

24. BÖLÜM

GEBELİKTE TİROTOKSİKOZLAR

Püren GÖKBULUT¹

GİRİŞ

Gebelikte tiroid hastalıklarının erken tanı ve uygun tedavi yönetimi oluşabilecek maternal ve fetal olumsuzluk riskinin azaltılabilmesinde önemlidir(1). Normal gebelikte artmış metabolik ihtiyacın karşılanabilmesi için tiroid fonksiyon testlerine de yansıyan bazı fizyolojik değişiklikler oluşur. Konsepsiyon sonrası artan östrojenin etkisine bağlı olarak tiroksin bağlayıcı globülin(TBG), 6-8. haftalardan itibaren yükselmeye başlar ve tüm gebelik boyunca yüksek seyreder. Artan TBG yüksek serum total tiroksin(T4) ve total triiyodotronin(T3) düzeylerine neden olurken; tiroid bezi serbest tiroid hormon seviyesinde yeterliliği sağlamak için T4 ve T3 salgısını artırır. Gebeliğin erken döneminde artış gösteren serum human koryonik gonodotropin(HCG), tiroid stimulan hormon(TSH) gibi glikoprotein yapısında bir hormon olup; her ikisi de benzer beta subünite sahiptir. Serum HCG fertilizasyon sonrası artarak gebeliğin 10-12. haftalarında pik seviyeye ulaşır. Gebeliğin erken dönemindeki HCG artışı direkt olarak TSH reseptörlerini aktive ederek tiroid hormon salgısında artışa ve TSH değerinde baskılanmaya neden olur. Bu geçici ve

genellikle subklinik olan hipertiroidizm normal fizyolojik bir durum olarak değerlendirilmelidir. İlerleyen gebelik ile birlikte serum HCG'nin azalması ile serbest T4(sT4) ve serbest T3(sT3) azalırken; TSH konsantrasyonu yükselerek normal aralığa ulaşır(2).

Gebelikte fizyolojideki değişikliklerden dolayı tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde Amerika Tiroid Derneği (ATA) ve Türkiye Metabolizma ve Endokrin Derneği gibi dünyada birçok topluluk tarafından TSH ve sT4 için popülasyon bazlı, trimester spesifik referans değerlerinin kullanımı önerilmektedir. Ancak ülkemiz de dahil birçok labaratuarda bu referans aralıkları kullanılamamakta olup; trimester spesifik sT4 değerinin mevcut olmadığı durumda total T4 değerinin sT4'e göre daha üstün olabileceği belirtilmiştir(3,4).

Tirotoksikoz, suprafizyolojik düzeyde tiroid hormonlarına bağlı ortaya çıkan hipermetabolizm ve hiperaktivite sonucu oluşan klinik bir sendromdur. Hipertiroidizm ise tiroidin fazla çalışmasından kaynaklanan tirotoksikozdur. Subklinik hipertiroidizm TSH konsantrasyonunun referans alt limitinden düşük, sT4 ve sT3 değeri-

¹ Uzm. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, püren_gokbulut@hotmail.com

komplifikasyonlar önlenmiş olur. Tirotoksikoz etyolojisine yaklaşımda klinik, gebeliğe spesifik referans aralıklarını baz alan tiroid fonksiyon testleri ve serum TRAB antikor düzeyleri yardımcıdır. Gebelikte en yaygın hipertiroidi formu Graves hastalığıdır. Gebeliğin erken döneminde Graves hipertiroidizmi ve gestasyonel hipertiroidizmin ayırımında TRAB antikorları anahtar rol oynamaktadır. Gebelik hipertiroidizm tedavisinde erken dönemde antitiroid ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek fetal defektler bir çekince oluştursa da; ilk trimesterde göreceli olarak daha emniyetli propiltiourasil kullanımı önerilmektedir. Tedavide radyoaktif iyot uygulaması kontrendike olmakla birlikte; eğer endike ise cerrahi 2. trimesterde yapılmalıdır. Tedavi ile gebeliğe spesifik sT4 ve TSH değerlerinin istenilen aralığa tutulması ve yakın maternal-fetal takip olumlu gebelik sonuçları için esastır.

