



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL TİROTOKSİKOZUN KLİNİK, LABORATUVAR
BULGULARI, GEBELİK SEYRİNE ETKİSİ VE ANTİTİROİD
İLAÇ BAŞLANMASI İÇİN SERBEST T4 REFERANS
ARALIKLARININ BELİRLENMESİ**

DR. MÜSEMMA OĞUZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2018



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL TİROTOKSİKOZUN KLİNİK, LABORATUVAR
BULGULARI, GEBELİK SEYRİNE ETKİSİ VE ANTİTİROİD
İLAÇ BAŞLANMASI İÇİN SERBEST T4 REFERANS
ARALIKLARININ BELİRLENMESİ**

Dr. Müsemma Oğuz

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Faruk Kutlutürk

TOKAT

2018

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanmaya fırsat bulduğum, etik kurallara gösterdiği hassasiyet ile örnek alınması gerektiğini düşündüğüm değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Faruk Kutlutürk başta olmak üzere Doç. Dr. Şafak Şahin'e, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Özge Gümüşay'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser Demir'e, Yrd. Doç. Dr. Süheyla Kaya'ya yakın destek ve ilgilerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu uzun çalışma süresi boyunca, desteklerini, ve şefkatlerini hiç eksik etmeyen başta sevgili eşim Nihat Oğuzhan Oğuz olmak üzere tüm aileme, en büyük motivasyon kaynağım, en değerli varlığım oğlum Yağız Kaan Oğuz'a çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Müsemma Oğuz

ÖZET

Gebelikte görülen hipertiroidizmin birçok nedeni vardır ve Gestasyonel Geçici Tirotoksikoz gebeliğin ilk trimesterinde hCG düzeyindenki artışa bağlı olarak ortaya çıkan otoimmün olmayan bir tirotoksikozdur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hCG seviyesi düşer ve bu durum genellikle düzelir, tedavi gerektirmez. Ancak gebelik esnasında semptomatik olan ve kendiliğinden düzelmeyen hastalara ilaç tedavisi gerekebilmektedir.

Biz bu çalışmada kliniğimize başvuran ve tirotoksikoz tespit edilen gebelerin klinik bulgularını, laboratuvar parametrelerini, serbest T4 düzeyinin gebelik süresince seyrini, ilaç başlanıp başlanmamasını, gebelik komplikasyonlarını inceleyerek özellikle ilaç başlamak için hangi serbest T4 düzeylerinin kabul edilmesi gerektiğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya GOP Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran ve gestasyonel tirotoksikoz tanısı alan 45 bayan hasta dahil edildi ve hastaların serbest T4, TSH, anti TPO düzeyleri, hemogram, biyokimya parametreleri çalışıldı. Hastaların tiroid hormon seviyeleri ve gebelikte meydana gelen semptomları sık aralıklarla takip edildi. Bu hastalardan yalnızca 15'ne (%33,3) ilaç başlandı ve 30 hasta (%66,7) ilaçsız takip edildi. İlaç başlanan hastaların ortalama serbest T4 düzeyleri $2,89 \pm 0,99$ ng/dL olarak bulundu. İlaç başlanan 10 hastada şiddetli bulantı kusma, 3 hastada çarpıntı ve 2 hastada semptom yoktu. Hastalar ilaç kullanmaya ortalama olarak $10,7 \pm 4,2$ haftada başladı ve toplam ilaç kullanım süresi ise ortalama $10,13 \pm 6,52$ hafta idi. Bütün hastalarda serbest T4 düzeyinin normale dönmesi, şikayetlerin düzelmesi nedeni ile ilaç kesildi.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada gestasyonel geçici tirotoksikoz tanısı konulan ve ilaç başlanan 15 hastanın başlangıç serbest T4 seviyesi $2,89 \pm 0,99$ ng/dL bulundu. Hastalar ortalama $10,13 \pm 6,52$ hafta ilaç kullanmış olup gebelik sonuna kadar ilaç kullanan olmamıştı. İlaç başlamak için hangi serbest T4 değerinin kabul edilmesi konusunda daha fazla hastanın incelendiği geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gestastonel, tirotoksikoz, serbest T4, antitiroid ilaç

ABSTRACT

There are many reasons for hyperthyroidism in pregnancy and Gestational Transient Thyrotoxicosis is a non-autoimmune thyrotoxicosis caused by an increase in hCG level in the first trimester of pregnancy. The hCG level falls in the later stages of pregnancy and this condition usually improves and treatment is not required. However, during pregnancy the symptomatic and spontaneous remission of the medication may be necessary.

In this study, we aimed to investigate clinical findings, laboratory parameters, course of free T4 level during pregnancy, initiation of drug administration, pregnancy complications and which free T4 levels should be accepted in order to initiate the drug in pregnant women who have applied to our clinic and thyrotoxicosis.

Forty-five female patients who were admitted to GOP University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Polyclinic and who were diagnosed with gestational thyrotoxicosis were included in the study. Free T4, TSH, anti TPO levels, hemogram, biochemical parameters of patients were studied. Patient's thyroid hormone levels and gestational symptoms were monitored at frequent intervals. Only 15 of these patients (33%) were on medication and 30 patients (66.7%) were followed without medication. The free T4 levels of the patients who started the medication were found to be $2,89 \pm 0,99$ ng/dL. 10 patients had severe nausea vomiting, palpitation in 3 patients and no symptoms in 2 patients. Patients started to take medication $10,7 \pm 4,2$ weeks on average and the mean duration of medication was $10,13 \pm 6,52$ weeks. In all patients, the drug was discontinued on the grounds that the free T4 level returned to normal and complaints improved.

In the present study we found that the initial free T4 level of the 15 patients who were diagnosed with gestational transient thyrotoxicosis and who

strated the drug was $2,89 \pm 0,99$ ng/dL. The patients used medication for a mean of $10,13 \pm 6,52$ weeks and there was no medication until the end of the pregnancy. There is a need for extensive prospective studies to examine more patients to determine which free T4 value to initiate the drug.

Key words: Gestational, thyrotoxicosis, free T4, antityhroid drug



İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖNSÖZ _____	III
ÖZET _____	IV
ABSTRACT _____	V
KISALTMALAR _____	IX
TABLolar LİSTESİ _____	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ _____	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ _____	XIII
2. GENEL BİLGİLER _____	1
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları _____	1
2.1.1. Anatomi ve Histoloji _____	1
2.1.2. Tiroid Hormon Sentez ve Sekresyon _____	1
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması _____	4
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması _____	4
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri _____	4
2.2. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi _____	5
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Trimester Spesifik Referans Aralıkları _____	7
2.2.2. Gebelikte İyot İhtiyacı _____	7
2.3. Fetusta Tiroid Fonksiyonları _____	8
2.4. Tirotoksikoz /Hipertiroidi Tanımı ve Labaratuvar _____	8
2.5. Gebelikte Tiroid Hastalıkları _____	10
2.5.1. Gebelikte Hipertiroidi/Tirotoksikoz _____	12
Klinik belirtiler _____	12
Komplikasyonlar _____	12
Labaratuvar _____	13

Tanı	13
Graves hastalığı	14
HCG aracılı hipertiroidizm	14
Gestasyonel geçici tirotoksikoz	15
Hiperemesis gravidarum	15
Trofoblatik hipertiroidizm	16
Familyal Gestasyonel Hipertiroidizm	16
Tedavi	16
Tedavi seçenekleri	18
1- Semptomların Kontrolü	19
2- Tiroid Hormon Sentezinin Azaltılması	19
2.5.2. Gebelikte Hipotiroidi	22
Tanı	22
Tarama	23
Tedavi	23
2.5.3. Gebelikte tiroid nodülleri	23
2.5.4. Tiroid kanserleri	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.İstatiksel Analiz	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

HCG: İnsan Koryonik Gonadotropin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

rT3: Revers Triiyodotironin

sT4I: Serbest Tiroksin İndeksi

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

Tg: Tiroglobulin

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

TTR: Transtretin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

RAIU: Radyoaktif İyot Uptake

CRP: C- Reaktif Protein

TRAb: Tiroid Reseptör Antikoru

TBII: Tirotropin Bağlayıcı İnhibitör İmmunglobulin

TSI: Tirotropin Uyarıcı İmmunglobulin

TEMD: Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği

ATA: Amerika Tiroid Derneği

GTT: Gestasyonel Geçici Tirotoksikoz

PTU: Propiltiourasil

LT4: Levotiroksin

USG: Ultrasonografi

İİABX: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

GOP: Gaziosmanpaşa Üniversitesi

HB: Hemoglobin

WBC: Beyaz Küre

HCT: Hemotokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Gebelikte Trimester Spesifik Referans Aralıkları	7
Tablo 2. Tirotoksikoz Nedenleri	9
Tablo 3. Gebelikte Görülen Tiroid Hastalıkları Prevalansı	11
Tablo 4. Gebelikte Hipotiroidi ve Komplikasyonları	22
Tablo 5. Tiroid Nodüllerinin USG Sonuçlarına Göre Tiroid Kanseri Riski ve İİABX Endikasyon Klavuzu	24
Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
Tablo 7. Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar	27
Tablo 8. Hastaların Demografik Verileri 1	28
Tablo 9. Hastaların Demografik Verileri 2	29
Tablo 10. Gebelik çeşidi	30
Tablo 11. Gebelikte ortalama TSH ve serbest T4 değerleri.....	30
Tablo 12. GTT’de ilaç başlanan hastaların ortalama serbest T4, TSH düzeyleri, ilaç kullanım süresi, miktarı ve başlandığı hafta	31
Tablo 13. Gestasyonel tirotoksikozlu hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Tiroid Hormonlarının Üretimi ve Düzenlenmesi	2
Şekil 2.Tiroid hormonlarının sentezi	3
Şekil 3.Gebelikte görülen şikayetlerin oranı	29



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda ikinci sıklıkta görülen endokrinolojik bir hastalıktır [1]. Gebelik sırasında tiroid bezi üzerinde birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Gebeliğin ilk trimesterinde insan kaynaklı koryonik gonodotropin (hCG) artar ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerinde TSH benzeri etki göstererek serum total tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyelerinde artışa neden olur [2]. Bunun sonucunda ise TSH seviyeleri düşer [2]. Ayrıca gebelikte meydana gelen östrojen seviyelerindeki artış serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeyinde artışa neden olur [2, 3]. Bu taşıyıcı protein dolaşımdaki T4'e bağlanır ve serbest T4 seviyesini azaltır [4].

Total T4 ve T3 konsantrasyonları gebeliğin 10. haftasına kadar artış gösterir; daha sonra bu seviyelerde plato çizer ve gebeliğin sonuna kadar değerlerini değiştirmezler [2, 3]. İyot tiroid hormon sentezi için gereklidir ancak gebelik sırasında serum düzeyi azalır çünkü; renal klirensi artar ve fetusa geçer [4].

İntrauterin dönemde TSH salınımı 10. gestasyonel haftada başlar ve ikinci trimester sonlarına kadar düşük seviyelerde fetusta tiroid hormon salınımını başlatır [5, 6]. Fetus gebeliğin ilk 12 haftasına kadar anneden plasenta yoluyla geçen T4 hormonuna bağlıdır [1]. Bu nedenle anneden oluşabilecek tiroid fonksiyon bozuklukları fetusun gelişimini de etkilemektedir.

Hipertiroidizm, 1000 gebelikte 1-4 oranında görülmektedir. Gebelerde hipertiroidizmin en sık sebebi Graves hastalığıdır ve % 80-85 oranında görülmektedir [7]. Diğer hipertiroidizm nedenleri arasında toksik adenom, toksik multinodüler guatr, tiroiditis, gestasyonel geçici tirotoksikoz ve fazla miktarda dışarıdan tiroid hormonu alımı sayılabilir [7]. Hipertiroidide en sık gözlenen maternal komplikasyonlar arasında abortus, prematür doğum, plasenta dekolmanı, preeklampsi, enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, konjestif kalp yetmezliği, hiperemesis gravidarum sayılabilir. Gebelikteki hipertiroidinin fetus

üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde ise neonatal tirotoksikoz, hipotiroidi, guatr, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, ölü doğum ve konjenital anomaliler başlıca gözlenen komplikasyonlardır [8].

Gestasyonel geçici tirotoksikoz gebe kadınlarda %0.3-11 oranında görülebilen, otoimmün olmayan bir tirotoksikozdur. Bu hastalık genel olarak gebeliğin 8-14. haftaları arasında genellikle hiperemesisin eşlik ettiği kendiliğinden düzelebilen bir durumdur [9]. Bu durumu hCG'nin tiroid bezini aşırı uyarmasının neden olduğu düşünülmektedir [9]. Genellikle hCG seviyelerindeki düşüşle beraber hastalığın seyri de hafiflemektedir. Bu nedenle bu hastalarda ciddi klinik bulgu gözlemlenmeyen durumlarda antitiroid ilaç verilmesi önerilmemektedir.

