

Gebelerde Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Bozukluğun ve Erken Gebelikte Bakılan HbA1c Değerinin Gestasyonel Diyabet Mellitus Gelişimi ile İlişkisi

Relationship of Development of Gestational Diabetes Mellitus Between HbA1c Valide and Abnormal Thyroid Function Tests in Pregnant Women

Şengül Aydın YOLDEMİR¹, İsmet Çiğdem KILIÇ²

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

2. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık ikinci endokrin bozukluktur. Gestasyonel diyabet mellitus(GDM) ise ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan ve sıklığı günümüzde giderek artan glukoz tolerans bozukluğudur. Bu çalışma, erken gebelikte saptanan tiroid fonksiyon testleri bozukluğunun (TFTB) ve ilk trimesterde yapılan HbA1c ölçümlerinin, gebelikte ortaya çıkan GDM yi belirlemede önemli olup olmadığını araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Doğum kliniklerine başvuran gebelik yaşı 6-20 hafta arasında değişen 82 gebe retrospektif olarak değerlendirildi. Gebelerin TSH, sT4, sT3, AKŞ, HbA1c değerleri ve GDM gelişimi tarandı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan gebelerin 42'sinde TFTB vardı. Bu gebelerde 20'sinde hipotiroidi (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroidi saptandı. TFTB olanlarda olmayanlara göre ailesinde tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). 24-28. haftalarda yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edildi. Gruplar arasında OGTT bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Bununla birlikte TFTB olan grubun açlık kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, kontrol grubunda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05). HbA1c değerleri ile GDM gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk trimesterde HbA1c değeri >6 olan gebelerin OGTT bozukluğu ve GDM gelişimi açısından daha büyük risk altında olduğu görüldü (p:0,03).

Sonuç: Erken gebelikte saptanan TFTB ve yüksek HbA1c değerinin GDM gelişimi için risk faktörü olabileceğini ve bu gebeliklerin daha yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diyabet, tiroid, erken gebelik

ABSTRACT

Objective: Thyroid disease is the second most common endocrine disease to affect women of reproductive age. Gestational Diabetes Mellitus is defined as glucose intolerance that comes out or is first recognized during pregnancy, and disappears after delivery. And the incidence is increasing. Thyroid function tests disorder and high HbA1c value which detected in early pregnancy, that the whether there is a risk factors for developing GDM in later stages of pregnancy.

İletişim

Sorumlu Yazar: Şengül Aydın YOLDEMİR

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Selimiye Mahallesi, Tıbbiye Cad. 34668 Üsküdar / İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (530) 938 38 33

E-Posta: sengulaydinn@gmail.com

Makale Geliş: 17.04.2018

Makale Kabul: 15.11.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.415959

Material and Methods: Eighty-two women in weeks 6-20 of pregnancy attending the internal medicine clinics and the Obstetrics and Gynaecology Clinics of Merzifon Karamustafa Paşa Government Hospital between January 2013 and July 2013 were investigated retrospectively in this study. Serum levels of TSH, fT4, fT3, FBG, HbA1c and development of GDM were assessed in all cases. Statistical analyzes were performed using SPSS 15.0 software. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results: Thyroid gland dysfunction was found 42 of all patients. Hypothyroidism was found 20 (%24.4) of cases and hyperthyroidism was found 22(%26.8) of them. The prevalence of family history was significantly higher in cases with thyroid dysfunction(p=0.01). 8(%9.8) of patients were diagnosed as impaired glucose tolerance and 5(%6.1) of them were diagnosed as gestational DM according to OGTT performed in 24-28 weeks of gestation. There was no significant difference in the prevalence of impaired glucose tolerance or gestational DM between two groups(p=0.0091). In addition, serum levels of fasting plasma glucose were higher in patients with thyroid gland dysfunction (p=0.0012). The mean levels of HbA1c were 5.9+0.64 in patients with thyroid gland disorder and 5.1+0.33 in control group. There was a significant difference between two groups (p< 0.05). The patients with HbA1c>6 in first trimester were found to be in higher risk for developing impaired glucose tolerance and gestational DM (p=0.03).

Conclusion: Thyroid gland dysfunction and high HbA1c levels in early pregnancy can be evaluated as risk factors in developing GDM. Thus, we suggest that these patients should be screened carefully during pregnancy.

