

Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Neonatal Sonuçları

Thyroid Disease in Pregnancy and Neonatal Outcome

Yeşim BAYOĞLU TEKİN¹, Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Rize, Türkiye

ÖZET

Tiroid hastalıkları gebelikte sık görülür. Tüm gebeliklerin en az %2-3'ü tiroid fonksiyon bozukluklarından etkilenir ve %10 kadarı ise ötiroid olmasına rağmen otoimmün tiroid hastalığına sahiptir. Son yirmi yıl içinde gebelikte tiroid fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, gebeliğe tiroid fonksiyonlarının adaptasyonunun önemini ve tedavi edilmeyen tiroid hastalıklarının (hipo ya da hipertiroidi) maternal ve neonatal olumsuz sonuçlarla ilişkisinin ortaya koyulmasını sağlamıştır. Komplikasyon oranının azaltılması için gebelikte tiroid hastalıklarına farkındalığın artırılması gerekmektedir. Bu derlemede gebelikte görülen tiroid hastalıklarının etyolojileri ve neonatal sonuçları üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, tiroid hastalıkları.

ABSTRACT

Thyroid disease is common in pregnancy and complicates up to 2-3% of all pregnancies. Euthyroid autoimmune disease has been reported in 10% of pregnant women. Better understanding the physiology of and the importance of the thyroid function in pregnancy within the last twenty years has helped to elucidate the relationship between untreated thyroid diseases with negative consequences of maternal and neonatal results. Raising awareness of thyroid disease is required to reduce the rate of complications in pregnancy. In this review neonatal outcomes and the etiology of thyroid disease in pregnancy will be discussed.

Key Words: Pregnancy, thyroid diseases.

Giriş

Tiroid hastalıkları gebelikte sık görülür. Tüm gebeliklerin en az %2-3'ü tiroid fonksiyon bozukluklarından etkilenir ve %10 kadarı ise ötiroid olmasına rağmen otoimmüntiroid hastalığına sahiptir (1).

Gebeliğin 4-8'inci haftalarından itibaren tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) düzeyleri, östrojenin TBG üretimini artırması ve klirensinin azalmasına bağlı olarak dolaşımda iki kat artar. Tiroid dokusu yeterli serbest tiroid hormonunu dolaşıma vermek için tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) üretimini artırır. Toplam T4 ve T3 konsantrasyonları gebeliğin ilkyarısında artarak 20. Haftada plato çizer. TBG düzeyindeki artış serum toplam T4 ve T3 konsantrasyonunu artırır.

Human koryonik gonadotropinin (hCG) tirootropik aktivite göstermesi ilk trimesterde serum tiroidstimulan hormon (TSH) ve serbest T4 (sT4) ve T3 düzeylerinde düşüşe neden olur. Gebe kadınlar, gebe olmayanlara göre daha düşük serum TSH düzeylerine sahiptirler (2,3). Tiroid hormon düzeylerinde gebelik boyunca izlenen bu fizyolojik değişimler nedeniyle American Thyroid Association (ATA) bir kılavuz yayınlarak gebelik için referans değerler belirlemiştir (4). TSH değeri gebeliğin ilk trimesterinde en yüksek 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterinde ise 3,0mIU/L düzeylerinde olmalıdır. Fizyolojik alt sınır ise ilk trimester için 0,1mIU/L, ikinci trimester için 0,2mIU/L ve üçüncü trimester için 0,3mIU/L olarak belirlenmiştir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Yeşim BAYOĞLU TEKİN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İslampasha Mahallesi, Şehitler Caddesi No. 74, Rize - Turkey

Phone: 0 (464) 212 30 09 E-mail: yesimbay@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received : 30.06.2014

Kabul Tarihi/ Accepted : 06.09. 2014

Fetal Tiroid Dokusunun Gelişimi ve Tiroid Hormon Sentezi:

Fetal tiroglobin sentezi gebeliğin 4-6. haftalarında saptanabilir. İyot bağlama ve T4 sentezi 8-10. haftada izlenirken T3 salgılanması 12. haftayı bulur. Hipotalamik tirotropin releasing hormon (TRH) sentezi 6-8. haftada, TSH sekresyonu ise 12. haftada başlar. Tiroid dokusu 7 gebelik haftasında bilobule şekli alır ve 10. haftada tiroid follikülleri koloid içermeye başlar (5). Tiroid hormonlarının fetal salınımı gebeliğin 16-20 haftalarından sonra klinik olarak anlamlı düzeye ulaşır. Hipotalamus, hipofiz ve tiroidin regulatuar feedback sisteminin tam olarak olgunlaşması doğumda olur.

Gebeliğin 12-14.haftalarında önce fetal tiroid dokusu maturasyon kazanmadığından dolayı maternal T4 gelişen fetüs için tek tiroid hormon kaynağıdır. Gebeliğin ilk yarısında fetal sıvılarda saptanan T3'ün kaynağı maternal T4'ün lokal olarak T3'e dönüşümüdür. Maternal tiroid hormonlarının transplasental geçişi ilk trimesterde fetal beyin gelişimi üzerinde önemli rol oynar. Maternal hipotiroidi normal fetal ve neonatal tiroid fonksiyonlarına rağmen yenidoğanın zekâ düzeyinin düşük olmasına yol açabilir(6).

Gebelikte Hipertiroidi:

Aşikâr hipertiroidi baskılanmış TSH ile birlikte yükselmiş sT4 düzeyi olarak tanımlanır. Klinik bulguları taşikardi sıcak intoleransı, ellerde tremor, aşırı terleme, anksiyete, kilo kaybı ve irritabilitedir. Gebelikte TSH'nin normal aralık değerlerinin değişmesine bağlı olarak gebe olmayan olgulara göre tanı kriterleri değişmektedir.

Gebelikte görülen hipertiroidinin en sık sebebi % 85 ile Graves Hastalığıdır (GH) ve tüm gebeliklerin %0,2-0,4'ünde görülür. Toksik adenom ve multinoduler toksik guatr ise gebelikteki hipertiroidilerin%5'den azını oluşturur (7). GH'da oto-antikorlar TSH reseptörünü stimüle ederek guatr ve tirotoksikozaya yol açar. Hastalık genellikle ilk trimesterde yüksek hCG düzeylerine bağlı olarak aktifleşir ve ikinci ve üçüncü trimesterde gebeliğe bağlı immunsupresif durumdan dolayı spontan olarak geriler. Postpartum dönemde rebound etkide beklenen bir durumdur.

Gebeliğin ikinci yarısında fetal tiroid dokusu yeterince maturasyona ulaştıktan sonra, oto-antikorlar plasentayı geçerek fetal hipertiroidi ve guatra yol açabilir. Maternal hastalık yeterince kontrol altına alınamazsa%1-5 oranında fetal ya da neonatal hipertiroidi meydana gelir. Oto-antikor titresi yüksek olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Radyoaktif iyot ya da cerrahi tedavi öyküsü olan hastalarda, ötiroid olmalarına rağmen TSH reseptör antikor düzeylerinin sürekli olarak artışına bağlı olarak fetal ve neonatal hipertiroidi gelişme ihtimali yüksektir. Bu olgularda antitiroid ilaç tedavisi ciddi komplikasyonlardan korunmak için önerilmektedir (8). Ayrıca spontan abortus, preeklampsi, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğum riski de bu gebeliklerde artmıştır (9). Subklinik hipertiroidinin kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkisi tespit edilememiştir (10).

