

Yeni Gebelik Teşhisi Konulmuş Kadınların, TSH Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Aile Hekimi Olarak Gebelikte Tiroid Bezi Takibinde Dikkat Edilecek Noktalar

Evaluation of TSH Levels of Women with New Pregnancy Diagnosis and Thyroid Gland Follow-Up in Pregnancy as a Family Physician

Adem Durmaz

Aile Hekimliği Uzmanı, Yıldırımbeazıt Aile Sağlığı Merkezi Kütahya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Aile Sağlığı Merkezlerinde, gebe takibinde tiroid bezinin önemi hakkındaki bilgi ve farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Bir Aile Sağlığı Merkezimize kayıtlı, gebelik testi yaptırmak için gelen, eş zamanlı olarak check-up programına da dahil olan kadınlarda tiroid stimulan hormon (TSH) bakılarak, sonuçlar değerlendirilmiştir. Tiroid hastası olanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Çalışmada aynı yaşta kontrol grubu da kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubundaki gebelerin %51,00'ı (n:26) 19-29 yaş aralığında idi; %51,0'ini (n:26) üniversite mezunu olduğu gözlemlendi. Gebelerin %74,5'i (n:38) planlayarak hamile kaldığını belirtti. Bir gebenin serebral palsi'li çocuğu olduğu görüldü. Bir gebenin aritmi için beta-bloker ve iki gebenin tiroid hormonu kullandığı saptandı. Ayrıca 7 gebe günde 10 adetten az sigara kullanırken, hiçbir gebenin alkol kullanmadığı gözlemlendi. Gebelerde ötiroid %72,56 (n:36), subklinik hipotiroidi %27,54 (n:14) bulundu. Kontrol grubunda ötiroidler %78,44 (n:40) ve subklinik hipotiroidi %21,56 (n:11) gözlemlendi. Araştırılan parametreler açısından, kontrol grubu ile gebe grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Gebelikte subklinik hipotiroidi çok sık görülmektedir. O nedenle gebe kalmayı planlayan yada infertil kadınlarda TSH taramaları yapılmalıdır. Gebelikte TSH referans değerlerindeki değişiklikler de akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, takip, tiroid bezi.

Summary

Objective: In this study, it was aimed to increase the knowledge and awareness about the importance of thyroid gland in pregnancy follow-up in Family Health Centers.

Material and Methods: Thyroid stimulating hormone (TSH) was examined and the results were evaluated in women who were registered to a Family Health Center, came to have a pregnancy test, and were included in the check-up program simultaneously. Those with thyroid disease were excluded from the study. Control group in the same age was also used in the study.

Results: Fiftyone percent (n:26) of the pregnant women in the study group were between the ages of 19-29; it was observed that 51.0% (n:26) of them were university graduates. 74.5% of the pregnant women (n:38) stated that they got pregnant by planning. It was observed that one pregnant had a child with cerebral palsy. It was found that one pregnant used beta-blocker for arrhythmia and two pregnant women used thyroid hormone. In addition, while 7 pregnant women used less than 10 cigarettes a day; none of the pregnant women used alcohol. Euthyroid 72.56% (n:36), subclinical hypothyroidism 27.54% (n: 14) were found in pregnant women. Euthyroids 78.44% (n:40) and subclinical hypothyroidism 21.56% (n:11) were observed in the control group. In terms of the parameters investigated, there were no statistically significant difference between the control group and the pregnant group (p> 0.05).

Conclusion: Subclinical hypothyroidism is very common during pregnancy. Therefore, TSH screening should be performed in women planning to conceive or in infertile women. Changes in TSH reference values during pregnancy should also be kept in mind.

Key Word: Pregnancy, follow-up, thyroid gland.

Kabul Tarihi: 12.Haziran.2020

Giriş

İnsan hayatı için önemli endokrin bezlerden biri de tiroid bezidir. Tiroid hormonu (TH), normal büyüme ve gelişme için gerekli olan metabolik süreçleri ve yetişkinlerde metabolizmayı düzenler (1,2). Kanda bulunan tiroid hormonları tiroksin (tetraiyodotironin, T4) ve triiyodotironin (T3) olup hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Dış uyaranlar (stres, soğuk, kan TH düzeyi vb.) hipotalamustan tirotropin salıverici hormon (TRH) sekresyonunu artırır, bu da hipofiz bezini tiroid stimüle edici hormonu (TSH) salgılaması için uyarır. TSH da tiroid bezinde T4 ve T3 sentez ve salınımını artırır. T3 hormonunun $\frac{3}{4}$ 'ü periferik kanda T4 hormonundan dönüşür. Kandaki T4 hormonu ana TSH sekresyonunu belirleyen hormondur.

