

## TIREOIDNA ŽLEZDA I TRUDNOĆA

Marija Bićanin i Mirjana Varjačić  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

## THYROID GLAND AND PREGNANCY

Marija Bicanin and Mirjana Varjagic  
Gynecology and Obstetrics Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

Tireoidna žlezda ima veoma značajnu ulogu u funkcionisanju organizma, a posebno u razvoju mnogih tkiva i organa u toku intrauterinog razvoja. Napredak u razumevanju fiziologije funkcionisanja štitaste žlezde u normalnoj trudnoći, još više je istakao značaj poremećaja u njenoj funkciji za nepovoljan akušerski ili neonatalni ishod trudnoće. Normalnu trudnoću karakteriše znatno izmenjeno funkcionisanje tireoide žlezde, koje remeti testove tireoidne funkcije, tako da se njihove referentne vrednosti za stanja izvan trudnoće ne mogu koristiti tokom gestacije. Stimulativni uticaj humanog horionskog gonadotropina (HCG) na tireoidnu žlezdu, sa posledičnom redukcijom koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) mora se uvek uzeti u obzir prilikom evaluacije tireoidnih funkcionalnih testova, posebno tokom prvog trimestra trudnoće. Ispravna interpretacija koncentracije TSH, u vezi sa slobodnim tiroksinom (FT4) i Anti TPOAb je važnija za razlikovanje fizioloških stanja za trudnoću, od onih koje iziskuju medicinski tretman (Gravesova bolest, Hashimoto tireoiditis). Gravesov hipertireoidizam povezan je sa povećanim rizikom maternalnih i fetalnih komplikacija, a adekvatnim tretmanom antitireoidnim lekovima moguće je ublažiti ove neželjene efekte. Izuzetno je značajno: a) pravilno prepoznati etiologiju poremećaja funkcije tireoidne žlezde i b) primeniti odgovarajuću terapiju dijagnostikovanog poremećaja, bilo da je reč o hipofunkciji bilo o hiperfunkciji tireoidne žlezde.

**Ključne reči:** tireoidna žlezda; trudnoća; tiroksin.

### UVOD

Tireoidna žlezda ima veoma značajnu ulogu u funkcionisanju organizma, posebno u razvoju tkiva i organa u toku intrauterinog razvoja. Napredak u razumevanju fiziologije funkcionisanja štitaste žlezde u normalnoj trudnoći, još više je istakao značaj poremećaja u njenoj funkciji za nepovoljan akušerski ili neonatološki ishod trudnoće (1). Poremećaji u funkcionisanju tireoidne žlezde kod žena su česti tokom reproduktivnog perioda života. Autoimunska oboljenja i poremećaj jednog statusa su vodeći uzroci poremećaja funkcije tireoidne žlezde, i značajno su povezani sa većom učestalošću spontanih pobačaja, prevremenih porođaja i fetalnim anomalijama, a

### ABSTRACT

Thyroid gland has an important role for the functioning of the body, especially for the development of many tissues and organs during the intrauterine development. The developments in understanding of the physiology of the thyroid function in a normal pregnancy accentuated how important its disorders can be for the adverse obstetric or neonatal outcome. The normal pregnancy is characterised by major changes in thyroid economy, thyroid function tests and iodine metabolism. Therefore, normal reference ranges valid for the non-pregnant state should not be applied during gestation. In fact, the stimulatory action exerted by human chorionic gonadotropin (hCG) on the thyroid gland, with a consequent reduction of thyroid stimulating hormone (TSH) concentration, must always be taken into account when evaluating thyroid function test, especially during the first trimester of pregnancy. The right interpretation of TSH in conjunction with free thyroxine (FT4) and TSH receptor antibodies (TRAb) is of pivotal importance to distinguish not dangerous situations (gestational transient thyrotoxicosis – GTT) from health threatening ones (Graves' disease, Hashimoto thyroiditis). Graves' hyperthyroidism is associated with an increased risk of maternal and foetal complications, and an appropriate treatment with anti-thyroid drugs is able to abolish these adverse effects. The following are of the pivotal importance: a) the right recognition of low TSH aetiology, b) an adequate knowledge in the management of pregnant women with low TSH values.