Bir başka gebelikte sık görülen hipertiroidi sebebi ise gebeliğin geçici tirotoksikozudur. İlk trimesterde görülen bu durumla %0,3 oranında karşılaşılmakta ve hCG'nin tiroid dokusunu stimüle etmesine bağlı olarak görülmektedir. Bu olgularda hipertiroidi genellikle subklinik seyredir ve tedavi gerektirmez. Ancak aşikâr hipertiroidisi olan olgularda tedavi zorunludur ve tiroid fonksiyon testleri dikkatle takip edilmelidir. Gebeliğin geçici tirotoksikozunda birkaç hafta içinde spontan gerileme izlenir.(11)

Tanı baskılanmış (<0,1mU/L) ya da saptanamayan (<0,01mU/L) serum TSH düzeyi ile konulur. TSH düzeyi <0,1mU/L ise sT4 düzeyine bakılmalıdır. Eğer T4 düzeyi normal ise T3 düzeyi ölçülebilir. Eğer serbest tiroid hormon düzeyleri ve TSH

klinik bulgular ile uyumsuz ise toplam T4 düzeyi ölçülmelidir. Tirotropin-bağlayıcı inhibitör immunglobulin (TBII) kullanılarak tirotropin reseptör antikor (TRAb) ölçümü GH'ında %95 pozitifdir. Klinik tanı konulamayan hastalarda kullanılabilir.

Gebelikte Hipotiroidi

Aşikâr hipotiroidi artmış TSH ile birlikte azalmış sT4 düzeyi olarak tanımlanır. Halsizlik, soğuk intoleransı, kabızlık ve kilo alımı eşlik eder ancak bu bulgular genellikle gebeliğe bağlı olarak düşünülmemekte ve göz ardı edilmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde TSH'nin 2,5'in üzerinde ikinci ve üçüncü trimesterde ise 3,0'ün üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmelidir. Yapılan çalışmalarda TSH seviyesinin yüksek olmasının abortus, fetal ve neonatal ölüm ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12).

İyot alımının yeterli olduğu toplumlarda gebeliğe bağlı hipotiroidinin en sık sebebi otoimmün tiroidittir (Hashimoto tiroiditi). İyotun yetersiz olduğu bölgelerde iyot eksikliği hipotiroidi ve guatr ile birlikte izlenir. Gebelikte görülen diğer hipotiroidi sebepleri hipotalamik ve hipofizer hastalıklar ve geçirilmiş radyoaktif tiroid ablasyonudur.

Tiroid peroksidaz antikorları (TPO-Ab) sensitivite ve spesifitesi en yüksek otoimmün tiroidit antikorlarıdır. Gebelikte TPO-Ab'ları subklinik hipotiroidi ile birlikte ve hipotiroidiye yol açar.

Hipotiroidi azalmış fertilité ve ilk trimesterde artmış spontan abortus riskine sahiptir. Devam eden gebeliklerde ise preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, ablasyo plasenta, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, sezaryen oranında artış, perinatal morbidite ve mortalitede artış, nöropsikolojik ve kognitif bozukluk, postpartum kanama gibi riskler mevcuttur.

Subklinik hipotiroidide artmış TSH düzeyi ile normal sT4 düzeyi izlenir. Aşikâr hipotiroididen daha sık görülür ve kadınlarda %2-2,5 oranında da tespit edilmektedir. Gebelikte komplikasyon oranı daha az olmasına rağmen preterm doğum ve fetal kayıp ile ilişkili olarak gösterilmektedir. Subklinik hipotiroidiye sahip kadınların çocuklarında da nöropsikolojik gelişimde bozukluk saptanmaktadır.

Gebelikte primer hipotiroidinin tanısı TSH değerinin gebelik trimesterleri referans aralıklarına göre değerlendirilerek konulmalıdır. Hipotalamik ya da hipofizer hastalığa bağlı santral hipotiroidisi olan kadınlarda gebelikte TSH düzeylerinde yükselme olmaz.

