

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Hakkı KAHRAMAN*

Eski Mısır ve Roma döneminde, genç bir kadında tiroid bezinin büyümesi gebeliğin bir işareti olarak kabul edilmiştir. Gebelik sırasında tiroid bezinde bazı değişikliklerin meydana geldiği daha binlerce yıl önce fark edilmiştir. Günümüzde, her gebenin tiroid bezinin fizyolojik olarak büyüüp büyümediği tartışmalı bir konudur.

Tiroid hastalıkları doğurgan yaştaki kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle hamilelik esnasında tiroid ile ilgili bir problemle karşı karşıya kalma olasılığı oldukça yüksektir. Herhangi bir tiroid hastalığının tanısı ilk kez gebelik esnasında konulabilir veya daha önce bir tiroid hastalığı olduğu bilinen ve bu nedenle takip edilen bir kadın, bu takip sırasında gebe kalabilir. Ayrıca normal bir gebelik tiroid hormonlarının yapımını, dolaşımını ve yıkımını değişikliğe uğratmakta, bu durum ise, bazı tanı güçlüklerine neden olmaktadır. Diğer taraftan gebe bir kadında tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken gebeliğin süresinin de göz önünde bulundurulması zorunluluğu vardır. Çünkü meydana gelen fizyolojik değişiklikler gebeliğin evresine göre farklılık göstermektedir. Örneğin serum tiroksin bağlayan globulin (TBG) düzeyindeki değişiklik en çok ilk trimesterde meydana gelirken, plasentanın tiroid hormonlarını hızlı olarak metabolize etme işlemi ise gebeliğin sonlarına doğru başlamaktadır. Bütün bunlara ilave olarak, gebeliğin daha önce mevcut olan otoimmün bir tiroid hastalığının seyrini değiştirdiği bilinmektedir. Böyle bir hastalığın seyri gebeliğin erken evresinde, sonlarına doğru ve postpartum dönemde birbirinden farklı olabilir. Postpartum dönem tiroid hastalıkları için önemli bir zaman dilimidir. Doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde tiroidin primer hastalıkları ve hipofiz hastalıkları sonucunda birçok tiroid disfonksiyonu meydana gelmektedir.

Son yıllarda, tiroid hastalığı ve gebelik hakkında çok önemli bilgiler elde edildi. Günümüzde gebelik öncesi ve gebelik sırasında görülen tiroid hastalıklarının kolayca tanınması ve erken tedavi edilmesi, hem anne, hem de bebek için çok iyi sonuçlar vermektedir.

GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI

Maternal Tiroid Fonksiyonları

Normal gebelik sırasında pek çok hormonal ve metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin etkilediği endokrin bezlerden birisi de tiroiddir. Gebelik sırasında maternal tiroid fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler 4 ana başlıkta toplanabilir. 1- Tiroksin bağlayıcı globulinin artması, 2- İnsan korionik gonadotropin (hCG) hormonunun artması ve bunun tiroid bezini uyarması, 3- İyot ihtiyacının artması ve serum iyot düzeyinin azalması, 4- Tiroid hormon metabolizmasının değişmesi

Gebelik sırasında tiroid hormon yapımı ortalama %50 artar. Bu işlem esnasında daha fazla iyot harcanır. Gebeliğin erken döneminde, renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması idrarla aşırı miktarda iyot kaybedilmesine sebep olur(1,2). Ayrıca annenin plazmasındaki iyodun transplasental yolla kolayca fetusa geçmesi ve fetus tiroidi tarafından iyodotirozin sentezinde kullanılması da plazma iyodunun azalmasına katkıda bulunur(3). Gebelerde plazma iyodunun azalmasına karşın, maternal tiroid bezinin 24 saatlik radyoaktif iyot uptake (RAIU)'ünün arttığı daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. RAIU değerinin artmasının bir diğer nedeni de insan korionik gonadotropinin (hCG) tiroidi stimüle edebilme özelliğidir. Tiroid hormon sentezinin artması, idrar ile iyot kaybı ve plasenta yolu ile fetuse iyot geçişi gebelerin günlük iyot gereksinimini artırır. Bu nedenle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan gebelerde tiroksin (T4) azalır, tiroidi stimüle eden hormon (TSH) artar ve gebelik esnasındaki tiroid büyümesi daha da belirginleşir(4). Fetus ise, iyot uptake'inin otoregülasyonu tam gelişmediği için, iyot eksikliğine karşı daha hassastır. Bu nedenle iyot eksikliğinde kolaylıkla fetal hipotiroidi meydana gelmektedir.

Hidrofobik oldukları için dolaşımdaki triiodotironin (T3) ve tiroksin(T4)'ün büyük bir kısmı serum proteinlerine bağlanırlar. TBG, transtretin ve albumin tiroid hormonlarını bağlama yeteneği olan proteinlerdir. Dolaşımdaki tiro-

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

id hormonlarının %70'ini TBG bağladığı için, TBG düzeyindeki değişiklikler serum total tiroid hormon seviyelerini etkileyecektir. Gebelikte östrojenin etkisi ile serum TBG düzeyi 2- 3 kat artar. Bu artışa paralel olarak serum total tiroid hormon düzeyleri de yükselmeye başlar. Halbuki proteine bağlı olan tiroid hormonları metabolik olarak aktif değildir, sadece serbest tiroid hormonları aktiftir ve serbest hormon düzeyindeki değişiklikler klinik belirtilere yol açar. Bu nedenle gebelerde tiroid fonksiyonlarını değerlendirebilmek için serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) ve TSH seviyeleri tayin edilmelidir. Bütün gebelik boyunca serum serbest tiroid hormon seviyeleri genellikle normal sınırlarda kalmaktadır. Sadece gebeliğin erken döneminde hCG'nin stimülasyonu nedeniyle geçici olarak hafif bir artış meydana gelebilir.

Gebelikte serum TBG düzeyinin ve plazma volümünün artması sonucunda total T4 havuzu birkaç kat artar(5). Plazma volümündeki artış doğuma kadar devam eder. Gebelerde periferik dokularda T4'ün parçalanma hızı yavaşlamıştır. Ayrıca gebelerde T4'ün plasenta tarafından yıkımı da artmaktadır. İyot kaybı ve yukarıdaki nedenlerden dolayı tiroid bezi, serbest T4'ü normal sınırlarda tutabilmek için T4 yapımını artırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, hamile hipotiroid hastalarda L-tiroksin ihtiyacı artmaktadır.

Bir polipeptit hormon olan insan korionik gonadotropin (hCG) alfa ve beta zinciri olarak isimlendirilen iki subünit'ten oluşur. TSH ile hCG arasında yapısal benzerlikler bulunmaktadır. HCG'nin alfa subüniti TSH'ninki ile aynıdır, ancak beta subüniti her iki molekülde farklıdır. Bu nedenle hCG tiroidi uyaran (tirotrofik) bir hormon olarak kabul edilmektedir. İn vitro çalışmalarda, hCG'nin bir tiroid stimülatörü olduğu gösterilmiştir(6,7). Tiroid hücrelerinde büyümeyi, iyot tutulumunu, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve T3 yapımını artırır(8,9). Normal gebelerde, hCG düzeyi 1. trimesterin ortalarında en yüksek düzeye ulaşır, sonra düşmeye başlar. hCG TSH reseptörü aracılığı ile tiroidi stimüle ederek gebelerde tiroid hormonlarının yapımını artırır(10). Bir ünite hCG'nin tiroidi uyarıcı etkisi TSH'nin aktivitesinin 1/5 000- 1/10 000'i kadardır(1,8). hCG'nin insan tiroidinin bir stimülanı olduğunun en iyi göstergelerinden biri de, trofoblastik tümörlerden aşırı salgılanan hCG'nin tiroidi stimüle etmesi sonucu hipertiroidinin meydana gelmesidir(11).

Gebe kadınlarda, östrojen artışına bağlı olarak, serum TBG düzeyi yükselir. TBG düzeyindeki artış daha gebeliğin 2. haftasında başlar, gebeliğin 16-20. haftasında seviyesi normalin 2-3 katına çıkar ve doğuma kadar yüksek kalır. Doğumdan sonraki 4-6 hafta içinde serum TBG düzeyi hızla normale döner. Gebelikte serum TBG düzeyi artışına karşılık, transtretin ve albumin düzeyinde hafif azalma meydana gelir.

Antitiroid antikoru negatif olan normal gebelerde, hCG'nin stimülasyonu sonucu ilk trimesterde sT4 geçici olarak artar, ilk trimestrin ortasında en yüksek seviyeye ulaşır, bu da TSH'yı kısmen suprese eder. Daha sonra sT4 normale döner. TSH ilk trimesterin ortasında en düşük seviyede, hCG ise en yüksek seviyededir. Yani serum TSH düzeyi ile hCG düzeyi arasında ayna görüntüsü imajı vardır (5). TSH ilk trimesterin sonuna doğru normale döner(6,7). Antitiroid antikoru pozitif olan gebelerde, TSH düzeyi biraz yüksektir ve TSH'nın en düşük seviyeye inişi gecikir (sağa kayar), çünkü bu tiroid hCG'nin stimülasyonuna iyi cevap veremez (12). Gebelikteki TSH düzeyini kişinin iyot alımı da etkilemektedir. Gebelerin çoğunda serum TSH düzeyi normal sınırlardadır.

Normal gebeliğin tiroid fizyolojisinde ve tiroid fonksiyon testlerinde yaptığı değişiklikler Tablo-1'de toplu olarak gösterilmiştir(9,13)

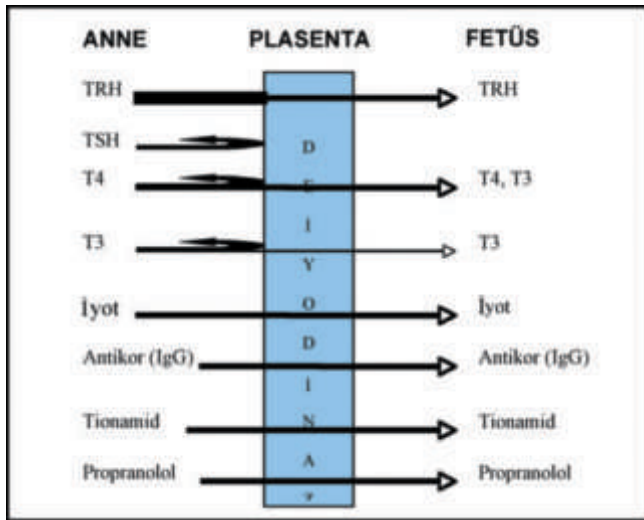
Tablo 1: Gebeliğin tiroid fizyolojisine etkisi

Fizyolojik değişiklik	Sonuç
Renal iyot klirensi artar	24 saatlik RAIU artar
Plazma iyodu azalır	İyot eksikliği olan kadınlarda T4 azalır, TSH artar, guvatr oluşur, 24 saatlik RAIU artar
İlk trimesterde hCG artar	sT3, sT4 artar. Bazal TSH azalır.
Serum TBG düzeyi artar	Total T3, Total T4 artar
Plasenta tarafında T3 ve T4'ün iç halkasının deiyodinasyonu artar	T3 ve T4'ün hem yıkımı hem de yapımı artar.
Plazma volümünün artması	T4 ve T3 havuzunun büyüklüğü artar
O2 tüketiminin artması (Fetoplental birim, uterus, anne)	Bazal metabolizma hızı %20 artar.

Fetal Tiroid Fonksiyonları

Fetus metabolizması için iki kaynaktan tiroid hormonu sağlar. Birincisi anneden geçen tiroid hormonları, ikincisi ise 10-12. haftadan sonra fetus tiroid bezinde sentez edilen hormonlar. Kısaca, fetus kendi hormonunu sentez edinceye kadar, annenin tiroid hormonlarına bağımlıdır. Gebeliğin 8-10. haftasında fetusun hipofiz ve hipotalamusu TSH ve TRH yapabilir. Fetal tiroid sistemi maternal etkilerden bağımsız olarak gelişir. Gestasyonel yaşın 10-11.ci haftasında fetusun tiroid bezi iyodu bağlayabilme yeteneğini kazanır ve foliküler alanda tiroglobulin tespit edilir. Gestasyonel yaşın 10-12.ci haftasında ise, fetus tiroid hormonu sentez etmeye başlar. Normal fetal maturasyon için, özellikle santral sinir sistemi maturasyonu için, fetal T4 çok önemlidir. Maternal ve fetal hipotiroidinemi dönüşü olmayan fetal santral sinir sistemi hasarına yol açmaktadır. İnsan plasentası tiroid hormonlarının maternal-fetal transferine kısmi bir engel koymaktadır, fakat az da

olsa maternal T4 fetusa geçmektedir. Maternal-fetal geçiş çok az olduğu için anneye suprafizyolojik dozda tiroid hormonu verilmesi ile fetal hipotiroidi tam olarak önlenemeyebilir. Tiroid agenezisi veya total organifikasyon defekti olan infantların kordon kanında normalin %25-50'i kadar T4 tespit edilmiştir. Bu bulgu, plasental bariyere rağmen, gebeliğin sonuna doğru maternal T4'ün bir kısmının fetusa geçtiğini göstermektedir. Hipotiroidinin bulgularını anneden geçen T4 engellediği için doğum sırasında neonatal hipotiroidinin klinik tablosu tam olarak görülmeyebilir(14). Maternal tiroid hormonları fetusa iki yolla ulaşır. Birinci yol transplasental yol, ikincisi ise amnion sıvısının alınmasıdır. Plasentadan maternal TSH geçemez ama iyot serbestçe geçebilir. TRH da plasentayı kolayca geçmektedir. Anneye TRH verildiği zaman fetal TSH sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde TRH geçişi daha fazladır (Şekil-1)(15,16). Plasenta aynı zamanda, TRH'yı parçalamaktadır.