**Key words:** thyroid gland; pregnancy; thyroxine.

više od svega učestvuju u veoma visokoj zastupljenosti teškoća pri ostvarivanju reproduktivne funkcije (infertilitet).

Tireoidea (štitasta žlezda) se formira između 2. i 7. nedelje gestacije. Folikul kao funkcionalna jedinica tireoidne žlezde formira se oko 10. nedelje gestacije i sadrži dva tipa epitelnih ćelije: folikularne (glavne) i parafolikularne ćelije (C, svetle ćelije). Glavne ćelije su odgovorne za produkciju koloida (jod-tireoglobulin), dok parafolikularne ćelije proizvode hormon kalcitonin, odgovoran za homeostazu kalcijuma (2).

Prve naznake aktivnosti fetalne tireoidne žlezde mogu se uočiti između 5. i 6. nedelje gestacije, u vidu depono-

vanja veće količine joda iz plazme u koloid. Enzimski sistem, kojim se oslobađa jodotironin iz tireoglobulina u sistemsku cirkulaciju, sazreva između 8. i 10. nedelje gestacije. Tireoidea i adenohipofiza počinju da funkcionišu oko 11. nedelje gestacije. Mala količina tireoidnih hormona majke dostupna je fetusu i neophodna za normalan razvoj mozga fetusa. U toku trudnoće, posteljica ima sposobnost transporta jodida nasuprot gradijentu koncentracije, ali, za razliku od drugih tkiva, ta funkcija nije pod kontrolom tireostimilišućeg hormona (TSH) (3).

Tirodni hormoni, tiroksin (T4) i trijodtironin (T3), u organizmu ispoljavaju brojne efekte: utiču na potrošnju kiseonika i produkciju toplote, doprinoseći povećanju bazalnog metabolizma. Sem toga, tireoidni hormoni imaju značajne inotropne i hronotropne efekte na srce, neophodni su za normalan rast i razvoj kostiju, podstiču hematopoezu i utiču na metabolizam ugljenih hidrata i lipida.

Posle sinteze i oslobađanja iz tireoidnih folikula, tireoidni hormoni se u plazmi vezuju za proteine: albumin ("thyroxine-binding albumin", TBA), prealbumin ("thyroxine-binding prealbumin", TBPA) i globulin ("thyroxine-binding globulin" TBG). U cirkulaciji fetusa maksimalni afinitet za vezivanje tireoidnih hormona pokazuju albumini u periodu od 14. do 24. nedelje gestacije, dok TBG svoj maksimalni učinak pokazuje pred kraj trudnoće. Ovo je posledica sinteze estrogena iz placente i njihovog uticaja na sintezu TBG iz fetalne i maternalne jetre tokom graviditeta, čime se reguliše odnos slobodnih i vezanih hormona tireoidne žlezde u cirkulaciji (4,5).

Kontrola mehanizma sekrecije tireoidnih hormona je veoma složena i uključuje normalno funkcionisanje i hipotalamusa i hipofize. Pored toga, tireoidna žlezda poseduje i sposobnost autoregulacije, kontrolišući preuzimanje joda i sintezu tireoidnih hormona. Pri visokim koncentracijama jodida u cirkulaciji na određeno vreme može se zaustaviti sinteza hormona ("Wolff-Chaikofov" efekat). Kada je koncentracija jodida u cirkulaciji mala, zbog nedostatka joda i sinteza hormona nije dovoljna, te se povećava lučenje TSH i nastaje hipertrofija žlezde (gušavost). Ovaj poremećaj obično je praćen neonatalnim hipotireoidizmom i mentalnom retardacijom (6).

