

İLK TRİMESTER GEBELİKLERİNDE SUBKLİNİK VE AŞIKAR HİPOTİROİDİ İNSİDANSI

THE INCIDENCE OF SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM IN FIRST TRIMESTER PREGNANCIES

Aylin SAĞLAM¹

¹ Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE

Cite this article as: Sağlam A. İlk Trimester Gebeliklerinde Subklinik ve Aşikar Hipotiroidi İnsidansı. Med J SDU 2022; 29(1): 1-6.

Öz

Amaç

Bu çalışma Aksaray ilindeki ilk trimester gebeliklerinde subklinik ve aşikar hipotiroidi sıklığının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu bir retrospektif çalışma olup kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine gebeliğin 7-12inci haftasında başvuran ve geçmişinde hipotiroidi tanısı ve/veya tiroit hormon replasman tedavisi öyküsü bulunmayan tekil 502 gebenin yaş, serum tiroit-stimulan hormon, serbest tri-iyodotronin ve serbest tiroksin düzeyleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Serum TSH için üst sınır 4 mIU/L olarak kabul edildi. Karşılaştırmalarda Mann Whitney U ile ki-kare testleri kullanıldı ve p <0.05 istatistiksel olarak alındı.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 26.3 ± 5.9 yıl idi. Subklinik ve aşikar hipotiroidi sıklığı sırasıyla %4 ve %0 olarak bulundu. Tiroit fonksiyon test sonuçları normal olan ve subklinik hipotiroidisi olan gebelerin yaşları benzer olarak saptandı (p=0.201).

Sonuç

Gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı olmayan asemptomatik gebelerin ilk trimesterde hipotiroidi açısından taranması, anne yaşından bağımsız olarak aşikar

hastalık tanısında kısıtlı role sahip gözükmektedir. Toplum tabanlı trimestere özgül TSH normal referans değerlerinin belirlenmesi, gerçek subklinik hipotiroidi insidansının saptanması bakımından önem taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Aşikar hipotiroidi, Gebelik, Subklinik hipotiroidi, Tiroit stimulan hormon

Abstract

Objective

This study aims to define the first-trimester prevalence of overt and subclinical hypothyroidism in Aksaray province.

Material and Methods

This is a retrospective study carried out in a single obstetrics and gynecology outpatient unit, including hospital-based data on maternal age, serum thyroid-stimulating hormone, thyroxine, and tri-iodothyronine levels from 502 singleton pregnancies at 7-12 weeks of gestational age. Cut-off for serum TSH was considered as 4 mIU/L. Mann-Whitney U and chi-square tests were used for comparisons, with p <0.05 considered statistically significant.

Results

The mean maternal age was 26.3 ± 5.9 years. Subclinical and overt hypothyroidism was present in 4% and 0% of included women, respectively. Mean

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: A.S. / aylinsgl728@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.09.2021

ORCID IDs of the authors: A.S: 0000-0002-6820-5147

maternal age in euthyroid and subclinical hypothyroid pregnancies were similar ($p=0.201$).

Conclusions

First trimester screening of asymptomatic women without a prepregnancy diagnosis of hypothyroidism seems to be limited for diagnosing overt hypothyroidism during pregnancy, regardless of maternal age.

Definition of population-based trimester specific reference ranges for serum TSH may be important to detect the genuine prevalence of subclinical hypothyroidism

Keywords: Overt hypothyroidism, Pregnancy, Subclinical hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone

Giriş

Hipotiroidizm, tiroit fonksiyon bozukluklarının en sık görülen tipidir. Aşık hipotiroidide, yüksek serum tiroit stimulan hormon (TSH), serbest tri-iyodotronin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) düşüşü saptanırken subklinik hipotiroidizmde (SKH), TSH yüksek, sT3 ve sT4 ise normal seviyelerde saptanmaktadır. Tiroit fonksiyon bozuklukları sık görülmekte olup İskandinav toplumlarında prevalansı %4-5'dir. Tiroit disfonksiyonu, kadınlarda erkeklerden 4-6 kat daha fazla görülmektedir ve yaş ile prevalansı artmaktadır (1, 2). Subklinik hipotiroidi, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir (3). Aşık hipotiroidi ve SKH, gebelik komplikasyonlarında genel olarak artışa yol açabilir (4,5)

