

Gebelikte Tiroid Hastalıkları

Dr. Cazip ÜSTÜN¹, Dr. Mesut AYTEMUR², Dr. Zafer MALAZGİRT³,
Dr. Ali YANIK¹, Dr. Şükrü ÇOKŞENİM¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı (1)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (2)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı (3)

✓ Tiroid hastalıkları genç yaşta görülme eğilimi gösterirler ve belli sıklıkta gebelikte rastlanırlar. Gebelik normalde çok belirgin tiroidomegali yapmadığı için gebelik sırasında görülen guatr ve nodüllere normal dışı olgu olarak yaklaşılmalıdır. Grave's hastalığı ve hipotiroidizm gebeliği komplike edebilir. Fetüsü etkileyebilecek (Fetal hipotiroidizm gibi) bu hastalıkların antenatal tanı ve tedavileri fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi düşürecektir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, tiroid hastalıkları

✓ Thyroid disorders have a predilection for young women and they are encountered with some frequency during pregnancy. Pregnancy, however, usually does not cause impressive thyromegaly, and thus any goiter or nodule recognized during pregnancy should be approached as if pathologic. Grave's disease and hypothyroidism can complicate pregnancy. Antenatal recognition and appropriate management of these disorders that especially affect the fetus (such as fetal hypothyroidism) is essential in order to prevent fetal and neonatal morbidity and mortality.

Key words: Pregnancy, Thyroid disorders.

Tiroid hastalıkları gebelikte, diabet mellitustan sonra ikinci sıklıkta görülen endokrin hastalıklardır⁽¹⁾.

Fetal gelişim dönemi göz ardı edilirse tiroid bezinde insan hayatının hiçbir döneminde gebelikteki kadar önemli değişiklikler olmaz. Sınırlı tiroid hormon rezervine sahip ve iyottan fakir bölgelerde yaşayan hastalarda hipotiroidizm gelişirken, daha önce hipotiroidi hikayesi olanlarda levotiroksin ihtiyacında değişme olur. Öte yandan daha önce hipotiroidi hikayesi olanlarda antitiroid ilaçlara ihtiyaç gebelik ilerledikçe azalır. Ayrıca daha önce herhangi bir tiroid bezi hastalığı olmayan ancak antitiroid antikoru olan kişilerde postpartum hipertiroidizm veya hipotiroidizm gelişebilir⁽²⁾.

Gebelikte Tiroid Hacmi: Rasmussen ve arkadaşları iyot eksikliği bulunan bölgelerde %30'luk, Glinoe ve arkadaşları ise

yine iyottan fakir bölgelerde %20'lik tiroid hacim artışı olduğunu yayınlamışlardır^(3,4). Pederson ve arkadaşları 54 gebeyi gebelik boyunca ve postpartum 12 ay izlemişler, bunların yarısına 18. haftadan sonra günlük iyot vermişler ve tiroid ultrasonografisi ile takip etmişlerdir. İyot desteklemesi gebelik sırasındaki tiroid hacim artışını belirgin derecede düşürmüştür. Ancak %15,5 olguda iyot alınmasına rağmen tiroid bezindeki büyüme önlenememiştir⁽⁵⁾.

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testleri: Hiperöstrojenemiye bağlı olarak serum tiroid binding globulin (TBG) artar. Bu artış birazda hepatik klerensteki düşüşe bağlıdır. Triiodo-tyronine resin uptake (T3U) düşer, total serum thyroxine (T4) ve triiodothyronine (T3) artar. Serbest T4 (FT4) ve T3 (FT3) le thyrotropin normal sınırlarda kalır⁽⁶⁾.

HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidizm aktif tiroid hormonunun aktif salınımıyla ortaya çıkan bir klinik tablodur.

