

# Maternal ilk trimester tiroid stimulan hormon düzeylerinin miadında doğan fetüslerin doğum ağırlıklarına etkisi

Murat Bakacak<sup>1</sup>, Salih Serin<sup>2</sup>, Fazıl Avcı<sup>3</sup>, Önder Ercan<sup>1</sup>, Bülent Köstü<sup>1</sup>, Deniz Arıkan<sup>1</sup>, Gürkan Kıran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

<sup>2</sup>Tatvan Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bitlis

<sup>3</sup>Patnos Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ağrı

## Özet

**Amaç:** Normal sınırlarda saptanmış serum tiroid stimulan hormon (TSH) sonuçları olan gebelerde, ilk trimester maternal TSH düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışma şartlarını sağlayan toplam 193 hasta, birinci trimesterde saptanan TSH seviyesine göre 0.4–2.5 mU/L arasında olanlar ve 2.5–4.2 mU/L arasında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta (Grup 1) TSH seviyesi 0.4–2.5 mU/L arasında olan 162 hasta, ikinci grupta (Grup 2) ise TSH seviyesi 2.5–4.2 mU/L arasında olan 31 hasta yer aldı. Doğum ağırlıkları da üç ayrı gruba ayrıldı (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g). Bu üç fetal ağırlık grubu ile ilk trimester ölçümlerine göre oluşturulan iki TSH grubu karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grup demografik veriler ve fetal ağırlık yönünden karşılaştırıldığında bakılan parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki TSH grubunda da, fetal doğum ağırlığına göre yapılan gruplarda yer alan hastaların dağılım yüzdeleleri istatistiksel olarak benzer bulundu.

**Sonuç:** Normal TSH düzeylerinin fetal doğum ağırlığına etkisi olmadığı tespit edilerek fetal ağırlığı etkilenmesi açısından ilk trimesterde normal sınırlarda bir TSH tespit edildiğinde tiroid fonksiyonları açısından ileri bir tetkike gerek olmayabileceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar sözcükler:** Tiroid stimulan hormon, fetal doğum ağırlığı, hipotiroidi.

## Abstract: Effects of maternal first trimester thyroid stimulant hormone levels on birth weights of fetuses born at term

**Objective:** We aimed to investigation the relationship between first trimester maternal thyroid stimulant hormone (TSH) levels and fetal birth weight in pregnant with TSH results within normal ranges.

**Methods:** A total of 193 patients meeting study criteria were separated into two groups according to their TSH levels found at first trimester as those between 0.4 and 2.5 mU/L, and those between 2.5 and 4.2 mU/L. There were 162 patients in the first group (Group 1) with TSH level between 0.4 and 2.5 mU/L, and 31 patients in the second group (Group 2) with TSH level between 2.5 and 4.2 mU/L. Birth weights were also categorized under three groups which were <2500 g, 2500–3500 g and >3500 g. These three fetal weight groups and two TSH groups established according to their first trimester measurements were compared.

**Results:** When both groups were compared in terms of demographic data and fetal weight, there was no significant difference between two groups in terms of the parameters analyzed. In both TSH groups, distribution percentages of the patients were found statistically similar according to fetal birth weights.

**Conclusion:** We found that normal TSH levels have no effect on fetal birth weight and that a further examination may not be required in terms of thyroid functions when TSH level is found within normal ranges at first trimester in terms of affecting fetal weight.

**Keywords:** Thyroid stimulant hormone, fetal birth weight, hypothyroidism.

**Yazışma adresi:** Dr. Murat Bakacak, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum AD, Kahramanmaraş. e-posta: muratbakacak46@gmail.com

**Geliş tarihi:** Kasım 25, 2014; **Kabul tarihi:** Mart 20, 2015

**Bu yazının atf künyesi:** Bakacak M, Serin S, Avcı F, Ercan Ö, Köstü B, Arıkan D, Kıran G. Effects of maternal first trimester thyroid stimulant hormone levels on birth weights of fetuses born at term. Perinatal Journal 2015;23(2):79–83.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20150232005  
doi:10.2399/prn.15.0232005  
Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Gebelik süresince tiroid fizyolojisinde ve fonksiyonunda anlamlı değişiklikler olmaktadır.<sup>[1]</sup> Bunun en önemli sebeplerinden biri ilk trimesterde öncelikle plaseenta tarafından üretilen glikoprotein yapısında bulunan human koryonik gonadotropindir (hCG). Serumda artan hCG, tiroid hücre zarındaki tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne bağlanarak, T4 ve T3 salgısının artmasına neden olmaktadır.<sup>[2]</sup> HCG'nin bu tirootropik aktivitesi nedeni ile gebeliğin ilk trimesterinde gebe olmayan kadınlara oranla daha düşük TSH düzeyleri saptanmaktadır.<sup>[3]</sup> Farklı kaynaklar ve klinikler arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte genel olarak TSH'nin normal referans aralığı 2.5 ve 97.5 persentiller arası kabul edilerek 0.03–4.04 mU/litre olarak verilmektedir.<sup>[4]</sup>

