



## Perinatal Tiroid Çalıştay Raporu – 2015

Oluş Api<sup>1</sup>, Cihat Şen<sup>2</sup>, Murat Yayla<sup>3</sup>, Mertihan Kurdoğlu<sup>4</sup>, Elif Gül Yapar Eyi<sup>5</sup>,  
Mekin Sezik<sup>6</sup>, Gökhan Göynüner<sup>7</sup>, Özlem Moraloğlu Tekin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Kliniği, İstanbul; <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul; <sup>3</sup>Acıbadem Hastanesi Perinatoloji Kliniği, İstanbul; <sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara; <sup>5</sup>Zekai Tabir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara; <sup>6</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta; <sup>7</sup>Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

### Özet

Gebelik ve tiroid konusunda son yıllarda yeni bulgular ve yorumların ortaya çıkması ve bunun sonucunda klinik uygulamada meydana gelen karışıklıkların açığa kavuşturulması ve bilimsel verilerin belirlenmesi amacı ile Perinatal Tiroid Çalıştayı gerçekleştirilmiştir. Temel sonuç, maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi edemediğinden, L-tiroksin tedavisi almakta olan bir anneye, bu tedavinin fetusteki olası bir hipotiroidiyi de tedavi edebileceğini söylemek bilimsel olarak doğru değildir. Aşkar hipotiroidinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi kanıtlanmış olduğundan gebelik sırasında saptanır saptanmaz hemen tedaviye başlanmalıdır. Subklinik hipotiroidinin, aşkar hipotiroididen daha yaygın olarak görüldüğü bilinmektedir. Subklinik hipotiroidi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilmiş olmasına karşın, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır. Maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi etmemektedir. Aşkar hipertiroidizmin pek çok sebebi olmakla beraber, gebelikte en sık Graves hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, gebelik sırasında saptanır saptanmaz hemen tedaviye başlanarak annenin hafif hipertiroid durumda tutulması hedeflenir. Tedavide en sık tercih edilen ilaç, plasentayı minimal oranlarda geçtiğinden dolayı propiltiourasil (PTU). Gebeliğin başlangıcında tarama, sadece tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Serbest veya total T4 ölçümü sadece TSH'da bir değişiklik olduğunda gereklidir. Benzer şekilde, gebelikte antitiroid antikorların, tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil bulunmadığından, rutin olarak taramada kullanımı önerilmemektedir. Mevcut literatür, kılavuzlar ve uzman görüşleri genel olarak değerlendirildiğinde, tüm gebe kadınların ilk trimesterde TSH ile taramasının uygun olmadığı ortaya çıkmaktadır. TSH ile tarama yalnızca riskli olgulara yapılmalıdır. Ülkemizde antenatal bakım sürecinde tüm gebelere rutin iyot desteğini önermek için bilimsel veriler şimdilik yetersiz görünmektedir. Ancak, ülkemizdeki gebelerde iyot eksikliği prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılacak geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara acil olarak ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Gebelik, perinatal, tiroid.

### Abstract: Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015

A Perinatal Thyroid Workshop has been carried out in order to determine scientific data and clarify confusions in clinical practices as a result of new findings and interpretations in pregnancy and thyroid recently. Since maternal oral L-thyroxine intake cannot treat fetal hypothyroidism in the intrauterine life, it is scientifically not right to say as a basic result that L-thyroxine treatment of a mother would also treat the possible hypothyroidism in fetus. Since the association of adverse gestational outcomes with overt hypothyroidism has been proven, the treatment should be initiated as soon as it is detected during pregnancy. It is known that subclinical hypothyroidism is more common than overt hypothyroidism. Although an association has been shown between subclinical hypothyroidism and adverse gestational outcomes, no such association was found in randomized controlled studies. Maternal oral L-thyroxine intake does not treat fetal hypothyroidism in the intrauterine life. While overt hyperthyroidism has many reasons, it occurs during pregnancy mostly associated with Graves' disease. Therefore, the treatment is initiated immediately as soon as it is detected during pregnancy, and it is aimed to keep mother in mild hyperthyroidism. The drug mostly preferred in the treatment is propylthiouracil (PTU) since it passes through placenta at minimal rates. In the beginning of the pregnancy, the screening requires to check only the levels of thyroid stimulating hormone (TSH). Free or total T4 measurement is required only when there is a change in TSH. Similarly, anti-thyroid antibodies during pregnancy are not recommended to use for routine screening since there is no evidence to make a recommendation in favor of or against screening. Considering the current literature, guides and expert opinions, it is not advisable to screen all pregnant women on a routine basis. Screening by TSH should be done only in high risk. In Turkey, scientific data seem insufficient for now to suggest routine iodine support for all pregnant women during antenatal care. However, large-scale and population-based studies are required immediately to detect the true prevalence of iodine deficiency in Turkey.

**Keywords:** Pregnancy, perinatal, thyroid.

**Yazışma adresi:** Dr. Cihat Şen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul. e-posta: csen@cihatsen.com

**Geliş tarihi:** Haziran 6, 2015; **Kabul tarihi:** Haziran 8, 2015

**Bu yazının atfı künyesi:** Api O, Şen C, Yayla M, Kurdoğlu M, Yapar Eyi EG, Sezik M, Göynüner G, Moraloğlu Tekin Ö. Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015. Perinatal Journal 2015;23(2):116-139.

©2015 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20150232010  
doi:10.2399/prn.15.0232010  
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

## Giriş

### Çalıştayın Amacı

- Anne ve fetüste meydana gelen tiroid hormon sentezine ilişkin fizyolojik süreç ile ilgili,
- Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ve değerlendirme kriterlerinin doğru klinik kullanımı ile ilgili,
- Klinik ve subklinik maternal tiroid fonksiyon bozukluklarının anne ve fetus sağlığı üzerindeki etkilerini ve bu bozuklukların uygun klinik yönetimi ile ilgili bilimsel kanıt düzeylerini ortaya koymayı ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının obstetrik takipleri sırasında kolaylıkla ulaşabilecekleri “Gebelikte Tiroid Tarama ve Tanı Kılavuzu” adı altında, ulusal uygulama birliği için bir rehber oluşturulmasını hedeflemiştir.

Bu amaç ile ülkemizin üniversite ile eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapan dernek üyesi akademisyenlerin katkısıyla Perinatal Tiroid Çalıştayı düzenlenmiştir. Katılımcılar, bu konuda aylar öncesinden belirledikleri konular ile ilgili güncel literatür bilgilerini hazırlayarak çalıştay sırasında sunmuşlar ve tartışmışlardır.

8–9 Kasım 2013 tarihlerinde Afyon’da düzenlenen Perinatal Tiroid Çalıştayı aşağıdaki akış ve programda işlenmiştir:

1. Konunun öneminin tartışılması
2. Türkiye’de ve Dünya’da mevcut durumun görüşülmesi
3. Tartışılan sorular
4. Tartışılan çözüm önerileri
5. Cevabı olmayan sorular

Perinatal Tiroid Çalıştayı Sonuç Raporu, raporlama ve e-posta yolu ile literatürün ayrıntılı olarak tekrar gözden geçirilmesi ve katılımcılar tarafından hazırlanan raporların grup tarafından tekrar değerlendirilmesi sonrası, rapor yazım komitesi tarafından görüş birliğine varılarak oluşturulmuş ve 19 Mayıs 2015 tarihinde tamamlanmıştır.

### Kanıtlar

Daha önce literatürde Amerika Birleşik Devletleri “Preventive Service Task Force” ve “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)” ile uyumlu yapılan değerlendirmelerde esas

alınan ve kanıtın gücünü ve net yararını (yarar-zarar) ortaya koyan kriterler doğrultusunda (*U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. 2003 Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Period Updates, 2000–2003*) raporda yer almaktadır. Kanıtlar; iyi, orta, zayıf; “Grade” sisteminde öneriler güçlü olanlar “1” ve zayıf olanlar “2” şeklinde değerlendirilmektedir. Kanıt değerleri ayrıca şu semboller ile belirlenmektedir:

- Çok düşük kalite kanıt: +
- Düşük kalite kanıt: ++
- Orta kalite kanıt: +++
- Yüksek kalite kanıt: ++++

- A. Hizmet sağlık açısından yarar sağlanmaktadır; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyenin uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermesi kuvvetle önerilmektedir.
- B. Hizmetin sağlık açısından yarar sağladığına dair kısmi kanıtlar mevcuttur; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyen uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermelidir.
- C. Hizmetin sağlık açısından yarar sağladığına dair kısmi kanıtlar mevcuttur; yarar-risk değerlendirmeleri genel bir öneri yapabilmek için birbirine çok yakındır; bu nedenle klinisyen uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti vermek ya da vermemek için öneride bulunamamaktadır.
- D. Hizmetin sağlık açısından yarar sağlamadığına ya da etkisiz olduğuna dair kısmi kanıtlar mevcuttur; riskler yararlar göre ağır basmaktadır; klinisyenin uygun şartları taşıyan hastalara bu hizmeti rutin vermesi önerilmemektedir.
- I. (Yetersiz) Hizmetin sağlık açısından yarar ya da zarar sağladığına dair kanıtlar yetersizdir; yararlar risklere göre ağır basmaktadır; klinisyen rutin hastalara bu hizmeti vermelidir.

Çalıştay sonuçları aşağıdaki ana başlıklar halinde ele alınmış ve yorumlanmıştır:

- I. Gebelikte Tiroid Fonksiyonu: Testlerin Doğru Yorumlanması Nasıl Olmalıdır?
- II. İyot Eksikliğinde Dünya’da ve Türkiye’de İyot Durumu
- III. Hipotiroidinin Gebelik Üzerine Etkileri
- IV. Gebelik ve Hipertiroidi

## I. Gebelikte Tiroid Fonksiyonu: Testlerin Doğru Yorumlanması Nasıl Olmalıdır?

Gebelikte tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid hormon düzeyleri çeşitli şekillerde değişmektedir. Gebe olmayanlar için normal referans değerleri, gebelikte “normal” olarak alınmamalıdır<sup>[1]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Bunların bilinmesi ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

İlk trimesterde insan koryonik gonadotropini (hCG) artışına ikincil TSH düzeyleri baskılanmaktadır. Bu durum fizyolojik olup bir patoloji olarak kabul edilmemelidir. hCG hormonunun tiroid bezini uyarıcı etkisi ile gebeliğin 1. trimesterinde serbest tiroksin (sT4) düzeyleri normal sınırlar içinde kalarak hafif bir artış gösterir ve TSH düzeyleri azalır (<0.1 mIU/L). Daha sonraki trimesterlerde TSH düzeyleri normale gelmektedir. Bu nedenle, gebelikte tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde trimesterlere özgü TSH referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikteki tiroid işlev değişikliklerindeki önemli bir sorun, patoloji-fizyoloji ayrımının net olarak yapılamamasıdır. Bu ayrımın yapılabilmesi, gebeliğe özgü normal referans değerlerinin saptanması ile mümkündür. Ancak, referans değerlerin belirlenmesinde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu değerler bölgesel, etnik ve genetik özelliklere bağlı olarak değişiklik göstermektedir<sup>[2-4]</sup> (**Kanıt düzeyi B Orta +++**). Referans değerleri gebelik haftasına göre de farklılık göstermektedir<sup>[3,5,6]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Bu nedenle, mutlak değerlerin kullanımı yerine 2.5-97.5 persentil değer aralıklarının kullanımı önerilmektedir.<sup>[5,6]</sup> Literatürde saptanan referans aralıkları genellikle birbirine yakın olmakla beraber değerler üzerinde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Laboratuvar tarafından trimestere özgü persentil değerlerinin verilemediği durumlarda TSH için **Tablo 1**'de verilen üst sınırlar kullanılabilir<sup>[2-8]</sup> (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikte tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde ilk basamak, serum TSH düzeylerinin ölçümüdür (**Ka-**

**nit düzeyi B Orta +++**). TSH ölçümleri için “gelişmiş immünometrik tayin” yöntemlerini kullanan “chemiluminescence” gibi otomatize platformların kullanımı önerilmektedir.<sup>[3,8]</sup> Bahsi geçen otomatize sistemlerde ayrıca 3. veya 4. nesil (ultrasensitif) kitlerin kullanılması, ELISA teknikleri kullanılarak yapılan sistemlere göre TSH değerlerindeki en küçük farklılıkları (<0.02 mIU/L) bile saptayabilmektedir. Bu nedenle, hassas “immünometrik assay” kullanılarak yapılan TSH ölçümünün tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi B Orta +++**).

Gebelikte tiroid-bağlayıcı globülin (TBG) yapımı artmaktadır. Buna bağlı olarak total triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyleri de ortalama 1.5 kat artış göstermektedir. Bu nedenle gebelikte genellikle serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) ölçümleri tercih edilmektedir. Ancak, tıpkı TSH'da olduğu gibi sT4 düzeyi trimesterlere göre fizyolojik değişiklikler göstermektedir. İlk trimesterde, sT4 normal referans değerlerinin üzerine çıkmakta, 3. trimesterde ise sT4 normal referans değerlerinin %30 altına kadar inebilmektedir. Bu nedenlerle gebelikte -TSH'da olduğu gibi- trimester-spesifik sT4 referans değerlerinin her laboratuvar tarafından belirlenmesi veya total T4'ün %150'sinin referans değeri olarak alınması önerilmektedir. Ancak, TSH'da olduğu gibi, üzerinde görüş birliğine varılmış her trimestere özgü bir referans değeri bulunmamaktadır.

