

Bölüm 11

GEBELİK VE HİPOTİROİDİ

İlkcan ÇERÇİ KOÇAR¹

GİRİŞ

Hipotiroidizm, tiroid bezi tarafından yetersiz tiroid hormonu üretimine bağlı primer, hipofizden tiroid stimüle edici hormonu (TSH) salınım eksikliğine bağlı sekonder veya hipotalamik TRH (Tiroid releasing hormon) eksikliğine bağlı tersiyer olarak sınıflandırılır. Tiroid hormonu eksikliği orta veya şiddetli olabilir, TSH normalin üst sınırının üzerinde olduğunda ve serbest tiroksin (sT4) referans aralığının altında olduğunda aşikar veya klinik hipotiroidizm olarak adlandırılır (1). Subklinik hipotiroidizm, normal sT4'e rağmen serum TSH düzeyinin yükselmesi olarak tanımlanır. İzole maternal hipotiroksinemi, maternal TSH'de yükselme olmaksızın sT4 ün trimester spesifik referans aralığının altında olmasıdır (2).

Gebeliğin her aşamasında yeterli düzeyde tiroid hormonu sağlamak için gebelikte maternal tiroid bezinin fizyolojisinde birçok değişiklik meydana gelir. Tiroid hormonu eksikliği orta veya şiddetli olabilir ve aşikar hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve izole hipotiroksinemi olarak sınıflandırılabilir. Gebeliklerin yaklaşık %0,3-1,9'unda aşikar hipotiroidizm ve yaklaşık %1-5'inde subklinik hipotiroidizm bildirilmiştir. İzole hipotiroksinemi sıklığı gebe kadınların yaklaşık %1'inde bildirilmiştir, ancak %25' kadar çıkabilmektedir (3,4). Ciddi diyet iyot eksikliği, izole hipotiroksineminin en yaygın nedenlerinden biridir (5). Dünya çapında, iyot eksikliği hipotiroidizmin en yaygın nedenidir, ancak Amerika Birleşik Devletleri gibi iyot yeterliliği olan ülkelerde en yaygın neden otoimmün tiroidit veya Hashimoto tiroiditidir. Bununla birlikte, gebelik sırasında hipotiroidizmin prevalansı değişkendir, çünkü üst referans sınırına ve TSH ölçmek için kullanılan yöntemle bağlıdır (4). Ayrıca bu farklılıklar maternal iyot alımı, tanı kriterleri, gebeliğin trimesteri veya TSH ve sT4'ün ölçüm yöntemine bağlıdır (5,6).

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye, e-mail: dr.ilkcan_33@hotmail.com

Hipotiroidizme ait semptom ve bulgular gebelik dışı dönemden çok farklı değildir. Hastaların büyük bir kısmının semptomsuz olabileceği gözetildiğinde, obstetrik bakımı veren hekimin, gebe ilk defa başvurduğunda tiroid hastalığı için tarama yapması gereklidir (7).

PATOFİZYOLOJİ

Tiroid hormonları serumda üç proteine bağlı olarak taşınır: tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin. TBG, serumda düşük miktarda bulunmasına rağmen, tiroid hormonları için yüksek afiniteye sahiptir ve T4 (%68) ve T3'ün (%80) çoğunluğunun taşınmasından sorumludur (8). Hamilelik sırasında, üç bağlayıcı proteinin T4 ve T3 için afiniteleri önemli ölçüde değişmez, ancak dolaşımdaki TBG konsantrasyonu iki ila üç kat artarken albümin ve transtiretin konsantrasyonları değişmeden kalır. Bu artış, toplam T4 ve T3 düzeylerinde yükselmeye ve TSH düzeylerinde azalmaya neden olur (8,9,10,11). Serum TBG, gebe kaldıktan birkaç hafta sonra artar ve orta gebelik sırasında bir platoya ulaşır (11). TBG'deki bu artışın mekanizması, hem TBG'nin hepatik sentezindeki artış hem de sialilasyonda östrojen kaynaklı bir artışı içerir, bu da TBG'nin yarı ömrünü artırır (9,10,12). Hamilelik sırasında tiroid testlerindeki değişikliklerin bir özeti Tablo 1'de gösterilmektedir (1).

