Bölüm
6C.4

6C. Gebelikle İlgili Tıbbi Sorunlar

Gebelikte Diğer Endokrin Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Sibel İÇKE[1]

İçerik

1. Tiroid Hastalıkları
2. Paratiroid Hastalıklar
3. Adrenal Hastalıklar
4. Hipofizer Hastalıklar
5. Sonuç

Öğrenim Hedefleri

1. Endokrin sistem ile ilgili bilgi sahibi olabilme ve endokrin sistem hastalıklarını sayabilme
2. Endokrin sistem hastalıklarını tanımlayabilme
3. Endokrin sistem hastalıklarının fizyopatolojisi hakkında bilgi sahibi olabilme
4. Endokrin sistem hastalıklarını gebeliğe ve gebeliğin endokrin sistem hastalıklarına etkisini kavrayabilme
5. Endokrin sistem hastalıklarının genel klinik belirtilerini ve gebelikte ayrıca görülebilecek belirtileri öğrenebilme
6. Gebelikte endokrin sistem hastalıklarına yönelik tedavi yöntemleri hakkında bilgi sahibi olabilme,
7. Gebelikte endokrin sistem hastalıkları varlığında ebelik bakım ve yönetimini kavrayabilme

[1]Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Mardin

1. Tiroid Hastalıkları

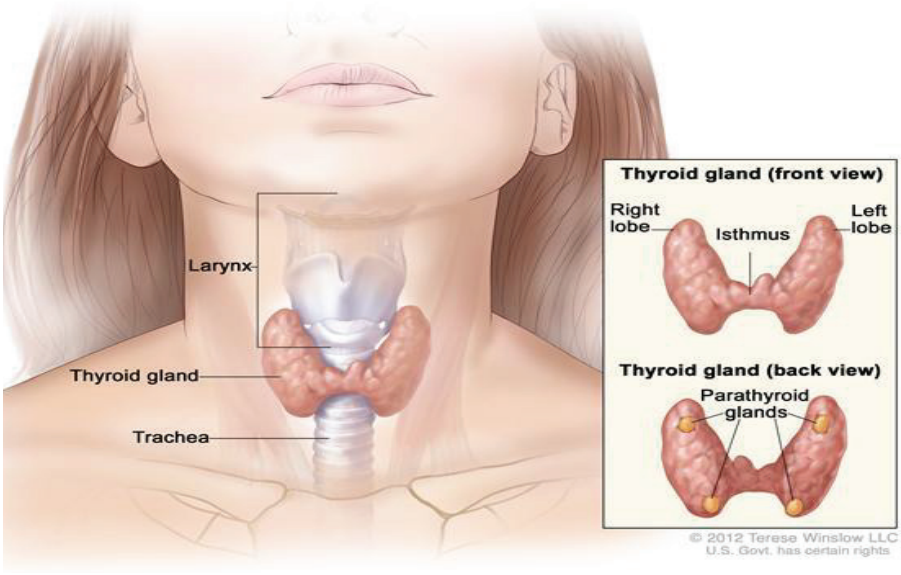
Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi, erişkinlerde yaklaşık 20 gr ağırlığında olan vücudumuzun en büyük endokrin bezidir. Yerleştiği alan itibariyle boynun ön tarafında, larinksin hemen aşağısında ve trakeanın önünde yer almaktadır. Anatomisine bakıldığında, tiroid bezinin sağında ve solunda loblar ve bu lobları birbirine ortada bağlayan isthmus adı verilen bir parçası bulunmaktadır. Bazen bunlara ek olarak, triglossal duktus'un bir kalıntısı olan piromidal lob da olabilmektedir. Sağ ve sol loblar sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülmektedir. Tiroid bezi, kendi ağırlığının 5 katı kadar yüksek kan akımı sağlayan gelişmiş bir damarlanmaya sahiptir. Tiroid bezi içinde iki tane endokrin organ vardır. Bunlar; tiroid bez ve paratiroid bezdir.

Tiroid hormonlarının önemi ve etki mekanizması

Tiroid endokrin sistemini oluşturan bezlerden biridir. Endokrin sistem bezleri, hormonları üretir, depolar ve kan dolaşımına bırakır. Hormonlar daha sonra vücutta dolaşır ve vücut hücrelerinin aktivitesini yönlendirir. Tiroid bezi, iki tiroid hormonu olan triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) üretir. T_3 aktif hormondur ve T_4'ten üretilir. Ancak, tiroid hormon üretimi için iyot çok önemlidir ve bu iyot çoğunlukla diyet ile alınmaktadır. Tiroid fonksiyonlarının normal olabilmesi için yetişkinlerde günlük alınması gereken iyot miktarı 150 µg/gün, gebelikte ve emzirme döneminde ise 250 µg/gündür. T_4'ün normal düzeyde sentezlenmesi için yaklaşık 50 mg/yıl ya da 1mg/hafta iyot iyodürler şeklinde alınmalıdır. Tiroid hormonları metabolizmayı, beyin gelişimini, nefes almayı, kalp ve sinir sistemi fonksiyonlarını, vücut ısısını, kas gücünü, cilt kuruluğunu, menstrüel döngüleri, kilo ve kolesterol seviyelerini etkiler. Ayrıca, insülin benzeri büyüme faktörü ve büyüme hormonu aracılığıyla hem somatik hem de iskelet gelişiminde de etkiye sahiptir. Gebelikte ise, tiroid hormonu gebeliğin normal ilerlemesi ve fetal gelişimin sağlanabilmesi için önemli hormondur. Fetal tiroid bezi, gebeliğin 18-20. haftasından sonra fonksiyonel olarak olgunlaşmaya başlamaktadır. Belirtilen haftalardan önce fetüsün gelişimi plasentadan geçen maternal tiroid hormon düzeylerine bağlıdır. Dolayısıyla maternal tiroid düzeyleri, özellikle gebeliğin ilk yarısında plasental ve fetal gelişimi etkilemektedir. Gebelikte tiroid işlev bozukluğu mevcut olursa; abortus, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum gibi istenmeyen durumların yanında aynı zamanda yenidoğanda düşük IQ riskini yükseltir. Belirtilen risklerden özellikle gelişme geriliği ve düşük IQ, kretinizmi tanımlamaktadır. Kretinizm, aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir. Tiroid bezinin doğumsal yokluğuna (konjenital kretinizm) ve diyette iyot eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır. Bu nedenle, eğer annede gebelikte tiroid işlev bozukluğu var ise buna yönelik tedavinin mutlaka gebeye başlanması gerekmektedir. Yenidoğanlarda günlük alınması gereken iyot miktarı 90 µg/gündür.

Gebelikteki fizyolojik tiroid değişiklikleri önemlidir ve maternal tiroid anormallikleri ile karıştırılabilir. Ayrıca, gebelik boyunca tiroid hormon seviyelerinde ve tiroid fonksiyonunda değişiklikler vardır (Tablo 1). Bu da, tiroid bezinin yeterince çalışmasını ve tiroid fonksiyon testlerini etkilemektedir. Gebeliğin tiroid fizyolojisi üzerindeki etkisi geçicidir. Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde plasentadan salgılanan hormon olan hCG (human koriyonik



Şekil 1. Tiroid ve Paratiroid Bezlerinin Anatomisi

Kaynak: National Cancer Institute (2016). "Thyroid And Parathyroid Gland Anatomy." https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9268#:~:text=Anatomy%20of%20the%20thyroid%20and %20parathyroid%20glands.,the%20neck%20near%20the%20thyroid. (Erişim Tarihi: 18 Mart 2022).

Tablo 1.Gebe olmayan kadınlarda ve gebe olan kadınlarda trimester bazında genel tiroid testlerinin referans aralıkları

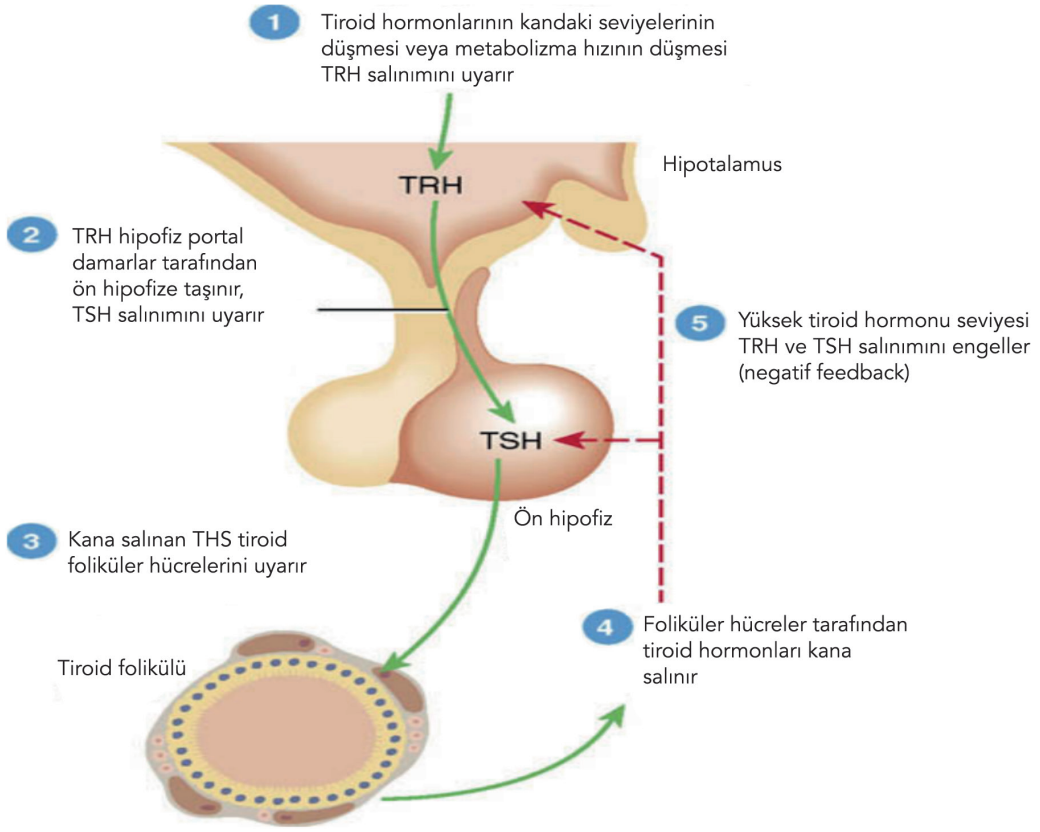
Test	Gebe olmayan	1.trimester	2.trimester	3.trimester
TSH	0.3-4.3	0.1-2.5	0.2-3.0	0.3-3.0
***TBG (tiroksin bağlayıcı globülin)**	1.3-3.0	1.8-3.2	2.8-4.0	2.6-4.2
Serbest T_4	0.8-1.7	0.8-1.2	0.6-1.0	0.5-0.8
Toplam T_4	5.4-11.7	6.5-10.1	7.5-10.3	6.3-9.7
T_3	2.4-4.2	4.1-4.4	4.0-4.2	Rapor edilmemiş

*TBG: Karaciğerde sentezlenen, T3 ve T4 hormonlarının plazmada bağlanarak taşındığı protein

Kaynak: Stanley, A.Y. (2019). Endocrine disease in pregnancy: current recommendations. Palmetto pharmacist, 59(2), 20-33.

gonadotropin)'de artış görülür. TSH ve hCG'nin biyokimyasal benzerliği hCG'nin TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezinin uyarılmasını sağlamaktadır. Tablo1'de gebe olmayan kadınlarda ve gebe olan kadınlarda trimester bazında genel tiroid testlerinin referans aralıkları yer almaktadır.

Tiroid hormonlarının kanda belli bir seviyede olması vücut homeostazının sürdürülmesi için gereklidir. Hipo-



Şekil 2. Kanda bulunan T3 ve T4 hormon seviyelerini kontrol eden Hipotalamus-Hipofiz- Tiroid aks

Kaynak: Uslu, A. (2020). Tiroidin metabolik hormonları. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, https://avesis.istanbul.edu.tr/resume/downloadfile/auslu?key=6c0f42ee-9e12-4350-bbf5-abf601d5cf19 (Erişim tarihi: Mart 16, 2022).

talamo-hipofiz-tiroid aks, kanda bulunan T_3 ve T_4 hormon seviyelerini kontrol eder. Tiroid hormonlarının kandaki seviyelerinin düşmesi veya metabolizma hızının düşmesi bir hipotalamus hormonu olan tirotropin releasing/salgılatıcı hormon (TRH) salınımını uyarır. TRH hipofiz portal damarlar tarafından ön hipofize taşınır ve tiroid stimüle edici/uyarıcı hormon (TSH) salınımını uyarır. Kana salınan TSH, tiroid foliküler hücrelerini uyarır. Uyarılan folikül hücreler tarafından tiroid hormonları kana salınır. Yüksek tiroid hormonu seviyesi TRH ve TSH salınımını engelleyerek yanıt verir (negatif feedback) (Şekil 2).

Tiroid hastalığı, tiroid bezini etkileyen bir hastalıktır. Bazen vücut çok az veya çok fazla tiroid üretebilmektedir. Tiroid hormonunun dolaşımda normal değerlerden yüksek bulunmasına hipertiroidi; düşük bulunmasına ise hipotiroidi denilmektedir. Gebelikte rastlanan en yaygın endokrin hastalıklar arasında tiroid hastalıkları ikinci sırada yer almaktadır.

1.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm gebelikte tirotoksikoz olarak da bilinmektedir. Prevalansı %0.05-%0.2 arasında değişmektedir. Gebelikteki hipertiroidizmin en büyük nedeni arasında Graves Hastalığı yer almaktadır. Diğer nedenleri arasında ise gestasyonel geçici tirotoksikoz, subakut veya sessiz tiroidit, molar gebelik, toksik adenom ve multinodüler toksik guatr, iyotun indüklediği tirotoksikoz, tirotoksikoz faciata yer almaktadır.

Gebelik döneminde hipertiroidizmin en büyük nedeni olarak bilinen graves hastalığı; TSH reseptörüne yüksek bağlanma gücüyle bağlanan immunglobulin (Ig) G sınıfından olan tiroid stimüle edici antikor (TSAb) ile oluşur. Plasentadan geçen TSAb, fetal TSH reseptörlerine bağlanarak fetal/neonatal hipertiroidizme sebep olur. Plasentanın kısmi bir bariyer rolüne sahip olmasından kaynaklı, genellikle sadece yüksek oranda olanlar büyük olasılıkla etkilenmektedir.