Ciddi ve subklinik hipotiroidi gebelikte en sık görülen endokrin bozukluk olup, prevalansı %2–5 olarak verilmektedir.<sup>[5]</sup> Hipertiroidi ise daha az görülmekte ve prevalansı %0.1–0.4 arasındadır.<sup>[1]</sup>

Son on yılda gebelik sırasında tiroid disfonksiyonu insidansı artmış ve bu durumun olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilgili olduğu bildirilmiştir.<sup>[1,6,7]</sup> Bu konuda yapılmış farklı çalışmalarda, maternal tiroid hormonlarının fetal gelişim üzerinde etkili olduğu konusunda fikir birliği vardır.<sup>[8,9–12]</sup> Maternal tiroid hormonunun suboptimal transplental geçişine sekonder olarak ciddi maternal tiroid bozukluklarının düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>[13]</sup>

Bu durum maternal tiroid hormonlarının gebelikte taranıp taranmamasını tartışmaya açmıştır. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur.<sup>[14,15]</sup> Belirgin maternal ve fetal tiroid fonksiyon bozukluklarının düşük doğum kilosu ile ilişkili olduğu net olmakla birlikte, normal sınırlarda olan tiroid fonksiyon testlerinin fetal gelişim üzerine etkisi halen net değildir.<sup>[16]</sup> Bu sebeplerle bu çalışmada, pregestasyonel ciddi tiroid disfonksiyonu olmayan, gebeliğinde tiroid fonksiyon bozukluğu için tedavi almayan, normal sınırlarda saptanmış serum TSH sonuçları olan gebelerde, ilk trimester maternal TSH düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Bu retrospektif çalışmamızda, Ocak 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında gebeliğinin ilk trimesterinde

kliniğimize başvuran, tüm takiplerini ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren hastalar dahil edilmiştir. Çoğul gebeliği olanlar, gebeliği esnasında fetal preeklampsi ve gestasyonel diyabet gelişenler, 37. gebelik haftasından önce doğum yapanlar çalışma dışı tutuldu. Çalışmamıza hem vajinal hem de sezaryen doğumları dahil ettik. Elektif sezaryen olan hastalarımızın tamamı doğumlarını 39 ile 40 hafta arasında yaptı.

Tüm bu şartları sağlayan, anamnezinde tiroid disfonksiyon hikayesi olmayan ve ilk muayenesindeki TSH değeri normal sınırlarda saptanan 193 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların tüm verilerine hastanenin bilgisayarlı medikal kayıt sisteminde ve hasta dosya arşivinden ulaşılmıştır.

Kliniğimizde maternal TSH düzeyleri hastanın ilk muayenesinde rutin olarak bakılmaktadır. Anormal değer saptananlardan serbest T3 ve serbest T4 hormonları da istenmekte ve gerekirse endokrinoloji departmanı ile hastalar konsülte edilmektedir. Kliniğimizde TSH normal seviyeleri 0.4–4.2 mU/L olarak kabul edilmektedir.

Çalışma şartlarını sağlayan toplam 193 hasta, birinci trimesterde saptanan TSH seviyesine göre 0.4–2.5 mU/L arasında olanlar ve 2.5–4.2 mU/L arasında olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Olgular fetal doğum ağırlığına göre üç farklı gruba ayrılarak (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g), yukarıda belirtilen TSH seviyelerine göre karşılaştırıldılar.

Çalışmamızın izinleri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılmasında; Independent-samples T testi ile Mann-Whitney U (exact) testleri kullanılmış ve medyan  $\pm$  IQR (interquartile range) ile ortalama  $\pm$  SS (standart sapma) değerleri saptanmıştır. Grupların TSH ve doğum kilosu açısından yapılan karşılaştırılmasında ise Pearson chi-square test (exact), Fisher exact test (exact) ve linear-by-linear association testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven dü-

zeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalar TSH seviyelerine göre iki farklı gruba ayrıldılar. Birinci grupta (Grup 1) TSH seviyesi 0.4–2.5 mU/L arasında olan 162 hasta, ikinci grupta (Grup 2) ise TSH seviyesi 2.5–4.2 mU/L arasında olan 31 hasta yer aldı.

Her iki grup yaş, gravida, parite, doğum haftası, fetal doğum ağırlığı ve maternal hemoglobin (Hb) düzeyi yönünden karşılaştırıldığında bakılan parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**). Son adet tarihine göre 42 gebelik haftasını geçen hastalar kliniğimizde mutlaka vajinal doğumla veya sezaryenle doğurtulduğu için 42 haftadan büyük hiçbir gebeliğimiz yoktu.