Toplam T4 ve toplam T3 konsantrasyonları erken gebelikte keskin bir şekilde artar ve ikinci trimesterin başlarında gebelik öncesi değerlerden %30-100 daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır (8,11). Dolaşımdaki toplam tiroid hormonlarındaki bu artışın etiyolojisi, öncelikle artan plazma TBG konsantrasyonlarını içerir (8,10,11). Toplam tiroid hormon konsantrasyonlarındaki bu artış için önerilen başka bir mekanizma, plasentadan tip III deiyodinaz üretimidir (10). T4'ü reverse T3'e ve T3'ü diiyodotirozine (T2) dönüştüren bu enzim, fetal yaşam boyunca son derece yüksek aktiviteye sahiptir (13,14). T4 ve T3'e yönelik artan talebin dolaşımdaki bu hormonların üretimini arttırdığı öne sürülmüştür böylece T3 ve T4'ün hem yapımı hem de yıkımı artar (3).

Artmış glomerüler filtrasyon hızına sekonder olarak iyotun renal klirensindeki artış, hamilelik sırasında dolaşımdaki iyot konsantrasyonunun azalmasına neden olur, bu da iyot eksikliğine bağlı hipotiroidizm ve guatr riskinin artmasıyla maternal tiroid için bir uyarı oluşturur (10).

İnsan koryonik gonadotropin β -alt birimi hafif tirotropik aktiviteye sahiptir ve hamilelikte serbest tiroid hormonlarında artış ve TSH seviyelerinde azalma ile birlikte seviyeleri yükselir. Luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon,

TSH ve hCG'nin glikoprotein hormon ailesinin üyeleri, ortak bir α -alt birimi ve hormona özgü bir β -alt birimi içerir. hCG'nin hafif tirotropik aktivitesi vardır (15,16). Gebeliğin ilk üç ayında, hCG en yüksek konsantrasyonundayken, serum TSH konsantrasyonları düşer. Çoğu gebelikte, TSH'deki bu düşüş, sağlıkla ilgili referans aralığı içinde kalır. hCG konsantrasyonunun uzun süre boyunca belirgin şekilde arttığı patolojik koşullar altında, önemli hCG kaynaklı tiroid stimülasyonu meydana gelebilir, bu da TSH'yi düşürür ve serbest hormon konsantrasyonlarını artırır (17).

Tiroglobulin spesifik hormonal aktiviteye sahip olmamasına rağmen, tiroid bezinin aktivite durumunu veya hasarını gösterebilir. Tiroglobulin, hamilelik sırasında tiroid bezinin artan aktivitesini yansıtabilecek şekilde hamilelik sırasında sıklıkla artar. Tiroglobulin artışı ilk trimester kadar erken görülebilir, ancak hamileliğin ikinci yarısında daha belirgindir. Artan serum tiroglobulin konsantrasyonları da tiroid hacmindeki artışla ilişkilidir (10).

Tablo 1:Hamilelik sırasında tiroid fonksiyon testleri.

Fizyolojik değişim	Tiroid aktivitesinde meydana gelen değişiklik
↑ serum östrojenleri	↑ serum TBG
↑ serum TBG	↑ T ₄ ve T ₃ talebi ↑ toplamda T ₄ ve T ₃
↑ hCG	↓ TSH (hCG >50 000 IU/L olmadığı sürece referans aralığında) ↑ fT ₄ (hCG >50 000 IU/L olmadığı sürece referans aralığında)
↑ iyot klirensi	↑ I için diyet gereksiniminde ↓ I ⁻ eksikliği olan bölgelerde hormon üretiminde ↑ I ⁻ eksik alanlarda guatr
↑ tip III deiyodinaz	↑ T ₄ ve T ₃ bozulması ↑ T ₄ ve T ₃ talebi
↑ T ₄ ve T ₃ talebi	↑ serum tiroglobulin ↑ tiroid hacmi ↑ I ⁻ eksik alanlarda guatr

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ VE HİPOTİROKSİNEMİNİN ETKİLERİ