Önceki çalışmalarda, subklinik hipotiroidi prevalansı %2-5 iken aşık hipotiroidi prevalansı 1%'in altında saptanmıştır. Hipotiroidizmin prevalansı kullanılan tanısal kriterlere, maternal beslenme durumuna ve gebelik trimesterine göre değişiklik gösterebilir (6-9). Gebelikte hipotiroidi tanısında Amerikan Tiroit Birliği (ATA) tarafından önerilen iki kabul görmüş kriter kullanılmaktadır: İlk kriter, trimester spesifik iken ikinci kriter TSH'nın üst limitini kullanılmaktadır (10). Bununla birlikte ATA 2017 ye göre ilk trimester TSH için kullanılan değerler 0.1-2.5 mIU/L'dir ve bu da gebelik haftası için alınan sınır değerler uygun değildir. İlk trimesterde human koryonik gonadotropin (hCG) artışı nedeniyle T3 ve T4 üretimi ve günlük iyot ihtiyacı %50'ye kadar artarken, TSH seviyeleri nispeten baskılanmaktadır (11).

Türkiye'de gebelik esnasında tiroid hormonlarının değişimini gösteren veri bulunmakla beraber farklı bölge ve popülasyonlarda tiroid hormon değişimleri ve özellikle subklinik hipotiroidi sıklığının ortaya konulmasına dair çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna dayanarak mevcut çalışmada, Aksaray ilinde üçüncü basamak bir merkezde takip edilen ilk trimester gebeliklerinde aşık ve subklinik hipotiroidinin sıklığının araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mevcut çalışma, Ekim 2018 ve Ekim 2020 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurmuş 502 gebe hastanın verilerinin hastane kayıt sisteminden elde edilmesine dayanan retrospektif bir araştırmadır. Çalışma için gerekli etik kurul onayı Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.07.2020 tarihli toplantısında 4076 sayı ve 2020/30 protokol numarasıyla alındı.

Araştırmaya 18 yaş altı gebelikler, geçmişte hipotiroidi tanısı almış ve replasman tedavisi alan gebeler ve çoğul gebelikler dahil edilmedi. Çalışmaya gebelik haftası 7-12 hafta arasında olan 18-45 yaş aralığındaki olgular dahil edildi. Hastane kayıt sisteminden gebelerin serum TSH, sT4, sT3 değerleri ve yaşları elde edildi. Tetkiklerin tamamı Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış olup hastanemizde bahsi geçen dönemde TSH, sT4 ve sT3 hormon seviyeleri Beckman Coulter DXI-800 immunassay analiz (Beckman Coulter, Inc., Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) cihazında analiz edilmekteydi. Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında aşık hipotiroidi tanısı konulmasında tiroit fonksiyon testlerinin referans aralığı hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından sT3 ve sT4 için sırasıyla 0.61-1.20 pg/mL, 2.60-4.47 ng/dL olarak kabul edilmekteydi. Bu çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde SKH tanısının konulmasında TSH'nın üst eşik değeri için 4.0 mIU/L kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

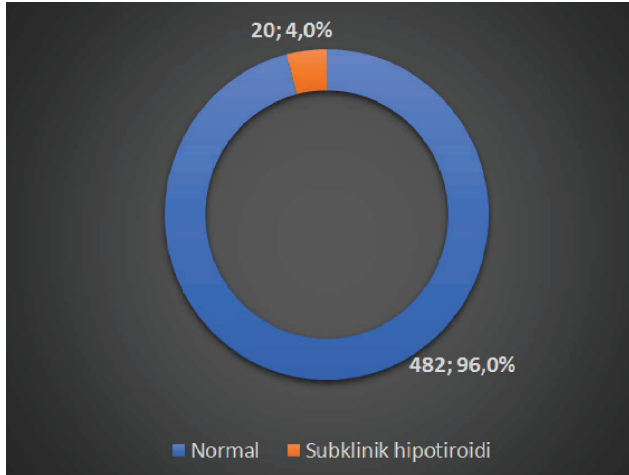
Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı (frekans) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yaş düzeyleri yönünden farkların önemliliği

Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise Pearson ki-kare testi kullanılarak incelendi. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

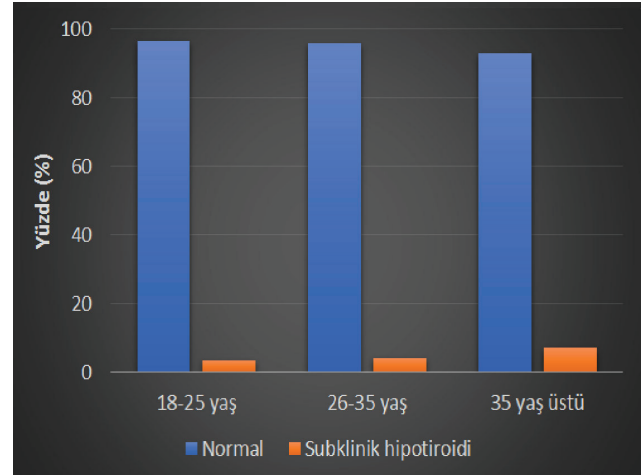
Bulgular

Maternal yaş ortalaması 26.3 ± 5.9 idi. Olguların ortalama TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri sırasıyla 1.84 ± 1.12 mU/L, 0.93 ± 0.19 ng/dL ve 3.18 ± 0.49 pg/mL olarak bulundu (Tablo 1). Subklinik hipotiroidi insidansı TSH için üst limit değer 4.0 mIU/L alındığında %4 olarak saptandı (Şekil 1). Aşikar hipotiroidi bu çalışmaya dahil edilen hastalarda saptanmadı (Tablo 2). Tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçlarına göre olguların yaşları yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 3'te veril-

miştir. İlk trimesterde TFT sonucu normal ve subklinik hipotiroidi olarak saptanan gruplar arasında olguların yaşları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0.201$). Başka bir ifade ile, TFT bulguları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik yoktu. Tablo 4'te ise yaş gruplarına (18-25 yaş, 26-34 ve 35 yaş üstü) göre olguların TFT sonuçları yönünden sıklık dağılımları verilmiştir. Gebelerin yaş gruplarına (18-25, 25-35 ve 35 yaş üzeri) göre subklinik hipotiroidi sıklığı 18-25 yaş grubunda %3.5, 26-35 yaş grubunda %4 ve 35 yaş üzeri grupta %7.1 idi. Yaş grupları arasında TFT sonuçlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.527$). Şekil 2'de olguların ötiroid ve subklinik hipotiroidi sıklığının yaş grubuna göre dağılımı %100 birikimli sütun grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1:
Subklinik hipotiroidi insidansı



Şekil 2:
Olguların ötiroid ve subklinik hipotiroidi insidansının yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 1 Olguların yaş ve TFT ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	Std.Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	26.3	5.9	18.0	43.0
TSH	1.84	1.12	0.34	8.73
sT4	0.93	0.19	0.08	1.55
sT3	3.18	0.49	0.62	5.60

Tablo 2 Olguların ilk trimestir TFT ölçümlerine göre frekans dağılımları

	Olgu sayısı	Yüzde
Normal	482	96.0
Subklinik hipotiroidi	20	4.0
Toplam	502	100.0

Tablo 3 TFT sonuçlarına göre olguların yaşları

	Yaş (yıl)
Normal	26.2±5.8
Subklinik hipotiroidi	27.9±6.4
p-değeri †	0.201

† Mann Whitney U test.

Tablo 4 Yaş gruplarına göre olguların TFT sonuçları yönünden frekans dağılımları

	18-25 yaş (n=260, 51.8%)	26-35 yaş (n=200, 39.8%)	35 yaş üstü (n=42, 8.4%)	p-değeri
TFT bulguları				
Normal	251 (96.5%)	192 (96.0%)	39 (92.9%)	0.527†
Subklinik hipotiroidi	9 (3.5%)	8 (4.0%)	3 (7.1%)	

† Pearson's χ^2 test.

