

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Kullanılan İlaçlar ve Toksisiteleri

Esra TEL* ve Suna SABUNCUOĞLU**

Drugs Used in Thyroid Function Disorders in Pregnancy and Their Toxicities

SUMMARY

Pregnancy is a physiological process between fertilization and birth, which involves changes that take place in line with the needs of the developing fetus. The use of medicines may be due to pre-existing pregnancy or diseases that occur during pregnancy. Thyroid dysfunctions are also included in these diseases. Thyroid dysfunction is seen in approximately 2-3% of pregnancies. If it is not treated, it can cause serious risks to both mother and baby. Although the drugs used in the treatment of these disorders are generally safe, some of derivatives can cause side effects for mother such as agranulocytosis, thrombocytopenia, tachycardia, nephrotic syndrome. Again depending on the use of medicines; teratogenic effects such as fetal hyperthyroidism / hypothyroidism, neonatal head development disorders can be observed by antibody or drug transfer from placenta to baby. As in each drug group, thyroid drugs must be used only after the benefit / benefit ratio is well assessed. In this review, teratogenic potentials of drugs used in thyroid function disorders during pregnancy are evaluated.

Key words: Pregnancy, fetus, thyroid disorders, thyroid drugs, teratogenicity, toxicity

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Kullanılan İlaçlar ve Toksisiteleri

ÖZET

Gebelik, gelişmekte olan fetüsün ihtiyaçları doğrultusunda meydana gelen değişiklikleri içeren döllenme ve doğum arasındaki fizyolojik süreçtir. Gebelikte önceden bulunan veya gebelik esnasında oluşan hastalıklar nedeniyle ilaç kullanımı söz konusu olabilmektedir. Bu hastalıklar içerisinde tiroid fonksiyon bozuklukları da yer almaktadır. Gebelerin yaklaşık %2-3'ünde tiroid fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Tedavi edilmediği takdirde hem anne hem bebek için ciddi riskler meydana gelebilmektedir. Bu bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak güvenli olsa da bazı türevler, annede agranülositoz, trombositopeni, taşikardi, nefrotik sendrom gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Yine ilaçların kullanımına bağlı olarak; plasentadan bebeğe ilaç ya da antikor geçişiyle fetüs hipertiroid/hipotirodi, yenidoğanda baş gelişim bozuklukları gibi teratojenik etkiler gözlenebilmektedir. Her ilaç grubunda olduğu gibi tiroid ilaçları da yarar/zarar oranı iyi değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır. Bu derleme makalesinde gebelikte tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanılan ilaçların teratojenik potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, fetüs, tiroid hastalıkları, tiroid ilaçları, teratojenite, toksisite

Received: 25.05.2017

Revised: 29.06.2017

Accepted: 05.07.2017

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

° Corresponding Author;
Tel: + 90 312 305 21 78,
Faks : + 90 312 311 47 77,
E-mail: sunaatasayar@gmail.com

GİRİŞ

Gebelik, döllenme ile başlayıp doğumla sona eren bir fizyolojik süreç olup, fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için maternal sistemde birçok değişiklik meydana gelmektedir (Top, 1998, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2012). Bu dönemde önceden var olan hastalıklar veya gebelikle birlikte ortaya çıkan rahatsızlıklar nedeniyle ilaç kullanılabilir. Gebelik; preembriyonik, embriyonik (organogenez de dahil) ve fetal dönem olmak üzere 3 dönemde incelenebilir. Preembriyonik dönemde ilaca maruz kalınması genellikle fetüsü hiç etkilemez ya da hamileliğin düşükle sonlanmasına neden olur. Teratojenite açısından en riskli kabul edilen dönem organogenez dönemidir ve gebeliğin 18-21. günleri ile 56-60. günleri arasındaki periyodu oluşturur. Gebeliğin başlangıcında olan kadınların pek çoğu gebe kalmalarını farketmemelerine bağlı olarak bu dönemde ilaç kullanılmaktadır. Ancak, bu dönemde ilaç kullanılması fetüsün gelişimi açısından büyük risk oluşturmaktadır. Fetal dönemdeki ilaca maruziyeti organogenez dönemindeki kadar büyük deformasyonlara yol açmamakla birlikte fetüste malformasyon oluşumu gerçekleşebilmektedir (Demirkan, 2006, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2012).

Tiroid hormonları vücuttaki biyolojik işlevin devam etmesinde büyük öneme sahip olup, tiroid fonksiyon bozukluğu durumunda ise bu işlevin devam etmesinde aksaklıklar oluşabilmektedir. İyot eksikliğine bağlı tiroid stimüle edici hormon (TSH) stimülasyonu sonucu tiroid bezinin büyümeye başlamasıyla oluşan patolojik durum guatr olarak adlandırılmaktadır. Tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının fazla sentezlenmesiyle çevre dokularının yüksek düzeyde bu hormonların etkisinde kalması durumu hipertiroidizmdir. Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması durumunda ise hipotiroidizm ortaya çıkmaktadır. Tiroid antijenlerine karşı immün yanıtın oluşması ile otoimmün tiroid hastalıkları meydana gelir. Bununla birlikte tiroid hormonları gebeliğin başlaması, devamı, fetal gelişim için de çok gereklidir (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016). Fetusun tiroid hormon düzeyleri gebeliğin ilk üçte bir kısmında anneye bağlıdır. Tiroid fonksiyon bozuklukları gebelik öncesi tanı konmuş olabileceği gibi gebelik esnasında da gelişebilir. Gebelerin %2'sinde hipotiroidi, %0.2-1 oranında hipertiroidi görülmektedir (Gharib ve diğerleri, 2005, Markovic, 2008). Anne ve fetusun sağlığı için tanı koyulduktan hemen sonra vakit kaybetmeden uygun tedaviye başlanmalıdır (Gharib ve diğerleri, 2005, Markovic, 2008, Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

Tiroid hastalıklarının tedavisinde tiroid hormon preparatları ve antitiroid ilaçlar kullanılmaktadır.

Tiroid hormon preparatları; levotiroksin sodyum, liyotironin sodyum, liyotriks, tiroglobülin olup, tiroid hormonlarının yetersizliğinde veya yokluğunda kullanılmaktadır. Antitiroid ilaçlar ise tiyöüre türevleri (metimazol, propiltiyourasil, karbimazol), adrenerjik reseptör blokörleri, iyot, iyotlu radyo-kontrast maddeler, glukokortikoidler, lityum tuzları, radyoaktif iyot, iyodür girişini inhibe eden anyonik ilaçlar olup, hipertiroidizmin ve tirotoksikozun tedavisinde kullanılır (Katzung, 1993, Kayaalp, 2002).

