

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Fatma Devran BILDIRCIN¹

Şerife AKBAY²

GİRİŞ

Tiroid bezi larinksin önünde ve aşağısında bulunan, ince isthmusla birbirine bağlanan iki lobdan oluşan; vücuttaki en büyük endokrin bezlerdendir. Tiroid dokusu her biri 20 ile 40 follikül içeren lobullerden oluşur. Her bir follikül kolloid adı verilen glikoprotein yapıda tiroglobulinle doludur. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatan hormon (TRH) ve ön hipofizden salınan tiroid uyarıcı hormon(TSH) ile tiroid hormon salgıları düzenlenir. TSH glikoprotein yapıda α ve β subunitinden oluşur ve α alt yapısı; luteinizan hormon(LH), follikül stimulan hormon(FSH) ve insan koryonik gonadotropin(hCG)'nin α subuniti ile benzerdir(1).

Tiroidden salınan başlıca hormonlar iyot içeren aminoasitler olan tiroksin(T4) ve tiyotironindir(T3). Daha az miktarda salınmasına rağmen T3 daha fazla etkinliğe sahip olup; etki gösterdiği alanda T4'ün deiyodize olmasıyla oluşur. Çok basamaklı tiroid hormon üretim sürecinde tiroidperoksidadz(TPO); monoiyodotirozin(MIT) ve diiyodotirozin(DIT) adı verilen reaktif iyot türevlerinin sentezinde rol alır(2).

Tiroid hormonlarının bir kısmı ihtiyaç halinde kullanıma hazır biçimde albümin, transtretin

ve tiroksin bağlayıcı globülin(TBG) adı verilen plazma proteinlerine bağlı olarak depolanır(2).

GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI

Gebelikte vaskülarite artışı ile beraber tiroid bezinin boyutları, salınan hormonlar ve bununla beraber iyot ihtiyacı artar. Gebelikte östrojen nedeniyle TBG yükselir ve bu durum total T3 ile total T4 düzeyinde artışa sebep olur. İlk trimesterde artan maternal hCG düzeyleri, TSH ile α -subunit benzerliği olması sebebiyle tiroid hormon salgısını artırır; TSH da düşüşe sebep olur. Fizyolojik olarak artan GFR sebebiyle atılan iyot miktarı artar. Plasentadan salınan Tip 3 deiyodinaz, T4'ün inaktif T3'e dönüşümünü artırarak aktif tiroid hormonu miktarını azaltır.(4)Gebelik esnasındaki bu değişiklikler sağlıklı kadınların çoğunda kompanse edilebilirken; tiroid hastalığı olan gebelerde çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Gebelikte sürecinde tiroid fizyolojisinin karmaşık değişiklikleri; tiroid hastalıklarının tanı ve takibini zorlaşmaktadır.(3)

İntrauterin dönemde tiroid bezi 3.haftada gelişmeye başlayıp 14.haftadan itibaren T4 üretmeye başlar. Bu süreçte plasentadan geçen maternal

¹ Doç. Dr. Fatma Devran BILDIRCIN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

² Dr. Şerife AKBAY, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.



kontrendike olduğu durumlarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi planlanması için en ideal aralık erken doğum tehtidi ve spontan abortus riskinin en düşük olduğu ikinci trimesterdir(54). Cerrahi sonrası anne ötiroid hale gelse dahi, maternal yüksek tiroid otoantikörler düzeylerinde fetal hipertiroidi tablosu görülebilmektedir ve fetal taşikardi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, fetal guatr, hidrops fetalis değerlendirilerek yakın izlem gerekmektedir(55).

GEBELİKTE TİROİD NODÜLLERİ VE TİROİD KANSERİ

Gebelikte tiroid nodülleri %3-%21 oranında görülmekte ve artan parite ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik esnasında tiroid nodül boyutunda artış olmakla beraber, postpartum 3. ayda başlangıç boyutuna döndüğü gösterilmiştir(56,57)

Tiroid nodülü tespit edilen gebelerde ayrıntılı anamnez alınarak ailesel tiroid hastalıklarına yatkınlık, multiple endokrin neoplaziler, ailesel tümöre yatkınlık sendromları sorgulanmalıdır(58).

