

Gebelerde tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı

Esra Güzel¹, Derya Sivri Aydın², Behiye Pınar Çilesiz Göksedef², Ahmet Birtan Boran¹

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Literatürde değişik veriler olsa da iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığına dair tammin edici veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T4 değerleri bakılmış 1876 gebe dahil edildi. Son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gebelik haftaları, TSH ve serbest T4 serum düzeyleri hastanemiz kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. TSH referans aralıkları ilk trimesterde 0.1–2.5 mU/l; ikinci trimesterde 0.2–3.0 mU/l; üçüncü trimesterde 0.3–3.0 mU/l alındı. Trimestere özgü TSH değeri yüksek, serbest T4 değeri düşük hastalar aşikar hipotiroidi, TSH değeri düşük, serbest T4 değeri yüksek olan hastalar aşikar hipertiroidi, TSH değeri anormal olup serbest T4 değeri normal olan olgular subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşları 29.14±5.84 olarak saptandı. Olguların %65.4'ü (n=1227) gebeliklerinin birinci trimesterinde, %21.1'i ikinci trimesterinde (n=395), %13.5'i üçüncü trimesterinde (n=254) idi. Gebelerin %5.38'inde (n=101) hipertiroidi saptandı, %1.22'si (n=23) aşikar hipertiroidi iken %4.16'sı (n=78) subklinik hipertiroidi idi. Yüzde 15.88'inde (n=298) hipotiroidi vardı ve %10.18'inde (n=191) aşikar hipotiroidi, %5.70 (n=107) gebede subklinik hipotiroidi saptandı.

Sonuç: Bu çalışmaya alınan gebelerde, muhtemelen birinci trimesterde TSH üst limitinin aşağı çekilmesi ve iyot eksikliği bakımından riskli bir bölgede bulunmamız nedeniyle yüksek oranda hipotiroidi olgusuna rastlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, hipotiroidi, hipertiroidi.

Abstract: The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women

Objective: Despite the different data presented in the literature, there is no satisfactory data for the incidence of thyroid dysfunction during pregnancy in Turkey where iodine deficiency is prevalent. In this study, we aimed to present the incidence of thyroid dysfunction during pregnancy.

Methods: A total of 1876 pregnant women, whose thyroid stimulating hormone (TSH) and free T4 values were checked, were included in the study. Weeks of gestations, TSH and free T4 serum levels according to the last menstrual date and ultrasonography were retrospectively screened from the archive of our hospital. TSH reference ranges were accepted as 0.1–2.5 mU/l in the first trimester, 0.2–3.0 mU/l in the second trimester and 0.3–3.0 mU/l in the third trimester. The patients with high TSH value special to the trimester and low free T4 value were considered to have overt hypothyroidism, those with low TSH value and high free T4 value were considered to have overt hyperthyroidism, and the cases with abnormal TSH value but normal free T4 value were considered to have subclinical thyroid dysfunction.

Results: Mean age of the pregnant women included in the study was found as 29.14±5.84 years. While 65.4% (n=1227) of the cases were in their first trimester, 21.1% (n=395) of them were in the second trimester, and 13.5% (n=254) of them were in the third trimester. Hyperthyroidism was found in 5.38% (n=101) of the pregnant women; while 1.22% (n=23) of them had overt hyperthyroidism, 4.16% (n=78) of them had subclinical hyperthyroidism. Of the cases, 15.88% (n=298) had hypothyroidism where 10.18% (n=191) of them had overt hypothyroidism and 5.70% (n=107) of them had subclinical hypothyroidism.

Conclusion: In the pregnant women included in the study, we observed a high rate of hypothyroidism since TSH upper limit was possibly decreased in the first trimester and we were in a risky region for iodine deficiency.