Gebelerde tiroid fonksiyon bozukluğu görüldüğünde de söz konusu ilaçlar ile tedavi yapılmaktadır. Eğer gebede hipotirodi durumu varsa levotiroksin sodyum tercih edilirken, hipertiroidi de tiyöüre türevleri kullanılmaktadır (Türkiye ve Endokronoloji ve Metabolizma Derneği 2016). Tedavisinde tiyöüre türevleri kullanılan hastaların %5'inde yan etkiler görülebilmektedir. Agranülositoz, bu yan etkiler arasında en korkulanıdır. Antitiroid ilaçlar hepsi fetal tiroid fonksiyonlarını inhibe ederek fetal hipotirodiye sebep olabilir. Tiyöüre türevlerinden hem propiltiyourasil hem de metimazol gebelikte kullanılabilir, FDA'ye göre gebelik kategorileri D'dir ve eşit derecede etkilidirler. Ancak metimazol, propiltiyourasil'e göre plasentayı daha çok geçtiği için ve metimazol kullanımında yenidoğanda *aplasia cutis congenita* denen kafa defektlerine sebep olduğunu bildiren çalışmalar olduğu için propiltiyourasil tercih edilir. Gebelerde hipotiroidizm tedavisinde kullanılan levotiroksin sodyumun ise gebelik kategorisi A olup, hem anne hem bebek için güvenlidir, ciddi yan etkilere neden olmaz (Katzung, 1993, Mandel, 2001, Citrin, 2002).

Gebelerdeki tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanılan ilaçlar genel olarak güvenli olsa da bazı türleri, annede agranülositoz, trombositopeni, taşikardi, nefrotik sendrom gibi yan etkilere sebep olabilmektedir (Türkiye Endokronoloji Metabolizma Derneği 2016). Yine ilaçların kullanımına bağlı olarak plasentadan ilaç ya da antikor transferiyle fetüs hipertiroidi/hipotirodi, yenidoğan baş gelişim bozuklukları gibi teratojenik etkiler gözlenebilmektedir (Citrin, 2002). Bu derlemede; gebelerde tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanılan ilaçların olası teratojenik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

GEBELİK VE DÖNEMLERİ:

Gebelik, kadın ve erkek üreme hücrelerinin birleşmesi sonucu başlayan ve doğumla sona eren bir olaydır (Top, 1998). İnsanlarda ortalama gebelik süresi 40 hafta/280 gün olarak verilmektedir. Üreme

hücreleri kadında ovum, erkekte ise spermidir (T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2012).

Gebelik 3 ana dönemde incelenebilmektedir (Orer, 2014; Özbudak, 2016):

a) Pre-embriyonik dönem: Fertilizasyondan sonraki 18 gün (3 hafta) olan süreci kapsayan döneme denir. Kadının siklus düzenindeki gecikme oluşmadan önceki ara dönemdir. İlaç gebeliğin bu döneminde alınmışsa 'ya hep ya hiç' yasası geçerlidir. Bu dönemde ilaca maruz kalınması, hamileliğin düşükle sonlanmasına neden olacak kadar şiddetli bozukluklara neden olabilir veya embriyoyu hiç etkilemez. Etkilemeye bağlı olarak sakatlık oluşma olasılığının olmadığı düşünülmektedir (Orer, 2014).

b) Embriyonik (Organogenez) dönem: Fertilizasyondan sonraki 3-9. haftaları kapsar. Gebeliğin ilaç kullanımı bakımından en hassas olduğu dönem olup 21-56. günleri kapsamaktadır. Bu dönemde hücreler farklılaşır, doku ve organ gelişimi başlar. Bu nedenle ilaç maruziyetinde en riskli dönem olarak ifade edilmektedir. İlacın alındığı zamana göre oluşumu en aktif durumda olan organ veya yapının deformasyona uğrama ihtimali en fazladır (Orer, 2014; Özbudak, 2016).

c) Fetal dönem: 9-10. hafta ile doğum arasında kalan dönemdir. Bu dönemde farklılaşma ve gelişme devam eder ve ilaca maruz kalma genel olarak embriyonik dönemdeki kadar büyük şekil bozukluklarına yol açmaz. Fizyolojik ya da fonksiyonel bozukluklar ve gelişme geriliği bozuklukları gibi önemsiz malformasyonlar daha çok görülür (Orer, 2014).

Doğum öncesi dönem; üçer aylık dönemlerden oluşan üç döneme ayrılabilir (Demirkan, 2006, Özbudak, 2016):

1. ilk üç ay: Hamileliğin ilk 3 ayını, zigot ve fetus dönemlerini içerir.

2. ikinci üç ay: Hamileliğin 4. -6. aylarını kapsar. Bu dönemin ortasında fetus hareketleri anne karnından hissedilebilir. Fetusün temel anatomik yapısı iyice belirginleşmiştir.

3. son üç ay: Hamileliğin 7.-9. aylarını kapsar. Fetus bu dönemde doğarsa hayatta kalma şansı vardır. Antikorlar hastalıklara karşı korunmak için anneden fetüse geçer. Çoğu fetus doğuma hazırlanmak için baş aşağı bir pozisyona gelir.

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Maruz kalınan kimyasal ve çevresel etkenlerle fetusta anormal durumların ve kusurların meydana gelmesine teratojenite denir. Teratojen ise bu kusurlara yol açan etkinin kendisidir (Öztürk, 2014).

Gebelik döneminde bazı yakınmalar, önceden va-

rolan hastalıklar veya gebelikte yeni gelişen durumlar nedeniyle çeşitli ilaçların kullanılması gerekmektedir. Gebelik döneminde ilaç kullanımını gerektiren başlıca semptomlar: ağrı, bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, ödem, soğuk algınlığı olarak saptanmıştır. Gebenin gebeliğinin ilk aylarında, farkında olmadan kullandığı ilaçlar ile tiroid, diyabet, epilepsi gibi kronik bir hastalığa sahip gebelerde ilaç kullanım gerekliliği de gebelikte ilaç maruziyetinin temelini oluşturur. Teratojenlerin fetus üzerindeki etkileri genel olarak düşük, gelişme bozuklukları, organlarda şekil bozukluğu, rahim içi gelişimde gecikme, zihinsel gelişimde gecikme, kanser oluşumu ve genetik değişim olarak söylenebilir (Demirkan, 2006).