Serbest T4 ölçümünde en yaygın olarak “immunoassay”ler kullanılmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki, kullanılan laboratuvar yöntemleri ve kit farklılıklarına bağlı olarak serbest hormon ölçümleri de gebelikte yanıltıcı sonuçlar verebilir<sup>[9,10]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Özellikle gebelerde serum sT4 seviyelerinin değerlendirilmesinde “equilibrium” diyalizi veya izotop-dilüsyon sıvı kromatografisi-tandem-kütle spektrometresi (LC-MS-MS) yöntemi daha güvenilir ve tekrarlanabilir bulunmuştur<sup>[11,12]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Ancak bu yöntem, özel laboratuvarlarda çalışması ve pahalı olması nedeni ile sınırlı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, TSH ölçümlerine benzer olarak, gebelikte sT4 ölçümünün hatalara açık olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bizim önerimiz her laboratuvarın kendi gebe çalışma popülasyonuna ait persentil değerleri hesaplaması ve çalışılan değerleri persentiller üzerinden bildirmesidir.

**Tablo 1.** Gebelik trimesterlerine göre serum TSH için alt ve üst sınır değerler.

• Birinci trimester için:	0.1-2.5 mIU/L
• İkinci trimester için:	0.2-3.0 mIU/L
• Üçüncü trimester için:	0.3-3.0 mIU/L

Total T3 düzeyleri, gebelik olmadığı durumlarda bile tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk basamak bir test olmadığından, gebelikte de tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz. Ancak; hipertiroidi saptandıktan sonra takip amaçlı olarak, T3 toksikozu şüphesinde veya hipertiroidinin ayırıcı tanısında kullanılması önerilmektedir.<sup>[13]</sup>

Son olarak, gebelikte TSH ve sT4 üzerinde yanıtıcı etkileri bulunabilecek olan önemli bir klinik durum “hiperemesis gravidarum”dur. Hiperemesis gravidarumda, 1. trimesterde fizyolojik olarak baskılanan TSH’ın yanı sıra, bu gebelerin yaklaşık olarak %30–60’ında sT4 yükselmiş olarak bulunabilir. Bu durumda TSH reseptör uyarıcı antikor düzeyleri değerlendirilerek Graves hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmesi önerilmektedir. Hiperemesis gravidarum durumunda TSH reseptör uyarıcı antikorlar negatif olup, hastalarda hipertiroidizm bulguları oluşmama ve tedavi kullanmadan sT4 değerleri 15–18. gebelik haftalarında normale dönmektedir. Graves hastalığı durumunda ise özellikle 3. trimesterde TSH reseptör uyarıcı antikor düzeyleri tayin edilerek yenidoğanda hipertiroidi riskine karşı hazırlıklı olunmalıdır<sup>[14]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++).**

### Sonuç Olarak

- Gebelikte, endikasyon halinde tiroid tarama testi olarak 3. veya 4. nesil (ultrasensitif) TSH ölçümü önerilir (**Kanıt düzeyi B Orta +++).**
- Gebelikte serum TSH değerlendirilirken, gebe olmayan popülasyona ait referans değerleri kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++).**
- Gebelikte serum TSH değerlendirmesinde, her trimestere özgü persentil değerleri veya referans değerlerinin kullanılması uygun klinik yaklaşım olarak gözükmektedir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++).** Literatür kanıtları doğrultusunda önerimiz **Tablo 2**’de verilen TSH değerlerinin kullanılmasıdır.

**Tablo 2.** Dünya Sağlık Örgütü’nün günlük iyot alımı önerileri.<sup>[4]</sup>

Yaş	İyot miktarı (mcg/gün)
< 5 yaş	90
6-12 yaş	120
>12 yaş	150
Gebelik/Laktasyon	250

- Gebelikte TSH ölçümünün yüksek veya düşük çıktığı durumlarda, ilk yapılacak laboratuvar testi, serbest veya total T4 ölçümüdür. Serum T3 düzeyi ise ilk istenecek testler arasında bulunmamaktadır.
- Gebelikte total T4 çalışılması durumunda, total T4 miktarındaki 1.5 katlık artış patolojik olarak kabul edilmelidir (**Kanıt düzeyi B Orta +++).**
- Gebelikte sT4 seviyelerinin değerlendirilmesinde “equilibrium” diyalizi veya izotop-dilüsyon sıvı kromatografisi-tandem-kütle spektrometresi (LC-MS-MS) yöntemi daha güvenilirdir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++).** Ancak bu yöntem, özel laboratuvarlarda çalışılması ve pahalı olması nedeni ile sınırlı olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde ve dünyada laboratuvarlarda gebelikte serbest T4 değerlerinin belirlenmesinde ağırlıklı olarak immünometrik testler kullanılmaktadır.
- Gebelikte immünometrik sT4 ölçümünün, testin yapıldığı laboratuvara özgü persentil değerleri kullanılmadığı sürece, hatalara açık olduğu unutulmamalıdır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++).** Bu nedenle, bizim önerimiz her laboratuvarın kendi gebe çalışma popülasyonuna ait sT4 persentil değerleri hesaplaması ve çalışılan değerleri belirleyen persentiller üzerinden bildirmesidir.

## II. İyot Eksikliğinde Dünya’da ve Türkiye’de İyot Durumu

Dünya’da iyot eksikliği halen devam eden önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>[15]</sup> Tüm Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %35’inde yetersiz iyot alımı olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[16]</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenmiş günlük iyot gereksinimi miktarları **Tablo 3**’de verilmiştir. Doğal besinlerin çoğunda bulunan iyot miktarı genellikle oldukça azdır ve topraktaki iyot konantrasyonu ve gübre kullanımı gibi çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Yer-

**Tablo 3.** İyot eksikliğinin derecelendirilmesi.<sup>[4]</sup>

İyot eksikliği derecesi	İdrar ortanca iyot konsantrasyonu (mcg/L)
Ciddi	<20
Orta derecede	20–49
Hafif	50–99
Yeterli alım	100–199
Gebelere yeterli alım	150–249

yüzünde bulunan iyodun büyük bir bölümü kar ve yağmurla toprağın yüzeyinden alınarak rüzgar ve sellerle denizlere taşınmakta ve buralarda buharlaşarak yağmur ile birlikte yeniden toprağa dönmektedir. Bunun bir sonucu olarak özellikle deniz yosunları ve deniz ürünleri iyot açısından iyi kaynaklar arasında yer almaktadır. Ancak iyot içeriği, farklı balık türlerinde de büyük değişiklik gösterebilir.

Diğer yandan günlük yaşamda kullanılmasını önerebileceğimiz iyottan zengin kaynaklar arasında yoğurt, süt, yumurta, çilek ve daha az zengin kaynak teşkil eden peynir öne çıkmaktadır. Diğer yandan, iyot açısından en zengin besin kaynakları arasında iyotlu tuz içeren işlenmiş besinler ve hamuru kıvamlandırmak için kullanılan iyodat içeren maddeler sayılabilir. Dünyanın birçok ülkesinde insanların günlük iyot alımlarını arttırmak amacı ile iyotlu tuz kullanımlarının sağlanması çabaları başarılı sonuç vermiştir. Ülkemizde de benzer şekilde Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve UNICEF'in işbirliğinde 1994 yılında, "İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı" başlatılmıştır.

9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete ile Türk Gıda Kodeksi Yemeklik Tuz Tebliği'ne göre sofraya tuzlarının iyotlanması zorunlu olmuştur. Buna göre sofraya tuzlarına 50–70 mg/kg potasyum iyodür ya da 25–40 mg/kg potasyum iyodat katılması zorunludur. Sofra tuzu; doğrudan tüketiciye sunulan, ince toz haline getirilmiş, iyotla zenginleştirilmiş rafine edilmiş ya da edilmemiş tuzlardır. Kanun hükümlerine göre üretim aşamasında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, üretimden tüketiciye ulaşmaya dek Sağlık Bakanlığı'nın yasal işlem yapması karara bağlanmıştır. Ancak, vurgulanması gereken diğer bir husus ise bazı tiroid hastalarının, örneğin Graves Hastalığı, Hashimoto Tiroiditi ve sıcak nodülü olan hastaların iyotlu tuz kullanmalarının sakıncalı olduğudur. Bu nedenle 15 Ağustos 2000 Tarih ve 24141 Sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Türk Gıda Kodeksi Yemekli Tuz Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ" ile bu tür hastaların kullanımı için 250 gramlık ambalajlarda iyotsuz sofraya tuzu üretilmesine düzenleme getirilmiştir.

İyot eksikliğinin belirlenmesinde üriner iyot atılımı esas alınmaktadır. Üriner iyot ölçümü yaygın olarak kabul görmüş, maliyet-etkin ve kolay uygulanabilen bir testtir. Vücuda alınan iyodun %90'a yakın bir kısmı id-

rar ile atıldığından dolayı, üriner iyot düzeyi, kişinin halihazırdaki iyot alımını göstermesi bakımından hassas bir test olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu noktada özenle vurgulanması gereken bir husus bulunmaktadır. Sağlıklı bir insanın idrarda iyot atılımı değerlendirildiğinde günden güne hatta aynı gün içinde dahi önemli varyasyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bu varyasyonlar nedeniyle kişiye ait iyot alımını göstermede tanı testi olarak yapılacak üriner iyot atılımı testi yanlış değerlendirmelere ve tedavilere yol açabilmektedir.<sup>[17]</sup> Üriner iyot değerleri normal dağılım göstermediğinden dolayı, bu testin yalnız toplum bazlı çalışmalarda kullanılması ve ortalama değer olarak medyan (ortanca) değer kullanılması ve standart sapma değerlerinden ziyade persentillerin kullanılması önerilmektedir.<sup>[18]</sup>

İyot eksikliğinin derecesi, çalışılan toplumun üriner ortanca iyot konsantrasyonları temel alınarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 4).

Ciddi iyot eksikliğinin gelişmekte olan fetüsün gelişimi ve nörokognitif fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri tartışmasız olarak tüm dünyada kabul edilen bir gerçektir. Kretinizm ve mental retardasyon başlıca olum-

**Tablo 4.** Erken TSH taraması önerilen gebeler.

- Geçirilmiş tiroid fonksiyon bozukluğu/ cerrahisi (Lobektomi sonrası hipotiroidi gelişme oranının %33 olması nedeni ile)
- Ailede tiroid hastalığı öyküsü
- Guatr varlığı
- Tiroid antikoları pozitifliği, özellikle de tiroid peroksidaz otoantikolar (TPOAb hipotiroidi riskini artırmakta ve TPOAb (+) olanlar (-) olanlarla karşılaştırıldığında olasılık oranı 40'a yükselmektedir)
- Klinik hipotiroidi bulgu/semptomlarının varlığı
- Tip I diyabet (Hipotiroidi oranının %16'ya çıkması nedeni ile)
- Düşük ve preterm doğumlar
- Otoimmün tiroid disfonksiyonu ile ilişkili vitiligo, adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, sistemik sklerozis, SLE, Sjögren sendromu mevcudiyeti
- Infertilite varlığı (Aşkar ve subklinik hipotiroidi oranlarının %1–43 olarak geniş aralığa sahip olsa da)
- Baş-boyun ışınlanması geçirenler (8 yıllık izlemde hipotiroidi prevalansının %67 olması nedeni ile)
- VKI (vücut kitle indeksi) >40 olan morbid obezler (%13–19.5 hipotiroidi belirlenmesi nedeni ile)
- 35 yaş üzeri kadınlar (Serum TSH değerinin 5 ve üzerinde olma oranı yaşla birlikte artmaktadır)
- Amiodaron tedavisi uygulamaları (%14–18 hipertiroidi-hipotiroidi)
- Lityum kullanımı (%6–52 hipotiroidizm)
- İyodlu kontrast ajanlara maruziyet (Gebelikten 6 hafta öncesine kadar, %20 olguda tiroid fonksiyon bozukluğu)
- İyod eksikliğinin orta şiddetli olduğu bölgelerde yaşamak

suz etkilerdir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Ancak, son yıllarda, iyotun fetal beyin gelişimi üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılmağa başlandığı için, hafif-orta iyot eksikliğinin bebeğin nörolojik gelişimi üzerindeki etkileri tartışılmakta ve araştırılmaktadır. Gebelik sırasında anne ve fetüste artan tiroid hormon yapımı ve renal iyot atılımının artması nedeniyle iyot gereksinimi artmaktadır (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Gebelik öncesi ve sırasında yeterli iyot alımı olanlarda tiroid bezinde bulunan iyot depoları artmış ihtiyacı karşılayabilmektedir. Bu nedenle, yeterli iyot depoları alan kişilerde iyot miktarı gebelik süresince değişmemektedir. Ancak, hafif-orta iyot eksikliği olan gebelerde yapılan çalışmalarda gebeliğin sonuna doğru vücut depolarında azalmanın bir göstergesi olarak idrarda iyot atılımı azalmaktadır.<sup>[19]</sup> Diğer yandan, yenidoğanda iyotun en önemli kaynağı anne sütüdür. Dolayısıyla, yenidoğanın yeterli iyot alımı için annenin iyot eksikliğinin olmaması bebeğin gelişimi açısından oldukça önemlidir.<sup>[20]</sup> Diyetle iyotun en önemli kaynakları başta deniz ürünleri olmak üzere yumurta, et ve tavuk olarak sıralanabilir. İyot eksikliğinin önlenmesine yönelik olarak ülkeler farklı stratejiler geliştirmektedir.