İyot tiroid hormonlarının (T4 ve T3) üretimi için önemlidir. İyot eksikliğinde tiroid hormon metabolizması bozulur ve T4 düzeyi progressif olarak düşmeye başlar. Hafif ve orta derecedeki eksiklikte bir takım adaptasyon mekanizmaları devreye girer. İyot yakalama kapasitesi artar ve T4'ün T3'e dönüşümü artırılır. Gebelikten önceki iki yıl içinde iyot alımı yeterli düzeyde ise gebelikte hipotiroidi izlenmez ancak iyot replasmanına gebelik sırasında başlanması normal tiroid fonksiyonları için yeterli değildir (13). Şiddetli iyot eksikliği fetal ve neonatal dönemde beyinde nörolojik hasara neden olarak motor ve mental gelişimin gerilemesine yol açar. İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan çocuklarda kronik iyot eksikliğine bağlı olarak IQ düzeyinin iyot eksikliği olmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında ortalama 12 puan düşük olduğu tespit edilmiştir (14). Gebeliğinde iyot replasmanı alan kadınların çocuklarında ise IQ değeri 4,8 puan düşüktür. Hafif ve orta düzeydeki iyot eksikliği daha az nörofizyolojik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (15).

Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Medikal Tedavisi ve Fetal Etkileri:

Gebelikte hipertiroidi tedavisinde metimazole (MMI) ,propiltiourasil (PTU) ve karbimazole kullanılır. MMI farmakokinetik etkisi gebelikten etkilenmez. Ancak

PTU'nun son trimesterde serum konsantrasyonu ilk ve ikinci trimestere göre düşük seyretmektedir. PTU'nun kullanımı ilk trimestere sınırlı olmalı ve daha sonra MMI ile değişimi önerilmektedir (16). Hipermetabolik semptomlar için bloker kullanılacak ise olası fetal gelişim geriliğine karşı kullanımı birkaç hafta ile kısıtlamak gerekir. Doğuma yakın kullanımında ise geçici neonatal hipoglisemi, apne ve bradikardiye karşı dikkatli olunmalıdır. Tüm antitiroid ilaçlar plasentadan geçer ve fetal tiroid fonksiyonlarını etkileme potansiyelleri vardır (17).

Antitiroid hormonların fetüs üzerine etkisi üç ana başlıkta incelenebilir: teratojenite, fetal tiroid üzerine etki ve pediatrik fiziksel ve mental gelişime etki.

Teratojenite: aplazia cutis ve koanal/ özefajial atrezi gebelikte MMI kullanımı ile ilişkili olarak olgu sunumları bildirilmiştir. Ancak MMI kullanan 243 gebenin izlendiği bir çalışmada aplazia cutis olgusuna rastlanmamıştır ve gebelikte MMI kullanımının normal gebeliklerde 1:30000 olan aplazia cutis oranını değiştirmedeği bildirilmiştir (18). MMI kullanan gebelerde koanal ya da özefajial atrezi gelişme olasılığı daha yüksektir. Ancak bu anomalinin maternal hastalığa mı yoksa MMI kullanımına mı bağlı geliştiğinin ayırımı yapılamamıştır (19).

Fetal tiroid üzerine etkisi: MMI kullanımına bağlı olarak maternal sT4 değeri normal referans aralığının 2/3 altına düştüğünde, yenidoğanların %36'sında sT4 değerinde düşme tespit edilmiştir (20). Maternal sT4 değeri referans aralığının 1/3 üst değerlerinde seyrettiğinde yenidoğan sT4 değerleri %90 normal sınırlarda olarak izlenmiştir. Gebe kadınlarda antitiroid ilaçların yüksek dozda kullanımına bağlı olarak gelişen sT4 düzeyindeki düşme fetal hipotiroidiye eşlik etmektedir (21).

Pediatrik fiziksel ve mental gelişim üzerine etkisi: ötiroid anneler ile karşılaştırıldığında, hipertiroidi tedavisi için MMI ya da PTU kullanan annelerin çocuklarında tiroid fonksiyonları, fiziksel ya da psikomotor gelişim açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (22).

