

BÖLÜM 2

GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Mehmet ADIYEKE¹

TANIM

Tiroid hastalığı, gebelikte diyabetten sonra en sık görülen ikinci endokrin bozukluktur. Tiroid hastalığı, gebe kadınların fizyolojisi üzerinde önemli bir zorluk teşkil eder ve önemli maternal ve fetal etkileri vardır. Gebelik sırasında, tiroid hormon üretimi, günlük toplam iyot gereksinimlerinde benzer bir artışla birlikte yaklaşık %50 oranında artar. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm dahil olmak üzere gebe kadınlarda tiroid disfonksiyonu, yakın izleme ve tedavi gerektirir. Bu makale, gebelikte tiroid hastalığının en yaygın nedenlerini gözden geçirecek ve mevcut kanıtlara göre tedavi yaklaşımını özetleyecektir.

Araştırmalar gebelik sırasında tiroid bezinin boyutunun yeterli iyot kaynağı olan ülkelerde %10, iyot eksikliği olan ülkelerde ise yaklaşık %20 ila %40 arttığını gösteriyor.(1) Gebelik sırasında, tiroid hormon üretimi, günlük toplam iyot gereksinimlerinde benzer bir artışla birlikte yaklaşık %50 oranında artar. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm dahil olmak üzere gebe kadınlarda tiroid disfonksiyonu, yakın izleme ve tedavi gerektirir. Nadiren gebelik, daha fazla müdahale gerektiren tiroid nodülleri ve tiroid kanseri ile komplike olabilir.

ETİYOLOJİ

Hipotiroidizm

Gebelikte iyot takviyesi yapılan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto tiroiditi).(2) Dünya çapında, endemik iyot (I-) eksikliği genellikle gebe kadınlarda hipotiroidizm ile ilişkilidir.

¹ Op. Dr., Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., mehmetadiyeke@gmail.com

Hipertiroidizm

Graves hastalığı gebelikte aşikar hipertiroidizmin en sık nedenidir.(3) Diğer daha az yaygın nedenler arasında toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve tiroidit bulunur. Gebelikte hipertiroidizmin sık görülen bir nedeni, gebeliğin ilk yarısındaki gebeliklerin %1 ila %3'ünü etkileyen ve yüksek hCG seviyelerine bağlı olan geçici gestasyonel tirotoksikozdur (hCG aracılı hipertiroidizm). (4)

Epidemiyoloji

Gebelik sırasında spontan hipotiroidi prevalansı yaklaşık %2 ila %3, kadınlarda %0.3 ila %0.5 arasında belirgin hipotiroidizm ve %2 ila %2.5 subklinik hipotiroidizm ile gelir.(5)

Öte yandan, aşikar hipertiroidi gebeliklerin %0,1 ila %0,4'ünü etkileyebilir. (6)

PATOFİZYOLOJİ

Gebelikte Normal Tiroid Fizyolojisi

Gebelik sırasında, anne vücudunun artan metabolik ihtiyaçları, tiroid fizyolojisinde değişikliklere neden olur. Tiroid fizyolojisindeki bu değişiklikler, değişen tiroid fonksiyon testlerine yansır. Tiroid fizyolojisinde meydana gelen farklı değişiklikler şunlardır:

- Serum tiroksin bağlayıcı globulinde (TBG) bir artış, toplam T4 ve toplam T3 konsantrasyonlarında bir artışa yol açar. Seviyeleri yaklaşık 16. gebelik haftasında zirve yapar ve doğuma kadar yüksek kalır.(7)
- Tiroit hormonu üretimini artıran ve ardından serum TSH konsantrasyonunu azaltan insan koryonik gonadotropin (hCG) tarafından tirotropin (TSH) reseptörünün uyarılması.(4)

Bu nedenle, gebe olmayan duruma kıyasla, kadınlar gebelik sırasında daha düşük serum TSH konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir. Çalışmalar, gebeliğin ilk üç aylık döneminde sağlıklı kadınların %15'inin TSH'ye sahip olduğunu, gebelik dışı alt sınır olan 0,4 mU/L'nin altında olduğunu göstermiştir. (8)

Trimestere Özgü Aralıklar

Serum TSH konsantrasyonu, gebelik sırasında tiroid fonksiyonunun ilk ve en güvenilir ölçüsüdür.(9) Yukarıda detaylandırıldığı gibi, gebelik sırasında TSH seviyelerinde TSH seviyelerinin yakından izlenmesini gerektiren fizyolojik değişiklikler vardır. En son Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarına göre, gebelik sırasında serum TSH seviyeleri, popülasyon ve trimestere özgü referans aralıkları kullanılarak tanımlanmalıdır. Popülasyona ve trimestere özgü normal aralıklar mevcut olmadığında, ATA yönergeleri TSH'nin alt sınırının 0,4 mU/L ve üst sınırın 0,5 mU/L azaltılmasını önerir. Birinci trimesterde 0,1 ila 4,0 mU/L'lik TSH referans aralığına karşılık gelir ve ikinci ve üçüncü trimesterlerde TSH'nin gebe olmayan normal aralığa doğru kademeli bir dönüşü olur.(1) Bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler nedeniyle gebelik sırasında immünolojik testler ile ölçülen serbest T4 seviyeleri çok güvenilir değildir. Alternatif olarak, toplam T4 düzeylerinin veya serbest T4 indeksinin ölçümü daha güvenilir olabilir.(10)