Gebelik sırasında hipertiroidizm açısından taşikardi, uyku sırasında artan nabız hızı, tiroid bezinde büyüme, egzoftalmi ve yeterli beslenmeye rağmen kilo artışı olmaması önemli işaretlerdir⁽⁶⁾. Ayrıca aşırı terleme, sıcağı tahammülsüzlük, sinirlilik, anksiyete, uykusuzluk ve emosyonel labilite söz konusudur⁽⁷⁾.

Gebelikte hipertiroidizm'in en önemli nedenleri Grave's hastalığı, akut (subakut) tiroditis, Hashimoto hastalığı, mol hidatiform veya korikarsinom, toksit nodüler guatr ve toksik adenomdur⁽⁷⁾. Bunlar arasında en sık görüleni guatr, tirotoksikoz ve eksoftalmus ile karakterize Grave's hastalığıdır⁽⁶⁾.

Amino ve arkadaşları⁽⁸⁾ gebeliğin Grave's hastalığına etkisini araştırmak açısından klinik remisyonda olan 41 gebede yaptıkları çalışmada 18 olguda gebeliğin 10-15. haftalarında serum serbest T4 indeksinin arttığını, diğerlerinde ise postpartum tirotoksikoz geliştiğini yayınlamışlardır.

Grave's hastalığı ilk trimesterde ağırlaşma eğilimi gösterir. İkinci ve üçüncü trimesterde aktivitesi azalır. Postpartum dönemde hastalığın aktivitesinde süratli bir artış görülür. Doğumun kendisi bir hipertiroidi krizine neden olabilir. Grave's hastalığı birinci trimester düşüklerini, yenidoğan ölümlerini, düşük doğum ağırlıklı bebek olgularını artırır⁽⁷⁾. Laboratuvar olarak, serum total T4 seviyesi artar. Serbest T4 yüksek TSH ise düşüktür. Eğer serbest T4 normalse ve tirotoksikozlardan şüphe ediliyorsa %3-5 oranında görülen izole serbest T3 artışı akla getirilmelidir.

Tedavi: Tirotoksikozun tedavisine tanı

konular konulmaz başlanmalıdır. Bu şekilde eylemde oluşabilecek tiroid krizinin önüne geçilir. Prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek ve fetal kayıplar önlenir⁽¹⁾.

Medikal tedavi hem propiltiourasil hemde metimazolün plasentayı geçmesi nedeniyle ile fetal hipotiroidi ve guatr gibi fetal komplikasyonlar yaratabilir. Ancak bu tür komplikasyonları tamamen antitiroid ilaçlara bağlamak yanlıştır. Çünkü hem tirotropin stimüle eden hemde tirotropin bloke eden antikorlar plasentayı geçerek fetal tiroid dokusuna bağlanırlar⁽¹⁶⁾.

300 mg'ın üzerindeki propiltiourasil dozlarında fetal guatr ve hipotiroidizm rapor edilmiştir. 200 mg'ın altındaki dozlarda fetal T4 seviyeleri normaldir. Metamizol alan gebelerin çocuklarında aplasia cutis görülmesi propiltiourasil'i tercih edilir hale getirmiştir⁽⁷⁾.

Tedaviye günde 300 mg ile başlayıp, hastayı klinik olarak minimal tirotoksik ve total serum tiroksin düzeyi normalin üst hududunda tutacak şekilde devam etmek önerilmektedir⁽⁹⁾.

Cerrahi girişim ancak yüksek doz propiltiourasil'e (300 mg/gün den fazla) rağmen zorlukla kontrol edilen olgularda önerilmektedir. Radyoaktif iyot ise fetal tiroid harabiyetine neden olduğu için kontrendikedir⁽⁷⁾.

TİROİD KRİZİ

Tiroid krizi tedavi altında olmayan gebelerde gebelik sırasında veya puerperiumda nadiren görülür⁽¹⁰⁾. Olayı ağır preeklampsi, enfeksiyon, anemi ve doğum eylemi alevlendirir⁽¹¹⁾. Ateş, taşikardi, bulantı, kusma, karın ağrısı, terleme ve hatta koma ile kendisini belli eder.

