

HAMİLE TİROİD KANSERLİ HASTALARA YAKLAŞIM

Ernest L. Mazzaferri

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011 96: 265-272, doi: 10.1210/jc.2010-1624

Tiroid kanseri endokrin kanserler arasında en sık görülen kanserdir. Son 1972–2002 yılları arasında progresif olarak insidansı artmış ve bu kanserlerin büyük kısmını 2 cm altında olanlar oluşturmaktaydı. Bu dönemde tiroid kanserleri kadınları erkeklere oranla 3 kat fazla etkilemiştir. Genç kadınlar arasında en fazla görülen tiroid kanseri papiller kanser olup, bu kanserlerin%10'nunda tanı esnasında hastalar hamile veya postpartum dönemdedirler. Tiroid papiller kanserin prevalansı hamile kadınlar arasında yüksek olmasına rağmen ilk tanı genellikle doğum sonrası dönemde konulmaktadır. Hamilelikte tiroid kanserinin tanı ve tedavisinin yönetimi hem hasta hem de fetus için ciddi tehlikeler içermesi sorun oluşturmaktadır. Tiroid bezinin hamileliğin erken dönemlerinde genellikle daha fazla hormon salgılayabilmesi yalnızca hormon salgılanması açısından değil, hamilelik süresince differansiye tiroid kanser oranının artmasından sorumlu olabilir. Bu süreçte tiroid kanserinin tedavisi, cerrahi tedaviyi, levotriksin kullanımını ve doğuma kadar takibi içerir.

Etik Konular

Canlı fetusa sahip hamile kadınlarda tiroid kanserinin cerrahi ve medikal tedavisinin kararları etik açıdan problemler içermektedir. Oduncu ve arkadaşları detaylı editoryal yazılarında, tiroid kanserli hamile kadınlarda en iyi tedavi seçeneğinin seçimi medikal gerçeklere dayanmalıdır şeklinde rapor etmişlerdir. Yazarlar her zaman optimal anne tedavisi ve fetüs sağlığı arasında çelişki olduğunu söylemeye çalışmışlardır. Oduncu ve arkadaşları hamile tiroid kanserli hastalara pratik yaklaşımda etik olarak bir problem olduğunu düşünmektedirler.

Skopi Problemi

Smith ve arkadaşları 1991–1999 tarihleri arasında yaptıkları çalışmalarında, 5 milyon doğumun olduğu Kaliforniya'da yaklaşık 5000 hamile kadında invazif kanser saptamışlar bu da yaklaşık olarak 1/1000 doğum da invazif kanser olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada 23 farklı kanser ürü saptanmış ve bunların büyük çoğunluğuna hamileliğin son birkaç ayı içerisinde tanı konulmuş. En sık görülen iki kanser türü 19/100000 doğumda olan meme kanseri ve 14/100000 doğumda olan tiroid kanseri olduğunu gözlemlenmişler. Tiroid kanserlerinin yaklaşık ¼'üne doğum öncesi dönemde, %2'si doğum zamanında ve %75'i postpartum dönemde tanı konulmuş. Kanser tanısının konulma döneminin klinik prognozu etkilediği görülmüş. En olumlu prognoz postpartum 6–9 ayları arasında tanı konulan hastalarda (%6), oysa en kötü prognoza sahip olan grubu ise periatal (0-3 ay) tiroid kanseri tanı konulan hastalar olduğu belirtilmişlerdir. Postpartum tanı konulan tiroid kanserli hastalarda, doğum esnasında kanser okült olarak kabul edildiğinden dolayı perinatal klinik prognozu minimal etkiler. Hamilelik döneminde kadın hormonları bazıları çok agresif seyredabilen tiroid kanserlerine neden olabileceği yönünde bir kaygı mevcuttur.