Teratojen etki, ilaç için 'olası' bir olumsuz etkidir. Bu etkinin ortaya çıkabilme olasılığının olduğu akıld tutulurken, bu olasılığın düşük olduğu ve yalnız ilacın etken maddesinin teratojenik potansiyeline bağlı olmadığı da göz önüne alınmalıdır. İlaça gebeliğin hangi döneminde maruz kalındığı, ilacın dozu ve kullanım süresi de teratojen etkinin ortaya çıkmasında rol oynarlar. Bunlarla beraber kişinin ilaca duyarlılığı ve genetik yapısı da ilaç etkisini ve şiddetini değiştirebilmektedir (Öztürk, 2014).

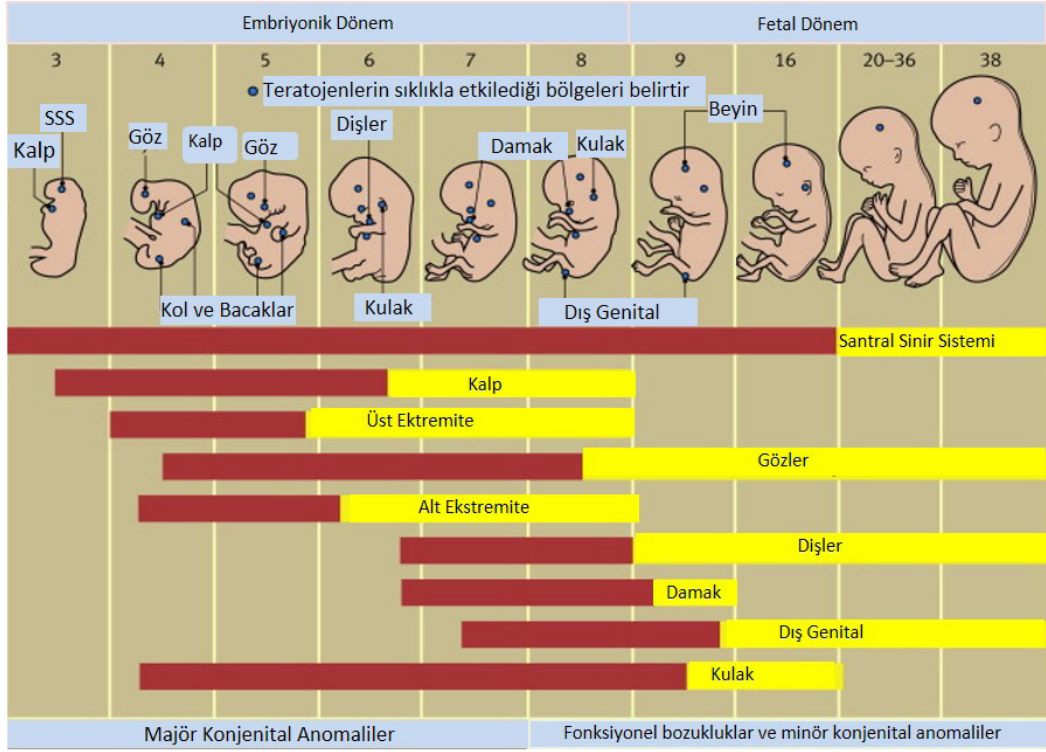
Teratojen etki, gebelik dönemine göre değişik şekillerde meydana gelebilmektedir. Gebeliğin ilk iki haftasında bir maruziyet söz konusu ise, gebelik sonlanır ya da herhangi bir etki görülmez. Gebeliğin organogenez döneminde gerçekleşen maruziyetler, önemli yapısal bozukluklar ve organ anomalileri ile sonuçlanabilir. Teratojenlere en hassas olunan dönemdir. Fetal dönemdeki teratojen maruziyetleri ise küçük malformasyonlar, büyüme geriliği ve işlevsel bozukluklara neden olabilir (Kayaalp, 2009). Fetusün anne karnındaki gelişimi ve ilacın alındığı zamana bağlı olarak hangi organ ve yapıları etkileyebileceği şekil 1'de gösterilmiştir.

TİROİD BEZİ, İŞLEVLERİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Tiroid Bezi ve İşlevleri

Tiroid bezi, larinksin önünde, trakeanın üzerinde, iki yanında yer alan krikoid kıkırdağa istmus ile bağlı yapıdır. Vücuda alınan iyot miktarı ve vücut büyüklüğü ile orantılı olarak tiroid bezinin boyutları değişmektedir (Greenspan, 1997).

Tiroid hormonları, biyolojik işlevlerin devam edebilmesi için çok önemli ve gereklidir. Büyüme ve gelişme, termoregülasyon, metabolizma, üreme işlevleri, dolaşım ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi önemli olaylarda büyük role sahiptir (Minelli, 1997).



Şekil 1. Fetüs gelişimindeki kritik dönemler. Kırmızı şeritler malformasyonların oluşması açısından yüksek riskli; sarı şeritler ise daha az riskli olan haftaları göstermektedir (Freyer, 2008).

Tiroid hormonlarının sentezi, ön hipofiz bezinden salgılanan TSH (tiroid stimüle edici hormon, serum tirotropin) tarafından kontrol edilir. TSH kontrolü ise hipotalamus tarafından sentezlenen tirotropin salıverici hormon (TRH) ile sağlanmaktadır. Dolaşımdaki tiroid hormon ihtiyacına göre salınan TSH ve TRH arasındaki negatif geri beslenme mekanizması ile hücrelerin ihtiyacı olan serbest triiyodotironin (T_3) ve serbest tiroksin (T_4) yeterli miktarda sentezlenir (Boelaert & Franklyn, 2005).

