

# BÖLÜM 8

## GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Hilal ÇAKIR TAŞKIN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda, ikinci sıklıkta gözlenen endokrinopati tiroid hastalıklarıdır. Tiroid hormonu gebelik sürecinde ihtiyaç duyulan oldukça önemli hormonlardan biridir. Annedeki tiroid hormon düzeyleri gebeliğin ilk yarısındaki fetal gelişim için oldukça önemlidir. Tiroid hastalıkları erken dönemde tanı konulup tedavi edilir ise, hastalık ile ilgili maternal-fetal komplikasyonların gelişmesi de önlenebilir (1).

### GEBELİKTE TİROİD FİZYOLOJİSİ

Normal bir gebelik esnasında artan metabolik ihtiyaçları karşılamak için, tiroid fizyolojisinde ve tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler meydana gelir. Hamilelik sırasında tiroid fonksiyonundaki başlıca değişiklikler şunlardır:

- Serum tiroksin bağlayıcı globulinde (TBG) seviyesinde artış
- İnsan koryonikgonadotropin (hCG) tarafından tirootropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH] reseptörünün uyarılması
- İyot ihtiyacının artması ve serum iyot düzeyinin azalması

**Tiroksin bağlayıcı globulin** — Gebelik esnasında, artan östrojen düzeyi TBG üretimini arttırdığından, serum TBG düzeyi yaklaşık iki kat artar, serum serbest triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyi azalır (2). Bu dönemde serbest tiroid hormonu düzeyini korumak için tiroid bezi tarafından T4 ve T3 üretiminin artması gerekir. TBG artışı, hem total, hem de serbest olmayan T4 ve T3 düzeylerinde artışa yol açar. Toplam T4 ve T3 seviyeleri, gebeliğin ilk yarısında yaklaşık yüzde 50 artar, 20. gebelik haftasında plato yapar ve tüm gebelik boyunca yüksek seyrederek.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, hcakirtaskin@gmail.com

**hCG ve tiroid fonksiyonu** — İnsan koriyonikgonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve TSH'nin alfa alt gruplarının benzerliği nedeni ile  $\beta$ -hCG'nin tiroid bezi üzerine stimulan etkisi vardır. Bu sebepten dolayı,  $\beta$ -hCG'nin tiroid bezi üzerinde zayıf uyarıcı etkisi vardır (3). Serum  $\beta$ -hCG seviyeleri, döllenmeden sonra artar başlar ve 10 ila 12. haftalarda zirve yapar. Bu esnada serum total T4 ve T3 seviyeleri artar. Serbest T4 ve T3 seviyeleri, genellikle normal aralıkta olmak üzere hafifçe artar ve serum TSH seviyeleri azalır (3). Ek olarak, yüzde 10 ila 20 gebede serum TSH geçici olarak düşüktür veya saptanamaz. Görülen subklinik hipertiroidizm, genellikle normal bir fizyolojik bulgu olarak kabul edilmelidir. Çoğul gebeliklerde (yani ikizler, üçüzler vb.) ve hiperemezis gravidarumda çok yüksek  $\beta$ -hCG seviyeleri görülebilir.

**İyot ihtiyacı ve serum iyot düzeyi** — Gebelik döneminde, böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızının artması idrarda iyot atılımının artmasına neden olur. Ayrıca gebenin plazmasındaki iyodun transplasental yolla fetusa geçmesi plazma iyodunun azalmasına neden olur (4). Bu sebepten dolayı gebelerde artmış iyot gereksinimi, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan gebelerde T4 azalmasına, TSH artmasına ve gebelik esnasındaki tiroid büyümesine neden olmaktadır.