1.1.1. Klinik belirti ve bulgular

Hipertiroidizmin "normal gebelikte görülen" ve "spesifik olarak görülen" belirti ve bulguları bulunmaktadır. Normal gebelikte görülebilecek ortak belirti ve bulgular; anksiyete, sıcağa tahammül edememe, terleme, bitkinlik, taşikardi ve genişlemiş nabız basıncı iken, spesifik belirti ve bulguları ise; nabız sayısının dakikada 100 atımın üstünde olması, guatr ve ekzoftalmus denilen göz büyümesi görülebilmektedir. Ayrıca, beta-hCG yüksekliği mevcut ise, belirtilere şiddetli bulantı ve kusma gibi gastrointestinal belirtiler de eklenebilir. Ancak bu belirtilerin tamamı bulunmayabilir. Laboratuvar testleri sonucunda; yükselmiş serbest T_4 ve T_3 düzeyleri, buna bağlı olarak baskılanmış TSH düzeyleri ile karşılaşılabilir.

1.1.2. Tedavi

Hipertiroidizmin tedavisinde en yaygın reçete edilen antitiroid ilaçlar, tiyonamid ilaç grubunda yer alan metimazole (MM), carbimazole (CM) ya da propiltiyourasil (PTU)'dir. Tablo 2'de gebe olmayan ve gebe olanlarda günlük başlangıç dozları verilmiştir.

İlk trimesterda propiltiyourasil (PTU) metimazole'e tercih edilir. Metimazole fetüste koanal ya da özofageal atrezi ve aplazi kutis (kafa derisi defekti) riskinde artış ile ilişkilidir. İkinci trimester itibariyle propiltiyourasil kullanan gebelerde karaciğer yetmezliği olma riski konjenital anomali gelişme riskinden daha yüksek olduğundan ilk trimester sonrasında metimazole'e geçilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak, T_4'ün T_3'e dönüşümünü kısmen inhibe etmesi ve plasentadan metimazole'e oranla daha az geçmesinden dolayı bazı klinisyenler propiltiyourasil kullanımını tercih etmektedirler.

Fetüsün yakından izlenmesi gebelikte hipertiroidizm tedavisi gören gebelerde çok önemlidir. Aktif Graves hastalığı olan, önceki çocuğunda Graves hastalığı olan veya tiroidektomi ile ya da radyoaktif iyod ile tedavi edilen Graves hastalığı olan gebelerde tiroid reseptör antikorlarına (TRab) bakılması gerekir. Tiroksin reseptör düzeyleri çok yüksek olan, antitiroid ilaç alan ve hipertiroidizmi iyi kontrol edilmeyen gebelerde fetal büyüme geriliği, hidrops, guatr ve kalp yetmezliği gibi bulguların görüldüğü fetal tiroid disfonksiyonu gelişip gelişmediğini belirlemek için 20. gebelik haftası itibariyle her ay USG bakılmalıdır. Ayrıca bu gebelerde antepartum testler de yapılmalıdır. Bu testler hipertiroidizm iyi bir şekilde kontrol altına alınamamışsa 32-34. haftadan itibaren haftada bir, ancak başka bir endikasyon daha eşlik ediyorsa daha erken başlanabilir.

Tablo 2. Gebe olmayan ve gebe olanlarda antitiroid ilaçları günlük başlangıç dozları

İlaç ismi	Gebe olmayanlarda günlük başlangıç dozu	Gebe olanlarda günlük başlangıç dozu
Propiltiyourasil	100-600 mg/gün	100-600 mg/gün
Metimazole	10-40 mg/gün	5-30 mg/gün
Carbimazole	-	10-40 mg/gün

Kaynak: Demir, N. Gebelikte tiroid hastalıklarının tanı ve yönetim kılavuzu. Maternal-Fetal ve Perinatoloji Derneği, https://www.tmftp.org/files/ulusal/gebelikte-tiroid-hastaliklarinin-tani-ve-yonetim-kilavuzu-28092017.pdf (Erişim tarihi: Mart 27, 2022).

Tablo 3. Gebe Kadınlarda Tiroid Fırtınası Tedavisi	
İlaçlar	**Uygulama şekli**
Propiltiyourasil (PTU)	Derhal 600-800 mg oral yolla, ardından her 4-6 saatte bir 150-200 mg oral yolla verilir. Eğer oral uygulama mümkün değilse, nazogastrik tüp uygulaması düşünülür. Metimazole rektal supozituvar veya PTU lavman/supozituvar önceden sipariş edilmesi halinde çoğu hastane eczaneleri tarafından hazırlanabilir.
Doymuş potasyum iyodür çözeltisiveya sodyum iyodürveya Lugol solüsyonuveya lityum karbonat	PTU'dan 1-2 saat sonra başlayarak, ***doymuş potasyum iyodür çözeltisi*** her 6 saatte bir ağızdan 2-5 damla uygulanır veya ***sodyum iyodür*** her 8 saatte bir 0.5-1.0 gr IV olarak, veya ***Lugol solüsyonu*** her 8 saatte bir 8-10 damla veya ***lityum karbonat*** her 6 saatte bir ağızdan 300 mg olacak şekilde uygulanır.
Deksametazon	2 mg IV veya IM yolla, 6 saatte bir toplamda 4 doz olacak şekilde (Alternatif: 8 saatte bir hidrokortizon 100 mg IV)
Propranolol	60-80 mg oral yoldan 4-6 saatte bir veya 1-2 mg IV olarak 5 dakikada bir toplam 6 mg, daha sonra her 4 saatte bir 1-10 mg IV olarak uygulanır. Hastanın şiddetli bronkospazm öyküsü varsa, ***reserpine*** (1-5 mg IM, 4-6 saatte bir), ***guanetidin*** (her 12 saatte bir oral yoldan 1 mg/kg) veya ***diltiazem*** (her 6-8 saatte bir ağızdan 60 mg) verilmelidir.
Fenobarbital	Aşırı huzursuzluk için gerektiğinde her 6-8 saatte bir ağızdan 30-60 mg olacak şekilde verilebilir.
Kolestiramin	Tiroid hormonunun enterohepatik geri dönüşümünü azaltmak için günde dört kez 4 gr oral alımı sağlanır.
Aspirin	Protein bağlama ile etkileşip serum sT_4/T_3 konsantrasyonlarını artırabileceğinden, ateşi tedavi etmek için kullanılmamalıdır.

Kaynak: Edlow, A.G., Norwitz, E.R. "Endocrine Diseases of Pregnancy." Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Seventh Edition). pp: 661-708.; Chiha, M., Samarasinghe, S., & Kabaker, A.S. (2015). Thyroid storm: An updated review. Journal of Intensive Care Medicine, 30(3), 131-140.; Nayak, B., Burman, K. (2006). Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. Endocrinol Metab Clin N Am, 35, 663–686.

Gebe kalmadan önce hipertiroid tanısı almış ve tanıya uygun tedavi ile remisyona girmiş, antitiroid ilaç almdan takip edilen bir hastada gebelikte nüks nadir olmaktadır. Ancak, nüks yapma ve postpartum tiroiditis riski postpartum dönemde normalin üzerindedir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde Graves hastalığı genellikle çoğu gebede antitiroid ilaçlarını kestirecek kadar remisyona girme eğilimindedir. Eğer gebede taşikardi şikayeti ön planda ise, bu gebelerde düşük dozda ve kullanımları birkaç hafta ile sınırlandılacak şekilde beta blokerler verilebilir. Uzun süre kullanımı fetal büyüme geriliği ve özellikle gebeliğin son aylarında kullanımı yenidoğanda bradikardi, apne ve hipoglisemiye neden olabilir.

Hipertiroidizmde ilaçla tedavinin amaçları;

- Hızlı bir şekilde düşük fakat etkili miktarda ötiroidizmi sağlamak ve devam ettirmek
- Semptomatik iyileşmeyi sağlamak
- Serbest T_4 (sT_4) düzeylerini en düşük antitiroid ilaç dozu ile normalin üst sınırında tutabilmek

TSH düzeyleri uzun süre baskı altında kalabildiğinden izlemde TSH düzeylerine bakmaya gerek yoktur. Ancak, serum sT4 düzeyleri gebelik boyunca 4-6 haftalık aralar ile takip edilmelidir. Geçici likopeni gebelerin yaklaşık %10'unda gelişebileceği için, tiroid hormonlarının takibine ek olarak AST, ALT ve hemogram takibi de önerilmektedir. Eğer gebede ateş ve boğaz ağrısı gelişirse agranulositoz tetkikleri yapılana kadarilaç tedavisine ara verilmelidir. Tedavide kullanılan ilaç PTU ise, agranulositozun gelişmesi doz ile ilgili değildir.

Tiroidektomi planlanan gebelerde operasyon için en uygun zaman 2. trimesterin sonudur. Operasyonun bu zamanda yapılmasında bile %5 erken doğum riski vardır.

Hem PTU hem de MM postpartum süreçte anne sütüne geçebilmektedir. Ancak PTU bebekler için ciddi bir risk

teşkil etmez. Çünkü büyük oranda proteine bağlanmaktadır. MM ise anne sütünde yenidoğanda tiroid disfonksiyonu oluşturacak miktarda bulunabilmesine rağmen, düşük dozlarda (10-20 mg/gün) verildiğinden yenidoğanda ciddi risk oluşturmaz.

Tiroid fırtınasından şüpheleniliyorsa, tanıyı doğrulamaya yardımcı olmak için serum TSH, serbest T_4 ve T_3 seviyeleri değerlendirilmelidir. Tiroid fırtınası şüphesinin klinik indeksi yüksek ise, biyokimyasal testlerin sonuçları beklenirken tedavi durdurulmamalıdır. Tiroid fırtınasının tedavisi Tablo 3'te özetlenmiştir.

1.1.3. Hipertiroidizm ve Gebelik

Hipertiroidizmin varlığı ile görülebilecek maternal komplikasyonlar; spontan abortus, gebelikle başlayan hipertansiyon, enfeksiyonlara karşı hassasiyette artış, anemi, erken doğum eylemi, plasentanın ayrılması, tedavi edilmemiş şiddetli vakalarda kalpte ritim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği ve tiroid fırtınasıdır. Fetüste görülme ihtimali yüksek komplikasyonlar ise; fetal ve neonatal hipertiroidizm, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, antitiroid ilaçlarına bağlı morbidite ve prematüritedir. Belirtilen maternal ve neonatal komplikasyonlarının çoğu iyi tedavi ve kontrol edilmemiş vakalarda görülmektedir.

Kadında eğer Graves hastalığı varsa, bu kadından doğan yenidoğanda %1-5 oranında, doğumda TSAb'ların plasenta yolu ile transferine bağlı olarak hipertiroidizm görülür. TSAb titre düzeyi ne kadar yüksekse, fetal/neonatal risk o paralelde artış göstermektedir. Fetüste hipertiroidizm olduğunu düşündüren belirtiler; fetal taşikardi (kalp hızı dakikada 160 atımın üstünde olması), fetal guatr ve gelişiminin zayıf olmasıdır. Fetal iyilik testleri, yeterli bir şekilde tedavi edilmemiş ve kontrol edilmemiş vakalarda, ötiroid olsalar bile, yüksek TSAb değerlerine sahip hastalar için önerilmektedir. Yaş tayini ve fetal gelişimi değerlendirmek için seri ultrasonlar yararlıdır.

Öte yandan gebelik döneminde hipertiroidizm varlığında ortaya çıkabilecek en yaygın komplikasyon preeklampsidir. Plasentadan büyük miktarda geçiş sağlayabilen tiroid stimüle edici immunoglobulinler fetüste veya ***yenidoğanda tirotoksikoza*** neden olabilir. Antitiroid ilaçlardan biri olan tiyonamidlerin gereğinden fazla verilmesine bağlı olarak ***fetal hipotiroidizm*** görülebilir. Yeterince kontrol edilmeyen hipertiroidizm abortus, preterm eylem ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğma riskini artırmaktadır.

Emzirmeye günlük total propiltiyourasil (PTU) ve metimazol dozuna göre karar verilir. Günlük total PTU dozu ≤ 150 mg ve günlük metimazol dozu ≤ 10 mg ise, emzirmede herhangi bir sakınca yoktur. Her bir emzirmeden hemen sonra ilaç verilmeli ve yenidoğan düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Öte yandan gebeliğin hipertiroidizm üzerinde etkisinin olduğu düşünülmemektedir.

Hipertiroidizmin belirti ve bulgularının şiddetli akut alevlenmesi ile karakterize tıbbi bir acil durum olan "tiroid fırtınası", hipertiroidili gebe hastaların yaklaşık %1'inde görülen nadir bir komplikasyondur. Yüksek oranda maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Eğer tedavi edilmezse, kalp yetmezliği ile sonuçlanıp hipertiroidizmli kadınların (yaklaşık %8) hayatını tehdit eden bir komplikasyon olur. Bu tiroid fırtınası tablosunun bilinen klasik bulguları arasında ateş, ateşle orantısız taşikardi, deliryum ve koma, ajitasyon, gastrointestinal sorunlar, taşikardi ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler sorunlar yer almaktadır. Belirtilen bulguları içeren tablonun ortaya çıkması, doğum eylemi (normal, sezaryen), enfeksiyon ve preeklampsi ile hızlanabilir. Ciddi sonuçlardan kaçınmak için hızlı tedavi gerektirir.

