

BÖLÜM 20

GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Belma Özlem TURAL BALSAK¹

Tiroid hastalıklarına doğurganlık çağındaki kadınlarda sık rastlanmaktadır. Gebelik ve öncesi dönemde tiroid hastalıklarının tanınıp takip ve tedavilerinin doğru yapılması hem anne hem de fetüs sağlığı açısından önemlidir. Gebelik döneminde tiroid fizyolojisinde oluşan değişikliklerin bilinmesi ve bu bilgiler ışığında tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekir.

1-Gebelikte Tiroid Fizyolojisindeki Değişiklikler

Gebelikte birlikte metabolizma hızlanmakta ve tiroid hormonu yapımı artmaktadır. Tiroid volümünde ve TT4 (total t4) ve TT3 (total t3) düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Fetüsün annedeki iyotu kullanması, tiroid hormon yapımının artması ve renal iyot atılımının artması nedeniyle iyot ihtiyacı artmaktadır.

Gebeliğin 7-11. haftalarında pik yapan hCG tsh beta subünitine benzemesi nedeniyle tiroid hormon üretimini stimüle eder ve tsh'yı baskılar (1, 2). Tsh baskılanması hcg artışıyla koreledir. Çoğul gebelikler ve hiperemesis gravidarumda tsh baskılanması daha fazla olur. Bu durum çoğunlukla tedavi gerektirmeyen ve 16-20. gebelik

haftalarından itibaren ortadan kaybolan gebeliğin geçici tirotoksikozuna neden olur.

Gebelikte birlikte artan östrojen nedeniyle TBG (Tiroid binding globülin) artmakta ve bu artışa paralel olarak TT4 düzeyi de artmaktadır. TT4 gebeliğin 7. haftasından itibaren her hafta %5 artarak 20. haftada platoya ulaşır ve yüksek kalır. TT4 de %50 artış oluşur (3). Buna karşın serbest hormon seviyeleri değişmez. Ancak plazma proteinlerindeki artış, albüminde azalma, yağ asitlerinde artış nedeniyle otomatik immunoassay cihazların serbest t4 ve t3 düzeyleri değişiklik gösterir (4, 5). Gebelik döneminde laboratuara spesifik ve trimester spesifik değerlerin kullanılması önerilir. Ya da TT4, TT3 düzeyi ölçülebilir. TT4, TT3 1.5 katın altındaysa normal kabul edilir. Equilibrium diyaliz, likid kromatografi /tandem mass spektrometri, ultrafiltrasyon yöntemleri direk ölçüm yapan, serum proteinlerinden etkilenmeyen ölçümlerdir, ancak zor, pahalı ve yaygın kullanılmayan yöntemlerdir.

Gebelikte tiroid hormon yapımının artmasının yanı sıra plasental deiyodinaz nedeniyle tiroid hormonlarının yıkımı da artmıştır.

Yapılan çalışmalarda TSH düzeyinin toplum-

¹ Uzm. Dr. Belma Özlem TURAL BALSAK, Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji AD. belmabalsak@gmail.com



tiroidinin postpartum tiroidit lehine, 6. 5 aydan sonra ortaya çıkan hipertiroidinin de graves lehine olduğu saptanmıştır (46). Post partum tiroiditte t4, graveste ise t3 ön planda yüksektir. Graves hastalığında tsh reseptör antikorları pozitif saptanır. Radyoaktif iyot uptake graveste artmış, post-partum tiroiditte ise azalmıştır. Ancak emzirme döneminde radyoaktif iyot kullanımı nadiren endikedir. Kısa yarı ömrü nedeniyle I 123 veya Tc 99m kullanılabilir. Bunlar kullanılırsa bir süre emzirmeye ara vermek gerekir. Emziren annelere I 131 kontrendikedir (35).

Post-partum tiroidit destrüktif bir tiroidit olduğundan hipertiroid fazda antitiroid ilaçlar endike değildir. Hasta semptomatikse propranolol geçici olarak verilebilir. Hipotiroid fazda ise hasta semptomatikse levotiroksin verilebilir, 4-6 hafta da bir tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir. Tedavi verilmezse de hasta takip edilmelidir. Tedavi alanlarda doz ihtiyacı azaldıkça yavaş yavaş levotiroksin azaltılmalıdır. Genellikle post-partum birinci yılın sonunda iyileşme olabilmektedir. Bu durumda ilaç kesilebilir. Kalıcı hipotiroidi gelişirse tedavi devam edilmelidir.

Sonuçlar

1. Gebelik öncesi ötroid olup anti tpo pozitif olanlarda post-partum tiroidit gelişebilir. Antikor ne kadar yüksekse gelişme ihtimali o kadar yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Glinoe D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404-433
2. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3-126.
3. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B 1982A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica* 101:531
4. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M 1991 Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 14:1-9.
5. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL 2004 Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 50:581-584.
6. Tiroid Hastalıklar Tanı ve Tedavi Klavuzu 2020, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
7. Berghout A, Wiersinga W 1998 Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 138:536-542.
8. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF) 2007 Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva.
9. Delange FM, Dunn JT 2005 Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Ninth edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 264-288.
10. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F 2004 Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6054-6060.
11. Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S 2013 High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a populationbased study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3694-3701
12. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF 1990 Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 264:1422-1425.
13. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105: 239-245.
14. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross HA, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP 2013 Hypothyroxinemia and TPO antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4382-4390.
15. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH 2011 Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17:605-619.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Kni-



- ght 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.
17. Niebyl JR 2010 Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 363:1544-1550.
18. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG 2005 Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 11:527-539.
19. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH 1994 Low birth weight and pre-eclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946-949.
20. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P 2015 Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83:751-758.
21. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J 2013 Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4776-4783.
22. Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, Matsumoto M, Ohye H, Suzuki M, Yoshihara A, Iwaku K, Sugino K, Ito K 2014 Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. *Thyroid* 24:796-801.
23. Milham SJ, Elledge W 1972 Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 5:125-126.
24. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K 2012. Treatment of Graves'disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2396-2403.
25. Andersen SL, Laurberg P 2014 Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol* 171(5):C1-C3.
26. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P 2013 Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4373-4381.
27. Rubin PC 1981 Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 305:1323-1326.
28. Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL 2014 Relapse following antithyroid drug therapy for Graves'hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21:415-421.
29. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J 2009 Management of Graves'hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160:1-8.
30. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vilder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T 2003 Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5851-5857.
31. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, Madec AM, Oury JF, Czernichow P, Luton D 2004 Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves'disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:289-302.
32. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M 2005 Management of Graves'disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093-6098.
33. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G 1991 High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves'disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 229:415-420.
34. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P 2011 Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 164:801-809.
35. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26:1-133.
36. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T 1994 Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:1191-1193.
37. Loh KC 1997 Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 7:107-113.
38. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE 1991 Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 51:2885-2888.
39. CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, Zeiger MA, WestraWH, Wang Y, Khanafshar E, Fellegara G, Rosai J, Livolsi V, Lanman RB 2011A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 21:243-251.
40. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A 1994 Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 35:1418-1422.
41. Hajime Ishinaga, Satoshi Nakamura, Kazuhiko Takeuchi. 2019. A Case of Aggressive Thyroid Cancer Detected in the Second Half of Pregnancy. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho* 70:3, 254-257.
42. Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G 2008Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *J Clin Virol* 41:318-319
43. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B 1997 Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 47:305-308.
44. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P 2010 The de-



velopment of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 153:194–199.

45. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R 2011 High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 96:652–657.
46. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Nakamura H, Miyauchi A 2014 Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid* 24:1027–1031.