Tiroid Hastalıklarının Yenidoğan Üzerine Etkileri

Maternal hipotiroidi ve hipertiroidin maternal ve fetal olumsuz sonuçları tablo 1'de verilmiştir. Tedavi edilmemiş hipotiroidinin en önemli bilinen komplikasyonu zeka düzeyinin (IQ) azalmasıdır. İlk Haddow ve ark. yapmış olduğu çalışmada TSH düzeyi yüksek T4 düzeyi düşük olan 62 kadının çocuklarına yapılan IQ testi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir (6).

Tablo 1: Tiroid fonksiyon bozukluklarının maternal ve fetal sonuçları

| | Hipotiroidi | Hipertiroidi |
|----------|---|--|
| Maternal | Gestasyonel hipertansiyon Preeklampsi Artmış plasental ağırlık | Kalp yetmezliği Preeklampsi Gestasyonel diabetes mellitus |
| Fetal | Kretenizm Düşük doğum ağırlığı Fetal kayıp Spontan abortus İntrauterin gelişim geriliği | Preterm doğum Düşük doğum ağırlığı Ölü doğum Neonatal mortalite |

Erken gebelikte maternal tiroid hormonları nöral proliferasyon ve migrasyon için gereklidir. Gebeliğin ortasından itibaren hem maternal hem de fetal tiroid hormonları nörogenesis, nöron migrasyonu, aksonal büyüme, dendritik arborizasyon ve synaptogenez için çok önemlidir (23-25). Gebeliğin son evrelerinde myelinizasyonun başlaması için tiroid hormonları gereklidir. Gebeliğin değişik evrelerindeki tiroid hormon eksikliği beyinin farklı bölgelerini etkilemektedir. Örneğin erken dö-

nemdeki eksiklik bazal gangliyonları etkilerken, geç dönem eksiklik ise serebellar ve hipokampal gelişimi etkilemektedir. Gebelikte tiroid hormon eksikliği genel zeka, dil fonksiyonları, vizospatial ve hafıza sorunları ya da otizm gibi nöro-gelişimsel bozukluklara yol açmaktadır (26,27).

Gebelikte iyot alımının %50 artırılması yeterli düzeyde tiroid hormonu salgılanması ve fetal ihtiyacın karşılanması için gereklidir. Diyet ile yeterli düzeyde iyot alınmaması iyot eksikliğine ve annenin ötiroid seyretmesine rağmen fetusde hipotiroidi gelişmesine yol açar. Annede gelişmiş regülatuar mekanizmalar sonucu hipotiroidi izlenmezken fetal tiroid dokusu yeterince maturasyon kazanmadığından dolayı T4 ve T3'ün sentez ve sekresyonu azalır, TSH düzeyi artarak fetal hipotiroidi gelişir ve fetal beyin gelişimi etkilenerek nörofizyolojik bozukluklar ortaya çıkar.

Neonatal Graves ve tedavisi:

GH olan ve gebeliğinde hipertiroidi gelişen kadınların %5'inde TSH reseptör stimulan antikörlerin transplasental geçişine bağlı olarak fetal ve neonatal Graves hastalığı ortaya çıkar. Antikor titresi yüksek olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Artmış fetal kalp atımı (>160 atım/dakika), fetal guatr, ileri kemik yaşı ve kraniosinostoz fetal hipertiroidin bulgularıdır. Şiddetli hastalıkta kalp yetmezliği ve hidrops meydana gelir. GH olan kadınların fetal tirotoksikoz açısından fetal kalp atım hızı ve fetal büyüme değerlendirilerek gebelikleri boyunca takip edilmeleri gerekmektedir (28).