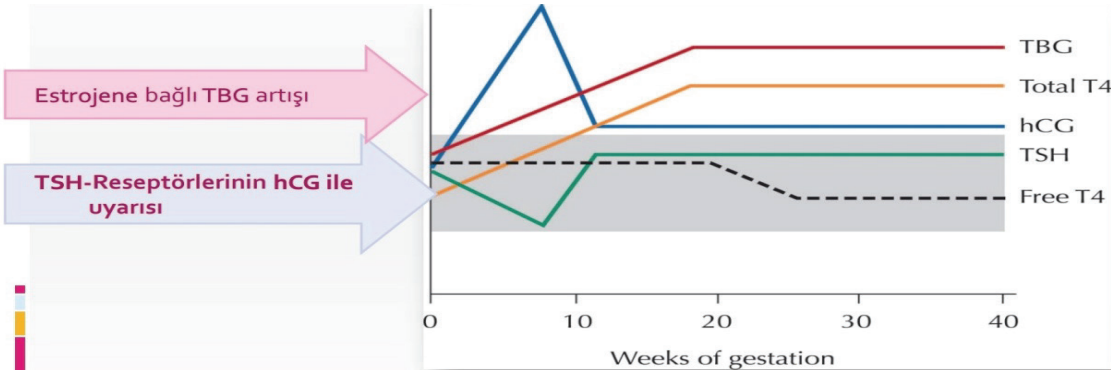
1.1.4. Hipertiroidizmli gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Öncelikle dikkatli bir anamnez alınmalı
- Mümkün olduğunca gebeliğin erken döneminde konu ile ilgili uzman bir obstetrik birime yönlendirilmeli
- sT4 ve TSH testleri düzenli olarak yapılmalı ve sonuçlarına göre hareket edilmeli
- Seri ultrasonografi taramalarının yapılması sağlanmalı
- Fetal kalp atım hızı fetal taşikardiyi saptamak için düzenli olarak değerlendirilmeli (> 160 / dakika)
- Gebeye hastalığı hakkında bilgi verilmeli, varsa souları cevaplanmalı, gerekirse anksiyeteyi azaltmaya yönelik girişimler yapılmalı

1.2. Hiperemezis gravidaruma bağlı geçici hipertiroidizmi

Gebelikte bulantı ve kusma şikayeti %50-80 oranında görülebilmekte ve özellikle birinci trimesterde en çok karşılaşılan yakınmalardır. Bu bulantı ve kusmaların daha şiddetli ya da ağır şekli olan hiperemezis gravidarum ise, tüm gebeliklerin %0.5-2'sinde ve hafta olarak da son adet tarihi baz alındığında 5. haftada başlayıp, 8-12. haftalarda pik yapıp sonrasında da azalarak yaklaşık 16. haftalarda kendiliğinden geçmesi beklenmektedir. Ancak tüm gebeliklerinde bu şikayetleri yaşayan gebelerin oranı ise yaklaşık %10'dur. Hiperemezis gravidarum her ne kadar şiddetli kusma, bulantı, kilo kaybı, sıvı-elektrolit dengesizliği gibi sorunlara yol açsa da, patofizyolojisi henüz tam bir şekilde anlaşılamamıştır. Yapılan tahminler doğrultusunda sebebin multifaktöriyel (hormonal, nörolojik, psikolojik, metabolik, toksik) olduğu düşünülmektedir.

Hiperemezis gravidarum olan kadınların 2/3 (%66)'ünde biyokimyasal hipertiroidizm görülür. Geçici hipertiroidiz-



Şekil 3. Gebelikte Fizyolojik Değişimler

* Total serum T4 ve T3 yükselir, serbest T_3 ve T_4'te çok az değişiklik görülür. Serum TSH düzeyi ise düşer.
* TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globülin (dolaşımda T_3 ve T_4 bağlar)

Kaynak: Altıntaş, A. Tiroid fonksiyon testleri ve fizyopatolojisi. Ankara Üniversitesi, https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1046/mod_resource/content/1/9.%20Tiroid%20Fzyptlji.pdf (Erişim tarihi: Nisan 6, 2022); Gogas Yavuz, D. (2013). Gebelikte hipotiroidi tanı ve tedavisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD, https://www.researchgate.net/publication/267157122_GEBELIKTE_HIPOTIROIDI_TANI_VE_TEDAVISI (Erişim tarihi: Nisan 6, 2022).

min nedeni tam olarak bilinmese de, patogenezinde hCG'nin temel rolünün olduğu düşünülmektedir. hCG'nin yüksek serum konsantrasyonları nedeniyle tirotiropin reseptör uyarısı en olası etyolojidir (Şekil 3).

1.2.1. Klinik belirti ve bulgular

Laboratuvar sonuçlarında serum TSH'ta düşüklük, sT_4'te hafif yükseklik saptanır. Serum T_3 düzeyleri ise yüksek değildir. Kusmanın şiddetine paralel olarak tiroid fonksiyon anormallikleri değişkenlik göstermektedir.

1.2.2. Tanı

Hiperemezis gravidarum semptomlarından olan taşikardi, bulantı, kusma, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar hipertiroidizmde de çoğunlukla görülmektedir. Hiperemezis gravidarumun geçici hipertiroidizmi olan kadınların hikayesinde herhangi geçirilmiş bir tiroid hastalığı, palpabl guatr bulgusu olmadığından, ayırt ediciliği zor olabilir. Ayrıca, tiroid antikorları test sonuçları negatiftir, taşikardi dışında hipertiroidizm belirti ve bulgusu bulunmamaktadır. Hiperemezis gravidarumun geçici hipertiroidizminde TSH düzeyi baskılanmış olabilir ve sT_4 düzeyi ise hafif yükselmiş olabilir. sT_3 ise gerçek hipertiroidizmde sT_4 düzeyi gibi yükselmiş olabilirken, hiperemezis gravidarumun geçici hipertiroidizminde daha düşük görülür.

1.2.3. Tedavi

Antitiroid ilaç tavsiye edilmez. Belirti ve bulgulara yönelik tedavi uygulanır. Hiperemezis gravidarumun geçici hipertiroidizmi genellikle 20. gestasyonel haftaya kadar düzelmektedir. Ancak, bu süre değişken olabilmektedir.

1.3. Hipotiroidizm

Hipotiroidi, yüksek TSH ve düşük serbest T_4 hormon düzeylerinden kaynaklanan bir durumdur. Bu durum tiroid dokusu işlevinin bozulmasıyla (primer) ya da hipofiz veya hipotalamus hastalıklarının varlığıyla (santral) gelişebilir. Kanda T_4, "proteine bağlı olarak" ve "bağlı olmayan ve etkisini göstermek için dokulara girebilen serbest T_4 olarak" iki şekilde dolaşmaktadır. Serbest T_4 tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için daha kabul edilebilir bir gösterge olduğundan, laboratuvar sonuçlarında serbest T_4 dikkate alınmaktadır.

Hipotiroidizm, daha önce tiroid problemi olmayan kadınlarda bile gebeliğin erken döneminde ortaya çıkabilir. Hipotroidi 1000 gebelikte 2-10'unu etkilemektedir. Çoğunluğu gebe kalmadan önce teşhis ve tedavi edilmiştir. Eğer gebelik öncesinde teşhis edilip ilaç tedavisi görüyorsa, gebelik tespit edilir edilmez mutlaka doktora başvurmalıdır ve ilaç dozunun mümkün olan en erken dönemde ayarlamasının yapılması gerekmektedir. Fetal gelişimin normal seyretmesi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Fetal tiroid bezi 10-12. gestasyonel haftada oluşmaya başlamakta ve ancak 18-20. gestasyonel haftada hormon üretimine geçmektedir. Dolayısıyla özellikle ilk trimesterde fetal gelişim için maternal tiroid hormonlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.3.1. Klinik belirti ve bulgular

Hipotriroidizm klinik özelliklerinin çoğu normal gebelikte de ortaya çıkmaktadır. Bunlar; letarji (uyuşukluk), kilo alma ve konstipasyondur. Diğer belirtiler ise; ödem,

soğuğa tahammülsüzlük (normal bir gebelikte görülmeyen bir belirti), ciltte kuruluk, alopesi (kellik-saç kaybı), ses kısıklığı, ataksi, bilişsel bozukluk, menoraji, bradikardi, normokrom normositer anemidir. Olguların çoğunda tanı esnasında belirtilerden ya çok azı gözlenmekte ya da hiçbiri gözlenmemektedir.

1.3.2. Tanı

İncelemelerde; kanda dolaşan tiroid hormon ölçümünü yapmak için tiroid fonksiyon testine bakılır. Tiroid dokusunun işlevinin bozulması sonucu oluşan "primer tiroidizm" durumunda TSH artar, sT_4 ve sT_3 azalır. Ancak önemli olan sT_4'tür, çünkü sT_3 her zaman ölçülmez. Hipofiz veya hipotalamus hastalıklarının varlığı sonucu oluşan "santral tiroidizm" durumunda ise TSH azalmaktadır. Otoimmün tiroidit varlığında tiroid peroksidaz (TPO) antikorları genellikle pozitiftir.

1.3.3. Tedavi

Hipotiroidizm tedavisinde amaç TSH değerlerini trimester bazında uygun aralıklarda tutabilmektir. Bir başka deyişle, tedavinin amacı gebeyi hem klinik hem de biyokimyasal olarak ötiroid hale getirebilmektir. Hipotiroidi tedavisinde uzun zamandır ve rutinde kullanılan ilaç levotiroksindir. Levotiroksin, T4 hormonunun sentetik halidir. Gebelerde hipotiroidi tedavisinde levotiroksin başlangıç dozu yaklaşık olarak 1.7 mcg/kg/gün veya 100 mcg/gün'dür. Tedaviye başladıktan sonra 4-6 hafta aralıklarla TSH düzeylerinin takip edilmesi önemlidir. Doz ayarlaması TSH düzeyine göre yapıldığından, kişiye özeldir. Tablo 4'te gebelikte TSH düzeyleri ve başlangıç dozuna eklenen doz miktarı ayarlaması verilmiştir.

Gebelik öncesi dönemde T4 replasman tedavisi alan kadınların yaklaşık %85'i gebelik döneminde doz ayarlamasına gitmekte ve daha yüksek doza ihtiyaç duymaktadır. TSH düzeylerinin, özellikle erken gebelikte olmak üzere, her trimesterde ötiroidizmi sürdürmek için kontrol edilmesi önemlidir. Postpartum dönemde doz, gebelik öncesi dozuna düşürülür ve 4-8 haftada TSH düzeyi ölçülür. Sonrasında artık yıllık serum TSH ölçümleri yapılıp o şekilde hastanın tedavisi devam ettirilir.

Eğer anne emziriyorsa, hipotiroid tedavisi alması emzirmeye engel değildir. Levotiroksin süte çok az geçmekte ve bu da yenidoğanın tiroid fonksiyonunu ve tiroid tarama programlarını etkilememektedir.

1.3.4. Hipotiroidizm ve Gebelik

Bazı çalışmalar, tiroid antikorları yükselmiş kadınlarda, ötiroid olsalar bile, spontan abortus riskinin iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ancak bu sonuç kesinlik taşımamaktadır. Bu antikorlar plasentayı geçebilen antiperoksidaz (TPO), antimikrozomal antikor (AMA) ve antitiroglobulin (ATG)'dir. Eğer gerekli tedavi ve kontroller sağlanmazsa, ciddi bilişsel bozukluklara neden olabilen neonatal hipotiroidizme yol açabilir. Annede çok hafif düzeyde hipotiroid varlığında bile, yenidoğanlarında daha düşük IQ'ler tespit edilmiştir. Ayrıca bazı ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Bunlar; preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, prematürite ve intrauterin mort fetüstür. Hipertansiyon ve diğer perinatal komplikasyonların şiddeti, hipotiroidinin şiddetine paralel olarak artmaktadır. Erken tedavi ve kontroller, ötiroidinin sağlanması ve buna bağlı olarak perinatal komplikasyonların azaltılması ve önlenmesi için oldukça önemlidir.

Gebeliğin ilk trimesterinde TSH düzeyi 10 mlU/L'nin üzerinde bulunan kadınlar, T_4 değeri ne olursa olsun hipotiroidizm için mutlaka tedavi edilmelidir. TSH'ı 2.5 mlU/L veya daha düşük olan kadınların levotiroksin tedavisine ihtiyacı yoktur.

Gebelikte trimestere göre TSH spesifik eşik düzeyleri Tablo 5'te verilmiştir.

Öte yandan tiroid hormonunun artan miktarına gebelikte ihtiyaç olduğu bilinen bir gerçektir. Her trimesterda maternal TSH düzeylerinin takip edilmesinin nedeni de budur. TSH değeri üzerinden doz değişikliğinin gerekli olduğu düşünülürse, her 4 haftada daha sık değerlendirme yapılır. Postpartum süreçte gereksinimler çoğunlukla gebe kalmadan önceki düzeylere döner ve bu süreçten sonra doz ayarlamasına aylık programda gidilir.

Tablo 4. Gebelikte TSH düzeyleri ve başlangıç dozuna eklenen doz miktarı ayarlaması

TSH düzeyleri	Eklenen doz miktarı ayarlaması
TSH düzeyi yükselmiş, ancak <10 µU/mL	25-50 µg/ gün
> 10 µU/mL - < 20 µU/mL	50-75 µg/gün
> 20 µU/mL	75-100 µg/gün

Kaynak: Bannerman, C.G. (2014). Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Diğer Endokrin Bozukluklar: Cushing Sendromu. Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi, Lange Tıp Kitapları. Çevirmen: Altınbaş, Ş.K., Çeviri Editörleri: Tıraş, M.B., Demir, S.C., Güneş Tıp Kitabevleri, S: 519-532.

1.3.5. Hipotiroidizmli gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Annenin obstetrik ya da medikal herhangi bir problemi yok ise doğum öncesi rutin bakım verilir.

Tablo 5. Trimester Bazında TSH değerleri		
TSH (mlU/L)	**Alt sınır**	**Üst sınır**
1. Trimester	0.1mlU/L	2.5mlU/L
2. Trimester	0.2mlU/L	2.5mlU/L
3. Trimester	0.3mlU/L	3.0mlU/L

Kaynak: Gogas Yavuz, D. (2013). Gebelikte hipotiroidi tanı ve tedavisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD, https://www.researchgate.net/publication/267157122_GEBELIKTE_HIPOTIROIDI_TANI_VE_TEDAVISI (Erişim tarihi: Nisan 6, 2022).; Tanrıkulu, S. (2020). Gebelik ve tiroid. X. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması https://gunceltipdernegi.org/pdf/125-sunum/16-11-2020/19.20-21.05/19.50-20.05-Seher-Tanrikulu.pdf (Erişim tarihi: Nisan 6, 2020).

- Kontroller esnasında fetüste bir gelişim geriliği tespiti durumunda derhal bir obstetrik birime yönlendirilmelidir.
- sT4 ve TSH kan testlerinin düzenli olarak yapıldığından ve tedaviye uyulduğundan emin olunmalıdır.
- Gebelik kaynaklı hipertansiyonun gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Tüm bebekler 6 günlükken konjenital hipotiroidi için kontrol edilmelidir.
- Anne emzirme için teşvik edilmelidir.
- Yenidoğan pediatri uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.
- Neonatal tarama testleri (Guthrie) mutlaka yapılmalı ve topuk kanı ile hipotiroidi bakıldığı bilgisi aileye verilmeli, anne adayı bu konu ile ilgili bilgilendirilmelidir.
- Gebenin ve ailenin var ise soruları cevaplanmalı, kaygıları gidermeye yönelik girişimler planlanmalıdır.

