

Gebelikte Hipotiroidi

Hypothyroidism in Pregnancy: Review

Ayten ERAYDIN,^a
Ersin AKARSU^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 30.08.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ersin AKARSU
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
ersinakrs@hotmail.com

ÖZET Tiroid hastalıkları, özellikle hipotiroidi, üreme çağındaki kadınlarda ve gebelerde sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Gebe kadınların %3-5'inde subklinik hipotiroidi, %0,3-0,5'inde aşikar hipotiroidi görülmektedir. Gebelerde hipotiroidi tanısında TSH, sT4 veya TT4 kullanılmaktadır. Hipotiroidi, gebelerde erken ve geç obstetrik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Annede anemi, spontan abortus, konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, postpartum hemoraji, plasental anomali ve gestasyonel hipertansiyon olabilirken; bebekte ise düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, ölü doğum ve neonatal solunum distresi görülebilmektedir. Hipotiroidili anneden doğan bebeklerde kognitif ve nörolojik gelişim kusurları olabilmektedir. Gebelerde hipotiroidi tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır. Konsepsiyondan önce TSH<2,5 mIU/L olması sağlanmalıdır. Gebelik planlayan ve risk faktörü olan kadınlarda tarama önerilmektedir. Hipotiroidi tanılı gebelerde medikal abortus kararı tartışmalıdır; bu karar verilirken anne ve bebekle ilgili faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm; gebelik

ABSTRACT Thyroid diseases especially hypothyroidism are common endocrinological disorders which are commonly seen during pregnancy and women in reproductive age group. 3-5% of the pregnant women have subclinical hypothyroidism and 0.3-0.5% have overt hypothyroidism. TSH, fT4 and TT4 levels is used for hypothyroidism diagnosis in pregnant women. Hypothyroidism causes early and late obstetric complications in pregnant women. Anemia, spontaneous abortion, anomaly of placenta, congestive hearth failure, preeclampsia, postpartum haemorrhage and gestational hypertension can occur in pregnant women with hypothyroidism. Likewise, low birth weight, premature birth, stillbirth, cognitive and neurological disorders and neonatal respiratory distress syndrome can occur in fetuses which are born from mother with hypothyroidism. Levothyroxine is used for the treatment of hypothyroidism in pregnancy. If hypothyroidism has been diagnosed before pregnancy, it is recommended the preconception TSH level to keep lower than 2.5 mIU/L. Hypothyroidism screening is recommended for women who are planning to get pregnant and have risk factor. Medical abortion decision in pregnant women with hypothyroidism is controversial. Parents' decision and abnormalities of fetus must be taken into account to decide medical abortion.

Key Words: Hypothyroidism; pregnancy

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(1):10-4

Tiroid hastalıkları, özellikle hipotiroidi, üreme çağındaki kadınlarda ve gebelerde sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, izole maternal hipotiroidinemi ve ötiroid hastada anti-tiroid antikor pozitifliği olarak karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1).

Gebe kadınların %3-5'inde subklinik hipotiroidi, %0,3-0,5'inde aşikar hipotiroidi görülmektedir. İzole hipotiroidinemi sıklığı %0,2 oranındadır.

TABLO 1: Gebelikte tiroid hormon yetersizliği klinik şekilleri.

	TSH	sT4	Sıklığı (%)
Hipotiroidi	Artmış	Düşük	<1
Subklinik hipotiroidi	Artmış	Normal	3-5
İzole hipotiroidksinemi	Normal	Azalmış	0,2
Anti-TPO pozitifliği (ötiroid)	Normal	Normal	14,9

TSH: Tiroid stimulan hormon; sT4: Serbest tiroksin; TPO: Antitiroid peroksidaz.

anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikoru pozitifliği ise tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği saptanan gebe kadınlarda %65; ötiroid olan kadınlarda ise %14,9 oranında saptanmıştır.¹⁻³

Gebelikte hipotiroidinin en sık nedeni bazı bölgelerde iyot eksikliği iken; iyot yeterli bölgelerde otoimmün tiroid hastalıklarıdır. En sık da Hashimoto tiroitididir. Bunların dışında; tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi, radyoterapi, tiroid disgenezisi ve yetersiz tiroid hormon replasmanı gibi nedenler de sayılabilmektedir.⁴