GH öyküsü olan annelerin bebeklerinde doğum sırasında kord kanında sT4 ve TSH düzeyleri bakılmalıdır. Eğer anne gebeliğin sonuna kadar antitiroid ilaçlar ile tedavi edilmişse yenidoğan hipertiroidisine bağlı klinik tablo sadece doğumdan sonraki birkaç gün içinde görülür. Çünkü bebek antitiroid ilaçlara bağlı olarak gebeliğin son haftalarında korunmuştur. Antitiroid ilaçlar ve propranolol başlanması gerekebilir. Hipertiroidisi olan yenidoğana MMI 0,5-1mg/kg veya PTU 5-10 mg/kg günlük verilebilir. Günlük 2mg/kg propranolol verilmesi yenidoğanın kalp hızı ve hiperaktivitesini azaltmaya yardımcı olabilir. Şiddetli hastalıkta Lugol solüsyonu ya da potasyum iodine ve glukokortikoidler verilebilir.

Konjenital Hipotiroidi:

Tüm yenidoğanların 1:2000-1:4000'inde görülen bu durum transplasental olarak maternal tiroid hormonlarının geçişine bağlı olarak doğumda izlenmez. Azalmış aktivite, artmış uyuma, beslenme zorluğu, kabızlık ve uzamış sarılık ile birlikte dir. Fizik muayenede mikşödemli yüz görünümü, geniş fontanel, makroglossi, umbilikal herni ile birlikte distandü batın, hipotoni izlenir. Primer, sekonder ve yenidoğanın geçici hipotiroidisi olarak gruplara ayrılır. Primer konjenital hipotiroidi %85 sıklıkta izlenir ve tiroid hormon biyosentez bozukluğuna bağlı olarak görülür. Sekonder konjenital hipotiroidi ve ya santral konjenital hipotiroidide TSH üretiminde defekt vardır. Yenidoğanın geçici hipotiroidisinin etyolojisinde ise maternal iyot eksikliği, transplasental geçen antikörlere bağlı olarak TSH reseptörlerinin bloke olması, antitiroid ilaçlara doğuma yakın maruziyetten dolayı yenidoğanda tiroid biyosentezinin azalması ya da intrauterin amiodarone maruziyete bağlı olarak hipotiroidi oluşması rol oynayabilir. Ayrıca gebelikte iyotlu antseptik solüsyonların kullanılması, iyotlu kontrast madde kullanımı da geçici hipotiroidiye yol açabilir. Yenidoğanın yüksek doz iyota maruziyeti özellikle preterm doğanlarda hipotiroidiye yol açar. Yenidoğan tarama programlarının yaygın kullanımı tanının erken konulmasını sağlamaktadır. TSH düzeyi yüksek T4 düzeyi düşük olarak tespit edilir. Erken tanı ve tedaviye erken başlamak mental retardasyonun önlenmesinde çok önemlidir (29). Komplikasyon oranının azaltılması için gebelikte tiroid hastalıklarına farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:927-43.
- Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14:1084-90.
- Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In Lazarus J, Pirags V & Butz S (eds.). *The thyroid and reproduction*. New York: Georg Thieme Verlag, 2009: 84–95.
- 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. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
- Brown RS, Huang SA, Fisher DA. The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1013–1028.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-55.
- McNab T, Ginsberg J. Use of anti-thyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves' disease. *Clin Invest Med* 2005;28:127-31.
- Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011;97:137-48.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337-41.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2004;18:267–288.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160:985-91
- Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, Violi MA, Giorgianni G, De Domenico D, Trimarchi F, Vermiglio F. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2616–262.
- Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebksi V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:32-42.
- Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy. The basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol* 2009;113:702–707.
- Karras S, Tzotzas T, Kaltsas T, Krassas GE. Pharmacological treatment of hyperthyroidism during lactation: review of the literature and novel data. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2010;8:25–33.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–755.
- Van Dijke CP, Heydendael RJ, DeKleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987;106:60-1.
- Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, Liascovich R. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 15:2390-5.
- Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3099-102.
- Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981;26:304:525-8.
- Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002;25:586-9.
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784-94.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004 Nov;151(Suppl 3):25-37.
- Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004;145:4037-47.
- Roman GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci* 2007 15;262:15-26.
- Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP et al. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1427-34.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96.
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010 10;5:17.