KAYNAKLAR

1. Labadzhyan A, Brent GA, Hershman JM. Thyrotoxicosis of Pregnancy. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Dec 1;1(4):140-144. doi: 10.1016/j.jcte.2014.07.008. PMID: 25243108; PMCID: PMC4166486.
2. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar;35(1):117-36, vii. doi: 10.1016/j.ecl.2005.09.009. PMID: 16310645.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. PMID: 28056690.
4. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu [TEMED], 2020 (https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf adresinden ulaşılmıştır)
5. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38. doi: 10.1001/jama.291.2.228. PMID: 14722150.
6. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Oct;73(4):824-31. doi: 10.1210/jcem-73-4-824. PMID: 1909707.
7. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):698-705. doi: 10.1089/thy.2014.0434. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25747892; PMCID: PMC4490591.
8. Amino N, Tanizawa O, Mori H. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Jul;55(1):108-12. doi: 10.1210/jcem-55-1-108. PMID: 6896207.
9. Tan JY, Loh KC, Yeo GS. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2002 Jun;109(6):683-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x. PMID: 12118648.
10. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1544-50. doi: 10.1056/NEJMc1003896. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):2078. PMID: 20942670.
11. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803. PMID: 22869843.
12. Alcázar Lázaro V, López Del Val T, García Lacalle C. Slightly elevated thyrotropin levels in pregnancy in our clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019 Dec;66(10):620-627. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.020. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31262691.
13. Walkington L, Webster J, Hancock BW. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer*. 2011 May 24;104(11):1665-9. doi: 10.1038/bjc.2011.139. Epub 2011 Apr 26. PMID: 21522146; PMCID: PMC3111156.
14. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23999759.

15. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101414. doi: 10.1016/j.beem.2020.101414. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32199749.
16. Ota H, Amino N, Morita S. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jul;67(1):41-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02832.x. Epub 2007 Apr 15. PMID: 17437515.
17. Männistö T, Mendola P, Grewal J. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2725-33. doi: 10.1210/jc.2012-4233. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744409; PMCID: PMC3701274.
18. Jonklaas J, Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jun;7(6):473-483. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30371-1. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797750.
19. Godoy GA, Korevaar TI, Peeters RP. Maternal thyroid hormones during pregnancy, childhood adiposity and cardiovascular risk factors: the Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul;81(1):117-25. doi: 10.1111/cen.12399. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24386874.
20. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG.* 2014 Oct;121(11):1365-74. doi: 10.1111/1471-0528.12681. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24605987.
21. Taylor PN, Vaidya B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy. *Eur Thyroid J.* 2012 Oct;1(3):176-85. doi: 10.1159/000342920. Epub 2012 Sep 24. PMID: 24783017; PMCID: PMC3821480.
22. Marchant B, Brownlie BE, Hart DM. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Dec;45(6):1187-93. doi: 10.1210/jcem-45-6-1187. PMID: 591614.
23. Ross DS, Burch HB, Cooper DS. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid.* 2017 Nov;27(11):1462. PMID: 27521067.
24. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2396-403. doi: 10.1210/jc.2011-2860. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547422.
25. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N. Frequency of Adverse Events of Antithyroid Drugs Administered during Pregnancy. *J Thyroid Res.* 2014;2014:952352. doi: 10.1155/2014/952352. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24523983; PMCID: PMC3913092.
26. Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Oct;26(5):232-240. doi: 10.1097/MED.0000000000000492. PMID: 31389810.
27. Salek T, Dhaifalah I, Langova D. The prevalence of maternal hypothyroidism in first trimester screening from 11 to 14 weeks of gestation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Sep;163(3):265-268. doi: 10.5507/bp.2018.063. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401989.
28. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052. PMID: 31287527.