Gebelikteki artmış ihtiyacın karşılanması için bazı ülkelerde antenatal dönemde iyot takviyesi kullanılmaktadır. Gebelikte günlük alınması önerilen miktar DSÖ'ye göre 250 mikrogramdır. Ayrıca, sofrta tuzunun iyotlanması da ülkemiz de dahil olmak üzere iyot eksikliğinin önlenmesi amacıyla yapılan en yaygın uygulamadır. Ancak, sofrta tuzuna iyot ekleniyor olsa da kodexse uygunluk ve standardizasyon sorun oluşturabilmektedir.<sup>[18,21]</sup> Ayrıca, nem ve sıcaklık ile (örneğin, pişirme esnasında / güneş ışığının direkt etkisi ile) iyotlu tuzdaki iyot oranları düşmektedir<sup>[22,23]</sup> (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**). Diğer yandan, tüm dünyada hipertansiyonun önlenmesi amacıyla günlük tuz tüketiminin azaltılmasına yönelik stratejiler uygulanmaktadır. Ülkemizde, gebelere antenatal dönemde ve postpartum laktasyon döneminde rutin olarak iyot desteği verilmemektedir. Küçük ölçekli çalışmalarda Türkiye'de gebe kadınların %80'inden fazlasının iyotlu tuz kullandığı saptanmış olmasına rağmen bu oranın ülke genelinde geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.<sup>[24,25]</sup>

Yeni veriler, Türkiye'deki hanelerin %85'inde iyotlu tuz kullanıldığına işaret etmektedir.<sup>[26]</sup> Türkiye'de toplum temelli çalışmalar, iyot eksikliği durumunun özellikle son 10 yıl içinde "hafif eksiklik"ten "yeterli" almaya doğru iyileştiğini göstermektedir<sup>[27,28]</sup> (**Kanıt düzeyi B**

**Orta +++**). Türkiye'de gebelerde iyot eksikliği prevalansını araştıran çalışmaların sayısı yetersizdir. Ayrıca, gebeleri içeren mevcut çalışmalar çoğunlukla tek bir bölgeyi ve kısıtlı sayıda gebeyi kapsamaktadır.<sup>[24,26,29-31]</sup> Bu nedenle geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla prospektif, çok merkezli bir araştırma projesinin Türk Perinatoloji Derneği koordinatörlüğünde planlanması kararlaştırılmıştır.

Gebelik sırasında hafif iyot eksikliğinin fetüs ve yenidoğanda kısa ve uzun dönem etkileri tartışmalıdır; bu konuda yapılmış küçük ölçekli kesitsel çalışmalar kısa dönemde orta derecede iyot eksikliğinin nörolojik, davranışsal ve öğrenme becerileri üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir.<sup>[32]</sup> 2013 yılında, gebelik sırasında hafif iyot eksikliğinin çocukluk çağında uzun dönemde oluşabilecek nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin gösterildiği 2 büyük çalışma yayımlanmıştır.<sup>[32,33]</sup> Bu çalışmalara kısaca göz atmakta fayda bulunmaktadır. Bath ve ark. tarafından yaklaşık 1040 gebe üzerinde yapılan ve Lancet'te yayımlanan İngiltere çalışmasında 10-13. haftada gebelerden idrar örneği alınmış ve saklanmıştır.<sup>[33]</sup> Bu gebeliklerden dünyaya gelen çocuklar 8 yaşında iken IQ skorları ile 9 yaşına gelince okuma performansları ile değerlendirilmişlerdir. Saklanan idrar örneğinde ise ortalama iyot konsantrasyonu ölçülerek gebenin iyot alımının yeterli olup olmadığı saptanmış ve gebeler (idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g olan ve >150 mcg/g) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, hafif-orta iyot eksikliği olan (idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g) gebelerde hem verbal IQ skoru hem de okuma-anlama becerileri istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır.<sup>[33]</sup> Yapılan alt grup analizinde ise, iyot eksikliğinin derecesi arttıkça IQ skorları ve okuma becerileri üzerindeki olumsuz etki artış göstermiştir. Bu çalışma, iyot alımının yeterli olarak sınıflandırıldığı bir ülkeden gelmesi, hafif-orta eksikliğin bile nörolojik gelişim üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermesi ve yapılan en geniş ölçekli çalışma olması bakımından oldukça önemlidir.

Benzer şekilde, longitüdünel olarak yapılan diğer bir kohort çalışması ise 2013 yılında Avustralya'dan gelmiştir.<sup>[34]</sup> Bu çalışmada da gebeler, idrara ortalama iyot konsantrasyonu <150 mcg/g olan ve >150 mcg/g olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu gebeliklerden dünyaya gelen çocuklar 9 yaşında iken okul performansları (grammer, imla, okuma-yazma) açısından değerlendirilmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre, hafif-orta iyot eksik-

liği olan (idrara ortanca iyot konsantrasyonu <150 mcg/g) gebelerde gramer, imla, okuma-yazma performansları anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur.

Sözü edilen bu 2 çalışmada her ne kadar hafif iyot eksikliğinin olumsuz etkileri saptanmış olsa da, bu etkilerin neden-sonuç ilişkisi tam olarak kanıtlanabilmiş değildir. Ayrıca, böyle bir ilişki saptansa dahi yapılacak iyot desteğinin fetal nörolojik gelişim üzerindeki olası olumlu etkisinin randomize, kontrollü çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir.

### Sonuç Olarak

- Ülkemizde antenatal bakım sürecinde tüm gebelere rutin iyot desteğini önermek için bilimsel veriler şimdilik yetersiz gözükmemektedir (**Kanıt düzeyi I Düşük ++**). Ülkemizdeki gebelerde iyot eksikliği prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılacak geniş ölçekli ve toplum temelli çalışmalara acil olarak gereksinim vardır.
- Gebenin yaşadığı bölgede bilinen ağır iyot eksikliği bulunuyor ise antenatal dönemde iyot takviyesi mutlaka önerilmelidir (**Kanıt düzeyi A Yüksek ++++**).
- Gebelikte hafif-orta iyot eksikliğinin kısa ve uzun dönemde nörolojik, davranışsal ve öğrenme becerileri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir. Ancak, neden-sonuç ilişkisi tam olarak kanıtlanabilmiş değildir (**Kanıt düzeyi I Düşük ++**).

### III. Hipotiroidinin Gebelik Üzerine Etkileri

#### Aşkar (klinik) hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?

Biyokimyasal anormalliklerin ağırlığına bağlı olarak hipotiroidizm, gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilerde bulunabilir. Yüksek TSH ve düşük serbest T4 düzeyleri ile gebeliği komplike eden aşkar hipotiroidizm, oldukça seyrek görülür (taranan kadınların %0.3–0.5'i). Buna 2 faktör yol açar. İlki, hipotiroid kadınların bazılarının anovulatuvar olmasıdır.<sup>[35]</sup> Diğeri ise, gebeliği komplike eden yeni veya yeterince tedavi edilmemiş hipotiroidizmin artmış birinci trimester spontan abortus oranı ile ilişkili olmasıdır.<sup>[36–38]</sup> Devam eden gebeliklerde, hipotiroidizm aşağıda gösterilen pek çok komplikasyon için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur:<sup>[39–44]</sup> Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon, ablasyo plasenta, güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi, çok erken doğumu (32

hafta öncesi) da içerecek şekilde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı [bu durum, bir çalışmada büyük olasılıkla preeklampsi için preterm doğum nedeniyle,<sup>[45]</sup> ama preeklampsi oranının ihmal edilebileceği ikinci bir çalışmada preeklampside bağımsız şekilde],<sup>[46]</sup> artmış sezaryen oranı,<sup>[46]</sup> perinatal morbidite ve mortalite, nöropsikolojik ve kognitif bozukluk, postpartum kanama. Matalon ve ark.'nın çalışmasında da tedavi edilmiş maternal hipotiroidizmin olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olmadığı, ancak hipotiroidizmin sezaryen doğum için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.<sup>[47]</sup>

#### Subklinik hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?

Bu konuda çalışmalardan çıkan sonuçlar çelişkilidir. Özetle, kohort çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilirken, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır.

Subklinik hipotiroidizm (yüksek TSH, normal serbest T4), aşkar hipotiroididen daha yaygın olup ABD'nin iyot bakımından yeterli bölgelerinde taranan kadınların %2–2.5'inde görülmektedir.<sup>[48,49]</sup> Subklinik hipotiroidili kadınlarda gebelik sırasındaki komplikasyon riski aşkar hipotiroidi ile ilişkili olanlardan daha düşüktür. Ancak, bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili kadınların ağır preeklampsi, preterm doğum ve/veya gebelik kaybı açısından artmış riske sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>[45,50,51]</sup>

Bu çalışmalara biraz daha detaylı bakacak olursak, prenatal bakım için 17.298 kadının dahil edildiği yüksek olgu sayılı prospektif bir çalışmada, gebelik haftası için 97.5'inci persentili sınır kabul ederek tanımlanan (TSH aralığı 2.74–11 mU/L) subklinik hipotiroidizm oranı %2.3 olarak saptanmış ve bu olgularda preterm doğum riski 2 kat, ablasyo plasenta riski ise 3 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>[50]</sup> Yine aynı çalışmada, subklinik hipotiroidili olguların yenidoğanlarının yoğun bakım ünitesine kabul ve respiratuvar distress sendromu olma oranları da TSH'ı normal olanlara kıyasla 2 kat daha fazla bulunmuştur. Wilson'un çalışmasında ise, subklinik tiroid hastalıklı gebelerde tüm hipertansif hastalıklar için genel insidans %10.9 bulunmuş ancak sadece şiddetli hipertansiyon için anlamlı bir risk artışı gösterilmiştir (OR=1.60, %95CI 1.08–2.379).<sup>[51]</sup> Antitiroid peroksidaz negatif kadınlarda gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir başka çalışmada, normal serbest T4'ü olan ve birinci trimester serum TSH'ı 2.5–5.0 mU/L olan kadınlarda TSH'ı 2.5

mU/L'nin altında olanlara göre gebelik kaybı oranı daha yüksek bulunmuştur (%6.1'e karşılık %3.6).<sup>[52]</sup> Ancak preterm doğum oranlarında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgularla örtüşmeyecek şekilde, tekil gebeliği olan obstetrik popülasyonda Down sendromu riskini değerlendiren prospektif, çok merkezli bir çalışma olan FASTER çalışması sonuçlarının bir alt grup analizinde maternal subklinik hipotiroidizm ile kötü gebelik sonuçları (preterm doğum, düşük, prematür membran rüptürü) arasında bir ilişki göstermemiştir.<sup>[53]</sup> Çin'de yapılan toplum tabanlı bir prospektif kohort çalışmasında, gebeliğin ilk 20 haftasındaki maternal tiroid fonksiyonu ile takip eden fetal ve bebeklik dönemi gelişimi değerlendirilmiş ve subklinik hipotiroidinin artmış fetal distress, preterm doğum, görme kaybı ve nöral gelişim geriliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>[54]</sup> Ancak bu çalışmadaki subklinik hipotiroidili olgu sayısının 41 olması sonuçların geçerliliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan ve pek çok çalışmayı bir arada değerlendiren bir meta-analizde, subklinik hipotiroidili olgularda ötiroid kontrollere kıyasla gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, sezaryenle doğum, düşük ve yüksek doğum ağırlıklı doğum riskinin artmadığı, sadece preeklampsi, ablasyo plasenta, perinatal mortalite riskinin sırasıyla OR=1.68, (%95 CI 1.09–2.40), OR=1.68 (%95 CI 1.09–2.60) ve OR=2.73 (%95 CI 1.59–4.70) olacak şekilde arttığı gösterilmiştir.<sup>[55]</sup> Sonuç olarak, kohort çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilirken, randomize kontrollü çalışmalarda böyle bir ilişki ortaya konmamıştır.

### **Klinik veya subklinik hipotiroidi tanısı alan gebelerde tedavi gebelik sonuçlarını değiştiriyor mu? Tedavi önerilir mi?**

Mevcut veriler ışığında, tedavinin potansiyel yararları konusunda bir belirsizlik söz konusudur. Gebelik sırasında klinik hipotiroidizmin levotiroksin ile tedavi edilmesi, daha önceden yapılmış randomize olmayan çalışmalarla ortaya konan yararları dayandırılarak standart bir yaklaşım olarak benimsenmiştir.<sup>[56,57]</sup> Ek olarak, maternal ötiroidizm potansiyel olarak normal fetal kognitif gelişim için önemli olduğundan UpToDate<sup>[57]</sup> ve Endokrin Derneği<sup>[58]</sup> TPO antikor durumuna bakılmaksızın subklinik hipotiroidili gebe kadınların tedavi edilmesini önermektedir. Amerikan Tiroid Derneği kılavuzunda ise yalnızca TPO antikor pozitif saptanan ve subklinik hipotiroidisi olan gebe kadınların tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>[8]</sup> Diğer yandan, aynı dernek, subklinik hipoti-

roidisi olan ve TPO antikor negatif olan olgularda tedaviyi desteklemeye karşı olmaya yönelik yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir. Bu nedenle, TPO negatif hastaların ve özellikle de TSH'ı 2.5 ile 3.0 arasında olanların tedavisinin potansiyel yararlarında bir belirsizlik söz konusudur.<sup>[58]</sup> Bunun yanında 2013 yılında yayınlanan ve aşıkara ya da subklinik hipotiroidili olup tedavi almış gebe kadınların gebelik sonuçlarını yayınlayan bir Cochrane derlemesinde preterm doğum ve ilk trimester düşüklerinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>[56]</sup>