Vaka Sunumu

Yirmi dört yaşında 1 doğum yapmış 2. hamileliğinin 5. haftasında ve jinekologu tarafından rutin değerlendirme esnasında sol tiroid lobunda nodül tespit edilen hasta Florida'da Shands Hastanesinin tiroid kanser kliniğine refere edilmiş. Bir yıldır boyunda yavaşça büyüyen nodül haricinde hastada iyilik hali mevcutmuş. Hastanın tiroid kanseri aile hikayesi ve ses kısıklığı, odinofaji, dispne vb. şikayetleri yoktu. Sol tiroid lobundaki nodül haricinde fizik muayene bulguları normaldi. Hastanın serum TSH değeri 0.1 mIU/lt olup, birinci trimestrdaki hamile sağlıklı kadın için normaldi ve T4 (FT4) indeksi 50–10.5 normal kabul edilen referans değerlerinde olup serum peroksidaz antiokları da negatifti. Boyun ultrasonografisinde solid 2,6 X 2,4 X 2,3 cm (7,51 CM³) tiroid nodülü haricinde normal tiroid bezi ve santral ve lateral lenf nodu yoktu. Belirtilen tiroid nodülü düzensiz sınırlı veküçük bir alanda kalsifikasyon mevcut ve dopler kan akımı birkaç alanda tiroid kanseri ile uyumlu idi. Ultrasonografideki şüpheli lezyonların gösterilmesinden sonra hasta ve eşi ile konuşularak ultrasonografi rehberliğinde biyopsiye karar verildi ve sonuç papiller tiroid kanseri olarak geldi. Biyopsi sonucu sonrası hastaya tedavi seçenekleri, potansiyel riskler, hasta ve fetus için risk-kazançlar açıklandı. Hasta ve eşi tiroid nodülü cerrahi uygulanmadan tedavi edilebilir mi? Düşük için bir risk var mı? Hormon tedavisi – medikal tedavi seçenekleri var mı? Doğum sonrası süt verilebilir mi? gibi çeşitli sorular sordular. Aynı zamanda radyoaktif tedavi doğumdan sonraki hamilelik için ne kadar ara verilmeli? sorularını sordular. Hastanın kendisi ve fetus için uzunca bir fikir alış verişi sonrası hasta doğum sonrası acilen ameliyat olmaya ve doğuma kadar hormon tedavisi almaya karar verdi. Boyun ultrasonografisi 12, 24, 36 gebelik haftalarında yapıldı ve nodül boyutları 2,8 X 2,6 X 2,4 cm (10,29 cm³) ve serum TSH seviyesi gebelik boyunca kabul edilebilir sınırlar içerisinde kaldı. Hasta gebeliğin 36. haftasında 2.8 kg sağlıklı bir bebek dünyaya getirdi. Üç aylık bebek bakımı sonrası total tiroidektomi ve sol santral (6.kompartıman) diseksiyonu yapıldı. Tümör histolojisi klasik papiller kanser ve ekstratiroidal yayılım olmamasına rağmen santral bölgede 2 adet 9 mm lenf nodülünde metastaz saptandı. Altı hafta sonra TSH tiroid hormonu baskısı altında iken tiroglobulin seviyesi 2 ng/ml idi. Bebeğe süt verdiği 6 ay boyunca I¹³¹ tedavisi almadı. Bu süre sonunda 50 mCi I¹³¹ rekombinanat human TSH hazırlığı sonrası verildi. Tedaviden sonra I¹³¹ taramasında tutulum yalnızca tiroid yatağında gözlemlendi. Sekiz hafta sonra serum Tg seviyesi TSH spresyonu ve rekombinanat human TSH stimülasyonu altındayken ölçülemeyecek kadar düşüktü ve boyun ultrasonografisi negatifti. Hastaya son tetkikleri hakkında bilgi verildikten sonra hasta kendini %95 oranında iyi his ettiğini ifade etti.

Kadınlarda Tiroid hastalıkları ve Östrojenin Klinik Çalışmaları

İonize radyasyon tiroid kanseri için en iyi tanımlanmış risk faktörü olsa bile özellikle TSH'yı etkileyen östrojen ve HCG gibi birçok faktör kadınlarda tiroid kanseri gelişiminden yüksek oranda sorumludurlar. Tiroid bezi HCG'ye cevap olarak hipotalamo hipofizer tiroid aksını devre dışı bırakarak normal hamileliğin erken döneminde daha fazla tiroid hormonu salgılayabilir ve bu durum hamile kadınlardaki yüksek tiroid kanseri insidansından sorumlu olabilir. Bununla birlikte östrojenin tiroid kanserindeki etkisi ile ilişkili veriler çelişkilidir ve bu etkinin küçük oranda olduğu yönündedir. Normal hamilelik döneminde HCG ve östrojenin stimülatör etkisiyle serumda TSH, FT4, FT4 indeksinde ve

serum T konsantrasyonlarında değişiklik oluşturur. Bu değişiklik esasen 3. trimestrda daha fazla olup, 2. trimestrda ve doğum sonrası değerlerden yaklaşık %25 daha fazladır. Östrojenin, Tg gen ekspersyonunu artırabileceği ve bu artımın cmyc proonkojen stimölasyonu olmaksızın diferansiye tiroid kanserinde Tg üretimi için potansiyel üretimini artırdığı, böylece hızlı hücre proliferasyonuna neden olmadığı ileri sürülmüştür. Aynı zamanda klinik çalışmalar serum Tg seviyelerinin hamile kadınlarda tümör tespit edilmeden bile yüksek olabileceğini göstermiştir.