## FETUSTA TİROİD FONKSİYONLARI

Fetus metabolizması için gerekli tiroid hormonlarını ilk 10-12 hafta anneden geçen tiroid hormonları ile sağlar. 10-12. gebelik haftaları arasında, fetal TSH ortaya çıkar ve fetal tiroid, iyodu konsantre etme ve iyodotironinleri sentezleme yeteneğine sahiptir. Ancak 18-20. haftaya kadar çok az miktarda tiroid hormon sentezi gerçekleşir. Daha sonra fetal tiroid sekresyonu kademeli olarak artar ve ardından giderek artarak 36. haftada yetişkin düzeyine ulaşır (5). Maternal tiroid hormonlarının plasentayı ne ölçüde geçtiği tartışmalıdır, ancak, fetüsün kendine ait bir fonksiyonel tiroidi olmadığı ilk trimesterde maternal tiroid hormonları büyüme ve gelişme için kritik öneme sahiptir (6).

## GEBELİKTE TİROİD HASTALIĞI TARAMASI

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), ülkemizin iyot eksikliği bölgelerinde yer alması, tiroid hormon eksikliğinin anne ve bebekte birçok olumsuz sonuca yol açabileceğinden ve TSH ölçümünün düşük maliyette olması nedeni ile gebelik planlayan tüm kadınlara ve tüm gebelere TSH ölçümü yapılması önermektedir (7). Hamilelik sırasında tiroid fizyolojisindeki

değişiklikler, serum sT4 ölçümlerinde bazı problemlere yol açmaktadır. Rutin kullanımda olan ölçüm yöntemlerinin yanıltıcı olma ihtimali vardır. Trimestere özgü referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir. Fakat birçok laboratuvar şu anda bu referans aralıklarını sağlayamamaktadır. Tiroid fonksiyonlarını göstermesi açısından TSH düzeyleri daha doğru ve sağlıklıdır. Gebelerde trimestere göre TSH referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir (7).

**Tablo 1. Gebelerde trimestere göre TSH referans aralıkları**

Gebelerde trimestere göre TSH referans aralıkları	
1. trimester	0,1-2,5 mIU/ml
2. trimester	0,2-3 mIU/ml
3.trimester	0,3-3 mIU/ml

## GEBELİKTE İYOT GEREKSİNİMİ

Hem maternal ötiroidizmi sürdürmek için gereken maternal T4 üretimindeki artış hem de renal iyot klirensindeki artış nedeniyle, gebelerde iyot gereksinimleri gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir. (4) Hamilelik sırasında şiddetli iyot eksikliği; T4 üretiminde azalmaya, T4'ün plasental transferinin yetersiz kalmasına ve fetusun santral sinir sisteminin gelişiminin bozulmasına neden olur. Bununla birlikte, belirgin şekilde aşırı iyot alımı, fetal hipotiroidizm ve guatr gibi komplikasyonlara yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hamilelik ve emzirme döneminde günlük 250 mcg iyot önermektedir. Ülkemizde ise standart iyotlu tuz tüketen bir gebeye, günlük 100-150 µg/gün, tuz kısıtlaması yapılan gebede ise 200 µg/gün iyot desteği verilmelidir(7).

## GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

### Gebelik ve hipotiroidi

Gebelikte aşikâr hipotiroidi görülme sıklığı %0.3-0.5 iken, subklinik hipotiroidi sıklığı %2-3 olarak gösterilmiştir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde, gebelikte hipotiroidizmin en yaygın nedeni kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidittir. İyot eksikliği olan bölgelerde, iyot eksikliğinin kendisi hipotiroidizm ve guatra neden olabilmektedir. Bunun yanında tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi ve hipofiz veya hipotalamus bozuklukları gibi diğer hipotiroidizm nedenleri de gebelikte hipotiroidiye neden olabilmektedir. Gebelik sırasında

hipotiroidizmin klinik semptomları, hamile olmayan hastalarda görülenlere benzerdir (8). Hastaları büyük kısmı asemptomatik olduğundan, Türk Endokrin Metabolizma Derneğinin (TEMD) önerisi ilk defa başvuran gebelere tiroid hastalığı için tarama yapılması gerektiği yönündedir (7).

### **Gebelikte hipotiroidizmin tanısı**

Gebelikte artmış TSH (>2,5 mU/L) düzeyleri ile birlikte azalmış T4 düzeyleri belirgin hipotiroidi tanısını konur. Subklinik hipotiroidizm olan gebelerde serum TSH düzeyi 2,5-10 mU/L aralığında olup, sT4 düzeyi normaldir. Serum TSH düzeyi 10 mU/L üzerinde olan hastalar, T4 düzeylerine bakılmaksızın belirgin hipotiroidi tanısı konulur. İzole hipotiroidizmi ise normal tsh düzeylerine eşlik eden düşük st4 düzeyi olarak tanımlanır.