2. Paratiroid Hastalıklar

Parathormon (PTH) paratiroid bezlerden salgılanan bir hormondur. Görevi, serum kalsiyum seviyesi düştüğünde salgılanıp kemiklerden kalsiyumun salınmasını sağlamak ve serum kalsiyum seviyesini yükseltmektir. Kalsitonin hormonu ise tiroid bezinden salgılanır ve parathormonun tersine işlev görür. Kalsitonin hormonu, serum kalsiyum seviyesi yükseldiğinde salgılanıp kalsiyumun kemiklerde depolanmasını sağlayarak serum kalsiyum seviyesini düşürmektir.

Östrojen hormonunun etkisi ile gebelikte maternal paratiroid bezleri hiperplaziye uğradığından PTH serum seviyeleri devamlı artış gösterir ve bu durum kemiklerden kalsiyumun salınmasını arttırmaktadır. Kalsiyumun barsaklardan absorbe edilmesi için D vitaminine gereksinim vardır. Gebelikte D vitamini seviyesindeki artışa bağlı olarak kalsiyum absorbsiyonu da artmakta ve gebeliğin üçüncü trimesterinde günlük yaklaşık 400 mg absorbe edilmektedir. Buna rağmen serum kalsiyum seviyesi artayacağına, aksine düşer. Bu düşüş, fetal iskelet için yaklaşık 30 gr kalsiyum gereksinimi olmasından kaynaklıdır. Bu gereksinimin %80'i üçüncü trimesterde maternal serumdan karşılandığından, bu trimesterde annenin yeterli kalsiyum alması önemli ve gereklidir. Kalsiyumun gebelikte üriner kaybı da artmaktadır. Kalsiyum gereksinimi gebelik ve laktasyon döneminde arttığı için maternal serum kalsiyum seviyesi de dengelenmiş olur. Gebelikte diyetle günlük 1200 mg kalsiyumun alınması tavsiye edilmektedir.

2.1. Primer hiperparatiroidizm

Paratiroid hormonun kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsak olmak üzere 3 hedef organı vardır. Bu 3 hedef organın her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir. Bu şekilde organizmayı hipokalsemiden korumaktadır. Hiperparatiroidizm, PTH'nin kanda fazla salgılanması sonucu oluşur ve kanda kalsiyum yüksekliği görülür. Serum kalsiyum düzeyi 12 mg/dl'yi geçmesi iştahsızlık, bulantı, kabızlık, aşırı susama ve sık idrara çıkma gibi şikayetlere neden olabilir. Bu belirtilerin bazıları normal gebelikte de görülebildiğinden hiperparatiroidizm tanısı koymak güçtür. Ayrıca böbrek fonksiyonlarında bozulma, romatizmal şikayetler, kanda fosfor düşüklüğü ve kanda magnezyum oranında artış olabilir. Nedeni %85 oranında paratiroid bezlerinde oluşan adenomlardır.

Primer hiperparatiroidizm üreme çağındaki kadınlarda tahmini insidansı 100.000 popülasyonda 8'dir. Gebelikte oldukça nadir görülen ancak hem anne hem de fetüs için hayatı tehdit edici bir durumdur. Hiperemezis Gravidarum kliniği ile karışması nedeni ile tanı koymak zordur.

2.1.1. Tanı

Laboratuvar sonuçlarında PTH ve kalsiyum düzeylerinde yükseklik (9,5 mg/dl'den yüksek), idrarda kalsiyum atılımında artış ve fosfor düzeyinde düşüklük hiperparatiroidizm tanısını koymada oldukça önemlidir.

Serum kalsiyumun plasental transfüzyonu sonlandığı için doğum sonu dönemde maternal kalsemi görülebilir. Bu da maternal hiperkalsemiye neden olur. Sonuç olarak, maternal hiperkalsemik kriz ve akut pankreatit gelişebilmektedir. Hiperkalsemik kriz tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilir. PTH'ın etkisiyle kemiklerdeki kalsiyumda kan dolaşımına katıldığı için gebelik ve lohusalıkta patolojik kemik kırıkları da oluşabilmektedir.

2.1.2. Tedavi

Hiperkalseminin acil tedavisinde ilk tercih edilen izotonik sodyum klorür ile hidrasyonun sağlanması ve furosemid-

dir. Ancak, hayatı tehdit edecek kadar ciddi hiperkalsemide, gebenin içinde bulunduğu trimestere bakılmaksızın bir an önce stabilize edilir ve sonrasında ameliyat önerilir. Asemptomatik durumlarda da komplikasyonlarda artış olduğunun bilinmesi üzerine cerrahi tedavi önerilir. Oral fosfat ve subkutan kalsitonin zorunlu olmadıkça gebelikte kullanımı önerilmez.

2.1.3. Primer hiperparatiroidizmde ebelik bakımı ve yönetimi

- Ebeler hiperparatiroidizm tanılı gebelere sıvı alımının çok, kalsiyumun az olduğu bir diyet ve gebelere kemikte kalsifikasyonu arttırmak için hareketli bir yaşam tarzını önermelidir.
- Hiperkalsemik krizin meydana gelmesi durumunda komplikasyonları ortadan kaldırmak için gebe acilen tedavi altına alınması için hastaneye kaldırılmalıdır ve bir an önce fetal durumun değerlendirilmesi gerekmektedir.
- İzotonik sıvı replasmanı ile dehidratasyon düzeltilmelidir.
- Kemikten kana kalsiyum salınımının durdurulması için IM ya da IV yolla tek doz kalsitonin uygulanması önerilir. Kalsitonin plasentayı geçmediğinden acil durumlarda verilebilir.
- Tanı alan gebe hastalar semptomatik veya asemptomatik olmalarına göre cerrahiye verilir veya medikal tedavi ile gebeliğin sonuna kadar takip edilir.
- Semptomlar gebelikte çok ciddi bir hal alırsa paraidektomi yapılabilir. Ancak, üçüncü trimesterde perinatal komplikasyonlar ve morbidite oranı yüksek olduğundan paraidektomi için en uygun zaman ikinci trimesterdir. Her dört paratiroid bezinde problem olması durumunda PTH'ın salınımının devam edebilmesi için paratiroid bezinin yarısı alınır.
- Gebeler ameliyat sonrası gelişebilecek hipokalsemi belirtileri açısından ebeler tarafından dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve ihtiyaç durumunda kalsiyum replasmanı uygulamalıdır.
- Gebenin ve ailenin var ise soruları cevaplanmalı, kaygıları gidermeye yönelik girişimler planlanmalıdır.

Eğer annedeki hiperparatiroidizm tedavi edilmezse hiperemezis, nefrolitiyazis, hiperkalsemik kriz ve pankreatit gibi maternal komplikasyonlar ve İUGG, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, intrauterin mort fetüs veya postpartum neonatal tetani gibi fetal komplikasyonlar gelişebilir.

2.2. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm gebelikte nadiren görülür, ancak maternal morbidite ve fetal kayıpla ilişkili olduğu için oldukça önemlidir. Hipoparatiroidizmin en büyük nedeni tiroid cerrahisinde paratiroid glandların veya paratiroid glandları besleyen kan damarların cerrahi yolla çıkarılması veya hasar görmesidir.

2.2.1. Tanı

Hipoparatiroiditte paratiroid hormon (PTH) ve serum serbest kalsiyum seviyesi düşük, fosfor seviyesi ise yüksek olmaktadır. Normal kalsiyum dengesi için PTH'a ihtiyaç olmasına rağmen, hipoparatiroiditte PTH seviyesi düşük olduğu için hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi gebelerde dudaklarda ve parmak uçlarında hissizliğe, karıncalanma hissine, dispneye, halsizliğe, kramplara, tetaniye, hafıza ve emosyonel sorunlara ve depresyona neden olabiliyor iken; ciddi hipokalsemi ise konvülziyonlara neden olabilir.

2.2.2. Tedavi

Gebelerde hipoparatiroidizmin tedavisi gebe olamayanlar ile aynıdır. D-vitamini replasmanı ve kalsiyum yapılır. D-vitamini haftada 50.000-150.000 IU şeklinde verilebilmektedir. Aşırı dozlarda verilmesi halinde bulantı, kusma, dehidratasyon, halsizlik ve baş ağrısı yapabilir. Kalsiyum ise, 1000-1500 mg/gün ve kalsitrol (Rocaltrol) 1-3 mcg/gün verilebilir. Akut semptomatik hipokalsemi varlığında kalsiyum IV yolla uygulanır. Serum kalsitriol düzeyleri ile kalsiyum düzeyleri gebelik boyunca 4-6 hafta aralıklarla sürekli olarak izlenmelidir. Gebelik döneminde acil hipokalsemi tedavisi için kalsiyum glukonat (%10) 10-20 ml IV olacak şekilde 5-10 dakika içinde verilerek, serum kalsiyum düzeyi doğrultusunda tedaviye devam edilir.

Yüksek dozda D vitamini, laktasyon döneminde anne sütüne geçtiğinden yenidoğanda hiperkalsemi ve büyüme geriliği yapabilir. Doğum sonu dönemde fosfor ve serum kalsiyum düzeyinin takibine devam edilmelidir. Yenidoğan erken ve geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar yönünden izlenmelidir.

2.2.3. Hipoparatiroid hastalığa sahip gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Ebeler tarafından bu gebelere kalsiyumdan zengin ve fosfordan fakir bir diyet önerilmelidir.
- Maternal hiperkalsemi ve buna bağlı olarak fetal kemiklerde çok fazla mineralizasyona neden olacağından aşırı D vitamini tedavisinden uzak durulmalıdır. Doz hekim tarafından düzenlenmelidir.
- D vitamini anne sütüne yüksek oranda geçeceğinden yenidoğanda intoksikasyona neden olabilir. Laktasyon döneminde D vitamini kullanılmamalıdır.
- Paratiroid hastası kadınlara, gebelik öncesi dönemde serum kalsiyum düzeyinin düzenlenebilmesi için hekim kontrolünde olması önerisinde bulunulmalıdır.

- Gebeler ve lohusalar serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.
- Acil tetani tedavisi için hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Özellikle doğum esnasında yatak başında %10'luk kalsiyum glukonat bulundurulmalı, IV yoldan 10 ml'den 1-2 adet 10 dakikada verilmelidir.
- İlaç öldürücü disritmilere neden olabilir. İlacı verirken gebenin kalbi ebe tarafından apeksten dinlenmelidir.
- İlaç nekroza da neden olabilir. Bu yüzden ilacı cilt altına kaçırmamak gerekir ve tedavi öncesinde dijital bir ilaç alma durumu sorulmalıdır.

3. Adrenal Hastalıklar

Gebeliği komplike eden adrenal hastalık nadirdir ve bu nedenle zamanında teşhis ve tedavi için bazı zorluklar sunar. Gebelikte tanı ve teşhiste gecikme, bu bozukluğa bağlı artan fetal ve maternal morbidite ve mortaliteden sorumludur. Ortalama bir kadın doğum doktoru, adrenal hastalıkla komplike bir gebeliğin majör adrenal bozuklukların ayırt edici özellikleri ile karşılaştığında, yönetimi konusunda yeterli deneyime sahip olmayabilir. Bu bozukluklar arasında primer adrenal bozukluk olarak da bilinen Addison Hastalığı, Cushing Sendromu, Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Feokromositoma gibi hastalıklar yer almaktadır. Ayrıca, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler ve hastalıkların tıbbi teşhis ve tedavisindeki ilerlemeler, daha önce doğurganlığın azalmasıyla ilişkilendirilen (örneğin Cushing Sendromu) adrenal bozuklukların eşlik ettiği daha fazla kadının gebe kalmasına yol açmıştır. Bu nedenle, zamanında tanıma, uygun tanı ve uygun uzman klinisyenler böyle yüksek riskli gebeliklerde fetal ve maternal sonuçları optimize etmek için gereklidir.

3.1. Cushing Sendromu (hiperkortizolizm)

Cushing Sendromu "hiperkortizolizm" olarak da tabir edilen aşırı glukokortikoid üretimi olarak kabul edilir. Bu durum, düşük ACTH (adrenokortikotropik hormon)veya hipofizden ACTH dürtüsüyle ilişkili veya ektopik bir kaynaktan kaynaklanan birincil adrenal bir bozukluk olabilir. Normal foliküllerin gelişimine müdahale edebildiğinden ovulasyonu engeller ve kadınların %75-80 kadarında menstrual düzensizlik ve infertilite gösterdiği için Cushing Sendromu'nda gebelik çok nadirdir.

Gebeliğin neden olduğu Cushing Sendromu fetoplasental üniteden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bunun aşamaları aşağıdaki şekillerde oluşabilir:

1. Anne hipofizinin ACTH üretmesi için uyarılması ve bunun da adrenalleri uyarması
2. Maternal adrenal bezlerin doğrudan uyarılması ya da
3. Adrenal veya hipofiz uyarıcısının ektopik kaynağının aktivasyonu

Maternal adrenallerin doğrudan uyarılması fetoplasental ünitenin adrenal uyarıcı ürününün anormal derecede yüksek bir seviyenin sonucu olabilir, ya da bir adrenal uyarıcının normal gebelik seviyelerine adrenallerin olağandışı tepkisidir. Plasental CRH (Kortikotropin Releasing Hormon), plasental ACTH veya henüz tanımlanmamış bir bileşik gibi birkaç plasental peptit aday uyarıcılar olarak düşünülebilir.

3.1.1. Klinik belirti ve bulgular

Cushing Sendromu'nun belirti ve bulguları genellikle gebelikte yaygın olarak görülebilecek olan; abdominal stria, duygusal labilite, ödem ve bozulmuş glikoz toleransı gibi belirti ve bulgular olduğundan gebelikte teşhisinde güçlük çekilebilmektedir. Strialar karın duvarı dışında daha geniş, pigmentli ve daha fazla olma eğilimindedir. Diğer belirtiler ise; proksimal miyopati, hipertansiyon, hirsutizm, akne ve ekimozdur.