Tedavi ile bile mortalite %20'dir. Tedavisinde yüksek doz propiltiourasil, sodyum iyodür, propranolol, kortikosteroidler, sıvı

tedavisi ve antipretikler önerilir⁽¹⁾.

HİPEREMESİS GRAVİDORUM

Hiperemesis gravidorum etyolojisi bugün için de kesinlik kazanmamıştır. Hipertiroidi bu hastalığın muhtemel etyolojik faktörleri arasında sayılmaktadır. Human korionik gonadotropin'in (hCG) erken gebelikteki süratli artışının tiroidi uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir⁽²⁾.

Bir çok çalışma hiperemesis gravidorum'lu hastalarda kontrol grubuna göre yükselmiş tiroid hormon seviyesi göstermiştir⁽¹²⁻²⁴⁾. Ancak birçok araştırmacı özellikle klinik olarak ötiroid olup minimal biyokimyasal tiroksikozu olan gebelerde tiroksikoz tedavisine başlamada aceleci olunmamasını ancak yakın gözlemlerde tutulmalarını önermektedir⁽²⁾.

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR ve HİPERTİROİDİZM

Molar gebelikte hipertiroidizm bulguları ortaya çıkabilir. Bu olay hCG seviyesi ve endojen tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki ile hCG'nin tiroid stimulan aktivitesi sonucu oluşur. hCG molekülünün TSH reseptörlerine bağlanması tiroid bezinin hiperfonksiyonu ile sonuçlanır. Molar gebeliğin tedavisi ile hipertiroidizm bulguları kaybolur. Antitiroid tedavi olgularının çok azında ve çok kısa süre ile gerekebilir⁽¹⁵⁾.

HİPERTİROİDİ'NİN YENİDOĞAN'A ETKİLERİ

Matsuura ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ neonatal hipertiroidinin maternal tiroid stimüle edici antikorların transplasenter geçişinden kaynaklandığını yayınlamışlardır. Burrow ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ ise gebelik sırasında propiltiourasil kullanan gebelerin çocuklarını uzun süre tiroid fonksiyonları, fizik ve en-

tellektüel gelişim açısından takip etmişler, büyüme ve gelişim açısından herhangi bir yan etkiye rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Antitiroid ilaç alanlarda süte antitiroid ilaç konsantrasyonu düşük olmasına rağmen emzirmenin sakıncalı olduğuna ait düşünceler varsada American Academy of Pediatrics'e göre propiltiourasil emzirme için kontrendikasyon oluşturmaz^(6,18).

Grave's hastası kadınlar cerrahi veya radyoterapi ile ötiroid hale getirilseler bile guatr ve ekzoftalmusu olan tiroksikozlu bebek doğurabilirler. Bu tiroid stimüle edici antikorların plasentayı geçerek fetal tiroidi uyarmalarına bağlıdır. Bu olgularda tiroid stimüle edici antikorlar metabolize edilene kadar yenidoğan antitiroid tedaviye ihtiyaç gösterebilir⁽⁶⁾.

HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm tiroid bezinin plasmada yeterli tiroid hormonu seviyesi oluşturamaması sonucu meydana gelen bir klinik tablodur. Primer veya sekonder (radyoaktif iyot tedavisi, tiroidektomi) nedenlerle ortaya çıkar. Primer hipotiroidizm (miksödem) tiroid veya hipofiz kökenli olabilir. Aplazi, nonfonksiyone guatr ve tiroidit, tiroid kökenli hipotiroidizmin en sık etkenleridir. Davis, Lereno ve Cunningham⁽¹⁹⁾ 28 hipotiroid gebede yaptıkları çalışmada materyal anemi, preeklampsi, postpartum kanama, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm gibi komplikasyonların arttığını, tiroksin replasman tedavisinin bu komplikasyonları azaltacağını yayınlamışlardır. Leung ve arkadaşları⁽²⁰⁾ hipotiroid gebelerde gestasyonel hipertansiyon ve prematür eylem oranını arttığını, tiroid fonksiyon testlerinin normalleştirilmesi ile gestasyonel hipertansiyon ve diğer komplikasyonların önlenebileceğini bildirmişlerdir.