Hamile Kadınlarda Tiroid Kanserinin Tedavi Sonuçları

Reproduktif yıllarda kadınlarda pik yapan tiroid kanserinin yüksek insidansından dolayı, tiroid kanserli 292 çift kadında, reproduktif anamnez ve ekzojen hormonların tiroid kanserindeki rolünü araştırmak amacıyla karşılaştırmalı vaka kontrollü başka bir çalışma yapıldı. Çalışmada oral kontraseptif ve diğer eksojen östrojen kullanımının tiroid kanseriyle birliktelik göstermediğini gösterdi. Bununla birlikte laktasyonun suprese edildiği gebelik sayısı riski artırmaktadır (p=0,03). Süt verme süresi ise riski azaltmaktadır (p=0,04). Yazarlar yetişkin kadınlarda yüksek tiroid kanser insidansından reproduktif yaşta olmanın ve hormonlara maruz kalmanın sorumlu olmasını bu verilerin kısıtlı desteklediği kanısına varmışlardır.

Son zamanlarda 123 diferansiye tiroid kanserli kadında yapılan bir çalışmada, gebeliğin ve muhtemelen bu dönemde salgılanan bazı büyüme faktörlerinin hem benign hem de tiroid nodüllerinin oluşumunda ve büyümesinde etkili olup olmadığı değerlendirildi. Özellikle yüksek serum HCG ve östrojen düzeylerinin tiroid tümörlerinin boyutlarının hızlı büyümesine ve benign ve malign tiroid lezyonlarının büyümelerini stimüle edebileceği ileri sürüldü. Tümör tanısının konulma zamanına göre 123 kadın 3 gruba ayrıldı. Birinci grup n=47 (%38) doğumdan 1 yıl veya daha fazla süre sonra tanı konulmuş hastalar, 2. grup n=13 (%12) hamilelik döneminde tiroid kanseri tanısı konulup 2. trimestrda veya doğum sonrası 2, 4, 5 veya 11 ayda tedavi edilenler ve 3.grup nüllipar olan hastalar veya tiroid kanseri hamilelik öncesi tedavi edilen hastalardan n=61 (%50) oluşmaktaymış. Bütün hastalara total tiroidektomi uygulandı ve lenf nodu metastazı düşünölen hastalara pretrekeal ve paraterkeal lenf nodu diseksiyonu uygulanmış. Tiroid kanser tanısı hamilelik döneminde konulan hasta grubunda prognoz, hamilelik dönemi dışında tiroid kanse tanısı konulmuş hasta gruplarında daha kötüymüş (p<0,001). Basamaklı lojistik regresyon analizinde, tiroid kanser tanısının hamilelik süresince konulmuş olması veya hamlelik sonrası ilk 1 yıl içinde tiroid kanser tanısı konulmuş olması persistan hastalığın en önemli göstergesi olarak bulunmuş p=0,001). Östrojen resptör alfa ekspresyonu 3 grup arasında anlamlı şekilde farklı olup grup 1'de %31, grup 2'de %1,875 ve grup 3'te %0 imiş. Grup 3'teki bir hastada bu çalışmada 2 kez (başlangıçta foliköler tiroid kanseri 8yıl sonra papiller tiroid kanseri olarak çalışmaya dahil edilmiş olması bilinmesi gereken önemli bir durumdur. Ayrıca grup 2'de %15 hastada foliköler kanser, %15 hastada BRAF^{V00600E} mutasyonu ve %53 hastada ekstratiroidal invazyon mevcutmuş. Bunların hiçbirinin stimölasyon sonucu oluşması olası değildi. Ayrıca TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi yönünden 3 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tiroid kanseri insidental olarak birçok hastada grup 1 ve 3'te tespit edilirken, grup 2'de insidental tümör tespiti yapılmamıştı, yani her iki kontrol grubunda (grup 1 ve 3) ile grup 2 karşılaştırıldığında klinik olarak farklıydı.