Şekil-1: Tiroid fonksiyonlarını etkileyen maddelerin transplasental permeabilitesi

Plasentada tip-2 ve tip-3 (iç halka) 5-iyodotironin deiyodinaz enzimleri bulunmaktadır. Tip-3 deiyodinaz enzimi T4'ün iç halkasındaki deiyodinasyonu katabolize ederek, amniyotik sıvıda metabolik olarak inaktif olan revers T3 konsantrasyonunun artmasına neden olur(17,18,19). Bu enzim fetus dolaşımındaki T3 ve T4 konsantrasyonunu azaltır. Tip-3 deiyodinaz enzimi indirekt olarak deiyodinasyon vasıtası ile fetusa iyot sağlanmasına katkıda bulunur. Tip-2 deiyodinaz ise fetal dokuya T3 sağlar. Maternal sT4 belirgin arttığı zaman veya fetal T4 yapımı azaldığı zaman, plasental tip-3 deiyodinaz enzimine rağmen, plasentadan T4 geçişi olur(14).

GEBELİK ESNASINDA GÖRÜLEN TİROİD HASTALIKLARI

TİROTOKSİKÖZ

Tirotoksikoz kanda tiroid hormonlarının artması sonucu meydana gelen klinik ve biyokimyasal tablodur. Tirotoksikoz kanda tiroid hormonlarını artıran nedenlerin hepsini kapsar. Örneğin hipertiroidi aynı zamanda bir tirotoksikozdur. Halbuki hipertiroidi, sadece, tiroid bezinin aşırı hormon sentez etmesi sonucu ortaya çıkan tablodur. Dışarıdan fazla miktarda tiroid hormonu alınarak ortaya çıkan tablo bir tirotoksikozdur, tiroid bezi hormon üretmediği için bir hipertiroidi değildir. Bazı merkezler tirotoksikoz ve hipertiroidi ayırımı yapmadan, bu iki kelimeyi eş anlamlı olarak kullanmaktadırlar. Biz de zaman zaman eş anlamlı olarak kullanacağız.

Gebelikte hipertiroidiye benzeyen pek çok fizyolojik değişiklik meydana gelmektedir. Bunun yanında normal gebeliğin seyri esnasında serum total tiroid hormon düzeylerinin artması yanlışlıkla hipertiroidi tanısı koydurabilir. Ayrıca tedavi edilmemiş ciddi maternal hipertiroidi hem annede, hem de fetuste bazı komplikasyonlara yol açabilir. Günümüzde, hipertiroidi tedavisinin yapılması ile maternal ve fetal komplikasyonlar çok azalmıştır. Gebelik sırasında görülen tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Gebelerdeki Graves hastalığının farklı prezantasyon şekilleri vardır (20). 1- İlk defa gebelik sırasında teşhis edilenler. (Hastaların çoğu bu şekilde gelir.) 2- Gebe kaldığı sırada antitiroid ilaç tedavisi altında olanlar. 3- Gebelik öncesinde hastalık antitiroid ilaçlar ile remisyondadır, ama hastalık gebelik sırasında veya gebelik sonrasında nüks etmiştir. 4- Hastaya daha önce Graves hastalığı nedeniyle cerrahi veya I-131 ile ablasyon tedavisi uygulanmıştır ve gebe kaldığı sırada tiroid hormonu tedavisi altındadır. Ötiroid olmasına rağmen bu annelerin serumunda uyarıcı TSH reseptör antikorları titrasyonu yüksektir. Bu antikorlar fetal hipertiroidiye neden olabilir. 5- Hasta daha önce tiroid disfonksiyonu olan bir çocuk dünyaya getirmiş olabilir. Ötiroid olan annenin kanındaki tiroid otoantikorları buna yol açmıştır. Her bir klinik durum için tedavi kararı vermeden önce medikal ve obstetrik öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar ile ilgili tüm verilerin dikkatle toplanması gerekmektedir.

Etyoloji

Tüm gebelerin %0.1-0.4'ünde maternal tirotoksikoz meydana gelmektedir(20,21). Bu oranın coğrafi bölgelere göre farklılık göstereceği açıktır. Ayrıca trofoblastik tümörler bu orana dahil değildir.

Gebelik esnasında tirotoksikoz yapan tiroid ve tiroid dışı pek çok hastalık mevcuttur. Bu hastalıkların hepsi toplu olarak Tablo-2'de gösterilmiştir(20,22,23,24).

Tablo-2: Gebelik sırasında tirotoksikoz yapan hastalıklar

- 1- Graves hastalığı
- 2- Toksik multinodüler guvatr
- 3- Toksik adenom
- 4- Tiroiditler
- 5- Gestasyonel tiroitoksikoz
- 6- Trofoblastik tümörler (molar gebelik ve koriokarsinoma)
- 7- Fazla tiroid hormon alımı
 - a) İyatrojenik tirotoksikoz
 - b) Faktisiyöz tirotoksikoz

Graves hastalığı bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalarda tiroid hücresinin TSH reseptörüne karşı stimulan antikor oluşmaktadır. Bu antikor tiroid hücresi membranındaki TSH reseptörüne bağlandıktan sonra hücreyi stimüle eder. Stimulan TSH reseptör antikor (TSH-R Ab) tiroid hücresinin hem büyümesine hem de aşırı çalışmasına neden olur. İgG yapısında olan bu antikorun yarılanma ömrü 12 gündür(25). Plasentayı serbest olarak geçtiği için fetal tiroid hücresini de stimüle edebilir. Graves hastalığı kadınlarda oldukça sık görülür. Doğurgan yaş olan 3. ve 4 dekad'da pik yapar. Gebelerdeki tirotoksikozun en sık nedeninin Graves hastalığı olduğu bilinen bir gerçektir. Gebelik sırasındaki tirotoksikoz vakaların %85-95'de altta yatan neden Graves hastalığıdır (13, 24, 26). Literatürde Graves hastalığının bu kadar çok görülüyor olmasının nedeni, muhtemelen Graves hastalığı ile karışabilen gestasyonel tirotoksikozun bu orana dahil edilmesidir. Özellikle gebeliğin ilk haftalarında saptanan tirotoksikozun en sık nedeninin gestasyonel tirotoksikoz olduğu sanılmaktadır. Gebelikteki tirotoksikozun diğer nedenleri daha seyrek görülmektedir.

Gebelikteki Tirotoksikoz'un Komplikasyonları

Gebelik sırasında tedavi edilmeyen tirotoksikozda maternal ve fetal komplikasyonlar artar. Bunlar hem anne hem de fetus için çok ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar Tablo-3'de gösterilmektedir (20, 21, 22,27,28, 29).

Fetal komplikasyonların en önemli nedenleri anneden geçen antikorlar ve antitiroid ilaçlardır (ATİ). Fetal hipotiroidi anneden geçen ATİ'lar nedeni ile meydana gelmektedir. Çok nadir olarak maternal TSH'yı bloke eden antikorlar da fetal hipotiroidi yapabilir. Aynı mekanizma ile Graves hastalığının hem kendisi (plasentayı geçen stimulan TSH-R antikor aracılığı ile), hem de uygulanan tedavi (plasentayı geçen ATİ'lar ve iyot) fetusta guvatr yapmaktadır. Tedavi edilmeyen hipertiroidinin konjenital malformasyon yaptığı iddia edilmektedir(30). Ancak bu güne kadar, tedavi edilmemiş Graves hipertiroidisinin konjenital malformasyon yaptığı konusu hala kesinlik kazanmamıştır.

Tablo-3: Kontrol altına alınmayan tirotoksikozun maternal ve fetal komplikasyonları

- A- Maternal komplikasyonlar
 - 1- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
 - 2- Gününden önce doğum
 - 3- Konjestif kalp yetmezliği
 - 4- Tiroid fırtınası
 - 5- İnfeksiyon
 - 6- Abruptio plasenta
 - 7- Preeklampsi
- B- Fetal komplikasyonlar
 - 1- Spontan abortus
 - 2- Fetal hipertiroidi
 - 3- Neonatal hipertiroidi
 - 4- Düşük doğum ağırlığı (ağırlık < 2500 gram)
 - a) Erken doğum
 - b) İntrauterin gelişme geriliği
 - c) Gestasyonel yaşa göre küçük olması
 - 5- Ölü doğum
 - 6- Guvatr
 - 7- Hipotiroidi

Maternal Graves hastalığı fetüsü iki yolla etkilemektedir. Birincisi antitiroid ilaçların inhibitör etkisi, ikincisi de TSH-reseptör antikorunun stimülatör etkisi. ATİ'in inhibitör etkisi ile antikorun stimülatör etkisi bebek doğmadan önce dengelenebilir. Doğumdan sonra ATİ'in inhibitör etkisi ortadan kalkacağından, antikorların stimülatör etkisinden dolayı neonatal Graves hastalığı meydana gelebilir. Doğumda annenin ve dolayısı ile de bebeğin antikor düzeyi çok düşük ise, annenin stimülatör etkisi olmayacağı için ATİ'in inhibitör etkisinden dolayı, doğumda kord kanından ölçülen TSH düzeyi yüksek bulunur ve bebek geçici olarak hipotiroid'dir. İyi kontrol edilmemiş hipertiroidide doğum, infeksiyon, preeklampsi, sectio sezaryan gibi durumlar tiroid fırtınasını başlatabilir. İyi bir tedavi ile bu komplikasyonlar belirgin azalmaktadır (31).

Klinik Tablo

Tirotoksikozun nonspesifik bulguları normal gebelikte de bulunabilir. Bazal metabolizma hızı, solunum sayısı, kardiyak strok volüm ve kalp hızı normal gebelerde artar. Bu fizyolojik değişikliklerin sonucu olarak normal gebelikte sıcak intoleransı, aşırı terleme, iştah artışı, emosyonel labilite, çarpıntı, taşikardi nabız basıncında artma, cildin sıcak olması gibi hipertiroidide de mevcut olan semptom ve bulgular meydana gelebilir(13,22,32,33). Normal gebelik ile hipertiroidinin böyle ortak bulgularının olması, hamilelik esnasındaki hipertiroidinin klinik tanısını zorlaştırılmaktadır. Ancak bu belirtilerin normal bir gebelikte beklenenden daha şiddetli olması, uyku esnasında nabız hızının anormal olarak yüksek kalması, iştahın normal veya artmış olmasına karşın gestasyonel yaşa göre kilo artışı-

nın yetersiz olması hipertiroidiyi düşündürmelidir. Kapak gecikmesi, eksoftalmi, büyük bir diffüz guvatr, tiroid nodülü ve kas güçsüzlüğü gibi hipertiroidi için daha spesifik olan klinik bulguların varlığı bizi hipertiroidi tanısına daha da yaklaştırır(20,21,22,27). Gebelerdeki hipertiroidin tipik semptom ve fizik bulguları gebe olmayan kadınlarınkinden çok büyük bir farklılık göstermez.

Tirotoksikozda dakikadaki nabız sayısı hemen daima 100'ün üzerindedir. Taşikardi normal gebelikte de bulunabilir. Solunum ile dakikadaki nabız sayısının değişmemesi, valsalva manevrası esnasında bradikardinin meydana gelmemesi bu taşikardinin tirotoksikoz nedeni ile ortaya çıktığını düşündürmelidir.

Diffüz guvatr, oftalmopati, pretibial miksödem ve tiroid akropakisinin varlığı Graves hastalığı tanısını koydurmaktadır. Genç Graves hastalarının büyük bir kısmında tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür, bazen tiroid bezi üzerinde üfürüm duyulabilir. Normal bir gebeliğin seyri esnasında özellikle gebeliğin birinci trimesterinde tiroidin büyüyeceği akılda tutulmalıdır. Graves hastalığının en sık rastlanan belirti ve bulguları Tablo-4 da gösterilmiştir(20).

Tablo-4: Graves hipertiroidisinin semptom ve bulguları

A- Semptomlar:

- Çarpıntı
- Sıcak intolaransı, aşırı terleme
- İştah artışı
- Kilo kaybı
- Halsizlik
- Uykusuzluk, huzursuzluk, sinirlilik
- Sık defekasyona çıkmak, ishal
- Kaşıntı
- Ellerde titreme
- Egzersiz toleransının azalması
- Nefes darlığı
- Göz yaşarması, çift görme, retro orbital ağrı

B- Bulgular:

- Taşikardi
- Atriyal fibrilasyon
- Sıcak ve nemli deri
- Ürtiker
- Reflekslerin hızlanması
- Ellerde ince tremor
- Proksimal kaslarda güçsüzlük
- Kalpte sistolik üfürüm
- Tiroid bezinde diffüz büyüme
- Tiroid bezinde üfürüm, trill
- Pretibial miksödem
- Tiroid akropakisi
- Göz bulguları: Kapak gecikmesi, periorbital ödem, eksoftalmi, göz kaslarında disfonksiyon

Laboratuvar bulguları:

Gebelikte ortaya çıkan hipertiroidide serum serbest T4 düzeyi artmıştır. Yeni hassas metodlar ile ölçülen TSH düzeyi ise baskılanmıştır, genellikle $<0,01 \mu\text{U/ml}$ 'nin altıdadır. Birlikte sT3 düzeyi yüksek veya normal olabilir(34). Bazı hastalarda sT4 düzeyi normal sınırlarda olabilir, bunun gibi durumlarda serum sT3 düzeyinin artışı hipertiroidi tanısını doğrular (T3 toksikozu). Serum total T3 ve total T4 düzeyleri zaten TBG artışına bağlı olarak normal gebelerde yüksek olacağı için hipertiroidi tanısına çok yardımcı olmamaktadırlar. Ancak bazı yazarlar, gebe olmayan kadınların normal total T4 referans aralığını 1.5 ile çarparak, gebe kadınların normal total T4 referans aralığının hesaplanabileceğini öne sürmektedirler(35).

Graves hastalığının tanısını doğrulamak için TSH reseptör antikoru (TSH-R Ab) tayini gerekebilir. TSH-R Ab ilk trimesterde yüksek 2. ve 3. trimesterde düşük bulunabilir. Gebeliğin 28-32. haftasında annenin Graves hastalığı aktif ve TSH-R Ab yüksek ise mutlaka fetal ultrasonografi yapılmalıdır. Daha önceki gebeliklerinde fetal veya neonatal hipertiroidi öyküsü olan annelerde, ötiroid olsalar bile, bu antikor tayin edilmelidir. Ayrıca Graves hastalığı nedeni ile daha önce tedavi olmuş ama gebelik esnasında ötiroid olan anneler fetal ultrasonografi ile izlenirken fetal taşikardi, intrauterin gelişme geriliği veya fetal guvatr tespit edilirse, annenin mutlaka TSH-R Ab tayini yapılmalıdır. Gebelerde TSH'nın bağlanması inhibe eden immunoglobulin (TBII) ölçümü tercih edilir. Çünkü maternal TBII ile doğumda bebeğin kord kanındaki TBII arasında çok yakın bir korelasyon vardır. Buradaki TBII hipotiroidiye yol açan immunoglobulin olarak algılanmamalıdır. TSH'nın reseptöre bağlanmasının engellendiğini gösteren bir TSH-R Ab tayin metodudur.