3.1.2. Tanı

Normal referans aralıkları çok değişken olduğu için gebelikte teşhisi zor olabilir. Plasental ACTH glukokortikoidler tarafından baskılanmadığından bir gecelik deksametazon supresyon testi gebelikte güvenilir değildir. Düşük doz deksametazon supresyon testi (kortizol baskılanma testleri), sendromun kesin tanı testidir. Bunu, hipofiz ve/veya böbreküstü bezi (adrenal) sonuçlarına bağlı olarak radyolojik görüntüleme (MR) takip etmelidir.

3.1.3. Tedavi

Hipofiz kaynaklı Cushing Sendromu vakalarında, transsfenoidal hipofiz cerrahisi tercih edilen tedavidir. Adrenal lezyonlar için cerrahi düşünülmelidir. Birinci trimesterin sonu ile ikinci trimesterin erken dönemleri (12-29. gebelik haftası) arasında yapılan hipofiz cerrahisi, daha düşük maternal ve fetal komplikasyon oranı ile ilişkilendirilmiştir. Hiperkortizolizmin şiddeti, gebelik trimesteri ve maternal-fetal sonuçlar için terapötik risk-fayda durumu cerrahi kararı etkilemektedir. Metirapon ve ketokonazol gibi tıbbi tedaviler gebelikte başarıyla kullanılmış olsa da, kullanımına ilişkin çok az güvenlik verisi vardır. Radyoterapi ve mitotan, gecikmiş sonuçlar ve potansiyel zararlı veya teratojenik etkileri nedeniyle gebelik sırasında kontraendikedir. Tedavi, genellikle gebelikte en risksiz dönem olarak kabul edilen ikinci trimesterda planlanır.

3.1.4. Cushing Sendromu ve Gebelik

Fetal ve maternal morbidite nedeniyle, gebelikte Cushing Sendromu'nun erken teşhisi ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Bugüne kadar birçok çalışma tedavi edilmemiş Cus-

hing Sendromu'nun diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve preeklampsi ile birlikte erken doğum, spontan düşük, ölü doğum, perinatal ölüm, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği dahil olmak üzere majör maternal komplikasyonlar ve olumsuz fetal sonuçlara neden olduğunu göstermiştir.

3.2. Adrenal Yetmezlik (Addison Hastalığı/ hipokortisizm)

Gebelikte nadir görülen endokrinolojik hastalıktır. Genel populasyondaki insidansı 1/10.000 iken, gebelikteki insidansının ise yaklaşık 1/12.000 olduğu belirtilmektedir. Addison hastalığı, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazladır ve en çok 30-40 yaşları arasında görülmektedir.

Addison hastalığı olan kadınların parite sayıları azdır. Bunun nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kronik hastalığa sahip kadınlar, hastalıkla ilişkili komplikasyonlarla ilgili endişeler nedeniyle gebe kalmaya isteksiz olabilir ve diğer eşlik eden Tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi hastalıklar doğurganlığın azalmasına neden olabilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, otoimmün bozuklukların artmasıyla bu hastalığın görülme sıklığının da paralel bir şekilde arttığını göstermektedir. Hastalık eğer özellikle tanımlanmamışsa, hayatı tehdit eden bir duruma dönüşebilmekte ve tıbbi destek gereksinimi ihtiyacını artırmaktadır. Hastaların çoğuna gebelik öncesi tanı konulduğu için, tedavi alanların gebelikte etkilenme oranı oldukça düşüktür. Her ne kadar çok nadir görülen bir hastalık olsada, eğer gereken tedavi alınmıyorsa, bu hastalığın anne ve fetüs üzerinde ciddi olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Primer Adrenal Yetmezlik veya Addison Hastalığı, adrenal bezlerin farklı mekanizmalarla lezyonuna bağlı glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği ile karakterize nadir görülen kronik bir durumdur. Hipofizin ön lobundan üretilen adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğinde primer (bezlerde hasar oluşmasıyla-artmış ACTH) ya da sekonder (düşük ACTH) olarak gelişebilir. Semptomların görülmesi için bezin %90'dan daha fazla hasar görmüş olması gerekir.

Olguların yaklaşık %80'inde adrenal korteksin otoimmün hasarı (tek başına ya da organa özgü diyabet, otoimmün tiroid hastalığı gibi otoimmün durumlarla) sonucu meydana gelmektedir. Diğer kalan yaklaşık %20 olgunun çoğunda ise, tüberküloz kaynaklı olmaktadır. Bu hastalıkta sıklıkla, 21-Hidroksilaz enzimine karşı otoantikorlar bulunur.

3.2.1. Klinik belirti ve bulgular

Addison hastalığının semptomları arasında; bitkinlik, güçsüzlük, hiperpigmentasyon, bulantı-kusma ve kilo kaybı yer almaktadır. Bu semptomlar aynı zamanda gebelik semptomlarından olduğu için, gebelikte tanısı kolay değildir. Ayrıca, Addison hastalığında gebelikteki hiperpigmentasyonundan farklı olarak dudaklarda, diş etlerinde, ağız, rektum ve vajina mükoz membranlarında, vücudun açıkta olmayan bölgelerinde ve avuç içi izlerde aşırı pigmentasyon tipiktir. Bu tür hiperpigmentasyon ile karşılaşılması durumunda gebe endokrinoloji birimine yönlendirilmelidir.

3.2.2. Tanı

Tanı konulabilmesi için özellikle sabah saatlerinde, tercihen 06:00-08:00 saatleri arasında, stressiz bir ortamda gebenin kortizol ve ACTH seviyeleri ölçülür. Ebe ve hemşireler, tetkik vermek için gelen gebede herhangi bir stres yaşama durumunu ekarte ederek örnek verilmesini sağlamaları gerekmektedir. Hastanın laboratuvar sonuçlarında plazma kortizol düzeyinin düşük, ACTH seviyesinin yüksek olduğunun saptanması tanıyı koymada yardımcı olur.

3.2.3. Tedavi

Addison hastası, yaşamı boyunca oral kortikosteroid tedavisi almak zorundadır. Steroid tedavisinin ilerlemesiyle gebeliklerin çoğu başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Adrenal yetmezliği olup, iyi bir şekilde tedavi edilmiş annelerin yenidoğanlarında bir anormallik gözükmemektedir. Günlük olarak alması gereken steroid replasman (hidrokortizon veya muadili steroid) dozu oral 30-37.5 mg/gün'dür. Gün içerisindeki doz ayarlaması ise, 2/3'ü sabah (20-25 mg), ve 1/3'ü (10-12.5 mg) iseöğleden sonra geç saatte olacak şekilde ayarlanır. Gebenin steroid kartını ve tıbbi uyarı etiketi ya da bileziğini sürekli yanında bulundurması gereklidir.

Genellikle gebelik döneminde günlük dozda bir değişikliğe gitmeye gerek yoktur. Ancak, gebe gebeliğinin ilk zamanlarında kusma problemi yaşarsa, kusma ile birlikte oral steroidlerin emilimi önlendiğinden, tıbbi yardım almasının gerekliliği konusunda uyarılmalıdır. Gebe aynı zamanda, doğum ve doğum sonrası dönemi kapsayacak şekilde steroid doz artışı için danışmanlık alması konusunda bilgilendirilmelidir.

3.2.4. Komplikasyonlar

Addison Krizi

Hasta primer adrenal yetmezlik de denilen Addison hastalığı dışında aynı zamanda enfeksiyon ya da travma gibi stresli başka durumlar yaşarsa gelişen durum acil olarak kabul edilir. Bu durum Addison krizinin gelişme riskini arttırmaktadır. Addison krizinde siyanoz, solgunluk, şok belirtileri, ateş, korku, endişe, hızlı ve zayıf nabız, hızlı solunum, hipotansiyon ve bilinç kaybı gibi belirtiler görülür.

Fetal adrenal hormonların gebelik döneminde maternal dolaşımda olması adrenal krizin gelişmesini engelleyebilmektedir. Ancak, doğum gerçekleştikten sonra fetal adrenal hormon seviyesi maternal dolaşımda düşeceği için Addison krizinin gelişme riski artmaktadır.

Gebelik Komplikasyonları; eğer tanı konulmadıysa ve tedavi edilmediyse hipoglisemi ve hipovolemi nedeniyle intrauterin gelişme geriliği görülebilir, doğumu takiben ise hipovolemik şok gelişebilir.

3.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi, kortizol sentezinde rol oynayan enzimlerde farklı birkaç genetik kusurla oluşabilir. Enzimlerdeki bu eksiklikler, otozomal resesif bir şekilde kalıtılmaktadır (genetik kalıtılma risk oranı %25, taşıyıcı olmanın risk oranı %50). Bu hastalığın en yaygın nedeni, kortizol sentezinin birkaç genetik olarak kalıtılan enzimatik eksikliğinden, 21- hidroksilaz eksikliğinden kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Vakaların %90-95'inin sorumlusu bu enzim eksikliğidir. Ayrıca, 21-hidroksilaz eksikliği kalıtılan genetik hastalıklar arasında en yaygın olanıdır.

3.3.1. Klinik belirti ve bulgular

Fiziksel bulgular arasında virilizasyon denilen androjenik aktivite sonucu oluşan seste kalınlaşma, kıllanma ve erkek görünümlü vücut yapısı ve şüpheli genital yapı yer almaktadır. İleriki yaşlarında ise, hirsutizm, akne, hızlanmış kemik yaşı ve menstrüel siklusta düzensizlikler görülebilir. Klasik 21-hidroksilaz tanısı, 17-hidroksiprogesteronun yüksek serum konsantrasyonlarına dayanır. Klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalar, 17-hidroksiprogesteronun sadece hafif yüksekliklerine sahip olabiliyorken, ACTH'ın uyarım testi sonrasında çok yüksek değerlerde olacaktır.

3.3.2. Tanı

Konjenital adrenal hiperplazi, yenidoğan taraması sonucunda yenidoğanda tanı alır. Hem anne hem de babanın konjenital adrenal hiperplazinin otozomal resesif kalıtılan bir genini taşıdığı biliniyor ise, fetüsün etkilenme durumu koryonik villus örneklemesi veya amniyosentez ile tanının konulması mümkün olabilmektedir.

3.3.3. Tedavi

Gebelik sürecinde yapılan prenatal tanılar doğrultusunda fetüste21-hidroksilaz eksikliği olduğu tespit edilirse ve fetüs özellikle dişiyse, adrenal hiperplazinin gelişimini ve dış genitallerin virilizasyonunu engellemek için annenin deksametazonla tedavisi önemlidir. Prenatal tanı yöntemlerinden olan koryonik villus örneklemesi ile fetüsün cinsiyeti belirlenebilir ve mümkün olan en erken süreçte tedaviye başlanılır. Yenidoğan eğer dış genital virilizasyonuyla doğmuşsa, vajinal açıklığı sağlamak için rekonstrüksiyon ameliyatı gerekmektedir.

Etkilenmiş olan dişilerde, ovulatuar ve fertilite şanslarının olması için mümkün olduğunca erken bir süreçte tedaviye başlanılmalıdır. Glukokortikoid tedavi gebelikte sürdürülmeli, aşırı androjen düzeylerinden kaçınmak için ayarlanmalıdır. Steroid tedavisi adrenal yetmezlikte belirlenen ile aynı olmalıdır. Bu hastalığa sahip kadınlar için gebelik öncesi hastalığın şiddeti açısından genetik danışmanlık çok önemlidir.

Anne konjenital adrenal hiperplaziden etkilenmişse ve bu biliniyorsa, gebelikte düzeyleri normal sınırlarda tutabilmek için dozda artışa gidilebilir. Ayrıca, plasenta tarafından metabolize edilen hidrokortizon gibi bir glukokortikoid, fetüsün aşırı glukokortikoid maruziyetini en aza düşürmek için önerilir.

3.3.4. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar anne veya fetüsün veya her ikisinin hastalık tanısı taşıma durumuna göre değişiklik göstermektedir. Eğer etkilenen fetüs ise, düşük kortizol düzeyinin ACTH salgısını aşırı uyarmasına bağlı olarak adrenal büyüme veya hiperplaziye yol açar. Androjenler aşırı salgılanmaya başlamasıyla dış genitalyada konjenital seksüel belirsizlik görülebilir ve kortizol düzeyinin düşük olması adrenal yetmezliğe neden olur. Tedavi edilmediği takdirde, bu hastalıklar yaşamı tehdit edecek boyuta ulaşabilir.

Genellikle postpartum dönemde yenidoğanın hastalanmasıyla tanı konur ve tedaviye bu doğrultuda başlanır. Ayrıca, anne ve babanın konjenital adrenal hiperplazi ile bağlantılı bir mutasyonu taşıdığı biliniyorsa, prenatal tanı olarak koryonik villus örneklemesi ve DNA testi şu anda tercih edilen yöntemlerdir.

3.4. Feokromositoma

Feokromasitoma, adrenal medullanın katekolamin ürettiği çok riskli bir endokrin tümördür. Yüksek oranda (%85) tek ya da her iki adrenal glandlardan veya çok düşük oranda (%15) ise sempatik ganglionlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Tümör klasik olarak hipertansif olan hastalarda baş ağrısı başta olmak üzere, çarpıntı ve terleme gibi paroksismal semptomlar ile birlikte görülür. Feokromositoma hipertansif hastaların yaklaşık %0.1-0.6 meydana geldiği tahmin edilen, hipertansiyonun yaygın olmayan bir nedenidir. Genel popülasyonda çok nadir görülmekle birlikte (1/54000 gebelik), gebelik döneminde hipertansiyonun ölümcül nedenidir.

Gebelikte saptanan feokromositoma, tedavi edilmediği takdirde anne ve bebek açısından tehlikeli bir durum

olup, %48 maternal, %55 fetal mortaliteye sebebiyet vermektedir. Eğer erken tanı konulup hemen tedaviye başlanırsa, maternal mortalite %5, fetal mortalite ise %15'in aşağısına düşürmektedir. Gebelikte feokromositoma tanısını koymada gecikmenin iki önemli sebebi; gebelikte gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsinin görülme ihtimalinin az olmaması ve semptomların bu hastalıklarla benzer olmasıdır.