Gebelikte İyot İhtiyacı

Maternal tiroid hormon üretimindeki artışın yanı sıra renal iyot klirensindeki artışa bağlı olarak gebelik sırasında iyot gereksiniminde artış olur. Yukarıdaki iki faktörün yanı sıra fetal iyot ihtiyacı da vardır; bu nedenle gebelikte diyet iyot gereksinimleri daha yüksektir.(11) Gebelik öncesi ve sırasında yeterli iyot alımı olan kadınlar, gebelik sırasında artan tiroid hormonu talebine kolaylıkla uyum sağlayabilirler. Bununla birlikte, iyot gereksinimlerinin optimal olarak karşılanmadığı iyot eksikliği alanlarında, sıklıkla maternal iyot eksikliği ile sonuçlanır. Zayıf nörolojik ve bilişsel gelişim dahil olmak üzere fetüs üzerinde olumsuz etkileri vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gebelik ve emzirme döneminde günlük 250 mcg iyot alımını önermektedir.(12) ATA yönergeleri, tüm gebe kadınların günde yaklaşık 250 mcg iyot tüketmesini önermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, gebelik planlayan veya şu anda gebe olan kadınlar, diyetlerini, planlanmış bir gebelikten 3 ay önce başlaması gereken potasyum iyodür formunda 150 mcg iyot içeren günlük bir oral takviye ile desteklemelidir. Ayrıca zararlı olan ve fetal hipotiroidi ve guatra neden olan aşırı iyot alımından gebelikte kaçınılması gerektiğini belirtmek önemlidir. WHO'ya göre, gebelik sırasında izin verilen maksimum iyot alımı günlük 500 mcg'dir.(13)

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Hipotiroidizm

Hipotiroidili gebe kadınlarda öykü ve fizik muayene, gebe olmayan erişkinlerde hipotiroidili olanlara benzer. Birçok kadın asemptomatikken, diğerlerinde yorgunluk, kabızlık, kilo alımı ve soğuk intoleransı olabilir.

Fizik muayene bulguları kuru cilt, kabarık yüz, periorbital ödem, derin tendon reflekslerinde gecikmeli gevşeme ve bradikardi içerebilir.

Hipertiroidizm

Benzer şekilde, tirotoksikozlu gebe kadınlarda anamnez ve fizik muayene, gebe olmayan erişkinlerdeki hipertiroidizm ile aynıdır. Hipertiroidizmin bazı belirtileri arasında çarpıntı, aşırı terleme, ısı intoleransı, anksiyete, uykusuzluk, kilo kaybı ve titreme sayılabilir.

Fizik muayene bulguları taşikardi, aşağı bakışta üst göz kapağının gecikmesi, terleme ve hiperrefleksi içerebilir. Graves hastalığına özgü bulgular yaygın guatr, oftalmopati (egzoftalmi) ve pretibial miksödemdir.

DEĞERLENDİRME

Hipotiroidizm

Gebelikte Tiroid Fonksiyonunun Normal Üst Sınırı 4.0'a yükseltildi (1). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) için 2011 kılavuzlarında üst sınır 2.5 idi.

Gebelik sırasında hipotiroidizm, popülasyonun ve trimestere özgü referans aralığının üzerinde yüksek TSH seviyeleri olarak tanımlanır. Mevcut olmadığına 4.0 mU/L'nin üzerinde bir üst referans aralığı kullanılmalıdır. Gebelikte hipotiroidizm, trimestere özgü TSH ve düşük serbest T4 seviyeleri olarak tanımlanan aşikar hipotiroidizm veya artan trimester spesifik TSH ve normal serbest T4 seviyeleri olarak tanımlanan subklinik hipotiroidizm olarak ortaya çıkabilir.