Tiroid hormonu vücut ağırlığı ve enerji kullanılması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (3,4). Tiroid bezi hastalıkları erkeklerden çok kadınlarda gözlenmektedir. Tiroid bezi hastalıkları, kan hormon düzeylerine bakılarak kabaca; *subklinik hipertiroidi* (normal serum tiroid hormon düzeyleri ve hafifçe azalmış TSH düzeyi ile giden hafif-orta derecede hipertiroidi), *hipertiroidi*, *subklinik hipotiroidi* (normal serum tiroid hormon düzeyleri ve hafifçe artmış TSH düzeyi ile giden hafif-orta derecede tiroid yetmezliği) ve *hipotiroidi* şeklinde sınıflandırılabilir. Subklinik formlarda, TSH etkilenmiş ama serbest T4 de bariz bir değişikliğin olmadığı durumlardır ve genellikle taramalarda labaratuvar ile konan bir tanıdır. Hipertiroidizm; aşırı tiroid hormonu salınması durumu olup, bazal metabolizmada artma, kilo kaybı, düşük kolesterol seviyeleri, artmış lipoliz ve glukoneogenez ile karakterize hipermetabolik bir durumu ifade ederken (1,5) tersine olarak hipotiroidizm, düşük tiroid hormon seviyeleri olup, klinik olarak bazal metabolizmada yavaşlama, kilo alımı, artmış kolesterol seviyeleri, azalmış lipoliz ve azalmış glukoneogenez ile karakterize hipometabolizma ile ilişkilidir (6). TH, enerji depolama ve harcamalarını düzenleyerek enerji dengesini kontrol eden kilit metabolik yolları etkiler (4,7). Subklinik hipertiroidi kalp-damar hastalıkları ve ileri dönemlerde klinik hipertiroidiye de dönüşebilir (8).

İnsan hayatı için bu kadar vazgeçilmez bir organ olan tiroid bezi, hamilelikte de hem anne hem de

bebeğin sağlıklı gelişimi için önemli rol oynar. Özellikle Su ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebeliğin ilk 20 haftası daha önemli olmak üzere, fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı ve çeşitli kongenital anomalilerle hamilelik sırasındaki tiroid disfonksiyonları arasında kuvvetli ilişkiler saptanmıştır (9). Hamilelikte tiroid bezi bozukluklarının gebeliğin seyrini ve fetal nörofizyolojik gelişmesini etkilediği kuşkusuz kabul edilmektedir (10,11). Hamile bayanlarda diyabetten sonra en sık gözlenen ikinci endokrin bez problemi tiroid bezi problemleridir (12).

Gebelikte plesantadan sinsitiotrofoplastlardan salınan human koryonik gonodotropin (hCG) 'nin α (alfa) alt ünitesi TSH'nın α (alfa) alt ünitesi ile aynıdır. Bu biyokimyasal benzerlik hCG'nin (1/10 potense sahip) TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini stimüle etmesine ve serbest T4'ün hafif artmasına (özellikle gebeliğin ilk 7 haftasından sonra) neden olurken TSH'da bir düşüşe yol açar. hCG gebelik başladığı hafta artmaya başlar ve gebeliğin 10. haftasında en üst seviyeye ulaşır daha sonra da pek bir değişiklik olmaz. Gebelikte hCG artışı ve aktivitesinin kuvvetli olmasına bağlı gebelerde her trimesterde daha düşük TSH ve 2.-3. trimesterde daha düşük serbest T4 gözlenir (13).