### **İzole hipotiroidizminin gebelik sonuçları üzerine etkisi var mıdır?**

Hayır... İzole hipotiroidizmi (düşük T4), normal bir TSH ile birlikte maternal serbest T4 konsantrasyonunun referans aralığının 5. veya 10. persentilinde olması olarak tanımlanır. Gebelerin %1–2'sinde gözlenen izole maternal hipotiroidizminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte düşük iyot alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>[59]</sup> Klinik pratikte bağımsız bir tiroid hastalığı olarak kabul edilmeyen bu durumun serbest T4 ölçümleri ile ilgili laboratuvar sorunlarından kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. İzole hipotiroidizminin perinatal ve neonatal sonuçlar üzerine etkisi net değildir.<sup>[43,60–63]</sup> Bir çalışmada, normal TSH ile birlikte 2.5 persentilin altındaki maternal serum serbest T4 konsantrasyonları kötü gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>[61]</sup> FASTER çalışmasında ise preterm eylem (OR=1.62), makrozomi (OR=1.97) gestasyonel diyabet (OR=1.70) için artmış risk gösterilmiştir ancak sonuçlar tutarlı bulunmamıştır.<sup>[53]</sup> 12–20. gebelik haftaları arasında normal TSH ile birlikte düşük maternal serbest T4'ü olan annelerin çocuklarında nöropsikolojik performans (ortalama zeka, psikomotor veya davranışsal skorlar) normal tiroid fonksiyonlu annelerinkine kıyasla daha düşük bulunmuştur.<sup>[43,60,62,63]</sup> Birinci trimesterde izole hipotiroidizmi saptanan, ancak 2. ve 3. trimesterde değerleri normalleşenlerde veya ilk trimesterde normal değerleri olup sonradan bozulanlarda da fetal gelişim normal saptanmıştır. Şu ana kadar gebelik sırasında L-tiroksin tedavisinin gebelik sonuçları ve akabinde bebeğin gelişimi üzerine yararını gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır.<sup>[59]</sup>

### **Tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan tiroid antikor pozitifliği olan gebelerde gebelik sonuçları etkileniyor mu?**

Bu konuda kesin bir kanaate varmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı, en



sık karşılaşılan otoimmün hastalık olup kadınlar arasında hipotiroidizmin önde gelen nedenidir. Otoimmünitenin gebelik üzerinde iki mekanizma ile etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Birincisi, tiroid üzerindeki artmış talebin adaptif mekanizmaları ile etkileşme, diğeri ise otoimmün bir çevre ile beraber immün sistemin genel aktivasyonu sonucu plasenta ve fetus üzerinde doğrudan etkileridir.<sup>[59,64-66]</sup> Bu hipoteze göre, otoimmünite yüksek talebe yönelik adaptif tiroid reaksiyonunu önlemekte ve bu da daha düşük tiroid hormon düzeyleriyle sonuçlanmaktadır. Bunun neticesinde ortaya çıkan gebeliğe zararın mekanizmaları, hormonların maternal-fetal ünitenin farklı alanlarındaki doğrudan etkisine dayanmaktadır. Tiroid hormonlarının anjiyojenik büyüme faktörleri ile sitokin üretimi yanında trofoblastik proliferasyon ve plasenta ile desidua gelişimini düzenlediği yönünde bulgular mevcuttur.<sup>[67,68]</sup> 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde, tiroid fonksiyonları korunmuş gebeliklerde otoimmün tiroid hastalığının prematür doğum eylemi üzerine etkisini inceleyen 5 kohort çalışması değerlendirilmiş ve tüm çalışmaların OR=2.07 (%95 CI 1.17-3.68) olacak şekilde pozitif bir ilişki gösterdiği gösterilmiştir. Bunun akabinde 2012 yılında yapılan başka bir meta-analizde de tiroid disfonksiyonlu olguları hariç tutan çalışmalarda tiroid antikorları olan veya TPO-antikor pozitif olan gebe kadınlar için preterm doğum açısından genel kombine relatif risk (RR) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (tiroid antikorları için, RR=1.98, %95 CI 1.29-3.04; P=0.002; TPO-antikor için, RR=1.8, %95 CI 1.29-3.04; P=0.002). TG-antikor pozitif kadınlar için ise bu şekilde bir değerlendirme yapılamamıştır, çünkü bu bağlamda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>[69]</sup>

2011 yılında yayınlanan meta-analizde, normal tiroid fonksiyonu ile birlikte olan otoimmün tiroid hastalığının düşük riski üzerine etkisini inceleyen 31 çalışma dahil edilmiştir. Ancak bu çalışmalar pek çok yönden farklılıklar göstermekte idi. Bazıları kohort çalışması<sup>[70-88]</sup> iken diğerleri “olgu kontrol” çalışmaları idi<sup>[89-94]</sup> Bu çalışmalar aynı zamanda farklı karakteristiklerde hastaları (infertil hastalar, tekrarlayan gebelik kaybı olanlar, gebe kadınlar) ihtiva etmeleri nedeniyle de kendi aralarında farklılık göstermekte idi. Hep birlikte toplu analiz, abortus riski ve normal tiroid fonksiyonu ile beraber seyreden otoimmün tiroid hastalığı arasında kohort için OR=3.9 (2.4-6.1; p<0.01) ve “olgu kontrol” için OR=1.80 (%95 CI 1.25-2.60; p=0.002) olacak şekilde pozitif bir ilişki göstermiştir. Bu çalışmada

ayrıca artmış TSH düzeylerine otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği gözlenmiştir. Yine başka bir çalışmada da TPO antikor pozitif gebelerde TSH düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (3'e 1 mIU/L; p<0.01).<sup>[95]</sup>

Negro ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları prospektif çalışmada da 984 gebe kadının dahil edildiği bir popülasyonda TPO antikor pozitifliği %11.7 olarak saptanmıştır. TPO antikoru pozitif ötiroid gebe kadınların bozulmuş tiroid fonksiyonu geliştirdikleri ve bunun da artmış düşük ve prematür doğum riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[96]</sup>

### **Tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan tiroid antikor pozitifliği olan gebeler tedavi edilmeli midir?**

Hayır... Tiroid antikorları varlığı ve gebelik kaybı arasında pozitif bir ilişki gösterilmesine rağmen, antitiroid antikorların rutin olarak tüm gebelerde taranması ve olası tedavisi şu an için önerilmemektedir. Ancak, mevcut veriler ışığında, yüksek anti-TPO antikorları olan gebelerin tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir. Cochrane veri tabanında, pozitif TPO antikoru olan gebe ötiroid kadınların levotiroksin ile tedavisinin preterm doğum riskini anlamlı şekilde %72 oranında (RR=0.28, %95 CI 0.10-0.80) azalttığı gösterilmiştir.<sup>[56]</sup> Bu derlemede esas alınan çalışma da Negro ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları prospektif çalışmadır.<sup>[96]</sup> Retrospektif bir başka çalışmada da bu hastaların gebelik sırasında subklinik hipotiroidi gösterme açısından yatkınlıkları olduğundan ve bu durum birinci trimesterde öngörülemediğinden TPO antikor pozitif gebelerin serum TSH değerleri 1 mIU/l'nin altında olmadığı sürece ve 3 mIU/l'den yüksek ise mutlaka levotiroksin tedavisi verilmesi önerilmektedir.<sup>[95]</sup> Yüksek anti-TPO antikorları olan kadınlar düşük, preterm doğum ve hipotiroidizmin progresyonu açısından artmış risk altında olduklarından eğer saptanırsa, bu kadınların gebelik öncesinde ve aynı zamanda gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir.<sup>[97]</sup>

### **Tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5-5 mIU/L olan birinci trimester gebelerde gebelik sonuçları etkileniyor mu?**

Bu konuda kesin bir kanaate varmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Mevcut literatüre göre, tiroid antikoru negatif, ancak TSH değeri 2.5-5 mIU/L olan

birinci trimester gebeliklerde kayıp oranlarının daha fazla olması beklenir diyebiliriz. Ancak bu olgularda tedavinin etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu konuda yapılmış tek prospektif çalışma olan Negro ve ark.'nın çalışmasında gebelik kaybı oranı tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5–5 mIU/l arasında olan birinci trimester gebelerde, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5 mIU/l'nin altında olan birinci trimester gebelere oranla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %6.1'e %3.6, P<0.006).<sup>[52]</sup> Buna karşın, her iki grup arasında preterm doğum oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

### Maternal tiroid taraması: Herkese mi?

Bu konuda Dünya'da yaygın olarak kabul görmüş evrensel bir uygulama bulunmamaktadır. Gebelik ve tiroid taraması ile ilgili olarak mevcut veriler incelendiğinde, yakın zamanda yayınlanmış ve geniş kapsamlı literatür taraması ile birlikte sunulmuş olan bir konsensus raporu dikkati çekmektedir.<sup>[98]</sup> Bu konsensus raporu, İspanyol Endokrinoloji ve Beslenme Derneği'nin İyot Eksikliği Hastalıkları ve Tiroid Disfonksiyonu Çalışma Grubu ile İspanyol Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin ortak çalışmasıdır. Raporun sonuç kısmındaki öneriler aşağıdaki şekildedir:

1. Gebe popülasyonda tiroid fonksiyon bozukluğu için taramanın yararı, klinik hipotiroidiyi saptamak ve tedaviye erken başlamak için (<10 hafta) kanıtlanmıştır. Bu tarama, tercihen konsepsiyondan önce ya da mümkünse gebeliğin başlangıcında yapılmalıdır.
2. Subklinik hipotiroidi veya izole hipotiroidiyi saptamak için taramanın yararlılığı kanıtlanamamıştır, çünkü akabinde verilecek tiroksin tedavisinin yararını gösteren veriler henüz mevcut değildir.
3. Tüm popülasyonun ve özellikle çocuk doğurma yaşındaki kadınlar ile gebe ve emziren kadınların yeterli miktarda iyot alımları güvence altına alınmalıdır. Gebe ve emziren kadınlarda önerilen iyot alımı 250 mcg/gün'dür. İyot eksikliği olan toplumlarda, 150–200 mcg iyot ile takviye, önerilen alımın gerçekleşmesini sağlayacaktır. İdeal olanı, yeterli iyot temininden konsepsiyon öncesi emin olunmasıdır.
4. Gebeliğin başlangıcında tarama, sadece TSH düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Serbest veya total T4 için yapılacak testler sadece TSH'da bir değişiklik olduğunda gereklidir.

5. Bu hormonların her bir trimester ve her bir toplum için rutin laboratuvar işlemleri kullanılarak ölçülen referans değerlerinin mevcut olması gerekmektedir.
6. Tiroid hormon testleri sonuçlarının gebelik sırasında yorumlanması genellikle zor olduğundan gebelikte tiroid bozukluklarına aşına olmayan birinci basamak hekimlerini, doğum hekimlerini, dahiliye ve endokrinoloji uzmanlarını eğitmek için programlar yapılması ilgi çekici olacaktır. Bu şekilde kanıtlanmamış patolojik değerlerle seyreden durumlarda terapötik bir müdahalede bulunmaktan kaçınmanın gerekliliği de özellikle vurgulanmalıdır.

Özet olarak, İspanyol Endokrinoloji ve Beslenme Derneği'nin İyot Eksikliği Hastalıkları ve Tiroid Disfonksiyonu Çalışma Grubu ile İspanyol Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, tüm gebe kadınlarda tiroid fonksiyonun erken dönemde (10. gebelik haftasından önce) rutin olarak TSH ile değerlendirilmesini önermektedir.

Ancak, Amerikan Tiroid Derneğinin 2011 yılında yayınlamış olduğu rehberdeki önerilerde rutin tarama için bu kadar kesin mesaj verilmemiştir.<sup>[8]</sup> Dernek, tarama ile ilgili olarak aşağıdaki önerilerde bulunmuştur:

1. Birinci trimester vizitinde rutin TSH taraması lehine veya buna karşı öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
2. İzole maternal hipotiroidinin tedavisinin yararı şu ana kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde gösterilemediğinden, gebe kadınların rutin serbest T4 ile taranması önerilmemektedir.
3. Hipotiroidi için yüksek risk altındaki kadınlarda prekonsepsiyonel TSH testi ile tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
4. Tüm gebe kadınlar ilk prenatal vizitte herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu ve/veya tiroid hormonu kullanımı ya da anti-tiroid ilaç kullanımı hikayesi açısından sözel olarak taranmalıdır.
5. Serum TSH değerleri, aşikar hipotiroidi için yüksek riske sahip aşağıdaki kadınlarda gebeliğin erken döneminde elde edilmelidir:
  - Tiroid disfonksiyonu veya önceden tiroid cerrahisi geçirme hikayesi
  - >35 yaş
  - Tiroid fonksiyon bozukluğu semptomları veya guatr varlığı
  - TPO antikor pozitifliği
  - Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıklar
  - Düşük veya preterm doğum hikayesi

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon hikayesi
  - Tiroid fonksiyon bozukluğu için aile hikayesi
  - Morbid obezite (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>3</sup>)
  - Amiodarone veya lityum kullanımı veya yakın zamanda iyotlu radyolojik kontrast uygulaması
  - Orta veya ciddi iyot yetersizliğinin olduğu bir bölgede yaşamak
6. Tüm kadınları gebeliğin ilk trimesterinde antitiroid antikolar için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
  7. Sporadik veya tekrarlayan düşük hikayesi olan kadınlarda gebeliğin birinci trimesterinde tiroid antikoları için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.
  8. Preterm doğumu önlemek için gebeliğin birinci trimesterinde anti-tiroid antikoları için tarama lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli delil yoktur.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) de hipotiroidi için asemptomatik olan gebe kadınlarda rutin taramayı destekleyecek yeterli kanıt olmadığını, tiroid testlerinin sadece kişisel tiroid hastalığı hikayesi veya tiroid hastalığı semptomları olanlarda uygulanmasının uygun olacağını bildirmiştir. Hafif derecede büyümüş tiroidi olan asemptomatik gebe kadınlarda bile tiroid fonksiyon testlerinin yapılması için yeterli kanıt olmadığı, ancak ciddi guatrı olan veya izole nodülleri olanların herhangi bir hastada olduğu gibi değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.<sup>[99]</sup> ACOG'un Ekim 2007'de yayınlanan komite görüşünde de yine tüm gebe kadınların rutin taranmasına karşı bir yaklaşım savunulmuştur.<sup>[100]</sup> Ancak, bu önerilerin oldukça eski olduğu ve o tarihten sonra yayınlanan pek çok klinik çalışma ile, gebe kadınların tiroid fonksiyon bozukluğu için rutin olarak test edilmesinin maliyet-yarar dengesi olan bir tarama aracı olduğu ortaya konmuştur.<sup>[101,102]</sup>

Bailey Spitzer'in derlemesinde<sup>[103]</sup> hem gebe hem de gebe olmayan düşük riskli topluluklarda TSH'nin tarama testi olarak yeterli olduğu belirtilmiştir. Yüksek riskli kadınların (otoimmün hastalık, fizik muayenede tiroid nodülleri ve guatr, radyasyona maruziyet veya kişisel ya da ailesel tiroid kanseri hikayesi) hem TSH hem de tiroid peroksidaz (TPO) antikoları ile taranması önerilmiştir. TSH değerleri >5 olan kadınların TPO antikoru pozitifliği açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. TPO antikoru pozitifliğinde, yükselen TSH için tiroid replasmanı ile tedavi

gerektiği; negatifliklerde ise antikoların 3 ay sonra tekrar taranması tavsiye edilmiştir.

