



## Gebelerde İlk Trimester Tiroid Stimülan Hormon Düzeyinin Obstetrik ve Perinatal Sonuçlara Etkisi

The Effect of First Trimester Thyroid Stimulating Hormone Levels on Obstetric and Perinatal Outcomes in Pregnant Women

Betül Kalkan Yılmaz, Okay Alptekin

Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Gebelerde ilk trimesterde ölçülen trioid stimülan hormon (TSH) değerlerinin bebek doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli ve APGAR skorları üzerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız; Erzincan Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında doğum yapmış ve ilk trimesterde bakılmış TSH değerlerine ulaşılabilen hastaların verilerinin retrospektif olarak değerlendirildi. Bu tarihler arasındaki sezeryan ve normal doğum yapmış 1031 hastanın 986'sının TSH değerlerine ulaşılabilmiş ve tiroid hastalıkları nedeni ile tedavi alan, öncesinde diyabeti ve hipertansiyonu olan, sigara ve alkol kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar TSH değerlerine göre üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Gruplar doğum haftası, doğum kilosu, gravida, parite ve abortus sayıları, APGAR skorları, 50/75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları, doğum şekli ve gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca TSH değerleri ve bebek doğum ağırlıkları açısından da değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** TSH değerlerine göre ayrılan gruplar ile bebek doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, obstetrik komplikasyonların sıklığının az olması nedeni ile risk değerlendirilmesi yapılamamakla birlikte gruplar arasında fark izlenmedi. Hastaların sadece 272 tanesinin OGTT yaptırmış olduğu ve Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı alan 21 hastanın 18' inde ilk trimesterde bakılan TSH değerlerinin normal aralıkta olduğu üç hastada ise TSH değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda literatüre benzer şekilde bebek doğum ağırlığı, APGAR skorları, doğum şekli ve gebelik komplikasyonları ile TSH seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Anahtar sözcükler:** Tiroid stimülan hormon; gebelik, sezeryan doğum oranları

### Abstract

**Aim:** To investigate the effect of thyroid stimulating hormone (TSH) levels measured in the first trimester on infant birth weight, birth week, mode of delivery and APGAR scores in pregnant women

**Materials and methods:** Our study was a retrospective evaluation of the data of patients who gave birth between January 2023 and December 2023 in the department of obstetrics and gynecology of Erzincan Mengücekgazi Training and Research Hospital and whose TSH values could be accessed in the first trimester. TSH values of 986 of 1031 patients who had cesarean and normal deliveries between these dates were available, and patients who were receiving treatment for thyroid diseases, who had diabetes and hypertension, and who smoked and drank alcohol were excluded from the study. Patients were divided into three groups according to TSH values. The groups were compared in terms of gestational week, birth weight, gravida, parity and number of abortions, APGAR scores, 50/75 g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) results, mode of delivery and pregnancy complications. TSH levels and infant birth weights were also evaluated.

**Results:** No significant difference was observed between the groups divided according to TSH values and infant birth weights, while no difference was observed between the groups, although risk assessment could not be performed due to the low frequency of obstetric complications. It was determined that only 272 of the patients had undergone OGTT and TSH values in the first trimester were in the normal range in 18 of 21 patients diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus and TSH values were high in three patients.

**Conclusion:** Similar to the literature, there was no significant difference between TSH levels and infant birth weight, APGAR scores, mode of delivery and pregnancy complications in our study.

**Keywords:** Thyroid stimulating hormone; pregnancy; cesarean delivery rates

**Sorumlu Yazar:** Betül Kalkan Yılmaz

Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

E-posta: drbetulkalkan@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 28.05.2024/01.10.2024