Gebelerde iyot eksikliği de göz önünde bulundurulmalıdır. İyot, tiroid hormon sentezinde önemli rol oynamaktadır. İyot eksikliği durumunda serbest tiroksin (sT4) düşüklüğü ortaya çıkar ve tiroid bezinde guatrojenik uyarı oluşturabilir. Fizyolojik olarak artan iyot ihtiyacı nedeni ile gebeler iyot eksikliği açısından risk altındadır. İyot eksikliği bebekte büyüme ve nörolojik gelişim bozukluklarına neden olmaktadır. Şiddetli iyot eksikliklerinde bebekte konjenital hipotiroidi, şiddetli beyin hasarı oluşabilir. Erişkinde günlük iyot ihtiyacı 150 µg/gün'dür. Gebelikte ise günlük iyot alımı >250 µg/gün olmalıdır.⁴

GEBELİK VE TİROİD FONKSİYONLARI

Gebelik sırasında tiroid bezi fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde artan insan koryonik gonadotropini (hCG) TSH benzeri etki ile tiroid bezini uyarır; sT4 artar ve TSH azalır. Gebelikte renal iyot atılımı artar, plasental iyot geçişi hızlanır ve iyot ihtiyacı artar. Serum iyot düzeyi azalır. Tiroid bağlayıcı globülin (TBG) artışı görülür. Gebeliğin 10-12. haftalarına kadar fetüs kendi tiroid hormonlarını sentezleyemez. Plasentadan geçen maternal tiroksin (T4) fetüs tarafından kullanılır. Bu

nedenle maternal tiroid hormon düzeyleri yeterli olmalıdır.⁴⁻⁶

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ TANISI

Hipotiroidide halsizlik, kabızlık, soğuk intoleransı, kas krampları, seste kabalaşma, kilo alımı, saç kaybı gibi semptomlar görülmektedir. Hipotiroidili gebeler bu semptomlar ile başvurabilmektedir. Fakat bazen hipotiroidi semptomları; gebeliğe bağlı gelişen fizyolojik semptomlardan ayırt edilemeyebilmektedir. Bu durumda gebelikte hipotiroidi gözden kaçabilmektedir.

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi için TSH, sT4 veya total tiroksin (TT4) kullanılmaktadır.⁴⁻⁷ TSH için gestasyonel trimester-spesifik değerler oluşturulmuştur (Tablo 2). sT4 indeksi de ölçülebilmektedir. Gebelikte östrojen aracılı TBG artışı nedeni ile T4'ün serbest fraksiyonunun ölçümünde değişiklikler görülebilir. TT4'ün üst sınırı normale göre 1,5 kat yüksek alınmalıdır. Otoimmün hipotiroidi tanısını desteklemek için anti-TPO ölçümü de yapılmalıdır.⁴

Gebelerde primer hipotiroidi tanısı, serum TSH düzeyinde artma ve sT4 düzeyinde azalma ile konulmaktadır. Santral hipotiroidisi olan gebelerde ise TSH ve sT4 düzeyleri düşüktür. Erken gebelik döneminde hCG'nin tiroid üzerine uyarıcı etkisinden dolayı serum TSH'si düşer ve T4'te hafif artma olur. Gebelikte bu fizyolojik değişiklikler sonucu hipotiroidi tanısı koymak zorlaşabilmektedir.

GEBELİKTE HİPOTİROİDİNİN KOMPLİKASYONLARI

Hipotiroidili gebe kadınlarda erken ve geç obstetrik komplikasyonlar artmıştır. Annede anemi, spontan abortus, konjestif kalp yetmezliği, preek-

TABLO 2: Tiroid stimulan hormon için trimester spesifik değerler.

	TSH mIU/L
Birinci trimester	0,1-2,5
İkinci trimester	0,2-3
Üçüncü trimester	0,3-3

TSH: Tiroid stimulan hormon.