### ***Procena funkcije tireoidne žlezde u trudnoći***

Normalna tireoidna funkcija neophodna je za pravilan rast i funkcionalni razvoj ploda. Zato je ispitivanje tireoidne funkcije kod trudnica (posebno ukoliko u ličnoj ili porodičnoj anamnezi postoji oboljenje štitaste žlezde, ili postoje neki simptomi i znaci koji se mogu povezati sa subkliničkim ili klinički manifestnim poremećajem tireoidne funkcije) izuzetno važno i treba da se uradi već u prvom trimestru trudnoće. Za ispitivanje funkcije

tireoidne žlezde postoje brojni testovi, a u kliničkoj praksi najčešće se određuju: slobodni tiroksin, tireoistimilišuću hormon i antitireoidna autoantitela specifična za tireoidnu peroksidazu, tireoglobulin i receptor za TSH (6).

Više od 99% tiroksina vezano je za proteine plazme, a samo 0,05% nalazi se slobodno u cirkulaciji (fT4) (2). Zbog povećanja koncentracije proteina plazme u trudnoći (posebno TBG, pod dejstvom estrogena) ne meri se koncentracija ukupnog tiroksina (TT4). Određivanje koncentracije tireostimilišućeg hormona (TSH) – predstavlja najpovoljniji skrining postupak za procenu funkcije tireoidne žlezde. Antitireoidna autoantitela marker su autoimunskog procesa u štitastoj žlezdi, koji ne mora biti praćen i poremećajem njene funkcije. Kod osoba sa Hašimoto tireoiditisom povećana je koncentracija antitela specifičnih za tireoidnu peroksidazu (antiTPO At), najčešće i antitela specifičnih za tireoglobulin (antiTg At), a retko i blokirajuća antitela koja se vezuju za TSH receptor na tireocitima (antiTSHR At). Dijagnostički značaj imaju antiTPO At. Kod obolelih od Gravesove bolesti povećana je koncentracija stimulišućih antiTSHR At, koja imaju dijagnostički značaj (omogućavaju otkrivanje uzroka hipertireoze), a kod većine pacijentkinja povećana je koncentracija i drugih antitireoidnih autoantitela.

### ***Specifičnosti tireoidne funkcije u trudnoći***

Poremećaji funkcije tireoidne žlezde ubrajaju se u jedan od najčešćih poremećaja funkcije tokom prvog trimestra graviditeta. Manifestacije tireoidnih poremećaja su raznovrsne i primarno su definisane optimalnom zastupljnošću joda u ishrani. Problem epidemioloških studija tireoidnih poremećaja u trudnoći je kako definisati manifestni i subklinički hipotireoidizam, zatim referentne vrednosti nivoa tireoidnih hormona u trudnoći, uticaj godina, pola, faktora okruženja i različite tehnike koje se koriste za merenje nivoa tireoidnog hormona. Longitudinalne studije su neophodne da se utvrdi prevalenca, etiološki faktori rizika i prirodni tok bolesti. Pozitivna antitireoidna antitela u eutireoidnih trudnica u prvom trimestru povezana su sa lošim fetalnim i neonatalnim ishodom (zastoj u fetalnom rastu, respiratorni distres sindrom – RDS) (5,6).

Trudnoća utiče na koncentraciju tiroidnih hormona i može dovesti do nastanka strume, koja se može prevenirati optimalnim unosom joda. Pri proceni uticaja trudnoće na tiroidnu funkciju i/ili već postojeće oboljenje tiroidne žlezde treba obratiti pažnju na proizvodnju tiroidnih hormona od strane posteljice, kao i na adekvatno doziranje lekova koji se koriste za lečenje već postojećih poremećaja. Skrining za tiroidnu funkciju u ranoj trudnoći treba da bude obavezan, a poremećaji funkcije tiroidne žlezde u trudnoći mogu se manifestovati kao i hipertireoza ili hipotireoza (7).