Gestasyonel geçici tirotoksikoz ile gebelikte ortaya çıkan diğer tirotoksikoz durumlarının ayırımının yapılması için altın standart testler olan tiroid sintigrafisi, iyot uptake gibi testler yapılamamaktadır. Hastanın klinik bilgileri, tiroid ultrasonografisi ve laboratuvar verileri ile ayrıca tanı yapılmaya çalışılmaktadır. Gestasyonel geçici tirotoksikozun kendiliğinden düzelebilen bir durum olması, antitiroid ilaç tedavisinin agranulositoz gibi mortal seyirli yan etkilerinin olması nedeni ile hangi hastaya tedavi verilmesi gerektiği net olarak kılavuzlarda yer almamaktadır. Gestasyonel tirotoksikoz için hangi serbest T4 düzeyinde ilaç başlanacağı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda kliniğimize başvuran ve tirotoksikoz tespit edilen gebelerin klinik bulgularını, laboratuvar parametrelerini, serbest T4 düzeyinin gebelik süresince seyrini, ilaç başlanıp başlanmamasını, gebelik komplikasyonlarını inceleyerek özellikle ilaç başlamak için hangi serbest T4 düzeylerinin kabul edilmesi gerektiğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Anatomi ve Histoloji

Tiroid boynun ön kısmında iki lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşan bir salgı bezidir. Ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarına bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 10-20 gramdır [10]. Gestasyonel dönemin 3.haftasında primitif farenksin tabanından 1. ve 2.farengial cepler arasından gelişir. Tiroid bezi foramen çekumdan tiroglossal kanal boyunca boyun bölgesindeki yerleşim yerine göç eder [11]. Tiroid bezi tiroid kıkırdağının alt yarısında, krikoid kıkırdak ve üst 5 veya 6 trakeal halka üzerinde bulunur [10].

Tiroid bezin kanlanması iki arter tarafından sağlanır. Birincisi süperior tiroid arter eksternal karotid arterden veya arteria karotis eksternadan , ikincisi inferior tiroid arter arteria subklaviadan köken alır. Tiroidin venöz kanı ise v.jugularis interna ve v.subclavia ya taşınır. Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinirler ile innerve olur [12, 13].

Tiroid bezi foliküllerden oluşur ve duvarı tek katlı folikül epitel hücresi ile döşelidir. Foliküller içinde bulunan kolloid folikül hücreleri tarafından salınan tiroglobulin deposudur ve tiroid hormon ihtiyacını karşılamaktadır. Ayrıca vücudun kalsiyum dengesinde görevli kalsitonin salgılayan parafoliküler c hücreleri de burada mevcuttur [12, 13].

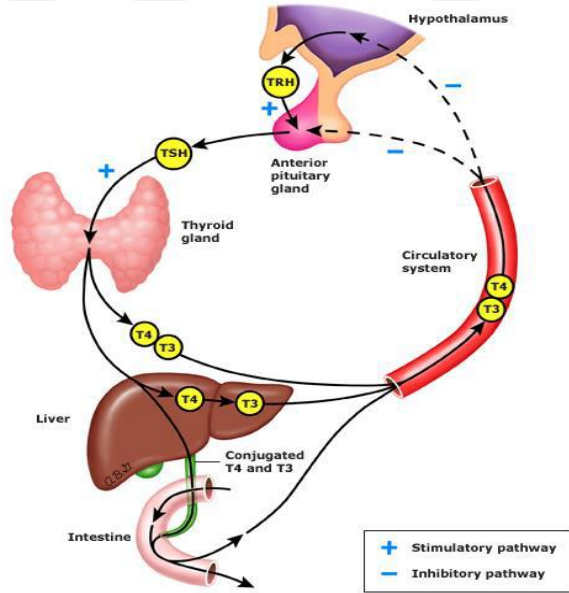
2.1.2. Tiroid Hormon Sentez ve Sekresyon

Tiroid bezi T3 ve T4 adı verilen vücudun metabolizma hızını düzenleyen iki önemli hormon sentezi yapar [14]. Hipotalamustan salgılanan tirotropin

salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan TSH tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır. TRH tripeptit yapıda bir hormon olup fizyolojik etkisini TSH üzerinden tiroid hormon regülasyonu yaparak göstermektedir [15]. TSH ise hipofizden pulsatil olarak salgılanan diurnal ritm gösteren glikoprotein yapıda bir hormondur [16].

Tiroid hormon sentezinin ilk basamağını TRH direkt olarak TSH'ı uyararak başlatmaktadır [17]. TRH TSH'ı uyararak tiroid bezinden T3 ve T4 üretimini ve salgılanmasını sağlar, artan T3 ve T4 TSH salınımını baskıladığı gibi direkt veya indirekt yoldan TRH üretimini baskılamaktadır. T4 monodeiodinasyon yolu ile T3' e dönüşür. T4 ve T3' ün bir kısmı karaciğerde glukronid ve sulfat ile konjugasyona uğrar. Bunların bir kısmı safraya salınır bir kısmı barsaklarda hidrolize olur ve barsaklarda oluşturulan T4 ve T3' ün bir kısmı ise emilir [18].

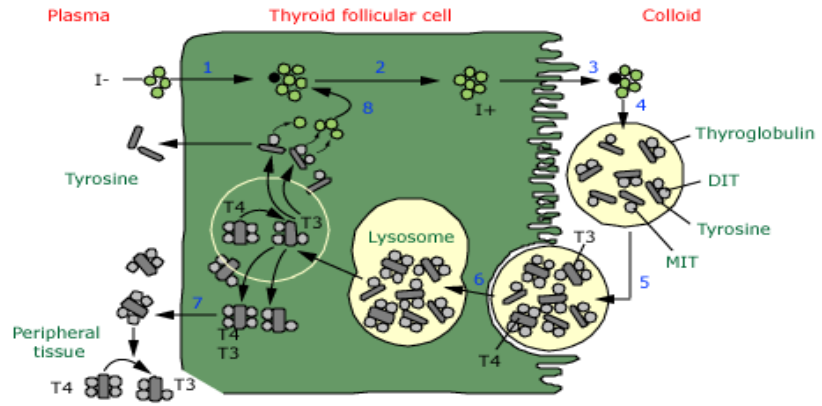
Şekil 1. Tiroid Hormonlarının Üretimi ve Düzenlenmesi



Douglas S Ross, M.-Thyroid hormone synthesis and physiology. Up to date 2016.

Tiroid hormonları tiroid bezi içerisinde yer alan tiroglobulin (Tg) içerisinde sentez edilir. Hormon sentezi için gerekli olan iyot diyetle vücuda alınır, gastrointestinal sistemden emilir ve ekstraselüler sıvıya geçer. İyot plazmadan aktif transport yolu ile tiroid folikül hücreleri içerisine alınır ve bu olayda sodyum/iyot symporter adlı plazma proteini görev yapar. Hücre içerisine alınan iyot tiroid peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar ve folikül lümenine salınır ve folikül lümeninde bulunan Tg üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Bu tirozil grupları iyodinize edildikten sonra Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşur ve Tg molekülü üzerinde yine tiroid peroksidaz enzimi yardımı ile coupling yapılarak aktif form olan T4 ve T3 hormonuna dönüştürülür [19]. Hormon salınımından önce folikül lümeninde mevcut olan Tg endositoz ile hücre içine girer ve burada lizozom ile birleşerek proteazlar tarafından hidrolize edilir, açığa çıkan T3 ve T4 dolaşıma salınır. Dolaşımdaki T4 'ün tamamı T3'ün %20 kadarı bu şekilde sentezlenir. T3 asıl olarak karaciğer böbrek gibi dokularda deiyodinaz enzimi yardımı ile T4'ten sentezlenir [19].

Şekil 2. Tiroid hormonlarının sentezi



Modified from: Scientific American Medicine, Scientific American, New York, 1995.

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması

T4 'ün %99.9'u, T3'ün %99.5'i serumda proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Bu proteinler Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), Transtretin (TTR), albümin ve lipoproteinlerdir. T4'ün %75'i TBG'ye, %10 TTR'ye, %12 'si albümine, %3'ü lipoproteine bağlıdır ve %0.02 'si serbest formda bulunmaktadır. T3'ün ise %80'i TBG 'ye, %5'i TTR'ye, %15'i lipoprotein ve albümine bağlı olup %0.5 kadarı serbest formda bulunur. Bu hormonların büyük kısmı TBG'ye bağlı olarak bulunduğundan TBG miktarındaki değişiklikler serum T4 ve T3 düzeyini de etkileyecektir. T4 T3'e göre TBG'ye 10-20 kat daha kuvvetli bağlanmaktadır bu nedenle T3 etkisi hızla başlayıp hızla ortadan kalkmaktadır [14].

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

T4 sentezi tiroid bezine özgün olup T3 tiroid dışında birçok dokuda T4'ten deiyodinasyon yolu ile sentez edilir ve bu reaksiyonu 5' deiyodinaz enzimi gerçekleştirmektedir. Bu enzim aktivitesi özellikle karaciğer ve böbrekte fazladır ve bu iki organ T3 sentezinin major kaynağını oluşturmaktadırlar [20, 21]. T4'ün yaklaşık %80'i deiyodinasyona uğrar, bunun %40'ı T3, %40'ı rT3'e dönüşür. Kalan %20 glukronik asit ve sulfat ile konjugasyon, deaminasyon ve karboksilasyon yolu ile tetraiyadothyroasetik aside dönüşerek metabolize olur [22].

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

Kalorijenik Etki: Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmaları ve bu etkiyi Na-K-ATPaz enzimi üzerinden gerçekleştirirler.

Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etki: Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırarak katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler.

Kardiyovasküler Etki: Pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kalp hızı ve kalp debisi artarken hipotiroidide azalır.

Pulmoner Etki: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye olan normal cevabın sürdürülmesinde etkilidir. Ağır hipotiroidide hipiventilasyon nedeni ile mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir.

Hematopoetik Etki: Tiroid hormonları hipertiroidide artan oksijen ihtiyacını karşılamak için eritrositlerde 2-3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır.

Gastrointestinal Etki: Gastrointestinal sistemde motiliteyi arttırırlar.

Kemik Metabolizması Üzerine Etki: Kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından dolayı hipertiroidide osteopeni, hiperkalsemi, hiperkalsiüri görülebilir.

Nöromusküler Etki: Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için önemlidir. Fetal dönemde eksikliği mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde eksikliği hareketlerde yavaşlamaya neden olurken, fazlalığı hiperaktiviteye neden olmaktadır. Tiroid hormonları aynı zamanda protein sentezini arttırsa da hipertiroidi de artan protein turn-over'ı nedeni ile kas kitlesi azalmaktadır.

Lipit ve Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etki: Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz emilimini arttırırlar. Kolesterol sentezi ve lipoliz de artmaktadır [19].

2.2. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi

Normal hamilelik sırasında artan metabolik ihtiyaçları karşılamak için tiroid fizyolojisinde tiroid fonksiyon testlerine de yansıyan değişiklikler

meydana gelmektedir. Gebelik boyunca tiroid fonksiyonlarında oluşan asıl değişikler:

- Serumda Tiroksin bağlayıcı globulin artar (TBG).
- Human koryonik gonodotropin (hCG) TSH reseptörlerinin uyarılmasını sağlar [4].

Hamilelik sırasında serum TBG düzeyi yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Bunun nedeni östrojenin TBG üretimini ve salınımını arttırmasıdır [3]. Bu dönemde yeterli serbest tiroid hormon seviyesini korumak için tiroid bezinde T4 ve T3 üretimi artmak zorundadır. TBG düzeyindeki artış serumda total T4 ve T3 miktarını da arttırır. Total T4 ve T3 düzeyleri hamileliğin ilk yarısında yaklaşık %50 oranında artar, gestasyonel dönemin 20.haftalarında plato yapar ve kararlı duruma ulaşır, sonrasında tiroid hormon üretimi gebelik öncesi oranlara döner.

Hcg glikoprotein yapıda bir hormon olup, α -subunitesi TSH ile aynı β -subunitesi ise TSH β -subunitesine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle hCG zayıf da olsa tiroid uyarıcı aktiviteye sahiptir [23]. Bir insan tiroid hücre kültürü deneyinde, 1 mikroU hCG, 0.0013 mikroU TSH'ye eşdeğer olarak bulunmuştur [24].

Serum hCG konsantrasyonu fertilizasyondan hemen sonra artar ve 10-12.haftalarda pik yapar. Bu pik sırasında total T4 ve T3 artar, serbest T4 ve T3 normal veya hafif düzeyde artış göstermekte olup, TSH seviyesi ise uygun şekilde azalır [23]. Bununla birlikte, normal kadınların yüzde 10 ila 20'sinde, serum TSH konsantrasyonları geçici olarak düşüktür veya saptanamaz [2, 25]. Ayrıca çok yüksek hCG seviyeleri çoklu gebeliklerde (ikizler, üçlüler, vb) ve hiperemesis gravidarumda görülebilir.

Bu durum geçici, genellikle subklinik olup, hipertiroidizm normal fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilmelidir. hCG'nin yol açtığı bu etkinin anneye ya da fetüse olan yararı henüz bilinmemektedir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, hCG sekresyonu azaldıkça serumda serbest T4 ve T3 konsantrasyonları azalır, serum TSH konsantrasyonları normal aralığa döner veya hafifçe yükselir.