Tiroid peroksidaz otoantikoru (anti-TPO) tayini yapılması şart değildir ama pozitif olması otoimmün bir tiroid hastalığını bize gösterir. Hipertiroid hastaların %10-27'sinde hiperkalsemi vardır. Hastaların önemli bir kısmında serum alkalin fosfataz düzeyi yüksektir. Hamile hipertiroid hastalarda tiroidin ultrasonografi ile tetkiki gerekebilir. Ancak tiroid sintigrafisi ve tiroidin iyot uptake testi (RAIU) asla yapılmamalıdır.

Ayırıcı tanı

Gebelikte ortaya çıkan hipertiroidlerin %85-95'inin nedeninin Graves hastalığı olduğu daha önce belirtilmişti. Subakut tiroidit, toksik adenom, toksik multinodüler guvatr, eksojen tirotoksikoz gibi tirotoksikoza neden olan diğer hastalıklar ile Graves hastalığının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlardan başka gestasyonel tirotoksikoz, hiperemesis gravidarum, molar gebelik ve koriokarsinoma mutlaka Graves hastalığının ayırıcı tanısında göz önünde tutulmalıdır. Eğer oftalmopati yoksa TSH-reseptör antikoru pozitif değilse, Graves hastalığını gestasyonel tirotoksikozdan

ayırarak çok zordur. Bu durumda hCG düzeyi yardımcı olabilir.

Molar gebelikte ve koriokarsinomada aşırı miktarda artan hCG tiroidi uyarak tirotoksikozu yol açar. Bu hastalarda hipertiroidi daha hafiftir. Tiroid bezi normal olabileceği gibi, diffüz olarak hafifçe büyüyebilir. Bu hastalarda serum hCG düzeyi ve idrarda hCG itrahi çok yüksektir. Ultrasonografi tümör veya metastazların saptanmasında bize yardımcı olabilir.

Tedavi

Gebelik esnasında, helper T lenfositlerinin azalmasına bağlı olarak, Graves hastalığında 3. trimesterde genel bir düzelme olduğu uzun zamandan beri bilinen bir gerçektir. Graves hastalığı olan gebelerin, gebelik ilerledikçe, helper T-lenfosit sayısının ve TSH-R antikoru konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir(36,37). Bu nedenle Graves'e bağlı hipertiroidin klinik bulguları, tedavi edilmesene bile, gebelik ilerledikçe azalabilmektedir.

Gebe hipertiroid hastaların tedavisinde ATİ'lar veya cerrahi tercih edilir. Radyoaktif iyod tedavisi ise kesin olarak kontrendikedir. Ender olarak diğer tedavi metodları uygulanabilir. Maternal tirotoksikoz ATİ'lar ile tedavi edilirken, sık aralıklarla annenin serum sT4 düzeyine bakılmaktadır. Çünkü annenin sT4 düzeyi ile kord kanı sT4 düzeyi birbirine çok yakın paralellik gösterir. Annenin sT4 düzeyi yüksek ise yeni doğanların hepsinde sT4 normaldir. Maternal sT4 normalin 1/3 üst sınırında ise, yeni doğanların %10'da sT4 düşüktür. Maternal sT4 normalin 2/3 alt sınırında ise, yeni doğanların %36'da sT4 düşüktür. Maternal sT4 düşük ise yeni doğanların %100'nde sT4 düşüktür. Yani annenin sT4 düzeyi yeni doğanların tiroid fonksiyonu için bir ayna olarak kabul edilebilir(38).

Antitiroid İlaçlar

Başlangıç tedavisi ATİ olmalıdır. Bugün hipertiroidi tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar propylthiouracil (PTU), methimazole (MM) ve carbimazole (CBM)'dir. Karaciğerde MM'e dönerek biyolojik aktif hale geçen CBM ülkemizde bulunmamaktadır. PTU ve MM'ün plasentayı eşit olarak geçerler. Her iki ilacın da fetal guvatr ve hipertiroidi yapma özellikleri vardır. Bundan önce yapılan çalışmalarda PTU'in plasentayı daha az geçtiği ve daha az fetal komplikasyonlara yol açtığı belirtilmekteydi(39,40). Son zamanlara kadar bu özelliğinden dolayı PTU gebe hipertiroidili hastalarda MM'e tercih edilmekteydi. Halbuki son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PTU ve MM'ün plasentayı eşit olarak geçtiği, PTU'in fetal hipertiroidi yapıcı etkisinin MM'e göre, eskiden inanıldığı aksine, çok az olmadığı gösterilmiştir. MM ve PTU ile tedavi edilen annelerin yeni doğan bebeklerinin kord kanından alınan örneklerde, serum tiroid hormon düzeyleri birbirinden farklı değildir(41,42). Sadece MM ile embriyopati bildi-

rilmektedir. Bu nedenle, özellikle ilk trimesterde, medikal tedavide PTU tercih edilmelidir. Hastalar tarafından PTU tolere edilemez ise, veya PTU bulunamazsa organogenezin meydana geldiği 1. trimesterden sonra MM verilebilir.

Verilen antitiroid ilacın dozu anneni hafif hipertiroid durumda tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Yani annenin sT4 düzeyi normalin 1/3 üst sınırında bir seviyede tutulacak şekilde, en düşük doz ATİ verilmelidir(31,34). Her ay annenin sT4 düzeyi ölçülmelidir. PTU için başlangıç dozu günde 100-200 mg'dır (2 veya 3'e bölerek verilir). MM için başlangıç dozu ise günde 10-15 mg'dır (2 eşit dozda veya tek doz halinde verilir). Zorunlu olmadıkça günlük PTU dozunun 450 mg'ı, MM dozunun da 40 mg aşmaması tavsiye edilmektedir(13,31). Çünkü annenin aldığı antitiroid ilacın dozu ne kadar yüksek ise fetal hipertiroidi ve TSH yüksekliği olasılığı da o kadar fazladır(43). Takip sırasında annenin serum TSH düzeyi normale getirilmeye çalışılmamalıdır. TSH düzeyinin 0.1-0.4 μ U/ml arasında tutulması yeterlidir. Eğer annenin klinik durumu iyi ise, TSH düzeyi, daha düşük seviyelerde de tutulabilir. Serum sT3 düzeyinin de normalin üst sınırına kadar düşürülmesi yeterli olmaktadır. Gebeliğin erken evrelerinde, Graves hastalığının takibinde, TSH düzeyine bakmak çok yarar sağlamayabilir. Çünkü tiroid hormonlarının normale dönmesi ile TSH'nın normale dönmesi arasında önemli bir zaman aralığı vardır. Gebeliğin sonraki evrelerinde ise, TSH tayininin yararı olabilir. Annenin takibi 2-4 haftada ara ile yapılmalıdır. Bu esnada dakika nabız sayısı, ağırlığı, tiroidin büyüklüğü, serum sT3, sT4 ve TSH düzeyiler izlenmelidir. Belli aralıklarda kadın-doğum doktoru ile irtibat kurulmalı, fetusun gelişimi ve kalp atım sayısı kadın-doğum uzmanı tarafından fetal USG ile izlenmelidir(44). Gebeliğin 24-28. haftasında, annenin TSH reseptör antikoru çok yüksek ise, fetal veya neonatal hipertiroidi riski de çok fazladır, mutlak fetal USG yapılmalıdır(20).

Genellikle tedavinin başlangıcından 2-6 hafta sonra klinik ve laboratuvar olarak hasta ötiroid hale gelir. Klinik iyileşme ile birlikte sT3 ve sT4 düzeylerinde düzelme meydana gelir gelmez antitiroid ilacın dozu başlangıçtaki yarısına indirilir. İleriki dönemlerde hastanın klinik durumu daha iyileşirse ve tiroid testleri daha da düzelse, ilaç dozu biraz daha azaltılabilir. Ötiroidi sağlandıktan sonra PTU'e 50-100 mg/gün dozunda, MM'a ise 5-10 mg/gün dozunda devam edilir. Nüks'ü önlemek için gestasyonun en az 36.cı haftasına kadar ATİ ile tedaviye devam edilmelidir. Graves'li gebe hastalarda antitiroid ilacın gebeliğin 34-36.ncı haftaları arasında kesilmesi veya dozun çok azaltılması gerekmektedir. Ancak; hastaların önemli bir kısmında, ilacı kesmek mümkün olmayabilir. Hastalık nüksedirse başlangıç dozundaki antitiroid ilaç tekrar verilmelidir. Tedavi sırasında hastanın hipertiroid yapılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Antitiroid ilaçlara ilave olarak fetal hipotiroidiyi önlemek amacıyla L-tiroksin verilmesi, anneden fetuse geçişi çok az olduğu için önerilmemektedir. Ayrıca L-tiroksin hipertiroidin kontrolünü de zorlaştırmakta ve daha yüksek dozda antitiroid ilaç tedavisi gerekmektedir.

Antitiroid ilaçların (tionamidlerin) annede en sık yaptığı yan etki lökopenidir (%10). En korkulan yan etkisi ise agranülositozdur (%0.3) ve bu komplikasyon meydana gelirse ilaç mutlaka kesilmelidir. Sık aralıklarla lökosit sayısını takip etmek agranülositozun meydana gelip gelmeyeceğini tahmin etmede bize çok yardımcı olabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan ve tedavi sırasında granülosit sayısı takip edilmelidir. Granülosit sayısı 1500/mm³'ün altına düşünce ilaç kesilmelidir(5). Diğer önemli yan etki ise toksik hepatit'dir. Bu nedenle belli aralıklarla transaminazlar ölçülmelidir. ATİ alan hastaların yaklaşık %2'sinde deri döküntüleri, kaşıntı, tat bozukluğu, artralji, ateş ve bulantı gibi minör komplikasyonlar görülebilir. ATİ'lar plasentayı geçerek infantların %5'inde tiroid hormon sentezini bozarak geçici hipotiroidi ve guvatr'a yol açabilir(29,45).

Her iki ilaç da plasentayı eşit olarak geçer ama 1. trimesterde MM'ün biraz daha fazla geçtiği düşünülmektedir. PTU ile hiç embriyopati bildirilmemiş olmasına karşın, MM ile pek çok embriyopati bildirilmiştir (Tablo-5)(24). Her iki ilacın gebelik risk kategorisi D'dir

Tablo-5 : Methimazole ile bildirilen embriyopatiler

- 1- Aplasia cutis
- 2- Choanal atrezi (Burun kemikleri oluşmaz, burun sadece kıkırdaktan ibarettir.)
- 3- Özofageal atrezi
- 4- Trakeal-özofageal fistül
- 5- Meme uçlarının yokluğu (athelia)

Antitiroid ilaç alan annenin bebeği doğar doğmaz kordon kanından örnek alınarak, TSH ve sT4 düzeyine bakılmalı, bebeğin bundan sonraki takip stratejisi kordon kanındaki TSH ve sT4 düzeyine göre belirlenmelidir. Öte yandan maternal hipertiroidi tedavisi nedeni ile antitiroid ilaçlara maruz kalan çocukların, uzun yıllar süren takibi sırasında, fiziksel ve entelektüel gelişmelerinde bir bozukluk olmadığı gösterilmiştir(46).

Propranolol

Ameliyata hazırlamak için veya ağır hipertiroidide taşikardi, çarpıntı ve terleme gibi semptomları önlemek için propranolol kısa süre kullanılabilir. İnsan ve hayvanlarda teratojenik değildir. Ancak, gebeliğin sonuna doğru propranolol kullanılırsa neonatallerde hafif geçici hipoglisemi, apne ve bradikardi meydana gelebilir. Bunlar 48 saat sonra düzeler. Propranolol intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir(31). Ayrıca anoksik strese cevabı bozabilir, küçük pla-

sent ve postnatal hipoksemi yapabilir(27). İlk trimesterde sadece ATİ kullanan annelerde düşük oranı %5.5 iken, ATİ ile birlikte propranolol kullananlarda düşük oranı %24 bulunmuştur. Bu iki grubun serum tiroid hormon düzeyleri bir birinden farklı değildir(47). İlk trimesterde kullanılırsa propranolol'un gebelik risk kategorisi C'dir, 2. ve 3. trimesterde kullanılırsa risk kategorisi D'dir.

Laktasyon

Eskiden, her iki ilaç az da olsa süte geçtiği için, bu ilaçları alan annelerin bebeklerde antitiroid ilaçların sistemik yan etkilerinin görülebileceğini düşünen bazı otörler, süt verme esnasında bu ilaçların kullanımına karşı çıkmaktaydılar. Halbuki emzirme sırasında PTU ve MM ile tedavi edilen annelerin yeni doğan bebeklerinin serum PTU ve MM düzeyleri terapötik dozun çok altındadır. Ayrıca bu çocukların TFT'nde bir değişiklik yoktur. Annenin TSH'sı artsa bile, bebeğin TFT'si normal kalmaktadır(31). Anne emzirmeyi bitirdikten sonra ATİ almalıdır. Laktasyon sırasında PTU dozu 300 mg/gün, MM dozu 20 mg/gün'den az olmalıdır. Plazma proteinlerine karşı afinitesi yüksek olan PTU'nin MM'den daha az geçtiği bildirilmektedir(48). Eğer kullanılacak ise PTU tercih edilmesini önerenler var. Yine de, antitiroid ilaç alan anneler süt veriyorsa, bebekleri tiroid fonksiyonları ve agranülostoz açısından takip edilmelidir.

İyot

Gebelik sırasında kronik iyodit kullanımı neonatallerde hipotiroidi ve guvatr'a yol açabilir. Guvatr trakeal obstrüksiyon yapabilir, bu da asfiksiye yol açabilir. Ancak, bazı seçilmiş hipertiroid gebe kadına 6-40 mg/gün potasyum iyodit verilmesi annenin sT4'nü normalin üst yarısında tutmuş. Bu doz iyot yeni doğanlarda guvatr yapmamış fakat yeni doğanların %6'sında TSH yüksek bulunmuştur (49). Gebelerde iyot kullanımı ile ilgili tecrübeler çok az. İlk tercih olarak kullanılmamalı. Fakat tiroidektomiye hazırlamak için ATİ'ları tolere edemeyenlerde dikkatle kullanılabilir.