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid hormonları, gebelik oluşumları, devamı ve fetal gelişim için büyük öneme sahiptir. Maternal tirotropin plasentadan geçemezken T_3 ve T_4 plasentadan geçebilir. Gebeliğin 12. haftasından önce tüm fetüsler ve konjenital hipotirodizi olan fetüsler gebelik süresince annenin tiroid hormonuna ihtiyaç duyarlar. Santral sinir sisteminin gelişmesinde tiroid hormonları önemlidir. Tiroid fonksiyon testleri içinde en hassas olanı TSH'dir. Daha önce bilinen tiroid hastalığı olan veya riskli grupta bulunanlara gebelikte tiroid değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016). Gebelik dönemlerine göre TSH düzey sınırları tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları oluşumu için risk faktörleri şunlardır (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016):

1. Ailede veya kendisinde tiroid hastalığı öyküsü (hipertiroidi veya hipotiroidi, postpartum tirodit)
2. Öncesinde tiroid ameliyatı geçirmiş olmak
3. Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıkların bulunması
4. Tiroid hastalığı düşündürülen klinik bulguların bulunması, guatr
5. Daha önceden tiroid otoantikörlerinin varlığı
6. Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi
7. Baş boyun radyoterapisi almış kadınlar
8. İnfertilite tedavisi görmüş olanlar
9. Daha önce düşük veya ölü doğum hikayesi olanlar

Tablo 1. Gebelik dönemlerine göre TSH (tiroid stimüle edici hormon) düzey sınırları (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016)

Gebelik dönemleri	TSH alt sınırı	TSH üst sınırı
1. Trimester	0.1 mIU/L	2.5 mIU/L
2. Trimester	0.2 mIU/L	3 mIU/L
3. Trimester	0.3 mIU/L	3 mIU/L

Gebelikte Hipotiroidi

Hipotiroidi, aktivitesi azalan tiroid bezinin az hormon salgılaması ile ortaya çıkar.

Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %1-2 oranındadır (Markovic, 2008). Gebelikte en sık karşılaşılan hipotiroidi nedeni kronik otoimmün tiroidittir (*Hashimoto* tiroiditi). Gebelikte diğer birincil hipotiroidi sebepleri, endemik iyot yetersizliği, radyoaktif iyot ile ortadan kaldırma tedavisi, *Graves* hastalığı nedeniyle tiroid bezinin çıkartılması, şiddetli preeklampsi ve de tiroid cerrahisi olarak sayılabilir. *Sheehan* sendromu, lenfositik hipopituitarizm ve geçirilmiş hipofizektomisi gebelikte ikincil hipotiroidinin sebepleri olarak değerlendirilmektedir. Hipotiroidi olgusuna sahip gebelerde erken gebelik kaybı, gebelik anemisi, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, ablasyo plasenta, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, fetal beyin gelişiminde bozulma, kötü prenatal seyir gibi durumlar meydana gelebilir (Gharib, 2005).

Hipotiroidide serum TSH düzeyi artar ve serum T4, T3 düzeyleri azalır. Erken gebelik döneminde insan koryonik gonadotropin hormon (hCG)'nin tiroid üzerine uyarıcı etkisinden dolayı serum TSH'ında düşme ve serum T4 düzeyinde hafif artma meydana gelir. Bu fizyolojik değişiklikler gebelikte hipotiroidi tanısının konulmasını zorlaştırır. Maternal hipotiroidi ikinci üç ayda ve öncesinde gelişirse geri dönüşsüz fetal beyin gelişimi bozukluklarına neden olur. Daha sonraki dönemde maternal hipotiroidi daha az ve geri dönüşlü fetal beyin hasarına neden olur (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

Gebelikte Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının tiroid bezi tarafından fazla sentezlenmesi ve salınımı sonucu çevre dokuların yüksek düzeyde hormon etkisinde kalmasıyla ortaya çıkar.

Tedavi edilmemiş hipertiroidili hastaların genel olarak fertilité problemleri vardır. Gebelikte hipertiroidi görülme sıklığı %0.1-0.2'dir (Citrin, 2002). *Graves* hastalığı, gestasyonel geçici tirotoksikoz, molar gebelik, subakut ya da sessiz tiroidit, toksik adenom, multinodüler toksik guatr, iyotun indüklediği tirotoksikoz gebelikte hipertiroidinin nedenlerindedir (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016). Hipertiroidinin gebelikte görülen komplikasyonları maternal ve fetal düzeydedir:

Maternal komplikasyonları: Düşük, gebeliğin başlattığı hipertansiyon, erken doğum, doğumsal kalp yetmezliği, tiroid fırtınası, plasental dekolmandır.

Fetal komplikasyonlar: Düşük doğum ağırlığı, fetal guatr, hipotiroidi, ölü doğum, hipertiroididir (Citrin, 2002).

Hipertiroidinin semptom ve bulguları gebeliğin semptom ve bulgularına benzer. Hipertiroidili bir gebede ilk belirtiler yorgunluk, çarpıntı, uykusuzluk, sıcak intoleransı, proksimal kas güçsüzlüğü, nefes açlığı ve iritabilitedir. Bu belirtiler gebeliğe bağlı olarak da meydana gelmektedir.

Gebelikte iştahın artmasına rağmen kilo alımının olmaması ve istirahatteki kalp hızının dakikada 100 atımın üzerinde olması tiroid hastalığına ait iki en önemli bulgudur (Greenspan, 1997). Gebelikte total tiroid hormon seviyesi yükselir. Gebelerde hipertiroidinin tanısı için serum serbest T4, serbest T3 ve TSH seviyelerinin ölçülmesi gerekmektedir. Gebelikte 8-14. haftalarında hCG'nin etkisiyle TSH düzeylerinde hafif bir baskılanma olur (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Kullanılan İlaçlar

Tiroid hastalıklarında kullanılan ilaçlar, hipotiroidizmin tedavisinde destek olarak kullanılan tiroid hormon preparatları ve hipertiroidizmin ile tirotoksikozun tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar olarak iki ana grupta incelenir

Tiroid hormon preparatları; Levotiroksin sodyum, liyotironin sodyum, liyotriks, tiyoglobülinidir.

Antitiroid ilaçlar tiyoüre türevleri ve diğer antitiroid ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Tiyoüre türevleri propiltiyurasil, metimazol ve karbimazoldür. Diğer antitiroid ilaçlar: Adrenerjik reseptör blokörleri, iyot, iyotlu radyo kontrast maddeler, glukokortikoidler, lityum tuzları, radyoaktif iyot, iyodür girişini inhibe eden anyonik ilaçlar (Citrin, 2002).