## GİRİŞ

Gebelik sırasında tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri anne ve bebeğin sağlığı için oldukça önemli bir hormondur. TSH için trimesterlere göre referans aralıkları belirlenmiş olmakla birlikte yaşanan bölge ve popülasyona göre referans aralıkların belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır ve bununla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (1). Bu nedenle, Amerika Tiroid Birliği (ATA) 2017 yılında Gebelikte ve Doğum Sonrası Dönemde Tiroid Hastalığının Tanı ve Yönetimi için revize edilmiş kılavuzları yayınlamış ve yerel gebe kadınlar kullanılarak serum TSH ve sT4 için popülasyona dayalı, trimestere özgü ve tahlil yöntemine özgü referans aralıkları oluşturulmasını şiddetle tavsiye etmiştir (2). 2022 yılında yapılan bir metaanalizde serum korionik gonadotropinin hızlı artışı nedeni ile serum TSH düzeylerinin ilk üç ayda daha fazla değişebileceği gösterilmiştir (3). TSH değerlerinin fizyolojik değişikliklere bağlı olarak en büyük düşüşünün birinci trimesterde olduğu ispatlanmıştır (4). Daha sonra kısmen yükselse bile gebe olmayan kadınlara göre daha düşük seyretmektedir. Özellikle ilk trimesterde bozuk tiroid fonksiyonları gebeliğin obstetrik ve perinatal sonuçları üzerinde önemli rol oynamaktadır (5). Aksini iddia eden birçok çalışma olmakla birlikte hipotiroidinin erken doğum, abortus ve dekolman plasenta riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6). Erken fetal dönemde maruz kalınan hipotiroidizmin fetal nörolojik sistemin üzerine önemli etkileri bulunmakta ve mental retardasyon ile ilgili sonuçlarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7). İlk trimester için belirlenen yerel referans aralıkları gereksiz tedavi verilmesini önlemek ve obstetrik sonuçları öngörmede belirleyici olacaktır (8). Ayrıca verilen levotriksin tedavisinin fetal ve maternal komplikasyonları önlediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (9). Biz çalışmamızda birinci trimester TSH düzeylerinin obstetrik ve perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için yerel etik kuruldan 19.10.2023 tarih ve 2023-18/4 sayılı onay alınmıştır. Retrospektif çalışmamızda Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında doğum yapmış ve ilk trimesterde bakılmış TSH değerlerine ulaşılabilen hastaların verileri kaydedildi. Bu tarihler arasındaki sezeryan ve normal doğum yapmış 1031 hastanın 986'sının TSH değerlerine ulaşılabilmiş ve tiroid hastalıkları nedeni ile tedavi alan, öncesinde diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan, sigara ve alkol kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar TSH değerlerine göre üç gruba ayrıldı. TSH değerleri

0,2mU/L altında olanlar 1. Grup (TSH düşük), 0,2-3,0mU/L olanlar 2. Grup (TSH normal) ve 3mU/L üzerinde olanlar 3. Grup (TSH yüksek) olarak belirlendi. Gruplar doğum haftası, doğum kilosu, gravida, parite ve abortus sayıları, APGAR skorları, 50/75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları, doğum şekli ve gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca TSH değerleri ve bebek doğum ağırlıkları açısından da değerlendirme yapıldı. Hastalar bebek doğum ağırlıklarına göre de 2500 gr altı düşük doğum ağırlığı, 2500-4000gr normal bebek ağırlığı ve 4000 gr üzeri yüksek doğum ağırlığı olarak üç grupta incelendi.

İstatistiksel Analiz ve oranlar için SPSS 27.0 programı kullanıldı. Normal dağılımı değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grubun karşılaştırılması için ANOVA testi yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için Pearson testi kullanıldı. Kategorik veriler ise yüzde (%) ve sayılarla (n) ifade edilerek, İstatistiksel değerlendirmede %95 güven aralığında  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 1031 hastanın hastane veri sisteminden 986'sının TSH değerlerine ulaşıldı. Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde yaşları 17 ve 45 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları  $29,03 \pm 5,3$  idi. Doğum haftaları 24 ile 42 hafta arasındaydı (ortalama:  $38,33 \pm 1,61$ ). Gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları ortalamaları sırası ile  $2,40 \pm 1,35$ ;  $1,05 \pm 1,04$ ;  $1,03 \pm 1$  ve  $0,36 \pm 0,7$  olarak tespit edildi. Bebek doğum ağırlıkları 780 gr ve 4770 gr arasında değişmekteydi (Ortalama:  $3106 \pm 468,9$ ). Ulaşılabilen 986 hastanın TSH değerleri 0,0 ve 21,56 arasında değişiyordu ve ortalama değeri  $1,8 \pm 1,43$  idi. Sistemden 556 hastanın T4 değerine ve 300 hastanın T3 değerine ulaşıldı.

Yaş ile gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları arasında güçlü anlamlı ilişki tespit edilmesi yaş ilerledikçe gebelik sayısının artması ile açıklanabilmektedir. Bebek doğum ağırlığı ve doğum haftası arasındaki güçlü ilişki zaten beklenen bir bulgu idi.