### **Hipotiroidizm gebelik üzerine etkileri**

Hipotiroidizmin biyokimyasal anormalliklerin ciddiyetine bağlı olarak gebeliğin ve fetusun gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olabilir. İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum, düşük riski birlikte perinatal mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmektedir(9). Tablo 1'de gösterildiği gibi birçok fetal ve maternal komplikasyona yol açabilir.

**Tablo 2. Hipotiroidisi olan gebelerde fetal ve maternal komplikasyonlar**

<b>Maternal komplikasyonlar</b>	<b>Fetal komplikasyonlar</b>
Preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu	Erken doğum
Plasentalabrupsiyon	Konjenitalkretinizm
Sezeryan oranında artış	Nöropsikolojik ve bilişselbozukluk
Postpartum kanama	Düşükdoğumağırlığı
Erken doğum ( <32 hafta )	Fetal ve perinatalmortalite

### **Gebelikte hipotiroidi tedavisi**

Gebelik esnasında saptanan aşikârhipotiroidizm en erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Gebelikte hipotiroidizmin düzeltilmesi için tercih edilen tedavi gebe olmayan hastalarınınkiyle aynıdır ve sentetik levotiroksin (T4) dir. Gebelikte T4 replasmanının amacı, ötiroidizmi mümkün olan en kısa sürede eski haline getirmektir. Gebeliğin 5 haftasından itibaren tiroid bezinin hormon salgılaması %30-50 artar. Bundan dolayı gebelerde LT4 ilac dozu artırılmalıdır. Hipotiroidinin etyolojisine göre doz artış düzeyi değişmektedir. Tiroid

kanseri, Graves hastalığı veya guatr nedeniyle postablatif tedavi veya cerrahi hipotiroidizmi olan gebelerin, Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidisi olan gebelerle kıyaslandığında doz artış miktarı ve ihtiyacı daha fazladır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği önerisi; gebelik varlığı durumunda hastaya haftanın iki günü günlük dozun iki katını alması veya bir diğer yaklaşım da günlük dozun %25-30 oranında artırılması şeklindedir (7).

Subklinik hipotiroidizmi olan kadınlarda tiroid hormon replasman tedavisi tartışmalıdır. Gebelik sırasında komplikasyon riski, aşık hipotiroidizmden ziyade subklinik hipotiroidizm de daha düşüktür. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) klavuzlarında, TSH >2,5 mU/L olan TPO-pozitif kadınlarda gebeliğe özgü komplikasyon riski belirgin olup, ancak TPO-negatif hastalarda anlamlı bir şekilde belirgin olmadığı belirtilmiştir (4). Bununla birlikte Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, LT4 tedavisinin, anti-TPO antikorları pozitif olan subklinik hipotiroidizm gebelerde fetal ve maternal komplikasyon riskini azalttığından dolayı bu vakalarda tedavi verilmesi gerekli olduğu belirtilmiştir. Ancak antikorları negatif olan subklinik hipotiroidizm olan gebelerde ise fetal ve maternal komplikasyon riski ile ilgili kesin veri bulunmadığı için bu grup olgularda tedavi gerekliliği konusunun kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (7).

Tiroid replasman tedavisine başladıktan sonra hasta dört hafta sonra yeniden değerlendirilmeli ve serum TSH ölçülmelidir. Amaç, TSH'yi trimestere özgü referans aralığının alt yarısında tutmaktır. TSH, hamileliğin ilk yarısında her dört haftada bir ölçülmelidir. TSH, doz değişmediği sürece gebeliğin ikinci yarısında daha az sıklıkla (en az her üç ayda bir) izlenmesi yeterlidir (4).