2.2.1. Tiroid Hormonlarının Trimester Spesifik Referans Aralıkları

Gebelikte tiroid fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler nedeni ile gebelikte ve postpartum dönemde TSH ve T4 için trimestere özgü referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir. Ancak birçok laboratuvar şu anda bu referans aralıklarını sağlayamamaktadır. Serbest T4 için trimester spesifik referans aralıkları mevcut olmadığına ve serbest T4 seviyeleri TSH ile uyumsuz gibi görüldüğünde, total T4'ün ölçümü serbest T4'ten daha üstündür [26]. (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte Trimester Spesifik Referans Aralıkları

TEMĐ ÖNERİSİ	
Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH ve sT4 kullanılır. Değerlendirmede sT4 indeksi (sT4I) de kullanılabilir.	
1.trimester	0,1-2,5 mU/ML
2.trimester	0,2-3,0 mU/ML
3.trimester	0,3-3,0 mU/ML

TEMĐ (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2017

2.2.2. Gebelikte İyot İhtiyacı

Gebelikte hem maternal ötiroidizmi korumak için T4 üretimi artar hem de böbreklerden iyot atılımı arttığı için iyot gereksinimi gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Bu dönemde görülen ciddi iyot eksikliği maternal T4 üretiminde azalmaya yine maternal T4'ün plasentadan yetersiz geçişi sonucu fetusun nörolojik gelişiminde bozulmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte, aşırı derecede iyot alımı da fetal hipotiroidizm ve guatra yol açabileceğinden zararlı olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hamilelik ve emzirme döneminde günlük 250 mcg iyot önermektedir. Amerikan Tiroid Derneği kadınların gebelik ve emzirme döneminde günlük 150 µg iyot içeren vitaminler almasını önermektedir [27].

2.3.Fetusta Tiroid Fonksiyonları

Gebeliğin 10-12. haftasında fetal TSH görülür ve fetal tiroid iyot ve iyodotironin sentezleme yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte, 18 ila 20 haftaya kadar az miktarda hormon sentezi oluşur ve fetal tiroid sekresyonu yavaş yavaş artar [28].

Bu dönemde, fetal T4, T3 ve TSH konsantrasyonları, annelerdekinden önemli ölçüde farklıdır. Fetal serum TSH konsantrasyonları daha yüksek, serbest T4 konsantrasyonları daha düşüktür ve T3 konsantrasyonları annelerin yarısı kadardır. Doğumdan hemen sonra, serum TSH konsantrasyonları hızla 50 ila 80 mU/L'ye yükselir ve 48 saat içinde 10 ile 15 mU/L'ye düşer. T3 ve T4 konsantrasyonları, normal yetişkinlerdeki değerlerden biraz daha yüksek değerlere çıkmaktadır.

Maternal tiroid hormonlarının plasentayı geçme derecesi tartışmalıdır, ancak maternal tiroid hormonları, fetüsün kendi fonksiyonel tiroidi olmadığı zaman, ilk trimesterde büyüme ve gelişme için kritik öneme sahiptir. Tiroidin konjenital olarak bulunmadığı bebeklerde, tiroid hormonlarının korddaki serum konsantrasyonları normal bebeklerdeki konsantrasyonların yüzde 20 ile 50'si kadardır [29]. TSH reseptör antikoru plasentayı geçebilir veya fetal hipertiroidizm ya da hipotiroidizme neden olabilir. TSH plasentadan geçişi ise minimaldir [30].

2.4. Tirotoksikoz /Hipertiroidi Tanımı ve Labaratuvar

Tirotoksikoz kanda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması ile karakterize durumdur. Tirotoksikoz iki şekilde oluşabilir. Eğer tirotoksikoz tiroid bezinin aşırı miktarda hormon sentezinden kaynaklanıyorsa hipertiroidili tirotoksikoz; tiroidit tablosunda olduğu gibi bezin harabiyeti sonucu bez içerisindeki hormonların kana salınması sonucu nedenlerle oluşuyorsa hipertiroidisiz tirotoksikoz denmektedir [31]. Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Bunun dışında toksik multinodüler guatr ve toksik adenomda da görülmektedir. Bu üç durum tüm tirotoksikoz nedenlerinin yaklaşık %90-95'ni oluşturmaktadır [32].

Tirotoksikoz genellikle tiroid bezinin aşırı hormon sentezi, tiroid bezinden otonom, enfeksiyöz, kimyasal ya da mekanik uyarımlarla pasif hormon salınımı, tiroid dışı tiroid hormonunu arttıran başka durumlar ile (endojen: Struma ovarii, diferansiye metastatik tiroit kanseri, ekzojen: Tirotoksikozis factitia) koryokarsinom veya mol hidatiform gibi trofoblastik hastalıklarda hCG uyarısına bağlı görülür. Tirotoksikoz nedenleri radyoaktif iyot uptake'ine (RAIU) göre iki gruba ayrılabilir (Tablo 2). Birinci grup radyoaktif iyot uptake artışı olan; Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, trofoblastik hastalıklar, TSH üreten adenomlar, ikinci grup ise radyo aktif iyot uptake azalmış olan; tiroditler, tirotoksikozis factitia, struma ovarii'dir [33].

Tablo 2. Tirotoksikoz Nedenleri

Artmış RAIU ile olanlar	Azalmış RAIU ile olanlar
Graves hastalığı	Tiroditler
Toksik Adenom/Toksik Multinodüler Guatr	Amiodoron ilişkili tiroditler
Trofoblastik hastalık	Diferansiye Metastatik Tiroid Kanseri
TSH Üreten Hipofiz Adenomları	Tirotoksikozis Factitia
Tiroid Hormon Direnci (T3 Reseptör Mutasyonu)	Struma Ovari

Mandel, S.J, Lersen, P.R, Davies, T.F. Thyrotoxicosis. In Williams Textbook of Endocrinology 2011.

Tirotoksikoz hastalarının kliniğinde genel olarak zayıflama, kilo kaybı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, titreme, halsizlik, çarpıntı, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, emosyonel instabilite, ishal, iştah artışı, göz şikâyetleri, kaşıntı, adet düzensizlikleri, impotans, infertilite olabilir. Hastaların fizik muayenesinde ise sıcak, nemli, kaygan deri, tremor, taşikardi, atrial fibrilasyon, canlı bakma, göz açıklığında artma, egzoftalmus, çift görme, alopesi, vitiligo, tiroit akropatisi, pretibial miksödem, splenomegali, kas güçsüzlüğü, jinekomasti, deliryum, dezoryantasyon görülebilir. Semptomlar hastanın yaşına ve cinsiyetine göre

değişmektedir. Gençlerde taşikardi daha belirgin olurken, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon gibi ritim problemleri ile koroner hastalıklar daha ön plandadır [34].

Tirotoksikozda TSH baskılı, T3 ve T4'de yükseklik beklenir. Tirotoksikoz etiyojisine ve kliniğine göre TSH ve tiroit hormon seviyesi değişir [35]. Graves hastalarında TSH reseptör stimulan, antitiroglobin ve antiperoksidaz antikörlerinde pozitiflik, hipertiroidinin bir sonucu olarak hiperkalsemi, hiperglisemi, alkalin fosfataz, transaminaz ve tiroit bağlayıcı globülin düzeylerinde yükseklik, total kolesterol, trigliserid düzeylerinde düşüklük görülür. Kan sayımında normokrom normositer anemi, lökositoz, relatif monositoz, lenfositoz ve trombositopeni izlenir [33, 34]. Bunun yanında tiroiditli hastalarda lökositoz, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği izlenir. T3/T4>20 olması Graves ve toksik multinodüler guatrda gözlenirken, T3/T4<20 olması ise tiroiditlerde gözlenir [32, 36].

Tirotoksikoz kliniği, subklinik hipertiroididen tiroit krizine kadar değişen tabloda karşımıza çıkabilir. Subklinik hipertiroidi tablosunda TSH düşük ancak T3 ve T4 normaldir. Hastaların çoğunda şikâyet yokken şikâyeti olanlarda çarpıntı, sinirlilik, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, sinirlilik görülebilir. Yaşlılarda ritim problemleri gibi tirotoksikozun klinik belirtilerinden bir veya birkaçı olabilir. Subklinik hipertiroidi nedenleri de aşikâr hipertiroidi ile benzerdir. TSH düzeyi 0,1 mU/L'in altında olan 65 yaşının üstündeki tüm hastalara, 65 yaşın altında, gebelik, osteoporoz, kalp hastalığı olan, hipertiroidik hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir [36].

2.5. Gebelikte Tiroid Hastalıkları

Gebelikte normal tiroid fonksiyonları fetal gelişim için önemlidir. Tiroid hormon fazlalığı veya azlığı görülebilmekle birlikte bazen hipotiroidi veya hipertiroidi subklinikdir [37]. Bu dönemde tiroid hastalıkları görülme sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.Gebelikte Görülen Tiroid Hastalıkları Prevalansı

Hastalık	Gebelerde Görülme sıklığı
Aşkar Hipotiroidi	%0.3-0.5
Subklinik hipotiroidizm + antitiroid peroksidaz antikorları negatif	%2-3
Subklinik hipotiroidizm + antitiroid peroksidaz antikorları pozitif	%2-3
Aşkar Hipertiroidi	%0.1-0.4 (Bu vakaların %85'i Graves Hastalığı)
Human koryonik gonadotropin aracılı Hipertiroidizm	%1-3
Subklinik Hipertiroidi	%2-5
Tiroid nodülleri	%3-21

Abalovich M, A.N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, and et al. Glinoe D, Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2007.

Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocr Pract, 2010.

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017.

Gebelikte evrensel tarama şu an için önerilmemektedir, ancak tiroid disfonksiyonu açısından yüksek riskli olan hastalarda tarama yapılmalıdır.

Tarama yapılması önerilen hastalar;

- İyot eksikliği olan bölgede yaşayan kadınlar
- Hipotiroidi semptomu olanlar
- Ailede veya kendisinde tiroid hastalığı öyküsü olanlar
- Ailesinde veya kendisinde tiroid peroksidaz antikor pozitifliği olanlar
- Tip 1 diyabet hastalığı
- Baş ve boyun radyoterapi öyküsü
- Tekrarlayan düşük ve infertilite öyküsü
- Morbid obez

- Hiperemesis gravidarum ve hipertiroidizmi düşündüren klinik özellikler
- Tirotoksikozu düşündüren klinik semptomlar veya bulguları olanlar [37].

2.5.1. Gebelikte Hipertiroidi/Tirotoksikoz

Gebelikte hipertiroidizm (baskılanmış TSH, yükselmiş serbest T4 ve / veya T3), hamilelik sırasında nispeten nadir görülür ve tüm gebeliklerin %0,1 ile %0,4'ünde görülmektedir [38]. Herhangi bir nedenden kaynaklanan hipertiroidizm gebeliği zorlaştırabilse de, Graves hastalığı ve hCG aracılı hipertiroidizm hipertiroidizmin en sık nedenleridir.

Gebelikte tirotoksikoz'un ayırıcı tanısı, gebe olmayanlardaki gibidir. Bunlar: Otoimmün tiroid hastalıkları (Graves Hastalığı, hashitoksikoz vb), toksik adenoma veya toksik multinodüler guatr, geçici tiroiditis (subakut, sessiz tiroidit gibi), iyodun indüklediği hipertiroidizm ve nadiren TSH sekrete eden hipofiz tümörü veya tiroid hormon rezistansıdır. Ek olarak hCG uyarısına bağlı geçici gestasyonel tirotoksikoz görülebilir. Bu durum genellikle hiperemesis gravidarum ile birlikte. Reprodüktif çağıdaki tüm kadınlarda olduğu gibi gebelikte de hipertiroidin en yaygın nedeni, Graves Hastalığıdır [39].

Klinik belirtiler

Hamilelikle ilgili spesifik olmayan semptomların çoğu, taşikardi, ısı intoleransı ve artan terleme dahil olmak üzere hipertiroidizm ile ilişkili olanlara benzerdir. Ek semptomlar normal veya artmış bir iştah olmasına rağmen kilo kaybı anksiyete ve el titremesidir. Guatr ve oftalmopati gibi spesifik bulgular Graves Hastalığını gösterir [39].

Komplikasyonlar

Birçok çalışmada kontrolsüz ve uzun süreli gestasyonel hipertiroidizmin fetal ve maternal olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Annede; konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, erken plasenta rüptürü, sezeryanda artış, erken doğum görülebilir. Fetüste; düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, ölü doğum ve

konjenital anomaliler görülebilir [40, 41]. Casey ve arkadaşlarının subklinik hipertiroidisi olan 433 gebe ile yaptıkları çalışmada hiçbir olumsuz etki gözlenmemiştir [42].