Çin'de 4800 gebe kadında yapılan bir çalışma sonuçlarına göre de gebeliğin 8. haftasından önce gebelik yaşına spesifik referans değerleri kullanılarak yapılacak tiroid hormon eksikliği taraması desteklenmektedir.<sup>[104]</sup> Yazarlar, hipotiroidi taraması için pek çok klinikte kolaylıkla yapılabilen TSH ve serbest T4'ün iyi testler olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir.

Çek Cumhuriyeti'nde 592 gebe kadın üzerinde yapılan ve yakın zamanda yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre herhangi bir risk faktörü olmayan kadınlarda %7.6 oranında yeni tiroid patolojisi tanısı konmaktadır.<sup>[105]</sup> Yazarlar bu sonuca dayanarak gebe kadınlarda basit bir rutin taramanın uygun olacağı yorumunu yapmışlardır. Gebeliğin 5–10. haftaları arasında TSH ve serbest T4 düzeylerinin incelenmesinin tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi için gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. TPO'un değerlendirilmediği durumda patolojik sonografili otoimmün tiroiditlerin %1.9'unun tanınamayacağını bildirmektedirler.

Kuruluşu 1916'lara dayanan ve endokrinoloji konusunda ciddi bir otorite kabul edilen Endokrin Cemiyeti'nin (The Endocrine Society) 2012 yılında yenilenen kılavuzunda da gebelikte tiroid taraması için öneriler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:<sup>[58]</sup>

1. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında Anti-TPO antikolarının varlığı için rutin tarama önerilmemektedir.
2. Yüksek anti-TPO antikoları olan kadınlar; düşük, preterm doğum, hipotiroidi progresyonu ve postpartum tiroidit için artmış riske sahiptirler. Bu yüzden, tespit edildikleri takdirde bu kadınlar gebelik öncesi ve gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde serum TSH anormallikleri açısından taranmalıdırlar.
3. Komite, yeni gebe tüm kadınlar için tarama önerileri açısından bir fikir birliğine varamamıştır. Bu nedenle 2 versiyon sunulmuştur:
  - Bazı üyeler, tüm gebe kadınların 9. haftada veya ilk vizitlerinde serum TSH anormallikleri açısından taranmasını önermiştir.
  - Bazı üyeler, tüm gebe kadınların ilk vizitlerinde TSH anormallikleri açısından rutin taranması lehine veya aleyhine bir görüş bildirmemişlerdir.

Springer ve ark.'nın derlemesinde de<sup>[106]</sup> gebe kadınlarda tiroid hastalıkları için genel bir taramanın yapılmasını destekleyen sonuçlara varılmıştır. Tarama pozisi-

tif olanların da doğumdan sonra uzun bir süre yakından takip edilmesi önerilmiştir.

Miller ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan derleminde<sup>[107]</sup> ise rutin tarama için düşünülen testin bazı kesin kriterleri sağlaması gerektiği yorumu yapılmıştır. Bunlar aşağıdaki şekilde sunulmuştur:

1. Hastalığın insidansı taramayı haklı çıkaracak şekilde yüksek olmalıdır. Subklinik tiroid hastalığının literatürde erken gebelikte rapor edilen prevalansı bu kriteri sağlamaktadır.
2. Taramanın maliyet-etkinlik dengesi uygun olmalıdır. Tedavinin subklinik tiroid hastalığı olan kadınların çocuklarında nörolojik gelişimi iyileştireceği farz edilirse subklinik hipotiroidi için yapılacak taramada bu denge var denilebilir.
3. Kötü sonuçlar hastalık durumu ile ilişkili olmalıdır. Subklinik tiroid hastalığının kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğuna dair literatürde bazı tutarsızlıklar mevcuttur. Ek olarak, subklinik hipotiroidi veya izole hipotiroidizminin gecikmiş nörokognitif gelişim ile ilişkisi hakkındaki veriler yetersizdir.
4. Müdahalenin sonuçları iyileştireceğine dair deliller olmalıdır. Mevcut literatür ile bunu söylemek mümkün değildir.

Bu veriler ışığında, Miller ve ark.,<sup>[107]</sup> bahsedilen veriler elde edilene kadar gebelikte tiroid hastalığı için rutin bir taramayı önerecek veya rastlantısal olarak saptansa dahi subklinik hipotiroidizm ya da hipotiroidizminin tedavisi için yeterli delillerin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Amerikan Klinik Endokrinolojistler Derneği'nin kılavuzuna göre, TSH ile tarama gebelik öncesi veya gebeliğin ilk trimesterinde rutin olmalıdır.<sup>[108]</sup> Peki bu konuda Perinatoloji alanındaki saygın uzmanlar ne düşünülmektedir? Üzerinde tartıştığımız konu onlara sorulduğunda kendileri şu şekilde yorum yapmışlardır:<sup>[109]</sup> John H. Lazarus, tiroid fonksiyon bozukluğu gebelikte sık görüldüğünden erken gebelikte tiroid taramasının tüm kadınlar için uygulanması gerektiğini düşünmektedir. Kendisi; şu anki kılavuzlar, test yapılması için bir takım kriterlerin (otoimmün hastalık hikayesi, önceden boyun bölgesine radyasyon maruziyeti vs.) gerekli olduğunu söyleseler de eğer bu kriterler uygulanırsa anormal test sonuçları olan kadınların %65'inin atlanacağını ifade etmektedir. Bununla birlikte T4 uygulamasının çocukluk dönemi IQ'su üzerine etkilerini inceleyen tek bir randomize çalışmanın var olduğunu ve

onun da bu uygulamanın herhangi bir yararını gösteremediğini belirtmektedir.<sup>[110]</sup> Şu an için, TSH'nin tüm gebelikte kadınlarda birinci trimesterde ölçülmesinin yararlı olacağını; eğer >2.5 mIU/L ise T4'e bakılması gerektiğini ifade etmektedir. John H. Lazarus, eğer TSH >5 mIU/L ise, TPO antikoruna bakılmasını; alternatif olarak, eğer laboratuvarında TSH için bir gestasyonel referans aralığı ortaya konmuşsa TSH, 97.5 persentilin üstünde olduğunda anormal kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir. T4 için eşik değerin, en düşük 2.5'inci persentil olması gerektiğini ve TPO için eşik değerin de kullanılan spesifik teste göre belirlenmesini tavsiye etmektedir.

Sarah Kilpatrick ise herhangi bir tarama testi için, hastalık insidansının taramayı haklı çıkaracak düzeyde yüksek olması ve bilinen efektif bir tedavinin taranan hastalığın kötü sonuçlarını azaltması gibi bazı kriterlerin karşılanmış olması gerektiğini düşünmektedir. Gebelikte hipertiroidi hastalığının insidansının <%0.5 olduğunu ve bu nedenle hipertiroidinin taramasını gerekli kılmadığını ifade etmektedir. Rutin tarama çalışmalarında hipotiroidi insidansının (klinik ve subklinik) yaklaşık olarak %3 olduğunu ve bunun da taramayı haklı çıkaracak düzeyde yüksek olduğunu belirtmektedir. Önemli bir şekilde, bu kadınların çoğunluğunda sadece subklinik hipotiroidinin mevcut olduğunu; bununla birlikte, yukarıda bahsedildiği gibi tedavinin maternal subklinik hipotiroidi ile ilişkili potansiyel kötü perinatal veya çocukluk dönemi sonuçlarını bertaraf edeceğine dair bir veri olmadığını ileri sürmektedir.

Bu gerçeklerin, rutin taramanın niçin endike olmadığını izah ettiğini; ancak, tiroid hastalığı için yüksek riskli kadınları taramanın çok önemli olduğunu, çünkü aşikar tiroid hastalığı olan kadınların hem anne hem de bebeğin yararı için tedavi edilmelerini haklı çıkaracak delillerin mevcut olduğunu belirtmektedir. Tiroid hastalığı hikayesi olanların, tiroid hastalığı için güçlü aile hikayesi olanların, boyun bölgesine radyasyon maruziyeti olanların, guatrı olanların, bilinen antitiroid antikorları veya diğer otoimmün hastalığı veya tip 1 diyabeti mevcut olanların test edilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Bu kadınlarda ilk prenatal vizitte TSH'nin bakılması gerektiğini; eğer TSH yüksekse, serbest T4 veya serbest tiroksin indeksi ve TPO antikorlarının ölçülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Aşikar hipotiroidide hastalığın, TSH referans aralığı içinde kalacak şekilde tiroid hormonuyla tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Kendisi, subklinik hipotiroidi hastalığının, eğer TPO antikorları pozitif ise

tedavi edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Sarah Kilpatrick, eğer TSH baskılıysa, hastanın herhangi bir hipertiroidi hastalığı bulgusu açısından değerlendirilmesi gerektiğini ve bunlar mevcut değilse ve TSH ölçüldüğü sırada hasta birinci trimesterde ise orta ikinci trimesterde TSH'ın, serbest T4 ile birlikte tekrarlanması gerektiğini ve ancak bunlar hipertiroidi ile uyumlu ise o takdirde tedavi önerilebileceğini düşünmektedir. Gebeliğin birinci trimesterinden orta ikinci trimesterine kadar TSH'ın insan koryonik gonadotropini tarafından geçici supresyonu nedeniyle kadınlarda, subklinik veya klinik hipertiroidizmin görülebileceğini iyi bilinmesi gerektiği hakkında da uyarılmaktadır. Bu durumun herhangi bir morbiditeye neden olmadığını ve kendiliğinden düzeldiğini, bu nedenle de tedavisine gerek olmadığını belirtmektedir.

Roberto Negro da gebeliğin başlangıcında rutin taramayı destekleyen tarafta yer almaktadır. Kendisi, "batılı ülkelerde ilk gebelik yaşı ortalamasının 25–30 olduğunu ve 25 yaşından sonra kadınların %15'inde tiroid anormalliklerinin olabileceğine ilişkin veri bulunduğunun göz önüne alınması gerektiğini düşünmekte, aşikar tiroid fonksiyon bozukluğunun ve özellikle de aşikar hipotiroidinin tedavi edilmesinin gerekli olduğu hakkında görüş birliğinin mevcut olduğunu" belirtmektedir. Dosiou ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanan çalışmasının<sup>[10]</sup> rutin taramanın, sadece taramamaya göre değil aynı zamanda, yalnız tiroid fonksiyon bozukluğu için yüksek riskli kadınlardaki taramaya göre de daha maliyet-yarar etkinliği gösterdiğini ifade etmektedir. Roberto Negro, dikkate değer şekilde, bu analizde yazarların, herhangi bir derecede hipotiroidizmi olan kadınların tedavi aldığını farz ettiklerini, ancak sadece aşikar hipotiroidili kadınların tedaviden yarar gördüğünü vurgulamaktadır. Kendisinin kişisel görüşü, özellikle yüksek kaliteli sağlık sistemi olan ülkelerde, ilk gebeliğinde olan 25–30 yaşlarındaki bir kadının, hipotiroidik olup olmadığını, hipotiroidizm geliştirme riski olup olmadığını ya da postpartum hipotiroidi geliştirme riski olup olmadığını bilme hakkının olduğu şeklindedir. Roberto Negro, TSH ve TPO antikörlerinin, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından bir kadını taramak için ilk testler olması gerektiğini, ilk trimesterde >2.5 mIU/L ile ikinci ve üçüncü trimesterlerde >3.0 mIU/L TSH konsantrasyonlarının patolojik kabul edilmesi gerektiğini düşünmektedir.

James Haddow da tüm kadınların gebelik sırasında TSH ölçümüyle taranmasını ve bu hizmetin mevcut prenatal tarama modellerinin rehberliğinde programlı bir çerçevede verilmesini düşünmektedir. TSH'ın, mev-

cut tiroid fonksiyon bozukluğunun en güvenilir belirteci olduğunu belirten Haddow, makul bir TSH eşliğinin, gebelik yaşı için uygun referans aralığının 97.5'inci veya 98'inci persentil olabileceğini ileri sürmektedir. Kendisi, son yıllarda tarama için lehte ve aleyhte yapılan tartışmaların özellikle fetal iyilik haline odaklandığını belirterek, subklinik hipotiroidi ile ilişkili olabilecek fetal morbiditenin kanıtlanmasından önce, annenin sağlığını dikkate almanın gerektiğini vurgulamaktadır. Kendi gözlemsel çalışmalarının subklinik hipotiroidizm olgularına ek olarak yaklaşık her 1000 gebe kadından 3'ünde tanı konmamış aşikar hipotiroidizm bulunduğunu ortaya koyduğunu belirten Haddow, bu olgularda tedavi gerektiğine dair genel bir görüşün mevcut olduğunu belirtmektedir. Bu kadınların üçte ikisinin kalıcı olarak hipotiroidik olduğunu, klinik olarak bir tanı konulmadan önce ortalama 5 yılın geçtiğini ve kendi çalışmalarındaki 32 hipotiroid kadından 4'ünün, 10 yıl sonra takip TSH'ları bakılana kadar tanı alamadığını ifade etmektedir.