Gebelik izole hipotiroidizminde, yapılan araştırmalar maternal ve fetal advers olay riskine karşı LT4 tedavisinin etkili olmadığını göstermektedir. Diğer taraftan bu gebelere optimal iyot desteğinin (ülkemiz için 100-150 µg/gün) yapılmasını önerilmektedir (7).

### **Gebelik ve hipertiroid**

Gebelik sırasında görülen hipertiroidi nispeten nadirdir ve tüm gebeliklerin yüzde 0,1-0,4'ünde görülür (8). Hipertiroidizm ilişkili semptom ve bulgular (sinirlilik, terleme, çarpıntı, nefes darlığı,) normal gebelerde de sıkça görülebildiğinden gebelikte hipertiroidi tanısı güçleşir. Gebelikte en sık hipertiroidizm nedeni graves hastalığıdır. Hipertiroidizmin diğer nedenleri gebelik sırasında daha az görülmektedir.

### **Gebelikte hipertiroidi tanısı**

Aşikâr hipertiroidizm trimestere özgü normal referans aralıklarını aşan serbest T4 ve/veya T3 seviyeleri veya normal Aralığın 1.5 katını aşan toplam T4 ve T3 ile düşük TSH düzeyi eşlik etmesi ile karakterize olan durumdur. Subklinik hipertiroidizm ise düşük TSH, trimestere özgü normal referans göre normal serbest T4 ve T3 veya normal aralığın 1.5 katından daha az olan toplam T4 ve T3 olması durumudur (10).

Radyoaktif iyot taraması gebelikte kontraendikedir. Hipertiroidi ayırıcı tanısı fizik muayene bulguları ile laboratuvar bulgularıyla yapılmalıdır. Graves hastalığı ve insan koryonikgonadotropin (hCG) aracılı hipertiroidizm (Gestasyonel tirotoksikoz), hipertiroidizmin en yaygın nedenleridir (7). Gebelik öncesi hipertiroidi öyküsü olması, ve TSH reseptör antikor (TRAb) pozitifliği ve fizik muayende orbitopati veya dermatopati varlığı, doppler USG de tiroid dokusunda artmış kan akımının varlığı ayırıcı tanıda Graves hastalığını düşündürür. Graves hastalığı ile gestasyonel tirotoksikozun ayırımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. Graves Hastalığı ve Gestasyonel Hipertiroidizm Ayırıcı Tanısı**

	<b>Graves Hastalığı</b>	<b>Gestasyonel Tirotoksikoz</b>
Anamnez	Bilinen tiroid hastalığı, kilo kaybı	Gebelik öncesi TSH normal, kilo kaybı, ilerleyen haftalarda TSH normale gelir
FM	Guatr, orbitopati/dermopati	-
T3/T4	Artmış	Azalmış
TRAb, Anti-TPO/Tg	+	-
Tiroid USG	Kanlanma artışı	Kanlanma normal, nodül yok

### **Hipertiroidizmin gebelik üzerine etkileri:**

Aşikâr hipertiroidizm maternal fetal birçok komplikasyona yol açabilir.(Tablo 4) Diğer taraftan subklinik hipertiroidi olan gebelerde artmış fetal ve maternal risk bildirilmemiştir.

**Tablo 4. Aşikârhipertiroidizm olan gebelerde fetal ve maternal komplikasyonlar**

<b>Maternal komplikasyonlar</b>	<b>Fetal komplikasyonlar</b>
Spontan düşük ve ölü doğum	İntrauterin gelişim geriliği
Erken doğum	Konjenitalmalformasyon
Pre-eklampsia	Neonaltirotoksiskoz
Hiperemesisgravidarum	Fetal guatr
konjestif Kalp yetmezliği	Kemik yaşında gerilik
Plasenta dekolmanı	
Tiroid krizi	
Enfeksiyon	

### ***Gebelikte hipertiroidi tedavisi***

Hipertiroidili hamile kadınların tedavisi, hamile olmayan kadınlarınkiyle paralellik göstermekle birlikte bazı farklılıklar bulunmaktadır. Belirgin hipertiroidizm olan gebelerin tedavisinde metimazole (MM) veya propiltiourasil (PTU) kullanılabilir. Propyciltiourasil (PTU) 100-200 mg/gün veya metimazol (MMI) 10-20 mg/gün dozunda başlanabilir.(11) Metimazolün teratojen etkilerinden dolayı ilk trimesterde tercih edilen antitiroid tedavi PTU'dir. Gebelik esnasında, semptomların kontrolü amaçlı kısa süreli ve düşük doz Beta-bloker tedavi kullanılabilir (7).