GEBELİKTE TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA KULLANILAN İLAÇLAR

Antitiroid İlaçların Gebelikte Kullanımı

Gebelikte hipertiroidi tedavisinde ilk seçilecek tedavi yöntemi, antitiroid ilaç kullanımınıdır. Tedavinin amacı, en düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi uygulayarak serum T4 seviyesini mümkün olan en kısa sürede normal değere indirmek ve bu seviyede tutmaktır (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016). Antitiroid ilaçlar, plasentadan geçebilmektedir. Gebelikte hipertiroidinin tedavisinde metimazol ve propiltiyourasil eşit derecede etkilidir. Fakat metimazole bağlı embriyopati ve *aplasia cutis congenita* (ACC) bildirildiği ve propiltiyourasilin transplasental geçişinin daha az olması nedeni ile propiltiyourasil tedavisi tercih edilir. Bununla birlikte, son zamanlarda her iki ilacın da plasental aktarım özelliğinin benzer olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (Citrin, 2002). Gebelik boyunca propiltiyourasil 100-150 mg/gün dozunda kullanılır. Serum T4 düzeyini üst düzeye yakın seviyede tutacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Aşırı miktarda antitiro-

id ilaç dozu fetal hipotiroidi ve fetal guatr sebebidir. Hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, serum T4 düzeyi normalin üst sınırına yakın düzeyde tutulmalıdır (Citrin, 2002)

Tedaviye başladıktan sonra istenildiği gibi maternal ötiroid durum oluşana kadar 2-4 haftalık aralarla serum tiroid fonksiyon testleri kontrol edilir (Mandel, 2001, Citrin, 2002). Serum TSH düzeyi 6-8 hafta içinde normal değerlere gelir. Hasta ötiroid hale geldikten sonra 4 hafta aralıklarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Hasta ötiroid hale gelse de nüksetme riski olduğundan antitiroid ilaçlar 32-34 haftadan önce kesilmemelidir (Greenspan, 1997).

Tiyöre tedavisi altında istenmeyen etkilere hastaların %5'inde rastlanır. Tiyöre grubu ilaç tedavisi sırasında %10 oranında geçici lökopeni gelişebilir. Genelde ilaç tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Yaklaşık %0,2 hastada agranülositoz da meydana gelir. Agranülositoz ilaç dozundan bağımsız ve ani olarak gelişir, ilaç tedavisini kesmeyi gerektirir (Terada, 2012, Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016)

İhtiyacı olan vakalarda β bloker olarak propranolol 20-40 mg/gün uygulanabilir. Propranololun uzun kullanılması fetal büyüme bozukluğu ve yeni doğan hipoglisemisine yol açacağından mümkün olduğunca kısa (2-6 hafta) kullanılmalıdır (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016). Düşük doz potasyum iyodür, tiroidektomiye hazırlık aşamasında, cerrahi kabul etmeyen hastalarda, propiltiourasil tolere edemeyen olgularda tercih edilebilir. İyot maruziyeti sonrası da bildirilmiş neonatal hipotiroidizm olguları mevcuttur (Özeren, 2017).

Yüksek doz ilaçla yeterli kontrolün sağlanamadığı ağır vakalarda 2. üç ayda cerrahi tiroidektomi yapılabilir. Cerrahiye hazırlık için iyot verilmemelidir. Radyoaktif iyot kontrendike olduğundan, ameliyat gebelikten sonraya ertelenmelidir. Gebeye tanısal veya terapötik bakımdan hiçbir şekilde radyonüklid verilmemelidir. Aksi takdirde fetal tiroid hasarı ortaya çıkabilir (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

Tüm antitiroid ilaçlar fetal tiroid fonksiyonlarını inhibe edebilir ve fetal hipotiroidiye neden olabilir. Bu durum, genellikle doğumdan birkaç gün veya hafta sonrasında ötiroid duruma gelerek iyileşen bir durumdur. Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen Graves hastalığına sahip olan annelerin bebeklerinde hipotiroidi (ilaç transferi için) veya hipertiroidizm (antikorların bebeğe geçmesi nedeniyle) olabilir. Bu nedenle, tedavi edilen bir hipotiroidizmli annede, her yenidoğanın tiroid fonksiyonunu değerlendirmek önemlidir, özellikle de tiroid büyümesi ultrasonografi ile incelenmelidir (Mandel, 2001).

Propiltiourasil:

Propiltiourasil ile tedavi edilen hipertiroidili annelerden doğan çocuklarda doğumsal anomalilerin sıklığının arttığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, Graves hastalığı olan tedavi edilmiş annelerle karşılaştırıldığında, propiltiourasil veya metimazol ile tedavi edilen annelerden doğan 65 çocukta doğumsal anomali oranında hiçbir artış görülmemiştir (Momotani, &Ito, 1991). Propiltiourasil ile tedavi edilen hipertiroidili annelerin bebekleri üzerine yapılan bir dizi araştırma, önemli doğumsal anomalilerin hızında herhangi bir artış olmadığını ortaya koymaktadır (Holt, 1970).

Fetus tiroid bezinin aktif çalıştığı gebeliğin 10. haftasından sonra ortaya çıkabilen fetal tiroid fonksiyonunun baskılanması, propiltiourasil tedavisinde metimazol tedavisinden daha fazla görülür. Bu durum, hipotiroidiyi telafi etmeye çalışırken fetal tiroid hiperplazisi ve guatr ile sonuçlanabilir. Propiltiourasil ile tedavi edilen annelerden doğmuş yenidoğanların % 1-5'inde görülen fetal tiroid baskılanması bebeklerin çoğunda uterusu ultrasonografi ile teşhis konabilen yenidoğan guatr ile belirgindir. Yenidoğan bebeklerinde solunum yollarında tıkanıklığa neden olabilecek büyük guatrlar nadir olarak gözlenir. Propiltiourasil ve iyodürlerin kombinasyonu veya propiltiourasil ve tiroid hormonu, gebelikte kontrendikedir, çünkü tek başına alınan propiltiourasilden daha guatrojenik özellik göstermektedir (Citrin, 2002).

Bunların dışında daha önce de belirtilen propiltiourasil kullananlarda görülen yan etkiler arasında hepatit, akut hepatik nekroz, hipoprotrombeni de sayılabilir (Kayaalp & Gürlek, 2002).

Karbimazol ve Metimazol:

Metimazol ve karbimazol gebelikte hipertiroidizm tedavisinde kullanılmasıyla yenidoğanlarda *aplasia cutis congenita* adı verilen anomalilerin görüldüğü ifade edilmektedir. *Aplasia cutis congenita* doğumda derinin lokalize bir bölgesinde eksiklik veya skarlaşmanın bulunduğu heterojen bir bozukluk durumudur. Lezyonların çoğu kafa derisinde bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan 11 yenidoğanın kafa derisinde hasar bildirilmiş, geriye dönük olarak 6 aylık bir süre içindeki raporlar ve hekim anketleri incelenmiştir. Defektler tek yuvarlak, delikli, üfürüm benzeri, kafa derisinin verteksdeki orta hat kusurları veya tepe noktasında şeklinde bildirilmiştir. Anneler sorgulandığında 11 anneden 2'sinin hipertiroidizm tedavisi için metimazol almış olduğu ortaya konulmuştur. Üçüncü bir anne de hipotiroidizm tedavisi için gebelik süresince tiroid hormonu kullanmıştır. Metimazol alan annelerin birinin her ikisinde de kafa derisi defekti bulunan ikizleri olduğu ifade

edilmiştir. Kafa derisinde kusurun yanı sıra ikizlerden birinde cerrahi onarım gerektiren *apatent urachus* da gözlenmiştir (Citrin, 2002) .