Cerrahi

Cerrahi tedavi tıbbi tedaviden daha fazla risk taşımaktadır. Cerrahi kararı multidisipliner olarak verilmelidir. Endokrinolog, cerrah, perinatalog ve anestezi uzmanı birlikte karar vermelidirler. Cerrahi için en uygun zaman, organogenezin tamamlandığı 2. trimesterdir. Genellikle 24. haftadan önce yapılması önerilmektedir(31). Eğer 1.nci trimesterde operasyon yapılırsa abortus riski çok yüksektir(50). İnsanlarda teratojenik olduğu ispatlanmış anestezi madde bulunmamaktadır.

Graves hastalığı olan gebelerde hipertiroidi antitiroid ilaçlar ile genellikle kontrol altına alınır, çok az hastada operasyon gerekebilir. Bu hastalarda cerrahi girişim indikasyonları şunlardır(13,31,50); a) Hipertiroidi bulgularını

kontrol edebilmek için yüksek doz antitiroid ilaç ihtiyacının olması (PTU >450 mg/gün, MM >40 mg/gün), b) Annenin hipertiroidisini kontrol altına alan antitiroid ilaç dozlarında fetal hipotiroidinin (fetal bradikardi, fetal kemik yaşının geri kalması) meydana gelmesi, c) Antitiroid ilaçlar ile ciddi yan etkilerin görülmesi, d) Hastanın verilen tedaviye uymaması, e) Annenin guvatr'nın çok büyük olması veya bası belirtilerinin olması.

Ameliyata vermeden evvel hasta ötiroid hale getirilmelidir. Bu sağlanamaz ise tiroid krizi ihtimali artar. Cerrahi öncesi hipertiroidi devam ediyorsa, hastayı ameliyata hazırlamak için 10-14 gün süre ile satüre potasyum iyodür solüsyonundan günde 2 damla (200 mg iyot) veya eşdeğer iyot içeren lugol solüsyonu verilebilir(51). Gebelerde diğer iyot kullanımının en önemli indikasyonunun trioid krizi olduğu, ayrıca cerrahiye hazırlama dışında iyot kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Cerrahiye hazırlamak için nadiren beta bloker ilaçlara ihtiyaç duyulur. Cerrahi ile ötiroidi mutlaka sağlanır. Postoperatif dönemde hasta hipotiroidi açısından yakından izlenmeli, serum TSH düzeyi yükselir ise L-tiroksin replasman tedavisine başlanmalıdır.

I-131

Gebelikte verilmemelidir. Gebeliğin 12'ci haftasından sonra yanlışlıkla alınırsa tiroid destrüksiyonu meydana gelir. Bunlarda gebeliğin sonlandırılmasına ait delil yok. Gebelikten önce anneye I-131 tedavisi uygulanmış ise, bu tedavi uygulandıktan en az 6 ay sonra hastanın gebe kalmasına izin verilmelidir. Böylece ovum üzerindeki radyasyonun yaptığı geçici değişiklik minime indirilmiş olur.

Toksik nodüler guvatra bağlı hipertiroidi hafif ise tedavi doğum sonrasına ertelenebilir. Diğer taraftan ciddi hipertiroidi var ise, gebelik boyunca antitiroid kullanımı bir seçenek olabilir. Toksik nodüler guvatr'lı annelerin serumunda TSH reseptörünü stimüle eden antikor yoktur, dolayısıyla fetuse de bu antikor geçmez. İşte bu stimüle eden antikorların olmadığı toksik nodüler guvatr'a bağlı gebelik hipertiroidilerinde, ATİ'lar fetus için Graves'li hipertiroidilerinden daha zararlıdır. Çünkü fetusun tiroid bezini uyaran antikor yoktur. Eğer ATİ kullanılacak ise tedavi protokolu Graves'te olduğu gibidir. Toksik nodüler veya multinodüler guvatra bağlı ağır hipertiroidili gebe annelerde cerrahi tedavi de bir seçenektir.

Klinik Seyir

İlk trimesterde Graves hastalığı alevlenir, gebeliğin ikinci yarısında ise remisyona girme eğilimindedir, doğum sonrası tekrar alevlenir. Graves hastalarının yaklaşık %30'u gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kendiliğinden remisyona girdiği bildirilmektedir(27,52). Serum TSH-R antikor konsantrasyonu gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde azalmakta, postpartum dönemde ise artmaktadır(34,52,53). Serum

antitiroid antikorlarının düzeyi ile tiroid hastalığının aktivitesi arasında çok iyi bir korrelasyon olduğu bilinen bir gerçektir. Graves hastalığının gebelik sırasında remisyona girmesinin birçok mekanizması vardır. Gebeliğin yaptığı kısmi immünosupresyon, TBG'nin belirgin artması sonucu sT4'ün azalması, gebelikte meydana gelen iyot kaybı, stimulan ve blokan TSH-R Ab dengesinin gebelik sırasında blokan antikor lehine değişmesi ve sitokin yapımındaki değişiklikler belli başlı nedenlerdir(54,55,56).

Antitiroid ilaçların olmadığı dönemlerde, gebe hipertiroid hastalar iyot (lugol solüsyonu) ile tedavi ediliyordu veya subtotal tiroidektomi yapılıyordu. Bu tedavi metodu ile dahi perinatal mortalite %45'den %4-32'ye düşürülmüştü. Buna karşın neonatal guvatr ve hipotiroidi sıklığı artmıştır(27). Antitiroid ilaçların tedaviye girmesi ile bu komplikasyon hemen hemen sıfır düzeyine indirilmiştir. Komplikasyonlar gebelik esnasındaki hipertiroidi ile yakından ilgilidir. Doğum esnasında anne hipertiroid olduğu zaman komplikasyon sıklığı, gebelik boyunca ötiroid kalkanlara göre daha fazladır(57). Gebelik sırasında maternal tirotoksikozun uzun süre devam etmesi, Graves hastalığı öyküsünün 10 yıldan daha uzun olması, Graves hastalığının 20 yaşında önce başlaması ve doğum sırasındaki maternal TSH-R antikor düzeyinin yüksek olması fetal gelişim bozukluğu için önemli risk faktörleridir(43). Tirotoksikozun ATİ'lar ile tedavisi, bu hastalığa bağlı komplikasyonları belirgin olarak azaltmaktadır (Tablo-6)(27).

Tablo-6: Gebelikteki tirotoksikozun komplikasyonları üzerine tedavinin etkisi

	ATİ ile Tedavi olmamış	ATİ ile Tedavi olmuş
Düşük	%21	%8-10
Erken doğum	%21-81	%3-14
Preeklampsi	%14-22	%7
Konjestif kalp yetmezliği	%63	%3
Tiroid fırtınası	%21	%2
Düşük doğum ağırlığı	%22.9	%9.8
Ölü doğum	%7-50	%0

TİROİD FIRTINASI

Tedavi edilmemiş gebe hipertiroid hastalarda en tehlikeli komplikasyon tiroid fırtınasıdır ve %30 ile %70 arasında değişen oldukça yüksek bir mortaliteye sahiptir. Tüm tirotoksik gebe hastaların %1-2'sinde, tedavi edilmeyen ağır tirotoksik hastaların %21'inde tiroid krizinin (tiroid fırtınası) meydana geldiği bildirilmektedir(28). Preeklampsi, plasenta previa, konjektif kalp yetmezliği, doğum indüksiyonu, anestezi, cerrahi girişim ve ağır infeksiyon tiroid fırtınasını tetikleyebilir(27). Hipertiroidi bulguları, yüksek ateş (41°C), ajitasyon, iritabilite, ciddi tremor, disoryan-

tasyondan ağır psikoza veya komaya kadar değişen bir mental durum var ise tiroid krizinden şüphelenilmelidir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları, çarpıntı ve taşiaritmi çok belirgindir. Bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Serum tiroid hormon konsantrasyonları komplike olmayan hipertiroidininkinden farklı değildir. Lökositoz, transaminazların yükselmesi ve hiperkalsemi gibi nonspesifik biyokimyasal bozukluklar vardır.

Tiroid fırtınası ortaya çıktığı zaman hasta hemen yoğun bakıma alınmalıdır. Hastalığı tetikleyen olayın ne olduğu araştırılmalı, mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Gebelerdeki tiroid fırtınasının tedavi prensipleri gebe olmayan hastalarinkinden farklı değildir (Tablo-7).

Tablo 7: Tiroid fırtınasının tedavisi

- 1- Antitiroid ilaçlar: PTU veya MM
- 2- İyod (Satüre iyodür solusyonu veya lugal)
- 3- Kortikosteroid
- 4- Propranolol
- 5- Sıvı ve elektrolitler
- 6- Soğuk kompres
- 7- Tetikleyen sebebin tedavisi

FETAL TİROTOKSİKÖZ

Fetal tiroid 10-12 haftada iyot konsantrasyonunu artırmaya başlar, 20 ci haftada tamamen fetal TSH'nin kontrolü altındadır. Fetal TSH, TBG, T3 ve T4 gebelik boyunca artar; 36 cı haftada erişkin seviyeye ulaşır (58). Graves'li gebe annenin serumunda bulunan yüksek titredeki stimulan TSH reseptör antikorları plasentayı pasif olarak geçer. Bu antikorlar fetal tiroid bezini uyararak fetal hipertiroidizme yol açabilir. Anne hipertiroid dönemde olmasa bile bu komplikasyon meydana gelebilmektedir(59,60,61,62,63,64).

Fetal tirotoksikozda 2 durum söz konusudur. Birinci durumda anne de aktif Graves hastalığı vardır. Annenin reseptör antikorları plasentayı geçer ve tirotoksikozu yol açar. Maternal tiroid hormon düzeyi fetal tiroid için bir biyosensör olabilir. Annenin tedavi edilmesi gerekir. İkinci durumda anne Graves hastalığı için I-131 veya cerrahi yolla tedavi olmuştur ve hipotiroidi nedeni ile levotroksin almaktadır. Ancak anne antikor üretmektedir. Bu durumda annenin tiroid hormonları fetus için biyosensör olamaz. Maternal TSH reseptör düzeyi doğuma doğru azalır. Fetal hipertiroidi erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal ölüme yol açabilir. Fetal hipertiroidiyi gösteren önemli bulgular şunlardır: fetal taşikardi (>160/dakika), fetal kemik yaşının ileri olması, gestasyonel yaşa göre fetusun küçük olması, bazen de fetal guatr ve kranial synostosis vardır. Graves hastalığı olan gebe kadınlara, deneyimli bir ultrasoncu tarafından, belli aralıklarla fetal USG yapılmalıdır. Fetal tiroid çapı, fetal taşikardi, fetal kemik maturasyonu ve fetüsün gelişimi fetal USG ile doğru olarak değerlendirilebilir(44). Gebeliğin 20. haftasında

ultrason eşliğinde kordosentez yaparak fetal kanda tiroid hormonları, TSH ve TSH-R antikorlarının bakılması ile fetal tirotoksikoz tanısı konulabilir(34,65,66,67) Bu işlem sırasında fetal kayıp riski % 1-2'dir (68). Bu nedenle rutinde önerilmiyor. Elde edilecek veriler tedaviyi değiştirecekse yapılabilir Hipertiroid annede fetal kan örneklemesi (kordosentez) endikasyonları şunlardır (Tablo-8)(20)

Tablo-8 : Fetal kan örneklemesi (kordosentez) endikasyonları

- 1- Maternal TSH reseptör antikorun yüksek olması
- 2- Fetal bulguların tirotoksikozu göstermesi
- 3- Daha önce hipertiroidili bebek öyküsünün olması

Fetal tirotoksikozun tedavisi esas olarak annenin hipertiroidisinin tedavisidir. Aktif Graves hastalığı olan annelere ATİ (PTU) verilmelidir. Daha önce Graves hastalığı nedeni ile ablasyon tedavisi uygulanmış olan annenin fetusunda tirotoksikoz saptanmışsa anneye günde 150 mg PTU başlanmalı ve maternal hipotiroidyi önlemek için annenin L-tiroksin dozu arttırılmalıdır. Fetal kalp atışı normale döner dönmez PTU dozu azaltılmalıdır. Mümkünse doğum öncesinde ATİ kesilmelidir.

GESTASYONEL TİROTOKSİKÖZ

Gestasyonel tirotoksikoz normal gebe kadınlarda görülen otoimmün olmayan bir tirotoksikozdur. Dünyanın değişik bölgelerinde, tüm gebeler içinde, gestasyonel tirotoksikoz prevalansı %0.3 ile %11 arasında değişmektedir. Gebelik dönemindeki Graves hastalığına bağlı hipertiroididen 10 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir(5). Bu hastalık 1.trimester'de gebeliğin 8-14 haftası arasında ortaya çıkar. Ama 2. trimesterin erken evresinde de görülebilir. Genellikle hiperemesis ile birlikte ve kendiliğinden düzelmektedir(69).

Gebeliğin erken dönemlerindeki ciddi hiperemesis %5 civarında kilo kaybı yapar, bunun yanında dehidratasyon ve ketonüriye yol açar. Buna hiperemesis gravidarum denir ve 1000 gebenin 0.5-10'unda görülür. Bu sendromun nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Hiperemesis gravidarumlu hastaların %30-60'ında ise TSH suprese ve serbest tiroid hormonları hafif yüksek olabilir. Bunlarda tirotoksikozun tipik bulguları yoktur(9,31).

Gestasyonel tirotoksikozun nedeni bilinmemekle birlikte, 10-12. haftada en yüksek düzeye ulaşan hCG'nin tiroid bezini uarması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. hCG sıçan tiroid hücrelerinde cAMP, iyot transportunu ve hücre büyümesini artırır(5). hCG uzun süre 75 000- 100 000 U/L'nin üstünde olan kadınlarda gestasyonel tirotoksikoz daha çok görülür. Başka faktörlerin de tiroidin hCG'ye duyarlılığını etkilediğine inanılmaktadır.

