maternal kaynaklıdır (7, 15). Fetal tiroid bezi 8-10 gebelik haftalarında iyot konsantre etmeye ve 12 haftadan itibaren hormon sentezlemeye başlar. Bununla birlikte 18-20 haftaya kadar tiroid hormon üretimi sınırlıdır. İkinci trimesterde hızla gelişmekte olan kohlea, serebral neokorteks ve bazal ganglionlar iyot yetersizliğine aşırı duyarlıdır (16). Yirminci gebelik haftasında hipofiz bezinin olgunlaşmasından sonra fetal tiroid folüküler hücresinde iyot tutulumu ve hormon sentezi artar. (6, 17). Bu haftadan itibaren gebeliğin son haftasına kadar fetal dolaşımda total T4 ve serbest T4 konsantrasyonu düzenli olarak artar.

Maternal tiroksinin plasentadan transferi özellikle tiroid anomalisi olan fetuslar için önemlidir. Konjenital tiroid anomalisi olan fetusların hormon ihtiyacı transplasental geçen maternal tiroid hormonu tarafından karşılanır. Konjenital tiroid hastalığı olan fetuslarda doğumdan hemen sonra hormon tedavisi başlandığında nöral gelişimin normal olduğu gözlenmektedir. Santral sinir sisteminin tiroid hormona en

fazla gereksinim duyduğu dönem gebeliğin son trimesteri ile doğumdan sonraki 6-8 aylar arasındır (17). İyot yetersizliği maternal ve fetal hipotiroidiye neden olabilir. Maternal ve fetal hipotiroidili infantlarda şiddetli nöronal gelişim bozuklukları görülmür (2).

Birinci ve ikinci trimesterde fetusa yeterli maternal tiroid hormonu geçişi olmazsa erken dönem fetal beyin gelişimi bozulur. Bu durum, fetusta geri dönüşümü olmayan etkiler oluşturur (18).

Yeterli maternal tiroid hormonu olmadığında fetusta gelişen beyin dokusu hasara uğrar. Bu fetuslarda beyin gelişiminin bozulması sonucu ilerde zayıf kognitif gelişim, mental retardasyon ve serebral palsi gibi komplikasyonlar gözlenebilir (19).

Gebelikte immün sistemde değişiklikler meydana gelir. Buna bağlı olarak Graves' hastalığında ilk trimesterde alevlenme, ikinci ve üçüncü trimesterde dereceli olarak gerileme olur. Doğum sonrası ilk bir kaç ayda tekrar alevlenme olur. Hashimoto tiroiditinde tiroid antikorlarındaki düşme haricinde belirgin değişiklik olmaz. Doğum sonrası immün sistemdeki değişikliğe bağlı olarak tiroid hücrelerinde yıkım olur. Bunun sonucu hastaların %30'unda postpartum tiroidit gelişir (20). Tiroid peroksidaz ve antitiroglobulin otoantikorları plasentayı geçerler. Fakat bunlar fetal tiroid gelişimini etkilemezler. Bu nedenle Hashimoto tiroiditi fetal ve neonatal tiroid fonksiyonları ile ilişkili değildir (16).

Gebelerde aşikâr tiroid hastalıkları insidansı %1-2'dir. Fakat tanı konmamış hipotiroidi ve hipertiroidi insidansı daha fazladır (21).

GEBELİKTE HİPERTİROİDİ

Tedavi edilmemiş hipertiroidili hastalar genelde infertil dirler. Gebelikte hipertiroidi prevalansı %0,1-0,2'dir (21). Gebelikte hipertiroidinin nedenleri: Graves hastalığı, gestasyonel geçişi tirotoksikoz, molar gebelik, subakut veya sessiz tiroidit, toksik adenom, multinodüler toksik guatr, iyotun indüklediği tirotoksikoz, tirotoksikozis faciata dır (21). Hipertiroidinin anne ve fetüs üzerine olumsuz etkisi olur. Hipertiroidinin gebelikte görülen komplikasyonlarını maternal ve fetal olmak üzere iki bölümde inceleyebiliriz.

Maternal komplikasyonları; Abortus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm doğum, konjestif kalp yetmezliği, tiroid fırtınası, ablasyo plasentadır.

Fetal komplikasyonlar; düşük doğum ağırlığı (prematürite, gebelik yaşına göre küçük fetus, intrauterin gelişimin kısıtlanması), fetal guatr, hipotiroidi, ölü doğum, hipertiroidi, santral hipotiroididir (22).