Mujtaba ve Burrow (1975), hamilelikte hipertiroidizm için metimazol veya propiltiourasil kullanan 21 kadını izlemiştir. Birbirini izleyen iki gebelik sırasında alan bir kişide, iki tanesinde kardiyovasküler defekte sahip kardeşler doğmuştur; bunlardan birinde imperfore anüs varlığı tespit edilmiştir. Bach-rach ve Burrow (1984), hamilelikleri sırasında metimazol ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde *aplasia cutis congenita* vakaları olduğunu belirtmiştir. Milham (1985), dört kez metimazol ile ilişkili kafa derisi defekti vakası gözlenmiştir. Dört olgunun birinde umbilikal defekt, patent vitellin kanalı mevcuttu. Van Dijke ve diğerleri (1987), doğuştan gelen kafa derisi defektleri olan bir bebeğin annesinin, gebeliği sırasında metimazol ve tiroid hormonu ekstresini almış olduğunu bildirmiştir. Gebenin metimazol maruziyeti ile ilişkili bir diğer *aplasia cutis congenita* vakasında, skalp hipoplazisi ve artmış alfa-fetoprotein ile bildirilmiştir. Tanaka ve arkadaşları (1989), gebelik sırasında annesi metimazol ile tedavi edilen bir bebekte birden fazla doğumsal kafa derisi defekti olan bir olgu bildirmiştir. Dutertre ve arkadaşları (1991), annesi gebelik sırasında karbimazol ile tedavi edilen bir bebekte *aplasia cutis congenita* vakası bildirmiştir. Bunlara benzer başka çalışmalar da gebelikte metimazol veya karbimazol kullanımının sonucunda da, yenidoğanda *aplasia cutis congenita* görüldüğünü bildirmiştir (Citrin , 2002).

Yukarıda belirtilen çalışmalardaki kanıtların aksine, birkaç araştırmacı retrospektif bir yaklaşımla, gebelik sırasında *aplasia cutis congenita* ve metimazol veya karbimazol tedavisi arasında ilişkinin zayıf olduğunu bildirmiştir. Momotani ve arkadaşları (1984) gebelik sırasında anneleri metimazol ile tedavi edilen 243 bebeği incelemiştir (117 hipertiroidi ve 126 ötiroid bulunan gebe). Bu hastalardan metimazol almayan 400 annenin (350 ötiroid ve 50 hipertiroidi) sonucu bebeği ile karşılaştırılmış, hiçbir çocukta *aplasia cutis congenita* görülmemiştir. Van Dijke ve diğerleri (1987), 49.091 doğum kaydını incelemiş ve 25 çocuğun (% 0.05) doğumsal cilt defekti ile doğduğunu ve bunlardan 13'ünde (% 0.03) saçlı deri ile sınırlı olduğunu belirtmiştir. Hasta dosyalarının incelenmesi sonucunda, bu çocukların annelerinin hiçbirinde antitiroid ilaç kullanılmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca gebeliğin ilk üç aşamasında metimazol veya karbimazol ile tedavi gören 24 annenin kayıtları bulunmuş ve

hiçbirinde ciltte hasar gözlenmemiştir. Anneleri hamilelik sırasında metimazol veya karbimazol ile tedavi edilen sırasıyla 27 ve 36 çocukta oluşan gruplarda *aplasia cutis congenita* vakası görülmemiştir. Di Gianantonio ve diğerleri (2002), tarafından rapor edilen yeni birçok merkezli ENTIS (Avrupa Teratoloji Bilişim Hizmetleri Ağı) çalışmasında hamilelik süresince ile tedavi edilen 241 gebenin hiçbirinde 24 saat içinde *aplasia cutis congenita* izlenmemiştir (Mandel,2001, Citrin, 2002).

Önemli doğumsal anomalilerin prevalansı, uterusta metimazol maruz kalmış 243 yenidoğan ve maruz kalmamış 400 yeni doğan bebek arasında farklılık göstermemiştir. Anneleri hamilelik sırasında metimazol veya karbimazol ile tedavi edilen birçok çocukta nadir görülen doğumsal anomalilerin bulunduğu görülmüştür. Belirtiler arasında, trakeo-özofageal (T-E) fistüllü özofagus atrezisi, küçük yüz ve skindimmorfik özellikler, büyüme geriliği ve zihinsel engel gibi etkilerin yanısıra gastrointestinal anomalilerle birlikte genellikle *choanal atrezi* bulunmaktadır. Di Gianantonio ve diğerleri (2002), ileriye dönük olarak 241 gebelik sonucunu incelendi. Metimazole maruz kalan kadınlar ve teratojenik olmayan maddelere maruz bırakılan bir kontrol grubunda gözlemlenen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasındaki önemli anomalilerin oranında artış olmamıştır. Gebeliğin ilk üç ayında metimazol tedavisi ile yukarıda tarif edilen embriyopati arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, propiltiourasil tedavisinden sonra böyle bir vakanın tanımlanmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle, hamilelik süresince metimazol tedavisi yerine propiltiourasil tercihi yapılmalıdır (Mandel, 2001, Citrin, 2002).

Gebelik boyunca metimazol (40-140 mg / hafta) alan *Graves* hastalığına sahip kadınlar ile gebelik sırasında metimazole maruz kalmamış kadınlardan olan 15 bebek arasında zihinsel kapasitede herhangi bir fark gözlenmemiştir. Uterusta karbimazole maruz kalan 25-3-13 yaşlarındaki çocuklarda normal entelektüel fonksiyon ve somatik büyüme tanımlanmıştır. Yukarıda listelenen olumsuz çalışmaların aksine, birkaç vakada nörogelişimsel gecikme görülmüş olup, uterusta metimazole maruz kalan çocuklarda konjenital anomalileri tanımlayan birkaç vaka raporu da bulunmaktadır (Citrin, 2002). Gebelikte propiltiourasil ve metimazol kullanımının tablo 2'de karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 2. Gebelikte propiltiourasil ve metimazol kullanımının karşılaştırılması (Özeren, 2017).