Gebelikte aşırı maternal hipotiroidizm, birçok olumsuz obstetrik sonuçla ilişkilidir. İleri derecede hipotiroidik olan gebe kadınlarda düşük doğum

ağırlığına ve fetal ölüme yol açan gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve plasental abruption risklerinin arttığı bilinmektedir (18). Ötiroid annelere göre TSH $\geq 6,0$ mIU/L olan kadınlarda fetal ölüm riskinde 4,4 kat artış bildirilmiştir (19). Tiroid hormonu nöronal göçü, bağlantıyı, miyelinasyonu ve sinaptogenezi etkiler (20). Tiroid hormon reseptörleri korteks gelişimi sırasında da önemlidir (21). Bu bulgular, normal beyin gelişiminde tiroid hormonunun önemli bir rolünü desteklemektedir. Fetal tiroid bezi 18 ila 20. gebelik haftasına kadar olgunlaşmadığından erken gelişim için gerekli olan tiroid hormonu, tamamen maternal hormonun transplasental geçişinden gelir (22). Tiroid hormon eksikliğinin infertilite, düşük, fetal ölüm hızında artış, preeklampsi, plasenta abruptio, doğum sonu kanama, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan solunum sıkıntısında artış, bozulmuş nöroentelektüel çocuk gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (23).

Maternal subklinik hipotiroidizm ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. Gebelikte subklinik hipotiroidizm ve hipotiroidoz taraması yapıp yapılmayacağı veya tedavi edilip edilmeyeceği oldukça tartışmalıdır. Kadınlarda tiroid otoimmünitesi de olduğunda gebelik kaybı riski daha da yüksektir. Bununla birlikte, maternal tiroid hipofonksiyonu ile olumsuz gebelik ve çocukluk çağı nörogelişimsel sonuçları arasındaki ilişkilere dair artan kanıtlar vardır (24).

TANI

TSH için trimestere özgü referans değerlerinin kullanılması önerilmektedir. Eğer mümkün değilse ilk trimester için 0,1-2,5 mU/L; ikinci trimester için 0,2-3,0 mU/L; üçüncü trimester için 0,3-3,0 mU/L değerleri kullanılabilir. Hipotiroidizm tanısı gebelik dışı dönemden farklı değildir. TSH yüksek bulunan bir kadında, mutlaka sT4 ölçümü yapılarak subklinik veya aşikâr hipotiroidizm varlığı tespit edilmelidir. Gebelikte artan TSH ($>2,5$ mU/L) seviyeleri azalmış T4'le birlikteyse bu durum aşikâr hipotiroidiyi ifade eder. Serum TSH düzeyi 10 mU/L üzerindeki kişiler, T4 düzeylerine bakılmaksızın aşikâr hipotiroidi olarak kabul edilmelidir. Subklinik hipotiroidizm serum TSH düzeyi 2,5-10 mU/L aralığında iken, sT4 düzeyi normal olan hastaları tanımlar. İzole hipotiroidoz, normal serum TSH varlığında düşük T4 düzeylerini ifade eden tanımlamadır. Hâlen günlük kullanımda olan ölçüm yöntemleri ile hata ihtimali vardır. Mümkünse metoda özgü referans aralıkların kullanılması uygun olacaktır. Klinisyenin sT4 ölçümlerindeki bu kısıtlılıktan haberdar olması gerekir (7). ATA (Amerikan

Tiroid Derneği)'ya göre gebeliğe özgü TSH referans aralığı mevcut değilse, ~ 4.0 mIU/L'lik bir üst referans sınırı kullanılabilir (4).

TEDAVİ

Gebelikte aşikar hipotiroidisi olan kadınlar levotiroksin ile tedavi edilmelidir, ancak subklinik hipotiroidisi veya izole hipotiroksinemisi olan kadınların tedavisi konusunda fikir birliği yoktur (23).

ATA, TSH >2,5 mIU/L olan hamile kadınların TPO antikoru varlığı açısından değerlendirilmesini önerir ve TSH yüksekliğinin derecesi ve tiroid otoimmünesinin varlığına dayalı olarak maternal subklinik hipotiroidizmin tedavisi için kademeli önerilere sahiptir (4). Tablo 2'de öneriler gösterilmiştir.