Klinik olarak hipotiroidi aşırı yorgunluk, kuru cilt, soğuğa tahammülsüzlük, iritabilite, konstipasyon ve parestezi ile kendini gösterir⁽⁷⁾.

Laboratuvar olarak TSH'da artış, total T4 seviyesi normalken serbest T4 indeksi (FT4I) düşüktür⁽¹⁾.

Tedavi: Oral L-tiroksin uygulamasıdır. Ortalama 2,25 mikrogram/kg veya 0,125 mg günlük doz ile hasta ötiroid hale getirilebilir. Hasta tedavi süresince optimal serum tiroid hormon konsantrasyonları açısından yakından takip edilmelidir⁽⁷⁾.

HİPOTİROİDİNİN FETÜS ve YENİDOĞAN'A ETKİLERİ

Konjenital hipotiroidizm, doğumda serum tiroksin ve TSH düzeylerinin ölçülmesi ile tanımlanabilir. Atiroid bir fetüs, boy ve ağırlık olarak normal ölçülerde ve doğumda klinik yönden ötiroid görünümündedir. Buna karşın bazı hipotiroid yenidoğanlarda kemik yaşında gecikme gözlelenebilir. Çalışmalar hipotiroidili doğan çocukların uzun süreli takiplerinde gelişme geriliği ve düşük entellektüel kapasite gösterdiklerini ortaya koymaktadır⁽⁷⁾.

Fetal hipotiroidizmin (kretinizm) tanısı fetal guatr yokluğunda oldukça zordur. Serum tiroid hormon ölçümleri ile kordosentez örneklerinin değerlendirilmesi en gerçekçi yöntemdir⁽²¹⁾.

Fetal tedavi için tiroid hormonunun direkt fetal intramüsküler enjeksiyonu veya tiroksinin amniotik mayiye enjeksiyonu önerilmekte, bu yöntemlerle fetal serum T4 düzeyinin arttığı ve fetal TSH'nın düştüğü belirtilmektedir^(22,23).

POSTPARTUM TİROİD DİSFONKSİYONU

Kesin sebebi bilinmemekle birlikte histolojik olarak destrüktif lenfositik tiroidit

ile karakterizedir⁽²⁴⁾ Postpartum tiroid disfonksiyonu, tiroid mikrozomal antikolarının rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır⁽²⁵⁾. Muhtemelen postpartum dönemde immünoregulator sistemde meydana gelen değişiklikler zaten var olan subklinik otoimmün tiroid hastalığını alevlendirmektedir ve bunlarda daha çok kişisel veya aileve otoimmün hastalık hikayesi olanlardır⁽⁶⁾. Mikrozomal antikolar erken gebelik veya doğumdan kısa süre sonra kadınların %7-10'unda tesbit edilirler^(24,26). Mikrozomal antikor titreleri gebelik boyunca düşerken, doğumdan sonra yükselerek 4-6 ayda pik yapar. Postpartum 10-12. ayda tekrar erken gebelik düzeylerine iner⁽⁶⁾. Hayslip ve arkadaşları⁽²⁶⁾ 1034 hastada postpartum ikinci günde mikrozomal otoantikor seviyelerini ölçmüşler, 1/100 veya daha üstünde titrasyona sahip olanlarda %67, 1/400 den fazla olanlarda ise %86 tiroid disfonksiyonu geliştiğini saptamışlardır.