lampsi, postpartum hemoraji, plasental anomali ve gestasyonel hipertansiyon olabilmektedir; bebekte ise düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, ölü doğum ve neonatal solunum distressi görülebilmektedir.^{6,8,9} Subklinik hipotiroidinin gebelik üzerine etkileri ise aşikâr hipotiroidi kadar net tanımlanmamıştır. Bu konuda çeşitli çalışma sonuçları mevcuttur. Casey ve ark., gebeliğin 20. haftasından önce plasental ayrılma ve erken doğum gibi komplikasyonları; subklinik hipotiroidili kadınlarda, kontrollere kıyasla iki-üç kat daha yüksek bulmuşlardır.⁷ Cleary-Goldman ve ark., 10.990 gebe kadında birinci ve ikinci trimesterde yapılan taramada, maternal subklinik hipotiroidinin, istenmeyen gebelik sonuçlarıyla net olarak ilişkili olmadığını bulmuşlardır.¹⁰ Diğer taraftan Negro ve ark., anti-TPO negatif subklinik hipotiroidili kadınlarda (TSH: 2,5-5,0 mIU/L arasında), TSH konsantrasyonu <2,5 mIU/L olan kadınlara kıyasla abortus ve ölü doğum oranını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (%6,1'e karşı %3,6; p=0,006).¹¹

İzole hipotiroidizmde sT4 düşük iken, TSH normal düzeydedir. Gebeliğin ilk haftalarında görülebilmektedir. İyot eksikliği de hipotiroidizme neden olabilir. İzole hipotiroidizm saptanan gebelerde, annenin iyot alımının yeterli olup olmadığı ya da annede altta yatan otoimmün tiroid hastalığı bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Gebeliğin ilk 12 haftasında gelişen izole hipotiroidizm, bebeğin mental ve motor gelişiminde gecikmeye neden olabilmektedir. Gebeliğin ilk 20 haftasında gelişmesi durumunda fetal distressle sonuçlanabilmektedir. Poppe ve ark.'nın yaptığı çalışmada; gebeliğin ilk haftalarında görülen izole maternal hipotiroidizminin, bebeğin nörolojik gelişiminde gecikmeye neden olduğu saptanmıştır.¹²⁻¹⁶ Craig ve ark. ise izole hipotiroidizminin perinatal sonuçlarla ilişkisiz olduğunu bulmuşlardır.¹⁷

Anti-TPO antikoru pozitifliği, ötiroid gebe kadınlarda %5-10'dur. Anti-TPO yüksek konsantrasyonda ise hipotiroidi gelişme riski fazladır. Anti-TPO pozitif kadınlarda erken doğum, yenidoğan solunum sıkıntısı, perinatal ölüm, erken membran yırtılması, abruptio plasenta ve abortus gelişebilmektedir.^{2,18,19}

GEBELİKTE HİPOTİROİDİNİN BEBEĞE ETKİSİ

Tiroid hormonları bebekte, beyin gelişimi için gereklidir. Hipotiroidili anneden doğan bebeklerde kognitif ve nörolojik gelişim kusurları olabilmektedir. Haddow ve ark., gebelikte hafif-orta derecede hipotiroidili kadınlardan doğan çocuklarda, yedi-dokuz yaşındaki zekâ düzeyinin, ötiroid kadınlardan doğan çocuklara göre 7 puan daha düşük olduğunu saptamışlardır.⁶ Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada; gebeliğinin 16-20. haftalarında subklinik hipotiroidi saptanan annelerin çocuklarında; 25-30. aylarda zekâ ve motor gelişimde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁰ Lazarus ve ark., tedavi alan ve almayan hafif hipotiroidisi olan anneleri karşılaştırmıştır. Bu annelerin çocuklarının 3,5 yaş ortalamaya zekâ düzeyleri benzer bulunmuştur.²¹

Ozdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada; gebeler üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup (n=13) tiroid otoantikörleri pozitif hipotiroidili gebeler; ikinci grup (n=21) tiroid otoantikörleri negatif hipotiroidili gebeler; üçüncü grup (n=92) tiroid hastalığı olmayan gebelerdir. Grup 1'de erken doğum riski ve yenidoğanda yoğun bakım ihtiyacının sık olduğu belirtilmiştir. Grup 1'deki bir yenidoğanda kompanse hipotiroidi; bir yenidoğanda ise geçici hipertiroksinemide saptanmıştır. Altı yenidoğanda postnatal birinci haftada anti-TPO titresini pozitif saptanmış; bunlardan biri hariç diğerlerinde postnatal üçüncü haftanın sonunda antikor pozitifliği kaybolmuştur. Grup 2'de ise; beş yenidoğanda TSH >20 mIU/L, ST4 normal olarak bulunmuş; bunların sadece iki tanesinde postnatal üçüncü haftada TSH >7 mIU/L bulunmuştur. Grup-3'de altı yenidoğanda postnatal birinci haftada TSH >20 mIU/L saptanmıştır. Sonuçta tiroid hastalığı olan gebelerin ve yenidoğanların, hem obstetrik problemler hem de tiroid fonksiyon bozukluğu açısından yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.²²

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ

Gebelerde, hipotiroidi tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır. Tedavi almayan, tiroid hastalığı için riskli kadınlarda konsepsiyondan önce mutlaka tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Konsepsiyondan önce TSH <2,5 mIU/L olması sağlanmalıdır.