T4 almayan ve tiroid hastalığı için risk faktörleri olabilecek kadınlarda (örn. kişisel veya ailede otoimmün bozukluk öyküsü, pozitif tiroid antikoları, Tip 1 DM, erken doğum, olası iyot eksikliği veya boyun ışınlaması) tiroid fonksiyonu değerlendirilmelidir. TSH laboratuvar referans aralığının üzerindeyse, test doğrulanmalı ve özellikle TSH konsantrasyonları 10 mU/L'nin üzerinde, pozitif tiroid antikoları veya guatr, kişisel veya ailede tiroid otoimmünesi veya tip 1 diyabet gibi tiroid hastalığı için diğer risk faktörleri mevcutsa ek tiroksin tedavisi düşünülmelidir (tablo 3). Gebeliğin erken evrelerinde ötiroid olan tiroid otoimmünesi olan kadınlar, hipotiroidizm geliştirme riski altındadır ve TSH'nin gebelik için normal aralığın üzerinde yükselmesi açısından izlenmelidir. İnfertilite veya tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar, tedavinin potansiyel olarak canlı doğum oranlarını iyileştirebileceği temelinde tedavi edilebilir. İzole hipotiroksinemisinin tedavisi tartışmalıdır ve muhtemelen 3. trimesterde endike değildir (23).

Gebelikte hipotiroidi tedavisi için LT4 monoterapisi önerilir. T3 plasentayı geçmediği için, T3, T3/T4 kombinasyon tedavisi veya kuru tiroid kullanımı önerilmemektedir (4).

Gebelikten önce hipotiroidi nedeniyle T4 alan kadınların, ilk trimesterde TSH düzeylerini 2.5mIU/L'den yüksek olmayan ve sonraki trimesterlerde 3 mIU/L'den yüksek olmayan TSH düzeylerini korumak için tiroid fonksiyonlarını kontrol ettirmelidir. Hamilelik onaylanır onaylanmaz T4 dozu %30-50 oranında artırılmalı ve TFT'ler 4 haftada bir kontrol edilmelidir. HCG etkisi nedeniyle 1. trimesterde TSH seviyesinin yorumlanmasının zor olduğunu unutulmamalıdır. Gebelikte yeni hipotiroidi teşhisi konan kadınlara günde 50-100µg T4 verilmeli ve doz 4 hafta sonra optimal düzeye ayarlanmalıdır (23,25).

Konsensüs kılavuzları, en basit yaklaşımın, hipotiroidizmi önlemek için mümkün olduğunca erken başlatılan, haftada fazladan iki doz olduğunu önermektedir. Hipotiroidizmin etiyojisi, LT4 replasman tedavisinde önemli bir husustur. Tiroidektomi ve radyoiod ablasyon tedavisi sonrası aşikar hipotiroidisi olan hastalar, otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidisi olanlara göre daha fazla LT4 gerektirir (25).

Hamilelik sırasında LT4 dozundaki değişiklikler, serum TSH tedavi hedeflerine göre zaman içinde ayarlanmalıdır. Tiroid fonksiyonunu 4 haftada bir test ederek, anormalliklerin %92'si saptanabilirken, bu oran 6 haftalık aralıklarla yapılan kontrolde %73'tür (26).

Hâlen literatürde izole hipotiroidizminin LT4 ile tedavisinin yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Fakat bu kadınlara öncelikle optimal iyot desteğinin yapılması konusunda bütün uzmanlar hem fikirdir. Bu, ülkemiz için 100-150 µg/gün iyot desteği verilmesi anlamına gelir. Gebe veya laktasyonda olan kadınlarda günlük iyot alımı 250 µg/gün olmalıdır. Türkiye'de standart iyotlu tuz tüketen bir gebede, günlük iyot alımının ortalama 100-150 µg/gün olduğu varsayıldığında, 100-150 µg/gün tuz kısıtlaması yapılan gebede 200 µg/gün iyot desteği yapılmalıdır (7).

SONUÇ

Yeterli tiroid hormonu normal fetal gelişim için kritiktir ve gebelikte tiroid hormonu gereksinimlerinde artış olur. Hipotiroidizmi olan kadınlar gebelikte TSH <2.5 mIU/L hedefi için levotiroksin ile tedavi edilmelidir. Subklinik maternal hipotiroidizmin tedavisi tartışmalıdır. Bununla birlikte, maternal tiroid hipofonksiyonu ile olumsuz gebelik ve çocukluk çağı nörogelişimsel sonuçları arasındaki ilişkilere dair artan kanıtlar vardır. Hastanın risk faktörlerine göre gerekirse tedavi verilmelidir.