Labaratuar

Normal gebelikte tiroid fizyolojisindeki değişimler nedeniyle tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması zor olabilir. İlk trimesterde belirgin hipertiroidisi olan çoğu gebe kadın (hamilelik sırasında normal sınırı aşan yüksek serbest T4 ve/veya serbest T3), asemptomatik sağlıklı gebe kadınlarda görülen serum TSH değerine sahiptir (yani <0.01 mU/L) [43, 44]. Gebeliğin ilk trimesterinde geçici subklinik hipertiroidizm normal fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilir. Gerçek subklinik hipertiroidizm ortaya çıkabilir, ancak tipik olarak hamilelik sırasında olumsuz sonuçlarla ilişkili değildir ve tedavi gerektirmez [42]. Bu nedenle gebelikte tiroid fonksiyon testleri populasyona göre, trimester spesifik TSH ve T4 referans aralıkları kullanılarak yorumlanmalıdır [45].

Tanı

Hamilelik sırasında hipertiroidizm tanısı klinik belirtilere ve tiroid fonksiyon testlerine dayanır. Guatr ve oftalmopati gibi fizik muayenede spesifik bulgular Graves Hastalığı'nın göstergesidir. Klinik olarak hipertiroidizm şüphesi varsa, serum TSH ölçülmelidir. TSH seviyesi <0.1 mU/L ise serbest veya total T4 bakılır. Hamilelik sırasında aşık hipertiroidizm tanısı öncelikle bastırılmış (<0.1 mU/L) veya saptanamayan (<0.01 mU/L) serum TSH değerine ve bu dönemde normal aralığı aşan serbest T4 ve/veya serbest T3'e dayanmalıdır [45].

Temel amaç, Graves hastalığını hCG aracılı hipertiroidizmden ayırmaktır. İki bozukluk tipik olarak klinik bulgulara ve laboratuvar testlerine dayanarak ayırt edilebilir. Ultrason ile yapılan tiroidal kan akışının ölçümü Graves hastalığının tanısında yardımcı olabilir. Klinik semptomlar benzer olmasına rağmen, fizik muayenede guatr veya oftalmopatinin varlığı Graves hastalığının teşhisini desteklemektedir. Guatr, hCG aracılı hipertiroidizmin klasik bir klinik özelliği değildir, ancak mevcut olabilir. Graves hastalığı, TSH reseptör antikoru

(TRAb) konsantrasyonlarında bir azalmaya bağlı olarak hamileliğin sonraki aşamalarında genellikle daha az şiddetli hale gelir [46, 47]. HCG aracılı hipertiroidizm, gestasyonun ilk yarısında geçici olarak ortaya çıkabilir ve Graves hastalığından daha az şiddetlidir. Klinik tanının kesin olmadığı durumlarda, üçüncü kuşak tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulin (TBII) testi veya tirotropin uyarıcı immünoglobulin (TSI) testi kullanılarak TRAbs ölçülmelidir. Hastaların %96 ila %97'sinde TRAbs pozitif bulunur ve bu durum Graves hastalığını doğrular [48, 49].

Deneyimli ellerde yapılan Doppler akımlı tiroid ultrasonografisi Graves hastalığını (yüksek kan akımı) ağrısız veya postpartum tiroiditten (düşük kan akımı) ayırmak için yararlı olabilir [50]. Ancak, hCG aracılı hipertiroidizm tanısında yararı bilinmemektedir. Tiroid sintigrafisi tipik olarak Graves hastalığını tiroiditlerden ayırmakta kullanılır ancak gebelerde kontraendikedir.

Graves hastalığı

Hipertiroidizm, guatr, göz hastalığı (orbitopati) ve bazen de pretibial veya lokalize miksödem olarak adlandırılan dermopatiden oluşabilen bir sendromdur. Graves hastalığı ve hipertiroidizm terimleri eş anlamlı değildir, çünkü bazı hastalarda orbitopati olabilir ama hipertiroidizm yoktur ve hipertiroidinin Graves hastalığı dışında da birçok nedeni vardır. Hipertiroidizm, Graves hastalığının en yaygın özelliğidir ve hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir ve reseptör aktivatörü olan TRAb'lardan kaynaklanır, böylece tiroid hormon sentezini ve salgılanmasını ve tiroid büyümesini uyarır (diffüz guatra neden olur). Kanda TRAb varlığı ve muayenede görülen orbitopati diğer hipertiroidi nedenlerinden ayırıcıdır önemlidir. Tiroid bezi genel olarak genişlemiştir.

HCG aracılı hipertiroidizm

Normal gebelik sırasında, serum hCG konsantrasyonları fertilizasyondan hemen sonra yükselir ve 10-12 haftalık gestasyonda zirveye ulaşır, bu süre sonunda normal seviyeye inmeye başlar. HCG ve TSH'nin beta alt birimleri

arasında önemli bir benzerlik vardır. Sonuç olarak, hCG'nin tiroid uyarıcı aktivitesinin zayıf olduğu ve en yüksek serum hCG konsantrasyonları sırasında hipertiroidiye neden olabileceği düşünülmektedir.

HCG aracılı hipertiroidizmin birkaç örneği vardır:

Gestasyonel geçici tirotoksikoz

HCG konsantrasyonlarının pik yaptığı 10 ila 12 hafta boyunca, total T4 ve T3 konsantrasyonları artar, serbest T3 ve T4 kısmen artış gösterir ve TSH normal aralıkta veya azalmış olarak görülür. Bu nedenle bazı kadınlarda hCG'nin yüksek serum düzeyi subklinik veya hafif düşük TSH ve normal veya hafif yükselmiş serbest T4 düzeyi ile karakterize hipertiroidiye neden olabilir [2]. Bu duruma gestasyonel geçici tirotoksikoz (GTT) denir. İlk trimester sonuna yaklaştıkça hCG' deki düşüşe paralel olarak tiroid fonksiyonları ve varsa semptomlar normale döner (tipik olarak 14 ile 18. gebelik haftası).

Hiperemesis gravidarum

Hiperemesis gravidarum, erken gebelikte % 0.1 ile 0.2 arasında değişen gebeliklerde %5 veya daha fazla kilo kaybı ile ilişkili bulantı ve kusma sendromudur. Hiperemesis gravidarum gelişen kadınlar normal gebe kadınlara göre daha yüksek hCG ve estradiol konsantrasyonlarına sahiptir [25] ve bu bayanlardaki hCG daha fazla tiroid uyarıcı etki göstermektedir [24, 51]. Bu nedenle, serum TSH konsantrasyonları genellikle normal gebe kadınlardan daha düşüktür ve serbest T4 düzeyi yüksek olup aşikar hipertiroidizm tablosu mevcuttur [25, 52].

Hiperemesis gravidarumun geçici hipertiroidizmini diğer hipertiroidi tablolarından ayıran özellikler (hamile bir kadında Graves hastalığına bağlı) kusma guatr oftalmopati yokluğu yaygın semptom ve bulguların (>100/atım/dakika'dan fazla taşikardi, hiperdefekasyon, kas zayıflığı, titreme) olmamasıdır. Ek olarak, serbest T4 düzeyi sadece minimal olarak yükselir ve T3 düzeyinde bir yükseklik saptanmazken Graves hastalığı gibi gerçek hipertiroidi durumlarında her ikisi de genel olarak kesin yükselir. Hiperemesis gravidarumlu

kadınlarda görülen hipertiroidi genellikle hafiftir, tedavi gerektirmez ve hCG üretimi azaldıkça normale döner. Hipertiroidi gibi kusma da serum hCG ve estradiol konsantrasyonlarındaki yükselme ile orantılıdır ve estradiolün neden olduğu düşünülmektedir [25]. Aşık hipertiroidizm birkaç haftadan daha fazla veya ilk trimester sonunda da hala devam ediyorsa muhtemelen hCG aracılı değildir.

Trofoblastik hipertiroidizm

Hipertiroidizm gestasyonel trofoblastik hastalık olarak da karşımıza çıkabilir. Mol hidatiform iyi huyludur ancak ilerleyen dönemde koryokarsinoma dönebilir. Her ikisi de yüksek serum hCG düzeyi ve anormal hCG izoformları ile ilişkilidir [53]. Trofoblastik hastalığın neden olduğu bir çok hastada normal tiroid bezi ve az sayıda tiroid hormon fazlalığı mevcuttur. Bununla birlikte bazı hastalarda hipertiroidi ve guatrın yaygın bulguları mevcut olup oftalmopati yoktur. Bulantı ve kusma hiperemesis gravidarumda olduğu gibi baskın olabilir.

Familyal Gestasyonel hipertiroidizm

Tekrarlayan gestasyonel hipertiroidizm hCG'nin fizyolojik düzeyine aşırı miktarda duyarlı olan mutant bir tiroitropin reseptörü nedeni ile meydana gelebilir [54, 55].

Tedavi

Endokrin Derneği ve Amerika Tiroid Derneği (ATA), gebelik sırasında tiroid disfonksiyonlarının yönetimi için klinik rehberler yayınladı [26, 56]. Tedavi önerileri ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalara ve klinik deneyimlere dayanır. Tedavinin hedefi fetal hipotiroidizmi önlemek amacı ile annede hafif hipertiroidizmi korumaktır [57]. Maternal hipertiroidinin antitiroid ilaçlar ile aşırı tedavisi fetal guatr ve primer hipotiroidiye neden olabilir. Öte yandan annenin gebeliği sırasında hipertiroidizm bozukluğu olan bebeklerde,

muhtemelen fetal hipofiz-tiroid aksının bastırılmasından dolayı geçici santral hipotiroidizm görülebilir [58].

Annede hafif hipertirodizm hedefine ulaşmak için, annenin serbest T4 konsantrasyonu hamilelik için trimester spesifik normal aralıkta veya henen üzerinde, bu ölçüm yapılamıyorsa total T4 ve T3 gebe olmayan referans aralığının 1.5 katı üzerinde tutulmalıdır. TSH düzeyi ise mümkün olan en düşük ilaç dozu kullanılarak gebelik için kullanılan referans aralığın hemen altında tutulmalıdır [59]. Bu hedeflerin elde edilmesi ilacın uygun şekilde ayarlanması için tiroid fonksiyonlarının sıklıkla (4 hafta aralıklar ile) değerlendirilmesi gerekir.

Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr veya gestasyonel trofoblastik hastalık nedeni ile semptomatik, orta-şiddetli hipertiroidizmi bulunan kadınlar tedavi edilmelidir. Bu hastalar hemen hemen her zaman 0.05 mU/L'nin altında TSH değerlerine ve trimester spesifik serbest T4 konsantrasyonlarında yükselmelere ve/veya gebe olmayan hastaların normalin üst sınırınının 1.5 katını aşan toplam T4 ve T3 konsantrasyonlarına sahip olacaktır. Gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı hipertiroidizm, altta yatan gestasyonel trofoblastik hastalığın tedavisi ve daha sonra hCG düzeylerinin normale döndürülmesi ile düzelmesine rağmen, semptomatik kadınlar ameliyat öncesi tedavi gerektirir.

Biyokimyasal, aşikar hipertiroidisi olan hastaların tümü hipertiroidizm hafifse tedavi gerektirmez, çünkü tedavi hedefi hafif maternal hipertiroidizmi korumaktır. Hipertiroidizm tedavisi aşağıdaki durumlarda gerekli değildir:

- Gebeliğin ilk üç ayında geçici, subklinik hipertiroidizm (normal serum total veya serbest T4 ve T3 konsantrasyonları), normal fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilir ve bu nedenle tedavi gerektirmez.
- HCG aracılı aşikar hipertiroidizm yani gebeliğin geçici tirotoksikozu genellikle geçici ve hafiftir bu nedenle tedavi gerektirmez.

- Hiperemesis gravidarum ilişkili hipertiroidizm tipik olarak gebeliğin 16-18.haftalarında hCG üretimi azaldıkça düzelir ve genellikle hafif seyreder. Şiddetli hiperemesis durumlarında intravenöz sıvı desteği gerekebilir.
- Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatra bağlı hafif, asemptomatik hipertiroidizm tedavi gerektirmez.
- Sublinik hipertiroidizm gebelikte asla tedavi gerektirmez.
- Biyokimyasal aşikar hipertiroidi hafif ve asemptomatik veya hafif semptomatik ise tedavi gerektirmeyebilir.

Tedavi seçenekleri

Hipertiroid gebe kadınlar için tedavi seçenekleri mevcut tedavilerin potansiyel fetal etkileri nedeni ile sınırlıdır.

- 1. Tionamidler :** Tiyonamidler, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr veya gestasyonel trofoblastik hastalıktan kaynaklanan hipertiroidizmin gebelikte birincil tedavisidir.
- 2. Beta Blokörler:** Metoprolol veya propranolol gibi beta blokörler taşikardi ve tremor tedavisinde kullanılabilir. Ancak beta blokörler ile (özellikle atenolol) uzun süreli tedaviden (2 ila 8 haftadan uzun) fetal büyüme geriliği ve hipoglisemi riski nedeni ile kaçınılmalıdır [60, 61].
- 3. Tiroidektomi:** Gebelikte tiroidektomi nadiren gereklidir, ancak alerji veya agranülositoz nedeniyle tionamidleri tolere edemeyen kadınlar için bir seçenektir.