Keywords: gestational diabetes, thyroid, early pregnancy

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda sıklıkta gözlenen endokrinolojik bozukluktur (1). Gebelik sırasında kadınlarda, tiroid bezi üzerinde önemli etkileri olan birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Annede oluşabilecek tiroid fonksiyon testleri bozuklukları (TFTB) sadece annenin sağlığını tehdit etmekle kalmayıp, fetusun gelişimini de etkilemektedir. Uygun tedavi ve yönetimle gebelik süresi normal olarak tamamlanabilir. Gebeliklerin yaklaşık %2,5'inde hipotiroidizm saptanmaktadır (2). Hipertiroidizm, 1000 gebelikte 1-4 oranında görülmektedir. Gebelerde görülen hipertiroidizmin en sık sebebi %80-85 oranında görülen Graves hastalığıdır (3). Hipertiroidizmi olan gebelerde düşük, pre-eklampsi, erken doğum, fetal gelişim geriliği ve ölü doğum gibi komplikasyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (4). Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (5). Günümüzde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı artmakta-

dır. Bunun nedeni artmış obezite sıklığı olabileceği gibi, tanı ve testlerdeki eşik değerlerindeki düşme de olabilir. Gebelikte diyabet risk faktörleri ailede diyabet hikayesi, obezite, >25 yaş, >4,1 kg bebek doğurmuş olmak, polikistik over sendromu, hipertansiyon ve glukokortikoid kullanımınıdır (6). TFTB gebelerde GDM ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Amacımız, TFTB olan gebelerde GDM sıklığını araştırmak ve ilk trimesterde bakılan HbA1c değerinin GDM ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

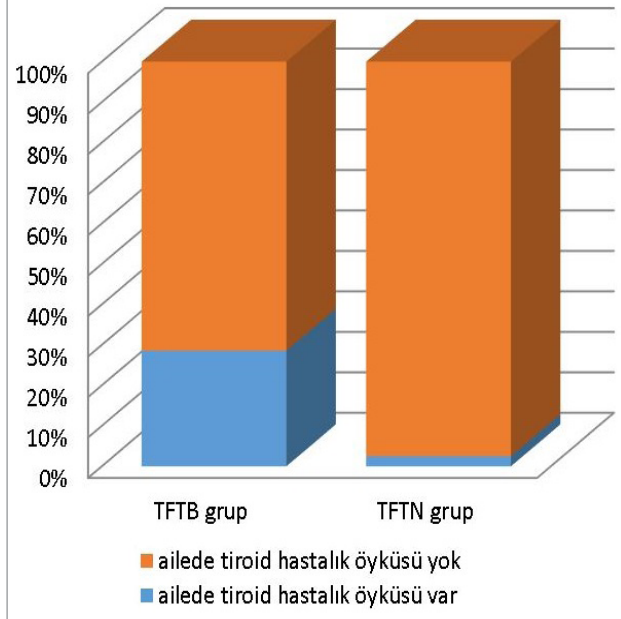
Araştırmamıza Merzifon Kara Mustafa Paşa Devlet Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Doğum Hastalıkları polikliniğine 1 Ocak 2013 ve 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında başvuran, gebelerin dosyalarının geriye dönük taranma yöntemi ile hastaların birinci trimesterdeki (ilk 6 ile 20 hafta arası) kan sonuçları incelendi. Gebelik kilo ve boyları ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. İlk vizitlerinde TFTB saptanan ve VKİ<25 olan gebe 42 hasta ile tiroid fonksiyon testleri normal (TFTN) ve VKİ<25 olan gebe 40 hasta alındı. Bu gebelere poliklinik ziyaretleri sırasında veya telefonla anket yöntemiyle ile sosyo-demografik özellikleri; tiroid hastalığı ve diyabet açısından risk faktörleri sorgulandı. TFTB olan grup kendi içinde subklinik hipotiroidi, belirgin hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve belirgin hipertiroidi olarak sınıflandırıldı. TSH'nın yüksek sT3 ve sT4'ün düşük olması belirgin hipotiroidi, TSH'nın yüksek, sT3 ve sT4'ün normal olması subklinik hipotiroidi, TSH'nın düşük, sT3 ve sT4'ün yüksek olması belirgin hipertiroidi ve TSH'nın düşük sT3 ve sT4'ün normal olması subklinik hipertiroidi olarak tanımlandı. VKİ ≥25 olan, bilinen diyabeti (DM) veya başka endokrin bozuklukları (tiroid bozukluğu hariç) olan gebeler ile sistemik steroid gibi sonuçları etkileyecek ilaç kullanımı olan gebeler çalışmaya alınmadı. 24-28. haftalarda yapılan OGTT leri kaydedildi. Hastaların ilk trimester HbA1c ölçümleri ile GDM arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare, numerik verilerin değerlendirilmesinde students-t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Buna göre; p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 82 gebenin yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olup, ortalama 26,9±4,85 yıl idi. Tüm gebelerin VKİ 'i <25 idi. TFTB olan gebelerin kilo ortalamaları 60,97±2,95 kg ve TFTN olan grubun kilo ortalamaları 59,77±2,63kg idi. İki grubun kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,808). Gebelerin 42'sinde TFTB mevcut olup, bunların 13'ünün (%15,9) ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. TFTB olan hastaların 5 (%12)'i gebelik öncesinde tanı almıştı ve 37 (%88) hastanın ise tiroid fonksiyon testlerinde ilk kez bozukluk saptanmıştı. Hastaların 20'si hipotiroid (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroid idi. Hipotiroidi tanısı alan hastaların 19'u (%45,2) belirgin hipotiroidi, biri (%2,4) subklinik hipotiroidi idi. Hipertiroidi tanısı alan hastaların 13'ü (%31) belirgin hipertiroidi, 9'u (%21,4) subklinik hipertiroidi idi. Aile öyküleri tiroid hastalığı açısından irdelendiğinde, TFTB olan hastalarda olmayanlara göre ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). Ailede tiroid hastalık öyküsü olan 13 hastanın 5'i (%38,5) hipotiroid, 7'si (%53,5) hipertiroid ve 1'inde de (%7,7) TFTN gruptandı (Şekil-1). Hastalara 24-28. haftalarda OGTT yapılmış 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edilmişti. Bu hastaların 2 tanesi hipotiroid grup, 3 tanesi ise kontrol grubundandı. Gruplar arasında oral glukoz tolerans testi bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Hastaların AKŞ ortalaması TFTB olan grupta 86,5±13,37 mg/dl, TFTN olan grubunda 7,45±8,87mg/dl idi. TFTB grubun açlık kan şekeri TFTN olan grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, TFTN olanlarda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05) TFTB olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde hipotiroidler ve hipertiroidler arasında AKŞ ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p:0,49 ve p:0,75). Olguların DM açısından aile öyküsü değerlendirildiğinde, 17 gebede (%20,7) aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 13 tanesi TFTB olan gruptan, 4 tanesi TFTN olan grubundandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,018) (Şekil-1).