Tanı: Hipertiroidinin semptom ve bulguları gebelik semptom ve bulgularına benzer. Hipertiroidili bir gebede ilk semptomlar yorgunluk, çarpıntı, uykusuzluk, sıcak intoleransı, proksimal kas güçsüzlüğü, nefes açlığı ve irritabilitedir. Bu semptomlar gebeliğe bağlı olarak ta görülmektedir.

Gebelikte artmış iştaha rağmen kilo alımının olmaması ve istirahatteki kalp hızının dakikada 100 vurunun üzerinde olması tiroid hastalığına ait iki en önemli bulgudur (23). Gebelikte total tiroid hormon düzeyi yükselir. Gebelerde hipertiroidinin tanısı için serum serbest T4, serbest T3 ve TSH düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Gebeliğin 8-14 haftalarında hCG'in etkisiyle TSH düzeylerinde hafif baskılanma olur. Bu durumun bilinmesi tanı açısından önemlidir.

Tedavi: Gebelikte hipertiroidinin tedavisi maternal, fetal ve neonatal komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Gebelikte hipertiroidi tedavisinde medikal tedavi ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Tedavinin amacı en düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi ile serum sT4 düzeyini mümkün olan en kısa sürede normal değere indirip bu seviyede tutmaktır. Antitiroid ilaçlar plasentadan geçerler. Gebelikte metimazole bağlı embriyopati ve kutis ablasyo bildirdiği için propiltiourasil tedavisi tercih edilir. Gebelik sırasında PTU 100- 150 mg/gün dozunda kullanılır. Doz ayarlaması serum sT4 düzeyini üst düzeye yakın seviyede tutacak şekilde yapılmalıdır. Aşırı miktarda antitiroid ilaç dozu fetal hipotiroidiye ve fetal guatra neden olabilir. Hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, serum sT4 düzeyi normalin üst sınırına yakın seviyelerde tutulmalıdır (11).

Tedaviye başladıktan sonra maternal ötiroid durum oluşana kadar 2-4 haftalık aralarla serum tiroid fonksiyon testleri kontrol edilir. Serum TSH'ın 6-8 hafta içinde normal değerlere gelir (11). Hasta ötiroid hale geldikten sonra 4 hafta aralıklarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (11). Hasta ötiroid hale gelse de relaps gelişme riski olduğundan antitiroid ilaçlar 32- 34 haftadan önce kesilmemelidir (22). Tiyonamid grubu ilaç tedavisi sırasında %10 oranında geçici lökopeni gelişebilir. Genelde ilaç tedavisini kesmeyi gerektirmez. Yaklaşık %0,2 hastada agranülositoz gelişir. Agranülositoz ilaç tedavisini

kesmeyi gerektirir. Agranülosistoz ani gelişir. İlaç dozundan bağımsızdır. Bu nedenle tedavi sırasında seri lökosit sayımı yapılması gerekmez (22).

Süt verme süresince tedaviye devam edilir. PTU ve metimazolün süte geçişi minimaldir. PTU tercih edilir. Emzirme sırasında anne tarafından günlük 30 mg metimazol ve 750 mg PTU alınmasının yenidoğanın tiroid fonksiyon testleri üzerine ve bebeğin psikolojik gelişimi üzerine olumsuz etkisi yoktur (24). Bu ilaçlar neonatal tiroid fonksiyonunu deprese etmezler (21). Propranol gebelikte tremor, taşikardi ve anksiyetenin tedavisinde akut dönem semptomlarını kontrol etmek için birkaç hafta süreyle kullanılabilir. Gebelerde propranolol kullanılmasına bağlı bebekte gelişme geriliği, hipoglisemi veya depresyon gelişebilir. Propranol ile uzun süre tedavi yapılmamalıdır.

Radyoaktif iyot tüm gebelik süresince plasentadan geçer. Fetal tiroid dokusunu yıkar. Gebelikte kullanılması kesinlikle kontraendikedir (25). Eğer radyoaktif iyot kullanılmışsa radyoaktif iyotun klirensi ve hormonal dengenin sağlanması için gebelik bir yıl ertelenmelidir (21).

Cerrahi tedavi ilaç tedavisine cevap vermeyen, ilaç uyumu iyi olmayanlar ve minimal efektif doza rağmen fetal hipotiroidi gelişen gebelerde endikasyonu vardır (21). Cerrahinin ikinci trimesterde yapılması komplikasyon gelişme riskini azaltır.