#### ***Bu bulgular ışığında Türk Perinatoloji Derneği önerisi aşağıdaki gibi özetlenebilir:***

Maternal tiroid hormonlarının gebelik boyunca fetal beyin gelişimini sağlaması ve ardından da çocukta nöropsişik gelişme açısından gerektiğine dair ikna edici delillerin mevcudiyeti ve risk faktörlerinin doğrudan belirlenemeyeceği görüşü maternal tiroid taramasının herkese yapılması gerekliliğine işaret ediyor olabilir. Öte yandan tarama programlarının uygulanabilirliği, aşağıdaki hususlar göz önüne alınarak değerlendirilmektedir:

- Taranacak hastalık sık görülmeli ve önemli sağlık sorunu oluşturmalıdır. Tarama yapılan toplumda insidans %5'in üzerinde olmalıdır
- Tarama ile hastalık erken dönemde belirlenebilir, hastalar tarafından kabul edilebilir olmalı, genel klinik pratik uygulanabilirliği olmalıdır.
- Hastalığın tedavisi olmalıdır.
- Tarama sonrası tanı konarak yapılan tedavinin bilinen yöntemlerle tanı konarak yapılan tedavi ile karşılaştırılmasında üstünlük gösterilmiş olmalıdır.
- Taramanın potansiyel yararı, potansiyel zararlarının ve tarama maliyetinin üzerinde olmalıdır.

#### ***Bu açılardan da değerlendirildiğinde:***

Bütün gebelere tiroid hastalığı taraması, bu gün için tarama programında olması gereken şartları yerine ge-

tirememektedir. Dolayısıyla, bütün gebeler için tiroid fonksiyon bozukluğunu belirlemek ve tedavi etmek için tarama gerekip gerekmediği, hastalığın prevalansı ve komplikasyonları, tanısal doğruluğu ve pratik uygulanabilirliği, potansiyel yararları, potansiyel zararları, tarama maliyeti değerlendirildiğinde ihtilaflıdır.

Özetle; aşık hipotiroidi açısından yüksek riskli grupta, gebelik öncesi ve erken gebelikte serum TSH ölçümü gerekir. Erken TSH taraması önerilen gebeler **Tablo 4**'te belirtilmiştir.

#### **Anneye verilen oral L-tiroksin, fetüste mevcut olabilecek hipotiroidiyi de aynı zamanda tedavi etmiş olur mu?**

Hayır... Anneye verilen oral L-tiroksin fetüsü tedavi etmemektedir. Çünkü, normal şartlar altında, tiroksin plasentayı geçemez, ancak fetal hipotiroidizm durumunda, maternal tiroksinin çok düşük bir miktarı plasentayı geçebilir. Fakat bu miktar, fetal patolojiyi tedavi etmek için yeterli değildir.<sup>[111]</sup> Yutma fonksiyonuna engel olacak derecede büyük guatrların olduğu durumlarda herhangi bir yararı olduğuna dair aşık bir kanıt olmadan L-tiroksinin intramusküler enjeksiyonları uygulanmıştır.<sup>[112]</sup> L-tiroksinin intraamniyotik yol ile haftalık uygulanımı konjenital hipotiroidizm için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmüş ve uygulanımı desteklenmiştir. İntraamniyotik yolun temel faydaları, düşük komplikasyon oranları ve enjeksiyonlar arası sürelerin nispeten daha uzun olması olarak gösterilmiştir. Ancak, L-tiroksinin intraamniyotik dozu hakkında bir fikir birliğine varılamamış olup dozun guatrın büyüklüğüne, doğuma kadar tedavi için mevcut zamana ve tedaviye cevaba göre ayarlanması gerekmektedir.<sup>[111,113]</sup>

#### **Subklinik hipotiroidi fetal hipotiroidiye neden olur mu?**

Hayır... Annedeki subklinik hipotiroidi fetal hipotiroidiye yol açmamaktadır. Yuan ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, subklinik hipotiroidili annelerden doğan yenidoğanların TSH'nın normal tiroid fonksiyonu olan annelerden doğanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05).<sup>[114]</sup> Aynı çalışmada, neonatal TSH'nın genel olarak maternal TSH ile düşük bir korelasyonunun olduğu gösterilmiştir. Ancak olgu sayısı az olduğundan bunun klinik önemi tam olarak ortaya konamamıştır. Bahsedilen çalışmada, yüksek TSH'lı annelerden doğan yenidoğanlar arasında sadece bir ya da ikisinin TSH'ı yüksek bu-

lunmuştur. Bu nedenle, TSH'sı yüksek saptanan annelerin bebeklerinin de TSH'ı yüksek olur şeklinde bir genelleme yapmak mümkün değildir. TSH'ı eşik değerin üzerinde saptanan 20 yenidoğanın tümünde geçici hipotiroidizm saptanmıştır.

#### **Hipotiroidi tedavisinde levotiroksin replasmanına rutin olarak iyot eklenmeli midir?**

Hayır... Levotiroksin, T4'ün sentetik bir versiyonudur ve herhangi bir nedene bağlı hipotiroidizmli olguları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Levotiroksin, vücutta T3'e dönüşebilir ve her iki hormonun takviyesi için tek bir formun yani levotiroksinin alınması yeterlidir. Levotiroksin zaten kendi içinde iyot içerdiğinden hipotiroidizmi tedavi etmek için ek iyot almaya gerek yoktur. Alınmış olan ekstra iyot yeni tiroid hormonlarının içine katılmayacaktır, çünkü tiroidin fonksiyonları levotiroksin tarafından yerine getirilmektedir ve onun tarafından üstlenilmiştir.<sup>[115]</sup> Aslında, 1992 yılında yayınlanan bir makalenin sonuçlarına göre, takviye olarak alınan ek iyot idrar, feçes ve ter yoluyla atılmaktadır.<sup>[116]</sup>

#### **TSH değeri 2.5–10 mIU/l arasında ve T4 normal değerde iken hasta semptomsuz olabilir mi?**

Evet... Subklinik hipotiroidili olguların yaklaşık %28.6'sı tamamen semptomsuz olabilmektedir.<sup>[117]</sup> Rosario ve Calsolari'nin yakın zamanda yayınlanan bir makalesinde subklinik hipotiroidi tanısı almış ve TSH düzeyleri  $\leq 10$  mIU/L olan 252 kadın değerlendirilmiştir.<sup>[117]</sup> Bu kadınların 180'inde (%71.4) başka bir durum ile açıklanamayacak hipotiroidizmin en az bir semptom veya bulgusu gözlenmiştir; geri kalanında ise herhangi bir semptom saptanmamıştır.

#### **Gebelik sırasında sadece antikor taraması yapılması uygun olur mu?**

Hayır... Mevcut literatür tarandığında, çeşitli besinsel iyot durumu ile karakterize farklı popülasyonlarda tek başına TSH, tek başına anti-TPO antikor veya TSH ile birlikte anti-TPO antikor bakılmasından hangisinin en iyi tarama stratejisi olduğunu gösteren çalışmalara veya bunları karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.<sup>[65]</sup>

Bu konu hakkında Amerikan Tiroid Derneği'nin 2011 yılında ve endokrinoloji konusunda ciddi bir oto-

rite kabul edilen Endokrin Cemiyeti'nin (*The Endocrine Society*) 2012 yılında yayınlamış oldukları kılavuzlara bakıldığında şu önerilerin olduğunu görmekteyiz.<sup>[8,58]</sup>

Her iki kılavuzda da, preterm doğumu önlemek için ilk trimesterde tüm gebe kadınların tiroid antikoları için taranması önerilmemektedir. Bu durum sporadik ya da tekrarlayan düşükleri olan ya da IVF tedavisi görenler için de aynı şekilde belirtilmiştir. Spontan abortus ya da düşükleri önlemek için de tüm kadınların ilk trimesterde taranması önerilmemiştir. Fakat, tespit edildiğinde de, serum TSH'nın gebeliğin ilk yarısında her 4 haftada bir, 26 ve 32. gebelik haftaları arasında da en az bir kez değerlendirilmesi Amerikan Tiroid Derneği tarafından önerilmektedir. Endokrin Derneği de tiroid antikoru saptanan hastaların gebelik öncesi ve gebeliğin 1. ve 2. üç aylarında TSH anormallikleri açısından taranması önerilmektedir.

### İyot eksikliği fetal hipotiroidiye neden olur mu?

Hayır... Annedeki iyot eksikliği fetal hipotiroidiye neden olmaz. Neredeyse 50 yıl önce, tiroid bezinin azalmış iyot düzeylerine karşı verdiği ilk cevabın çok etkili otoregülatuar mekanizmaları başlattığı ortaya konmuştur. Bu mekanizmaların başlıcalarını tiroid vaskülaritesinde, iyot alımında, asiner hücre boyutlarında, hiperplazide ve serum T3/T4 oranlarındaki artış oluşturmaktadır. Oluşan bu değişimlerin tamamının TSH'dan bağımsız olarak gerçekleştiği hayvan çalışmaları yanında insanlarda da gösterilmiştir.<sup>[118]</sup> Azalmış iyot desteği nedeniyle tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu T4 yerine daha az iyodun kullanıldığı T3 lehine bir değişim göstermektedir.<sup>[119]</sup> Bunun sonucu olarak dolaşımdaki T4 azalırken T3'te herhangi bir azalma gözlenmez ve bu durum serum TSH artışını engeller.<sup>[120-122]</sup> Bu nedenle de tek başına iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde yaşayan guatrli olgularda serum TSH artışına nadiren rastlanır. Hafif ve orta düzeyde iyot eksikliğinde artmış tiroglobulin konsantrasyonlarına daha sık rastlanmaktadır.<sup>[123]</sup> Bu mekanizmaların gebelerde de benzer şekilde işlediği gösterilmiştir. Orta derecede iyot eksikliğinin bulunduğu bir popülasyondaki gebe kadınlarda TSH düzeylerinin, en düşük birinci trimester serbest T4 düzeylerine sahip kadınlarda dahi artmadığı, ancak T3/T4 oranlarının ve serum tiroglobulin değerlerinin baştan beri hep yüksek saptandığı ortaya konmuştur. Üçüncü trimester ile birlikte TSH değerlerinin artmaya başladığı, ancak yine de çoğunlukla normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir.<sup>[69,124,125]</sup>

Genel ama doğru olmayan düşünce, iyot eksikliğinin sadece T4 üretimini azaltmayıp, aynı zamanda dolaşımdaki TSH'ı da arttırdığı şeklindedir. Ancak bu yanlış kanıya temel teşkil eden bulgular çoğunlukla fonksiyonel tiroid dokusunun kaybına ve hatta glandüler atrofiye neden olarak otoregülatuar mekanizmalarla adaptasyonun gerçekleşmesine engel olan ek faktörlerin (yani guatrojenler, selenyum eksikliği vs.) de beraberinde bulunduğu iyottan fakir bölgelerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.<sup>[126]</sup>

İyot eksikliği yine doğru olmayan bir şekilde hipotiroidizmin klinik bulguları ile ilişkilendirilmektedir. Böyle bir ilişkilendirme ancak TSH'ın artış gösterdiği mikşödemle birlikte olan iyot-eksikliği guatr endemilerinde geçerli olabilir.<sup>[123]</sup> Otoregülatuar mekanizmanın yetersiz iyot alınımına yönelik adaptasyona imkan tanıdığı bölgelerde yaşayan bireyler klinik olarak ötiroiddir. Hatta bu durum, normal veya artmış dolaşımdaki T3 nedeniyle ağır iyot eksikliği durumlarında da geçerlidir.<sup>[120]</sup>

Bu tablonun gebelerde de benzer şekilde gözlendiğini destekleyecek bulgular Avrupa'daki gebe kadınlar üzerinde yapılan iyot destek çalışmalarından gelmektedir.<sup>[125,127-131]</sup> Bu çalışmalarda, hafif-orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde, maternal tiroidin gebeliğin artmış tiroid hormon gereksinimlerini karşılayabilecek adaptasyonu gösterebildiği ortaya konmuştur. Desteğin gebelik sırasında tiroidin büyüklüğündeki artışı azaltmada genellikle etkili olduğu ortaya konmakla birlikte, bu altı çalışmanın sadece ikisinde iyot desteği ile maternal TSH'ın daha düşük saptandığı (normal referans sınırları içinde) gösterilmiştir. Hiçbir çalışmada iyot desteğinin maternal ve yenidoğan total veya serbest tiroid hormon konsantrasyonları üzerine net bir etkisi gösterilememiştir. Tiroid hormon konsantrasyonlarının sağlıklı fetal gelişim için en iyi biyokimyasal belirteç olabileceği göz önüne alınacak olursa, bu çalışmaların sonuçları güven vericidir. Ancak, bu çalışmaların hiçbirisinin maternal guatr veya doğan bebeklerin gelişimi gibi uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmediği de göz önüne alınmalıdır.<sup>[132]</sup>