1997'de JCEM'de yayımlanan retrospektif bir çalışmada, 61 hamile tiroid kanserli hasta 528 hamile olmayan tiroid kanserli kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Ortalama yaşları sırasıyla 26,3±5,9 ve 26±5,9 olup, istatistiksel fark yokmuş. Hamileyken tiroid kanseri tanısı alan 61 hastada öncelikle tiroid nodülü tespit edilmiş ve sonrasında tiroid kanseri tanısı konulmuş. Her iki grup arasında bulguların ortaya çıkışı oldukça farklı olup, çok az hamile hastada tiroid nodülüne bağlı semptomlara nedeniyle tanı konulurken (bu hastaların büyük kısmına (%74) rutin gebelik kontrolleri esnasında yapılan boyun muayenesi sırasında tanı konulmuş), hamile olmayan hastalarda ise kontroller sırasında tanı konulan hasta oranı (%43) daha düşükmüş ($p<0,001$). Hamile olmayan hastalarda baş vuru nedenleri disfaji, hızlı nodül büyümesi vb. şikayetlermiş. Beş hamile hastada (%8) ve 31 kontrol grubu hastasında (%7) boyuna radyasyon uygulama anemnezi mevcutmuş. Her iki grup arasında tümör evresi 1-4 arasında değişmekle beraber gruplar arasında tümör evresi yönünden istatistiksel anlamlı fark yokmuş. Papiller tiroid kanseri, hamile olan hasta grubunda %87 (53 hasta), kontrol grubunda ise %81 (337 hasta) hastada mevcutmuş ($p=NS$).

Tablo 1. Hamile olan ve olmayan kadınlarda tanı zamanında tümörün evresi	
Tümör evresi	Tanımlama
1	Metastaz veya tiroid kapsülüne lokal invazyon olmaksızın primör tümör<1.5 cm çapında
2	Primer tümör çapı 1.5-4.4 cm ve herhangi bir boyutta lenf nodu metastazı olması
3	Primer tümör çapı >4.5 cm veya primer tümör çapı herhangi bir boyuttayken multiple olması(üç tümörden fazla) veya tiroid kapsülüne doğru invaze olması
4	Uzak metastaz

Tanı anında, 61 gebe kadının 18 i (%30) birinci trimesterde, 26 sı (%43) ikinci trimesterde, 17 si (%28) üçüncü trimesterde idi. Hiçbirinde terapötik ya da spontan düşük olmadı. Tümör tanısından sonraki zaman atlamalı birincil tedavi, hamile olan ve olmayan kadınlarda benzerdi [12.7 ay(güven aralığı %95,7.9 a 17.4) vs. 10.8 ay (güven aralığı %95 , 8.8 e 12.7] geçmişe dönük iki tedavi gurubunda. Birinci trimesterdeki 1 hastada(%2), ikinci trimesterdeki 12 hastada(%20), ve erken üçüncü trimestredeki 1 hastada (%2) cerrahi uygulandı. Fakat çoğu hasta (%77) doğumdan sonraki 1 ile 84 aylar arasında operasyona alındı. Bu hastaların çoğu ince iğne aspirasyon biyopsisi ve boyun USG geniş ölçüde kullanılmadan önce tedavi edildi, birkaç hastada malign nodül tanımlamasında uzun gecikmeler oldu. Cerrahi tedavi olarak gebe kadınların 43 üne (%73)ve kontrol gurubunun 265 ine (%59) totale yakın tiroidektomi uygulandı. Radioiodine, postpartum dönemdeki 18 (%30) gebe kadına ve 119 (%25) gebe olmayan kadına verildi. Medyan takip süresi, gebe kadınlarda 22.4 yıl, kontrol gurubunda ise 19.5 yıl idi. İki gurubta da 20 ile 40 yıl arasında değişiyordu.($P=NS$).

Hasta gurubundan 9 hastada(%17) ve kontrol gurubundan 107 hastada (%23) kanser rekürrensi oldu($P=NS$). Gebe gurunda 1 hastada(%2) ve kontrol gurubunda 12 hastada(%3) uzak rekürrens saptandı($P=NS$). Kansere bağlı ölüm hasta gurubta olmazken, kontrol gurubundan 6(%1.2) hastada oldu($P=NS$). Hasta gurubunda tedavideki gecikmeye rağmen(kontrol gurubunda 1.1+_ 1.0 vs. 16.1+_19.7 ay; $P<0.001$), gebelik boyunca ve gebelik sonrası cerrahi uygulanan hastalarda sonuçlar benzerdi(Tablo 2). Bu çalışma, aynı yaştaki gebe olan ve olmayan kadınlarda diferansiyel tiroid kanser prognozunun aynı olduğunu düşündürmüştür vebundan dolayı çoğu hastada tiroid kanseri tanı ve tedavisinin gebelik boyunca ertelenebileceğini doğum sonrası uygulanabileceğini düşündürmüştür. Günümüzde hamile kadınlarda daha erken ve daha doğru tanıya gidilebilmekte ve daha güvenli anlaşılabilir daha geniş zaman aralığı içeren tedavi seçeneği sunulabilmekte.