Gebelik öncesi tiroid hormon replasmanı alanlarda da TSH düzeyi kontrol edilmeli; TSH 2,5 mIU/L'nin üzerinde olmamalıdır. Levotiroksin kullanan gebelerde erken gestasyonel haftalarda TSH düzeyi <2,5 mIU/L olarak hedeflenmelidir.²³ Levotiroksin kullanan gebelerin %50'sinden fazlasında levotiroksin dozunda %30-50 oranında artış gerekebilir. İhtiyaç gebeliğin erken döneminde (ilk beş hafta) artar, 20. haftada stabilize olur. Gebelik sırasında hipotiroidi tanısı konulursa tiroid fonksiyon testleri mümkün olduğu kadar hızlıca normale getirilmelidir. Uygun doza ulaşmak, trimestere özgü TSH referans sınırlarını sağlamak ve sürdürmek için levotiroksin dozu titre edilmelidir. Tedavinin başlangıcından 30-40 gün içinde ve daha sonra her dört-altı haftada bir TSH düzeyleri yeniden test edilmelidir.²⁴⁻²⁶

Obstetrik komplikasyonları azaltmak için gebelik sırasında subklinik hipotiroidinin de tedavisi önerilmektedir. Bu kadınlarda da tedavi hedefi aşikâr hipotiroidiyle aynıdır. Levotiroksin dozu genellikle dört-altı haftalık gebelik döneminde artış gerektirir ve bu artış %30 veya daha fazla olur.

Çoğunlukla, diyetle iyot eksikliğine bağlı oluşan izole hipotiroksinemi tedavisi ise tartışmalıdır. Bu hastalarda levotiroksin tedavisinin fetal ve maternal sonuçları düzelttiğine dair yeterli kanıt yoktur. İyot eksikliği bölgesinde yaşayan izole hipotiroksinemi kadınlarda iyot desteği sağlanmalıdır. Ancak levotiroksin tedavisi hâlihazırda önerilmemektedir.^{2,5} Lazarus ve ark.nın "Levotiroksinle Randomize Tedavi Çalışması"nda da, hipotiroksinemi ve T4 tedavisi verilen kadınlardan doğan çocuklarla, kontrol grubu arasında kognitif gelişim açısından bir fark gösterilememiştir.²¹ Mevcut klinik pratik kılavuzlar anti-TPO antikolları pozitif ötiroid kadınlarda da LT4 tedavisini önermemektedir.^{2,27,28}

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ TARAMASI

Gebeliğin erken döneminde tarama için TSH, sT4 ve anti-TPO kullanılmaktadır. Gebelik planlayan veya gebe kadınlarda en az bir kez TSH ölçümü yapılmalıdır. Bugün için; gebelik planlayan ve risk faktörüne sahip olan kadınlarda tarama önerilmektedir (Tablo 3). Bununla birlikte, tüm gebelerde tiroid fonksi-

TABLO 3: Gebelerde tiroid hastalığı için risk faktörleri.

1. Ailesinde veya kendisinde tiroid hastalığı öyküsü
2. Tiroidektomi öyküsü
3. Tiroid otoantikollarının pozitifliği
4. Tip 1 diyabet ve diğer otoimmün hastalık öyküsü
5. Boyuna radyasyon öyküsü
6. Düşük veya ölü doğum öyküsü
7. İnfertilite tedavisi alma öyküsü
8. Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi
9. Tiroid hastalığı düşündürülen klinik bulgular ve guatr olması

yonlarının taranması yönünde görüşler de mevcuttur. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH ve sT4 ölçümleri kullanılmalıdır.⁴

HİPOTİROİDİLİ GEBELERDE MEDİKAL ABORTUS YAPILMALI MIDIR?