Antitiroid ilaç dozu fetal hasarı önlemek için serum sT4 düzeyi normalin 1/3 üst kısmında veya normalin hafif üstünde olacak şekilde ayarlanmalıdır. Gebelik süresince, serum TSH düzeyinin uzun süreli baskılı kalabileceğinden takiplerde serum sT4 düzeyinin bakılması önerilmektedir. Serum sT4 düzeyi 4-6 haftalık izlemlerle kontrol edilmeli ve antitiroid ilaç dozu ayarlanmalıdır. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi önerilir (7).

Gebelik esnasında radyoaktif iyot tedavisi kontraendikedir. Antitiroid ilaç ile kontrol altına alınamayan, baskı semptomları olan, kullanılan antitiroid ilaçlara karşı yan etki gelişen hastalarda 2. trimesterde cerrahi tiroidektomi yapılabilir(12).

Gebelik öncesi dönemde tanı almış, remisyonda takip edilen ve ATİ tedavi almaksızın izlenen bir hastada gebelik esnasında hastalık nüksü nadir görülür. Fakat bu hastalarda postpartum dönemde relaps ve postpartum tiroidit görülme riski normale göre artmıştır. Graves hastalığı, genellikle gebeliğin 2

ve 3. trimesterinde kendiliğinden düzelme eğilimine girer, hatta çoğu gebenin tedavisi kesilebilir. TSH reseptör antikoru ve kullanılan antitiroid ilaçlara bağlı olarak gravesli gebelerden doğan çocuklarda, bazı komplikasyonlar gelişebilir (12-13). Gebeliğin 20-24. haftalarında TSH reseptör antikor düzeyine bakılmalıdır. TSH reseptör antikoru yüksekliği saptanan Gravesli gebelerde, 28-32. gebelik haftasında fetal ultrasonografi bakılmalıdır (14-16).

## **GEBELİKTE TİROİD NODÜLÜ**

Hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde, hamilelik sırasında tiroid nodülünün görülme oranı yüzde 3 ile 21 arasında değişmektedir. Gebelikte meydana fizyolojik değişiklikler nedeni ile yeterli iyot replasmanı yapılamadığında tiroid bezinin ve nodüllerinin volümü, sayısında artış olur. Gebelikte tiroid nodülüne tanısız yaklaşım gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Tiroid nodülleri TSH düzeyi ve tiroid ultrasonografisi ile değerlendirmelidir. Tiroid sintigrafisi taraması gebelik esnasında kontrendikedir. Şüpheli klinik ve USG bulguları varlığında, sitolojik tanı için İİAB kriterleri gebe olmayanlar bireyler ile aynıdır (17). Gebelik boyunca, tiroid nodülleri veya guatr için LT4 tedavisi önerilmemektedir. İyot eksik bölgelerde yaşayan gebeler için iyot desteği önerilmektedir.

## **GEBELİKTE TİROİD KANSERİ**

Retrospektif çalışmalarda, tiroid nodülü olan gebe kadınlarda tiroid kanseri sıklığı yüzde 12 ila 43 arasında değiştiği gösterilmiştir. Prognoz gebe olmayan kadınlardaki gibidir. Tiroid kanserleri histoloji olarak diferansiye (Papiller karsinom, Folliküler karsinom ve Hurtle hücreli karsinom), nondiferansiye (Medüller tiroid karsinom ve Anaplastik tiroid karsinom) olarak 3 ana gruba ayrılmaktadır. Gebelik sırasında en sık görülen tip papiller tiroid karsinomdur (PTK) (18). Gebeliğin erken döneminde tespit edilen sadece tiroid bezi içerisinde sınırlı diferansiye tiroid karsinom (DTK) varlığında 24 haftaya kadar yakın ultrasonografik takip önerilmektedir. Takiplerinde tiroid volümde %50 ve iki boyutta %20 artış saptanması durumunda cerrahi önerilmektedir. Eğer hastalık stabilse cerrahi doğum sonrasına ertelenmelidir. Boyun bölgesinde saptanan metastatik lenf nodu ve/veya ekstrakapsüler yayılım varsa varsa, ge-



