

# SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN GEBELİK ÜZERİNE OLUMSUZ ETKİSİ VAR MI? TÜM GEBELERE TARAMA YAPMAK GEREKİR Mİ?

## ***IS THERE ANY ADVERSE EFFECT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON PREGNANCY OUTCOME? SCREENING OF ALL PREGNANT WOMEN: IS IT NECESSARY?***

Metin KABA, Mehmet ŞİMŞEK, Ömür TAŞKIN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.12.2011

Kabul Tarihi: 19.12.2011

### **Özet**

**Amaç:** Subklinik Hipotiroidinin gebelik ve fetüs üzerinde etkilerini araştırmak.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2002 - Haziran 2006 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve klinikte doğum yapmış olan gebeler alındı. Doğum kayıtlarında 20. gebelik haftasından sonra doğum yapmış olan gebelerin kayıtları incelendi. Gebeler tiroid fonksiyon testlerine (TFT) göre subklinik hipotiroidi olanlar hasta grubuna ve normal TFT olanlar arasından kontrol grubu seçildi. Hasta grubundan 24 ve kontrol grubundan 48 gebe çalışmaya alındı. Gruplar gebelik komplikasyonu olan gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, preterm eylem, intrauterin ölüm, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta yönünden; yeni doğanları doğum haftası, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru, neonatal ölüm, doğum sonrası yeni doğan yoğun bakım desteği alma, majör malformasyon, respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama komplikasyonu gelişmesi yönünden karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Araştırma sonucunda iki grup arasında gebelik ve yenidoğan komplikasyonları yönünden fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetüs üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamış bir konudur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetüs üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olumsuz etki gözlenmemiş olması hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid hastalıkları, hipotiroidizm, gebelik komplikasyonları, yeni doğan ölümü

### **Abstract**

**Aim:** To investigate the effect of the subclinical hypothyroidism on pregnancy and fetus .

**Materials and Method:** In this study, we include the pregnant women who been followed up at Mediterranean University Department of Obstetrics & Gynecology Antenatal Clinics between January 2002 and June 2006. We analyzed the data of the pregnant who delivered after 20th gestational week. We divided the pregnant patients into two groups having :normal thyroid hormone test results and subclinical thyroid disease. After analyzing the patient data, we included 24 pregnant women as the patient group and 48 pregnant women as controls. The pregnant were searched for gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, preterm delivery, intrauterine death, intrauterine growth retardation and ablatio placentae. The neonates were searched for gestational age at birth, birthweight, 5t minute Apgar score, neonatal death, neonatal intensive care admission, major malformation, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intraventricular bleeding.

**Result:** There was no difference between both groups in respect of the pregnancy complications and neonatal complications.

**Conclusion:** Subclinical hypothyroidism had been reported to have adverse effects on pregnancy and fetus; however, due to small sampling size, we were unable to reach a definite conclusion.

**Keywords:** Thyroid disease, hypothyroidism, pregnancy complications, neonatal mortality.

## Giriş

Tiroid hormonu gebelik oluşumu, embriyogenez, fetal maturasyon ve normal plasentasyon için gereklidir (1). Fetal tiroid bezi yaklaşık 12. gebelik haftasından itibaren hormon salgılamaya başlar (2). Tiroid hormonu özellikle normal fetal beyin gelişimi, nöronal çoğalma, migrasyon ve yapısal organizasyonunda görev alır. Bu olaylar fetüsün tiroid hormonu ihtiyacını anneden karşıladığı birinci ve ikinci trimesterde meydana gelir (3).

Hipotiroidisi olan gebelerde erken gebelik kaybı, maternal anemi, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, ablasyo plasenta, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, bozulmuş fetal beyin gelişimi, kötü prenatal seyir gibi komplikasyonlar gelişebilir (4,5). Subklinik hastalık durumu belirli bir hastalığa ait belirti ve bulguların ortaya çıkmadığı, hastalığın erken evresi olarak tanımlanır (6). Subklinik hipotiroidi ise tiroid antikorlarının olup olmadığına bakılmaksızın serum TSH düzeyi referans değerinin üzerinde iken, serum sT4 ve sT3 düzeyinin normal referans aralığında olduğu durumdur (7). Subklinik hipotiroidinin gebelikte prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekte olup %2 ile %5'tir (8). Subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetüs üzerine aşikâr hipotiroidi gibi olumsuz etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir ve yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır.

Biz Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yaptığımız bu retrospektif çalışma ile subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetüs üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını araştırdık.

