

Erken Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluğunun Tespiti

Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy

Muzaffer Temur¹, Hüseyin Cengiz¹, Bülent Arıcı², Levent Yaşar¹, İsa Aykut Özdemir¹

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma tiroid disfonksiyonları açısından risk faktörü olan ve olmayan kadınlarda erken gebelikte tiroid disfonksiyonlarının sıklığının karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Yöntemler: Çalışma grubuna Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'ne Nisan 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında başvuran, gebelik yaşı 6 ile 20 hafta arasında değişen 194 gebe alınmıştır. Tiroid hastalığı açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan olgular Grup I, bir veya daha çok risk faktörü taşıyan olgular Grup II'ye dâhil edildi. Tüm olgular tiroid disfonksiyonları açısından serum TSH (Tiroid Stimulan Hormon), serbest T4 (tiroksin), serbest T3 (triiodotironin), Anti-TPO (Anti-tiroid Peroksidaz) düzeyleri ölçülerek tarandı.

Bulgular: Çalışma grubunda hipotiroidi sıklığı %3.6, subklinik hipotiroidi sıklığı %1, hipertiroidi sıklığı %1 olarak tespit edildi. Tiroid hastalığı tespit edilen ve edilmeyen olgular arasında abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Anti-TPO'su pozitif olan gebelerde tiroid hastalığı anlamlı olarak yüksek olarak bulundu. Tiroid cerrahisi öyküsü olan olgularda tiroid hastalığı anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edildi. Risk faktörü olmayan 128 olgunun 5'inde tedavi gerektiren tiroid hastalığı tespit edildi. Çalışmamızın tümü göz önüne alındığında; tiroid hastalığı görülme sıklığı açısından risk faktörü olan ve olmayan gebeler arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Endokrin çalışma grupları, tiroid hastalıkları açısından sadece risk faktörü taşıyan hastaları taramayı önerse de, biz risk faktörü olan ve olmayan her iki grupta da benzer oranda tiroid disfonksiyonu tespit ettik. Bu nedenle tiroid hastalıklarının oluşturabileceği ciddi sonuçlarla karşılaşmamak için, tüm gebeleri taramanın daha uygun bir yaklaşım olduğu görüşündeyiz. (*Gazi Med J 2012; 23: 6-9*)

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidi, hipertiroidi, erken gebelik, anti-tiroid peroksidaz

Geliş Tarihi: 16.12.2011

Kabul Tarihi: 26.02.2012

ABSTRACT

Objective: The present study was designed to investigate the prevalence of thyroid dysfunction in early pregnancy and to compare pregnant women with and without risk factors for thyroid dysfunction.

Methods: One hundred and ninety-four women in weeks 6-20 of pregnancy attending the Obstetrics and Gynecology Clinics of Bakırköy MD Sadi Konuk Teaching and Research Hospital between April 2008 and February 2009 were included in the study. The cases were separated into two groups, Group I and Group II. Serum levels of anti-TPO (anti-thyroid peroxidase), TSH (thyroid stimulating hormone), free T4 (thyroxine) and free T3 (triiodothyronine) were measured in all cases.

Results: The prevalence of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism was found to be 3.6%, 1% and 1%, respectively. The frequency of abortus was not statistically different between pregnant women with thyroid disease and without thyroid disease. The prevalence of thyroid disease was significantly higher in cases with positive anti-TPO and in cases who underwent surgery. Thyroid diseases which required treatment were diagnosed in five of 128 pregnant women without risk factors for thyroid disease. There was no statistically significant difference in the prevalence of thyroid disease between pregnant women with risk factors and without risk factors.

Conclusion: The frequency of thyroid dysfunction was similar in the two groups, including cases with or without risk factors for thyroid disease. In spite of many endocrine societies, we suggest that all pregnant women should be screened without consideration of risk factors to avoid adverse outcomes. (*Gazi Med J 2012; 23: 6-9*)

Key Words: Hypothyroidism, hyperthyroidism, early pregnancy, anti-thyroid peroxidase

Received: 16.12.2011

Accepted: 26.02.2012

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Cengiz, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 532 595 04 54 E-posta: obstetrik@gmail.com

©Telif Hakkı 2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2012.02

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları özellikle reproduktif yaşlarda sık görülen endokrin bozukluklardandır. Gebelikte ortaya çıkan yeni fizyolojik duruma bağlı olarak tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Tiroid bezi disfonksiyonları gebelikte yaygın olarak izlenmektedir ve bu değişiklikler genellikle yenidoğan ve anne için sorun teşkil etmez. Uygun tedavi ve yönetimle gebelik süresi normal olarak tamamlanabilir.