Keywords: Pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Yazışma adresi: Dr. Derya Sivri Aydın, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: deryasivri@hotmail.com

Geliş tarihi: Eylül 28, 2014; **Kabul tarihi:** Nisan 4, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Güzel E, Sivri Aydın D, Çilesiz Göksedef, BP, Boran AB. The incidence of thyroid dysfunction in pregnant women. Perinatal Journal 2015;23(2):96-100.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232008
doi:10.2399/prn.15.0232008
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Gebelerin tiroid fonksiyon testleri normal kadınlar-
dan farklı değerlere sahiptir. Bu da yeni bir gebeliğe ve
ideal trimestere özgü referans aralıkları oluşmasına yol
açmıştır. Hem Amerikan Tiroid Birliği (ATA) hem de
Amerikan Endokrin Derneği (AED)'nin desteklediği
büyük oranda batı ülkelerinde yayınlanmış çalışmalar
TSH referans aralığını ilk trimesterde 0.1–2.5 mIU/L,
ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L, üçüncü trimesterde
0.3–3.0–3.5 mIU/L olarak önermektedir.^[1–5] Tiroid fonk-
siyon testlerini değerlendirmede en yaygın kullanılan
testler tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tirok-
sin (sT4)'dir.^[6,7]

Genel literatürde gebelerde hipotiroidi %2–4, hi-
pertiroidi %0.1–0.4 oranında rapor edilse de bu litera-
türlerde TSH üst sınırı 5 mIU/L olarak alınmıştır.^[8]
Ayrıca ülkemiz iyot eksikliği bölgesi olmaya devam et-
mektedir.^[9] Bu nedenle tiroid disfonksiyonu oranının
batı literatüründen yüksek olması beklenir. Ülkemizde
TSH düzeyinin önerilen bu referans aralığını kullanarak
yapılan tatmin edici veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada çalışma grubumuzdaki gebelerde
TSH ve sT4 düzeylerine bakarak son yıllarda kabul gö-
ren TSH referans aralığını ilk trimesterde 0.1–2.5
mIU/L; ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L; üçüncü trimes-
terde 0.3–3.0 mIU/L olarak tiroid fonksiyon bozukluğu
sıklığını saptamayı amaçladık.

Yöntem

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İEAH)
Etik Kurulu onayı alınarak, İEAH Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'ne 1 Ocak 2010 – 1
Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran, TSH ve sT4
değerleri bakılmış 1876 tekiz gebe araştırmamıza dahil
edildi. Gebelerin yaşları, ultrasona göre gebelik haftal-
arı, TSH ve sT4 düzeyleri hastanemiz kayıt sistemin-
den retrospektif olarak tarandı. Anamnez ve klinik de-
ğerlendirme göz ardı edildi. TSH ve sT4 aynı labora-
tuvar da kemilüminesan yöntem ile çalışan Advia Cen-
taur XP immunassay cihazında (Siemens Healthcare,
Malvern, PA, ABD) orijinal kitleriyle analiz edildi. Ge-
belerin verileri Microsoft Excel Office 2011 (Microsoft
Corporation, Redmond, WA, ABD) kullanılarak analiz
edildi. Gebelerin yaş ortalamaları, gebelik haftaları, tri-
mesterlere özgü ayrı ayrı hipotiroidi, hipertiroidi oran-
ları hesaplandı.

TSH için normal aralık, ilk trimesterde 0.1–2.5 mIU/L;
ikinci trimesterde 0.2–3.0 mIU/L; üçüncü trimes-
terde 0.3–3.0 mIU/L olarak alındı. İlk trimesterde
TSH'sı 2.5 mIU/L'nin üzerinde, ikinci ve üçüncü trims-
terlerde 3 mIU/L'nin üzerinde olan gebeler hipotiroidi
olarak değerlendirildi. sT4 normal düzeyleri 0.93–1.7
mIU/L olarak alındı. Birinci trimesterde TSH 2.5 mIU/L'nin
üzerinde, 2. ve 3. trimesterde 3 mIU/L'nin üze-
rinde olup sT4'ü normal sınırlar içerisinde olan gebeler
subklinik hipotiroidi, sT4'ü laboratuvar alt sınırına göre
0.93'ün altında olan gebeler aşikar hipotiroidi olarak de-
ğerlendirildi.