Ancak, anne için mümkün olan otoregülatuar mekanizmalar fetüs için söz konusu değildir. Bunun nedeni, fetal tiroid bezin tam olarak matür olmamasıdır. Sonuç olarak fetüste T4 ve T3'ün azalmış sentezi ve sekresyonu ile TSH'ın konsantrasyonunda artış söz konusudur ve bu da hem klinik hem de biyokimyasal fetal hipotiroidizm

ile sonuçlanır.<sup>[133]</sup> Fetüsün intrauterin etkilenimi ile oluşabilecek kretinizm ve mental retardasyon durumunun ancak gebelik sırasındaki ağır iyot eksikliği ile ilişkilendirilebileceği, daha hafif formlardaki duruma ilişkin olarak ise yeterli çalışma verisinin olmadığı söylenebilir.<sup>[134]</sup>

### Özet Yönetim

- Gebe olmayan kadınlardaki gibi, TSH kan düzeylerinin yükselmesi gebe kadınlarda primer hipotiroidi tanısını koydurur. Gebeliğin ilk trimesterinde sadece tiroid otoantikoları ile rutin bir taramayı destekleyecek yeterli kanıt yoktur, bu nedenle önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi C Orta 2 +*).
- Mevcut literatürde, tek başına TSH, tek başına anti-TPO antikoru veya TSH ile birlikte anti-TPO antikoru bakılmasından hangisinin en iyi tarama stratejisi olduğu net olarak ortaya konmamıştır.
- TSH'nin üst sınırı olarak gebeliğin her bir trimesteri için belirlenmiş aralıklar göz önüne alınmalıdır. İdeal olanı, her bir popülasyon için trimesterlere göre referans değer aralığının bilinmesidir. TSH yüksekliği saptandığında hipotiroidizmi klinik (aşıkarak) veya subklinik olarak sınıflamak için serbest T4 ölçülmelidir. Çalışılan popülasyona ait persentil değerleri bilinmediği durumlarda, tanımlamalar için aşağıdaki referansların göz önüne alınması önerilir:
- TSH >2.5–10.0 mU/L ile birlikte normal serbest T4 düzeyi: Subklinik hipotiroidi
- TSH >2.5–10.0 mU/L ile birlikte düşük serbest T4 düzeyi: Klinik (aşıkarak) hipotiroidi
- TSH ≥10.0 mU/L, serbest T4 düzeyini dikkate almadan: Klinik (aşıkarak) hipotiroidi
- Ancak gebelik sırasında serbest T4 düzeylerini yorumlarken dikkatli olunmalı, her laboratuvarın kendisi için belirlediği trimestere spesifik aralıklar referans alınmalıdır. Ya da bunun yerine, 2. ve 3. trimesterlerde, gebelik öncesi total T4 referans aralıklarınının 1.5 katsayısı ile çarpılmasıyla elde edilen yeni referans aralıkları kullanılabilir. Serbest T4 indeksi de gebelikte kullanılacak başka bir alternatif referans değerini oluşturabilir (*Kanıt düzeyi B Orta 2 ++*).
- Aşıkarak hipotiroidinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi kanıtlanmış olduğundan gebelik sırasında saptanmış saptanmaz hemen tedaviye başlanarak maternal hipotiroidizmden kaçınılmalıdır (*Kanıt düzeyi A İyi 1 +++*).
- Yeni tanı almış aşıkarak hipotiroidizmi olan tüm gebe kadınlar tiroid hormonu (tiroksin, T4) ile tedavi edilmelidir. T4 dozu, TSH'ı 1. trimesterde 2.5 mIU/litre; 2. ve 3. trimesterlerde ise 3 mIU/litre (ya da trimestere özgü TSH sınırları) altında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Tiroid fonksiyon testleri, tedavi başladıktan sonraki 30–40 gün içinde ve akabinde de her 4–6 haftada bir tekrar değerlendirilmelidir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 +++*).
- Herhangi bir nedene bağlı hipotiroidizmi olguları tedavi etmek için levotiroksin kullanılırken ek olarak rutin iyot takviyesi yapılması gerekmemektedir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 +++*).
- Pozitif TG-antikoru olan gebe ötiroid kadınlarda gebelik sonuçlarına ilişkin bir çalışma bulunmadığından bu hastaların levotiroksin ile tedavi edilmesi önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi C Orta 2 +*).
- Eğer hipotiroidizm tanısı gebelik öncesinde konulmuş ise, prekonsepsiyonel dönemde TSH, 2.5 mIU/litre'nin altında kalacak şekilde T4 dozunda ayarlama yapılmalıdır (*Kanıt düzeyi C Zayıf 2 +*).
- Doğumdan sonra, hipotiroid kadınların çoğunda gebelik sırasında verilen dozu gebelik öncesi düzeylere geri çekmek gerekmektedir (*Kanıt düzeyi A İyi 1 +++*).
- Etkileri hakkında elimizde yeterli delil olmadığından ve serbest T4 ölçümündeki tutarsızlıklardan dolayı izole hipotiroidizminin şu an için tedavi edilmesi önerilmemektedir (*Kanıt düzeyi I Zayıf 2 +*).
- Gebelik sırasında tiroid üzerinde daha fazla bir talebin olması ve bu durumda gebeliğin erken dönemlerinde otoimmün tiroid hastalığı olan ötiroid kadınların ilerleyen gebelik haftalarında subklinik hipotiroidi veya aşıkarak hipotiroidi için daha fazla risk taşıdığına ilişkin deliller bulunması halinde bu kadınlarda 4–6 haftada bir TSH'nin monitörize edilmesi zorunludur (*Kanıt düzeyi A Orta 1 +++*).
- Mevcut literatür verileri sınırlı olmakla birlikte, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5–5 mIU/l arasında olan birinci trimester gebelerde, tiroid antikoru negatif ve TSH değeri 2.5 mIU/l'nin altında olan birinci trimester gebelere oranla gebelik kaybı daha yüksek olmaktadır. Ancak bu olgularda tedavinin etkinliği ortaya konmadığı için levotiroksin tedavisi tartışmalıdır. Bu olgularda tedavi etkinliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır (*Kanıt düzeyi I Zayıf 2 +*).



- Mevcut literatür, kılavuzlar ve uzman görüşleri genel olarak değerlendirildiğinde, tüm gebe kadınların ilk trimesterde TSH ile taranmasının uygun olmadığı ortaya çıkmaktadır. TSH ile tarama riskli olgulara yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi 1 Zayıf 2 +**).
- Maternal oral L-tiroksin alımı intrauterin hayatta fetal hipotiroidiyi tedavi edemediğinden, herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu nedeniyle L-tiroksin tedavisi almakta olan bir anneye, bu tedavinin fetüste olası bir hipotiroidiyi de tedavi edebileceğini söylemek bilimsel olarak doğru değildir (**Kanıt düzeyi A Orta 1 +++**).

#### IV. Gebelik ve Hipertiroidi

Aşık hipertiroidizmin pek çok sebebi olmakla beraber, gebelikte en sık Graves hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar (%0.1–1).<sup>[135]</sup> Gebelikte hipertiroidi annede abortus, gebelik ile ilişkili hipertansiyon, preterm doğum, anemi, aritmiler ve daha ilerlemiş olgularda kalp yetmezliği ve tiroid krizine yol açabilmektedir. Fetüs açısından ise intrauterin gelişme kısıtlılığı, ölü doğum ve prematürite olası istenmeyen sorunlardır. Tanı düşük TSH ve 95. persentil değerine çıkan serbest T4 düzeyi veya total T4 düzeyinin normalin 1.5 katı olarak alınan üst sınır değerine çıkması ile konur.<sup>[135,136]</sup> Bu arada normal gebeliğin ilk 3 ayında TSH düşüklüğünün beklenen bir bulgu olduğu unutulmamalıdır. Tedavide küçük dozlarda propiltiourasil (PTU) tercih edilir. Amaç hastanın hafif hipertiroid durumda tutulmasıdır. Metimazol (MMI), mutlak bir kontrendikasyon teşkil etmemesine rağmen, plasentayı daha kolay geçmesi ve bildirilen maternal ve fetal yan etki profili nedeni ile gebelikte pek kullanılmamaktadır.<sup>[8,137]</sup>

Gebelikte hipertiroidizmin Graves'e göre daha sık görülen sebebi hCG'ye bağlı hipertiroidizmdir.<sup>[138]</sup> hCG'ye bağlı hipertiroidizm Graves hastalığına göre daha hafif seyrederek. Gebelikte Graves hastalığı görülme sıklığı %0.1–1 iken hCG bağlı hipertiroidizmin sıklığı %1–3'tür.<sup>[139,140]</sup> hCG'ye bağlı hipertiroidizm ise gebeliğin ilk yarısında geçici olarak görülür. Nedenleri arasında gestasyonel geçici tirotoksikoz, hiperemezis gravidarum, trofoblastik hipertiroidizm, ailesel gestasyonel hipertiroidizm ve çoğul gebelikle yer almaktadır.<sup>[141–146]</sup> Gebeliğin 10–12. haftalarında serum hCG konsantrasyonu pik yaparken, total serum T4 ve T3 konsantrasyonları da artar, serbest değerleri çok değişmez, serum TSH ise düşer. Bu geçici ve genellikle de

subklinik hipertiroidizm normal fizyolojik bir bulgu olarak değerlendirilmelidir.<sup>[14]</sup> İlerleyen haftalarda hCG'deki düşmeyle birlikte serum serbest T3 ve T4 düzeyleri de azalır ve TSH konsantrasyonu normal sınırlarına döner. Eğer ilerleyen haftalarda (ilk 12 haftadan sonra da sebat eden) TSH düşük ve serbest T4 ve T3 normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidizm tanısı konur.

En sık karşılaşılan durumlardan biri “hiperemezis gravidarum”dur. Hiperemezis gravidarumda, 1. trimesterde fizyolojik olarak baskılanan TSH'ın yanı sıra, bu gebelerin yaklaşık olarak %30–60'ında serbest T4 yükselmiş olarak bulunabilir. Burada, yapılması gereken TSH reseptör uyarıcı antikörlere bakılarak Graves hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmesidir. Hiperemezis gravidarum tablosunda TSH reseptör uyarıcı antikörlere negatif olup, hastalarda hipertiroidizm bulguları oluşmamakta ve tedavi kullanmadan serbest T4 değerleri 15–18. gebelik haftalarında normale dönmektedir. Graves hastalığı durumunda ise özellikle 3. trimesterde TSH reseptör uyarıcı antikör düzeyleri tayin edilerek yenidoğanda hipertiroidi riskine karşı hazırlıklı olunmalıdır.<sup>[14]</sup>

#### Gebelikte subklinik hipertiroidi tanısı nasıl konulur? Gebelik sonuçları üzerine etkileri nelerdir?

Subklinik hipertiroidi, serum sT4 ve sT3 düzeyleri referans değerler içindeyken serum TSH düzeyinin referans değerinin altında olması olarak tanımlanır.<sup>[147]</sup> Kullanılan üçüncü-jenerasyon TSH kitleri ile 0.01–0.02 mIU/L kadar düşük değerler saptanabilmektedir. Subklinik hipertiroidi 2 kategoride değerlendirilir: Saptanabilecek oranda düşük TSH seviyeleri ile seyreden subklinik hipertiroidi (0.1–0.4 mIU/L) ve baskılanmış TSH seviyesi ile seyreden subklinik hipertiroidi (<0.1 mIU/L).<sup>[147]</sup>

Subklinik hipertiroidinin prevalansının araştırıldığı çalışmalarda, kullanılan TSH eşik değerine göre farklı oranlar bildirilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada TSH değeri 0.1 mIU/L'nin altında kabul edildiğinde prevalans %0.7 olarak, TSH değeri 0.4 mIU/L'nin altında kabul edildiğinde prevalans %3.2 olarak bulunmuştur.<sup>[148]</sup> Subklinik hipertiroidi, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinoduler guatr gibi endojen sebeplere bağlı oluşabileceği gibi hipotiroidi tedavisi görenlerde tiroid hormon tedavisinin istenmeyen oranda yüksek dozlarda uygulanması sonucunda veya iyot eksikliği gibi ekzojen nedenlere bağlı gelişebilir.<sup>[149]</sup>

Literatüre baktığımızda, belirgin hipertiroidizmdeki bulguların tersine, subklinik hipertiroidizmin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Ohashi ve ark. ise 392 riskli gebelikte tiroid disfonksiyonlarını taradıkları çalışmalarında, toplam 26 subklinik hipertiroidizm saptamışlardır. Sonuçta IUGK (intrauterin gelişme kısıtlılığı), diabetes mellitus, hipertansiyon, IUMF (in utero mort fetalis) ve plasenta dekolmanı gibi gebelik komplikasyonlarının hipertiroidizmden çok hipotiroidizm ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.<sup>[150]</sup> Su ve ark.'nın maternal tiroid fonksiyon bozukluğunun fetüs ve yenidoğan üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, subklinik hipertiroidizmin herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır.<sup>[54]</sup> Wilson ve ark.'nın çalışmasında subklinik hipertiroidizmin gebelik hipertansiyonu üzerine subklinik hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>[51]</sup> Bunevicius ve ark. ise subklinik hipertiroidizmin geç gebelik depresyonuyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[151]</sup>

Gebe kadınlarda subklinik hipertiroidi sıklığı ile ilgili olarak yapılmış en geniş çalışma Casey ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.<sup>[152]</sup> Bu çalışmada toplam 25.765 kadına TSH taraması yapılmış ve toplam 433 gebede (%1.7) subklinik hipertiroidi tanısı konulmuştur. Bu çalışmada, subklinik hipertiroidi tanısı, TSH düzeylerinin  $\leq 2.5$  persentil değeri ve serbest T4 düzeylerinin  $\leq 1.75$  ng/ml olarak saptanması sonucunda konulmuştur. Subklinik hipertiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldığında ise, subklinik hipertiroidisi olan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon sorununun daha az görüldüğü (*adjusted* OR=0.66, %95 CI 0.44–0.98; p=0.04) saptanırken ağır preeklampsi, diyabet, plasenta dekolmanı, preterm doğum, sezaryen ile doğum oranları açısından normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde, subklinik hipertiroidinin, düşük doğum tartısı, yoğun bakım ünitesine yatış, düşük Apgar skoru, respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, majör malformasyonlar, fetal/neonatal ölüm ve perinatal mortalite oranlarını arttırmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yazarlar, gebelerde subklinik hipertiroidinin antitiroid ilaçlarla tedavi edilmesinin gerekli olmadığı ve hatta bu ilaçların transplasental fetüse geçişi nedeniyle fetal tiroid bezinde baskılanmaya yol açarak zararlı olabileceğini vurgulamışlardır.