tiroid (%24,4), 22'si (%26,8) ise hipertiroid idi. Hipotiroidi tanısı alan hastaların 19'u (%45,2) belirgin hipotiroidi, biri (%2,4) subklinik hipotiroidi idi. Hipertiroidi tanısı alan hastaların 13'ü (%31) belirgin hipertiroidi, 9'u (%21,4) subklinik hipertiroidi idi. Aile öyküleri tiroid hastalığı açısından irdelendiğinde, TFTB olan hastalarda olmayanlara göre ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığı ileri derecede anlamlıydı (p:0,01). Ailede tiroid hastalık öyküsü olan 13 hastanın 5'i (%38,5) hipotiroid, 7'si (%53,5) hipertiroid ve 1'inde de (%7,7) TFTN gruptandı (Şekil-1). Hastalara 24-28. haftalarda OGTT yapılmış 8 (%9,8) olguda glukoz tolerans testinde bozukluk, 5 (%6,1) olguda ise GDM tespit edilmişti. Bu hastaların 2 tanesi hipotiroid grup, 3 tanesi ise kontrol grubundandı. Gruplar arasında oral glukoz tolerans testi bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,091). Hastaların AKŞ ortalaması TFTB olan grupta 86,5±13,37 mg/dl, TFTN olan grubunda 7,45±8,87mg/dl idi. TFTB grubun açlık kan şekeri TFTN olan grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,012). HbA1c ortalamaları TFTB olan grupta 5,9±0,64, TFTN olanlarda 5,1±0,33 idi. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05) TFTB olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde hipotiroidler ve hipertiroidler arasında AKŞ ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p:0,49 ve p:0,75). Olguların DM açısından aile öyküsü değerlendirildiğinde, 17 gebede (%20,7) aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 13 tanesi TFTB olan gruptan, 4 tanesi TFTN olan grubundandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,018) (Şekil-1).