Gestasyonel tirotoksikozlu hastaların yaklaşık yarısında hipertiroidin klinik bulguları vardır. Önemli bir kısmı ise belirti olmadan rutin tetkik sırasında saptanır. Tiroid bezi genellikle normaldir, fakat bazı hastalarda hafif büyük olabilir. Graves hastalığına özgü bulgulardan (eksoftalmi..gibi) hiçbiri yoktur. Ciddi tirotoksik olan hastaların bazılarında aşırı kusma, hiperemesis gravidarum, sabah bulantıları bulunabilir(5).

Bu hastalarda sT4 ve sT3 yüksek, TSH normal gebelikten daha düşük olabileceği gibi, serum tiroid hormon düzeyi normal olmasına karşın sadece TSH düşük olabilir. Gebelikte TBG'nin artması bazen serbest hormon düzeylerini de etkileyebilir. Bu nedenle total tiroid hormonlarının ölçülmesini önerenler de vardır. Ancak gebelerdeki total tiroid hormonlarının normal aralığını hesaplamak gerekir. Total tiroid hormonlarının gebelerdeki normal aralığı gebe olmayanların 1.5 katıdır. Gestasyonel tirotoksikozda tiroid otoantikörleri negatiftir ve tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi diffüz olarak büyümüş bulunabilir.

Gestasyonel tirotoksikozun, özellikle Graves hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu ayırım Graves'e özgü klinik bulguların ve TSH-R Ab'nun bulunmayışı ile kolaylıkla yapılabilir. Hiperemesisli tüm hastalarda tiroid fonksiyon testlerine (TFT) bakılmalıdır. Bu hastalarda hipertiroidin klinik bulguları olmadığı ve spontan olarak düzeldiği için TFT bakılmamasını önerenler de bulunmaktadır.

Çok ciddi kusması olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Hastaların çoğunda genellikle tiroid hormonları, hCG'nin düşmesine paralel olarak, spontan olarak normale döner. Bu nedenle rutin antitiroid ilaç verilmesine gerek yoktur. Ancak ciddi hipertiroidi bulguları varsa ve tiroid hormon düzeyi belirgin yüksek ise, birkaç hafta süre ile antitiroid ilaç verilebilir. Semptomları gidermek için antitiroid vermeden, sadece kısa süreli beta bloker verilebilir.

SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ

Serum serbest tiroid hormon düzeyinin normal, buna karşın TSH düzeyinin düşük olmasına "subklinik tirotoksikoz" adı verilmektedir. Toksik noduler guvatr, Graves hastalığının erken evresi gibi durumlar buna neden olmaktadır. Ayrıca gebelik sırasında da TSH'nin düşebileceği unutulmamalıdır. Subklinik tirotoksikozda hipertiroidin belirtileri ya bulunmaz, ya da çok az görülür. Subklinik tirotoksikozun gebeliği kötü etkilediğini gösteren veri bulunmamaktadır. Casey ve arkadaşları, 433 subklinik tirotoksikozlu gebeyi takip etmişler, hastalığın gebelik sonuçlarını etkilemediğini göstermişlerdir(70). Bu nedenle gebelik sırasında subklinik tirotoksikozun hem nedenini aramanın, hem de tedavi etmenin yararı yoktur(31).

NEONATAL GRAVES HASTALIĞI (Hipertiroidi)

Neonatal Graves hipertiroidisi de maternal stimulan TSH

reseptör antikorunun transplasental geçişi sonucu meydana gelir. Gebeliğin 3. trimesterinde annenin serumundaki TSH reseptör antikor titrasyonu ne kadar yüksek ise, neonatal Graves hastalığı ihtimali de o kadar fazladır(53,64). Neonatal Graves hastalığı çok nadirdir. Graves'li annelerin yaklaşık %1'inde görülür. Anne daha önce neonatal Graves hastalığı olan bir infant dünyaya getirmiş ise, daha sonraki doğumlarda da bu olayın meydana gelme ihtimali çok yüksektir.

Karakteristik olarak neonatallerde hipertiroidi hayatın ilk birkaç günü içinde belirginleşir ve 2-3 ay devam eder. İnfanntların dolaşımından maternal IgG'lerin temizlenmesi ve TSH-reseptör antikorlarının hipertiroidi yapıcı etkisi doğum sonrası 7. aya kadar sürebilir(71). Konjestif kalp yetmezliği, guvatr, eksoftalmi, sarılık, hiperirritabilite, büyümenin geri kalması ve taşikardi neonatallerde hipertiroidin belirtilerindedir. (Tablo-9)

Tablo-9: Neonatal tirotoksikozun klinik belirtileri

- Düşük doğum ağırlığı
- Erken doğum
- Mikrocefali
- Frontal bossing (şişkinlik) ve üçgen yüz
- Sıcak, nemli deri
- İrritabilite, hiperaktivite, uykusuzluk, huzursuzluk
- Fetal hidrops
- Taşikardi, bazen kardiyomegali
- Konjestif kalp yetmezliği
- Bazen aritmi
- Hiperfaji, kilo alamama, ishal
- Hepatosplenomegali
- Guvatr
- Canlı bakış

Tanı kordon kanından T3, T4 ve TSH tayini ile konulur. Graves öyküsü olan anneler doğum yaptığında, bebeğin kordon kanından tiroid hormonlarının tayini yapılmalıdır.

Tedavi de iyot, ATİ'lar, propranolol kullanılır. Bunlarla birlikte bazen digoxin ve glikokortikoidler verilebilir. ATİ olarak genellikle PTU tercih edilir. PTU günde 5-10 mg/kg dozunda verilir. MM:0,5- 1,0 mg/kg-gün, propranolol ise, 2 mg/kg-gün dozunda verilir.

Neonatal Graves hipertiroidisi hayatın 3-12. haftasında spontan olarak düzeler. Hastalık bazen 6 aydan daha uzun sürabilir.

PRİMER HİPOTİROİDİ

Primer hipotiroidi 2 klinik tablo ile karşımıza çıkar. Birinci tablo aşikar hipotiroididir. Bunlarda serum tiroid hormonları düşük, TSH belirgin yüksektir ve hipotiroidin bulguları mevcuttur. İkincisi ise subklinik hipotiroididir. Bunlarda ise serum tiroid hormon düzeyleri normal, buna

karşın TSH düzeyi hafif artmıştır, ama günlük tiroid hormon yapımı biraz azalmıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda hipotiroidi bulguları çok azdır ve TSH genellikle 20 μ U/ml'nin üstüne çıkmaz. Ancak, tanı ve tedavisi gebelikte çok önemlidir. Gebelik sırasında annedeki tiroid hormon eksikliğinin, hem anne hem de fetus için kötü sonuçları olduğundan, erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir. Gebelerde hipotiroidi hamile olmayan popülasyona göre daha seyrek görülür. Bunun muhtemel nedeni, hipotiroidinin insanlarda ve hayvanlarda anovulatuvar siklusa yol açarak fertilitiyi azaltmasıdır(72). Literatürde, hamile kadınlardaki aşikar ve subklinik hipotiroidi sıklığı %0.2 ile %3.5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir(73,74,75,76,77). Aşikar hipotiroidi sıklığı yaklaşık %0.3-0.5 arasındadır(31,78). Subklinik hipotiroidi sıklığı ise %2-3'dür(31). TSH düzeyi yüksek olan gebe kadınların %58'inde tiroid otoantikörleri pozitif, TSH düzeyi normal olan gebelerin ise %11'inde pozitif bulunmuştur(75). Gebelerde TSH'yı bloke ederek ve hipotiroidiye yol açan antikor sıklığı bilinmemektedir. Çevresel ve genetik olmak üzere pek çok faktör hipotiroidi sıklığını etkilemektedir. Bunların başında iyot eksikliği gelmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde hipotiroidli kadınlar gebelikten önce veya gebeliğin erken evrelerinde teşhis edilmekte ve uygun tedavisi yapılmaktadır. Bu nedenle hipotiroidinin gebelikteki komplikasyonlarına gelişmiş ülkelerde çok az rastlanır. Santral hipotiroidili hastaların çok büyük bir kısmı hamile kalamayacağı için genellikle gebelikte bir problem olarak karşımıza çıkmayacaktır.

Etyoloji

Ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde gebelik esnasındaki hipotiroidinin en sık nedeni iyot yetersizliğidir. İyot eksikliğinin olmadığı gelişmiş ülkelerde ise en sık neden Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Bunların yanında radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid cerrahisi de hipotiroidiye neden olabilir(76).

Klinik tablo

Gebe kadınlardaki hipotiroidinin klinik tablosu hamile olmayanlardakine benzemektedir. Ancak ötiroid gebelerde de soğuk intoleransı, halsizlik, iritabilite, konstipasyon, konsantrasyon güçlüğü, saçların kalın olması ve cildin soğuk olması gibi hipotiroidide de olan semptomlar görülebilir. Böyle durumlarda gebe hipotiroid hastayı teşhis etmek zorlaşır. Parestezi, karpal tünel sendromu, periorbital ödem, dilin büyük olması, sesin kalın olması, hipotermi ve derin tendon reflekslerinin yavaşlaması gibi hipotiroidiye özgü bulgular genellikle normal gebelerde bulunmaz. Tiroid hormonlarının eksikliği T3 reseptörü olan her hücreyi etkilediği için hipotiroidili hastaların çok sayıda belirti ve bulguları vardır (Tablo-10).

Tablo-10 : Hipotiroidinin semptom ve fizik bulguları

Semptomlar:

- Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
- Çok üşüme
- Saç dökülmesi
- Terlemenin azalması
- Unutkanlık ve konsantre olamama
- Kabızlık
- Kilo alma
- İştah azalması
- Nefes darlığı
- Ses kalınlaşması
- Parestezi
- İşitme bozukluğu

Fizik bulgular:

- Kuru ve kalın deri
- Saçlar kalın
- Deri soğuk
- Yüz, el ve ayaklar şiş (Miksödem)
- Bradikardi
- Priferal gode bırakmayan ödem
- Hareketler yavaş
- Hiporefleksi (relaksasyon fazının yavaşlaması)
- Perikardiyal efüzyon
- Karpal tünel sendromu
- Dil büyük (makroglossi)

Gebelik öncesinde ve gebelik sırasında rutin TFT bakılması önerilmiyor. Hipotiroidinin semptom ve bulguları olan, guvatr'ı olan, otoimmün tiroid hastalığı öyküsü veren veya antitiroid ilaç alan gebe kadınların ilk prenatal ziyareti sırasında serum TSH düzeyine mutlaka bakılmalıdır. Ayrıca tiroid dışı otoimmün hastalık öyküsü ve hipotiroidi aile öyküsü veren gebe kadınlarda da hipotiroidi ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. (Tablo-11) (31,78).

Tablo-11: Gebe kadınlarda TSH ölçümü endikasyonları

1. Daha önceki tiroid hastalığı öyküsü olanlar
2. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlar
3. Guvatr'ı mevcut olanlar
4. Bilinen tiroid otoantikoru pozitifliği
5. Tiroid hastalığı semptom ve bulgu olanlar
6. Tip-1 diyabetikler
7. Diğer otoimmün hastalığı olanlar
8. Baş-boyun radyoterapisi yapılanlar.
9. Parsiyel tiroidektomi yapılanlar
10. Düşük ve erken doğum öyküsü olanlar

Laboratuvar bulguları:

Serum TSH düzeyindeki artış, klinik belirtinin başlamadığı çok erken evrelerde, hipotiroidi tanısını koydurur. Birlikte sT4 düzeyi de azalmışsa primer hipotiroidi tanısı ke-

sinleşir. Serum TSH düzeyi yüksek sT4 normal ise subklinik hipotiroidi tanısı konulur. TSH düzeyinin düşüklüğü ile birlikte sT4 de düşükse tanı santral hipotiroididir. Bunlardan başka anti-TPO ve anti-tg tayini yapılmalıdır. Hipotiroidinin hematolojik ve metabolik komplikasyonlarını saptayabilmek için tam kan sayımı yapılmalı, serum lipidlerine bakılmalı. Ayrıca kreatinin kinaz ve transaminaz seviyeleri de ölçülmelidir. Tiroid bezinin boyutlarını, parankim yapısını ve nodül olup olmadığını saptamak için tiroid ultrasonografisi yapılabilir.

Tedavi

Hipotiroid gebe kadınların tedavisi ile maternal ve fetal komplikasyonlar önlenildiği veya çok azaltıldığı için, hipotiroidi tanısı konulur konulmaz replasman tedavisine mutlaka başlanmalıdır. Mümkünse anne bütün gebelik boyunca ötiroid halde tutulmalıdır. En ideal yaklaşım ise, hastanın tedavisine gebelikten önce başlanması ve ötiroid hale geldikten sonra da hamile kalmasına izin verilmesidir. Yeni tanı konulan gerek aşikar hipotiroidide, gerekse subklinik hipotiroidide L-tiroksin replasman tedavisine tam doz başlanmalıdır. Günde ortalama 150 µg (2 µg/kg), L-tiroksin ile tedaviye başlanması önerilmektedir. TSH 10 µU/ml'nin altında ise günde 100 µg ile başlanır. Günlük doz sabah kahvaltıdan 1 saat önce ve bir defada alınmalıdır. Eğer bu hedeflere 3-4 hafta sonra ulaşılamamışsa L-tiroksin dozu artırılmalıdır. L-tiroksin dozu hastanın bazal TSH düzeyine göre ayarlanır (Tablo-12)(24,76). Bundan sonraki her 3-4 haftada bir serum TSH ve sT4 düzeyi ölçülmeli, gerekirse L-tiroksin dozunda küçük değişiklikler yapılmalıdır.

Tablo -12: Gebelerde hipotiroidi tedavisi

A- Başlangıç L-tiroksin dozu

TSH >10 µU/ml: 150 µg/gün (2 µg/kg-gün)

TSH <10 µU/ml: 100 µg/gün

B- Doz ayarlama (L-tiroksin dozunda değişiklik)

TSH <10 µU/ml 50 µg/gün ilave

TSH >10 µU/ml 75 µg/gün ilave

TSH >20 µU/ml 100 µg/gün ilave

Gebelik sırasında sT4 normal olmalı ve serum TSH düzeyi 0.5-2.5 µU/ml arasında tutulmalıdır. TSH takipleri 3-4 hafta ara ile yapılmalıdır. Eğer doz ayarlaması yapıldı ise 4-6 hafta sonra TSH kontrol edilmelidir. Hipotiroidi tanısı gebelikten önce konulmuş ise, hastaya tedavi olduktan sonra hamile kalması söylenmeli, ve gebelik öncesi serum TSH düzeyi 0.5-2.5 µU/ml arısında olmalıdır.