3.4.1. Klinik belirti ve bulgular

Başlıca semptomları arasında; süreğen ya da labil hipertansiyon varlığı, baş ağrısı, terleme, palpitasyon ve anksiyete yer almaktadır. Gebelik döneminde sıklıkla bildirilen belirtiler arasında ayrıca bulanık görme ve konvülsiyonlar da bulunmaktadır. Serbest katekolaminlerin düzeylerinin yükselmiş olması ve 24 saatlik idrardaki metabolitleri vanililmandelik asit ve metanefrin tanıyı kesinleştirebilir. Büyük oranda feokromositomayı düşündüren 1.2 mg/gün üzerindeki üriner metanefrin düzeyleridir. Hasta 30 dakikadan daha uzun süre supin pozisyonda kaldıktan sonra alınan ve 2000 pg/mL üzeri total katekolamin plazma düzeyi de genellikle bu hastalığın varlığını düşündürür. Tümör yerinin tespiti için gebelikte önerilen test manyetik rezonans görüntüleme (MR)dir. Tümörlerin çoğu iyi huylu ve adrenal bezlere yerleşik bir vaziyette bulunmaktadır. Adrenal bezler dışında yerleşmiş olan %10 oranında tümörlerin yerinin tespit edilmesi zordur. Kötü huylu tümörlerin oranı ise yaklaşık %12'dir.

3.4.2. Tanı

Gebelik esnasında idrarda protein de tespit edilirse (proteinüri), preeklampsiden ayırt edilmesi iyice güçleşir.

3.4.3. Tedavi

Gebelikte teşhis edilmişse, cerrahi olarak ikinci trimesterde çıkarılması önerilmektedir. İkinci trimesterde cerrahi uygulanana kadar ya da 26-28. haftalardan sonra fetüs matür hale gelenekan basıncı kontrolü, çoğunlukla fenoksibenzamin olmak üzere uygun bir adrenerjik blokajla yapılır. Daha sonra gerek duyulması halinde β-adrenerjik blokaj yapılır. Fenoksibenzamin gebelikte güvenilir kabul edilmesine rağmen, plasentayı kesinlikle geçmekte ve yenidoğanda geçici hipotansiyona ve depresyona neden olabilir. Doz ayarlaması, hipertansiyon kontrol altına alınana kadar günde iki defa 10 mg ile başlanıp ve günde 10-20 mg arttırılarak devam edilmelidir. Vajinal doğum tavsiye edilmez. Sebebi ise, kontraksiyonlar, fetal hareketler, postür değişikliğinden dolayı tümör üzerinde yarattığı mekanik basıyla hipertansif krizi hızlandırmasıdır.

3.4.4. Komplikasyonlar

Gebelikte görülebilecek komplikasyonlar arasında spontan abortus, intrauterin gelişme geriliği, plasental ayrılma ve maternal ve fetal ölüm yer almaktadır.

3.5. Adrenal hastalığa sahip gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Gebelik öncesi danışmanlık alındığı sırada ve gebelik dönemindeki takiplerde iyi bir anamnez alınmalı, şüphe edilen belirti ve bulguları olanlar kadınlar hekime yönlendirilmelidir.
- Adrenal hastalığı olan ve gebe kalmak isteyen kadınlara, ilaç düzenlenmesi ve takibi için hekime başvurmaları gerektiği belirtilmelidir.
- Adrenal hastalığı olan gebelere, ilaç kullanımının çok önemli olduğu anlatılmalı ve takibi sağlanmalıdır.
- Kullanılan ilacın adı, dozu ve ne zaman kullanacağı takip edilmelidir.
- Gebelerde kilo alım durumu, ödem, tansiyon, ciltte meydana gelen değişiklikler, emosyonel durum vb. dikkatle takip edilmelidir.
- Eğer gebeler ekstra fiziksel ya da duygusal bir stres yaşamışlarsa ve 24 saatten daha uzun bir süre ilaç almamışlarsa, ilaç dozunun ayarlanması gerektiğinden hekime yönlendirilmelidir.
- Doğum sonrası dönemde anne yorgun düşebileceği ve bebeğine yeterince bakım verememesinden kaynaklı stres olabileceğinden, ailenin bebek bakımı konusunda anneye destek vermeleri sağlanmalıdır.
- Travmalardan ve enfeksiyonlardan korunma yollarına dair bilgi verilmelidir.
- Baş dönmesinin önüne geçmek için gebenin ayağa kalkmadan önce oturmasını ve sonrasında ise yavaşça ayakta durma pozisyonuna geçmesi gerektiği anlatılmalıdır.
- Hastaya tıbbi uyarı kolyesi veya bilezik takmasının teşhis konusunda sağlık görevlilerine yardımcı olabileceği konusunda öneride bulunulmalıdır.

4. Hipofizer Hastalıklar

Kafa tabanında yer alan sella turcicada oturan hipofiz bezi, 0.5-1 gr ağırlığında olup, küçük bir endokrin organdır. Çok küçük bir endokrin bez olmasına rağmen, tüm vücudun hormonal sisteminin düzenlenmesinde önemli role sahip ve "master gland" olarak da tanımlanmaktadır. Hipofiz bezinin aynı zamanda gebeliğin oluğumu ve bu gebeliğinin devamının sağlanmasında da önemli işlevleri vardır. Hipofiz bezi adenohipofiz (anterior kısım) ve nörohipofiz (posterior kısım) olmak üzere iki farklı kısımdan oluşmaktadır. Adenohipofiz denilen anterior kısım bezin %80'ini oluştur-

makta ve hipotalamus ile kan dolaşımı yoluyla bağlantı sağlamaktadır. Nörohipofiz denilen posterior kısım ise hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamus ile direkt bağlantılıdır. Adenohipofizde hipotalamusun kontrolü altında salgılanan 5 hücre grubu vardır. Bunlar; somatotrop hücreler büyüme hormonu olan GH, gonadotrop hücreler gonadotropinleri olan FSH ve LH, laktotrop hücreler prolaktini olan PRL, tirotrop hücreler tiroid stimulan hormonu olan TSH ve kortikotrop hücreler adrenokortikotropinleri olan ACTH'dır.

Gebelik döneminde hipofiz bezinde hem anatomik hem de fonksiyonel değişiklikler olur. Gebelik süresince hipofiz bezi yaklaşık %136 kadar büyümekte, en yüksek seviyeye ise postpartum 3. günde ulaşmakta ve 6 ay içinde de doğum öncesi olan büyüklüğüne dönmektedir. Hipofizde meydana gelen bu büyüme gebelik döneminde artan östrojen hormonunun da etkisiyle PRL salgılayan laktotrop hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisine bağlıdır. Laktotrop hücreler gebelikte ön hipofiz hücrelerinin %60'ını oluştururken, gebe olmayan kişilerde ise %20'sini oluşturmaktadır. Gebelik boyunca serum PRL seviyesinde artış olmakta, emzirmeyen kadında ise postpartum 7. gün civarında normal seviyelerine dönmektedir. Gebelik döneminde hipofizde gonadotrop hücrelerin sayısında azalma söz konusuyken, kortikotrop ve tirotrop hücrelerin sayısında bir değişiklik olmaz. Serum gonadotropin seviyeleri gebelik döneminde artan östrojen ve progesteronun negatif feed-back etkileriyle azalır. Ayrıca plasenta kaynaklı gonadotropin releasing hormona (GnRH) karşı da hipofiz hücreleri yeterli cevabı vermez. Gebeliğin başında plasenta kaynaklı artan hCG seviyeleri nedeniyle serum TSH seviyeleri bir miktar azalır. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksta gebelik döneminde aktivasyon vardır. Plasenta kökenli kortikotrop releasing hormon (CRH) hipofizden ACTH salınımı uyarır. Serum serbest ve total kortizol ve kortizol bağlayıcı globülin düzeyleri gebelikte yükselir. Gebelikte artan insülin like growth faktör-1 (IGF-1) etkisiyle somatotroplar baskılanır ve laktotroplara benzer işlev yapabilirler. Hipofiz kaynaklı GH miktarı gebelikte azalır, bunun yerine plasentanın ürettiği GH miktarında ise artış olur.

Gebelikte karşılaşma ihtimali olan hipofizer hastalıklar;

- Hipofiz yetmezliği (Hipopituarizm)
- Prolaktinoma
- Diyabetes insipidus

4.1.Hipofiz yetmezliği (Hipopituarizm)

Hipofiz yetmezliği olan hipopituarizm, bir veya birden fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik tablodur. Bu yetmezlik, kalıtsal ya da edinsel bozukluklara bağlı ortaya çıkabilmektedir. Hipofiz yetmezliğinin en sık nedenleri; hipofiz adenomları/cerrahisi, travmatik beyin hasarı ve Sheehan sendromudur. Hipofiz bezi hasarı olan Sheehan sendromuna, kadınlarda doğum sonrası aşırı kanama neden olmaktadır ve ülkemizde hala sık olarak görülmektedir.

Eksik olan hormon, hormon eksikliğinin derecesi ve ortaya çıktığı zaman klinik belirti ve bulguları değiştirmektedir. Hipopituarizmde zaman içerisinde hormon yetmezliği sıralaması genelde büyüme hormonu (GH), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), tiroid stimüle edici/uyarıcı hormon (TSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) yetmezliği şeklinde olmaktadır.

ACTH eksikliği durumunda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, baş dönmesi, bulantı, kusma, hipotansiyon, hiponatremi ile birlikte nadiren de olsa hipoglisemi bulguları görülebilmektedir.

GH eksikliğinde anormal vücut kompozisyonu, visseral obezite, kas gücünde ve kitlesinde azalma, kemik mineral yoğunluğunda azalma, halsizlik, yaşam kalitesinde azalma, hafıza sorunları, kognitif fonksiyonlarda bozulma, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler risk faktörleri görülmektedir.

TSH eksikliği halsizlik, kabızlık, soğuk intoleransı, kuru cilt, saç dökülmesi, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, bradikardi ve kilo alımına;

FSH eksikliği menstrüel bozukluklardan olan oligo/amenore, meme atrofisi ve infertiliteye; prolaktin eksikliği ise postpartum dönemde laktasyon yetmezliğineneden olur. Bu belirtiler hipofiz yetmezliğinde tipik değildir. Çünkü başka birçok hastalığın belirtileri olarak da görülebilmektedir.

4.1.1. Tanı

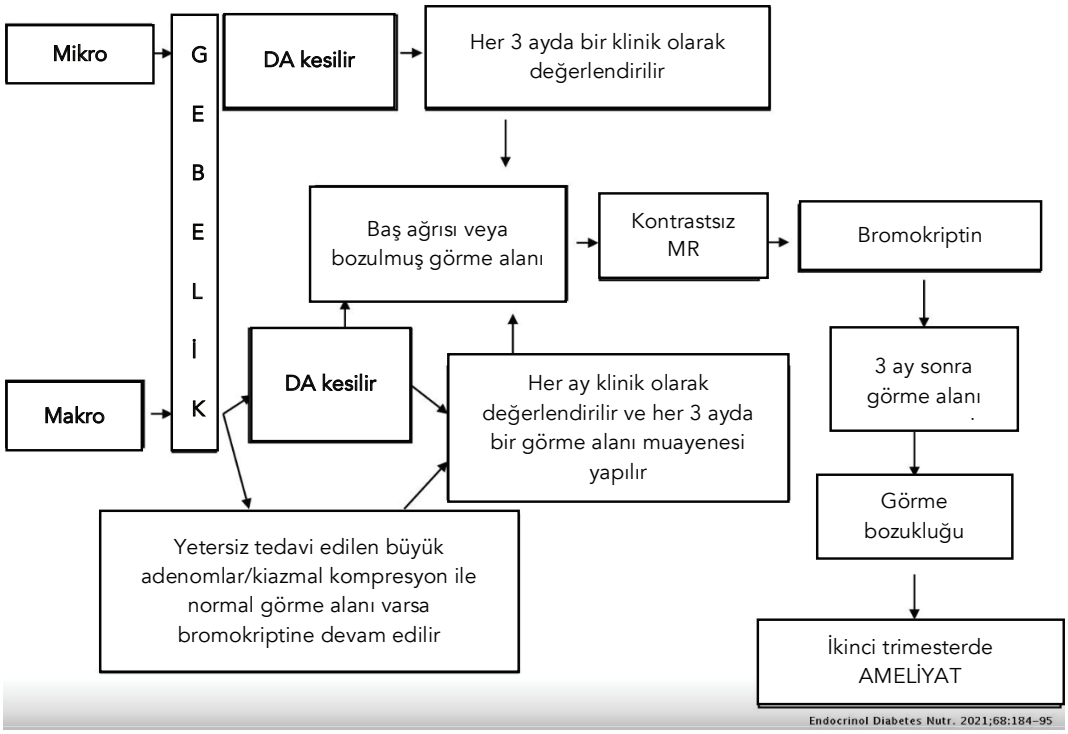
Belirtilerin hipofiz yetmezliğine bağlı olduğu ancak hipofiz hormon eksikliklerinin tespit edilmesiyle mümkün olabilmektedir.

4.1.2. Tedavi

Hipopituarizmde tedavi altta yatan neden ve hormonal eksikliğe göre planlanmaktadır. Hastada fertilite isteği varsa, gonadotropin tedavisi uygulanmalıdır.

4.1.3. Hipofiz yetmezliği olan gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Hastaların obstetrik öyküsü ve emzirme durumu dikkatle sorgulanmalıdır.
- Antepartum, intrapartum ve postpartum dönemde kanama ihtimaline karşı önlem alınmalıdır.
- Obstetrik kanamaların acil yönetimi hakkında yeterli bilgi ve beceriye sahip olunmalıdır.
- Antepartum, intrapartum ve postpartum dönemde aşırı kanaması olan kadınlar yakından ve dikkatle izlenmelidir.



Şekil 4. Gebelikte Prolaktinoma Yönetimi

- Postpartum dönemde hipotansiyon, hipoglisemi, taşikardi ve laktasyon yetersizliği bulguları tespit edilirse mutlaka hekime bilgi verilmelidir.
- Gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonu izlemlerde hipofizer yetmezlik şüphesi olan hastalar hekime yönlendirilmelidir.

4.2. Prolaktinomalar

Prolaktinomlar doğurganlık çağındaki kadınlarda hormon salgılanan hipofiz tümörleri arasında en sık görülendir ve hipofiz tümörlerinin %40'ını oluşturur.

Prolaktinomalar boyutlarına göre 2'ye ayrılır;

- Mikroadenom <10 mm (%90)
- Makroadenom ≥ 10 mm (%10, erkeklerde görülme sıklığı daha fazla)

4.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Gebelik öncesi galaktore (%80), düzensiz adet siklusları görülür. Bu adenomlar prolaktin üretir. Gebelik dışında prolaktin seviyeleri tümör boyutuyla yakından ilişkilidir. Artmış prolaktinin (hiperprolaktinemi) GnRH salınımını etkiler, FSH ve LH salgısını azaltır ve korpus luteum oluşumuna ve progesteron salgılanmasına müdahale ederek amenore, infertilite ve hipogonadizme neden olur. Bu durum, tedavi edilmemiş prolaktinomalı kadınların gebe kalmasına engel teşkil etmektedir. Sonuç olarak, prolaktinoma tanısı çoğu vakada gebe kalmadan önce konur.