Tablo 2. Sonuç		
Sonuç	Gebe*	Gebe olmayan
Rekürrens(yıl)		
10	8(%15)	85(%21)
20	1(%17)	13(%26)
30	0(%17)	8 (%31)
40	0(%17)	1 (%33)
Uzak Rekürrens(yıl)**		
10	1(%2)	9(%2)
20	0	1(%3)
30	0	2(%4)
Kanserden Ölüm(yıl)		
10	0	0
20	0	2(%1)
30	0	4(%3)

Moosa ve Mazafferri tarafından yenilendi

*P= Hamile olan ve olmayan kadınların karşılaştırmalı tüm rekürrensleri, uzak rekürrensi, kanserden ölümleri anlamlı değil(log-rank testi), Kaplan Meier 10,20 ve 30 yıllık yaşam tablo sonuçları.

**Uzak rekürrens alanları: 8 hastada akciğer; 1 hastada kemik; 2 hastada akciğer ve kemik; 1 hastada akciğer ve beyin.

Tiroid kanseri olan gebe kadınlarda cerrahi komplikasyonlar

Birinci trimesterde cerrahi uygulanan tiroid kanserli gebe hastalarda spontan düşük oranları nispeten yüksektir(17,18). Bununla birlikte, TSH seviyesi 2.5 mIU/litre nin üstünde olan kadınlarda gebeliğin sonuna doğru makadi presentasyon gibi fetal ölümü içeren obstetrik komplikasyon riskleri vardır(19).

Kuy ve arakadaşları tarafından yapılan bir retrospektif kesitsel çalışmada tiroid ve paratiroid prosedür uygulanan gebe olan ve olmayan kadınlarda yaş karşılaştırması yapılmıştır. Tiroid ve paratiroid prosedür uygulanan toplam 201 gebe kadın(ortalama yaş,29 yaş) birlikte değerlendirilmiş, %46 sında tiroid kanseri saptanmış. 201 gebe kadın ile 31,155(%8.2) gebe olmayan (P<0.001) kadından oluşan iki grup retrospektif olarak karşılaştırıldığında gebe olan grupta endokrin komplikasyonun(%15.9) daha yüksek olduğu,genel komplikasyonun daha yüksek olduğu(22.4 vs. %3.6),hastane maliyetinin (6873 \$ vs.5963 \$; P=0.007)daha yüksek olduğu saptandı. Gebelerde kombine cerrahi komplikasyonun(odds oranı,2.0; P<0.001) daha yüksek olduğu, hastanede kalışın daha uzun olduğu, ve daha yüksek hastane maliyeti olduğu yapılan çok değişkenli analizde ortaya kondu. Gebeliğin bağımsız değişken olduğu ortaya kondu. Gebelik boyunca genel anestezinin kan volümünü arttırdığı gibi komplikasyonların olduğu,bu da kalp hızını ve kardiyak outputu arttırdığı, ve genişlemiş uterusun basısına bağlı aortik ve venakaval kompresyon sonucunda yatar pozisyonda hipotansiyon gelişmesi sonucunda fetusun hipoperfüze olduğu ve rezidüel fonksiyonel kapasitenin azaldığı bunun sonucunda diyafragmanın yükseldiği(21-23) ve aspirasyonu önlemek için özel önlemler alınması gerektiği ortaya konmuştur.

Endokrin Derneği Kılavuzları

Endokrin Derneği Kılavuzları(21) birinci veya erken ikinci trimesterde saptanan malign karakterde tiroid nodülü olan gebelerde gebeliği sonlandırmamayı önerirler, fakat fetal canlılık kabul edilebilir seçenekte olduğunda ikinci trimesterde cerrahi önerirler. Bir kadında papiller tiroid kanseri veya folliküler neoplazm saptanmasıyla birlikte ilerlemiş hastalık kanıtları olduğunda endokrin kılavuzlar definitif cerrahi için ve çok iyi diferansiye tiroid kanserleri yavaş büyüdüğünden ve doğumdan sonra cerrahi tedavinin prognozu etkilemesinin mümkün olmadığından postpartum dönemi beklemeyi önerirler. Birleşik devletler Önleyici Hizmetler Görev Kuvvetleri Önerisi Adli-kanıt Seviyesi B. Kılavuzlar,iyi diferansiye tiroid kanserlerinde gebeliğin kötüleştiğine yönelik bulgu bulunmadığını önerirler(16,22-24). Eğer cerrah gebelikte opereasyonu seçiyorsa kılavuzlar,uygulanabilir en iyi dönem olarak birinci ve üçüncü trimesterden kaçınılmasını önerirler.