Bebek ağırlıkları açısından üç gruba ayrılarak incelendiğinde 2500 gr altı 84 hasta, normal aralık olarak kabul edilen 2500-4000 gr aralığında 910 ve 4000 gr üstü 36 hasta mevcuttu. Bebek ağırlıkları ile TSH değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Hastalar TSH değerleri için üç gruba ayrılarak değerlendirildiğinde doğum şekli ile arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

Doğum şekli için hastalar vajinal ve sezeryanla doğum olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde bebek ağırlığı, parite sayısı, yaşayan sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmazken; anne yaşı, doğum ağırlığı ve abortus sayıları sezeryan grubunda anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). (Tablo 1)

**Tablo 1.** Gruplara göre ortalama veriler

		Ortalama	p
Bebek Ağırlığı	Gruplar Arası	58732861,917	0,000
	Gruplar İçinde	105995,266	
Yaş	Gruplar Arası	2,918	0,902
	Gruplar İçinde	28,154	
Gestasyonel Hafta	Gruplar Arası	215,373	0,000
	Gruplar İçinde	2,191	
Gravida	Gruplar Arası	9,291	0,006
	Gruplar İçinde	1,815	
Parite	Gruplar Arası	1,367	0,288
	Gruplar İçinde	1,098	
Canlı Doğum	Gruplar Arası	1,436	0,261
	Gruplar İçinde	1,069	
Abortus	Gruplar Arası	3,450	0,002
	Gruplar İçinde	0,552	
TSH	Gruplar Arası	0,677	0,719
	Gruplar İçinde	2,053	
T4	Gruplar Arası	,109	0,911
	Gruplar İçinde	1,176	
T3	Gruplar Arası	15,499	0,651
	Gruplar İçinde	36,112	

TSH değerleri için hastalar gruplara ayrılarak incelendiğinde; gruplar arasında yaş, doğum haftası, gravida, parite, yaşayan, abortus sayıları ve bebek ağırlığı, APGAR skorları, doğum şekli, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, OGTT, T3 ve T4 değerleri arasında İstatistiksel bir fark yoktu ( $p>0,05$ )

Erken membran rüptürü 114 hastada gelişti ve TSH değerleri ile anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ), plasenta dekolmanı üç hastada, preeklampsi ve hipertansiyon toplamda 13 hastada gelişti ve gruplar arasında fark izlenmedi. (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Tiroid stimulan hormon, tiroid fonksiyonlarını yansıtan en güçlü indekstir ve normal sınırlarda seyreden tiroid hormonu mevcudiyeti, komplikasyonsuz bir hamilelik ve optimal fetal büyüme ve gelişme için önemlidir. Polk ve ark. gebelik haftalarıyla birlikte total T4 ve serbest T4 düzeylerinin arttığını, serum T3 düzeylerinin ise düşük olduğunu göstermişlerdir (10).

**Tablo 2.** TSH değerleri ile gruplar arasındaki veriler

		N	Ortalama	Ss	p
Doğum Ağırlığı	TSH düşük	20	2992,50	563,736	0,709
	TSH normal	783	3114,65	476,008	
	TSH yüksek	182	3104,01	440,183	
Yaş	TSH düşük	20	29,70	6,292	0,854
	TSH normal	784	28,97	5,278	
	TSH yüksek	182	29,13	5,293	
Gestasyonel Hafta	TSH düşük	20	37,75	2,023	0,282
	TSH normal	783	38,36	1,674	
	TSH yüksek	182	38,20	1,382	
Gravida	TSH düşük	20	2,50	1,469	0,899
	TSH normal	784	2,40	1,334	
	TSH yüksek	182	2,34	1,412	
Parite	TSH düşük	20	1,15	1,182	0,733
	TSH normal	784	1,04	1,032	
	TSH yüksek	182	1,01	1,059	
Canlı Doğum	TSH düşük	20	1,15	1,182	0,728
	TSH normal	784	1,02	1,021	
	TSH yüksek	182	1,00	1,030	
Abortus	TSH düşük	20	0,45	,605	0,895
	TSH normal	784	0,37	,767	
	TSH yüksek	182	0,35	,718	

Klein ve ark. fetal serum T4, serbest T4 ve tiroid bağlayıcı globulin düzeylerinin 26. ve 33. gebelik haftaları arasında, 34. gebelik haftasından itibaren anlamlı bir artış içinde olduğunu gözlemlemişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ise trimesterler arasında TSH açısından önemli değişiklikler görülmedi. Son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda tiroid fonksiyon testlerine rutin olarak bakılmasının

anlamının olmadığı, ancak tiroid hastalığı öyküsü olan gebelerde veya tiroid hastalıklarına işaret eden semptom varlığında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini önermektedir (12).