4.2.2. Tanı

Prolaktin düzeyi ölçümleri gebelikte yarar sağlamaz. MR küçük tümörlerin tespit edilmesinde ve büyük tümörlerin uzanımını göstermede BT'den daha etkilidir. Gebelik öncesinde prolaktin üreten hipofiz adenomları için sürekli yükselen serum prolaktini ile ve radyolojik olarak kanıtlanmış hipofiz adenomu ile tanı konur.

4.2.3. Tedavi

- ***Dopamin agonistleri (DA)***
  Tüm prolaktinomalıların tedavisinde öncelikli olarak kullanılır. ABD'de onaylanmış dopamin agonistleri;
- ***Bromokriptin***
  Dopamin agonisti laktotrop reseptörlere bağlanır bu nedenle daha az prolaktin üretilir ve tümörün boyutu küçülür. Ergot türevidir. Güvenilirliği B kategorisindedir. Emzirenlerde kontrendikedir.
- ***Kabergoline (Dostinex)***
  Dopamin agonisti ergot türevi değildir. Laktotrop dopamin reseptörlerine karşı afinitesi yüksektir. Güvenilirliği B kategorisindedir. Emzirenlerde kontrendikedir.

4.2.4. Komplikasyonlar

- ***Maternal komplikasyonlar,*** nörolojik semptomlar, görme bozuklukları ve baş ağrıları ve diyabetes insipitus görülebilir. Gebelikte hiperöstrojenemi adenomun boyutunu artırabilir. Adenomun büyüme riski gebelik öncesi boyutuna bağlı olarak klinik önem taşır. Laktotropik mikroadenemun gebelik boyunca boyutunda artma riski düşüktür. Uzun süreli hiperprolaktinemi kemik yoğunluğunda azalmaya neden olabilir
- ***Fetal komplikasyonlar,*** tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri fetüs için olası risk oluşturur. İlk aylarda kullanılan bromokriptin tedavisi fetüse zararlı değildir.

4.2.5. Prolaktinomalar ve Gebelik

Hipofizin tamamı gebelik süresince büyür. Prolaktinoma büyüyebilir ve prolaktin düzeyi fizyolojik olarak yükselir ve izlem amacıyla kullanılmaz. Majör cerrahi gerekmedikçe obstetrik etkileri yoktur.

Gebelik Öncesi Tedavi

Dopamin agonistleriyle (Bromokriptin ve Kabergolin) tedavi edilerek prolaktin düzeyinin normale getirilmesi ve adenomun küçülmesi hedeflenir. Nörolojik ve görsel semptomlar düzelinceye kadar gebelik önerilmez.

Tablo 6. Klinik özelliklerin özeti ve önerilen tetkikler

Diyabetes insipidusun belirti ve bulguları	
Belirtiler	Poliüri (> 3 lt/gün) Polidipsi (> 3 lt/gün) dahil olmak üzere, zayıflık, konfüzyon ve nöbetleri kapsayan hipernatremi belirtileri
Tetkikler	
Üre ve elektrolitler, Ca^{2+}, glikoz	Poliüri ve polidipsinin diğer nedenlerini dışlamak ve hipernatremiyi (sınırda olabilir) kontrol etmek için
Serum (plazma) ozmolalite ve idrar ozmolalitesi	Kan osmolalitesi, üriner osmolalite ile gebe olmayan seviyelerle (yani>285 mOsmol/kg) uyumlu olduğunda düşünülmelidir.
İdrar özgül (spesifik) ağırlığı	Düşük, genellikle <1.005

Kaynak: Quigley, J., Shelton, C., Issa, B., & Sripada, S. (2018). Diabetes insipidus in pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist, 20, 41–48.

Gebelikte Tedavi

Gebelik tespit edilir edilmez ilaçlar derhal kesilmelidir. Gebelik dönemi boyunca gebenin yakın takip altında olması gerekir. Mikroadenom boyutunda artış nadirdir. Dolayısıyla rutin görme alanı yapılması önerilmemektedir. Makroadenomlarda ise aksine, görme alanı takip edilmelidir. Gebede görme alanında bozulma söz konusu olursa MR incelemesi yapılmalıdır. Eğer görmede kalıcı bir kayıp tespit edilirse erken doğum veya transfenoidal cerrahi düşünülebilir.

Gebelik sırasında intraseller makroadenomalarda büyüme görülebilir. Büyümesini kontrol altına almak için gebelik süresince bromokriptin kullanımına ihtiyaç duyulabilir. Şekil 4'de gebelikte prolaktinoma yönetimini görebilirsiniz.

4.2.6. Prolaktinomaya sahip gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

- Prolaktin düzeyinin yüksek olduğuna dair semptomların tespit edildiği kadınlar mutlaka bir endokrin uzmanına yönlendirilmelidir.
- Tanı almış ve tanıya yönelik tedavi alan kadınlara kontrasepsiyon için aile planlaması danışmanlığı verilmelidir.
- Dopamin agonistleri kullanılarak prolaktin düzeyinin normale getirilmesi ve adenomun küçülmesiyle semptomlar düzelinceye kadar gebelik önerilmemelidir.
- Dopamin agonisti tedavisi alan gebeler maternal ve fetal risk yönünde değerlendirilmeleri gerekir.
- Fetal kalp hareketleri sık sık takip edilmelidir.
- Prolaktinoma hastası olan gebe tümörlerin büyümesi açısında takip edilmelidir.
- İlaç kullanımı ile ilgili gebe bilgilendirilmelidir.
- Doğum komplikasyon gelişmediği sürece normal koşullarda gerçekleştirilmelidir.
- Prolaktinoma tedavisinde kullanılan ilaçların emzirme döneminde kullanılmaması ile ilgili bilgi verilmeli ve mutlaka uzmana yönlendirilmelidir.

4.3. Diyabetes İnsipidus

Diyabetes insipidus antidiüretik hormon eksikliği sonucu veya böbreklerin antidiüretik hormona cevapsızlığı sonucu oluşan, hipotonik ve çok miktarda idrar çıkarmasıyla (24 saatte 2-2.5 litreden çok) poliürinin gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır (Tablo 6).

Bu hastalıkta mevcut olan iki temel özellik idrar miktarının fazla olması olan poliüri ve idrar yoğunluğunun düşük olduğu hipostenüridir. Poliüriye neden olabilecek başka hastalık ve nedenler de bulunmaktadır. Bunlar; diya-

betes mellitus, bazı böbrek hastalıkları, diüretik kullanımı, elektrolit bozuklukları ve psikolojik sebeplerdir. Diyabetes insipidus ayırıcı tanısında bunlar da dikkate alınmalıdır.

Diyabetes insipidus aşağıdaki gibi sınıflanmaktadır. Bu sınıflandırma aynı zamanda diyabetes insipidusun her bir çeşidinin patofizyolojisini de açıklamaktadır.

- Santral (nörojenik, hipotalamik) diyabetes insipidus
- Nefrojenik diyabetes insipidus
- Gestasyonel diyabetes insipidus
- Psikojenik polidipsi
- ***Santral (nörojenik, hipotalamik) diyabetes insipidus:*** Hipotalamusta bulunan paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda üretilen ADH'un kısmen ya da tamamen eksikliği sonucunda meydana gelir.
- ***Nefrojenik diyabetes insipidus:*** Buradaki sorun ADH sentez ve sekresyonunda değil, böbreklerdedir. Bu vakalarda glomerüler işlevler normaldir. Ancak, hipotonik idrar varlığı ve normal veya artmış ADH düzeyi ile karakterize bir poliüri mevcuttur. ADH etkisine renal cevap yetersizdir.
- ***Gestasyonel diyabetes insipidus:*** Daha önce herhangi bir sorunu olmayan bir kişide, gebeliği döneminde ortaya çıkan diyabetes insipidus çeşididir. Gebelikte görülme sıklığı 100 bin kişide yaklaşık 2-4'tür. Daha çok gebeliğin 3. trimestirinde ortaya çıkmaktadır. Gestasyonel diyabetes insipiduslu hastalarda plasentadan salınan artmış vazopressinaz enzim aktivitesi ile ADH yıkımının artması sonucu oluşur. Gebelik sonlandıktan sonra klinik tablo düzelmeye başlar. Ancak, bazı olgularda preeklampsiye eşlik edebilmektedir.
- ***Dipsojenik diyabetes insipidus (primer polidipsi):*** Mekanizması tam bilinmeyen diyabetes insipidus çeşididir. Hipotalamusta bulunan susama merkezinde bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Psikiyatrik hastalarda daha çok görülmektedir. Ağız kuruluğuna neden olan ilaçlar, renin-anjiotensin sisteminin aktive olması ya da psikiyatrik sendromlar gibi değişik nedenlere bağlı olarak oluşan aşırı su içme durumu, ADH sekresyonunu suprese ederek poliüriye neden olur.

4.3.1. Diyabetes insipidus ve Gebelik

Diyabetes insipidusun gebelikte görülme durumu nadirdir. Normal gebelikte diğer hormonlarda olduğu gibi nörohipofiz işlevlerinde de bazı değişiklikler görülebilmektedir. Hipotalamik osmostatta yeni bir ayar dengesi gelişebilmektedir. Ayrıca, plasentadan salgılanan vazopressinazlar denilen spesifik enzimler tarafından ADH yıkımı artmıştır. Gebeliğin 4.-38. haftalarında vazopressinaz enzim aktivitesinde belirgin artış gözlenir. Aynı zamanda, gebelerin bazılarında karaciğer fonksiyonlarında hafif bozulmalar ve bu bozulmalara bağlı olarak vazopressinaz yıkımında azalma olabilir. Bu nedenle, diyabetes insipidusun gebelikte gelişmesi durumunda karaciğer fonksiyonları da mutlaka araştırılmalıdır. Öte yandan gebelik sonuçları üzerine diyabetes insipidusun olumsuz etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 7. Desmopressin kullanım yolları ve dozları

Kullanım yolu	Doz
Oral	Başlangıç dozu günde 300 µg (üçe bölünmüş dozlar şeklinde); idame dozu 300-600 µg (üçe bölünmüş dozlar şeklinde)
Dil altı (sublingual)	Başlangıç dozu günde 180 µg (üçe bölünmüş dozlar şeklinde); idame dozu 120-720 µg (üçe bölünmüş dozlar şeklinde)
İntranasal	Günde 10-40 µg (1-2 bölünmüş doz şeklinde)
İntravenöz (IV)/ İntramüsküler (IM)/Subkutan (SC) enjeksiyon	Günde 1-4 µg

Kaynak:Quigley, J., Shelton, C., Issa, B., & Sripada, S. (2018). Diabetes insipidus in pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist, 20, 41–48.

4.3.2. Diyabetes İnsipidusa sahip gebelerde ebelik bakımı ve yönetimi

Gebelik öncesinde diyabetes insipidus mevcut olan bir kadında, gebelik döneminde klinik belirtilerde artış gözlenir. Tedavide desmopressin güvenle kullanılabilir. Özellikle IV kullanım durumunda uterin kontraktilitede çok az artış gözlenebilir. Desmopressin kullanımı fetüs ve çocuk üzerinde bir soruna neden olmaz. Çünkü plasental ve süte geçişi önemsizdir. Desmopressin'in kullanım yolları ve dozları Tablo 7'de verilmiştir.

5. Sonuç

Endokrin sistem, üreme dahil birçok önemli hormonları üreten ve salgılayan bir bezler ağıdır. Gebelikte endokrin hastalıklar sık görülebilmektedir. Mevcut hastalığa yönelik gerekli tedavi sağlanmadığı takdirde hem maternal hem de fetal riskler görülebilmektedir.

Sağlıklı bir gebelik, doğum ve doğum sonu dönem için endokrin hastalıkların erken teşhisi ve bu hastalığa yönelik erken tedavi fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi önlemede ciddi etkiye sahiptir. Ebelerin gebelikte görüle-