	Propiltiourasil	Metimazol
Plasental geçiş	+	++
Fetal guatr ve hipotiroidizme neden olabileceği riski	+	+
Maternal tiroid fonksiyonlarının normale gelmesi için gerekli süre	7 hafta	8 hafta
Albümine bağlanma	++	+
Döküntü	+	+
Doğumsal anomali	?	Aplasia cutis congenita Koanal atrezi Osefajial atrezi Minor dismorfik bulgular
Süte geçiş	+	+++

Tiroid Hormon Preparatlarının Gebelikte Kullanımı Levotiroksin sodiyum

Tiroid hormon yetersizliğinde veya yokluğunda kullanılan bu ilacın gebelik kategorisi A'dır. Gebelerde hipotiroidi tedavisinde güvenle kullanılabilir. Gebelik öncesi hipotiroidiye sahip olduğu bilinen olguların TSH'si konsepsiyondan önce 2,5 mIU/L seviyesinin altına getirilmelidir. Otoimmün tiroid hastalığına sahip olanlarda da aynı eşik değer alınabilir. Levotiroksin tedavisi alan ve TSH değeri gebelik öncesi önerildiği şekilde 2,5 mIU/L bulunan kadınlarda daha fazla doz artışı gerekebilir. *Hashimoto* tiroiditi olanlarda daha az doz artışı gerekeceği söylenebilir. Gebelik oluştuktan sonra hasta görülmüşse TSH düzeyi hemen kontrol edilmeli ve levotiroksin dozu ayarlanmalıdır. Hasta tedaviye başladıktan 4-6 hafta sonra yeniden hormon düzeyleri değerlendirilmeli ve sonra her 4-6 haftada bir kontrol edilmelidir. TSH hedefi, daha önce de bildirildiği gibi ilk trimester için $n < 2.5$ mIU/L, sonraki dönemler için < 3 mIU/L olmalıdır. Gebelikte levotiroksin kullanımı güvenli olup, yüksek dozda alınması halinde daha önce belirtilen taşikardi ve diğer aritmiler, sinirlilik, uykusuzluk, tremor, ateş yükselmesi, terleme, aşırı zayıflama, diyare, halsizlik ve kalpte dekompanseasyon gibi yan etkilerin annede görülmesi söz konusu olmakta ve ilaç dozu azaltıldığında bu etkiler ortadan kalkmaktadır (Orer, 2014).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid fonksiyon bozuklukları, üreme çağındaki kadınlarda, ikinci sıklıkta görülen endokrin sistemde ortaya çıkan bir bozukluktur (Terada & Tateoka, 2012). Bu hastalıkların erken teşhisi ve doğru ilaçlarla tedavi edilmesi hem fetüsün hem de annenin sağlığı için çok önemlidir (Çakır, 2004).

Gebelik sırasında kadınlarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerin, tiroid bezi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Hormonal ve metabolik olan bu değişiklikler, vücuttaki tiroid değerlerini etkileyebilirken bazı tiroid hastalıklarının da taklit edebil-

mektedir. Gebelik, tiroid hastalıklarından bazılarının seyrini de etkileyebilmektedir. Örneğin; otoimmün tiroid hastalıkları gebelik esnasında iyileşme gösterirken, doğum sonrası şiddetlenebilmektedir. Tiroid fonksiyon bozuklukları gebeliğin seyrini, fetüsü ve yenidoğanın sağlığını etkileyebilmektedir. Gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu, tedavisi mümkün olan, aksi takdirde hem anne hem de yenidoğan açısından ciddi komplikasyonlara neden olabilecek bir durumdur. Gebelik öncesinde tiroid fonksiyon bozukluğu var ise, özellikle gebeliğin ilk üç ayında tiroid hormon düzeyleri değerlendirilerek, ilaç dozları tekrar ayarlanmalıdır (Bilge & Şahin, 2015).

Endokrin sistem hastalıkları bulunan gebelerde, diğer kronik hastalıklara sahip olanlardakine benzer şekilde gebelik döneminde kullandıkları ilaçların olası teratojenik etkilerinden dolayı endişe oluşmakta ve ilacın gebelik döneminde bırakılması söz konusu olabilmektedir. Ancak gerekli tedavilerin sağlanması maternal ve fetal ciddi komplikasyonları önlemektedir. Ayrıca tiroid fonksiyon bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçların FDA'ye göre gebelik kategorisi incelendiğinde güvenli ilaçların bulunduğu görülmektedir (Frederiksen, 2011).

Gebelikte hipotiroidizmin tedavisinde rutin olarak tiroid hormon preparatlarından levotiroksin sodiyum kullanılmaktadır. Önerilen tedavi edici dozlarda kullanıldığı takdirde, levotiroksin insanlarda teratojeniteye veya fetal toksisiteye neden olmamaktadır. Gebelik sırasında yüksek doz levotiroksin alınması, fetal ve postnatal gelişim üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (Katzung, 1993, Kayaalp & Gürlek 2002, Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

Gebelikte hipertiroidizmin tedavisinde antitiroid ilaçlar olan tiyoüre türevleri kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan karbimazolün Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda propiltiourasil malformasyon oranını arttırmadığı bildirilmektedir. Metimazol ve propiltiourasil için ise yenidoğanda

aplasia cutis congenita adıyla anılan kafa derisi anomalilerine sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak elde edilen veriler, metimazol ve karbimazolün teratojenik potansiyelleri hakkında kesin bir çıkarımda bulunmak için yetersizdir. Bu antitiroid ilaçların FDA'è göre gebelik kategorileri D olup, gebelikte yarar/zarar oranı hesaplanarak ve mümkün olan en düşük dozlarda kullanılabilir endokrin ilaçlardır (Katzung, 1993).

Gebelikte, hipertiroidizmin levotiroksin ve antitiroid ilaçlarla birlikte tedavisi verilmemektedir. Bunun nedeni söz konusu tedavi kombinasyonunda antitiroid ilaçların dozunun yükseltilmesinin gerekmesidir. Yüksek dozda alınan ilaç ise plasentayı geçerek fetüste hipotiroidizmi tetikleyebilmektedir (<http://www.abdiibrahim.com.tr/urunler/endokrin-ve-metabolizma>).