Endokrin Derneği ve ATA gibi önde gelen endokrin ve tiroid dernekleri riskli olmayan gebelerde rutin ilk trimester TSH taramasını önermemektedir (13). TSH değerlendirmesinin ülkemizde kolay ve kabul edilebilir maliyette olması ve Türkiye'nin iyot eksikliği açısından endemik bölgede olması nedeniyle kılavuzlarda tüm gebelerin ilk başvurusu sırasında TSH değerlerinin gözden geçirilmesi önerilmiştir (14). Biz kendi klinik pratiğimizde, ilk gebelik kontrolünde rutin olarak TSH tetkikini istemekteyiz.

Subklinik hipotiroidinin (SKH) ileri yaş gebeliklerinde daha sık olabileceği ve TSH'nın 2,5-4,5 mIU/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 (15, 16). 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 (17). Bizim çalışmamızda ise TSH birinci trimester referans aralığı 0,2-3,0mIU/L kabul edilmekle birlikte TSH değerleri ile gebelerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı.

Kabaca ve ark. 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 (18). Bizim çalışmamızda ise birinci trimester TSH değeri 3mIU/L üzerinde olan 182 hasta bulunmaktaydı ve çalışma grubundaki toplam hastaların %18,4 ünü oluşturmaktaydı ve Kabaca ve ark.nın çalışması ile benzerdi.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği gebelikte TSH düzeylerini ilk trimesterde 0,1-2,5 mIU/L, ikinci trimesterde 0,2-3 mIU/L, üçüncü trimesterde 0,3-3 mIU/L olmasını önermektedir (2, 12, 14). 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 (19, 20). Biz de benzer oranları referans olarak kabul ettik.

Aktif tiroid hastalığı, çok çeşitli olumsuz obstetrik ve çocuk gelişimi sonuçlarıyla ilişkilidir (21). Aktif 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 (22). Yapılan bir çalışmada ilk trimesterde normal kabul ettikleri 2,5-4,0 mIU/L değerlerinde olumsuz gebelik sonuçlarının görülme sıklığı, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, anemi, IUGR ve düşük doğum ağırlığı gibi parametreler incelendiğinde kontrol grupları ile arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada TSH yüksek olan grupta gestasyonel diyabet oranları yüksek bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gebelik komplikasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında komplikasyon sıklıkları çok az olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Çalışmamızda toplam 21 hastada gestasyonel diyabet tanısı konuldu ve TSH grupları benzerlik göstermekteydi.

Dört bin beş yüz dört hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada subklinik hipertrioidi tespit edilen hasta grubunda erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sıklığı daha yüksek bulunmuştur (23).

Literatürde TSH değerlerinin doğum ağırlığı üzerindeki etkisi konusunda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Gebelerde tedavi edilmemiş hipotiroidi erken doğum, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır (24). Kabaca ve ark.nın subklinik tiroid fonksiyon bozukluklarının gebelik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmaları TSH değerlerine göre gruplandırarak bebek doğum ağırlıkları ve SGA varlığı değerlendirilmiştir. Sonuçlar subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve tiroid otoimmünesinin bebeklerin doğum ağırlığı ve SGA oranları ile ilişkisi olmadığını göstermiştir (18). Medici ve ark. nın yapmış olduğu 4464 gebelik bir çalışmada ise ilk trimester tiroid hormonlarının doğum ağırlığına etkisini araştırmışlardır. Maternal hipertiroidisi bulunan gebelerin daha yüksek oranda SGA' lı veya hafif gelişme geriliği olan bebekler doğurduklarını tespit etmişlerdir (25). Achit ve ark.nın yaptığı çalışmada ortalama fetal doğum ağırlıkları; TSH >2 mIU/L olan grupta 2740 gram, TSH < 2 mIU/L grupta ise 2920 gramdır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009) (11). Aker ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise TSH 0,5-2,5 mIU/L olan grupta ortalama fetal doğum ağırlığı 3216 gram, TSH 2,5-5 mIU/L olan grupta 3121 gramdır ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlıklarına bakıldığında, TSH 0,5-2,5 mIU/L olan grupta 3210 gram, TSH >2,5mIU/L olan grupta 3190 gramdı. Schneuer ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada yüksek TSH değerleri ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmakla beraber öngöründe kullanılamayacağı

savunulmuştur (27). Bakırcı ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise normal TSH grubunun, hipotroidik gruba göre fetal doğum ağırlığının daha yüksek olduğu saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14). Bizim çalışmamızda ise düşük TSH grubunda doğum haftası ve bebek doğum ağırlıkları açısından diğer gruplarla arasında fark bulunmamaktaydı. 10990 hastalık bir çalışma grubunda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde birinci trimester TSH düzeyleri ile doğum haftası ve bebek ağırlıkları arasında bir ilişki bulunmamıştır (28).