Gebe tiroid kanserli hastalarla ilgili bir derlemede, Holt "Endokrin derneğin sağladığı kılavuzlarda gebelikte tiroid neoplaziyle ilgili konular gebelik boyunca hastalar ve hekimler için rahatsız edicidir ve hekimler gebelik boyunca tiroid kanseri için cerrahiye ihtiyaç duyarlar." diye yazdı. Holt, bu kılavuzun dayandığı kanıtın temelde sınırlı olduğunu, çünkü gebe kadınlarda iyi kontrollü cerrahi çalışmalar zordur diye yazdı.

Tiroid Hormonu,Tiroid Remnant Ablasyonu,Emzirme, ve Fertilite

Tiroid kanserli gebe kadınlar,tümörün evresine,histolojisine, ve hasta tercihlerine bağlı olarak 131I remnant ablasyon tedavisine ihtiyaç duyabilir. Radyoaktif iyot tedavisi düşünen kadınlar sık sık emzirme ve fertilite ile ilgili endişe duyarlar. Birleşik Devletler Nükleer Regülatör Komisyonu(NRC) 131I tedavisi alan kadınların emzirmeyi tamamen bırakmalarını önerir. NRC Regülatör Kılavuzu 8.39 yönetmeliği hem anne ve hem fetüs için önerir. Tiroid remnant ablasyonla ilgili kararda amaç kesinlikle annelerdeki 131I terapisindeki düşüştür. Şimdi,gebelik ve yavruların radyoaktif iyota maruz kalma etkisinin sonuçlarıyla ilgili(26-28), sağlanan 131I yönetmeliğinde gözlenen ve 131I miktarı kalıntısıyla ilgili önerilen tedavi limitiyle ilgili kanıt yoktur. NRC Regülatör Kılavuzu 8.39 için Tablo 3 bakın.

Tiroid Hormon Replasmanı ve İlk L-T4 Terapisinin İzlemi

Kadınlarda gebelikte uygulanan tiroid cerrahisi sonrası 131I remnant ablasyonu yapılan ve yapılmayanlar L-T4 terapisine ihtiyaç duyarlar. Bu kritik yönetimde pratiken gebeliğin ilk yarısından oluşan hafif hipotiroidizm fetal gelişime zara verebilir(29,30),bununla birlikte subklinik hipotiroidizm fetal gelişimde aynı riskleri taşımaz. Normalde, 4 ile 6 haftalık gestasyonun çok erken döneminde L-T4 gereksinimi artar, midgestasyon dönemine(16.-20. haftalar) doğru artış devam eder ve doğum boyunca devam eder(33).

Gebelik boyunca TSH normal paterni için L-T4 kopyalama davranışını yönetmelidir. Normal gebe kadınlarda birinci trimester boyunca üst TSH referans limiti(%95) 2.5 mIU/litredir,alt TSH limiti ise 0.1mIU/litredir(%2.5). Bu durum fetüs için kritik önemdedir çünkü gestasyonun 20. Haftasından önce fetüs T4 üretimini ve regülasyonun yapamaz. Gebe bir kadın sürekli L-T4 alırsa normal gestasyon TSH paterninin ihtiyacı olan %20-40 lık L-T4 artışı olur(32,36,37). TSH hedef değişimi gebelik boyunca dinamiktir ve kararlı durumunu koruması zordur. Dahası hipotiroidizm nedenleri L-T4 ayarını etkiler(38).Çoğu kadın gebeliklerinin 8.-12. Haftaları boyunca obstetrik bakım alırlar, serum TSH değeri yüksekliğine göre hangi zamanda L-T4 almaları ile ilgili önemli bir zamandır, L-T4 ile bu kritik anda serum TSH değeri hızla düzeltilir. Yassa ve arkadaşları(33),birinci trimesterden doğuma kadar