AİLEDE TİROİD HASTALIK ÖYKÜSÜ



Şekil 1: TFTB olan ve TFTN olan gebelerin ailede özgeçmiş şeması.

Bununla birlikte aile öykülerinde DM olan hastalar, olmayan hastalarla kıyaslandığında OGTT bozukluğu ya da GDM gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,38). Olguların ilk trimesterdeki HbA1c değerleri ile GDM gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk trimesterde

HbA1c değeri >6 olan gebelerin OGTT bozukluğu ve GDM gelişimi açısından daha büyük risk altında olduğu görüldü (p:0,03) (Tablo-1).

Tablo 1: 2 grubun karşılaştırması.

	TFTB olan gebeler	TFTN olan gebeler	
Hasta sayıları	42	40	
Kilo	60,97 ±2,95kg	59,77 ±2,63kg	P=0,808
Ailede tiroid hastalığı öyküsü	12	1	P=0,01
GDM gelişimi	2	3	p=0,091
AKŞ ortalaması	86,5 ±13,37mg/dl	77,45 ±8,87mg/dl	P=0,012
HbA1c ortalaması	5,9±0,64	5,1±0,33	P=0,0001
Ailede DM öyküsü	13	4	P=0,018

TARTIŞMA

GDM hem anne hem de fetus üzerinde istenmeyen sonuçlara neden olduğu için son derece önemli bir durumdur. Bu yüzden GDM öngörmede çok sayıda parametre kullanılmaya çalışılmıştır. Günümüzde yapılan çalışmaların sonucunda, gebelerin ilk vizitte GDM için düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılmaları uygun bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan gebelerin fiziksel inaktivite varlığı, diyabetli 1.derece aile yakını varlığı, önceki gebeliklerine ait GDM öyküsü, hipertansiyon varlığı, polikistik over sendromu varlığı, HbA1c $\geq 5,7$ olması, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı varlığı gibi risk faktörlerinden en az birine sahip olması GDM gelişimi için yüksek risk kabul edilmektedir (6). Yüksek riskli gebelerde 24-28.haftayı beklemeden hemen GDM aranması önerilmiştir (7). Ancak risk faktörleri olmadan da GDM gelişebilmektedir. Birçok toplum risk grubuna bakılmaksızın diyabet taraması yapılmasını önermektedir.

Türk toplumu da kılavuzlara göre bu gruptandır ve tarama yapılmalıdır (8). Çalışmamızda tarama testlerine göre GDM tanısı konulmuş hastalara risk faktörü sorgulaması yapılmış ve 17 (%20,7) olgunun ailesinde DM öyküsü mevcut olduğu anlaşılmıştır.

Biz de aile öyküsünde diyabet varlığının GDM için önemli olduğunu düşünüyoruz. Tiroid hastalıkları da gebelikte sık görülen sorunlardan biridir ve şimdye kadar GDM ile ilişkisi olduğu ortaya konabilmiş değildir. Ancak tiroid hormonlarının öncelikle karbonhidrat ve yağ metabolizmasını etkilediği düşünüldüğünde gebelerde tiroid fonksiyon bozukluklarında yine bu sistemlerin etkilenmesi sonucu diyabet riskinin artabileceği düşünülebilir. GDM ile TFTB ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda TFB ile GDM arasında ilişki saptanmazken hipotiroidili hastalar ayrıldığında ilişki saptanmıştır (9). Bu yüzden gebelikte tiroid hastalıklarının incelenmesi, GDM için risk faktörü olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Günümüzde tüm gebelerde tiroid fonksiyon taraması yapılması kabul görmemektedir. Ancak risk grubu olarak ka-