Daha sonra olgular fetal doğum ağırlığına göre üç farklı gruba ayrılarak incelendi (<2500 g, 2500–3500 g ve >3500 g). Bu üç grupta yer alan hastalar TSH seviyelerine göre karşılaştırıldılar. Her iki TSH grubunda da, fetal doğum ağırlığına göre yapılan gruplarda yer alan hastaların dağılım yüzdeleri benzer bulunup aralarında anlamlı fark izlenmedi (p=1) (**Tablo 2**).

## Tartışma

Maternal tiroid fonksiyon bozuklukları özellikle hipotiroidi ve otoimmün sorunlar gebelik sonuçlarını ve fetal gelişimi negatif olarak etkilemektedir. Fakat halen üreme çağındaki bayanlarda tiroid fonksiyonları açısından tarama yapılmasına dair bir program uygulanmamaktadır. Bu konuda halen bir görüş birliği yoktur.<sup>[17]</sup>

Klinikler arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte TSH'nın gebelikteki normal referans aralıklarının ilk trimesterde üst sınırı 2.5 mU/litre, ikinci trimesterde ise 3 mU/litre olarak verilmektedir.<sup>[18]</sup> Çalışmamızda kliniğimizde TSH normal seviyeleri 0.4–4.2 mU/L olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda TSH değerleri normal aralık içerisinde olan, tiroid hastalıkları açısından tedavi almayan asemptomatik hastalarda TSH değerlerinin 2.5 mU/litre altında veya üstünde olmasının gebelik sonuçları ve doğum kilosuna üzerine olan etkileri incelenmiştir. Maternal TSH seviyelerinin normal sınırlarda olduğu sürece fetal doğum ağırlığını etkilemediğini bulduk.

**Tablo 1.** TSH düzeyi 0.4–2.5 mU/L arasında ve 2.5–4.2 mU/L arasında olan grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	TSH [0.4–4.2] (N=193)		p değeri
	<2.5	2.5<	
Fetal doğum ağırlığı*	3174.9±524.10	3169.2±649.25	0.958
Doğum haftası**	39.00±1.00	39.00±1.00	0.546
Yaş*	29.5±6.40	30.0±6.77	0.660
Gravida (G)**	3.00±1.00	2.00±2.00	0.066
Parite (P)**	2.00±1.00	2.00±2.00	0.127
Doğumda maternal Hb	9.40±2.80	8.70±3.10	0.242

Independent T test – Mann-Whitney U test (exact) . \*Ortalama±SS (standart sapma), \*\*Medyan±IQR (interquartile range), Hb: Hemoglobin

**Tablo 2.** TSH düzeyi 0.4–2.5 mU/L arasında ve 2.5–4.2 mU/L arasında olan grupların fetal doğum ağırlıklarının kilo gruplarına göre karşılaştırılması.

	TSH [0.4–4.2] (N=193)		p değeri
	<2.5 n(%)	2.5< n(%)	
Fetal doğum ağırlığı			
<2500	16 (%9.9)	4 (%12.9)	1
[2500–3500]	106 (%65.4)	19 (%61.3)	
>3500	40 (%24.7)	8 (%25.8)	

Pearson chi-square test (exact) – Fisher exact test (exact) – Linear-by-linear association test

Tiroid hormon konsantrasyonu, fetal gelişimin sağlıklı olması için en etkili biyokimyasal markerlardan birisidir.<sup>[19]</sup> Bununla birlikte tiroid hormonlarının fetal büyüme düzenlenmesinde doğrudan rolünün olabileceği, tiroid hormon eksikliği olanlarda anormal iskelet gelişimi olabileceği hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir.<sup>[20,21]</sup>

Bir dizi çalışmada, gebelik sırasında annenin tiroid disfonksiyonunun doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır.<sup>[8–10]</sup> Normal gebeliklerde, tiroid hormonlarının fetal büyüme üzerine olan indirekt etkileri önceki çalışmalarda diyetle iyot eksikliği olan annelerin bebeklerinin iyot desteği alan annelerin bebeklerine göre daha düşük doğum ağırlıklı olması ile gösterilmiştir.<sup>[22]</sup>

Gebelikte; tiroid disfonksiyonları ile ilgili en çok çalışma subklinik veya klinik hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine olan etkileri hakkında yapılmıştır.<sup>[23]</sup> Bu konuda yapılan bir çalışmada, hipotiroidisi olan annelerin gebeliklerinde düşük doğum ağırlığı olan bebek doğurma<sup>[22]</sup> ve prematür doğum yapma ihtimali olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[24, 25]</sup>