### **Hipertireoza u trudnoći**

Hipertireoza u trudnoći uglavnom se teže dijagnostikuje jer trudnoća sama po sebi dovodi do simptoma hipermetabolizma (povišena temperatura, nervoza, lagan tremor). Učestalost hipertireoze u trudnoći je od 0,1 do 0,4% (8). Hiperstimulacija tireoidne žlezde je česta u ranoj trudnoći, i manifestuje se kao tranzitorna gestacijska tireotoksikoza. Ovaj sindrom često je povezan sa hiperemesis gravidarum (9). Kod trudnica sa ovim poremećajem simptomi se ublažavaju u drugoj polovini trudnoće. Ukoliko je bolest dobro kontrolisana nema povećanja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta u odnosu na onaj u opštoj populaciji trudnica. Kod loše kontrolisanih ili nekontrolisanih trudnica parametri perinatalnog morbiditeta i mortaliteta se rapidno pogoršavaju. U najtežim slučajevima tireotoksične oluje može doći i do smrtnog ishoda trudnice. Etioški do ovog poremećaja u trudnoći najčešće dovodi:

- a) Basedova (Grejvsova) bolest (trijas simptoma – hipermetabolizam, egzoftalmus i pretibijalni miksedem). Grejvsova bolest je autoimunski poremećaj koji karakterišu cirkulišuća (TSHRAb) koja imaju sposobnost da stimulišu rast i funkciju maternalne, a kasnije i fetalne tireoidne žlezde. Neonatalna Grejvsova bolest javlja se kod 1–5% neonatusa majki sa Grejvsom bolešću, zbog transplacentarnog prelaska stimulišućih TSHRAb (9). Faktori rizika za neonatalnu tireoidnu disfunkciju su prethodno rođeno novorođenče sa tim poremećajem, zatim raniji radioablativni tretman majke, i porast maternalnog nivoa TSHRAb na porođaju. Fetalni znaci koji ukazuju na intrauterinu tireotoksikoza su intrauterini zastoj u rastu, ubrzano sazrevanje kostiju, fetalne srčane napravnosti i fetalna struma (9). U prvom trimestru zbog sinergičnog dejstva humanog horionskog gonadotropina (HCG) koji se sintetiše u trofoblastu, bolest se pogoršava, dok u drugom i trećem trimestru dolazi do poboljšanja. Posle porođaja zbog prestanka supresije majčinog imunskog sistema, bolest se ponovo aktivira.
- b) Plumerova bolest (nodularna toksična struma) – retko se javlja u trudnoći, jer češće od nje obolevaju starije osobe. Predstavlja poremećaj u kome pojedini delovi žlezde počinju da funkcionišu autonomno i da luče enormne količine hormona.
- c) Ostali uzroci povećane funkcije mogu biti: molarna trudnoća, teška hiperemeza u trudnoći, struma ovarijuma, tireoidni karcinom ili oboljenje hipofize.

Kliničkom slikom dominiraju simptomi ubrzanog bazalnog metabolizma: pojačano znojenje, lupanje srca, tahikardije, periferne dilatacije, iritacije CNS-a (emocionalna nestabilnost, tremor), fotofobija, suzenje očiju, diplopija.

Dijagnoza se postavlja dobrom anamnezom, inspekcijom, kliničkim pregledom i laboratorijskim analizama: povišen nivo fT4, snižen nivo TSH. U klinički jasnim slučajevima ovo su dovoljne analize, a ukoliko rezultati nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze treba uraditi neke dodatne analize: odrediti antiTSHR antitela i uraditi test sa tireotropnim rilizing hormonom (TRH test) (10).

Terapija hipertireoidizma u trudnoći je obavezna, zbog teških komplikacija po majku i plod. Osnovni cilj terapije je kontrola hipertireoidizma majke i istovremena prevencija posledične hipotireoze ploda. Terapiju je moguće sprovesti: medikamentozno (propiltiouracil, – PTU ili metimazolom) i hirurški (operativno odstranjenje žlezde u drugom trimestru). PTU je lek izbora u trudnoći jer veoma malo prolazi placentalnu barijeru i blokira perifernu konverziju T4 u T3. Uvek treba insistirati na najmanjoj dozi leka koja ima klinički efekat. Efekat terapije se ispoljava već posle sedam dana od početka uzimanja leka. Početna doza leka iznosi oko 100 mg, u tri dnevne doze i povećava se do maksimalnih 300 mg, ukoliko se klinički efekat ne ispolji pri manjim koncentracijama. PTU se može koristiti i za vreme laktacije (11). U toku inicijalne terapije hipertireoze značajno mesto pripada β-blokatorima (propranolol), jer umanjuju adrenergičke manifestacije hipertireoidizma (tahikardiju, tremor, znojenje), koji se koriste u pojedinačnoj dozi od 10 do 40 mg, na šest sati. Njihova doza se smanjuje kad se trudnica uvede u eutireodni status. PTU se može koristiti i za vreme laktacije. Ukoliko efekat na PTU izostane ili se pojave neka neželjena dejstva leka, može se ordinirati metimazol (MMI), iako se njegova primena vezuje za pojavu kongenitalnih malformacija ploda (aplazija kože, ezofagealna atrezija).