Hipertiroidizm

Gebelikte aşikar hipertiroidizm, azalmış TSH ve artmış serbest T4 seviyeleri ile karakterizedir. Subklinik hipertiroidizm, azalmış TSH ve normal serbest T4 seviyeleri ile karakterizedir. Yukarıda tartışıldığı gibi tiroid fizyolojisindeki adaptasyona bağlı olarak gebeliğin ilk trimesterinde geçici subklinik hiperti-

roidinin görülebileceğini hatırlamak önemlidir. Gestasyonel tirotoksikozda, TSH reseptörünün hCG aracılı stimülasyonu nedeniyle ilk trimesterde TSH düzeylerinde fizyolojik bir azalma olur. 7-11. gebelik haftaları arasında pik yapar.(14) Gestasyonel tirotoksikoz, dikkatli öykü ve muayene ile Graves hastalığından ayırt edilebilir. Ayrıca Graves hastalığında kan testinde TSH reseptör antikoları yükselir.

TEDAVİ / YÖNETİM

Hipotiroidizm

Aşkar hipotiroidizm, TSH seviyesini trimester spesifik aralıkta tutmak amacıyla tiroid hormon replasmanı ile tedaviyi edilmelidir. Tedavi edilmemiş aşkar hipotiroidizmin anne ve fetus sağlığı üzerindeki zararlı etkilerini gösteren çok sayıda araştırma var. Öte yandan, gebelik sırasında subklinik hipotiroidizmin tedavisi hakkında yeterli kanıt yoktur. ATA kılavuzları, pozitif TPO antikoları ve TSH'si 2,5 mU/L'nin üzerinde olan kadınlarda subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmesini önermektedir.(1) Tiroid fonksiyon testleri 20. haftaya kadar her 4 ila 6 haftada bir ve 30. gebelik haftasında en az bir kez kontrol edilmelidir. Gebelikten önce hipotiroidisi olan çoğu kadında (%50 ila %85), gebelik sırasında tiroid hormonu gereksinimlerine yönelik artan bir talep vardır ve bu, gebeliğin ilerlemesiyle birlikte yaklaşık %30 oranında artar.(15)

Hipertiroidizm

Gebelikte hipertiroidizmin tedavi hedefleri, fetal hipotiroidizmden kaçınırken hafif maternal hipertiroidizmi sürdürmektir.(16) Hafif maternal hipertiroidizmi sürdürmek için, maternal serbest T4/toplam T4, en düşük etkili antitiroid ilaç dozu kullanılarak referans aralığının normal üst sınırında tutulmalıdır. Gebelikte hipertiroidi tedavisi, etiyolojiye ve hipertiroidinin ciddiyetine göre endikedir.

Graves hastalığı gebelik sırasında tirotoksikozun en yaygın nedenidir. Gebeliği komplike hale getiren Graves hastalığının tedavisi şu şekildedir:

1. **Antitiroid ilaçlar:** Tionamidler – metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU) – gebelikte hipertiroidi tedavisinde en yaygın olarak kullanılır. (17) MMI, potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle gebeliğin ilk üç ayında kontrendikedir; bu nedenle ilk trimesterde ilk seçenek ilaç olarak PTU önerilmektedir.(18) PTU ile ilişkili nadir fakat ciddi hepatotoksisite riski

nedeniyle ikinci trimesterde MMI'ye geçilmesi önerilir.(19)

2. *Beta blokerler:* Semptomatik kontrol için propranolol ve metoprolol gibi beta blokerlerle kısa süreli tedavi kullanılabilir. Ancak intrauterin fetal büyüme geriliği riskinden dolayı beta blokerlerle uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır.(20)
3. *Cerrahi:* Tiroidektomiye nadiren ihtiyaç duyulur ve sadece ciddi yan etkiler nedeniyle tiyonamidleri tolere edemeyen veya yüksek dozlarda tiyonamid kullanılmasına rağmen ötiroidizm sağlanamayan hastalarda kullanılır. Belirtildiğinde, ikinci trimesterde yapılmalıdır.

Radyoaktif iyot ablasyonu gebelik sırasında kontrendikedir.

Subklinik hipertiroidizm ve ayrıca **gestasyonel tirotoksikoz**, hamilelik sırasında tedavi gerektirmez ve daha ziyade 4 ila 6 haftada bir tiroid fonksiyon testlerinin periyodik olarak izlenmesi ile gözlem önerilir.

Ayırıcı Tanı

Gebelik sırasında hipotiroidizm ve hipertiroidizm için ayırıcı tanı, gebe olmayan yetişkinlere benzerdir.

MEDİKAL ONKOLOJİ

Gebelikte Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri

Gebelikte tiroid nodüllerinin prevalansı %3 ile %21 arasında değişmektedir. (21)(22) Gebelik sırasında tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve yönetimi, gebe olmayan hastalardakine benzerdir. Tiroid ultrasonu yapılmalıdır ve ince iğne aspirasyonu (İİA) gerçekleştirme endikasyonları gebe olmayan hastalardaki ile benzerdir. İİA gebelik sırasında yapılması güvenlidir. Toksik adenomu ekarte etmek için tiroid nodülü olan tüm kadınlarda TSH düzeyi ölçülmelidir.