Tartışma

Bu çalışmadaki olguların yaş ortalaması 26.3±5.9 yıl idi. Çalışma 502 hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiş olup Aksaray ilindeki ilk trimester gebeliklerinde SKH sıklığı %4 olarak bulunurken, aşık hipotiroidi olgusu bu çalışmada saptanmamıştır.

Subklinik hipotiroidinin ileri yaş gebeliklerinde daha sık olabileceği ve TSH'nın 2.5-4.5 mU/L arasında bulunma olasılığı 20-29 yaş aralığında %6.5, 30-39 yaş aralığında %9.5 ve 40-49 yaş aralığında %11.5 olarak bildirilmiştir (12,13). Bu çalışmada TFT sonucu normal olan grup ile subklinik hipotiroidi olan grup arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulun-

madı. Bu durum çalışma örnekleminde ileri yaş gebelik sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaş grupları arasında TFT sonuçlarının dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir. Aşık hipotiroidi ile komplike gebeliklerde erken gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme kısıtlılığı, postpartum kanama, erken doğum, plasenta dekolmanı, hipertansiyon, preeklampsi, ölü doğum, anemi ve kalp yetmezliği risklerinin artabileceği belirtilmektedir (14). Gebelik süresince tedavi almamış hipotiroidizmi olan kadınların çocuklarında psikomotor gelişimde gecikme, konuşma ve dikkat bozuklukları, entelektüel gelişim bozuklukları görülme riski ötiroid kadınların çocuklarından daha fazla olduğu da öne sürülmektedir (10,15). Bununla birlikte Nazarpour ve ark. SKH ile kötü maternal fetal sonuçlar arasında iliş-

ki olmadığını da belirtmektedir (16). Ayrıca, hipotiroidizm tedavisinin maternal ve yenidoğan üzerine olan negatif veya pozitif etkileri de net değildir (17).

Subklinik hipotiroidi tanısı için belirlenen üst limit TSH düzeyi sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir. TSH için üst limit değeri 2.5 mIU/L alındığında birinci trimester gebe kadınların % 30'u SKH tanısı almaktadır (18). İsveç'te yapılan retrospektif bir çalışmada TSH için eşik değer 2.5 mIU/L alınmış ve SKH insidansı %12.5 olarak bulunurken Finlandiya'da yapılan prospektif bir çalışmada ise TSH için eşik değer olarak 3.9 mIU/L kullanılmış ve SKH insidansı %3.6 olarak bildirilmiştir (19,20). Kabaca ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan prospektif bir çalışmada ise TSH için eşik değer olarak 2.5 mIU/L kullanılarak ve TSH, sT4 ve sT3 değerlerine göre, gebeliğin ilk trimester döneminde SKH tanısı %19.4 olarak bildirilmektedir (21). Bu çalışmada TSH için üst limit değeri 4.0 mIU/L yerine 2.5 mIU/L alındığında SKH %20.5 olarak bulunmaktadır.

Gebelik boyunca TSH'nın hem alt hem de üst referans aralığı gebe olmayan popülasyona göre düşmektedir. Alt referans aralığı yaklaşık 0.1 mIU/L, üst referans aralığında ise 0.5-1.0 mIU/L azalma meydana gelmektedir. Serum TSH seviyesindeki azalma, yüksek hCG nedeniyle ilk trimesterde daha fazladır. İki ve üçüncü trimesterde TSH ve TSH'nın referans aralığı dereceli olarak artış göstermektedir (22,23). TSH seviyesindeki azalma aslında tüm popülasyonlarda görülmesine rağmen, TSH referans aralığındaki azalmanın derecesi farklı ırk ve etnik gruplar arasında önemli derecede değişebilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınlar üzerinde yapılan ilk çalışmalar birinci trimester için üst referans limitini 2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak belirlenmesine yol açmıştır (10,22-24). Bununla beraber Asya, Hindistan ve Hollanda'da gebe kadınlar üzerinde yapılan daha yeni çalışmalarda üst referans limit değerinde orta derecede bir azalma olduğunu gösterilmiştir (25,26). Çin'de 4800 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışma TSH referans aralığında azalmanın 7-12 gebelik haftası arasında olduğunu fakat üst referans limit değerinin 5.31 mIU/L'den 4.34 mIU/L'ye düştüğünü göstermiştir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prospektif bir çalışma da bu bulguyu desteklemektedir (23). Gebeliğin ilk trimesterinde serum TSH için üst eşik değer olarak SKH tanısında 2.5 mIU/L değerinin kullanılması ATA'nın 2011 kılavuzunda önerilmektedir (10). Bununla birlikte farklı toplumlarda TSH ve sT4'ün referans aralıklarında büyük farklılıklar görülmekte olup ilgili çalışmaların %90'ında TSH'nın üst eşik değerinin 2.5 mIU/L üstünde olduğu gösterilmiştir. Bu durum, aşikar ve SKH