Tiroid fonksiyon testleri ile doğum ağırlığının incelendiği diğer bazı çalışmalarda da maternal serumda serbest T4 (FT4) çalışılmıştır.<sup>[26]</sup> Shields ve ark. 905 gebe hastayı kapsayan bir çalışmada 28. gebelik haftasındaki FT4 seviyeleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve negatif korelasyon bulmuşlardır.<sup>[27]</sup> Yine benzer bir çalışmada Medici ve ark. erken gebelik haftasındaki maternal yüksek FT4 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.<sup>[16]</sup>

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının fetal ve maternal sonuçlar üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, maternal serumun dışında fetal kord kanında tiroid fonksiyon testleri bakılmış, bunların gebelik sonuçları ve fetal gelişim ile ilişkisi araştırılmıştır. Medici ve ark. normal sağlıklı gebelerde fetal kord kanında bakılan FT4 ile doğum ağırlığı arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir. Yine bu çalışmada kord kanında bakılan FT3 veya TSH sonuçları ile fetal ağırlık arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kordon kanında bakılan TSH seviyeleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>[16]</sup>

Çalışmamızın tenkit edilebilen yönlerinin başında hastalarımızda neden FT4 ve FT3'ün de TSH ile birlikte değerlendirilmediği ve düzeylerinin fetal doğum ağırlığı ile ilişkilerinin değerlendirilmediği olabilir. Ancak kliniğimizde rutin olarak gebelerimize ilk muayenesinde TSH'ya ilaveten FT3 ve FT4 bakılmamaktadır. Ancak TSH normal sınırlar dışında tespit edilen hastalarımızda ilave olarak bu testler yapılarak değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda fetal doğum ağırlığını etkileyen faktörlerden anne ve babanın boy ve kilo durumunun, annenin gebelik başlangıcındaki annenin vücut kitle indeksinin (VKİ), annenin beslenme alışkanlıklarının, sigara ve alkol kullanımının göz önünde bulundurulmaması çalışmamızın zayıf yanlarındadır. Ayrıca çalışmamızda gebeliğin diğer dönemlerindeki TSH düzeyleri de bakılarak fetal doğum kilosuna etkisine bakılabiliirdi ancak ilk muayenede normal sınırlarda TSH tespit edilince gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gerekmedikçe TSH kliniğimizde tekrar bakılmamaktadır. Çalışmamız ayrıca maternal tiroid düzeyleri ile kötü perinatal sonuçları araştıran değil literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla ilk kez fetal ağırlıklar ile normal sınırlarda maternal TSH düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmadır.

## Sonuç

Sonuç olarak; önceki yapılan çalışmalarda, anormal serum TSH değerlerinin ve tedavi gerektiren tiroid

fonksiyon bozukluklarının fetal doğum ağırlığı üzerine olan etkileri incelenmiş ve ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda ise normal TSH değerlerine sahip ve daha önceden bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda, serum TSH düzeylerinin doğum kilosuna olan etkisini incelenmiştir. Normal sınırlarda ve farklı düzeylerdeki TSH'nın fetal doğum ağırlığına etkisi olmadığı tespit edilerek fetal ağırlığın etkilenmesi açısından ilk trimesterde normal düzeyde bir TSH tespit edildiğinde tiroid fonksiyonları açısından ileri bir tetkike gerek olmadığı kanaatindeyiz.

## Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizlerini yapan biyoistatistik uzmanı Hüseyin Candan'a teşekkür ederiz.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–55.
2. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al.; First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic [corrected] gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3341–7.
3. Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S, editors. *The thyroid and reproduction*. New York: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 84–95.
4. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:646–52.
5. Kothari A, Girling J. Hypothyroidism in pregnancy: prepregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements. *BJOG* 2008;115:1704–8.
6. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011;97:137–48.
7. Okosieme OE, Lazarus JH. Thyroid dysfunction in pregnancy: optimizing fetal and maternal outcomes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2010;5:521–9.
8. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:243–7.
9. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:215–20.



10. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234-41.
11. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E934-8.
12. De Geyter C, Steimann S, Müller B, Kranzlin ME, Meier C. Pattern of thyroid function during early pregnancy in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and treated with l-thyroxine is similar to that in euthyroid controls. *Thyroid* 2009;19:53-9.
13. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:45-54.
14. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96.
16. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe WM, Hofman A, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:59-66.
17. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012;166:49-54.
18. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004;11:170-4.
19. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U25-37.
20. Capelo LP, Beber EH, Huang SA, Zorn TM, Bianco AC, Gouveia CH. Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone* 2008;43:921-30.
21. Bassett JH, Williams AJ, Murphy E, Boyde A, Howell PG, Swinhoe R, et al. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2008;22:501-12.
22. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol* 2009;160:423-9.
23. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-7.
24. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
25. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, 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.
26. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, García-González MM, Reid J, Martínez-Pascual M, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3717-23.
27. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E934-8.