Plazmaferez de trofoblastik hastalığı olan veya şiddetli hipertiroidizmi olan kadınlarda hipertiroidiyi hızlı düzeltmek için kullanılmıştır [62, 63].

Burada özetlenen tedavi yaklaşımı, Endokrin Derneği ve ATA 'nın tiroid fonksiyon bozukluğu yönetimi ile ilgili klinik rehberlerine benzerdir [26, 56].

1- Semptomların Kontrolü: Semptomatik, orta-şiddetli hipertiroidizmi olan gebe kadınlarda, semptomları iyileştirmek için beta blokerler verilebilir. Genellikle günde 25 ile 50 mg metoprolol ile başlanır. Her altı ile 8 saatte 20 mg propranolol alternatif tedavi seçeneğidir. Doz, semptomları kontrol etmek için gerektiği kadar arttırılabilir. Bununla birlikte hipertiroidizm tionamidler tarafından kontrol altına alınmışa beta blokerlerin kesilmesi önerilmektedir, çünkü fetal büyüme kısıtlanması, hipoglisemi, solunum depresyonu, bradikardi vakaları bildirilmiştir [60, 64].

2- Tiroid Hormon Sentezinin Azaltılması: Orta-şiddetli hipertiroidizmi olan gebelerde tionamidler tiroid hormon sentezinin azaltılması için kullanılan ilk seçenek ilaçlardır. Hem metimazol hem de propiltiyourosil (PTU) 'in plasentadan geçiş kinetikleri ve fetal tiroid dokusu üzerindeki etkileri benzerdir [65-67]. Gebelik sırasında PTU veya metimazol almış ve normal T4 konsantrasyonu bulunan annelerin bebeklerinin yaklaşık yarısında doğum esnasında tiroid fonksiyonları düşük olarak saptanır [57]. Buna rağmen tionamidlere maruz kalan doğumda ötiroidik olan çocukların zeka (IQ) puanlarının normal olduğu bildirilmiştir [68, 69].

Tionamidleri başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin ve transaminazlar) dahil olmak üzere temel kan testleri yapılır. Alternatifler ve risklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesinden sonra seçilen hastalar hariç, aşıngıçtaki nötrofil sayısı <1000 hücre/mikroL veya yüksek karaciğer enzimleri (normalin beş katından fazla) olan hastalarda tionamidler kullanılmaz.

Tiyonamid grubu ilaçlar metimazol ve PTU'dur. Ayrıca karbimazol de bu gruba ait olup sadece bazı Asya ve Avrupa ülkelerinde mevcuttur. Karbimazol etkisini metimazole metabolize edilerek gösterir ve eşdeğer bir metimazol dozu olması için karbimazol dozunun % 40 oranında yükseltilmesi gerekir.

Gebeliğin ilk trimesterinde tanı alıp orta ve şiddetli hipertiroidizm nedeni ile tedavi alacak olan hastalara bu dönemde PTU başlanmalıdır. Hastalar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde PTU'ya devam edebilir veya 16.haftada metimazole geçiş yapılabilir. Metimazole geçiş metimazole göre daha hepatotoksik olan PTU'ya maruziyeti azaltır, ancak metimazol daha güçlü olduğundan fetal ve maternal hipotiroidizm riski artabilir. İlk trimester sonrası tanı alan kadınlara metimazol başlanabilir. Tüm antitiroid ilaçlar teratojenite ile ilişkilidir ancak metimazol ve karbimazol PTU'ya kıyasla daha teratojendir. Metimazol veya karbimazole maruz kalan yeni doğarlarda ablasia kutis, saç derisi defekti gibi vakalar bildirilmiştir [70-72]. Ayrıca trakeoözefagial fistül, koanal atrezi, omfalosel, omfolomezenterik duktus anomalisi gibi metimazol ve karbimazole bağlı daha ciddi konjenital malformasyonlar da bildirilmiştir [72-82]. Ancak PTU sonrası da preaurikuler sinüsler ve kistler, idrar yolu anomalileri gibi hafif doğumsal kusurlar bildirilmiştir [82].

Gestasyonel dönemin 6 ile 10. haftaları arası tiyonamidlere maruz kalan bebeklerde konjenital anomaliler açısından en yüksek risk dönemidir. Bu nedenle ilk trimesterde PTU tercih edilmelidir. Bununla birlikte PTU'ya bağlı ciddi karaciğer yetmezliği bulguları gebelikte PTU'nun rutin kullanımı hakkında endişeler uyarmaktadır [83]. Metimazole bağlı da karaciğer fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır ancak kolestatik tipte bozukluk yapar ve PTU'ya kıyasla daha az görülmektedir. Bu nedenle ilk trimesterde PTU kullanırken hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu görülen kadınlar ikinci trimesterde metimazole geçirilmelidir ancak metimazolün PTU'dan daha güçlü oluşu, fetal ve maternal hipotiroidi riskinin de daha fazla olması nedeni ile PTU ile stabil seyreden hastalarda gebelik boyunca PTU devam edilmelidir [59].

Tiyonamid dozu fetal hipotiroidi riskini en aza indirmek amacı ile mümkün olan en düşük dozda verilmelidir:

- PTU 50 mg günde iki veya 3 kez
- Metimazol günde 5-10 mg
- Karbimazol günde 5-15 mg

Ağır hipertiroidisi olan hastalarda hipertiroidizmi kontrol altında tutmak için başlangıç dozu olarak PTU günde 3 kez 100 mg ve metimazol günde 10-30 mg gerekebilir. PTU ve metimazol geğişi yapan hastalarda en yakın doz yaklaşımı yapılmalıdır. PTU ve metimazol potenslerinin belirsiz olmasına rağmen klinik deneyim metimazolün miligram-miligram bazında 20-30 kat daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Graves hastalığı genel olarak ikinci veya üçüncü trimesterde iyileşiş. Mümkünse tiroid fonksiyon testlerine ve TRAb ölçümlerine dayanarak tiyonamidler üçüncü trimesterde kesilmelidir. Gebelik ilerledikçe hipertiroidizmin düzelmesi serum TRAb konsantrasyonundaki düşüşe veya nadiren TSH reseptörü bloke edici antikordlarda artışa bağlıdır [84, 85]. Toksik adenom veya toksik multinodüler guatrın gebelik sırasında remisyonu yoktur, bu nedenle bu bozukluklara bağlı olarak tiyonamid kullanan kadınlarda ilaçlara devam edilmesi önerilir.

Gebelik sırasında hipertiroidizm tanısı alan ve tiyonamid başlanacak olan hastalara tanı anında, eğer yüksekse gebeliğin 18-22. ve 30-34. gebelik haftasında TRAb düzeyi bakılmalıdır. TRAb 'ın kanda saptanamaması Graves hastalığının potansiyel remisyonunu gösterir ve bu durumda tiyonamidlerin dozu azaltılabilir veya kesilebilir. Gebeliğin geğ dönemlerinde yüksek saptanan TRAb düzeyleri fetal ve neonatal hipertiroidizm riskinin artması ile ilişkilidir.

Alerji ve agranülositoz nedeni ile tiyonamidleri kullanamayan Graves hastası kadınlarda gebelik sırasında tiroidektomi gerekebilir. Cerrahi endikasyonlar gebe olmayan kadınlardaki ve erkeklerdeki ile benzerdir. Gebelik sırasında yapılan cerrahi spontan abortus ve prematüre doğum riskini de arttırmaktadır [86] ve gebe olmayan kadınlara göre cerrahi komplikasyon riski daha yüksektir [87]. Bu riskler ikinci trimesterde yapılarak en aza indirilmeye çalışılmaktadır.

Graves hastalığının primer tedavisinde rutin iyot kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bazı yapılan çalışmalar sonucunda tiyonamid intoleransı olan gebelerde iyot kullanılabileceğine dair veriler bulunmaktadır [88, 89].

Radyoaktif iyot tedavisi hamilelik sırasında kesinlikle kontraendikedir [90].

2.5.2. Gebelikte Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %2-3'tür. Bunun %0,3-0,5'i aşikar hipotiroidi, %2-2,5'i subklinik hipotiroidizm tablosudur [91, 92].

İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde gebelikte görülen hipotiroidinin en sık sebebi kronik otoimmün (Haşimato) tiroidittir. İyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde ise en sık sebep iyot eksikliğidir [93]. Diğer nedenler arasında ise daha önce radyoaktif iyot alımı, tiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılması, hipofiz veya hipotalamus hastalıkları gibi nedenler bulunmaktadır. Aşikar hipotiroidi annede ve bebekte istenmeyen komplikasyonlara neden olabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelikte Hipotiroidi ve Komplikasyonları

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar
Hipertansiyon/Preeklampsi	Erken doğum
Plasenta rüptürü	Düşük doğum ağırlığı
Düşük oranında artış	Perinatal morbidite
Sezeryan riski	Fetal ve perinatal mortalite
Postpartum hemoraji	Nörofizyolojik ve kognitif bozukluk

Dorota A. Krajewski, Kenneth D. Burman. Thyroid disorders in pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 2011;40:739-763.

Tanı

Gebelikte primer hipotiroidi tanısı konulurken TSH yüksek sT3 ve sT4 düzeyi düşük saptanır. Subklinik hipotiroidi tablosunda ise TSH yüksekliği görülürken sT4 ve sT3 düzeyleri normal bulunmaktadır. Hipofizer veya hipotalamik kaynaklı hipotiroidi tablosunda ise TSH yüksekliği saptanmamaktadır.

Tarama

Gebeliğin ilk trimesterinde asemptomatik kadınların hipotiroidi nedeni ile taranması konusu halen netlik kazanmamıştır.

Tedavi

Klavuzlarda önerilen TSH düzeyi gebelik öncesi ve birinci trimesterde 2,5 mU/ml'nin altında , ikinci ve üçüncü trimesterde ise 3 mU/ml'nin altında olmasıdır (Tablo1'de gösterilmiştir). Levotiroksin (LT4) ihtiyacı özellikle gebeliğin ilk sekiz haftasında artmaktadır [94]. Graves hastalığı, diffüz veya nodüler guatr nedeni ile opere edilen ve radyoaktif iyot alan hastalarda primer hipotiroidili hastalara göre daha yüksek dozda LT4 tedavisi gerekmektedir. Tiroid kanseri nedeni ile opere olan LT4 kullanan hastalarda TSH baskılı olduğu için doz arttırılmasına gerek olmayabilir, gerekirse ilaç dozu bir miktar azaltılabilir. Bu gebelerde TSH düzeyinin 0,1-0,5 mU/L düzeyinde tutulması önerilir [95]. Tiroid otoantikörleri pozitif ve ötiroid olan gebeler takip altında tutulmalıdır. Bu gebelerin doğum sonrası da takibi devam etmelidir. LT4 tedavisi alan gebelerin doğum sonrası genellikle ihtiyaçları azaldığı için doğum sonrası ilaç düzeyinin ayarlanması gerekmektedir. Tiroid fonksiyonlarının gestasyonel dönemin ortalarına kadar genellikle 2-4 haftada bir, gestasyonun ikinci yarısından sonra 4-8 hafta aralıklar ile ölçülmesi yeterlidir.

2.5.3. Gebelikte Tiroid Nodülleri

Gebelikte tiroid nodülüne yaklaşım gebe olmayan kadınlardaki ile aynıdır. Bu dönemde tiroid sintigrafisi yaptırmak kontraendikedir. Nodül için yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİABX) endikasyonları da gebe olmayan kadınlardaki ile aynıdır [26, 56, 96].

Tablo 5. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Sonuçlarına Göre Tiroid Kanseri Riski ve İİABX Endikasyon Klavuzu

Ultrasonografik örnek	Ultrasonografik özellik	Malignite riski olasılığı	İİABX'nin düşünülmesi
Yüksek şüpheli	Solid hipoekoik nodül veya Solid hipoekoik komponenti olan kısmen kistik nodül ve Aşağıdakilerden biri: Mikrokalsifikasyonlar, yüksekliğin genişlikten fazla olması, yumuşak doku ile birleşen kenar kalsifikasyonu, ekstratiroidal uzanımın kanıtlanması	>% 70-90	>1 cm ise İİABX önerilir
Orta şüpheli	Mikrokalsifikasyonu, ekstratiroidal uzanımı olmayan veya yüksekliği genişliğinden fazla olmayan yumuşak kenarlı hipoekoik solid nodül	% 10-20	>1cm ise İİABX önerilir
Düşük şüpheli	Mikrokalsifikasyonu, ekstratiroidal uzanımı olmayan veya yüksekliği genişliğinden fazla olmayan izoekoik veya hiperekoik solid nodül veya eksantrik solid alanları olan kısmen kistik nodül	% 5-10	>1.5 cm ise İİABX önerilir
Çok düşük şüpheli	Düşük, orta veya yüksek şüphe taşıyan ultrasonografik özellik taşımayan spongioform veya kısmen kistik nodül	<% 3	>2 cm ise İİABX önerilir İİABX olmadan takip önerilebilir
Bening	Pür kistik nodül (solid içerik yok)	<% 1	İİABX önerilmez

Reproduced with permission from: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26:1.