Birinci trimesterde TSH'sı 0.1 mIU/L'nin, ikinci
trimesterde, 0.2 mIU/L'nin; üçüncü trimesterde 0.3
mIU/L'nin altında olan gebeler hipertiroidi olarak de-
ğerlendirildi. Bu gebelerden sT4'ü normal sınırlar içe-
risinde olanlar subklinik hipertiroidi, laboratuvar üst
sınırına göre sT4 düzeyi 1.7 mIU/L'nin üzerinde olan-
lar aşikar hipertiroidi olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşları
29.14±5.84 (aralık: 15–48) olarak saptandı. Ortalama
gebelik haftası 13.95±9.28; ortanca gebelik haftası 10
(aralık: 5–40) olarak bulundu. Olguların %65.4'ü
(n=1227) birinci trimester, %21.1'i (n=395) ikinci tri-
mester, %13.5'i (n=254) üçüncü trimesterde idi. Tüm
gebelerde TSH ortalaması 1.71±2.20 mIU/L, sT4 or-
talaması 1.05±0.23 mIU/L olarak bulundu. Trimester-
lere göre ayrıldığında birinci trimesterde TSH orta-
laması 1.57±2.25 mIU/L, sT4 ortalaması 1.10±0.24 mIU/L,
ikinci trimesterde TSH ortalaması 1.87±0.68 mIU/L,
sT4 ortalaması 0.99±1.83 mIU/L, üçüncü trimes-
terde TSH ortalaması 2.15±2.53 mIU/L, sT4 orta-
laması 0.93±0.13 mIU/L idi.

Gebelerin %5.38'inde (n=101) hipertiroidi saptandı
ve %1.22'si (n=23) aşikar hipertiroidi iken %4.16'sı
(n=78) subklinik hipertiroidi idi. Hipotiroidi oranı
%15.88 (n=298) olup; %10.18'inde (n=191) aşikar hipo-
tiroidi, %5.7'sinde (n=107) ise subklinik hipotiroidi sap-
tandı.

Birinci trimesterdeki gebelerin hipertiroidi, aşikar
hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi oranları sırasıyla
%7.09, %1.71, %5.38 idi. Birinci trimesterde hipoti-
roidi, aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranla-
rı sırasıyla %15.64, %10.92, %4.72 idi.

İkinci trimesterde %3.03 gebede hipertiroidi, %16.70 gebede hipotiroidi mevcuttu.

Üçüncü trimesterde gebelerin %0.78'inde hipertiroidi %15.74'inde hipotiroidi bulundu. Tüm gebelerde ve 3 ayrı trimesterlerde tiroid fonksiyon bozukluğu oranları **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tartışma

Tiroid fonksiyon bozukluğu gebelerde sık görülen endokrin problemler arasındadır. Erken gebelikte, tiroid bağlayıcı globülin (TBG)'de artış, insan koryonik gonadotropininin (hCG) TSH reseptörlerini uyarması ve iyot metabolizmasında değişiklikler nedeniyle maternal tiroid fonksiyonları etkilenir.^[6] Serum total T4 ve T3 üretimi gebeliğin ilk yarısında artar, 20. hafta civarında plato çizer ve belirli bir kararlı döneme ulaştığında gebelik öncesi döneme gelir. TBG artışı total T4 ve T3 düzeyinde yaklaşık 1.5 kat artışa neden olur. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri başlangıçta, normal sınırlar içerisinde, hafifçe artar, gebelik haftası ilerledikçe özellikle birinci ve ikinci trimesterleri arasında normal sınırlar içerisinde kalarak aşamalı olarak azalır. Serum sT4 ve sT3 bağlı olmayan ve biyolojik aktif formdur ve total T4'ün %0.03, total T3'ün %0.3 kadarı serbest halde bulunur.^[1]

Tiroid hormon yapımında artış, iyot atılımının 1.3–1.5 kat artması ve anneden fetusa iyot geçişine bağlı olarak gebelikte iyot gereksinimi yaklaşık %50 artarak günlük alım ihtiyacı 250 µg'a ulaşır.^[10] Normal tiroid bezi gebelikte artan hormon ihtiyacını karşılayabilir ve tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlar. Fakat bariz tiroid patolojisi olan durumlarda, tiroid hormon üretiminde artış sağlanamaz ve gebe kadında hipotiroidizm ortaya çıkabilir.^[11]

İlk trimesterde fetal nörogelişim plasentadan geçen maternal tiroid hormonları tarafından sağlanır.^[12]

Maternal tiroid hormon fazlalığı ya da azlığının gebeliğin her aşamasında fetus ve annenin gebelik sonuçlarını etkilediği bilinmektedir.^[6,13] Maternal hipotiroidizm gebelikte en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur ve fetal kayıp, gebelik ile ilişkili hipertansiyon, preterm doğum, ablasyo plasenta ve bebekte azalmış entellektüel fonksiyon ile ilişkilidir.^[11,14] Bu olumsuz sonuçlar hem gebeliklerin %0.2'sinde görülen aşikar hipotiroidi (artmış serum TSH, azalmış sT4) hem de gebeliklerin %2.3'ünde görülen subklinik hipotiroidi

Tablo 1. Tüm gebelerde ve 3 ayrı trimesterde tiroid fonksiyon bozukluğu yüzde (%) oranları.