### **Hipotireoza u trudnoći**

Hipotireoza u trudnoći ispoljava se kod 2–3% normalnih trudnoća, sa utvrđenom prevalencom klinički manifestnih poremećaja kod više od 0,5% slučajeva (12).

U svetskoj populaciji najvažniji uzrok tireoidne insuficijencije je deficit joda, dok je u jod-suficijentnim područjima kod 95% slučajeva hipotireoze reč o primarnoj bolesti žlezde. Najčešći uzrok primarnog tireoidnog poremećaja je autoimunsko zapaljenje štitaste žlezde, ili posledica ranije iradijacije, odnosno operativne terapije, a može se javiti i usled dejstva nekih lekova (litijumski preparati, sulfonamidi). Retko je poremećaj tireoidne funkcije posledica idiopatskog hipopituitarizma i drugih poremećaja na nivou hipotalamusa ili hipofize (13).

Graviditet može da maskira brojne simptome hipotireoze, jer je i sama nekomplikovana trudnoća udružena sa smanjenom tolerancijom na hladnoću, ponekad hladnom kožom, krutom kosom, parestezijama i

smanjenom koncentracijom. Kod bolesnica sa Hašimoto tireoiditisom mogu biti prisutna i druga autoimunska oboljenja (SLE, miastenia gravis, vitiligo, perniciozna anemija i dijabetes) (12,14). Podaci pokazuju da je hronični tireoiditis glavni uzrok hipotireoidizma u trudnoći, ali evidentno autoimunski tireoiditis nije jedini uzrok, čak ni kod trudnica sa prethodno isključenim postojanjem hipotireoidizma. Ovo treba imati u vidu prilikom skrininga tiroidne disfunkcije i uključiti merenje nivoa TSH kao i Th-At. Kontroverzno je pitanje kada je najbolje vreme za merenje nivoa Th-At. S obzirom na to da titar Th-At opada progresijom trudnoće (zahvaljujući imunosupresivnom efektu trudnoće), logičan je stav da se ranijim skriningom dobijaju pouzdanije informacije (prva prenatalna vizita). Suprotno tome, uzimajući u obzir da se hipotireoidizam razvija progresivno tokom kasnije gestacije kod žena sa pozitivnim Th-At koje su eutireoidne u periodu koncepcije, merenje nivoa TSH u drugom trimestru pokazalo bi se korisnijim. Iz praktičnih razloga, kao i zbog toga što rana hipotiroksinemija može imati teži uticaj na tok i ishod trudnoće i razvoj fetusa, preporučuje se rani skrining.

Lečenje hipotireoze u trudnoći treba da bude pravovremeno i optimalno, kada je o supstitucionalnim dozama hormona reč. Za lečenje se primenjuju preparati L-tiroksina (Euthyrox<sup>R</sup>, Letrox<sup>R</sup>), u dozama koje treba TSH da drže na optimalnom nivou, do 2.5 mIU/L. Kako trudnoća napreduje supstitucionu dozu tiroidnih hormona treba povećavati (15).