Bu derleme kapsamında, gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğunda kullanılan ilaçların olası etkileri değerlendirilerek, teratojenik potansiyelleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu ilaçlar ile ilgili olarak derlenen bilgiler genel olarak değerlendirildiğinde gebelikte kullanılmaları güvenli görünmektedir. Dolayısıyla tiroid fonksiyon bozukluğu olan gebe kadınların doktor kontrolünde hormon düzeyleri değerlendirilerek, uygun ilaçlarla tedaviye başlanması ya da tedaviye devam edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanılan ilaçların gebelikte kullanımı konusunda hastaların hekim kontrolünde olmaları önemli olmakla birlikte, eczacılar en yakın sağlık danışmanı olarak hastanın bilgilendirilmesinde önemli bir role sahiptirler. Eczacılar, gebelikte ilaç kullanımını konusunda endişeli olan tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip hastalara, hem anne hem de fetüs sağlığı için hormon düzeylerinin iyileştirilmesi gerektiği ve tedavide kullanılan ilaçların uygun dozlarda alındığında gebelikte kullanımının güvenli olduğu hakkında bilgi vermelidir.

KAYNAKLAR:

- Bachrach, L. K., Burrow, G. N. (1984). Aplasia cutis congenita and methimazole. *Canadian Medical Association Journal*, 130(10), 1264.
- Bilge, Ç., Şahin, N. (2015), Gebelik ve Tiroid Hastalıkları, *KASHED*, 2, 1, 1-14.
- Boelaert, K., Franklyn, J. (2005), Thyroid hormone in health and disease, *Journal of Endocrinology*, 187, 1, 1-15.
- Citrin, O., Ornoy, A. (2002), Teratogen Update: Antithyroid Drugs—Methimazole, Carbimazole, and Propylthiouracil, *Teratology*, 65, 38-44
- Çakır, N. (2004), Gebelik ve tiroid hastalıkları, *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2, 1, 65-72.

- Demirkan, K. (2006), Gebelikte ilaç kullanımı, *TEB Adana Eczacı Odası Dergisi*, 13, 32-33.
- Di Gianantonio, E., Clementi, M., Ornoy, A. (2002), Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies, *Public Health Genomics*, 5(1), 8-12.
- Dutertre, J. P., Jonville, A. P., Moraine, C., Autret, E. (1991), Aplasia cutis après exposition in utero au carbimazole, *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 20(4), 575-576.
- Endokrin ve Metabolizma, Tiroid hormonu, (Erişim adresi: <http://www.abdiibrahim.com.tr/urunler/endokrin-ve-metabolizma>) Erişim adresi: (20 Nisan 2017)
- Frederiksen, M.C. (2011), The new FDA pregnancy labeling requirements for drugs, *Journal of Midwifery & Women's Health*, 56, 3, 303-307.
- Freyer, A.M. (2008), Drug-prescribing challenges during pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 18, 7, 180-186.
- Gharib, H., Tuttle, RM., Baskin, HJ., Fish, LH., Singer, PA., McDermott MT. (2005), Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from The American Association of Clinic Endocrinologists, *The American Thyroid Association, and The Endocrine Society, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 1, 581-5.
- Greenspan, S., Gardner, G., Shoback, D. (1997), *Basic & clinical endocrinology*, Stamford, Appleton & Lange.
- Holt, A., Talbert, M., Thomas, G. Jr., Rankin, P. (1970), Hyperthyroidism during pregnancy, *Obstetrics & Gynecology*, 36, 779 -785.
- Katzung, B. G. (1993), Tiroid ve Antitiroid İlaçlar, *Temel ve Klinik Farmakoloji*, İstanbul: Barış Kitapevi, 769-783.
- Kayaalp, S.O. ve Gürlek A., (2002), Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Hacettepe Taş Basımevi, 1108-1125.
- Kayaalp, S.O. (2009), Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Hacettepe Taş Basımevi, 133-134.
- Mandel, S., Cooper, D. (2001), The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 6, 2354-2359.

- Marković, S., Kostic, G., Igrutinovic, Z., Vuletic, B. (2008), Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents, *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 136 (5-6), 262-266.
- Milham, S. (1985), Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy, *Teratology*, 32(2), 321-321.
- Minelli, R., Braverman, L. E., Giuberti, T., Schianchi, C., Gardini, E., Salvi, M., Roti, E. (1997), Effects of excess iodine administration on thyroid function in euthyroid patients with a previous episode of thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment, *Clinical endocrinology*, 47, 3, 357-361.
- Momotani, N., Ito, K., Hamada, N., Ban, Y., Nishikawa, Y., & Mimura, T. (1984), Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring, *Clinical endocrinology*, 20(6), 695-700.
- Momotani, N., Ito, K. (1991), Treatment of pregnant patients with Basedow's disease, *Experimental and Clinical Endocrinology*, 97, 268 -274.
- Orer, H. S. (2014), Teratojen Ajanlar, *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Ankara; Güneş Tıp Kitapevi, 1706-1709.
- Özbudak, H., Ünal Z., Sabuncuoğlu, S. (2016), Gebelikte Non-Steroid Antiinflamatuar İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20, 72-79.
- Özeren, S., Gebelik ve tiroid hastalıkları, (Erişim adresi: <http://tmftp.org/webkontrol/uploads/files/semih%20C3%20B6zeren23nisan.pdf>), Erişim tarihi: (27 Nisan 2017).
- Öztürk, Z. (2014), İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski Ve Danışmanlık Hizmeti. *Sted*, 24(5), 201-205.
- Tanaka, S., Yamashita, Y., Koga, Y., Hagsawa, M., Hanatani, K., Fujimoto, S. (1989), Three cases of neonatal congenital anomalies associated with maternal hyperthyroidism: Abstracts of Papers Presented at the 29th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society, *Congenital anomalies*, 29(3), 229.
- T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Gebelik ve Fetüs Fizyolojisi, Hemşirelik, (2012), (Erişim adresi: http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Gebelik%20Ve%20Fet%20C3%20BCs%20Fizyolojisi.pdf), Erişim tarihi: (10 Mart 2017)
- Terada, T. and Tateoka K. (2012), Case Report Ovarian Cystic Tumor Composed Of Brenner Tumor And Struma Ovarii, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5, 3, 274-277.
- Top, M. (1998), Gebe Kadınların Algıladıkları Sağlık İhtiyaçları Üzerine Bir Araştırma. Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği. (2016), *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, (45-48), (Erişim adresi: <http://www.turkendokrin.org/files/file/Tiroid-2017.pdf>), Erişim tarihi: (9 Nisan 2017).
- Van Dijke, C. P., Heydendael, R. J., & De Kleine, M. J. (1987), Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Annals of internal medicine*, 106(1), 60-61.