Hipotiroidi tanılı gebelerde önemli bir husus da medikal abortustur. Medikal abortus kararı tartışmalıdır; bu karar verilirken anne ve bebekle ilgili bazı faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 4).

1971 yılında çıkarılan "Medikal Abortus Yasası"na göre, endikasyon olduğunda, bir uzman görüşü ile gebeliğin 12. haftasına kadar medikal abortus önerilebilmektedir. Gebeliğin 20. haftasına kadar olan medikal abortus kararında ise iki uzman görüşü gerekmektedir. Bu uzmanlar arasında endokrinologlar yoktur. Medikal abortus endikasyonları; annenin sağlığı ve bebekte gelişen veya gelişecek olan komplikasyonlara (bebeğin ciddi mental ve fiziksel bozukluk, anensefali, kromozomal ve genetik hastalıklar, teratojen ve radyasyon

TABLO 4: Hipotiroidili gebelerde medikal açıdan gebeliğin sonlandırılmasını etkileyen faktörler.

1. Hipotiroidinin şiddeti
2. Gebelik sayısı
3. İyot eksikliği
4. İnfertilite öyküsü
5. Düşük veya ölü doğum öyküsü
6. Konjenital malformasyonlu bebek öyküsü
7. Zihinsel engelli bebek öyküsü
8. Terapötik abortus konusunda hastanın tutumu ve inançları
9. Konjenital malformasyon açısından aile öyküsünün olması
10. Zihinsel engellilik açısından aile öyküsünün olması

maruziyeti, rubella) göre belirlenir. Kesin medikal abortus endikasyonları içinde hipotiroidi yoktur. Subklinik hipotiroidi ve 20. haftadan sonra gelişen hipotiroidide de medikal abortus önerilmemektedir. Bu hastalarda tiroid fonksiyonları mümkün olduğu kadar kısa sürede düzeltilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. Ciddi hipotiroidi vakalarında ise medikal abortus kararı hasta ve hasta yakınlarıyla birlikte verilmelidir. Hastadan onay alınması gerekmektedir. Bebeğin sağlığı yanında annenin de etkileneceği durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle annede preeklampsisi, eklampsisi, ablasyo plasenta riski varsa medikal abortus akılda tutulmalıdır.²⁹⁻³²

Sonuç olarak gebelikte hipotiroidi; hem anne hem de bebek üzerine olumsuz etkilerinden dolayı önemlidir. Uygun tanı ve tedavi ile bu olumsuz etkilerin oluşmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Gebelik planlayanlarda veya gebe kadınlarda, özellikle ilk trimesterde tiroid hormon düzeyleri değerlendirilmelidir. Hipotiroidisaptanması durumunda tedavi edilmelidir. Bugün için kılavuzlar; gebelik planlayan ve risk faktörüne sahip olan kadınlarda tarama önermektedir. Fakat iyot eksikliği ve hipotiroidi açısından endemik olan ülkelerde gebelerin erken dönemde taranması, hipotiroidiye bağlı komplikasyon sıklığını azaltmada yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(1):41-6.
- Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):652-7.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):777-84.
- Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 5th ed. Ankara: Tıpkı Basım; 2015. p45-8.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(2):132.e1-6
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):239-45.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-8.
- 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(1): 85-92.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):44-8.
- Glinoe D, Delange F, Laboureur I, de Nayer P, Lejeune B, Kinthaert J, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):800-5.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117(1):161-7.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar 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* 1999;50(2):149-55.
- Henrichs J1, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4227-34.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59(3): 282-8.
- Craig WY1, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):e22-8.
- Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1945-52.
- Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(3):39:265-78.
- Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(6):825-9.
- 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.
- Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol* 2013;2013:987843.
- Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3895-902.
- Stagnaro-Green A1, 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):1081-125.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3234-41.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351(3): 241-9.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-65.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):1-47.
- The Medical Termination of Pregnancy Act, 1971 (Act No.34 of 1971)[Last accessed on 2012 Sep1]
- Kalra S, Ganie MA, Unnikrishnan AG. Overt hypothyroidism in pregnancy: Can we consider medical termination of pregnancy? *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(2):197-9.
- Nambiar V, Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and impact of thyroid disorders on maternal outcome in Asian-Indian pregnant women. *J Thyroid Res* 2011;2011:429097.
- Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(2):215-20.