### ***Tireoidna imunska adaptacija na trudnoću***

Imunski sistem majke mora da se adaptira da bi izbegao prepoznavanje fetusa kao stranog tela, što bi vodilo u pobačaj. Često zapažanje da je maternalni imunski odgovor suprimiran, isuviše je uprošćen način da se objasni maternalna tolerancija. Pokazano je da niz zaštitnih faktora ima određenu ulogu u maternalnoj imunskoj toleranciji (mehanička barijera ovojaka, izmenjena HLA ekspresija, proteini inhibitori komplementa, apoptoza) (16).

### ***Uticaj poremećaja tireoidne funkcije na fetus***

Uticaj koji poremećaji funkcije tireoidne žlezde imaju na fetus su veoma kompleksni i ukoliko nadzor trudnoće nije permanentan mogu biti fatalni. Trudnice sa Grejvsovom (Basedovljevom) bolešću koje su eutireoidne, mogu imati visoku koncentraciju stimulišućih anti TRAb, koja predstavljaju visok rizik za razvoj fetalne Grejvsove bolesti. Fetalna Grejvsova bolest manifestuje se neobjašnjivim fetalnim tahikardijama ( $\geq 160/\text{min}$ ), kardiomegalijom, IUGR (zastojem u fetalnom rastu), ranim razvojem distalne femoralne ili proksimalne tibijalne epifize i/ili veoma ubrzanim Dopler protokom u

nivou fetalnog vrata (fetalna „gušavost“). Dijagnoza se postavlja kordocentezom, posle koje se u fetalnoj cirkulaciji određuje fT4 i TSH. Kod fetusa trudnica koje su već na terapiji PTU-om, manji je rizik od hipertireoze jer ovi lekovi prolaze placentu, ali postoji povećan rizik od pojave hipotireoidizma koji se kod fetusa manifestuje bradikardijom i smanjenom prokrvljenošću u nivou vrata. Najnovija istraživanja potvrdila su neraskidivu vezu između urednog tiroidnog statusa majke i urednog neurološkog i psihološkog razvoja i statusa deteta posle porođaja (17). Hipotiroksinemija majke, ako je prisutna u prvom trimestru trudnoće, je veliki faktor rizika za neadekvatan razvoj fetalnog CNSa. Ako se hipotireoidizam ne registruje u prvom trimestru, sa napredovanjem trudnoće se pogoršava (netiretirani hipotireoidizam), pa u daljem neurološkom razvoju i sazrevanju fetus može biti deprivantan, što vodi ka nižem IQ koeficijentu. Hipotireoidizam majke može biti uzrok fetalnog porođajnog distresa, prevremenog porođaja, prematuriteta (male porođajne mase deteta), kongenitalnih malformacija, fetalne i perinatalne smrti. (13)

### ***Protokol za kontrolu stanja fetusa kod trudnica sa poremećajem tiroidne funkcije***

Ovaj protokol uključuje sledeće korake

- Obavezan pregled ultrazvukom u ranoj trudnoći radi određivanja tačne gestacije i očekivanog termina porođaja;
- Redovne ultrazvučne kontrole fetalnog rasta i fetalne srčane frekvence, koje posle dvadesete nedelje trudnoće treba sprovesti mesečno;
- Dijagnoza poremećaja ritma fetalnog srčanog rada ( $\leq 110/\text{min}$ ; ili  $\geq 160/\text{min}$ ) podrazumeva kordocentezu i određivanje koncentracije fT4 i TSH u fetalnoj cirkulaciji;
- Dijagnoza velike fetalne „gušavosti“ predstavlja opasnost za pojavu respiratornih teškoća, te podrazumeva konzilijarno opredeljivanje porođajnog puta i obavezno prisustvo porođaju dečjeg hirurga, ukoliko se ukaže potreba za traheotomijom posle rođenja deteta.

Protokol kontrole i terapije trudnice sa poremećajem tireoidne funkcije.

(“U.S. Preventive Service Task Force” - (USPSTF) je na osnovu pregleda radova objavljenih u Engleskoj poslednjih 20 godina stvorio preporuke za tretman poremećaja tireoidne funkcije u trudnoći:

- Ovaj protokol uključuje sledeći postupak (19).
- Ako se hipotireoza ustanovi pre trudnoće, preporučuje se prilagođavanje prekonceptijske doze T4 do dostizanja nivoa TSH ne većeg od 2,5 mIU/L pre trudnoće.