Ayrıca gebelikte artan östrojenin etkisiyle, tiroksin bağlayan globülin (TBG) sentezi artar, dolayısıyla hem bağlı hem de serbest T4 miktarları artmış olur. Bunun da TSH'yı baskılayıcı etkisi ortaya çıkabilir. Ek olarak glomerüllerden iyot filtrasyonunda artması da bunlara eklenince gebelerin iyot ihtiyacı artar. Gebelikte 1-3/1000'de belirgin hipotiroidi gözlenir. Genelde en sık sebep Hashimoto Tiroiditi olup ayrıca endemik iyot eksikliği, radyaktif iyot tedavisi sonrası gelişen tüm bez ablasyonuna bağlı hipotiroidi, cerrahi sonrası hipotiroidi en sık primer hipotiroidi nedenleridir. Ayrıca 2/1000 de belirgin hipertiroidi gözlenir ki bunun da en sık sebebi, Graves Hastalığı olup ayrıca gestasyonel geçici tirotoksikoz, molar gebelik, subklinik veya sessiz tiroidit, toksik adenom, multinodüler toksik guatr en sık sebepleridir. Gebelerde tanı testi için TSH bakılmalı şayet anormal çıkarsa serbest T4 bakılmalıdır (10).

Gebelerde tüm bu sayılan fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, tarama testi olarak kullandığımız TSH değeri 2011 deki kılavuzlarda

ilk trimesterde 2,50 μ IU/mL'a dek, ikinci ve üçüncü trimesterde 3,00 μ IU/mL'ya dek normal kabul edilmektedir (14,15). 2017'deki kılavuzlarda bu değerler, hamile olmayanlarda üst sınır 0,4-0,5 altı (4,0 μ IU/mL) olarak kabul edilse de; hamilelik sırasında TSH konsantrasyonlarında önemli coğrafi ve etnik çeşitlilik bulunması nedeniyle klinisyen takibine bırakılmıştır (16). Türkiye Perinotoloji Derneği de gebelerde kan TSH düzeylerini şu şekilde sınıflandırmıştır: Birinci trimester için 0,1-2,5 μ IU/mL, ikinci trimester için 0,2 - 3,0 μ IU/mL, üçüncü trimester için 0,3 - 3,0 μ IU/mL'dir (17).

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.08.2019 tarih ve 2019/9-03 karar no ile etik açıdan uygun görülmüştür.

Çalışma, Kütahya'da bir Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı, gebelik testi yaptırmak için gelen, eş zamanlı olarak check-up programına da dahil olan 53 gebede gerçekleştirilmiş kesitsel bir çalışmadır. Tiroit hastalığı olup tedavi alan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 51 gebe üzerinden devam edildi. Beta-HCG bakılan gebelerde eş zamanlı TSH düzeyleri de incelenmiştir. Gebelik olmayan, hamile kalma potansiyeline sahip, reproduktif çağıdaki, benzer yaş grubundan da 51 kişi kontrol grubu olarak seçilmiştir. Laboratuvarında gebelik testi ve hormon testi için DXI-600 Beckman Coulter immünassay analizör (Beckman Coulter, Inc., CA, USA) cihazı kullanılmıştır. Gebe kadınlara ayrıca; yaşı, eğitimi, planlı hamile kalıp kalmadığı, kaçınıcı gebelik olduğu, ek hastalığının olup olmadığı, sigara ve alkol kullanımını sorgulayan bir anket uygulandı.

Aile Sağlığı Merkezi hem sınırlı bir bölgeye ve hem de sınırlı bir nüfusa hizmet verdiği için doğurganlık oranlarının da düşmesi nedeniyle gebe sayısının düşük kalması, çalışmanın kısıtlılığıdır.

Elde edilen bilgiler SPSS Versiyon 22,0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p:0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya katılan ilk tespit gebelerin %51,00'i (n:26) 19-29 yaş aralığında olduğu gözlemlendi. Ayrıca %45,1'i (n:23) ilk gebelikleri olduğu tespit edildi. Eğitim durumları sorgulandığında %51,0'i (n:26) üniversite mezunu olduklarını beyan etti. Gebelerin %74,5'i (n:38) planlayarak hamile kalmıştı. Aynı yaş aralıklarında seçilen kontrol grubuna da benzer sorular soruldu. Kontrol grubu, şu an hamile olmadığı için planlı gebelik ile ilgili soru bu grupta iptal edildi. Gebe grupta gebelik sayısı $1,9 \pm 0,96$, kontrol grubta $1,45 \pm 0,98$ 'dir ($t=2,34$; $p>0,05$) (Tablo 1).