Çalışmamızın retrospektif olması, 1031 hastalık geniş bir popülasyon olmasına rağmen gebelik komplikasyonları açısından sayıların düşük kalmış olması sonuçları etkileyebilir. Erken gebelik kayıplarının da tespit edilememesi, OGTT yapılan grubun kısıtlılığı sonuçlarımız üzerinde etkili olmuştur.

## SONUÇ

Bazı çalışmalarda subklinik hipotriodinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu artırdığına dair bulgular olmasına rağmen bizim çalışmamızda hipertansiyon ve preeklampsi oranları çok düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. 8413 gebeyi içeren bir çalışmada ise anlamlı oranlarda olmasa bile yüksek TSH (>4mIU/L) düzeylerinin preeklampsi/eklampsi ve düşük doğum ağırlıkları ile ilişkisi gösterilmiştir (29). Yine Casey ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi hipertansiyon riskinde bir artış bulunmazken; bizim çalışmamızın aksine hipotrioidi (TSH yüksek) grubunda dekolman riski üç kat, erken doğum riski iki kat fazla bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise erken doğum, erken membran rüptürü ve dekolman açısından gruplar arasında fark yoktu.

## Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Huang C, Wu Y, Chen L, Yuan Z, Yang S, Liu C. Establishment of assay method-and trimester-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in Chengdu, China. *J Clin Lab Anal.* 2021;35:e23763.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89.
3. Osinga JA, Derakhshan A, Palomaki GE, Ashoor G, Männistö T, Maraka S, et al. TSH and FT4 reference intervals in pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:2925-33.
4. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004;11:170-4
5. Zhu P, Chu R, Pan S, Lai X, Ran J, Li X. Impact of TPOAb-negative maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy on adverse pregnancy outcomes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211054690.
6. Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Salajan A, Rozenberg S, Pepersack T, et al. Pregnancy outcomes are not altered by variation in thyroid function within the normal range in women free of thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:189-97.
7. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376:815-25.
8. Gholami S, Namirani N, Shukohifar M, Kalantari F, Azizi R. Maternal thyroid function test level during the first trimester of pregnancy at a center Yazd, Iran: a cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2021;9:255-60.
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1699-707.
10. Polk DH. Thyroid hormone metabolism during development. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:469-77.
11. Klein AH, Oddie TH, Parslow M, Foley TP, Jr., Fisher DA. Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum Dev.* 1982;6:321-30.
12. Gynecol O. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;125:996-1005.
13. Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, G A, editors. *Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi*

- kılavuzu. 2016: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2016.
14. Bakırcı M, Kılıç F, Ersak B, Arslan H, Selcuk İ. Gebelerde ilk trimester TSH seviyelerinin fetal doğum ağırlıklarına ve maternal hemoglobin değerleri üzerine etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18:742-5.
  15. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4575-82.
  16. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Das S, Batabyal SK. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process. *Clinica Chimica Acta*. 1999;288:137-45.
  17. 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;99:73-9.
  18. Kabaca S, Bozdağ H, Ögütçüoğlu FBS, Gökdağlı F, Kavak H, Tanyolç NC. İlk trimester gebeliklerde subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları ve obstetrik sonuçlar üzerine etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2016;13:143-7.
  19. 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;21:1081-125.
  20. Sağlam A. İlk trimester gebeliklerinde subklinik ve aşikar hipotiroidi insidansı. *Medical Journal of Süleyman Demirel University, Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022;29:1-6.
  21. Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:610-22.
  22. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3:76-94.
  23. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2174-78.
  24. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1129-35.
  25. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:59-66.
  26. Achit S, Dhar T, Awasthi K, Uppal B, Jacob J. Obstetrical and neonatal outcomes in pregnant women with serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels > 2.0 mU/L vs. Those with TSH < 2.0 in the first trimester of pregnancy. *Endocr Rev*. 2011;32:15-24.
  27. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3115-22.
  28. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112:85-92.
  29. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2015-e23.