başlatılan 2 tabletlik L-T4 artışının gebelikte tiroid fizyolojisini taklit ederek maternal hipotiroidizm riskini anlamlı derecede azalttığını geçenlerde buldular. Bu çalışmada uygulanan protokolle birinci trimester boyunca %85 inde TSH seviyesinin 2.5 mIU/litrenin üstüne çıkmasını ve %100 ünde 5 mIU/litrenin üstüne çıkmasını önlediğini buldular.Otörler midgestasyon dönemine kadar her 4 haftada bir TSH seviyesi ölçümünü önerirler.Anormal TSH düşüklüğü için yüksek risk altında olan hastalarda üç faktör bulunmuştur ve dikkatle takip edilmelidir,veya L-T4 ün ilk ayarının ölçülü olarak takip edilme ihtiyacı olabilir.Bu üç faktör: tiroidsiz hasatalar; gebelik öncesi TSH değeri 1.5 mIU/litre nin altında olan hastalar; ve sonuncusu,gebelik öncesi 100 ug/d L-T4 alan veya başlangıç L-T4 artışı sonrası TSH supresyonu için 3-7 kat riski olan hastalar, bununla birlikte fetüste yan etkisi olmayan subklinik hipertiroidik anneler(31).

Son olarak, tiroid kanserli kadınlarda gebelik anında ,demir takviyesi,kalsiyum,ve antiasid gibi sayısız ilaç kullanımı ve kahve içimi veya levotiroksinle birlikte gıda alımında hastalar dikkatli olmalıdır.Levotiroksin fetüs için majör etkiye sahiptir.Bu durum gebe kadın ve fetüste L-T4 ün yetersiz etkinliğine neden olur.

Gebelik Süresince Tg Ölçümünün Yararı

Gebelik süresince eş zamanlı olarak serum tiroid hormon seviyeleri,FT4,T3,tiroid bağlayıcı globulin,ve serum Tg seviyelerinin doğruluğu birçok çalışmada sorgulandı.Bununla beraber çalışmaların her birinde hafifçe farklı sonuçlara ulaşılmıştı.

Örneğin,1984'de Nakamura ve arkadaşları(39) gebe kadınlarda serum Tg seviyeleri ile ilgili erken çalışmalardan birini yayınladı,gebeliğin herhangi bir dönemindeki 52 kadın hastanın Tg seviyelerini aynı yaştaki 15 gebe olmayan kadın ile karşılaştırmış.Gebe bayanlar arasında,birinci trimesterde olanların serum ortalama TG değeri 8.4 ug/litre,ikinci trimesterde 9.2 ug/litre,erken üçüncü trimesterde 10.1 ug/litre, ve geç üçüncü trimesterde 12.1 ug/litre idi,gebe olmayan kadınlarda ortalama serum Tg değeri 6.0 ug/litre olan değerleri karşılaştırıldı.Sonuç olarak gebe kadınlardaki Tg değerleri gebelik birlikteliği bakılmaksızın klinik olarak yorumlanabilir.

Hara ve arkadaşları(39) tarafından 1986'da yapılan sonraki çalışmada, serum T3,T4,FT4,tiroid bağlayıcı globulin,TSH,ve Tg değerleri birinci trimesterde olan ve normal gebe olmayan bireylerle karşılaştırıldığında üçüncü trimesterde bütün değerlerin düşük olduğunu saptadılar($P<0.01$),serum TSH değeri normal gebeliğin tüm dönemlerinden yüksek olmasına rağmen, üçüncü trimesterde anlamlı artışı normal gebeliğin geç döneminde otörler tarafından atfedilen bir subklinik hipotiroidi varlığını böylece saptadılar.

2004'de Soldin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada,trimester spesifik T3,FT4,TSH,ve Tg konsantrasyonları birinci ve üçüncü trimesterde anlamlı olarak farklı bulundu($P<0.05$);bununla birlikte,ikinci ve üçüncü trimesterde FT4,TSH,ve Tg değerleri anlamlı olarak farklı değildi($P>0.25$ tümünde),oysa üçüncü ve ikinci trimesterdeki T3 değerleri karşılaştırıldığında üçüncü trimesterdeki T3 değeri anlamlı olarak yüksekti.Ayrıca,tüm trimesterler boyunca T4 değeri anlamlı olarak farklı değildi(tümünde $P>0.80$).Bir istisna olarak T3 veT4 değerleri üçüncü trimester dışında tüm anlarda birbiriyle ilişkiliydi,ve T4 ve FT4 konsantrasyonları gebelik boyunca pozitif korelasyon eğilimindeydi($P<0.05$) fakat postpartum periyotta değildi($P<0.05$).Otörler bu çalışma eğilimindeki öneriler olan gebelikteki bu durum için T3,FT4,Tg, ve belki TSH ın trimester spesifik ölçümlerle garanti edebileceklerini önerdiler.