belik sırasında erken cerrahi tedavi önerilmelidir. Cerrahi operasyon doğum sonrasına bırakılan hastalara TSH değerinin 0,1-0,5 mU/L tutacak şekilde tiroid hormon supresyon tedavisi (LVT4) planlanabilir.(7)

## **POSTPARTUM TİROİDİTİS(PPT)**

Postpartum tiroidit; doğum veya abortus yapmış kadınlarda ilk 1 yıl içinde meydana gelen tiroid fonksiyon testlerinde geçici bozulmalar karakterize bir sendromdur. Gebelerin %8-10'unda görülür. Tip 1 diabetes mellituslu, doğum sonrası postpartum tiroiditis öyküsü olan ve anti-TPO pozitifliği olan gebelerde daha sık görülür.

Gebelik esnasında azalan anti-TPO seviyeleri gebelik sonrası artmaktadır. Tiroid bezinde meydana gelen inflamatuvar değişiklikler folliküler hasar oluşturur ve hormonların dolaşıma sızması ile geçici tirotoksikoz oluşturur. Takip eden süreç ile hasarlı tiroid dokusunun yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyememesinden kaynaklanan kısa süreli ötiroidizm sonrası hipotiroid dönem meydana gelir. Genellikle tiroid dokusunun düzelmesi ile tiroid hücrelerinin fonksiyonları eski haline dönmesi ile ötiroidizm tekrar sağlanır (7). Hafif-orta derecede bir tirotoksikoz veya hipotiroidi olduğu için semptomları genellikle hafiftir. Normal tiroid fonksiyon testi öyküsü olan bir kadında post partum dönemde ilk bir yıl içerisinde saptanan anormal TFT değerleri PPT'yi düşündürmelidir. PPT ile en çok karışan hastalık graves hastalığıdır. Yüksek titrede TRAb pozitifliği, orbitopati, belirgin guatr, usg de artmış kan akımı ile birlikte heterojenite varlığı ve total T4/T3 > 20 olması graves lehinedir. Çoğu kez tedavi gerekmez ve sadece izleme takip edilmesi yeterlidir. PPT için risk taşıyan kadınlar, postpartum üç ve altıncı aylarda TSH ile kontrol edilmelidir (7).

## **SONUÇ**

Gebelerde, en fazla ikinci sıklıkta gözlenen endokrinopati tiroid hastalıklarıdır. Tiroid hormonu fetal ve maternal gelişim için oldukça önemlidir. Ülkemiz koşullarında iyot eksikliği ile birlikte tiroid hastalıkları sık görüldüğünden gebelik planlayanlara ve gebelere erken dönemde tiroid fonksiyon testleriyle tarama yapılması büyük önem taşır.

## KAYNAKLAR

1. Ramprasad M, Bhattacharyya SS, Bhattacharyya A. Thyroid disorders in pregnancy. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(Suppl 2): S167-70.
2. Ain KB, Mori Y, Refetoff S Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65(4):689.
3. 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(4):824.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; Volume 27, Number 3: 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
5. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthart J, Lejeune Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):276
6. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med. 1989;321(1):13.
7. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 157. 2020. ISBN: 978-625-401-061-3
8. Tazegül A, Şimşek B. (2010). Gebelikte Tiroid Hastalıkları. Selçuk Tıp Dergisi; 26(2):63-67.
9. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(3):478-48.
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010;31(5):702
11. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR, Smets AM, Smit BJ, de Vijlder JJ, et al. Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8):2984-91
12. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendor M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. Eur J Endocrinol 1998;139(6):584-6.
13. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5851-7
14. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6093-8
15. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. Obstet Gynecol 2002;99(6):1040-3
16. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18(2):289-302
17. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodüle. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:663- 710.
18. Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1283-1292.