Katılımcıların gebelikte kullandığı ilaçlar da sorgulanmıştır. Bir gebenin aritmi için beta bloker ve iki gebenin de tiroid hormonu kullandığı gözlemlendi. Tiroid hormonu kullanan gebeler çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca yedi gebe günde 10 adetten az sigara kullanırken hiçbir gebenin de alkol almadığı gözlemlendi (Tablo 2). Gebelerden birinde serebral palsili bebek öyküsü vardı. Çalışmaya katılan 102 kadının 11'i (%10,8) hiç gebelik geçirmemiş iken, 12 (%11,8) kadının ilk gebeliği olduğu gözlemlendi.

Kandaki TSH hormon düzeylerine göre gebeler ve kontrol grubu incelendiğinde; gebelerde komplikasyon açısından önemli olan subklinik hipotiroidi %27,54 (n:14) daha çok rastlanmıştır. Gebelere göre TSH değeri kabul edildiğinde kontrol grubunda %21,56 (n:11) oranındadır (Tablo 3).

Araştırılan parametreler açısından, gebeler ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede $p>0,05$ olup anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 1. Çalışmaya katılan gebelerin bazı demografik bilgileri

	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	P değeri
	Gebeler		Kontrol		
Yaş					
19-29	26	51.0	26	51.0	
30-39	23	45.1	23	45.1	
40 ve üstü	2	3.9	2	3.9	
Gebelik sayısı					
0	0	0.0	11	21.6	<i>p>0.05</i>
1	23	45.1	12	23.5	
2	16	31.4	23	45.1	
3	8	15.7	4	7.8	
4 ve üstü	4	7.8	1	2.0	
Eğitim durumu					
İlkokul	1	2.0	6	11.8	
Ortaokul	5	9.8	5	9.8	
Lise	19	37.3	20	39.2	
Üniversite ve üstü	26	51.0	20	39.2	
Gebeliğin planlı olup olmadığı					
Hiç gebe kalmayanlar	0	0.0	11	10.8	
Evet	38	74.5	35	68.6	
Hayır	13	25.5	5	20.6	
Toplam	51	100.0	51	100	

Tablo 2. Gebe ve kontrol grubunun sürekli ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları

	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	P değeri
	Gebeler		Kontrol		
Gebelerin sürekli ilaç kullanma durumları					
Evet	3	5.9	0	%0.0	
Hayır	48	94.1	51	%100	
Sigara kullanma durumu					
Evet	8	15.7	6	11.8	<i>p>0.05</i>
Hayır	43	84.3	45	88.2	
Alkol kullanma durumu					
Evet	0	0	1	2.0	
Hayır	51	100	50	98.0	
Özürlü çocuk doğurma öyküsü					
Evet	1	3.5	0	0.0	
Hayır	27	96.5	51	100.0	
Toplam	51	100	51	100	

Tablo 3. Gebelerde ve kontrol grubunda TSH değerlerine göre sınıflandırılması

Klinik	Gebeler		Kontrol		P değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Subklinik hipotiroidi (>2,5µIU/mL)	14	27.54	11	21.56	<i>p>0.05</i>
Ötiroidi (0,1-2,5 µIU/mL)	36	72.56	40	78.44	
Subklinik hipertirodi (<0,1µIU/mL)	0	0	0	0.0	
Toplam	51	100	51	100	

Tablo 4. Gebe ve kontrol grubu arasında ki-kare, p değeri

Klinik	Gebeler		Kontrol		P değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
TSH Ötiroidi	37	72.5	40	78.4	0.477
Subakut hipotiroidi	14	27.5	11	21.6	0.490
					<i>p>0.05</i>

Tartışma

Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroididen daha fazla görülmektedir. Sunulan çalışmada da bu durum gözlenmiştir. Yapılan kohort çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki olduğu gösterilmiş olsa da, randomize kontrollü çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (17).

Özellikle gebelikte tiroid fonksiyonları değerlendirilirken, mutlaka gebeliğe özgü TSH değerleri ile değerlendirilmelidir. Bu önemli bir parametre olup gebelik düşünen kadınlarda da mutlaka bu şekilde davranılmalıdır (13). Gebelerde eğer tiroid bezi değerlendirilecekse tarama testi olarak TSH değeri istenmelidir, eğer bu testte bir anormallik saptanırsa diğer TH'larına sonrasında bakılmalıdır.