bilecek ya da gebelik öncesi var olan endokrin hastalıkların gebelikteki etkilerini anlayabilecek düzeyde bilgi sahibi olmaları önemlidir. Ebeler, özellikle hastalıkların tedavi bakım ve korunma kısmında hem anne hem de fetüs için kilit role sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Abbasi, M., et al. (2015). Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: a case report. Surg Neurol Int, 6, 640–645.
2. Abdelmannan, D.& Aron, D.C. (2011). Adrenal disorders in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am, 40, 779–94.
3. Ahmed, M., Bashir, M., Okunoye, G.O., & Konje, J.C. (2021). Adrenal disease and pregnancy: an overview. The Obstetrician & Gynaecologist, 1-13.
4. Altıntaş, A. Tiroid fonksiyon testleri ve fizyopatolojisi. Ankara Üniversitesi, https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1046/mod_resource/content/1/9.%20Tiroid%20Fzyptlji.pdf (Erişim tarihi: Nisan 6, 2022).
5. Ambrosi, B., Barbetta, L., &Morricone, L. (2003). Diagnosis and management of addison's disease during pregnancy. J. Endocrinol. Invest, 26, 698-702.
6. American Thyroid Association. (2019). "Hyperthroidism in pregnancy." https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/hypothyroidism_pregnancy_brochure.pdf (Date of Access: February 27, 2022).
7. Amin, A., Robinson, S., & Teoh, T.G. (2011). Endocrine problems in pregnancy. Postgrad Med J, 87, 116-124.
8. Anand, G.& Beuschlein, F. (2018). Management of endocrine disease: fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology,*178,R45–R53.
9. Atmaca, U., Atalay, M.A., Sıdal, B.&Ates, U. (2012). Hiperemezis gravidarum. Gerçek hipertiroidizm mi, geçici hipertiroidizm mi?. The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology, 9 (36), 1492- 1497.
10. Avşar, F., Bedir, R., &Eserdağ, S. (2003). Addison hastalığı ve gebelik-olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 13, 238-240.
11. Bannerman, C.G. (2014). Gebelikte tiroid hastalıkları ve diğer endokrin bozukluklar: Cushing sendromu. (Kıykaç Altınbaş, Ş. Çev. Ed.). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, ss: 519-532.
12. Bayrak, Z., Turan, V., Demirtaş, G., Erdoğan, M., &Aşkar, N. (2011). Addison hastalığı ve gebelik. Ege Tıp Dergisi/ Ege Journal of Medicine, 50(4), 277- 279.
1. Belen, D., Şimşek, S., & Gürses, L. (2006). Prolaktinoma ve gebelik: medikal olarak tedavi edilen bir hipofiz makroadenomu olgusu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci., 26, 104-106.*
2. Berghella, V. (2009). Endokrin bozukluklar (Gezer, A. Çev. Ed.). Obstetrik (Doğum Bilgisi) Kanıta Dayalı Klinik Kılavuzlar. İstanbul, Türkiye: İstanbul Medikal Yayıncılık, ss: 1339-1354.
3. Black, F.O. (2002). Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? Am J Obstet Gynecol, 186, 204-209.
4. British Journal of Midwifery. (2018). "Caring for women with thyroid disorders in pregnancy." https://www.britishjournalofmidwifery.com/content/clinical-practice/caring-for-women-with-thyroid-disorders-in-pregnancy (Date of access: March 3, 2022).
5. Bronstein, M.D., Paraiba, D.B., &Jallad, R.S. (2011). Management of pituitary tumors in pregnancy. Nat Rev Endocrinol, 7, 301–10.
6. Bronstein, M.D., Machado, M.C.& Fragoso, M.C.B.V. (2015). Management of endocrine disease: management of pregnant patient with cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology, 173, R85-R91.
7. Bujara, S. (2019). "Cushing Syndrome in Pregnancy: When to Suspect and How to Treat." https://www.endocrinologyadvisor.com/home/topics/adrenal/cushing-syndrome-in-pregnancy-when-to-suspect-and-how-to-treat/(Date of Access: March 16, 2022).
8. Bulanık, M. (2015). Hiperemezis gravidarumlu gebelerde ve normal gebelerde serum YKL-40 ve iskemi modifiye albumin düzeylerinin karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi (Danışman: Sağsöz, N). https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp
9. Calina, D., Docea, A.O., Golokhvast, K.S., Sifakis, S., Tsatsakis, A., &Makrigiannakis, A. (2019). Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. Int J Environ Res Public Health, 16, 781.
10. Casey, B.M.& Leveno, K.J. (2006). Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol, 108, 1283–1292.
11. Chiha, M., Samarasinghe, S., & Kabaker, A.S. (2015). Thyroid storm: An updated review. Journal of Intensive Care Medicine, 30(3), 131-140.
12. Demir, N. Gebelikte tiroid hastalıklarının tanı ve yönetim kılavuzu. Maternal-Fetal ve Perinatoloji Derneği, https://www.tmftp.org/files/ulusal/gebelikte-tiroid-hastaliklarinin-tani-ve-yonetim-kilavuzu-28092017.pdf (Erişim tarihi: Mart 27, 2022).
13. Demiral Sezer, S., Kaymak, S., Demir, B., Sezer, T.Ö., & Makay, Ö. (2014). Gebede Feokromasitoma. Turkiye Klinikleri J Case Rep, 22(3), 152-155.
14. Dilli, D., Oğuz, Ş.S.& Dilmen, U. (2010). Fetal programlanma. Turkish J. Pediatr. Dis, 4(4), 245-252.
15. Dong, A.C.& Stagnaro-Green, A. (2019). Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Thyroid, 29(2), 278-289.
16. Edlow, A.G.& Norwitz, E.R. (2019). "Endocrine Diseases of Pregnancy." (Strauss, J.F., Barbieri, R.L., Gargiulo, A.R. Ed.). Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management (Seventh Edition). Elsevier, pp: 662-708.

17. Frise, C.J.&Williamson, C. (2013). Endocrine disease in pregnancy. Clinical Medicine, 13(2), 176–81.
18. Gadsby, R., Barnie-Adshead, A.M., &Jagger, C (1993). A prospective study of nauseaand vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract, 43, 245-248.
19. Gradden, C., Lawrence, D., Doyle, P.M., &Welch, C.R. (2001). Uses of error: Addison's disease in pregnancy. The Lancet, 357, 1197.
20. Greater Manchester Combined Authority. (2018). "Endocrine Disorders in Pregnancy Guideline."GMEC SCN Endocrine Disorders in Pregnancy Guideline FINAL V1. https://www.england.nhs.uk/north-west/wp-content/uploads/sites/48/2019/03/GMEC-SCN-Endocrine-Disorders-Pregnancy-Guideline-v1.pdf (Date of access: February 27, 2022).
21. Gregory, R.& Todd, D. (2016). Endokrin problemler (Karahan, N. Çev. Ed.). gebelikte tıbbi problemler: Ebeler için el kitabı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim ve Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., ss: 105-124.
22. Goodwin, T.M., Montoro, M.& Mestman, J.H. (1992). Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. Am J Obstet Gynecol, 167 (3), 648-652.
23. Güngör, A., Bilen, H., Akbaş, E.M., Özdemir, Ç., & Aktan, B.(2013). Gebelikte hiperparatiroidizm: İki olgu sunumu. Dicle Tıp Dergisi, 40(3), 501-3.
24. Heath, H. III, Hodgson, S.F., &Kennedy, M.A. (1980). Primary hyperparathyroidism-incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. N Engl J Med., 302(4), 189–193.
25. İkiz, A.Ö. (2011). Tiroid ve Paratiroid Cerrahi Anatomisi. (Toprak, M. Ed.).Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi, ss: 13-23.https://www.tkbbv.org.tr/tkbbvData/Uploads/files/tiroid-ve-paratiroid-cerrahisi.pdf(Erişim tarihi: Mart 16, 2022).
26. Jarnfelt-Samsioe, A. (1987). Nausea and vomiting in pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv, 42, 422-427.
27. Kaba, M. (2013). Gebelik ve tiroid hormonları. Kocatepe Tıp Dergisi, 14(3), 160-166.
28. Kılıç, A.& Çalım, S.İ. (2019a). Yüksek riskli gebelik: pregestasyonel ya da yeni kazanılan hastalıklar – Diyabet ve gebelik. (Taşçı Duran, E., Gerçek, E. Ed.). Yüksek Riskli Gebelikler ve Yönetimi. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., ss: 335-462.
29. Kılıç, A.&Çalım, S.İ. (2019b). Yüksek riskli gebelik: Pregestasyonel ya da yeni kazanılan hastalıklar (Endokrin hastalıklar ve gebelik). (Taşçı Duran, E., Gerçek, E. Ed.). Yüksek Riskli Gebelikler ve Yönetimi. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., ss: 399-400.
30. Krassas, G. E., Poppe, K., &Glinoer, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. Endocr. Rev., 31, 702–755.
31. Langlois, F., Lim, D.S.T., &Fleseriu, M. (2017). Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 24, 184–92.
32. Lao, T.T. (2005). Thyroid disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 17, 123–127.
33. Lekarev, O.& New, M.I. (2011). Adrenal disease in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 25, 959-973.
34. Lenders, J.W. (2012). Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Eur J Endocrinol, 166(2), 143-150.
35. Lenders, J.W., Eisenhofer, G., Mannelli, M., &Pacak, K. (2005). Phaeochromocytoma. Lancet, 366 (9486), 665-675.
36. Leung, A.M. & Mestman, J.H. (2015). Endocrine diseases in pregnancy. Glob. Libr. Women's med, https://www.glowm.com/section-view/heading/Endocrine%20Diseases%20in%20Pregnancy/item/168 (Date of Access: August 4, 2023).
37. Lin, W., et al. (2019). Approach to cushing's syndrome in pregnancy: two cases of cushing's syndrome in pregnancy and a review of the literature. *Ann Transl Med,*7(18), 490.
38. Lo, C.Y., Lam, K.Y., Wat, M.S., &Lam, K.S. (2000). Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. Am J Surg, 179 (3), 212-215.
39. Machado, M.C., Fragoso, M.C.B.V.& Bronstein, M.D. (2018). Pregnancy in patients with cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am, 47, 441–449.
40. Madazlı, R. Diyabetes Mellitus. (Madazlı, R. Ed.). Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi,ss: 35-58.
41. Manoharan, M., Sinha, P., &Sibtain, S. (2019). Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum–an overview. J Obstet Gynaecol, 40, 749–58.
42. Memorial. "Cushing sendromu nedir? Tedavisi nasıl uygulanır?" https://www.memorial.com.tr/hastaliklar/cushing-sendromu-nedir (Erişim tarihi: Mart 15, 2022).
43. Miller, K. (2021). "Endocrin disorders." https://www.webmd.com/diabetes/endocrine-system-disorders (Erişim tarihi: Mart 5, 2022).
44. Murphy, A., Janzen, C., Strehlow, S.L., Greenspoon, J.S., & Palmer, S.M. (2014). Diyabetes mellitus ve gebelik (Kıykaç Altınbaş, Ş., Zengin, T. Çev. Ed.). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, ss: 509-518.
45. *National Cancer Institute (2016). "Thyroid And Parathyroid Gland Anatomy." https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9268#:~:text=Anatomy%20of%20the%20thyroid%20and%20parathyroid%20glands.,the%20neck%20near%20the%20thyroid. (Date of access: March 18, 2022).*
46. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. "Pregnancy and thyroid disease." file:///Users/sibelicke/Downloads/Pregnancy_Thyroid_Disease_508.pdf (Date of Access: April 3, 2022).
47. Nayak, B.& Burman, K. (2006). Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. Endocrinol Metab Clin N Am, 35, 663–686.
48. Øksnes, M., Ross, R., &Løvås, K. (2015). Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,29,3-15.
49. Oldfield, E.H., et al. (1991). Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of cushing's syndrome. The New England Journal of Medicine, 325(13), pp: 897-905.

50. Oliveira, D., Lages, A., Paiva, S., & Carrilho, F. Treatment of Addison's disease during pregnancy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep., 2018, 17-0179.
51. Özata, M. "Paratiroid yüksekliği." http://www.endokrin.org/Tr/content3.asp?m1=1&m2=5&m3=144 (Erişim tarihi: Nisan 29, 2022).
52. Özdemir, İ., Demirci, F., &Yücel, O. (2004). A case of primary addison's disease with hyperemesis gravidarum and successful pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 113, 100-102.
53. Polat, Ö., et al. (2018). Diyabetik Hastalarda Yaşa Göre HbA1c Değişimi-Kılavuzların Güncel Uygulamalara Etkisi. Türk Diyab Obez, 3, 107-112.
54. Prebtani, A.P.H., Donat, D. & Ezzat, S. (2000). Worrisome striae (case report). The Lancet, 355, 1692.
55. Quigley, J., Shelton, C., Issa, B., & Sripada, S. (2018). Diabetes insipidus in pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist, 20, 41–48.
56. Rigg, J., Gilbertson, E., Barrett, H.L., Britten, F.L., & Lust, K. (2019). Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. J Clin Endocrinol Metab, 104, 721–729.
57. Saranac, L., Zivanovic, S., Bjelakovic, B., Stamenkovic, H., Novak, M., &Kamenov, B. (2011). Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? Horm Res Paediatr, 75(3), 157- 65.
58. Sarathi, V., Lila, A.R., Bandgar, T.R., Menon, P.S., & Shah, N.S. (2010). Pheochromocytoma and pregnancy: A rare but dangerous combination. Endocr Pract., 16(2), 300-309.
59. Stanley, A.Y. (2019). Endocrine disease in pregnancy: current recommendations. Palmetto pharmacist, 59(2), 20-33.
60. Şahin, H.G., Zeteroğlu, Ş., Şahin, H.A., Sürücü, R., & Kolusarı, A. (2004). Hiperemezis Gravidarum Olgularında Tiroid Fonksiyon Testleri Değerlendirilmeli mi?. Perinatoloji Dergisi, 12(1), 29-32.
61. Tanrıkulu, S. (2020). Gebelik ve tiroid. X. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması https://gunceltipdernegi.org/pdf/125-sunum/16-11-2020/19.20-21.05/19.50-20.05-Seher-Tanrikulu.pdf (Erişim tarihi: Nisan 6, 2020).
62. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Thyroid disease in pregnancy (ACOG Practice Bulletin-Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists). Obstetrics&Gynecology, 135(6), 261-274.
63. Türkmen, H. &Sivrikaya, S.K. (2018). Addison hastalığı olan gebenin bakımında ebe ve hemşirenin rolü. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 15 (3), 177-180.
64. Türkmen, H., Yalnız, H.& Soğukpınar, N. (2015). Gebelikte paratiroid hastalıkları. CBU SBED, 2 (4), 82-85.
65. Uslu, A. (2020). Tiroidin metabolik hormonları. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, https://avesis.istanbul.edu.tr/resume/downloadfile/auslu?key=6c0f42ee-9e12-4350-bbf5-abf601d5cf19 (Erişim tarihi: Mart 16, 2022).
66. Valassi, E. (2021). Pituitary disease and pregnancy. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 68(3), 184-195.
67. Vannucchi, G., Covelli, D., Vigo, B., Perrino, M., Mondina, L., &Fugazzola, L. (2017). Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. J Endocrinol Invest, 40, 727–732.
68. Vellacott, I.D., Cooke, E.J.A., &James, C.E. (1988). Nausea and vomiting in early pregnancy. Int J Gynaecol Obstet, 27, 57-62.
69. Vilar, L., Freitas, M.C., Lima, L.H.C., Lyra, R., & Kater, C.E. (2007). Cushing's Syndrome in Pregnancy: An Overview. Arq Bras Endocrinol Metab, 51(8), 1293-1302.
70. Wallace, C., Toth, E.L., Lewanczuk, R.Z., &Siminoski, K. (1996). Pregnancyinduced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 81, 15-21.
71. Wier, F.A.& Farley, C.L. (2006). Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. J Midwifery Womens Health, 51(3), 152–158.
72. Yavuz, D.G. (2013). Gebelikte hipotiroidi tanı ve tedavisi. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD, https://www.researchgate.net/publication/267157122_GEBELIKTE_HIPOTIROIDI_TANI_VE_TEDAVISI (Erişim tarihi: Nisan 6, 2022).*
73. Yavuz, D.G. (2014). Prolaktinoma. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 7(2), 16-21.
74. Zhang, X., Liao, H., Zhu, X., Shi, D., &Chen, X. (2019). A successful pregnancy in a patient with secondary hypertension caused by adrenal adenoma: a case report. BMC Pregnancy Childbirth, 19, 116.