GEBELİKTE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

Subklinik hastalık durumu belirli bir hastalığa ait semptom ve bulguların ortaya çıkmadığı, hastalığın erken evresi olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidi serum sT4 ve sT3 düzeyleri referans değerler içindeyken serum TSH düzeyinin referans değerinin altında olması olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidi gebe kadınların %1,7'sinde görülür (26). Subklinik hipertiroidinin uzun dönemde osteoporoz gelişimi, kardiyovasküler morbiditede artış, aşikâr tirotoksikoz ile ilerleme ve tiroid yetersizliğine ilerlediği rapor edilmektedir. Subklinik hipertiroidi uzun dönemde annede olumsuz etkileri oluşturabilir. Bu etkileri önlemek için belirli aralıklarla takip yapılmalıdır (26).

Gebelik sırasında subklinik hipertiroidi tedavisi yapılmasının gebelik seyri üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren kanıt yoktur. (26, 27). Antitiroid ilaçlar plasentadan fetal dolaşıma geçer. Ayrıca tedavinin fetus üzerine olumsuz etkisi olabilir (27). Gebelikte tedaviye gerek yoktur.

HİPOTİROİDİ

Gebelikte hipotiroidi %1-2 oranında görülmektedir (28). Ailesel tiroid hastalığı varlığı, diabetes mellitus, vitiligo, pernisiyöz anemi, radyasyona maruz kalma, hipertiroidi tedavisi, iyot yetersizliği veya fazlalığı, antitiroid ilaç alımı (lityum, amiodoron, iodin, interferon alfa, radyografik kontrast ajanlar) gebelikte hipotiroidi gelişmesine neden olabilir (7).

Hipotiroidinin başlangıç semptomları halsizlik, kabızlık, soğuk intoleransı, kas kramplarıdır. Bu semptomları hipotiroidi ilerledikçe uykusuzluk, kilo alımı, karpal tünel sendromu, saç kaybı, seste kabalaşma, zihinsel işlevlerde yavaşlama takip eder (29).

Gebelikte en sık hipotiroidi nedeni kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto tiroiditi). Gebelikte diğer primer hipotiroidi nedenleri endemik iyot yetersizliği, ablatif radyoaktif tedavi, graves hastalığı nedeniyle tiroid ablasyonu yapılması, şiddetli preeklampsi ve tiroid cerrahisidir. Sekonder hipotiroidi nedenleri Sheehan sendromu, lenfositik hipopituitarizm ve geçirilmiş hipofizektomidir (21).

Hipotiroidisi olan kadınlar gebe kaldıklarında obstetrik komplikasyonların görülme riski artar. Hipotiroidili gebelerde erken gebelik kaybı, maternal anemi, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, ablasyo plasenta, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, bozulmuş fetal beyin gelişimi, kötü prenatal seyir gibi komplikasyonlar gelişebilir (21, 30).

Tanı: Aşikâr hipotiroidisi olan hastaların %20-30'unda hipotiroidi ile uyumlu semptomlar vardır. Hipotiroidi bulguları olan pretibial ödem, kuru deri, derin tendon reflekslerinde yavaşlama gebeliğe bağlı olarak da gelişir. Bu nedenle gebelikte hipotiroidi semptomları çoğu zaman gebeliğe bağlı semptomlar olarak değerlendirilir. Bu durum gebelikte hipotiroidinin gözden kaçırılmasına neden olabilir.

Primer hipotiroidi tanısı serum TSH düzeyinde artma ve serum sT4, sT3 düzeylerinde azalma tespit edilmesi ile konulur. Santral hipotiroidisi olan gebelerde serum TSH düzeyinde artma görülmez. Bu gebelerde serum TSH ve sT4 düzeyleri düşüktür (31). Erken gebelik döneminde hCG'nin tiroid üzerine uyarıcı etkisi nedeniyle serum TSH'ında düşme ve serum T4 seviyesinde hafif artma olur. Bu fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında hipotiroidi tanısının konulmasını zorlaştırır (11, 32).

Maternal hipotiroidi ikinci trimesterde ve öncesinde gelişirse irreversible fetal beyin gelişimi defektine yol açar. Daha sonraki dönemde maternal

hipotiroidi daha az ve reversible fetal beyin hasarına yol açar (12, 21).