### Özet Olarak

- Graves hastalığı veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlı semptomatik ve/veya orta veya ileri derecede hipertiroidizmi olan kadınlarda hipertiroidizm tedavisi başlanması gereklidir (**Kanıt düzeyi A İyi 1 +++**).
- hCG-bağımlı hipertiroidizm (gestasyonel geçici tirotoksikoz) geçicidir ve tedavi gerektirmez. Aynı şekilde hiperemesis gravidaruma bağlı tiroid hiperfonksiyonu olan kadınlarda da tedavi gerekmez çünkü genellikle hafif seyredir ve hCG yapımındaki azalmayla birlikte (gebeliğin 14–18. haftalarında) semptomlar geriler. Ciddi seyreden hiperemesis vakalarında ise dehidratasyonun parenteral sıvılarla tedavisi gibi destekleyici tedaviler ve hospitalizasyonu gerekebilir (**Kanıt düzeyi A İyi 1 +++**).
- Subklinik hipertiroidizm (azalmış TSH, normal veya minimal artmış trimester spesifik sT4) ve Graves hastalığına bağlı orta derecede asemptomatik hipertiroidizm olan gebeler tedavisiz takip edilebilirler. Bu kadınların takibinde 4–6 hafta arayla serumda TSH, sT4 ve/veya total T4 veya total T3 ölçümleri yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi A Orta +++**).
- Subklinik hipertiroidizmin tedavisinin gebelik seyri üzerine olumlu etkisi olacağına dair delil yoktur ve tedavinin fetüs üzerine potansiyel yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (**Kanıt düzeyi I Zayıf +**).

### Teşekkür

Aşağıda isimleri verilen katılımcılara, 8–9 Kasım 2013 tarihlerinde Afyonkarahisar'da düzenlenen Perinatal Tiroid Çalıştayı'na olan değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

- Prof. Dr. Tayfun ALPER, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun
- Doç. Dr. Oluş APİ, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul
- Doç. Dr. Deniz ARIKAN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
- Dr. Resul ARISOY, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. Eftal AVCI, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul

- Doç. Dr. Alev AYDIN, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. Barış BÜKE, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İZMİR
- Doç. Dr. Eray ÇALIŞKAN, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kocaeli
- Doç. Dr. Bülent ÇAKMAK, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat
- Doç. Dr. Filiz ÇAYAN, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin
- Prof. Dr. Umut Kutlu DİLEK, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin
- Dr. Emre ERDOĞDU, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ, Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
- Doç. Dr. Ali GEDİKBAŞI, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Gökhan GÖYNÜMER, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Ömer KANDEMİR, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara
- Doç. Dr. Burçin KAVAK, Fırat Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ
- Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara
- Prof. Dr. Selahattin KUMRU, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu
- Prof. Dr. M. Faik KOYUNCU, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa
- Dr. Soner Recai ÖNER, İzmir
- Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya
- Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir
- Prof. Dr. Okan ÖZKAYA, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta
- Doç. Dr. Murat MUHCU, GATA Haydarpaşa Hastanesi, Perinatoloji Kliniği ve Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Dr. İbrahim POLAT, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul
- Doç. Dr. Mekin SEZİK, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta
- Prof. Dr. Cihat ŞEN, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul
- Prof. Dr. Turgay ŞENER, Eskişehir Acıbadem Hastanesi, Eskişehir
- Doç. Dr. Cüneyt E. TANER, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir
- Prof. Dr. Alper TANRIVERDİ, Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın
- Doç. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN, Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
- Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır
- Prof. Dr. Murat YAYLA, Acıbadem Hastanesi, İstanbul

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

### Kaynaklar

1. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15:44-53.
2. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 4):329-32.
3. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-9.

4. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009;2:237.
5. Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, Guisado J, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:156–63.
6. 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.
7. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007;157:509–14.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–125.
9. Glinoor D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:526–9.
10. Feldt-Rasmussen U, Bliddal Mortensen AS, Rasmussen AK, Boas M, Hilsted L, Main K. Challenges in interpretation of thyroid function tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Thyroid Res* 2011;2011:598712.
11. Thienpont LM, Van Uytanghe K, Beasall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al.; IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem* 2010;56:902–11.
12. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:260.e1–6.
13. Demers LM, Spencer CA (Eds.). *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease*. Washington, DC, WA: National Academy of Clinical Biochemistry; 2002.
14. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238–49.
15. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013;23:523–8.
16. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H (Eds.). *Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency*. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:401–7.
18. WHO. *Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS)*. Geneva: World Health Organization; 2013.
19. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, et al. Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 2003;26:389–96.
20. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:803–9.
21. Dasgupta PK, Liu Y, Dyke JV. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States. *Environ Sci Technol* 2008;42:1315–23.
22. Wang GY, Zhou RH, Wang Z, Shi L, Sun M. Effects of storage and cooking on the iodine content in iodized salt and study on monitoring iodine content in iodized salt. *Biomed Environ Sci* 1999;12:1–9.
23. Biber FZ, Unak P, Yurt F. Stability of iodine content in iodized salt. *Isotopes Environ Health Stud* 2002;38:87–93.
24. Kut A, Gursoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakoğlu II, Akgün HS. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2010;33:461–4.
25. Oguz Kutlu A, Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:615–20.
26. UNICEF. *Consolidated Results Report - Country: Turkey. Programme Cycle: 2006- 2010*.
27. Hetzel BS. Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency--the role of the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Int J Epidemiol* 2005;34:762–4.
28. TDB. *2007 Yılı Türkiye Durum Belirleme (TDB) İdrarda İyot Durumu Araştırması, 2007*.
29. Çetinkaya K, İngeç M, Çetinkaya S, Kaplan İ. Iodine deficiency in pregnancy and in women of reproductive age in Erzurum, Turkey. *Turk J Med Sci* 2012;42:675–80.
30. Egri M, Ercan C, Karaoglu L. Iodine deficiency in pregnant women in eastern Turkey (Malatya Province): 7 years after the introduction of mandatory table salt iodization. *Public Health Nutr* 2009;12:849–52.
31. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Budak N, Atabek ME et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004;43:297–303.
32. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668S–72S.
33. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013;382:331–7.
34. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1954–62.
35. Goldsmith RE, Sturgies SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:846–55.

36. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
37. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655–9.
38. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009;19:391–4.
39. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60–71.
40. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349–53.
41. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:353–8.
42. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108–12.
43. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149–55.
44. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
45. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351–7.
46. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:560–5.
47. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006;51:59–63.
48. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
49. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41–6.
50. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–45.
51. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):315–20.
52. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44–8.
53. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. 2008;112:85–92.
54. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, 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.
55. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605–19.
56. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD007752.
57. Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *UpToDate* 2013.
58. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543–65.
59. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:364–70.
60. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227–34.
61. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129–35.
62. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161–7.
63. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol* 2010;72:825–9.
64. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167–181.
65. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res* 2011;2011:843591.
66. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404–33.
67. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on

- epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1655–61.
68. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5213–21.
  69. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012;167:455–64.
  70. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421–7.
  71. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:2–8.
  72. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60:1001–5.
  73. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:387–91.
  74. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:669–72.
  75. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11:1049–53.
  76. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277–81.
  77. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808–12.
  78. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007;30:3–8.
  79. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364–9.
  80. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:468–71.
  81. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
  82. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71:30–4.
  83. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:837–41.
  84. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529–33.
  85. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422–5.
  86. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197–204.
  87. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4149–52.
  88. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvão D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:312–6.
  89. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
  90. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:270–4.
  91. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:139–43.
  92. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000;46:39–50.
  93. Irvani AT, Saeedi MM, Pakraveshteh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 14:458–64.
  94. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843–8.
  95. Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:178–82.

96. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587–91.
97. Zantour B, Alaya W, Marmouch H, Chebbi W. Hypothyroidism in pregnancy. In: 2 Potluková E, editor. Current topics in hypothyroidism with focus on development [Internet]. InTech; 2013 [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/current-topics-in-hypothyroidism-with-focus-on-development/hypothyroidism-in-pregnancy> DOI: 10.5772/54745
98. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al.; Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012;59:547–60.
99. 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.
100. Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:959–60.
101. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008;158:841–51.
102. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:267.e1–7.
103. Bailey Spitzer TL. What the obstetrician/gynecologist should know about thyroid disorders. *Obs Gynecol Surv* 2010;65:779–85.
104. Shan ZY, Chen YY, Teng WP, Yu XH, Li CY, Zhou WW, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China. *Eur J Clin Invest* 2009;39:37–42.
105. Sarapatkova H, Sarapatka J, Frysak Z. What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:358–62.
106. Springer D, Potlukova E, Limanova Z, Zima T. Recommendations on prenatal screening and the connections to other diseases such as thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1211–20.
107. Miller ES, Grobman WA. Screening for thyroid disease during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:471–7.
108. 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.
109. Gronowski AM, Haddow J, Kilpatrick S, Lazarus JH, Negro R. Thyroid function during pregnancy: who and how should we screen? *Clin Chem* 2012;58:1397–401.
110. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1536–46.
111. Gulraze A, Kurdi W, Tulbah M, Niaz FA. Prenatal diagnosis and treatment perspective of fetal hypothyroidism with goiter. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23:216–8.
112. Corral E, Reascos M, Preiss Y, Rompel SM, Sepulveda W. Treatment of fetal goitrous hypothyroidism: value of direct intramuscular L-thyroxine therapy. *Prenat Diagn* 2010;30:899–901.
113. Francois A, Hindryckx A, Vandecruys H, Van Schoubroeck D, Vanhole C, Allegaert K, et al. Fetal treatment for early dysmorphogenetic goiter. *Prenat Diagn* 2009;29:543–5.
114. Yuan P, Wang Q, Huang R, Cao F, Zhu Z, Sun D, et al. Clinical evaluation with self-sequential longitudinal reference intervals: pregnancy outcome and neonatal thyroid stimulating hormone level associated with maternal thyroid diseases. *West Indian Med J* 2013;62:28–34.
115. Christensen S. Can iodine/iodide supplements be used with levothyroxine to help hypothyroid? [Internet]. Austin, TX: Livestrong Foundation; 2015 [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.livestrong.com/article/532059-can-iodine>
116. Nath SK, Moinier B, Thuillier F, Rongier M, Desjeux JF. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:66–72.
117. Rosario PW, Calsolari MR. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? *Thyroid* 2013; 23:562–5.
118. Arntzenius AB, Smit LJ, Schipper J, van der Heide D, Meinders AE. Inverse relation between iodine intake and thyroid blood flow: color Doppler flow imaging in euthyroid humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1051–5.
119. Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology* 1968;83:1193–8.
120. Pharaoh PO, Lawton NF, Ellis SM, Williams ES, Ekins RP. The role of triiodothyronine (T3) in the maintenance of euthyroidism in endemic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973; 2:193–9.
121. Vagenakis AG, Koutras DA, Burger A, Malamos B, Ingbar SH, Braverman LE. Studies of serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:485–8.
122. Missler U, Gutekunst R, Wood WG. Thyroglobulin is a more sensitive indicator of iodine deficiency than thyrotropin: development and evaluation of dry blood spot assays for thyrotropin and thyroglobulin in iodine-deficient geographical areas. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:137–43.
123. 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.

124. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:133–52.
125. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258–69.
126. Contempré B, de Escobar GM, Deneff J-F, Dumont JE, Many MC. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology* 2004;145:994–1002.
127. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:482–5.
128. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078–83.
129. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:443–8.
130. Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3191–8.
131. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2002;147:29–34.
132. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26 Suppl 1:108–17.
133. De Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10:1554–70.
134. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3:265–73.
135. 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;92:1–7.
136. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–55.
137. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16:118–29.
138. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333–7.
139. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:824–31.
140. Salvi M, How J. Pregnancy and autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:431–44.
141. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:345–50.
142. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653–7.
143. Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, Berg L, Goodwin TM, Hershman JM. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862–6.
144. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011;104:1665–9.
145. Rodien P, Brémont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339:1823–6.
146. Smits G, Govaerts C, Nubourgh I, Pardo L, Vassart G, Costagliola S. Lysine 183 and glutamic acid 157 of the TSH receptor: two interacting residues with a key role in determining specificity toward TSH and human CG. *Mol Endocrinol* 2002;16:722–35.
147. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2001;291:228–38.
148. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 1999;87:489–99.
149. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593–646.
150. Ohashi M, Furukawa S, Michikata K, Kai K, Sameshima H, Ikenoue T. Risk-based screening for thyroid dysfunction during pregnancy. *J Pregnancy* 2013;2013:619718.
151. Bunevicius R, Kusminskas L, Mickuviene N, Bunevicius A, Pedersen CA, Pop VJ. Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:324–9.
152. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337–41.