## Gereçler ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2002 - Haziran 2006 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen ve klinikte doğum yapan gebeler alındı. Doğum kayıtlarından 20. gebelik haftasından sonra doğum yapmış olan gebelerin kayıtları incelendi. Bu haftadan önce sonlanan gebelikler abortus olarak kabul edildiği ve doğum kayıt defterine kaydedilmediği için çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kabul kriterleri olarak ilk trimesterde polikliniğe başvuran, tiroid fonksiyon testleri [tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin(sT3)] bakılmış olan gebeler alındı. Bu tarihte ülkemizde retrospektif çalışmalar için etik kurul onamı şartı aranmadığı için etik kurul onamı alınmadı.

TSH değeri referans değerinin üzerinde ve sT4 ve sT3 düzeyi normal referans aralığında olan gebeler subklinik hipotiroidi (hasta) grubuna alındı. Serum TSH, sT4 ve sT3 değerleri normal referans aralığı içinde olan gebeler (ötiroid gebeler) kontrol grubuna alındı. Kayıtlar in-

celediğinde ilk trimesterde tiroid fonksiyon testi normal olan 789 gebe ve subklinik hipotiroidisi olan 45 gebe tespit edildi. Kontrol grubunu randomize olarak seçmek için tiroid hormon değerleri normal olan gebelerin hasta dosya numaraları küçükten büyüğe doğru sıralandı. Bu sıralama sonrasında her on dosyadan biri seçilerek kontrol grubuna alınacak olan hastaların dosya numaraları belirlendi. Hasta dosyalarından gebelik takibi ve doğum kayıt bilgileri incelendi. Bilinen tiroid hastalığı olanlar, gebelik ve fetüs üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinen kronik hastalığı olanlar (hipertansiyon, diabetes mellitus vb.), ilk trimesterden sonra hastaneye başvuranlar çalışmaya alınmadı. Değerlendirme sonucunda hasta grubundan 24 gebe ve kontrol grubundan 48 gebe, toplamda 72 gebe çalışmaya alındı.

Tiroid hormon ölçümleri Roche firması tarafından üretilen TSH (cobas) Elecsys TSH reagent kit, serbest T4 ölçümü Roche Elecsys FT4 reagent kit, serbest T3 ölçümü Elecsys FT3 reagent kit ile immünoassay yöntemiyle yapıldı. Hormon ölçümü için gebelikte kabul edilen normal değerleri TSH için 0,27- 4,20  $\mu$ IU/m, serbest T4 için 0,93- 1,70 ng/dL ve serbest T3 için 1,80- 4,60 pg/mL idi.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı olarak verildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student's t testi ile, uymayan sürekli değişkenler Mann Whitney U testi ile; nominal değerlere ise ki kare testi kullanılarak istatistik hesaplamaları yapıldı. Eğer p değeri 0,05'ten küçükse sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hasta ve kontrol grubu yaş, gravite, parite, abortus, yönünden birbirine benzerdi (Tablo I). Gruplar gebelik komplikasyonları olan gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, ablasyo plasenta, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında gebelik komplikasyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yenidoğanlar doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru, majör malformasyon, neonatal ölüm, intrauterin ölüm, respiratuvar distress sendromu, intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve yenidoğan yoğun bakım desteği alma yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunda bir, kontrol grubunda iki tane 36. haftada doğum vardı. Hasta ve kontrol grubunda üçer tane 2500 g altında

doğan bebek vardı. Hasta grubundaki bebekler 38. haftada doğmuştu. Kontrol grubunda bir bebek 36. haftada, diğer iki bebek 38. haftada doğmuştu. Kontrol grubunda bir yeni doğan bakım desteği alan bebek vardı. Bu bebek yeni doğanın geçici takipnesi tanısıyla gözlem amaçlı yeni doğan kliniğine yatırılmıştı. Tedaviye cevap veren bebek şifa ile taburcu edilmişti. Hasta grubunda bir tane intrauterin ölüm vardı. Bu gebeye antenatal takibinde subklinik hipotiroidi tanısıyla endokrinoloji konsültasyonu istenmiş, burada Hashimoto tiroiditi tanısı konarak tiroid hormon replasman tedavisi başlanmıştı. Bu gebe 38. haftada bel ve kasık ağrısı şikâyeti ile acil servise başvurmuştu. Acil serviste yapılan gebe muayenesinde oligohidroamnios geliştiği ve fetüsün intrauterin öldüğü tespit edilmişti. Hastaya vajinal doğum yaptırılarak gebelik sonlandırılmıştı.