İİABX gebelik sırasında güvenle yapılabilir ancak, eğer nodülde büyüme yoksa, ultrasonografide trakea veya larengeal sinire bası gibi özellikler yoksa, servikal lenfadenopati varlığı söz konusu değilse İİABX gebelikten sonra yapılmalıdır [97]. Hamilelikte operasyon gerekiyorsa en güvenilir dönem ikinci trimesterdir.

Tiroid nodüllerinde tedavi şekli İİABX sonucuna göre değişmektedir. Benign nodüller nadiren hızlı büyüme veya bası semptomları oluşturursa gebelikte operasyon gerektirebilir. İİABX sonucu foliküler neoplazm, önemi

belirsiz atipi, foliküler lezyon şeklinde belirsiz gelirse bunları kansere dönüşme oranları %6-52 arasında değişmekte olup hastalar genel olarak takip edilir ve operasyon kararı verilirse şayet operasyon gebelik sonrasına ertelenir [45].

Hafif veya orta derceli iyot eksikliği olan bölgelerde gebelik sırasında tiroid nodülü prevalansı %3 ile %21 arasında değişmektedir [98-100]. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda tiroid nodülü olan gebe kadınlarda tiroid kanseri sıklığının %12 ile %43 oranında değiştiği gösterilmiştir [100-103].

2.5.4. Tiroid Kanseri

Çoğu gözlemsel çalışma göstermiştir ki hamilelik sırasında saptanan tiroid kanserleri prognozu önemli ölçüde etkilememektedir [104-108]. Farklılaşmış tiroid kanseri tanısı konulan gebeler tiroid kanserinin tipik indolent doğası göz önüne alındığında tiroidektomi genellikle fetal ve maternal komplikasyonları en aza indirmek amacıyla gebelik sonrasına ertelenir ve prognoz üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [104, 109]. Hamilelik sırasında yapılan ameliyatlara bazen daha büyük, daha agresif ve hızla büyüyen kanserli hastalarda, nodal veya uzak metastaz varlığında nadir hastalar için endikedir. Bu dönemde her türlü ameliyat için en güvenli zaman ikinci trimesterdir [26, 110, 111].

Biyopsi ile kanıtlanmış tiroid kanseri varlığında gebe kadınlar her üç ayda bir tiroid ultrasonografisi ile izlenmelidir. Yirmidört haftada tiroid kanseri büyüklüğünde önemli bir artış varsa (hacimde %50 artış veya iki boyutta çap artışı %20'den fazla) cerrahi ikinci trimesterde yapılmalıdır [26, 96]. Tiroid cerrahisinin ertelendiği durumlarda TSH düzeyi baskılı 0.3 ile 2.0 mU/L arasında tutulmalıdır.

Tiroid kanserlerinin %10'u gebelik sırasında veya doğumdan sonraki bir yıl içinde tanı alır. En sık görülen histolojik tip papiller mikokarsinomdur [112].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya GOP Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran ve gestasyonel tirotoksikoz tanısı alan 45 bayan hasta dahil edilmiştir. Gebelik öncesinde tanı alan, daha önce yapılan ultrasonda nodülü olan, antitiroid ilaç kullanım öyküsü bulunan, anti tpo pozitif olan, takiplere düzenli gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebelik esnasında gestasyonel tirotoksikoz tanısı alan 18 yaşından büyük 45 yaşından küçük hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, geçirilmiş hastalık ve operasyon, geçirilmiş tiroid hastalık öyküsü veya ilaç kullanımı, başvuru anındaki gebelik haftası, kaçınıcı gebelik olduğu, daha önceki gebeliklerde benzer durum olup olmadığı, gebeliğin tekil mi çoğul mu olduğu, semptomatik olup olmadığı, semptomatik ise semptomların çeşidi, hangi trimesterde başvurduğu ve takiplerindeki ve başvuru anındaki TSH, sT4 değerleri, bu değerlerin 2. ve 3, trimesterdeki takipleri, ilaç başlanıp başlanmadığı, ilaç başlanan hastaların ortalama kullanım süresi ve dozu, gebelik sırasında gelişen komplikasyonlar, gebelik sonlanım şekli, başvuru zamanındaki beyaz küre (Wbc), hemoglobin (Hb), hemotokrit (Hct), Mcv, Alt, Ast, Glukoz değerleri belirlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Gebelik esnasında sT4 yüksek ve TSH baskılı saptanan gestasyonel tirotoksikoz tanısı alan hastalar,
2. Anti-tpo negatif olan hastalar,
3. Usg'de nodül olmayanlar,
4. 18 yaşından büyük 45 yaşından küçük hastalar.

Tablo 7. Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar

1. Gebelik öncesinde tam alan ve antitiroid ilaç kullanan hastalar,
2. Anti-tpo pozitif olan hastalar,
3. Usg'de nodülü olan hastalar,
4. 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük olan hastalar.

Bu çalışma olarak tasarlanmış olup Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi (GOP) Etik Kurulu tarafından 17-KAEK-064 nolu dosya ile onaylanmıştır.

3.1.İstatiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Nicel değişkenlere ait veriler ortalama \pm standart sapma , nitel değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve gestasyonel tirotoksikoz tanısı alan 45 gebe hasta dahil edilmiştir. Başvuran hastaların yaşı en az 21 en fazla 40 olup ortalama yaş $30,6 \pm 5,1$ yıldır. Hastalardan ilk gebelikleri olanlar çoğunlukta ancak, 6.gebelik ile başvuran bir hasta vardı.

Tablo 8. Hastaların Demografik Verileri 1

	n=45
Gebelik yaşı	$30,6 \pm 5,1$ (21-40 yaş)
Kaçıncı gebelik	$2,4 \pm 1,3$ (1.-6.gebelik)

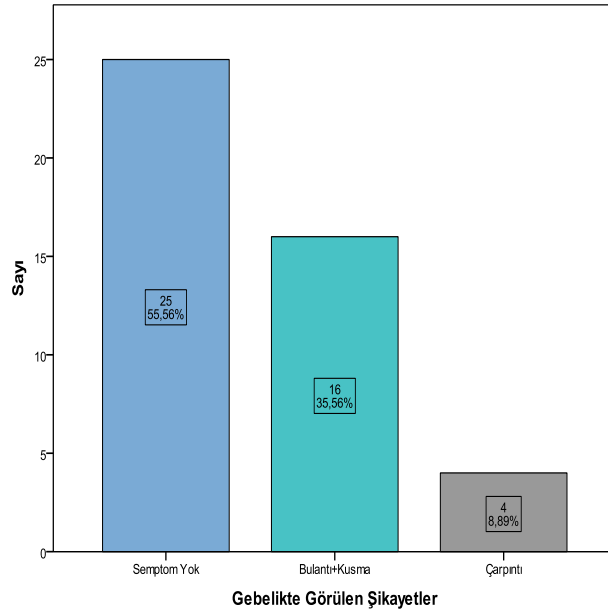
Hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde 19 hastada (%42) geçirilmiş operasyon öyküsü vardı; 18 hasta sezeryan 1 hasta apendektomi olmuştu ve 26 hastanın ise (%57,8) herhangi bir operasyon öyküsü yoktu. Hastaların ek hastalıkları ve ilaç kullanımını sorgulandı ve sadece bir hastada (%2,2) geçirilmiş ve remisyonda takip edilen meme kanseri öyküsü mevcuttu. Diğer 44 hastanın (%97,8) kronik hastalık anamnezi yoktu. Sigara kullanımı olan 8 hasta (%17,8) varken 37 hasta (%82,2) sigara kullanım öyküsü yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların daha öncesinde bilinen herhangi bir tiroid hastalık öyküsü yoktu ve tiroid hastalığına dair ilaç kullanmıyorlardı.

Tablo 9. Hastaların Demografik Verileri 2

		Hasta n=45	%
Sigara	Evet	8	%17,8
	Hayır	37	%82,2
Operasyon	Var	19	%42,2
	Yok	26	%58,8
Ek hastalık	Var	1	%2,2
	Yok	44	%97,8

Hastalardan 20'si semptomatikti ve bunlar arasında bulantı kusma şikayeti ile başvuran 16 hasta (%35,6), çarpıntı şikayeti ile başvuran 4 hasta (%8,9) vardı ve bu nedenle başvurmuşlardı, diğer 25 hasta (%55,6) ise semptomatik olmayıp gebelik sırasında yapılan rutin tetkikler sonucunda tarafımıza yönlendirilmişti.

Şekil 3. Gebelikte görülen şikayetlerin oranı



Gebelik çeşitleri değerlendirildiğinde 39 hastada (%86,7) tekil gebelik vardı, 5 hastanın ikiz (%11,1) ve 1 hastanın ise (2,2) üçüz gebeliği vardı.

Tablo 10. Gebelik çeşidi

		n=45	%
Gebelik cesiti	Tekil	39	86,7
	İkiz	5	11,1
	Üçüz	1	2,2

Hastaların takiplerinde birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde ölçülen TSH ve serbest T4 değerlerinin ortalama ne kadar olduğu belirlendi. Serbest T4 için birinci trimesterdeki ortalama değer $2,20 \pm 0,55$ ng/dL idi. Bu değer ikinci trimesterde $1,51 \pm 0,72$ ng/dL, üçüncü trimesterde ortalama $1,10 \pm 0,20$ ng/dL olduğu görüldü. TSH ise birinci trimesterde ortalama $0,54 \pm 0,16$ mIU/mL, ikinci trimesterde $0,15 \pm 0,29$ mIU/mL, üçüncü trimesterde ortalama $0,50 \pm 0,44$ mIU/mL idi.

Tablo 11. Gebelikte ortalama TSH ve serbest T4 değerleri

	Ortalama Değer n=45		
	1.trimester	2.trimester	3.trimester
TSH mIU/mL	$0,05 \pm 0,16$	$0,15 \pm 0,29$	$0,50 \pm 0,44$
T4 ng/dL	$2,2 \pm 0,55$	$1,51 \pm 0,72$	$1,10 \pm 0,20$

Bu hastalar arasından (n=45) sadece 15'ine (%33,3) ilaç başlandı ve 30 hasta (%66,7) ilaçsız takip edildi. 25 hastanın (%83,33) serbest T4 düzeyinin tedavi verilmeden ikinci trimesterde, 5 hastanın (%16,66) ise üçüncü trimesterde düzeldiği görüldü. İlaç başlanan hastaların ortalama serbest T4 değerleri $2,89 \pm 0,99$ ng/dL olarak hesaplandı. İlaç başlanan hastalarda serbest T4 için minimum değer $1,76$ ng/dL maksimum değer $5,5$ ng/dL idi. Bu hastaların 10 'unda şiddetli bulantı kusma, 3'nde çarpıntı, 2 hastada ise semptom yoktu. Hastalar ilaç kullanmaya minimum 5.haftada maksimum ise 21.haftada başlamıştı ve ortalama değer olarak $10,7 \pm 4,2$ hafta bulundu. Toplam ilaç kullanım süresi ise ortalama $10,13 \pm 6,52$ hafta idi ve bu hastalar minimum 4 hafta maksimum ise 29 hafta ilaç kullandı. Ortalama kullandıkları tablet miktarı $2,3 \pm 0,70$ ve 125 mg PTU'ya denk geliyordu ve minimum 0,5 tablet (25mg PTU) maksimum ise 3 tablet (150 mg PTU) kullanmışlardı. Bütün hastalarda serbest T4 düzeyinin normale dönmesi, şikayetlerin düzelmesi nedeni ile ilaç kesildi.

Tablo 12. Gestayonel geçici tirotoksikoz saptanan ve ilaç başlanan hastaların ortalama serbest T4, TSH düzeyleri, ilaç kullanım süresi, miktarı ve başlandığı hafta

	Ortalama Değer n=15
Serbest T4 (ng/dL)	$2,89 \pm 0,99$
TSH (mIU/mL)	$0,10 \pm 0,007$
İlaç Başlanma Haftası	$10,7 \pm 4,2$
İlaç Kullanım Süresi (hafta)	$10,13 \pm 6,52$
Antitiroid İlaç Kullanım Dozu (tablet)	$2,3 \pm 0,70$

Hastaların takiplerinde aynı zamanda hemogram ve biyokimya değerleri de incelenmiş olup hemoglobin değeri ortalama $12,3 \pm 1,1$ g/dL, platelet değeri $250,54 \pm 56,63$, MCV değeri ortalama $82,1 \pm 5,6$ fL, WBC değeri $8,97 \pm 2,04$ $10^3/\mu\text{L}$, ALT değeri $16,39 \pm 11,56$ U/L, AST değeri $18,58 \pm 10,24$ U/L, Glukoz değeri ise $85,48 \pm 12,13$ gr/dL olarak bulundu.