Tablo 2: ATA Gebelikte Maternal Hipotiroidi ve Hipotiroidizmi Tedavisine İlişkin Öneriler

Laboratuvar verileri	ATA
TPO antikor negatif ve TSH >10 mIU/L	LT4 ile tedavi edin
TPO antikor pozitif ve TSH > gebeliğe özgü aralık (veya 4 mIU/L)	LT4 ile tedavi edin
TPO antikor pozitif ve 2,5 mIU/L < TSH < gebeliğe özgü referans aralığı (veya 4 mIU/L)	LT4 ile tedaviyi düşünün
TPO antikor negatif ve gebeliğe özgü referans aralığı (veya 4 mIU/L) < TSH < 10 mIU/L	LT4 ile tedaviyi düşünün

Tablo 2: ATA Gebelikte Maternal Hipotiroidi ve Hipotiroidksinemi Tedavisine İlişkin Öneriler

Laboratuvar verileri	ATA
İzole anne hipotiroidksinemisi	Tedavi yok
ATA:Amerikan Tiroid Derneği; LT4:levotiroksin; TPO:tiroid peroksidaz.	

Tablo:3 ATA klavuzu risk altındaki hastalar

1.Yaş >30 yıl
2.Tiroid disfonksiyonu veya pozitif tiroid antikorları öyküsü
3.Tip 1 diyabet veya diğer otoimmün bozukluklar
4.Baş veya boyun radyasyonu
5.Tiroid fonksiyonunu etkileyen ilaçların kullanımı
6.İyotlu kontrast maddelerin uygulanması
7.Guatr veya tiroid fonksiyon bozukluğu semptomları veya belirtileri
8.Orta ila şiddetli iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlar
9.Daha önceki çoğul gebelikler (> 2)
10.Önceki gebelik kaybı, erken doğum veya kısırılık
11.Ailede tiroid hastalığı öyküsü
12.Morbid obezite (Vücut kitle indeksi > 40 kg/m2)

KAYNAKÇA

1. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(4):265-291. doi:10.1590/s0004-27302013000400003
2. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087
3. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, et al. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2019;58(6):757-763. doi:10.1016/j.tjog.2019.09.005
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
5. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, et al. Hypothyroidism in pregnancy. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2013;1(3):228-237. doi:10.1016/S2213-8587(13)70109-8
6. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(6):927-943. doi:10.1016/j.beem.2011.07.010
7. TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020 [Online] <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar> [Accessed: 16th June 2022]

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

8. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, et al. Thyroid function during pregnancy. *Clinical Chemistry*, 1999, 45.12: 2250-2258.
9. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;65:686-696.
10. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews* . 1997;18(3):404-433. doi:10.1210/edrv.18.3.0300
11. Skjöldebrand L, Brundin J, Carlström A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta endocrinologica (Copenh)*. 1982;100(4):504-511. doi:10.1530/acta.0.1000504
12. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1997;40(1):3-15. doi:10.1097/00003081-199703000-00004
13. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England journal of medicine*. 1994;331(16):1072-1078. doi:10.1056/NEJM199410203311608
14. Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(3):367-371. doi:10.1089/thy.1994.4.367
15. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1995;5(5):425-434. doi:10.1089/thy.1995.5.425
16. Tomer Y, Huber GK, Davies TF. Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;74(6):1477-1479. doi:10.1210/jcem.74.6.1317388
17. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(2):276-287. doi:10.1210/jcem-71-2-276
18. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1988;72(1):108-112.
19. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of medical screening*. 2000;7(3):127-130. doi:10.1136/jms.7.3.127
20. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* vol.. 2003;13(11):1005-1012. doi:10.1089/105072503770867174
21. Moog NK, Entringer S, Heim C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017;342:68-100. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.070
22. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England journal of medicine*. 1994;331(16):1072-1078. doi:10.1056/NEJM199410203311608
23. Okosieme OE, Lazarus JH. Hypothyroidism in Pregnancy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 11, 2019.
24. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(3):883-892. doi:10.1210/clinem/dgaa945
25. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine*. 2019;66(1):35-42. doi:10.1007/s12020-019-02044-2
26. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3234-3241. doi:10.1210/jc.2010-0013