Tedavi: Hipotiroide tedavinin amacı gebeyi klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid hale getirmektir (11). Hipotiroidin tedavisinde rutin olarak levotiroksin kullanılır. Başlangıç dozu 1,0-2,0 µg/kg/gün veya yaklaşık olarak 100 µg/gün'dür (11). Tedaviye başladıktan sonra 6-8 hafta aralıklarla TSH ölçümü yapılır. Tedavi sürecinde TSH 0,5- 2,5 mU/L aralığında tutulmalıdır. Gebelik döneminde serum TBG'de artma, plazma hacminde artma, plasentada bulunun deiyodinaz 3 (D3) enzimiyle T4 ve T3'ün inaktivasyonunda artma olur (33). Artmış renal glomerular filtrasyon hızına bağlı renal iyot klirensinde artma ve fetus tiroidinin ikinci ve üçüncü trimesterde iyot kullanımında artışa bağlı olarak gebelerin iyot ihtiyacı artar. Bu değişiklikler nedeniyle hipotiroidili gebelerde tiroid hormonu ihtiyacı artar. Doğumdan sonraki 4-6 haftalarda serum TBG, T4 ve T3'ü gebelik öncesi düzeyine döner (7).

Doğumdan sonraki 6-8 hafta içinde tiroid fonksiyonlarına bakılarak levotiroksin dozunun yeniden ayarlanması gerekir. Bundan sonra yıllık serum TSH ölçümleri yapılarak hastalar takip edilir (7). Hipotiroidi tedavisi alan annelerin enzimesi kontrendike değildir. Levotiroksin süte çok az miktarda geçer. Bu miktar yenidoğanın tiroid foksionunu ve tiroid tarama programlarını etkilemez (7).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Subklinik hipotiroidi tanısı tiroid antikorlarının olup olmadığına bakılmaksızın serum TSH düzeyi referans değerinin üzerinde iken, serum sT4 ve sT3 düzeyinin normal referans aralığında olduğu durum olarak tanımlanır (34). Subklinik hipotiroidin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekte olup %2 ile %5'tir (35). Subklinik hipotiroidin gebelik ve fetal nöronal gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (28, 35). Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi ve/veya tiroid peroksidaz antikor pozitifliğinin subfertilite, infertilite, spontan düşük, ablasyo plasenta, preterm doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, postpartum tiroid disfonksiyonu, depresyon (postpartum depresyon da dâhil) ve gelişmekte olan çocukta kognitif ve psikomotor gelişmenin bozulmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (26, 28). Subklinik hipertiroidi tespit edilen gebelere ve gebe kalmayı planlayan kadınlara tiroid hormon replasman tedavisi gereklidir (28). Tedavi sırasında her 6- 8 haftada bir TSH ölçümü yapı-

larak serum TSH değerinin alt sınıra yakın ve serum sT4 değerinin üst sınıra yakın aralıkta tutulması önerilmektedir (36).

Eğer anneye tiroksin replasmanı sırasında verilen aşırı doz fetusta hipertiroidiye neden olursa fetal hipertiroidiye bağlı taşikardi, aritmi, hidrops, hiperkinezi, intrauterin gelişme geriliği, ultrasonografide fetal guatr, fetal femur alt ucunda artmış kemik yaşı tespit edilebilir.

Maternal ve fetal hipotiroidin birlikte bulunması geri dönüşümü olmayan fetal santal sinir sistemi harabiyetine neden olur. Maternal tiroid hormonu özellikle gebeliğin ilk yarısında fetal tiroid bezi hormon sentezlemeye başlamadan önceki dönemde önemlidir. Gebeliğin ikinci yarısında tiroid hormonu multiple organ gelişimini etkilemektedir. Gebelerde yükselmiş serum TSH değeri optimal beyin gelişimi ve fetusun yaşamını tehlikeye sokan tiroid hormon yetersizliğini göstermeye yeterlidir (28). Santral sinir sisteminin tiroid hormonuna maksimum bağımlığı olduğu period gebeliğin son trimesterinden doğumdan sonraki 6-8 aylar arası olarak gözükmektedir. Fetal hipotiroidi yönetimi maternal T4 değerinin normalleştirilmesini gerektirmektedir (37).

İyot eksikliği hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye neden olur. Ayrıca gebelikte iyot gereksinimi artar. İyot yetersizliği olan bölgelerde diyetle iyot replasmanı yapılmalıdır.

Konjenital hipotiroidi mental retardasyonun önlenbilir en sık nedenidir. Vakaların çoğu sporadik olgulardır (2). Fark edilmemiş konjenital hipotiroidi mental retardasyona yol açar. Yenidoğan taraması ve doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde levotiroksinle tedaviye başlanması kognitif gelişmeyi düzeltebilir (38). Doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde konjenital hipotiroidi tanısı koyulup tedavi edilirse siddetli hipotiroidin kognitif problemlere neden olması önlenir (24).