- Doza tiroksina često zahteva povećanje na svakih 4–6 nedelje gestacije od 30% do 50%.
  - Ako se ustanovi manifestna hipotireoza tokom trudnoće, funkcionalni testovi tireoidne žlezde treba da se normalizuju što je moguće pre. Doziranje tiroksinom treba titrirati do dostizanja srednje serumske koncentracije. TSH manja od 2,5 mIU/L u prvom trimestru (ili manja od 3 mIU/L u drugom i trećem trimestru). Testove tireoidne funkcije potrebno je ponavljati svakih 30 – 40 dana.
  - Trudnice sa autoimunskim tireoiditisom, koje su eutireoidne u ranoj fazi trudnoće, nalaze se u riziku da razviju hipotireozu i kod njih je potrebna stalna kontrola koncentracije TSH.
  - Preporučuje se supstituciona terapija tiroksinom kod subkliničkih formi hipotireoidizma, ako se uzme u obzir odnos potencijalne dobiti i rizika za ishod trudnoće i dugoročni neurološki razvoj ploda.
  - Posle porođaja većina hipotireoidnih žena zahteva smanjenje doze tiroksina koju je primala u trudnoći.
  - Kod manifestnog hipertireoidizma (posledice Grejvsove bolesti ili hiperfunkcijskih tireoidnih nodusa) antitireoidna terapija je indikovana, bilo da je reč o novootkrivenim pacijentima bilo o već lečenim pacijentima, do dostizanja koncentracije fT4 kao pre trudnoće.
  - Propiltiouracil (PTU) je lek izbora u terapiji hipertireoze, naročito u prvom trimestru. Ako PTU nije dostupan ili je njegova primena pacijentkinji bez efekta, treba propisati MMI (11).
  - Subtotalna tiroidektomija indikovana je u trudnoći kao terapija Grejvsove bolesti ukoliko pacijentkinja pokazuje ozbiljne neželjene reakcije na terapiju antitireoidnim lekovima, ili su neophodne visoke doze antitireoidnih lekova ili ne postoji adekvatan odgovor na antitireoidnu terapiju. Optimalno vreme za operaciju je drugi trimestar.
  - Radioaktivni (<sup>131</sup>I) ne treba primenjivati u trudnoći. Ako je incidentno primenjen pacijentkinju treba obavestiti o opasnostima koje nosi radijacije za fetus, uključujući i tireoidnu destrukciju, ukoliko je tretirana posle 12 nedelje gestacije.
  - Nema dokaza da tretman subkliničkog hipertireoidizma poboljšava ishod trudnoće.
  - Kod majki sa postojećom Gravesovom bolešću, ili posle palijativne zračne ili hirurške terapije neophodno je meriti nivo cirkulišućih Th receptor At krajem drugog trimestra zbog mogućnosti njihovog slobodnog prolaska kroz placentu i stimulacije fetalne tireoidee.
  - Testove tireoidne funkcije treba sprovesti kod svih pacijentkinja sa dijagnozom prekomernog trudničkog povraćanja (“hyperemesis gravidarum”).
  - Metodu FNA (“fine needle aspiration”) citologije treba primeniti u dijagnostici, kod svakog dominantnog tireoidnog nodusa većeg od 1 cm, koji se prvi put otkrije tokom trudnoće.
  - Ukoliko se u prvom ili ranom drugom trimestru otkrije maligni nodus, trudnoću ne treba prekidati, ali treba preporučiti hiruršku terapiju u drugom trimestru. Trudnice sa citološki potvrđenom dijagnozom papilarnog karcinoma ili folikularne neoplazme, koje žele da svoje operativno lečenje odlože za period posle porođaja, treba ohrabriti činjenicom da navedene neoplazme pripadaju grupi spororastućih, dobro diferenciranih tireoidnih karcinoma i da operacija odmah nakon porođaja ne utiče bitno na prognozu.
- Internacionalno udruženje endokrinologa u svom kliničkom vodiču preporučuje ciljani skrining kod žena sa povećanim rizikom za nastanak poremećaja funkcije tireoidne žlezde, zbog sumnje u svrsishodnost univerzalnog skrininga (20). Ciljani skrining na poremećaj funkcije tireoidne žlezde treba sprovesti određivanjem koncentracije fT4, TSH i Anti TPO-Ab u serumu pacijentkinja koje pripadaju nekoj od ovih grupa:
1. Prethodna pozitivna anamneza na hipertireozu, hipotireozu, postpartalni tireoiditis ili prethodnu operaciju tireoidne žlezde;
  2. Pozitivna porodična anamneza na bolesti tireoidne žlezde;
  3. Prisutna gušavost;
  4. Povećan titar antitireoidnih antitela;
  5. Klinički manifestan poremećaj tireoidne funkcije;
  6. Trudnice sa dijagnozom diabetes mellitusa tip I;
  7. Autoimunsko oboljenje u anamnezi;
  8. Trudnice sa dijagnozom prevremenog porođaja u anamnezi.
- Sagledavajući sve navedene činjenice i rezultate ispitivanja velikog broja autora koji su se bavili ili se i dalje bave proučavanjem fiziologije tireoidne žlezde u trudnoći, kao i njenim poremećajima, jasno je da ima još mnogo dilema. Pre svega, ima prostora za ispitivanjem uticaja hormonske terapije na fetalni status, kao i mogućnost primene hormona (s ciljem fetalne terapije) administriranjem u plodovu vodu ili fetalnu cirkulaciju. Napredovanjem perinatologije i patologije trudnoće granice se sve više pomeraju i fetus je sve aktivniji učesnik u lečenju i kontroli mnogih bolesti majke u trudnoći. Jedna od tih bolesti majke koja je u ekspanziji jeste i poremećaj tireoidne funkcije u toku trudnoće.