Tablo 13. Gestasyonel tirotoksikozlu hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

Hemoglobin (hb) (gr/dL)	$12,3 \pm 1,1$ (9,1-15)
Platelet	$250,54 \pm 56,67$ (170,00-420,00)
MCV (fL)	$82,1 \pm 5,6$ (72-92)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	$8,97 \pm 2,04$ (5,80-14,20)
ALT (U/L)	$16,3 \pm 11,5$ (6,1-48)
AST (U/L)	$18,5 \pm 10,24$ (11-59)
Glukoz (gr/dL)	$85,48 \pm 12,1$ (55-109)

5.TARTIŞMA

Gebelik sırasında görülen tirotoksikozun önde gelen nedeni Graves hastalığıdır ve prevalansı tüm gebeliklerde tahmini %1 ile %4 arasındadır [113-117]. Bu dönemdeki tirotoksikozun nadir nedenleri arasında toksik nodüler guatr, toksik adenom ve tiroidit yer alır [115].

Gebeliğin erken döneminde özellikle 8-14. haftaları arasında insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyindeki artışa bağlı olarak gestasyonel geçici tirotoksikoz görülebilir ve genel olarak hiperemesis gravidarum ile birlikte. hCG seviyesindeki düşüş ile beraber hastalığın seyri de hafiflemektedir. Şiddetli ve inatçı semptomlar gösteren hastalar dışında genel olarak tedavi gerekli değildir ve kendiliğinden düzelmesi beklenir [51, 52, 118, 119].

Gebelik sırasında ortaya çıkan tirotoksikoz yükünü, antitiroid ilaç kullanımının sıklığını ve gebelik sonuçlarını açıklayan literatürde şu an için çok az çalışma bulunmaktadır. Gestasyonel geçici tirotoksikoz gebe kadınlarda %3-11 arasında görülen otoimmün olmayan bir tirotoksikozdur. Son zamanlarda yapılan 800.000'den fazla kadının dahil edildiği bir çalışmada gebe kadınlarda tanısı konmuş tirotoksikoz prevalansının yılda 2.46-5.88 olduğu tahmin edilmektedir [116] ve teşhis edilen hastaların %39'u gebelik sırasında antitiroid ilaç kullanmıştır. Bu veriler gebelikte tirotoksikoz tanılı her hastanın farmakolojik tedavi gerektiren aktif hastalığı göstermediğini düşündürmektedir. Glinoe ve ark.nın yaptığı bir çalışmada Avrupa'da gestasyonel geçici tirotoksikoz insidansının % 2-3 olduğunu belirtmiştir [4]. Yeo ve ark.nın Singapur'da 184 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada ilk trimesterde gestasyonel geçici tirotoksikoz prevalansı %11'den daha yüksek olarak değerlendirilmiştir [120].

Gestasyonel geçici tirotoksikoz ile gebelikte görülen diğer tirotoksikoz nedenlerinin ayrımının yapılabilmesi için hastalarda gebelik döneminde ultrason, hastanın klinik bulguları ve laboratuvar verileri kullanılmaktadır. Tanı kriterleri incelendiğinde; hipertiroidi öyküsü bulunmayan, tiroid bezinde büyüme veya

ekzoftalmi gibi fiziksel bulguları olmayan, tiroid otoantikorlu saptanmayan kadınlarda gebeliğin erken dönemlerinde tiroid hormon seviyelerinde de artış bulunursa Gestasyonel geçici tirotoksikoz tanısı konulmaktadır [4, 121]. Bizim yaptığımız çalışmada da hastalar tüm tanı kriterlerini karşılamaktaydı.

Çalışmalar gestasyonel geçici tirotoksikozun etyolojisinin, gebeliğin ilk trimesterinde artmış hCG düzeyine bağlı olarak tiroid hormon stimülasyonunu doğrudan uyardığı ilişkisini kanıtlanmıştır [4, 119, 121]. Gestasyonel geçici tirotoksikoz gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar arasında hCG'nin dolaşımı, özellikle alfa hCG izoformu [122, 123], hCG üretiminin düzensizliği, tirotropin reseptörünün hCG'ye karşı aşırı duyarlılığı [119] ve artan duyarlılık ile tiroid bezinin tirotropik uyarımı yer alır [124]. Bu durum gebeliğin ilk trimesterinde yaygın olup sonraki trimesterlerde düzelmeye eğilimi göstermektedir. Tiroid hormon seviyesindeki artışlar da özellikle serbest T4 artışı hCG artışına bağlı olarak ilk trimesterde karşımıza daha fazla çıkmaktadır. Yeo ve ark.nın ve Ardawi ve ark.nın yaptığı çalışmalarda serbest T4'ün serum seviyeleri ile ilk trimesterdeki hCG değerleri arasında anlamlı derecede pozitif bir ilişki bildirilmiştir [120, 125]. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde TSH baskılı olup serbest T4 seviyesi yüksek olan gebe kadınların gebeliğin ikinci ve üçüncü dönemlerinde serbest T4 seviyelerindeki düşüş anlamlıydı ve bu durum çalışmalarda da gösterildiği gibi hCG ve serbest T4 arasındaki ilişki ile uyumlu bulundu. İlk trimesterde başvuran 41 hasta vardı ve 38 hastanın ikinci trimesterde normalde döndüğü görüldü, ikinci trimesterde başvuran 4 hasta ve ilk trimesterde düzelmediği görülen 3 hastanın da serbest T4 düzeylerinin üçüncü trimesterde normal düzeylerde olduğu saptandı. Bu hastalardan yalnızca 15'inde ilaç kullanımı ile düzelmeye görüldü ve kalan hasta grubunun laboratuvar değerlerinin kendiliğinden düzeldiği düşünüldü.

Semptomlar ve serbest T4 düzeyleri gebelik ilerleyişine paralel olarak düzelmeye eğiliminde olmasına rağmen özellikle TSH seviyeleri kısmen depresyonda kalmaya devam edebilir. Bu durumda klinik belirti genel olarak saptanmamaktadır. Shuiya ve ark.nın yaptığı bir çalışmada Gestasyonel geçici

tirotoksikoz tanısı alan hastaların serbest T4 düzeylerinin 14-18.haftalarda normale döndüğü serum TSH düzeyinin ise serbest T4 normale dönmesine rağmen haftalarca baskılı kaldığı görüldü ve normale dönme süresi olarak ortalama 19-22.haftalar olduğu gösterildi [126]. Bizim çalışmamızda da hastaların serbest T4 düzeylerinde düzelme görülmesine rağmen TSH düzeyindeki depresyonun bir süre daha devam ettiği görüldü.

Önceki çalışmalar incelendiğinde gestasyonel geçici tirotoksikozu olan hastaların çoğu semptomatik olmayıp bir grup hastada şiddetli bulantı kusma, açıklanamayan kilo kaybı ve kilo alma güçlüğü, çarpıntı, ısı intoleransı, titreme huzursuzluk ve yorgunluk gibi semptomlar görülmektedir. Gestasyonel geçici tirotoksikoz ve hiperemesis gravidarum (şiddetli bulantı kusma, gebelik öncesi kilonun %5 'ne varan kilo kaybı) arasındaki güçlü ilişki bilinmektedir. Bu durum hiperemesis gravidarumlu hastalarda serbest T4 düzeyini inceleyen 15 prospektif çalışmada da kanıtlanmıştır. Satoko ve ark.nın 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada gestasyonel geçici tirotoksikoz hiperemesis birlikteliği normal gruba göre kıyaslanmış ve çok daha yüksek veriler elde edilmiştir [127]. Bizim çalışmamızda da başvuran hastaların çoğu semptomatik değildi ve hastalar gebelik esnasında yapılan rutin tetkikler neticesinde tanı almıştı. Semptomatik olan hastaların çoğunda şiddetli bulantı ve kusma görülmekteydi ve bir kısım hastada da baskın olan semptom çarpıntı idi.

Gestasyonel hipertiroidinin tedavisi kadınların ve fetüsün durumu ile yakından ilişkilidir bu nedenle tedavi kararı verilirken ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır [56, 128]. Gestasyonel geçici tirotoksikoz semptomları genel olarak gebeliğin 18-20.haftaları arasında düzelir bu nedenle çoğu hastada tedavi gerekli değildir ancak semptomatik olan hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle şiddetli bulantı kusma ile başvuran hastalarda dehidratasyon riski yüksektir hastane yatışı gerektirebilir. Semptomlar devam ederse hipermetabolik semptomları kontrol altında tutmak için propranolol gibi β -adrenerjik bloke edici ajanlar kullanılabilir. Nadiren birkaç durumda semptomlar şiddetli ve kalıcı hale gelebilir [56, 120]. Bu nedenle hastalar birkaç hafta boyunca PTU kullanmak zorunda kalabilirler. Önerilen doz PTU için 300 mg/gün'dür. Literatürde hangi

serbest T4 düzeyinde ilaç başlanacağına dair net bir bilgi bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda hipertiroidi semptomları olan hastalarda serbest T4 değerleri gebelik sınırlarına göre %50'den fazla artış göstermiş ise tedavi önermektedir ve hiperemesisin gebeliğin ikinci trimesterinde sona ermesi ile tedavi de kesilmektedir [129]. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların yalnızca 15 tanesine ilaç başlanmıştı ve ilaç başlanan hastaların ortalama T4 düzeyi $2,89 \pm 0,99$ ng/dL olarak hesaplandı. İlaç başlanan hastaların çoğunda şiddetli hiperemesis bulunmakta idi ve bu durum önceki yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu. Hastalar ortalama 10 hafta kadar ilaç kullanmıştı ve semptomların gerilemesi serbest T4 düzeyinin de normale dönmesi nedeni ile çoğunluk ikinci trimester olmak üzere tedavi kesildi ve hastalar ortalama PTU 125 mg kullandı ve bu durum da yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Hipertiroidizm ile komplike olan gebeliklerde düşük, preterm eylem, ölü doğum, gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi, fetusta büyüme ve gelişme kusurları, düşük doğum ağırlığı gibi durumlar ile karşılaşılabilir. Luewan ve ark.ları yaptıkları bir cohort çalışmada hipertiroidili gebelerde fetüste büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebede hipertansiyon sıklığının arttığını göstermişlerdir ancak Satoko ve ark.nın yaptığı 7976 hasta üzerinde olan daha geniş bir çalışmada gestasyonel tirotoksikozun gebeliğin olumsuz sonuçları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [40, 127]. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların gebelikleri boyunca herhangi bir komplikasyon yaşanmadı ve miadında canlı sağlıklı doğum gerçekleştirildi.

Sonuç olarak gestasyonel geçici tirotoksikoz genel olarak kendiliğinden düzelebilen bir durum olup çoğu gebe antitiroid ilaca ihtiyaç duymamaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde bu hastaların gebeliklerinde anlamlı komplikasyonlar gelişmemiş olup ilaca bağlı yan etkilerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hangi hastalara ilaç başlanması gerektiğini ve en önemlisi hangi serbest T4 düzeyinin tedavide belirleyici olacağını göstermeyi amaçladığımız bu çalışma sonucunda serbest T4 düzeyi için ortalama $2,89 \pm 0,99$ ng/dL değerleri bulunmuş olup ilaç başlanılan tüm hastalarda ilaç tedavisi genel olarak ikinci trimesterde kesildi. Çalışmamızın kısıtlı tarafı az sayıda

hastada yapılmış olmasıdır. Gestasyonel tirotoksikozda ilaç başlanması için serbest T4 değerinin kaç olması gerektiği konusunda çok sayıda hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Obstet, American College of Obstetrics and Gynecology ACOG practice bulletin Thyroid disease in pregnancy, August 2002;79(2):171-80.
2. Glinoe, Daniel, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990;71(2):276-287.
3. Ain, Kenneth B, Mori, Yuichi, Refetoff, Samuel.Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987;65(4):689-696.
4. Glinoe, Daniel. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocrine reviews, 1997; 18(3):404-433.
5. Brent, Gregory A. Maternal hypothyroidism: recognition and management. Thyroid, 1999;9(7):661-665.
6. Brent, Gregory A. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology, 1997;40(1):3-15.
7. Neale, Dunno, Gerard, Burrow. Thyroid disease in pregnancy. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2004;31(4):893-905.
8. Mandel, Susan J, David S, Cooper. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001; 86(6):2354-2359.
9. Nader, Shahla. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2004;31(2):257-285.
10. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi, İzmir, E.Ü Basımevi, 2000;64.
11. Salvatore, Domenico Davies, Terry F Schlumberger, Martin-Jean Hay, Ian D Larsen, P Reed. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders, in Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), Elsevier, 2017;333-368.
12. C Artur. Guyton Fizyolojisi, Güven kitabevi yayınları, 1978;Cilt 3 (329-351).
13. Arkun R. Yüzeysel organlar ve periferik yumuşak doku ultrasonografisi, İzmir matbaacılık, İstanbul,1991;2-11.