Tirotoksik Dönem: Fizik muayenede küçük, ağrısız bir guatr söz konusudur. Normal postpartum hastaya göre çarpıntı ve bitkinlik daha sıktır. Tirotoksikoz aşırı hormon salgılanmasına değil glandüler harabiyete bağlıdır. Grave's hastalığının aksine radyoaktif iyot veya teknisyumun tiroid uptake'i düşüktür ve tiroid stimüle edice antikolar tesbit edilemez. Propiltiourasil ve methimazol gibi antitiroid ilaçların yararı olmadığı gibi, bir sonraki dönem olan hipotiroidi döneminde hızlandırırılar. Tedavi gerekmez. Ancak aşırı tiroid hormonuna bağlı semptomlar varsa beta-adrenerjik blokörler kullanılabilir. Olguların 2/3'ü ötiroid duruma dönerler, ancak 1/3'ü hipotiroid kalırlar⁽⁶⁾.

Hipotiroid Dönem: %2-5 kadında postpartum 4-8 ayda hipotiroidizm gelişir⁽²⁷⁾. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ü tirotok-

sik dönemi yaşamışlardır. Hastada guatr, dikkatsizlik, hafıza zayıflığı, konsantrasyon bozukluğu ve deprasyon sık olarak görülür⁽⁶⁾. Semptomların ciddiyetine göre tiroksin tedavisine başlanarak 12-18 ay devam edilir⁽²⁷⁾.

Geliş Tarihi: 09.02.1996

Yayına Kabul Tarihi: 27.03.1996

KAYNAKLAR

1. Randolph JF. Endocrine Problems in Pregnancy. In Sciarra JJ (ed.) Gynecology and Obstetrics. Vol. 1. Charter 28. Philadelphia, Harper and Row Publishers, 1989; 1-17.
2. Stagnaro-Grenn A. Pregnancy and Thyroid Disease. Immunology and Allergy Clinics of North America 1994; 14:865-878.
3. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: The goitrogenic effect of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1261-1220.
4. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 1:276-287.
5. Pederson KM, Baurberg P, Iversen E, et al. Amelioration of some pregnancy associated variations in thyroid function by iodine upplementation. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1078-1083.
6. Lowe WT, Cunningham GF. Pregnancy and Thyroid Disease. Clinical Obstetrics and Gynecology 1991; 34:72-82.
7. Sipes s, Malee MP. Endocrine Disorders in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1992; 19:655-657.
8. Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of Thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Grave's disease. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55:108-112.
9. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. N Engl J Med 1985; 313:562-565.
10. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:63-67.
11. Hankings GD, Lowe TW, Cunningham FG. Dilated cardiomyopathy and thyrotoxicosis complicated by septic abortion. Am J Obstet Gynecol 1984; 149:85-86355
12. Boillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1982; 143:922-826.
13. Clin RK, Lao TT. Thyroxine concentration and outcome of hyperemetic pregnancies Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:507-509.
14. Swaminathan R, Clin RK, Lao TT, et al. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 120:155-160355
15. DiSaia PJ, Creasman WT. Gestational trophoblastic neoplasia. In DiSaia PJ, Creasman T(ed.) Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis, Mosby Year Book, 1993; 210-237.
16. Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, et al. TSH receptor antibodies in mothers with Grave's disease and outcome in their offspring. Lancet 1988; 1:8575-8576.
17. Burrow GN, Klatskin EH, Genel M. Intellectual development in children

- whose mothers received propylthiouracil during pregnancy. *Yale J Biol Med* 1978; 51:151-156.
18. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. *Pediatrics* 1983; 72:375-383.
 19. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:375-383.
 20. Leung AS, Millar LK, Kooning PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349-353.
 21. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA et al. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324:543-546.
 22. Klein AH, Hobel CJ, Sack J, et al. Effect of intraamniotic fluid thyroxine injection on fetal serum and amniotic fluid iodothyronine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1034-1037.
 23. Perelman AH, Johnson RL, Clemons RD, et al. Intrauterin diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:618-621.
 24. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:681-687.
 25. Vargas MT, Briones-Urbina R, Glarman D, et al. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:327-333.
 26. Haylips CC, Fin HG, O'Donnell VM, et al. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for systematic postpartum thyroid dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:203-204.
 27. Jansson R, Dahiberg PA, Karlsson FA: Postpartum thyroiditis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988; 2:619-635.