Hasta hamile kaldığı sırada hipotiroidi nedeni ile L-tiroksin alıyorsa ve serum TSH ideal düzeyde ise hasta bu ilacı gebelik boyunca güvenle almaya devam etmelidir. Gebelikten önceki hipotiroidi tanısından emin olunamıyor ise, gebelik boyunca aynı tedaviye devam etmelidir. Bu hasta-

larda TSH takibi aynı şekilde yapılmalıdır. L-tiroksin emilimini demir, kalsiyum ve soya engellemektedir. Bu nedenle, demir içeren vitaminler, demir preparatları, soya ve kalsiyum preparatları ile L-tiroksin ayrı zamanlarda verilmeli ve arada en az 4 saat fark olmalıdır.

Bazı hipotiroid kadınlarda gebelik esnasında L-tiroksin ihtiyacı arttığı için gebelik öncesi verilen doz yeterli olmayabilir(79,80). Aşikar hipotiroidide gebelik boyunca L-tiroksin dozu artışı ortalama %25-76 oranında değişmektedir. Tiroidektomi veya I-131 ile ablasyon sonucu oluşan kadınlarda gebelik sırasındaki doz artışı %76, otoimmün tiroidit sonucu oluşan hipotiroidide ise doz artışı %47'dir. Gebelik sırasında L-tiroksin dozu artışının birçok nedeni vardır(Tablo-13). Subklinik hipotiroidide doz artışı gerekemeyebilir(1,14,19,78).

Tablo-13: Gebelikte L-tiroksin dozu artışının nedenleri

- 1- TBG artışı (20. haftada 2 kat artar.)
- 2- Renal iyot klirensinin artması
- 3- hCG'nin trofrik etkisi
- 4- T4'ün plasental deiyodinasyonu (plasenta kitlesi artar.)
- 5- T4'ün transplasental geçişi
- 6- Gebelikteki volüm dağılımı değişiklikleri

Hastanın hipotiroidi tanısı gebelik öncesi konulduysa, doğumdan hemen sonra L-tiroksin dozu gebelik öncesi dozuna indirilmelidir. Tanı doğum sırasında konulduysa L-tiroksin dozu doğum sonrasında %25-50 azaltılmalıdır. Otoimmün tiroid hastalığına bağlı hipotiroidide postpartum dönemde postpartum tiroiditin tekrarlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum sonrası 6. haftada sT4 ve TSH bakılarak L-tiroksin dozu ayarlanmalıdır.

Ağır iyot eksikliği endemik guvatrden başka maternal ve fetal tiroid hormonu eksikliğine de sebep olmaktadır. İyot eksikliği durumunda, fetal beyin hasarını en aza indirebilmek için gebeliğin çok erken döneminde, mümkün ise, hamilelikten önce iyot profilaksisine başlanmalıdır. Hamile hanımların bir günde alması gereken iyot miktarı henüz belirlenememiştir. Ağır iyot eksikliği olan bölgelerde günde ortalama 150-200 µg, orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde ise 100 µg iyot yeterli olabilir(81). Profilaksi amacıyla verilen iyodun gebelerde daha önce anlatılan faydaları yanında, gebelik esnasındaki maternal tiroid büyümesini minime indirdiği, neonatellerde de tiroid volümünü azalttığı belirlenmiştir. Gebe kadınlara tedavi maksadıyla veya yanlışlıkla yüksek doz iyot verilir ise neonatal guvatr ve hipotiroidi meydana gelir(27). Bu komplikasyona yol açan en küçük iyot dozu 12 mg'dır(82). İyodlu öksürük şurupları, amiodaron gibi ilaçlar yüksek doz iyot içerdiklerinden, hamilelik esnasında kullanılırsa böyle komplikasyonlar kolaylıkla meydana gelebilir.

Komplikasyonlar

İnsan ve diğer memelilerde beyin matürasyonu için tiroid

hormonları çok gereklidir. Beyin matürasyonu sırasında tiroid hormonları nöronların, oligodendrositlerin, astrositlerin ve mikroglanın diferansiyasyonunu kontrol ederler. Kritik dönemlerde tiroid hormon eksikliği meydana gelirse, beyin gelişiminde ciddi ve dönüşü olmayan değişiklikler meydana gelmektedir(83).

Deneysel olarak, gebelikten önce tiroidektomi ile hipotiroid yapılan koyunların fetuslarının beyin gelişiminin geri kaldığı, fetal tiroid fonksiyonu başladıktan sonra ise normale döndüğü gösterilmiştir(84). Diğer hayvan deneylerinde ise, gebeliğin erken dönemlerinde hipotiroid yapılan sıçanların yavrularının gelişmelerinin geri kaldığı saptanmıştır(77,85). Gebeliğin ikinci yarısında hipotiroid yapılan sıçanların yavrularında ise hipotiroidin fetuse olan zararlı etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bu dönemde oluşan hipotiroidin fetüs üzerine kötü etkisinin daha az olmasının iki nedeni vardır, birincisi fetal tiroid bezinin kendi hormon sentezini yapması, ikincisi ise hipotiroidi süresinin kısa olması nedeni ile annenin metabolizmasının çok bozulmamasıdır(85).

İnsanlarda ise hipotiroidi hem anne için, hem de fetus için risk oluşturmaktadır. Maternal hipotiroidi fetüsü farklı mekanizmalarla etkilemektedir. Transplasental yolla maternal tiroid hormonlarının geçişinin azalması fetal nörolojik gelişimin bozulmasına yol açmaktadır. Bir diğer mekanizma ise, hipotiroide plasental fonksiyonun bozulması fetüse besin girişini azaltmaktadır. Gebeliğin çok erken döneminde annenin hipotiroid olması ve maternal hipotiroidin ağır olması komplikasyon ihtimalini artırmaktadır. Anemi, preeklampsi, abruptio plasenta, postpartum hemoraji, laktasyonunun gecikmesi, miyad geçmesi gibi komplikasyonlar annede ortaya çıkanlardır. Maternal hipotiroidin fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, premature doğum, spontan abortus ve ölü doğum gibi fetüsla ilgili komplikasyonları vardır(Tablo-14)(21,76,82,86,87). Anneden geçen TSH'yı bloke eden antikörler (TBII), canlı doğanların 1/180 000'nde geçici neonatal hipotiroidi yapar(78).

Haddow ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 25.216 gebe kadının TSH düzeyini ölçmüşlerdir. Bu kadınların 62'sinde gebeliğin 17. haftasında TSH düzeyi yüksek bulunmuş (TSH : 5-100 μ U/L). Hipotiroid gebelerin 48'i gebelik boyunca replasman tedavisi olmamış. Tüm infantlar miadında doğmuş ve tiroid fonksiyon testleri normalmiş. Bu çocuklara 8-9 yaşında nöropsikolojik test uygulanmış. Annesi tedavi edilmeyen çocukların IQ skoru kontrol grubuna göre 7 puan daha düşük bulunmuştur(88).

Subklinik hipotiroide de abortus, prematüre doğum ve ölü doğum riski yüksektir. Diğer komplikasyonlar da ötiroid gebelere göre daha sık görülür. (Tablo-15)(12,73,74,86,87,89,90).

Tablo-14: Hipotiroidin gebelik komplikasyonları

A- Maternal komplikasyonlar

- 1- Preeklampsi
- 2- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
- 3- Anemi
- 4- Postpartum hemoraji
- 5- Abruptio plasenta
- 6- Miyad gecikmesi
- 7- Laktasyonun gecikmesi

B- Fetal komplikasyonlar

- 1- Spontan abortus
- 2- İntraüterin gelişme geriliği
- 3- Fetal stres
- 4- Prematüre doğum
- 5- Ölü doğum

C- Çocuk

- 1- Geçici neonatal hipotiroidi
- 2- Mental bozukluk

Tablo-15: Hipotiroidili gebelerde komplikasyonlar

	Subklinik hipotiroidi	Aşık hipotiroidi
Spontan abortus	%10-70	%60
Hipertansiyon/Preeklampsi	%0-17	%0-44
Abruptio plasenta	%0	%0-19
Ölü doğum	%0-3	%0-12
Anemi	%0-2	%0-31
Postpartum hemoraji	%0-17	%0-19
Erken doğum	%0-9	%20-31

Hipotiroidin gebelerde meydana getirdiği komplikasyonlar L-tiroksin tedavisi ile ya tamamen önlenmekte veya önemli ölçüde azalmaktadır. Gebeliğin hangi döneminde hipotiroidi tanısı konulursa konulsun, L-tiroksin tedavisi hemen başlatılmalıdır. Birinci trimesterde yeterli tedavi almayan aşık hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili gebelerin %60-70'nde spontan abortus meydana gelmekte, %20'nin çocukları normal doğmaktadır. Gebeliğin herhangi bir trimesterinde aşık veya subklinik hipotiroidi tanısı alan anneler tedavi edilirse, aşık hipotiroidin %100'ü normal doğum yapmış, subklinik hipotiroidin %90'ı normal doğum, %10'u da erken doğum yapmıştır(90).

ÖTİROİD OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI VE ABORTUS

Duyarlı hCG tayini yapılarak gebeliklerin %31'nin abortus ile sonlandığı saptanmıştır(91). Ötiroid otoimmün tiroid hastalığı olan gebelerde abortus sıklığının daha yüksek olduğu iddia edilmektedir. Doğurgan yaşlardaki ötiroid nor-

mal kadınlarda tiroid otoantikörlerinin pozitifliği oldukça yüksektir. 39 yaş veya daha küçük kadınların %12.6'ında anti-TPO antikoru pozitif, %13.6'ında anti-Tg antikoru pozitif bulunmuştur. Bu kadınlar gebe kaldıklarında spontan abortus, erken doğum ve TSH düzeyinde artış riski ile karşı karşıyadırlar(24). Çok sayıda çalışmada tiroid otoantikoru yüksek olanlarda düşük oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tiroid otoantikoru pozitif olan kadınlarda düşük oranı %17 iken negatif olanlarda %8.4 olarak bulunmuştur(89). Tiroid otoantikoru pozitif olan ötiroid gebelerde abortus riski 2.2-3.4 kat daha fazladır(92). Tiroid otoantikoru pozitif olan ötiroid kadınlardaki abortus riski artışının serum TSH düzeyi, gestasyonal yaş, otoantikörlerin titrasyonu, antikardiyolipin ve diğer antikörler ile ilişkisi yoktur.

Negro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (93), 984 gebe kadının 115'nde (%11.7) anti-TPO pozitif bulunmuştur. Anti-TPO pozitif olanların yarısına levotiroksin verilmiş. Tedavi edilen grupta abortus oranı %3.4, tedavi edilmeyen grupta ise %13.8 bulunmuştur. Buna karşın anti-TPO negatif olanlarda abortus oranı %2.4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmadaki erken doğum oranı ise, tedavi edilen grupta %7, tedavi edilmeyen grupta %22.4, anti-TPO negatif grupta %8.2 bulunmuştur. Yardımla üreme teknikleri uygulanan anti-TPO pozitif kadınlarda levotiroksin tedavisi erken abortus riskini azaltmaktadır(94).

Az sayıda çalışma da ise, ötiroid gebe kadınlarda tiroid antikoru yüksekliğinin düşük oranını etkilemediği iddia edilmektedir(95,96).

Tiroid antikörünün varlığı ile abortus arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen, şimdilik her gebede tiroid antikörlerinin tayini önerilmemektedir(31). Tiroid otoantikörler pozitif, bunun yanında serum TSH düzeyi normal olan ötiroid gebelerde, L-tiroksin tedavisinin yapılması konusu şu an için kesinlik kazanmamıştır.

TİROİDİN NODÜLER HASTALIĞI ve TİROİD KANSERİ

Eski Mısırlılar gebelik esnasında tiroid bezinin büyüdüğünü biliyorlardı. Tiroid otoantikörleri negatif olan gebelerde, tiroid volümü gebelik boyunca iyot eksikliği olmayan bölgede yaşayan kadınlarda %10, iyot eksikliği olan bölgede yaşayanlarda ise %30 artar. Postpartum dönemde tiroid volümü tekrar azalır(97,98). Diyetle iyot alımı orta derecede olan bölgelerde bile, iyodun idrarla kaybına ve fetuse geçmesine bağlı olarak, gebeliğin 3. trimesterindeki tiroid volümü gebe olmayan kadınlara göre daha fazladır(4). Gebe kadınlardaki görünür ve palpabl guvatr prevalansı coğrafi bölgelere göre değişir. İyot eksikliği olan bölgelerde hamile hanımların %70'nde guvatr olduğu bildirilmektedir(99). İyot alınımının yeterli olduğu bölgelerde, gebe kadınlarda görünür ve palpabl guvatr prevalansını araştıran benzer çalışmaların sonuçları %5 ile %23

arasında değişmektedir. Bu oran gebe olmayan kadınlardan daha yüksek değildir(99,100,101).

Gebelikteki tiroid büyümesinin patogenezinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Üriner iyot itrahının artışına bağlı olarak meydana gelen iyot eksikliğinde hipofizden TSH salınımı artar, tiroid TSH'ya karşı daha duyarlı hale gelir. Ayrıca gebelikte TBG arttığı için sT4 azalır, sT4 düzeyi düşünce hipofizden daha fazla TSH salgılanır. Her iki durumda da TSH tiroidi stimüle eder. Gebelik esnasında TSH'dan başka hCG, korionik TSH, büyüme faktörleri (IGF-1 gibi), büyümeyi stimüle eden immunglobulinler, plasental laktojen, epidermal büyüme faktörü ve büyüme hormonu gibi diğer tiroid stimülanlarının mevcut olduğu öne sürülmektedir.