	Tüm gebeler	Birinci trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester
Hipertiroidi	5.38	7.09	3.03	0.78
Aşikar hipertiroidi	1.22	1.71	0.50	0
Subklinik hipertiroidi	4.16	5.38	2.53	0.78
Hipotiroidi	15.88	15.64	16.70	15.74
Aşikar hipotiroidi	10.18	10.92	8.10	9.84
Subklinik hipotiroidi	5.70	4.72	8.60	5.90

(artmış TSH, normal sT4) ile ilişkilidir.^[11,14] Aşikar hipertiroidizm daha nadirdir ve %0.2 oranında görülür. Anne ve fetus için intrauterin büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve preterm eylem ile ilişkilidir.^[13] Subklinik hipertiroidizm (azalmış TSH, normal sT4) %1.7 oranında görülür ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili değildir.^[15] Hipertiroidizm vakalarında sT4 ve sT3 genellikle beraberce yüksek bulunduğu halde, T3 toksikozu olarak adlandırılan ve seyrek görülen bir grup hipertiroidizm vakasında tek başına T3 konsantrasyonu yüksek bulunabilir.

Gebeliğin birinci trimesterinde gestasyonel tirotoksikoz veya geçici gestasyonel hipertiroidizm olarak da bilinen durum, tiroid TSH reseptörlerini uyaran yüksek titreli hCG sekresyonuna bağlı olarak gelişir. Hiperemesis gravidaruma bağlı geçici hipertiroidizm konsepsiyonun ardından ilk haftalarda bulantı-kusma ile başvuran ve tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumlu olan kadınlarda düşünülmelidir.^[16] Bu çalışmada birinci trimesterde %7.1, ikinci trimesterde %3.0, üçüncü trimesterde %0.8 hipertiroidi saptandı. İlk trimesterde hem literatüre hem de diğer trimesterlere göre yüksek saptamamızın nedeninin gestasyonel tirotoksikoz ve hiperemesis gravidaruma bağlı geçici hipertiroidizm olgularını dışlamamız ve otoimmün hipertiroidizmin ikinci ve üçüncü trimesterdeki remisyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelikte annede ciddi iyot eksikliği varsa fetusta hipotiroksinemi ve fetal guatr meydana gelir. Ciddi iyot eksiliğinde IQ derecesi normale göre 13.5 puan daha azdır. Gebelik sırasında günlük iyot alımı 100 µg'ın altına inerse iyot eksikliğinden bahsedilir.^[17] Türkiye bir iyot eksikliği bölgesidir.^[9] Türkiye'de ağır ve orta derece iyot yetmezliği bölgeleri hafif yetersiz ve normal iyot konsantrasyonu olan bölgelerden daha faz-

ladır.^[18] İstanbul'da da iyot eksikliği oranı %46.2 olarak rapor edilmiştir.^[19] Amerika'da doğurganlık çağındaki kadınlarda %7 oranında orta derecede iyot yetmezliği bildirilmiştir.^[17] Ülkemizdeki oranlar Amerika ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.

Literatürde gebelerde hipotiroidi sıklığı %0.3–2.5 verilse de bu Klein ve ark.'nın^[8] 1991 yılında TSH 6 mIU/L üzerini hipotiroidi olarak aldıkları çalışmalarına dayanmaktadır. ATA 2011 yılında trimester spesifik TSH üst sınırı tanımlamış, sınır birinci trimesterde 2.5 mIU/L'ye çekilmiş ve uluslararası düzeyde kabul görmüştür.^[1]

Türkiye'den Temur ve ark.^[20] birinci ve ikinci trimesteri içeren çalışmalarında TSH üst limitini 5.6 mIU/L olarak almışlar ve hipotiroidi sıklığını %3.6 olarak tespit etmişler. Oranları bizim çalışmamıza göre düşük olmasına rağmen çalışmalarında tiroid hastalığı için risk faktörü bulunan ve bulunmayan gebeler arasında tiroid fonksiyon bozukluğu açısından fark saptanmamış bu nedenle tüm gebelerin taranması gerektiğini vurgulamaktalar.