Tüm gebelere takip sırasında tiroid değerlendirilmesi yapıp yapılmaması henüz netlik kazanmamış bir konudur. Bu konuda değişik görüşler vardır. Bazı konsensüs ve komiteler sadece riskli grupta olan gebelerde tarama yapılmasını öneriyor (39). Bazıları ise tüm gebelere tarama yapılmasını öneriyor (28). Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi olan gebelerin üçte birinin risk olmayan grupta olduğu tesbit edilmiş (40). Bu sadece riskli grupta tarama yapılmasının kabul edilebilir olmadığını göstermektedir. Özellikle ilk trimesterde fetus henüz tiroid hormonu sentezlemeye başlamadan önce maternal tiroksinin plasental ola-

rak fetusa geçişi fetal gelişim için oldukça önemlidir. Yine konjenital hipotiroidi durumunda fetusa geçen maternal tiroid hormonu normal fetal gelişimin sürdürülmesini sağlamaktadır.

Bu nedenle tüm gebe kalmayı planlayan kadınlara ve gebelikte özellikle ilk trimester değerlendirmesinde tiroid hormon düzeyi değerlendirilmelidir (35). TSH değerlerindeki değişiklikler tiroid hastalıklarında ilk ortaya çıkan bulgudur. İlk değerlendirme TSH ile yapılmalı, normalin dışında bir değer varsa ileri tesler yapılmalıdır. Eğer hipertiroidi, hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi tespit edilirse tedavi edilmelidir. Çalışmalar aşikâr ve subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğunu ve levotiroksinle tedavi edilen hipotiroidili gebelerde bu etkinin olmadığını göstermektedir (41). Yine tüm yeni doğanlarda doğundan sonra konjenital hipotiroidi yönünden tarama yapılmalı. Eğer tüm yenidoğanlara tarama yapılamıyorsa gebelik sırasında maternal tiroid hastalığı tesbit edilmiş olan yenidoğanlarda mutlaka tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO (Editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. In: Kayaalp OS, Gürlek A. Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve tirotropin salıverici hormon. 10uncu Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2002:1252-71.
2. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL. Congenital hypothyroidism. *Current Paediatrics* 2004;14(5):422-9.
3. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr* 2011;75(3):157-65.
4. Little JM. Thyroid disorders. Part I: hyperthyroidism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):276-84.
5. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Hormon IGF Res* 2006;16(1):20-4.
6. Speroff L, Fritz MA (Editors). Clinical gynecologic endocrinology and infertility. In: Reproduction and the thyroid. 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:805-23.
7. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2006;51(3):152-8.
8. Felice M, Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25(5):722-46.
9. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. In: Sayinalp S. Tiroid hastalıklarına giriş. 2nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:2167-79.
10. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2005;187(1):1-15.
11. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1283-92.
12. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81(3):349-53.
13. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. *Thyroid* 2004;14(3):234-45.
14. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292(6):691-5.
15. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JMM. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid dysgenesis. *N Engl J Med* 1989;32(1):13-6.
16. Girling JC. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006;16(1):539-47.
17. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):16-31.
18. Pop VJ, E deVries AL, van Baar JJ, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy A marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol* 1995;80(12):3561-6.
19. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser MB. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;334(13):821-7.
20. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999;9(7):643-6.
21. Lao TT, Thyroid disorder in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(2):123-7.
22. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Prac Res Clin Endocrin Metabol* 2004;18(2):267-88.

Gebelik ve Tiroid Hormonları
Pregnancy and Thyroid Hormones

23. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. In: Güllü S. Tirotoksikozlar. 2nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003:2193-210.
24. Horsley J, Ogilvy-Stuart AL. The infant of the mother with thyroid disease. *J Paediatr Child Health* 2007;17(6):228-32.
25. Lin CH, Tapscott SJ, Olson JM. Congenital hypothyroidism (cretinism) in neuroD2-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2006;26(11):4311-5.
26. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337-41.
27. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):1-7.
28. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from The American Association of Clinic Endocrinologists, The American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581-5.
29. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
30. Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *T Endocrinol Metab* 1998;9(10):403-11.
31. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2006;35(1):117-36.
32. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):753-7.
33. Galton VA, Martinez E, Hernandez A, St Germain EA, Bates JM, St Germain DL. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Invest* 1999;103(7):979-87.
34. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(2):245-64.
35. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(6):415-20.
36. Sade CSM, Snodgrass GR, Hankins WR, Gary DV. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006;28(4):477-83.
37. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000;10(3):229-34.
38. Rose SR, Brown SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290-303.
39. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
40. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92(1):203-7.
41. Brent GA. Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):39-41.