Tiroid nodülü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür, bu sıklık yaşlanmakla artar. Gebelik sırasında tiroid nodül oluşumunun ve var olan nodülün çapının arttığı iddia edilmektedir(102). Gebelik sayısı arttıkça yeni nodül oluşumu da artmaktadır. İyot eksikliği olan bölgelerde nodül oluşumu daha fazladır(103,104). Asıl sorun tiroid nodüllerinin kanser içerip içermediğidir. Çünkü tiroid nodüllerinin %5-20'i maligndir. Gebelik sırasında tiroid kanseri sıklığı artmadığı gibi, var olan tiroid kanseri daha agresif seyir göstermez(24). Gebelik sırasında tespit edilen tiroid nodülünün değerlendirilmesi gebe olmayan kadınlardaki gibidir. Tiroid fonksiyon testlerine bakılmalı ve USG yapılmalıdır. Tiroid otoantikörleri ve serum kalsitonin düzeyine bakılması bazı durumlarda yararlı olabilir. Bir Cm'den büyük tek veya dominant nodüle ya manuel ya da USG altında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır(31).

Rezolüsyonu yüksek olan ultrasonografi ile tiroid bezinin incelenmesi nodülün o andaki çapının ölçülmesinde ve gelecekteki takibinde yararlıdır. Ayrıca palpasyon ile tespit edilemeyen nodüllerin ve lenfadenomegalinin saptanmasında da yararlıdır. Ultrasonografi nodülün solid, kistik veya mikst (solid ve kistik) olup olmadığını tespit eder. İİAB ise, nodülün histopatolojik yapısını, özellikle de tiroid kanseri ve tiroidit gibi hastalıkların mevcut olup olmadığını saptar.

Büyük ötiroid diffüz guvatrılı gebe hasta, uzun zamandan beri L-tiroksin alıyor ise, ilacı kesmek için bir neden yoktur. Serum tiroid hormonları ve TSH düzeyi izlenerek tedaviye devam edilebilir. Tedavi görmeyen gebe kadınlar izlenmeye alınmalıdır.

Nodüler guvatrılı gebe hastalarda İİAB selim bir sitolojiyi gösteriyorsa ve TSH düzeyi de yüksek değilse, hasta gebelik boyunca izleme alınır. İİAB tanı koydurucu değilse, USG altında tekrar biyopsi yapılabilir veya İİAB için doğum sonrası beklenebilir (31).

Sitoloji raporu foliküler neoplazm olarak gelmişse, bunlardaki malignite ihtimali %25-30'dur. Otonom (hiperaktif) nodüller de aynı şekilde sellülerite gösterir(104). Otonom nodüller genellikle benignidir. Gebelikte tiroid sintigrafisi yapmak kontrendike olduğuna göre, hipoaktif ve hiperaktif nodül ayırımını yapmak mümkün olmayacaktır. Ayrıca hiperaktif nodüllü bir hastaya L-tiroksin verildiği zaman hipertiroidi açığa çıkabilir. Bu iki durumun ayırımını yapmak için serum TSH düzeyinin ölçümü yardımcı olabilir. Bu hastalarda sintigrafi gibi ileri tetkikler için doğum sonrası beklenebilir. Foliküler neoplazm ile birlikte Hurthle hücre tablosu varsa, Hurthle hücreli kanser olabilir. Bu tür tiroid kanserleri daha agresifdir, ve daha sık metastaz yaparlar. Ayrıca I-131 tedavisine az yanıt verirler ve mortalite oranı yüksektir(105). Bu nedenle, sitolojide Hurthle hücre tablosu varsa, 2. trimesterde operasyon düşünülmelidir(24,31).

Biyopsi papiller, foliküler tiroid kanseri ise 2. trimesterde opere edilmelidir. Postoperatuvar I-131 tedavisi doğum sonrasına ertelenmelidir(31). Malign olanlarda operasyon için doğum sonrası beklenirse, 2. trimesterde opere olanlara göre prognozda ciddi farklılık gözlenmez. İleri evrelerde olmayan papiller veya foliküler tiroid kanserli hastalar 2. trimesterde ameliyatı kabul etmiyorlarsa, operasyon doğum sonrasına ertelenebilir. Bu kanserler yavaş büyüdüğü için cerrahinin ertelenmesi prognozu etkilemez. Ancak hızla büyüyorsa 2. trimesterde opere edilmelidir(31).

Gebeliğin iyi differansiye tiroid kanserinin seyrini etkilemediği bilinmektedir. Fakat medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri, indifferansiye tiroid kanseri ve ileri evrelerdeki differansiye tiroid kanserleri üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tür kanserler saptandığında gebeliğin 22. haftasından önce ameliyat edilmelidir. Bu tanıları aldığı gebelik yaşı 23 haftadan daha büyük ise, ameliyat doğum sonrasına ertelenebilir(31).

Gebelik sırasında saptanan tiroid kanseri ve malignite şüpheli nodülün operasyonu doğum sonrasına ertelenecek ise, hastalara supressif dozda L-tiroksin verilmelidir. Serum TSH düzeyi 0.1-0.8 $\mu\text{U/ml}$ arasında tutulmalı, sT4 ise normalin üst sınırını aşmamalıdır(31).

İlk trimesterde yapılan cerrahi fetal kayıp yapar ve teratojenik etkisi vardır. Üçüncü trimesterde yapılan operasyonlarda ise erken doğum sıklığı oldukça yüksektir. Bu nedenle operasyonlar 2. trimester sırasında ve 22. haftadan önce yapılmalıdır(24,31).

Diferansiye tiroid kanserlerinde gebelik esnasında uzak metastaz tespit edilir ise terapötik abortus düşünülebilir.

Gebelik boyunca böyle malignite şüpheli nodülleri palpas-

yon ve tiroid ultrasonografisi ile yakından izlemek şarttır. Hasta doğumu beklerken huzursuz ise ikinci trimesterde cerrahi girişim düşünülebilir. Böyle vakalara cerrahi girişim yapılsa da yapılmasa da gebelik boyunca L-tiroksin ile supresyon tedavisi uygulanmalıdır.

Gebelik öncesinde tiroid kanseri tanısı ile tedavi edilen hastalarda gebelik tiroid kanseri nüks'ünü artırmaz. Bu hastalarda tiroglobulinin anormal yükselmesi rezidüel hastalık varlığını gösterir. Dikkatli bir palpasyon ve boyun USG'i yapılması gerekir. Gebelik öncesinden beri tiroid kanseri nedeni ile supressif dozda tiroid hormonu alan gebelerde, klinik olarak hastalık varsa, TSH 0.1 $\mu\text{U/ml}$ 'nin altında, klinik olarak hastalık yoksa TSH 0.1-0.5 $\mu\text{U/ml}$ arasında olmalıdır. Ancak sT4 (veya total T4) normalin üst sınırını aşmamalıdır (31).

Daha önce yapılmış olan I-131 tedavisinin konjenital malformasyon, gebelik sonucu ve neonatal mortalite üzerine hiçbir etkisi yoktur. I-131 süte geçer dolayısı ile infantlara da geçer. I-131 verilecek ise, emzirme işi tedaviden 1-2 ay önce durdurulmalı, böylece memelerin I-131'e maruz kalması azaltılabilir. I-131 tedavisi gören hastalar tedaviden sonraki 6-12 ay süre boyunca gebe kalmamalıdır. Bu süre içinde tiroid hormonlarının stabilizasyonu ve tiroid kanserinin remisyonu da sağlanmış olur(31).

GEBELİK VE İYOT ALIMI

Dünyada 1- 1,5 milyar insan iyot eksikliği riski altındadır, 500 milyon insan ise, aşikar iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamaktadır (69). İyot profilaksisinin yapıldığı gelişmiş ülkelerde iyot eksikliği ile ilgili hastalıklar bulunmamaktadır.

Gebelik sırasında günlük iyot gereksinimi artar. Bunun 3 nedeni vardır. 1- Gebelik sırasında tiroid hormon yapımı %50 artar. Bu esnasında daha fazla iyot harcanır. 2- Gebelikte renal kan akımı artar. Glomerül filtrasyon hızı da %50 arttığı için idrarla iyot atılımı da daha fazladır. Ancak ciddi iyot eksikliği varsa, gebelikte idrarla atılan iyot miktarı azalabilir (3). 3- Anneden plasental yolla fetusa iyot geçer. Bu fizyolojik değişiklikler, iyot alımı yeterli olan gebelerde, intratiroidal iyot depolarında bol miktarda iyot bulunduğu için, çok ciddi bir fonksiyon bozukluğuna yol açmaz. İyot eksikliği olan gebelerde ise, iyot eksikliğinin belirginleşmesine neden olur.

Gebelikte annede ciddi iyot eksikliği varsa fetusta hipotiroksinemi ve fetal guvatr meydana gelir. Beyin gelişiminin olduğu kritik dönemde hipotiroksinemi meydana gelirse, fetal beyin hasarı ve geriye dönüşümsüz nörolojik bozukluklar meydana gelebilir (3). Bu komplikasyonlardan en önemlileri endemik kretinizm ve zekâ geriliğidir. Ciddi iyot eksikliğinde IQ derecesi normale göre 13.5 puan daha azdır. (Tablo-16) (3).

Tablo-16: İyot eksikliğinin sonuçları

Anne

- Hipotiroksinemi
- Hipotiroidi
- Guvatr

Fetus

- Hipotiroksinemi
- Guvatr oluşumu
- Zekâ geriliği
- Endemik kretenizm

Doğurgan yaşlardaki kadınların günlük ortalama iyot alımı 150 μg 'dır. Gebelik esnasında ve emziren annelerde günlük iyot alımı 250 μg olmalıdır. Emzirme ile bebeğe günde 100 μg iyot geçer. Gebelik esnasında idrar iyot konsantrasyonu 150- 250 $\mu\text{g}/\text{gün}$ veya 100- 200 $\mu\text{g}/\text{Litre}$ olmalıdır.

Gebelik sırasında günlük iyot alımı 100 μg 'ın altına inerse iyot eksikliğinden bahsedilir. Diyetle alınan iyot eksik ise maternal hipotiroksinemiye yol açar. Negatif feedback mekanizması bozulacağı için TSH artar. Bu da tiroidi stimüle ederek anne ve fetusta guvatr meydana getirir. Gebelik sırasında iyot takviyesi yapılırsa guvatr oluşumu ve hipotiroksinemi önlenir(31).

İyot eksikliğinin tedavisine, intratiroidal iyot havuzunun dolması ve devamlı bir dengenin sağlanması için, mümkünse hamile kalmadan çok önce başlanmalıdır. Gebelik sırasında iyot profilaksisine devam edilmelidir. İyot takviyesi iyotlu tuz, multivitamin tabletleri, potasyum iyodit damla veya iyodine yağlar ile yapılabilir. Günlük iyot alımı 500 μg ı aşmamalıdır. Gebeye her gün çok fazla miktarlarda iyot verilirse fetüsün tiroid fonksiyonları bozulur. Fetal tiroid bezi yüksek doz iyodun inhibitör etkisine karşı çok duyarlıdır. Yüksek doz iyodun annenin ve neonatalerin de tiroidini inhibe edebileceği, özellikle fetusta guvatr ve hipotiroidiye neden olacağı bilinmelidir(9,27).

POSTPARTUM TİROİD HASTALIKLARI

Postpartum tiroid hastalıkları doğumu takip eden ilk bir yıl içinde meydana gelmektedir. Postpartum tiroid hastalıkları ya tiroidin primer hastalıkları ya da hipofiz hastalığına sekonder olarak gelişen tiroid disfonksiyonları olarak iki grupta incelenebilir. Postpartum tiroidit ve postpartum Graves hastalığı en sık rastlanan postpartum tiroid hastalıklarıdır. Postpartum tiroid disfonksiyonunun sekonder formu olan postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu) ve lenfositik hipofizit ender görülür (Tablo-17)(106). Postpartum dönemdeki tüm kadınların coğrafi bölgeleri dikkate alınmaksızın %5-10'unda klinik ve biyokimyasal olarak tiroid disfonksiyonu tespit edilebilir(107).

Tablo 17: Postpartum tiroid disfonksiyonunun nedenleri

A- Primer tiroid disfonksiyonu yapanlar

- 1-Postpartum tiroidit
- 2-Postpartum Graves hastalığı

B- Sekonder tiroid disfonksiyonu yapanlar

- 1-Lenfositik hipofizit
- 2-Postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu)

POSTPARTUM TİROİDİT

Postpartum tiroidit(PPT), daha önce tiroid hastalığı olmayan kadınlarda postpartum dönemde ortaya çıkan, geçici tirotoksikozu takip eden geçici hipotiroidi ile karakterize bir tiroid hastalığıdır. Gebelerin ortalama %10'unda bu hastalık görülmektedir(108). Postpartum dönemin en sık tiroid hastalığı olan PPT'in dünyadaki insidensi %1.1 ile %21 arasında değişmektedir(109,110,111). Tarama programlarının ve çalışmalardaki tanı kriterlerinin farklı olması, hastalığa eğilimi artıran çevresel ve genetik faktörlerdeki farklılıklar nedeni ile verilen insidens oranları birbirini tutmamaktadır. Tiroid otoantikoru pozitif olan, tip I diyabeti olan gebelerde de PPT sıklığı normal popülasyondan fazladır.

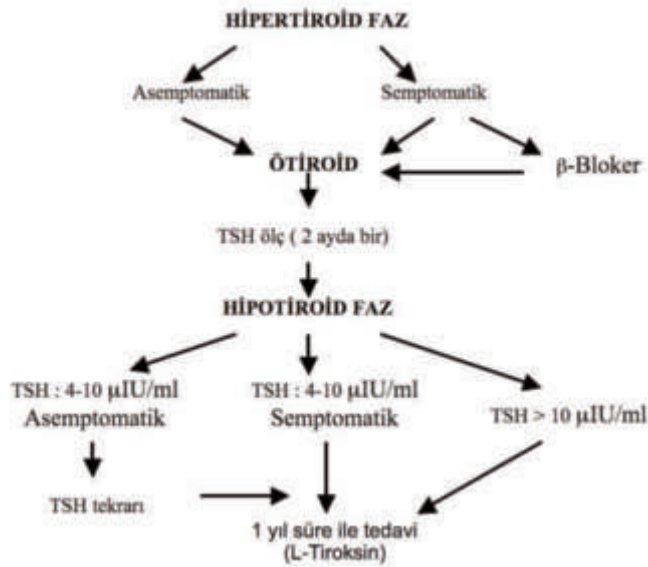
Normal gebeliğin immunoinhibitör etkisinden kişinin postpartum dönemde kurtulması sonucu bu hastalık meydana gelir. HLA-Dr3,4 ve 5 doku grubu olanlarda sık görülür. PPT otoimmün bir hastalıktır. Patogenezi helper T lenfositlerin aktivasyonu vardır. Antitiroid peroksidaz antikorunun komplemanı fikse etmesi ile destruksiyon başlar. Tirotoksik fazda histopatolojik inceleme yapılır ise diffüz lenfositik infiltrasyon ve foliküler destruksiyon olduğu gözlemlenecektir. İyileşme döneminde ise fokal lenfositik infiltrasyon dikkat çekicidir. Klasik otoimmün tiroidlerin aksine olarak oncocytic metaplazi yoktur. Foliküler atrofi ve fibrozis ya yoktur ya da çok azdır(111).