## LISTA SKRAĆENICA

HCG – humani horionski gonadotropin  
T4 – tiroksin

fT4 – slobodni tiriksin  
 T3 – trijodtironin  
 TG – tireoglobulin  
 Tg-Ab – tireoglobulin antitela  
 TBG – tireoid vezujući globulin  
 TBA – tiroid vezujući albumin  
 TBPA – tiroid vezujući prealbumin  
 TRH – tireotropni rilizing hormon  
 GIH – growth inhibiting hormone  
 TSH – tireostimulišući hormon  
 TRAb – tireostimulišući hormon receptorska antitela  
 TPO – tireoidna peroksidaza  
 Anti TPO Ab – anti tiroid peroksidaza antitela  
 TMAb – tiroidna mikrozomalna antitela  
 ThAt – anti tireoidna auto-antitela: (antiTPO Ab/TMAb;  
 Tg Ab)

### LITERATURA

- Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011; 97: 137–48.
- Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 221-7.
- Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471–81.
- Ecker JL, Musci TJ. Thyroid function and disease in pregnancy. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2000; 23: 109–23.
- Glinoe D. Thyroidal and immune adaptation to pregnancy: Focus on maternal hypo- and hyperthyroidism. *The thyroid and reproduction*. Riga: Georg Thieme Verlag, 2008: 46–59.
- Laurberg PS. Hypothyroidism in pregnancy. *The thyroid and reproduction* Riga: Georg Thieme Verlag, 2008: 96–103.
- Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 774–83.
- Negro R, Schwarz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy Is Associated with Negative Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; Epub ahead of print, Mar 16.
- Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 95-105.
- Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449–52.
- Mortimer RH, Canell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole of propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3099–102.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 2008: 299–320.
- Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149–61.
- Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology*. New York: Lippincot, 2004.
- Negro R, Famoso G, Bogden JD, Davies TF, Schol TO. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
- Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scoll TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351–7.
- Danforth DN, Gibbs RS. *Danforth's Obstetrics and gynecology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13(Suppl A): S45–54
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8 Suppl): S1-47.
- Casey Bm, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–41.