14. Greenspan FS. The throid gland. Basic & Clinical endocrinology, Editor; Strewler, Greenspan, Fifth Edition,1997.
15. Jackson, Ivor M. Thyrotropin-releasing hormone. New England Journal of Medicine, 1982;306(3):145-155.
16. Magner, James A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocrine reviews, 1990;11(2):354-385.
17. Lazar, Mitchell A. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocrine reviews, 1993;14(2):184-193.
18. Accorroni, Alice, Saponaro, Federica, Zucchi, Riccardo. Tissue thyroid hormones and thyronamines. Heart failure reviews, 2016;21(4):373-390.
19. İliçin G, Biberöğlü K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2, cilt 2. baskı, Günes Kitabevi, Ankara, 2003;2167-2172.
20. Bianco, Antonio C, Larsem, P Reed. Intracellular Pathiways Of Odothy Romime Metabolizm. Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 2005;549.
21. Bianco, Antonio C, Kim, Brian W. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. The Journal of clinical investigation, 2006;116(10):2571-2579.
22. Engler, Dennis, Burger, Albert G. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocrine reviews, 1984;5(2):151-184.
23. Ballabio, M Poshyachinda, M Ekins, R_P. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1991; 73(4):824-831.
24. Yamazaki, Kazuko, Sato, Kanji at all. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995;80(2):473-479.
25. Goodwin, Thomas M, Montoro, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992;75(5):1333-1337.

26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 2017;27(3):315-389.
27. Sullivan, Kevin M. Iodine supplementation for pregnancy and lactation: United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2007;17(5):483-484.
28. Burrow, Gerard N, Fisher, Delbert A, P Reed, Larsen. Maternal and fetal thyroid function. *New England Journal of Medicine*, 1994;331(16):1072-1078.
29. Vulmsa, Thomas, Gons, Margareth H, de Vijlder, Jan JM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*, 1989;321(1):13-16
30. Bajoria, Rekha, Fisk, Nicholas M. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatric research*, 1998;43(5):621.
31. Nayak B, Hodak, S.P. Hypertiroidizm. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 2007;36, 617-656.
32. Gündoğdu AS, Kabalak T, Kamel N, Erdoğan G. Tiroid hastalıkları. İç Hastalıkları, Ç. Erol, ed. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul, 2008;3708- 3776.
33. Mandel SJ, Lersen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th. Ed. S. Melmed, KS, Polonsky, PR, Larsen, HN, Kronenberg, eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011;362-404.
34. Uğur B. Endokrinolojide tiroid bezi. *Endokrinolojide Temel ve Klinik bilgiler*, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. 2011;39-99.
35. Ladenson P, Kim M. Thyroid. In *Cecil Medicine*, Editor, L.Goldman, 23rd Ed, D. Ausiello, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007;698,1713.
36. Pearce, Elizabeth N, James V, Hennessey, and Michael T, McDermott. New American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for thyrotoxicosis and other forms of hyperthyroidism: significant progress for the clinician and a guide to future

research, 2011, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA.

37. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy, *Br Med Bull*, 2011;97:137-48.
38. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010;31:702.
39. Goodwin Thomas M, Montoro, Martin Mestman, Jorge H, et al. The rol of chorionic gonadotropin transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992;75:1333-1337.
40. Luewan, Suchaya, Chakkabut, Patom, Tongsong, Theera. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2011;283(2):243-247.
41. Masand, Deepa, Patel, Jaya. Hypothyroidism, tri-iodothyronine {T3}, Thyroxin {T4} and TSH hormone, recurrent pregnancy losses. Prevalence of hypothyroidism in unexplained recurrent miscarriages, 2014;(3024).
42. Casey, Brian M, Dashe, Jodi S et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 2006;107(2, Part 1):337-341.
43. Korevaar, Tim IM, Schalekamp, et all. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013;98(11):4382-4390.
44. Li, Chenyan, Shan, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014;99(1):73-79.
45. Alexander Erik K, Pearce, Elizabeth N, Brent, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, *Thyroid* 2017;27:315.
46. Salvi M, How J. Pregnancy and autoimmune thyroid disease, *Endocrinol Metab Clin North am* 1987;16:431.
47. Kung, AWC, Lau, KS, Kohn LD. Epitope mapping of tsh receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3647.

48. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, Thyroid. 2017;27(3):315:1 Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School , Boston, Massachusetts.
49. Vos, Xander G, Smith, Natalie et al. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clinical endocrinology*, 2008;69(2):311-317.
50. Ota, Hisashi, Amino, Nobuyuki et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clinical endocrinology*, 2007;67(1):41-45.
51. Hershman, Jerome M. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*, 1999;9(7):653-657.
52. Kimura, Motoko, Amino, Nobuyuki et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clinical endocrinology*, 1993;38(4):345-350.
53. Yoshimura, Masayoshi, Pekary, A Eugene et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994;78(4):862-866.
54. Rodien, Patrice, Jordan, Nicola et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *New England Journal of Medicine*, 1998;339(25):1823-1826.
55. Smits, Guillaume, Govaerts, Cedric et al. Lysine 183 and glutamic acid 157 of the TSH receptor: two interacting residues with a key role in determining specificity toward TSH and human CG. *Molecular endocrinology*, 2002;16(4):722-735.
56. De Groot, Leslie, Abalovich, Marcos et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice

- guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012;97(8):2543-2565.
57. Momotani, Naoko, Noh, Jaeduk et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 1986;315(1):24-28.
 58. Sheffield, Jeanne S, Cunningham, F Gray. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004; 190(1):211-217.
 59. Ross, Douglas S, Burch, Henry B et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016;26(10):1343-1421.
 60. Lydakis, Charalampos, Lip, Gregory YH et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *American journal of hypertension*, 1999;12(6):541-547.
 61. Butters, Lucy, Kennedy, Susan, Rubin, Peter C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Bmj*, 1990;301(6752):587-589.
 62. Adali, Ertan, Yıldızhan, Recep et al. The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2009;279(4):569-571.
 63. Azezli, Adil Doğan, Bayraktaroğlu, Taner Topuz, et al. Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete after evacuation, 2007.
 64. Lip, Gregory YH, Beevers, Michele et al. Effect of atenolol on birth weight. *The American journal of cardiology*, 1997;79(10):1436-1438.
 65. Mortimer, RH, Cannel GR, Addison et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997;82(9):3099-3102.
 66. Roti, Elio, Minelli, Roberta, Salvi, Mario. Clinical review 80: management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996;81(5):1679-1682.

67. Momotani, Naoko, Yoshimura Noh, Jaeduk et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997;82(11):3633-3636.
68. Burrow, Gerard N, Klatskin, Ethelyn H, Genel, Mayron. Intellectual development in children whose mothers received propylthiouracil during pregnancy. *The Yale journal of biology and medicine*, 1978;51(2):151.
69. Eisenstein, Z Weis, M Katz, Y Bank, H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *European journal of pediatrics*, 1992;151(8):558-559.
70. Van Dijke, Cornelis P, Heydendael, Rob J, De Kleine, Martin J. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Annals of internal medicine*, 1987; 106(1):60-61.
71. Martinez-Frias, ML Cereijo, et al. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *The Lancet*, 1992;339(8795):742-743.
72. Bowman, Pamela, Osborne et al. Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2011;105(2):189-193.
73. Di Gianantonio, Elena, Schaefer et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*, 2001;64(5):262-266.
74. Johnsson, Eva, Larsson, Gerd, Ljunggren, Margarets. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *The Lancet*, 1997; 350(9090):1520.
75. Wilson, LC Kerr, BA Wilkinson et al. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *American journal of medical genetics*, 1998;75(2):220-222.
76. Foulds, Nicola, Walpole, Ian et al. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2005;132(2):130-135.
77. Wing, Deborah A, Millar, Lynnae et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1994;170(1):90-95.

78. Clementi, Maurizio, Di Gianantonio et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *American journal of medical genetics*, 1999;83(1):43-46.
79. Rosenfeld, Hila, Ornoy, Asher et al. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *British journal of clinical pharmacology*, 2009;68(4):609-617.
80. Bowman, Pamela, Vaidya, Bijay. Suspected spontaneous reports of birth defects in the UK associated with the use of carbimazole and propylthiouracil in pregnancy. *Journal of Thyroid Research*, 2011.
81. Yoshihara, Ai, Noh, Jaeduk yoshimura et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012;97(7):2396-2403.
82. Andersen, Stine Linding, Olsen, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013;98(11):4373-4381.
83. Bahn, Rebecca S, Burch, Henry S et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, 2009;19(7):673-674.
84. Salvi M, How J. Pregnancy and autoimmune thyroid disease, Pregnancy and autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987;16:431.
85. Kung, AWC, Lau KS, Kohn, LD. Epitope mapping of TSH receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001;86(8):3647-3653.
86. Roti E, Minelli R., Gardini E, et al. Controversies in the treatment of thyrotoxicosis. *Adv Endocrinol Metab*, 1994;5:429.
87. Kuy, Sreyram, Roman et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Archives of Surgery*, 2009;144(5):399-406.
88. Momotani, Naoko, Hisaoka et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992;75(3):738-744.

89. Yoshihara, Ai, Noh, Jaeduk Yoshimura et al. Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. *Thyroid*, 2015;25(10):1155-1161.
90. Stoffer, Sheldon S, Hamburger, Joel I. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 1976;17(02):146-149.
91. Delshad H, Azizi F. Thyroid and pregnancy, *J Med Council Iran*. 2008;392-408.
92. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001;25:927-943.
93. Cignini, Pietro, Cafa, et al. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *Journal of prenatal medicine*, 2012;6(4):64.
94. Alexander, Erik K, Marqusee et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 2004;351(3):241-249.
95. Loh, Jennifer A, Wartofsky et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid*, 2009;19(3):269-275.
96. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1.
97. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2853
98. Kung, AWC, Chau, MT, Lao et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002;87(3):1010-1014.

99. Glinoyer, Daniel, Soto, Marisa Fernandez et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1991;73(2):421-427.
100. Karger, S Schötz, S Stumwoll et al. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Hormone and Metabolic research*, 2010;42(02):137-142.
101. Marley, Edith F, Oertel, Yolanda C. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagnostic cytopathology*, 1997;16(2):122-125.
102. Rosen, IB Walfish, PG, Nikore, V. Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery*, 1985;98(6):1135-1140.
103. Smith, Lloyd H, Danielsen, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2003;189(4):1128-1135.
104. Moosa, Mahmood, Mazzaferri, Ernest L. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997;82(9):2862-2866.
105. Yasmeeen, S Cress, R Romano, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005;91(1):15-20.
106. Herzon, Fred S, Morris, Don M, et al. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 1994;120(11):1191-1193.
107. Monroy-Lozano, BE Hurdoto-Lopez, et al. Clinical behavior of thyroid papillary cancer in pregnancy: optimal time for its treatment. *Ginecologia y obstetricia de Mexico*, 2001;69:359-362.
108. Alves, Gustavo Vasconcelos, Santin, Ana Paula, Furlanetto, Tania Weber. Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review. *Journal of Thyroid Research*, 2011.
109. Nam, Kee Hyun, Yoon, et al. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *Journal of surgical oncology*, 2005;91(3):199-203.
110. Tan, Gerry H, Gharib, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Archives of internal medicine*, 1996;156(20):2317-2320.

111. Chong, Kian Mei, Tsai, et al. Thyroid cancer in pregnancy: a report of 3 cases. *The Journal of reproductive medicine*, 2007;52(5):416-418.
112. Altekruse, SF. *Seer cancer statistics review*, 2009.
113. Galofre, Juan C, Davies, Terry F. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *Journal of Women's health*, 2009;18(11):1847-1856.
114. Negro R, Merstman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011.
115. Stagnaro-Green A, Abolovich M., Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersigna W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. 2011.
116. Korelitz, James J, McNally et al. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid*, 2013;23(6):758-765.
117. Glinoe D, et al. Thyroid hyperfunction during pregnancy, 1998.
118. Lockwood, Christina M, Grenache, David G, Gronowski, Ann M. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*, 2009; 19(8):863-868.
119. Rodien, Patrice, Jordan, Nicola, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Human reproduction update*, 2004;10(2):95-105.
120. Yeo, Chin Pin, Khoo et al. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free beta human chorionic gonadotrophin. *Clinical endocrinology*, 2001; 55(3):391-398.
121. Albaar, M Taha, Adam, JM. Gestational transient thyrotoxicosis. *Acta Med Indones*, 2009;41(2):99-104.
122. Tsuruta, Eriko, Tada, Hisato, et al. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995;80(2):350-355.
123. Yoshimura M, Hershman J. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin, 1995.

124. Price, Alun, Obel, Owen, et al. Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. *Clinica chimica acta*, 2001;308(1-2):91-98.
125. Ardawi, Mohommaed, Nasrat, Hasan, Rouzi, Abdulrahim. Are women at an increased risk of gestational thyrotoxicosis. *The Saudi Medical Journal*, 2002; 23(6).
126. Sun, Shuiya, Qiu, Xia, Zhou, Jiaqiang. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014;40(6):1567-1572.
127. Kinomoto-Kondo, Satoko, Umehara et al. The effects of gestational transient thyrotoxicosis on the perinatal outcomes: a case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2017;295(1):87-93.
128. Tanaka, Shinichi, Yamada, et al. Gestational transient hyperthyroxinaemia (GTH): screening for thyroid function in 23 163 pregnant women using dried blood spots. *Clinical endocrinology*, 1998;49(3):325-329.
129. Caffrey, Timothy J. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum: A sheep in wolfs clothing. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2000;13(1):35-38.