tanılarının farklı şekillerde konulma oranını arttırmaktadır (27). ATA 2017 kılavuzunda ise lokal olarak gebeliğe spesifik TSH referans değerlerinin olmaması durumunda TSH için üst eşik değeri olarak 4.0 mIU/ml değerinin kullanılabilmesine işaret edilmektedir (28). Çalışmalar arasındaki farklı insidans değerleri TSH için farklı eşik değerlerinin temel alınması yanında TSH'nın normal değer aralığının etnik orijin, vücut kitle indeksi, yaş, coğrafya, iyot eksikliği ve kullanılan ölçüm metodlarına göre değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir (29).

Sonuç olarak, ATA'nın TSH için önerdiği referans değerleri kullanıldığında bölgemizdeki gebelerde SKH insidansı % 4 olarak bulunmuştur. Gebelik boyunca tiroit fonksiyon testleri için toplum tabanlı trimester spesifik referans aralıklarının olmaması gebelikte tiroit fonksiyonlarının hatalı olarak sınıflandırılıp değerlendirilmesine neden olabilmektedir ve dolayısıyla bu durum aşikar ve SKH hipotiroidi tanısı konulan gebe sayısında artışa neden olarak gebe kadınlarda gereksiz ve potansiyel olarak zararlı olabilecek tedavilere ve tanının doğru bir şekilde konulamamasına yol açabilir. Ülkemizde toplum tabanlı trimester spesifik TSH'nın normal referans değerlerinin belirlenmesi gerçek SKH sıklığının saptanması ve SKH nedeniyle oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi bakımından önemlidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kurulu'nun 23.07.2020 tarihli toplantısında 4076 sayılı kurul toplantısında görüşülerek 2020/30 protokol numarasıyla onay almıştır.

Finansman (Funding)

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. [Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in Nord-Trøndelag]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122:1022-1028.
2. Krassas GE. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010;31:702-755.
3. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:167-181.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2005; 105:239-245.

5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–555.
6. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130.
7. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 85–92.
8. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 777–784.
9. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471–481.
10. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W, American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;1081–1125.
11. Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:459-468.
12. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotrophin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-4582.
13. Chakroborti S, Chakroborti T, Mandal M, Das S, Batabyal SK. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process. *Clin Chim Acta* 1999;288:137-145.
14. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94.
15. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:225-248.
16. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2017;176:253-265.
17. 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:CD007752.
18. 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;99:73-79.
19. Granfors M, Akerud H, Skogo J, Stridsberg M, Wikstrom AK, Sundstrom-Poromaa I. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstet Gynecol* 2014;124: 10–15.
20. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1084–1094.
21. Subclinical Thyroid Dysfunction In The First Trimester And Effects On Obstetric Outcomes. Sedef Kabaca, Halenur Bozdağ, Fatma Bilge Selvi Öğütçüoğlu, Fulya Gökdağlı, Hacer Kavak, Necati Cihan Tanyolaç. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2016; 13:143-147.
22. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkinen AJ. The reference range and within person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004:170–174.
23. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001:329–332.
24. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;2543–2565.
25. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP 2011 Trimester- and method- specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20011:262–269.
26. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med* 2015:198–204.
27. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem (2015)* 61:704-13.
28. Erik K, Alexander, Elizabeth N, Pearce, Gregory A, Brent, Rosalind S, Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, William A, Grobman, Peter Laurberg, John H. Lazarus, Susan J. Mandel, Robin P. Peeters, and Scott Sullivan. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2017; 27:315-388.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996-1005.