**Tablo I.** İki grubun yaş ve gebelik öyküsü yönünden karşılaştırılması görülmektedir.

	Hasta (n =26)	Kontrol (n=48)	P
Yaş (ortalama±SD)	30,3±4,6	28,3±4,6	,082
Gravite(ortanca±min-mak)	2±1-5	2±1-5	,871
Parite(ortanca±min-mak)	1±0-1	1±0-3	,793
Abortus(ortanca±min-mak)	0±0-3	0±0-2	,927

## Tartışma

Özellikle ilk trimesterde maternal tiroksinin plasental geçişi fetal gelişim için gereklidir. Yapılan klinik çalışmalarda subklinik hipotiroidi ve/veya tiroid peroksidaz antikor (TPOAb) pozitifliğinin subfertilite, infertilite, spontan düşük, ablasyo plasenta, preterm doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, postpartum tiroid disfonksiyonu, depresyon (postpartum depresyon da dâhil) ve gelişmekte olan çocukta kognitif ve psikomotor gelişmenin bozulmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmektedir (4,9).

Royland ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidin gelişmekte olan fetal santral sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel bozuklukları indüklediğini tespit etmişler (10). Pop ve ark. subklinik hipotiroidi olan gebelerin çocuklarını doğum sonrası 10. ayda değerlendirdiklerinde bu çocuklarda psikomotor gelişim bozukluğu gelişme riskinin 5,8 kat artmış olduğunu tespit etmişler (11). Haddow ve ark. İkinci trimesterde maternal subklinik hipotiroidi olan annelerin çocukların 7-9 yaşlarındaki okul performansı, okuma hafızası ve intelligence quotient (IQ) değerinde azalmayla ilişkili olduğunu bildirdiler. Bu kadınları takip ettiklerinde TSH'ı yüksek olan kadınların %65'inde klinik hipotiroidi geliştiğini gözlemlemişler (12). Koistra ve ark. maternal subklinik hipotiroidi

disi olan yeni doğanları doğumdan sonra 3. haftada değerlendirdiklerinde bunların yeni doğan davranışı değerlendirme skalası uyum indeksinin anlamlı olarak düşük skora sahip olduğunu bulmuşlar (13).

Casey ve ark. 24.883 hastayı içeren bir çalışmada subklinik hipotiroidi olan grupta ablasyo plasenta oranının 3 kat fazla, preterm doğumun oranının 2 kat fazla olduğunu ve yeni doğan yoğun bakım desteği gerek duymanın ve respiratuar distres sendromunun prematürüteye bağlı olarak iki kat daha fazla olduğu tespit etmişler (14). Breathnach ve ark. ortalama 14. gebelik haftasında tiroid hastalığı öyküsü olmayan 953 gebeyi içeren bir çalışmada subklinik hipotiroidi prevalansının % 4,20 olduğunu; ablasyo plasenta ve gestasyonel diyabetin subklinik hipotiroidili gebelerde daha fazla olduğunu tespit etmişler (15). Wilson ve ark. geniş popülasyonlu bir çalışmada gebelikte subklinik hipotiroidi tespit edilen kadınları ötiroid kadınlar ile karşılaştırıldıklarında şiddetli preeklampsi gelişme riskinin artmış olduğunu tespit etmişler (16).

Lazarous ve ark. yaptıkları bir çalışmada levatroksinle tedavi edilen ve edilmeyen annelerden doğan çocukların IQ skorlarını 3 yaşında karşıladıklarında iki grup arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmişler (17).

Momotani ve ark. ilk trimesterde hipotiroidi tanısı konulan ve replasman tedavisi ile ikinci trimesterde normal ST4 düzeyine ulaşılan gebelerin bebeklerinde 25 ayda ve 11 yaşında IQ skorunun değişmediğini normal hatta daha yüksek olduğunu tespit etmişler(18).

Tüm kadınlara gebelik takibi sırasında tiroid fonksiyon testlerinin yapılıp yapılmaması henüz netlik kazanmamış bir konudur. Bu konuda değişik görüşler vardır. Bazı konsensüs ve komiteler sadece riskli grupta olanlarda tarama yapılmasını önerirken (19), diğerleri ise tüm hastalara gebelik tanısı konduğu anda tarama yapılmasını önermektedir (9). Vaidya ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidi olan gebelerin üçte birinin risk olmayan grupta olduğunu tespit etmişler (20).

Tiroid hormon replasman tedavisinin gebelik üzerine olumsuz etkisi yoktur(21).Yapılan bir meta-analizde subklinik hipotiroidi veya tiroid antikor varlığının özellikle preeklampsi, perinatal mortalite, tekrarlayan gebelik kayıpları yönünden artmış riske sahip olduğu ifade edilmektedir (22). Yakın zamanda yayınlanan literatürlerde infertil hastalarda ve gebelerde subklinik hipotiroidi tanısı konulduğunda veya tiroid peroksidaz antikor pozitif olanlarda subklinik hipotiroidin fetüs ve gebelik seyri üzerine olumsuz etkilerini önlemek için tedavi yapılması önerilmektedir(23-25).