Sunulan çalışmada gebelik teşhisinde (ilk trimesterde), subklinik hipotiroidi oranı %27.54 bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada (TSH değeri üst sınır olarak yine 2,5µIU/mL alındığında) %21,56 tespit edilmiştir. İstatiksel olarak gebelerle kontrol grubu arasında, TSH değerleri açısından bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Rajput ve arkadaşları, Hindistan'da 461 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama gebelik yaşını 23,79 ve ilk subklinik hipotiroidi oranını %21,5 bulmuşlardır. Mevcut sunulan çalışmada gebelerin yaşlarının ortalaması 30,39 idi; bilindiği gibi yaş ilerledikçe

TSH yükselme eğilimindedir. Ayrıca Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı, hasta sayısı sınırlı olduğu için ve doğurganlık oranlarının ülkemizde azalmasının da etkisiyle başvuru yapan gebe sayısı kısıtlıydı. Bu nedenle çalışmanın dar bir popülasyonda gerçekleştirilmiş olması bir dezavantajdı. Çalışmada, Rajput ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek değerler bulunmasında, bu sebeplerinde etkili olabileceği düşünüldü (18).

Li ve arkadaşları Çin'de 2000 hamile kalmayı düşünen ve 4800 de gebelik teşhisi konulmuş toplam 6800 adet 18-46 yaş aralığındaki kadın üzerinde yaptığı çalışmada; subklinik hipotiroidi oranını %27,8 bulmuşlardır. Ayrıca kontrol grubu ile gebeler arasında aynen sunulan çalışmada olduğu gibi anlamlı bir fark bulamamışlardır (19).

Normal popülasyonda subklinik hipotiroidi %2,3 arasında gözlenirken, gebelerde referans değerinin değişmesi nedeniyle subklinik hipotiroidi daha sık gözlenmektedir. Poppe ve ark. infertil kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada, infertil kadınlarda, kontrol gruplarına kıyasla biraz daha yüksek serum TSH düzeyleri saptamışlardır (20). Aynı şekilde yapılan retrospektif bir çalışmada, Yoshioka ve ark. subklinik hipotiroidili infertil kadınların (levotiroksin tedavisiyle) daha kısa sürede hamile kaldığını bildirmişlerdir; bu da levotiroksin tedavisinin subklinik hipotiroidizmlı hastalarda

doğurganlığı artırabileceğini düşündürmektedir (21).

Sonuç olarak; Aile Hekimleri özellikle gebe kalmayı planlayan kadınlarda TSH taramalarını da ihmal etmeden yapmalıdır. TSH düzeyleri; ilk trimesterde ve gebe kalmak isteyenlerde 0,1-2,5 μ IU/mL arasında, ikinci trimesterde 0.2–3.0 μ IU/mL, üçüncü trimesterde 0.3–3.0 μ IU/mL referans değerlerinde tutulmaya çalışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action, *J Clin Invest* 2012;122(9):3035-43.
2. Oetting A, Yen PM. New in sight sinto thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(2):193-208.
3. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008;168(6):587-92.
4. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormone and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2013;2:83–92.
5. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):1-23.
6. Garber JR., Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
7. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010;31:139-70.
8. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(4):1034.
9. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(10): 3234-41.
10. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(6):977-87.
11. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283-92.
12. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of endocrinopathies in pregnancy: A review of current evidence. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(5):781.
13. Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, Bednarczuk T, Buziak-Bereza M, Dumnicka P, et al. Reference values for TSH and free thyroid hormones in healthy pregnant women in Poland: A prospective, multicenter study. *European. Eur Thyroid J* 2017;6(2):82–8.
14. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(8):2543–65.
15. 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):1081–1125.
16. 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(3):315-89.
17. Api O, Şen C, Yayla M, Kurdoğlu M, Yapar EG, Sezik M, ve ark. Perinatal Tiroid Çalıştay Raporu-2015. *Perinatoloji Dergisi* 2015;23(2):116-39.
18. Rajput R, Goel V, Nanda S, Rajput M, Seth S. Prevalence of thyroid dysfunction among women during the first trimester of pregnancy at a tertiary care hospital in Haryana. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015; 19(3):416.
19. 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? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99(1): 73–9.
20. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12(11): 997-1001.

21. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocrine Journal* 2015; 62(1):87–92.

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Adem Durmaz

Aile Hekimliği Uzmanı, Yıldırımbeazıt Aile
Sağlığı Merkezi Merkez, Kütahya, Türkiye

Tel: 0.505.3535285

E-mail: aduramaz@gmail.com