Tiroid ultrasonu; nodül boyutu, yapısını ve servikal lenf düğümlerinin tespiti ve büyümesini izlemek için en uygun yöntemdir. Ultrasonla değerlendirilen nodüllerin boyut ve karakterine göre ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB)ne karar verilmelidir(59). İİAB sonucu iyi huylu sitolojide olan nodüller; agresif büyüme göstermezse gebelikte cerrahi düşünülmez(60). Belirsiz sitolojideki nodüllerde; metastatik lenf nodu varlığı ve agresif davranış durumunda cerrahi planlanabilir(3).

Gebelikte tiroid kanseri prevalansı 14.4 / 100.000 olarak bildirilmiştir ve papiller tiroid kanseri(PTK) en sık görülen patolojik tiptir (61).

Erken gebelik haftasında tespit edilen PTK; ultrasonla izlenmeli, 24-26. Haftalarda ciddi boyut artışı ve servikal lenf nodlarının ortaya çıkması durumunda cerrahi planı yapılmalıdır. Ancak hastalık stabil kalırsa ya da gebeliğin ikin-

ci yarısından sonra tespit edilirse cerrahi doğum sonrasına ertelenebilir(3).

Gebelikte tanısı konulan medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinin prognozu net olarak bilinmemektedir. Tedavide gecikmenin yaratacağı olumsuzluklar göz önünde bulundurularak; ivedilikle cerrahi tedavi planlanmalıdır(3).

Gebelikte tiroid kanseri tanısı alan kadınlar 4 haftada bir ultrason ve TSH seviyeleri ile değerlendirilmeli; lüzum halinde LT4 replasmanı verilmelidir(3).

Radyoaktif iyot tedavisi; ölü doğum, artmış malformasyon riski, erken doğum riski, yenidoğan kanserlerinde artış riski nedeniyle gebelikte kontrendikedir(62,63). Radyoaktif iyot tedavisi alan kadınlarda, 6 ay kontrasepsiyon önerilmektedir(3).

KAYNAKLAR

1. Robbins Temel Patoloji 9.Baskı.Kumar,Abbas,Aster.
2. Ganong'un Tibbi Fizyolojisi 23. Baskı. Kim e: Barret, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks.
3. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Erik K Alexander 1, Elizabeth N Pearce 2, Gregory A Brent 3, Rosalind S Brown 4, Herbert Chen 5, Chrysoula Dosiou 6, William A Grobman 7, Peter Laurberg 8, John H Lazarus 9, Susan J Mandel 10, Robin P Peeters 11, Scott Sullivan 12
4. Serrano-Nascimento C, Salgueiro RB, Vitzel KF, Pantaleão T, Corrêa da Costa VM, Nunes MT. Iodine excess exposure during pregnancy and lactation impairs maternal thyroid function in rats. *Endocr Connect*. 2017;6(7):510-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Thyroid Disease in Pregnancy. Casey, Brian M. MD; Leveno, Kenneth J. MDAuthor Information. *Obstetrics & Gynecology*: November 2006 - Volume 108 - Issue 5 - p 1283-1292
6. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL 2004 Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays.
7. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170-174.
8. Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329-332.
9. WHO, Nutrition for Health and Development. The



- WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS) on Iodine Deficiency Disorders. <http://www.who.int/vmnis/iodine/data/en/index.html>. [Accessed on 12 May 2012].
10. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* (2009) 30:376–408. 10.1210/er.2009-0011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 11. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr.* (2016) 104(Suppl. 3):918S–23S. 10.3945/ajcn.115.110429 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 12. Nutrition. Jan-Feb 1995;11(1 Suppl):106-13.Trace element metabolism in parenteral and enteral nutrition.A Okada I, Y Takagi, R Nezu, K Sando, A Shenkin
 13. Velasco I, Carreiran M, Santiago P et al. Effect of Iodine Prophylaxis During Pregnancy on Neurocognitive Development of Children during the First Two Years of Life. *J Clin Endocrinol Metab.*2009; 94(9):3234–3241.
 14. 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.
 15. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH 2010 Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 20:989–993.
 16. McElduff A, Morris J 2008 Thyroid function tests and thyroid autoantibodies in an unselected population of women undergoing first trimester screening for aneuploidy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48:478–480.
 17. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C 1996 A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 11:406–412. Crossref, Medline, Google Scholar
 18. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC 1988 Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189–194. Crossref, Medline, Google Scholar
 19. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis A 2010 Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 85:25–32. Crossref, Medline, Google Scholar
 20. Dudley DJ 2007 Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol* 34:611–626, vii.
 21. 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.
 22. Chen L, Hu R 2011 Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:513–519.
 23. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A 2011 Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 342:d2616. 165. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS
 24. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, Park JC, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J 2011 Tiroid otoimmünitesi ve üreme yetmezliği olan kadınlarda hücrel ve humoral bağışıklık ile ilişkisi . *Am J Reprod Immunol* 65 : 78–87. Crossref , Medline, Google Scholar
 25. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ 2000 Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7:127–130.
 26. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63–68.
 27. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH 1993 Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349–353.
 28. 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.
 29. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587–2591.
 30. Lepoutre T, Debie' ve F, Gruson D, Daumerie C 2012 Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 74:265–273.
 31. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ 2003 Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:282–288. 313. Henrichs J, G
 32. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3234–3241.
 33. Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. 2010 Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 20:901–908.
 34. Cooper DS, Laurberg P 2013 Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1:238–249
 35. Bolz M, Korber S, Schober HC 2013 TSH secreting adenoma of pituitary gland (TSHom)rare cause of hyperthyroidism in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr* 138:362–366.
 36. Merza Z, White D, Khanem N 2015 Struma ovarii in pregnancy: an uncommon cause of hyperthyroidism. *Clin Nucl Med* 40:687–688.
 37. Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J 2012 2012 European Thyroid Association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J* 1:142–147



38. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH 1992 Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 167:648–652.
39. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC 2002 Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 109:683–688
40. Hershman JM 1999 Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 9:653–657.
41. Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D 1997 The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:719–725.
42. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, De Vos P, De Roo M 1982 Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 143:922–926.
43. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH 1994 Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946–949.
44. Mandel SJ, Cooper DS 2001 The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2354–2359.
45. Nakamura H, Miyuchi 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.
46. Rivkees SA, Mattison DR 2009 Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009:132041.
47. Milham SJ, Elledge W 1972 Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 5:125–126.
48. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, SAFE-Med Study Group 2010 Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E337–E341.
49. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P 2014 Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 24:1533–1540.
50. Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL 2014 Relapse following antithyroid drug therapy for Graves'hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21:415–421.
51. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyuchi A, Hamada N 2007 Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by
52. Donnelly MA, Wood C, Casey B, Hobbins J, Barbour LA 2015 Early severe fetal Graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy. *Obstet Gynecol* 125:1059–1062.
53. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K 1997 Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves'hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3633–3636.
54. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion on Nonobstetric Surgery During Pregnancy. Available at <http://www.acog.org/ResourcesAnd-Publications/Committee-Opinions/Committee-onObstetric-Practice/Nonobstetric-Surgery-DuringPregnancy> (accessed May 29, 2016).
55. 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.
56. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P 374 ALEXANDER ET AL. 1991 Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 73:421–427.
57. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC 2002 The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010–1014.
58. Loh KC 1997 Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 7:107–113.
59. 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
60. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1214.
61. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R 2003 Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 189:1128–1135.
62. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP 2008 A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:479–490.
63. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Bardet S, de Vathaire F 2008 Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 49:845–852.