Thung SF ve ark. gebelerde subklinik hipotiroidi tanısının serum TSH değerine bakarak konulmasını ve sa-



dece beyin gelişimi üzerine olan olumsuz etkisini önlemek için maliyet etkinlik değerlendirdikleri bir çalışmada taramanın haranan paraya değdiği yayınlamışlardır (26).

Subklinik hipotiroidi tanısı genellikle laboratuvar analizlerinden sonra konulur. TSH değerlerindeki değişiklikler tiroid hastalıklarında ilk ortaya çıkan bulgudur. Serum sT4 düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında lineer/ logaritmik bir ilişki vardır. Serum serbest T4 düzeyindeki aritmik değişiklik serum TSH düzeyinde logaritmik değişikliğe neden olur. Bu nedenle serum T4 düzeyindeki değişiklikler normal sınırlarda olsa bile TSH seviyesinde logaritmik azalma veya artma olur ve TSH değerinin referans değerlerin dışına çıkmasına neden olur (27). Bu nedenle tiroid hastalıklarının taramasında ilk test olarak TSH kullanılması önerilir (9).

Günümüzde tüm gebelerde ve gebe kalmayı planlayanlarda tiroid tarama testi yapılması konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Endokrin topluluğunun en son yayınlanan klinik kılavuzunda tüm kadınlara gebe kalmadan önce tarama yapılmasını önermiyor. Gebelikten önce bilinen tiroid hastalığı olan ve levotroksin tedavisi alanlara ve tiroid hastalığı yönünden yüksek risk grubunda bulunanların tespit edilerek TSH ile gebelikten önce tarama yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte tüm gebelere TSH ile tiroid değerlendirmesi yapılması konusunda görüş ayrılığı vardır. Tüm gebelere dokuzuncu haftada TSH ile tarama yapılmasını öneren ve önermeyen üyeler vardır. (28).

Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidinin gebelik seyri ve fetus üzerine olumsuz etkisinin olmadığını gözlenmesi örnekleme hastası sayısının az olması yapılabilecek değerlerde değildir. Çalışma nedeni ile ayrıca retrospektif olarak yapılmıştı. Hastanede doğum yapan gebeler alınmıştı. Başka merkezlerde doğum yapan hastalar, gebelik kaybı olan hastalar çalışmanın dizaynı gereğince çalışmaya alınmamıştı.

Sonuç olarak; subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine olan etkisini inceleyen randomize kontrollü yeterli güce sahip olan çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçları yayınlanana kadar özellikle ilk trimesterde tiroid fonksiyonunun TSH ile değerlendirilmesini ve hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi tespit edilirse tedavi edilmesi olacağı görüşündedir.

## Kaynaklar

1. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. JAMA. 2004;292(6):691-5.
2. Gyamfi-Bannerman C. Basic science and clinical evidence regarding treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(3):488-92.
3. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of

fetal thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol. 1997;40(1):16-31.

4. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. J Midwifery Womens Health. 2006;51(3):152-8.
5. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108(5): 1283 -92.
6. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142-54.
7. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(2): 245-64.
8. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010;37(2):173-93.
9. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, Mc Dermott MT. Consensus Statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from The American Association of Clinical Endocrinologists, The American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J.Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(1): 581-5.
10. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. J Neuroendocrinol. 2008;20(12):1319-38.
11. Pop VJ, Kujipens JL, vanBaar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50(2): 149-55.
12. Haddow J, Palomaki G, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341(8): 549-55.
13. Koistra L, Crawford S, vanBaar AL, Brouwers EP, Pop JV. Neonatal effect of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. Pediatrics. 2006; 117(1): 161-7.
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Kenney J, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Am Coll Obstet Gynecol 2005; 105(2): 239-44.
15. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley S, Said S, Geary M, Malone FD. Subclinical hypothyroidism in a low-risk primigravid population. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6): 94.
16. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;119(2 Pt 1):315-20.
17. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med. 2012;366(6):493-501.
18. Momotani N, Iwama S, Momotani K. Neurodevelopment in Children Born to Hypothyroid Mothers Restored to Normal Thyroxine (T4) Concentration by Late Pregnancy in Japan: No Apparent Influence of Maternal T4 Deficiency. J Clin Endocrinol Metab

- 2012;97:1104-8,
19. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004;291(2):228-38.
  20. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metabol. 2007;92(1): 203-7.
  21. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142-54.
  22. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, vanWely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid auto immunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011;17(5):605-19.
  23. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010;31(5):702-55
  24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081-25.
  25. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(4):431-46
  26. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3): 267.e1-7
  27. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379:1142-54.
  28. 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;97(8):2543-65.

**Sorumlu Yazar:** Uz. Dr. Metin KABA

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, ANTALYA

Tel: 0 (242) 249 60 00 dahili 1423

E-mail: metinkaba12@hotmail.com