Dikkat çekici bir şekilde 4800 gebeyi içeren bir çalışmada TSH üst limitini 2,5 mIU/L alındığında subklinik hipotiroidi prevalansı %27.8 iken aynı limit 4.87 mIU/L olarak alındığında prevalans %4.0 olarak rapor edilmiştir.^[21] TSH üst limiti 2.5 mIU/L aldığımız bu çalışmada, tüm trimesterde gebelerin %15.9'unda hipotiroidi vardı ve %10.2 gebe aşikar hipotiroidi, %5.7 gebede subklinik hipotiroidi saptandı. Sadece ilk trimester gebeleri incelediğimizde, %15.6 gebede hipotiroidi izlendi. Ülkemizden yayınlanan çalışmalarda gebelikte %2.8 ve %1.6 oranında hipotroidi bildirilmiş olup;^[22,23] bizim çalışmamızdaki yüksek hipotroidi oranının TSH üst sınırının değiştirilmesi ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz.

Her ne kadar gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu taraması semptomatik ya da tiroid hastalığı öyküsü olan tip 2 diyabet ya da diğer otoimmün hastalık öyküsü olan yüksek riskli kadınlarda^[24] ve subklinik tiroid hastalıklarına ilişkin olarak, tiroid hastalıkları açısından yüksek riskli gebelerde yapılması şeklinde konsensus olsa da^[25] bölgemizde saptadığımız bu yüksek oran nedeniyle tüm gebelerin tiroid fonksiyon bozukluğu açısından ilk başvuruda rutin taranması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın retrospektif olması bazı kısıtlamalara neden oldu. Daha önceden tiroid disfonksiyonu olup hastanemize refere edilen gebelerin oranına kayıt sistemimizden ulaşamadık. Literatüre göre daha yüksek ti-

roid disfonksiyonu oranına sahip olmamızı bu durum etkiliyor gibi görünmektedir. Bizim gibi iyot eksikliği olan ülkelerde bu oranın çok daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç

Çalışma bölgemizde gebelerde tiroid disfonksiyonu sıklığını yüksek oranda saptadık. Bu çalışmada hipotiroidi oranının %15 gibi oldukça yüksek çıkması TSH üst limitinin birinci trimesterde 2.5 mIU/L'ye, ikinci ve üçüncü trimesterde 3 mIU/L'ye çekilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışma bölgemizin iyot eksikliği bölgesi olması ve önceden var olan tiroid hastalığı nedeniyle hastanemize refere edilen gebelerin var olması bu oranı yükseltmiş olabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Haddow JE, Palomaki GE, McClain MR. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2006;107:205–6.
4. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:53–9.
5. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium: Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3341–7.
6. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404–33.
7. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al.; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.

8. 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.
9. Yordam N, Ozan A, Alikışifoğlu A, Ozgen A, Ceren N, Zafer Y, et al. Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999;158:501–5.
10. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav C. Iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251–62.
11. 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.
12. 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.
13. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283–92.
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–45.
15. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Part 1):337–41.
16. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:32–44.
17. Glinioer D. The regulation of thyroid function normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Clinical Endocrinology and Metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:133–52.
18. Simsek E, Safak A, Yavuz O, Aras S, Dogan S, Kocabay K. Sensitivity of iodine deficiency indicators and iodine status in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:197–202.
19. Gür E, Ercan O, Can G, Akkuş S, Güzelöz S, Ciftçili S, et al. Prevalence and risk factors of iodine deficiency among schoolchildren. *J Trop Pediatr* 2003;49:168–71.
20. Temur M, Cengiz H, Arıcı B, Yaşar L Özdemir İA. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy. [Article in Turkish] *Gazi Medical Journal* 2012;23:6–9.
21. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73–9.
22. Kesim M, Aydın Y, Atış A, Şişli T. Thyroid function disturbances in third trimester pregnancy. [Article in Turkish] *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005;15:132–6.
23. Karakurt F, İnegöl Gümüş İ, Kargılı A, Uz B, Keskin E, Köroğlu M. Thyroid function tests in our pregnant patients. [Article in Turkish] *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:54.
24. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:171–80.
25. American Thyroid Association. Consensus Statement #2: American Thyroid Association statement on early maternal thyroidal insufficiency: recognition, clinical management and research directions. *Thyroid* 2005;15:77–9.