bul edilen; ailesinde veya kendisinde tiroid hastalığı öyküsü olan, guatr ve tiroid ameliyat öyküsü, Tip 1 DM veya otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıkları, anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi, baş boyun radyoterapisi, infertilite tedavisi görmüş, düşük veya ölü doğum hikayesi olanlarda tarama yapılması uygun görülmektedir (10). Temur ve ark' nın yaptığı 194 vakayı kapsayan çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olguların erken gebelik döneminde tiroid hastalığı sıklığında anlamlı yükseklik saptanmamıştır (11). Vaidya ve arkadaşları, anti-TPO'su yüksek, önceden kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olanlarda gebeliklerinin erken döneminde tiroid hastalığı sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (12). Biz de ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olan gebelerde, tiroid hastalığı sıklığını artmış olarak bulduk (p:0,01). R.Madazlı ve arkadaşlarının tiroid hastalıkları ve gebelik olgularının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada 117 gebelik ve tiroid hastalığı olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların %44,7'si tiroidektomi sonrası, %30,6'sı iyot eksikliğine ve %24,7 si de Hashimoto tiroiditiyle bağlı hipotiroidi olduğu görülmüştür (13).

Bizim çalışmamızdaki hipotiroid olguların 11'i (%57,9) Hashimoto tiroiditi, 7'si (%36,8) iyot eksikliğine bağlı ve 1 (%5,2) tanesi de tiroidektomi sonrası hipotiroidi idi. Birçok çalışmada TFTB ile GDM arasındaki ilişki saptanmaya çalışılırken GDM olan ve olmayan hastalarda TFT'e bakılmıştır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada 301 gebe GDM olup olmamaya göre gruplandırılmış ve TFTB ile GDM ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada GDM olan 80 gebe ve GDM olmayan 221 gebe olgunun TFT ortalamaları karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (14). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak TFTB olan olgular ile TFTN olan grup karşılaştırıldı. TFTB olan olguların TFTN olan olgulara göre GDM gelişimi için daha fazla risk altında olup olmadığı araştırıldı. Karşılaştırma sonucunda da bozulmuş açlık glukozu veya GDM gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak TFTB olan grubun açlık kan şekeri ortalaması kontrol grubundan daha yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda TFTB olguların HbA1c ortalamaları, TFTN olan grubun HbA1c ortalamalarından daha yüksek idi.

Bu sonuç bu hasta grubunda metabolik bir takım değişikliklerin olduğunu ve bu durumun diyabet gelişimi için önemli olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamızda GDM sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmasa da bu vaka sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca 2006 yılında Mosca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 445 sağlıklı gebe ve 384 gebe olmayan kadının HbA1c değerlerini karşılaştırmış ve gebelerde HbA1c değerinin gebe olmayan kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (15). Bu yüzden ilk trimesterde bakılan HbA1c değerinin GDM yi öngörmede önemli olabileceğini düşünüyoruz. Nitekim çalışmamızda ilk trimesterde bakılan HbA1c değeri 6'dan büyük olan gebelerde bozulmuş açlık glukozu ve GDM gelişimi daha fazla bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak gebelerde tespit edilen TFTB'nin GDM gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini ön-görmekteyiz. Aynı zamanda çalışmamız ilk prenatal vizitte yüksek saptanan HbA1c değerinin de GDM tanısında kıymetli olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında TFTB olan ve/veya HbA1c \geq 6 olan gebelerin GDM açısından değerlendirilmesinin ve daha yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. 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(2):171-80.
2. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):149-55.
3. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313(9):562-5.
4. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(4):893-905.
5. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68: 1769-72.
6. American Diabetes Assosiaton, *Diabetes Care* 34: suppl 1 January 2011
7. College of Obstetrics and Gynecology.ACOG practice bulletin 2009
8. Türkiye Endokrinoloji Derneği Diyabet Klavuzu; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu, 2013
9. Velkoska Nakova V, Krstevska B, Dimitrovski Ch, Simeonova S, Hadzi-Lega M, Serafimoski V Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. *Prilozi*. 2010 Dec;31(2):51-9
10. Türkiye Endokrinoloji Derneği Tiroid Klavuzu; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2012
11. Temur M, Cengiz H, Arıcı B, Yasar L, Ozdemir İ. Erken gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğunun tespiti. *Gazi Medical Journal* 2012; 23: 6-9)
12. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalance of Hypothyroidism in Recurrent Pregnancy Loss in First Trimester *Indian J Med* 2008; 62: 357-61
13. Madazlı R, Bulut B, Öncül M, Artar G, Benian A. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları Olguların Değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2007; 38: 46-50
14. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol endocrinol*. 2006 May;22(5):261-6
15. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study.*Clin Chem*. 2006 Jun;52(6):1138-43. Epub 2006 Apr 6.