Elton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(41),27 sağlıklı İsveçli gebe kadın ve 21Sudanlı kadının serum Tg, TSH, ve üriner iyot konsantrasyonlarını ölçtüler. Gebe İsveçli kadınların ortalama Tg seviyeleri birinci trimesterde 15.5,ikinci trimesterde 10.5,ve üçüncü trimesterde 18.0 ug/litre idi. Bununla birlikte üçüncü trimesterdeki ortalama Tg değeri birinci ve ikinci trimesterden daha yüksek idi($P<0.0001$).

Gebe Sudanlı kadınların ortalama Tg seviyeleri birinci trimesterde 27.5,ikinci trimesterde 25.0,ve üçüncü trimesterde 30.0 ug/litre idi. Bununla birlikte, kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında bu konsantrasyonlar arasında anlamlı farklılık yoktu. Sudanlı gebe kadınların üçüncü trimesterdeki ortalama Tg seviyeleri anlamlı olarak yüksekti($P<0.01$), ve Sudanlı gebe kadınların ortalama Tg seviyeleri tüm üçüncü trimesterdeki İsveçli gebe kadınların seviyeleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti($P<0.05$, $P<0.001$, ve $P<0.01$,sırasıyla).Bununla birlikte gebe olmayan iki kontrol gurubu arasında anlamlı farklılık yoktu. İsveçli gebe kadınlar arasında %40,%23 ve %30 luk serum Tg değerleri üçüncü trimester boyunca 20 ug/litre değerinden sırasıyla yüksekti. İlgili Tg figürleri üçüncü trimesterdeki gebe Sudanlı kadınlarda sırasıyla %55,%61, ve %64 olup 20ug/litreden daha fazlaydı. İkinci ve üçüncü trimesterdeki İsveçli kadınlarda serum Tg ile üriner iyot konsantrasyonu arasında anlamlı olarak negatif korelasyon gösterildi($r=-0.8,P=0.01$;ve $r=-0.5,P=0.03$,sırasıyla) ve üçüncü trimesterdeki Sudanlı kadınlarla($r=-0.6;p=0.03$,sırasıyla).Benzer korelasyon TSH ile üriner iyot konsantrasyonu arasında benzer şekilde ya İsveçli ya da Sudanlı gebe kadınlarda gözlenmemiştir. Otörler, iyot yetersizliğinde gebelik boyunca serum Tg nin serum TSH a göre çok sensitif gösterge olduğu sonucuna vardılar.

Gebe kadınlarda serum Tg ölçümünde üç ana nokta var. İlk olarak gebelik süresince tiroid hormonu ve TSH seviyeleri temelinde serum Tg seviyeleri değişebilir. İkincil olarak, gebelik süresince uyarılmamış serum Tg ölçümleri yeterince güvenli tanı bilgisi sağlaması olası değildir, tiroid kanseri yönetimi stratejisiyle ilgili klinik kararlar anne ve fetus için elverişli değildir. Üçüncül olarak, gebelik süresince boyun ultrasonografisi ve tekrarlanan tiroid hormon ve TSH konsantrasyon analizleri takipte çok daha sensitif ve spesifiktir.

Yazarın Görüşleri

Gebelik süresince tiroid kanseri endokrinologlar, cerrahlar, nükleer tıp hekimleri ve hastadan primer sorumlu hekimin kombine çabasını gerektirir. Bu grup hep beraber hasta ve fetus için optimal tedaviyle ilgili bir fikir birliğine erişmeli, berrak bir şekilde hastaya sunmalı, son karar hastanın olacak şekilde hem hasta hem de fetus için makul spektrum ve tıbbi söylem seçeneklerini içermelidir.

Benim görüşüm, bütün kadınlar ve fetuslar için güvenli tedavi seçeneği olarak genellikle ilk tiroid kanser cerrahisini bebek doğduktan sonra yapmak, dikkatli bir şekilde doğum öncesi bütün trimesterlerde hasta tümörünü ultrasonografiyle takip etmek ve Yassa ve arkadaşlarının tariflediği gibi her 4 haftada bir serum TSH ve FT4 konsantrasyonlarının düzenli ölçümünü yapmak(33),hasta jinekologunun fetus gelişimini takip etmesidir. Hasta deneyimlerinde hızlı tümör büyümesi %50 ve üstünde olursa veya gelişmiş ultrasonografide ekstrakapsüler tümör invazyonu bulgusu olursa veya 1cm veya üstünde lenf nodu metastazı olursa ikinci trimester süresince cerrahi düşünülmeli, bununla birlikte bu durum fetus için yüksek risklidir.