PPT genellikle doğumdan sonraki 1-6 ay içinde ortaya çıkar. Geçici hipertiroidiyi geçici hipotiroidi takip eder. Fizik muayenede hastaların yarısında küçük bir guvatr gözlenir. PPT'li hastalarda ve tiroid otoantikoru pozitif olan kadınlarda postpartum depresyonun daha sık görüldüğünü gösteren bulgular olmasına rağmen, bu konu hala tartışmalıdır(29,111).

USG'de tiroid bezi diffüz heterojen olarak görülür. Anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobulin antikorları pozitiftir. Eritrosit sedimentasyon hızı normaldir. Serum tiroid hormon düzeyleri ve TSH değeri hastanın hipertiroid ve hipotiroid olduğu döneme göre değişkenlik gösterir. Tirotoksik fazda serum sT3 ve sT4 düzeyi yüksek, TSH düşüktür. I-131 ile radyoaktif iyot uptakei(RAIU), periferik kana kaçan tiroid hormonlarına bağlı olarak, %5'in altındadır. Tiroid sintigrafisinde bez total supresedir. Postpartum

Graves hastalığında ise RAIU yüksektir. Hipotiroid dönemde serum sT3 ve sT4 düzeyi düşük, TSH ise yüksektir. Tirotoksik dönemde genellikle tedavi gerekmez. ATİ tedavisi verilmemelidir. Eğer semptomlar ciddi ise beta-blokerler kullanılabilir. Hipotiroid döneminde de tedavi gerekmez. Ancak, semptomlar hastayı rahatsız ediyor ise 50-75 µg/gün L-tiroksin kullanılabilir (Şekil-2) (108).

Şekil- 2: PPT Takip ve tedavi algoritmi



Uzun süreli takiplerde, PPT sonrası kalıcı hipotiroidi oranı (%20-64)arasında değişmektedir(112,113,114,115). Antitiroglobulin antikorlarının yüksek olması, HLA-DRw9 ve/veya B51 genotipinin olması, geçici hipotiroidinin ağır olması, abortus öyküsünün olması ve USG'de tiroidin hiperkojenik görülmesi kalıcı hipotiroidi için risk faktörüdür(31,111). PPT atağı geçiren kadınlarda, bundan sonraki gebelikte hastalığın nüks etme ihtimali %70'dir(116). PPT önlemek için postpartum dönemde 1.haftadan başlayıp 40 hafta süre ile L-tiroksin ve iyot verilmiş ancak PPT oluşumu önlenememiştir(117). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tiroid otoantikorları pozitif olan ötiroid gebelere 1.trimesterde selenyum verilmesinin PPT oluşumunu önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır(118).

POSTPARTUM GRAVES HASTALIĞI

Doğurgan yaşlardaki kadınların Graves hastalığı ilk kez postpartum dönemde başlayabilir. 20-40 yaş arasındaki kadınların %40-60'nda ilk tanının bu dönemde konulduğu bildirilmektedir(119,120). Aslında bu oran oldukça yüksektir ve genel kabul görmemektedir. Gebelik döneminde Graves hastalığı tanısı ile takip edilen kadınlarda gebeliğin sonuna doğru antitiroid ilaç kesilince postpartum dönemde hastalık TSH-Reseptör antikorunun artışına paralel olarak nüksedebilir veya alevlenebilir. Ayrıca remisyonda olan Graves hastalığı postpartum dönemde nüksedebilir(121). Graves hastalığının bu dönemde neden nüksediği veya başladığı tam olarak bilinmemektedir. Postpartum Graves hastalığı diğer bazı otoimmün hastalıklar ile birlikte bulunabilir. Klinik tablo gebe olmayan hipertiroid hastalarinkinden farklı değildir.

Daha az rastlanan bir hastalıktır. Postpartum dönemde görülen postpartum Graves hastalığı PPT göre 20 kat daha seyrek görülür. Bu iki hastalığın tedavisi de birbirinden farklıdır. Bu nedenle iki hastalığın ayırıcı tanısını yapmak hem zor hem de çok önemlidir. Ayırıcı tanıda klinik bulgular önemlidir. Oftalmopatinin olması, TSH-Reseptör antikorunun pozitifliği postpartum Graves hastalığını gösterir. En iyi ayırım RAIU ile yapılır. RAIU, Graves hastalığında yüksek olmasına karşın, PPT'in tirotoksik fazında çok düşüktür. Bu hastalığın tanısı gebelikten sonra ilk kez konulursa en az 6-12 ay süre ile antitiroid ilaç kullanılmalıdır. Hasta da çok büyük bir guvatr varsa cerrahi veya I-131 tedavisi düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

1. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:276-287.
2. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 1993;14:194-202.
3. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:133-152.
4. Smyth PPA, Hetherington AMT, Smith DF, Radcliff M, O'herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: Correlation with neonatal iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1977;82:2840-2843.
5. Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. 9th Edition, Lippincott Williams Wilkins Co. Philadelphia 2005:1086-1108.
6. Harada A, Hershman JM, Reed AW, Braunstein GD, et al. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:793-797.
7. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N, et al. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. Obstet Gynecol 1990; 75:775-778.
8. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. Thyroid 1995;5:425-434.
9. Mandel SJ. Diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy. In: DeGroot LJ, Jamson JL eds. Endocrinology. Volume 3, 5th Edition, Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006:3437-3460
10. Burrow GN, Fishes DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994;331:1072-1078.

11. Mann K, Schneider N, Hoermann R: Thyrotrophie activity of acidic isoelectric variants of human chorionic gonadotropin from trophoblastic tumors. *Endocrinology* 118:1558-1566, 1986.
12. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204.
13. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennenman G: The thyroid and its diseases. Sixth edition, Churchill Livingstone Inc. New York, 1996.
14. Vulsma T, Gons MH, deVijlder JJM. Materna-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-16.
15. Fisher DA. Fetal thyroid function: Diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1977;40:16-31.
16. Roti E, Gnudi A, Braverman LE, et al. Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobulin, and iodothyronins after maternal administration of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:813-817.
17. Roti E, Fang S-L, Green K, Braverman LE; et al: Inner ring deiodination of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine by human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:788-792.
18. Roti E, Fang SL, Green K, Emerson CH, et al: Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:498-501.
19. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, et al. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in human uteroplacental unit and fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1384-1388.
20. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:267-288
21. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:121-150
22. McDougall. Hyperthyroidism and maternal-fetal thyroid hormone metabolism. In: Brody SA, Ueland K, Kase N eds. *Endocrine disorders in pregnancy*. Prentice-Hall Publishing, Norwalk, 1989:151-163.
23. Spes SL, Malee MP: *Endocrine disorders in pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:655-677.
24. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-136.
25. Kamishlian A, Matthews N, Gupta A, et al. Different outcomes of neonatal thyroid function after Graves' disease in pregnancy: patient reports and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1357-1363.
26. van der Spuy AM, Jacobs HS: Management of endocrine disorders in pregnancy. Part-1-Thyroid and parathyroid disease. *Postgrad Med J* 1984;60:245-252.
27. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:45-64.
28. Davis LE, Lucas MJ, Hankinds GDV, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:63-70.
29. Momotani N, Ito K. Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. *Exp Clin Endocrinol* 1991;97:268-274.
30. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:695-700.
31. 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(suppl-8):s1-47.
32. Selenkow HA, Birnbaum MD, Hollander CS. Thyroid function and dysfunction during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973;16:66-108.
33. Innerfield R, Hollander CS. Thyroidal complications of pregnancy. *Med Clin North Am* 1977;61:67-87.
34. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-396.
35. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:138-140.
36. Bizzaro A, Fontana A, DeBellis A, Daponte A, et al. T-Lymphocyte subsets in pregnant women with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1987;114:218-227.
37. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57: 1036-1040.
38. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986;315:24-28.
39. Marchant B, Brownlie BEV, Hart DM, et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:1187-1193.
40. Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975;46:282-286.
41. Mortimer RH, Cannel GR, Addison RS, Johnson LP, et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3099-3102.
42. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3633-3636, 1997.

43. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol* 1992;80:359-364.
44. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-6098.
45. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981;304:525-528.
46. Eisenstein Z, Weiss M, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole and propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992;151:558-559.
47. Sherif IH, Oyan WT, Basairi S, Corrascal SM: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:461-463.
48. Kampmann JP, Hansen JM, Johansen K, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. *Lancet* 1980; I:736-738.
49. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:738-744
50. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:562-565.
51. Ghaneim A, Atkins P. Management of thyrotoxicosis in pregnancy. In *J Clin Pract* 1998;52:36-38.
52. Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:108-112.
53. Zakarija M, McKenzie M. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1036-1040.
54. Kung AW, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:514-518.
55. Kung AW, Lau KS, Khon KD. Epitope mapping of TSH receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3647-3653.
56. Jones BM, Kwok JS, Kung AW. Changes in cytokine production during pregnancy in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000;10:701-707.
57. Miller LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 1994;84:946-949.
58. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324:532-536
59. Nutt J, Clark F, Welch RG, Hall R. Neonatal hyperthyroidism and Long-acting thyroid stimulator protector. *Br Med J* 1974;IV:695-96.
60. Volpe R, Ehrlich R, Steiner G, Row VV. Graves disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves' disease in offspring. *Am J Med* 1984;77:572-578.
61. Cove DH, Johnston P. Fetal hyperthyroidism: Experience of treatment in four siblings. *Lancet* 1985;I:430-432.
62. Yagi H, Takeuchi M, Nagashima K, Suzuki S, et al. neonatal transient thyrotoxicosis resulting from maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *J Pediatr* 1983;103:591-593.
63. Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, Kasagi K, et al. TSH-Receptor antibodies in mothers with Graves disease and outcome in their offspring. *Lancet* 1988;I:14-17.
64. Dirmikis SM, Munro DS. Placental transmission of thyroid-stimulating immunoglobulins. *Br Med J* 1975;2:665-666.
65. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterin thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990;76:509-512.
66. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, Grants SS. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990;76:513-517.
67. Utiger RD. Recognition of thyroid disease in the fetus. *N Engl J Med* 1991;324:559-561.
68. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:159-165.
69. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:257-285.
70. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337-341.
71. Zakarija M, McKenzie JM, Hoffman WH. Prediction and therapy of intrauterin and late-onset neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol metab* 1986; 62: 368-371.
72. Thomas R, Reid RL. Thyroid disease and reproductive failure. *Obstet Gynecol* 1987;70:789-798.
73. Montoro M, Collea JV, Frasier D, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;94:31-34.
74. Leung AS, Millar LK, Koonings PP et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-353.
75. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-46.

76. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:65-80.
77. Varma SK, Murry R, Stanbury JB. Effect of maternal hypothyroidism and triiodothyronine on the fetus and newborn in rats. *Endocrinology* 1978;102:24-30.
78. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in pregnant state: maternal aspect. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:213-224.
79. Mandel SJ, Larsen R, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91-96.
80. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:560-565.
81. Glinier D, DeNayer P, Delange F, Lemone M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: Maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258-269.
82. Burrow GH. Thyroid disease in pregnancy. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R eds. *Thyroid Function and Disease*. W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1989:292-323.
83. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13:1005-1012.
84. Potter BJ, McIntosh GH, Mano MT, Baghurst MT, et al. The effect of maternal thyroidectomy prior to conception on foetal brain development in sheep. *Acta Endocrinol* 1986;112:93-99.
85. Bonet B, Herrera E. Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of the gestation in the rat. *Endocrinology* 1988;122:450-455.
86. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complication pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108-112.
87. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:353-358.
88. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
89. Stagnaro-Green A, Roman H, Cobin RH, et al. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assay for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422-1425.
90. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-68.
91. Wilcox A, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189-194.
92. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-755.
93. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591.
94. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529-1533.
95. Esplin MS, Branch DW, Silve R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583-1586.
96. Rushworth FH, Backos M, Rai R, et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarries with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637-1639.
97. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: The goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1216-1220.
98. Brander A, Kivisaari L. Ultrasonography of thyroid during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1989;17:403-406.
99. Crooks J, Tulloch MI, Davidsson D, Turnbull AC, et al. Comparative incidence of goiter in pregnancy in Iceland and Scotland. *Lancet* 1967;2:625-627.
100. Long TJ, Felice ME, Hollingsworth DR. Goiter in pregnant teenagers. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:670-674.
101. Levy RP, Newman DM, Rejall LS, Barford DAG. The myth of goiter in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:701-703.
102. Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1010-1014
103. Glinier D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-427
104. Walfish PG, Strawbridge HTG, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery* 1986;98:1179-1185.
105. Reugemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-508.
106. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:90-101.

107. Lowe TW, Cunnigham FG. Pregnancy and thyroid disease. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:72-81.
108. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-4047.
109. Rajatanavin R, Chailurkit L, Titarungsikul K, Chalayondeja W, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Bangkok: a geographical variation in the prevalence. *Acta Endocrinol* 1990;122:283-287.
110. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, et al. Antithyroid microsomal antibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: Evidence supporting autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:327-333.
111. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:303-316.
112. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005;153:367-371.
113. Othman S, Philips DI, Parkes AB, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559-564.
114. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-75.
115. Tachi J, Amino N, Tamaki H, et al. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:480-484.
116. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997; 47:305-308.
117. Kämpe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1014-1018.
118. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1253-1268.
119. Tada H, Hidaka Y, Tsuruta E, et al. Prevalence of postpartum onset of disease within patients with Graves' disease of child-bearing age. *Endocr J* 1994; 41:325-327.
120. Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, et al. The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol* 1987;116:321-325.
121. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:893-905.