Tiroid kanseri prevalansı, çalışma tasarımı ve hasta popülasyonundaki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir. Diferansiye tiroid kanserinin (DTC) prognozu gebelikten büyük ölçüde etkilenmez.(23) DTC'nin yavaş büyümesi göz önüne alındığında, kesin tedavi (tiroidektomi) genellikle doğum sonrasına kadar ertelenebilir. Biyopsi ile kanıtlanmış tiroid kanseri nodülleri, her trimesterde tiroid ultrasonu ile izlenmelidir. Hızla büyüyen tiroid nodülleri veya metastazların varlığı gibi nadir durumlarda, gebelik sırasında ameliyat endikedir. Bu gibi durumlarda ameliyat için en güvenli dönem ikinci trimesterdir.(1)(24)

KOMPLİKASYONLAR

Hipotiroidizm

Gebelik sırasında tedavi edilmeyen hipotiroidizm, erken doğum, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, doğum sonu kanama, düşük doğum ağırlığı, fetüste nöropsikolojik ve bilişsel bozulma ve artmış perinatal morbidite ve mortalite gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlara neden olabilir.(25)

Hipertiroidizm

Benzer şekilde, gebelik sırasında tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen hipertiroidizm, erken doğum, spontan düşük, intrauterin büyüme kısıtlaması, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum ve fetal malformasyon riskinde artış ile ilişkilidir.(26)

DİĞER DURUMLAR

Ötiroid Gebe Kadınlarda Tiroid Antikorları

Çalışmalar, doğurganlık çağındaki kadınlarda tiroid peroksidaz antikorunun (TPO Ab) genel prevalansının %6 ila %20 olduğunu göstermiştir.(27) Bu kadınların gebelik sırasında hipotiroidizm geliştirme riski daha yüksektir ve bu nedenle bu kadınlarda tiroid fonksiyonu izlenmelidir. Ek olarak, çalışmalar TPO Ab pozitifliğinin spontan gebelik kaybı ve erken doğum riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(28)

Şu anda, TPO Ab pozitifliği olan ötiroid gebe kadınlarda levotiroksin takviyesini garanti etmek için yeterli kanıt yoktur. Daha önce düşük öyküsü olan TPO Ab-pozitif ötiroid gebe kadınlarda günde 25 ila 50 mcg'lik küçük bir doz LT4 düşünülebilir..

Sağlık Ekibi Sonuçlarının İyileştirilmesi

Gebelikte tiroid hastalığı, yeterince teşhis ve tedavi edilmezse ciddi maternal ve fetal sonuçlara yol açabilir. Tiroid hastalığı olan gebe kadınları tedavi edenler profesyoneller arası bir yaklaşım izlemek hayati önem taşımaktadır. Bir endokrinolog, doğum uzmanı, pratisyen, hemşire ve eczacı dahil olmak üzere bir sağlık profesyonelleri ekibi tarafından yönetilmelidir. Ekibin, tiroid hastalığı (hipotiroidizm ve hipertiroidizm dahil) olan gebe kadınlarda tiroid fonksiyon testlerinin izlenmesi ve ilaçların titre edilmesi konusunda yakın çalışmalıdır.

Gebe kadınlarda tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizm ve hipertiroidizm vakalarında olumsuz gebelik sonuçlarının açık kanıtı vardır. (Seviye III)

Sağlık hizmeti sağlayıcılarının gebelik sırasında normal tiroid fizyolojisini anlamaları eşit derecede önemlidir. Gebelerde tiroid fonksiyon testlerini doğru yorumlamalarına ve yanlış tanı ve tedaviden kaçınmalarına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.
2. Yim CH. Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Sep;31(3):386-391.
3. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):238-49.
4. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997 Jun;18(3):404-33.
5. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jul;35(1):41-6.
6. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.
7. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulf E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Dec;101(4):531-7.
8. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004 Dec;14(12):1084-90.
9. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6(9):526-9.
10. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):260.e1-6.
11. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1542-6.
12. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol*. 1998 May;138(5):536-42.
13. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Fan C, Shan Z, Teng W. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1630-8.
14. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Aug;71(2):276-87.
15. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1990 Jul 12;323(2):91-6.

16. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986 Jul 03;315(1):24-8.
17. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1679-82.
18. Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med.* 1987 Jan;106(1):60-1.
19. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009 Jul;19(7):673-4.
20. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens.* 1999 Jun;12(6):541-7.
21. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1010-4.
22. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Aug;73(2):421-7.
23. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2862-6.
24. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med.* 1996 Nov 11;156(20):2317-20.
25. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002 Jan;12(1):63-8.
26. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994 May 18;54(3):159-63.
27. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jul;4(7):394-405.
28. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 1995 Nov;10(11):2938-40.