Hipotiroidizm, gebeliklerin yaklaşık %2.5'inde görülür. Hipertiroidizm ise gebeliklerin %0.2'sinde görülür ve bunların büyük bir çoğunluğu Graves Hastalığına bağlıdır (1). Klinik olarak gebelikte tiroid disfonksiyonlarını tespit etmek zordur, çünkü sinirlilik, taşikardi, kardiyak sistolik üfürüm, terleme, dispne gibi bulgu ve belirtiler normal gebelikte de izlenebilmektedir.

Fertilitede olduğu gibi gebelikte de sağlıklı fetus gelişimi için tiroid hormonlarının yeterli düzeyde olması gereklidir (2, 3). Gebelikte görülen maternal tiroid hastalıkları; fetal kayıp, preeklampsi, preterm doğum, plasenta ablasyonu, fetusta azalmış entelektüel fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (4, 5). Fetus gestasyonun 10-12. haftasına kadar kendi tiroid hormonlarını üretme kabiliyetine sahip değildir, bu haftalara kadar gerekli ihtiyacı maternal T4'ten (tiroksin) sağlar; T4 plasentayı geçerek fetus tarafından kullanılır. Maternal hipotiroidizmde fetus için gerekli hormon miktarı anne tarafından karşılanamaz. Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde fetus nöropsikomotor gelişim açısından olumsuz etkilendir. Bu fetusların bilişsel zeka skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür (5, 6).

Bugünkü bilgilere göre tiroid hastalıkları açısından risk faktörü taşıyan hastalar dışında rutin olarak tiroid testlerinin istenmesi önerilmemektedir. Birçok klinikte özellikle ilk başvuruda hemogram, biyokimya, Elisa gibi tetkikler rutin olarak istenirken tiroid tetkikleri risk faktörü olan hastalar dışında istenmemektedir. Belki de bu uygulama bizim tiroid hastalıklarını gözden kaçırmamıza sebep olmaktadır.

Çalışmamızda tiroid hastalıkları açısından risk faktörü taşıyan gebeler dışında, risk faktörü taşımayan gebelerde rutin olarak tiroid fonksiyonlarını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniği'ne Nisan 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında başvuran, gebelik yaşı 6 ile 20 hafta arasında değişen 194 gebe dahil edildi. Gebelerin sosyodemografik özellikleri, oluşturulan anket formlarına kaydedildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı ve etik komite onayı alındı. Hastalar tiroid hastalıkları açısından risk faktörü olan ve olmayanlar şeklinde ayrıldı. Grup I herhangi bir risk faktörü taşımayanlar; Grup II, bir veya daha çok risk faktörü taşıyanlar olarak belirlendi.

Risk faktörleri:

- Daha önce tiroid hastalığı
- Tiroid cerrahisi öyküsü
- Ailesinde tiroid hastalığı
- Tip 1 diabetes mellitus
- Romatoid artrit gibi otoimmün hastalık varlığı
- Pozitif Anti-TPO antikoru
- Sigara kullanmak

Araştırmada kullanılan anket formlarıyla aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

- Hastanın doğum tarihi üzerinden kronolojik yaşı
- Hastanın gravida, parite, abort sayısı
- Hastanın kilo ve boy bilgisi
- Hastanın sosyoekonomik düzeyi
- Sigara, alkol kullanım öyküsü
- Daha önce tiroid hastalıkları ile ilgili tedavi alıp almadığı
- Daha önce tiroid ile ilgili cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı
- Ailede tiroid hastalığı öyküsü
- Tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalık öyküsü

Tüm olguların ultrasonografik muayeneleri bir uzman hekim tarafından (General Electric Locig Pro 200) başvuru anında yapıldı. Tetkiklerin tümü aynı laboratuvarında analiz edildi. TSH (Tiroid Stimulan Hormon), fT3 (serbest triiyodotronin), fT4'ün (serbest tiroksin) serum konsantrasyonları Abbott Architect 1600 Kemiluminesans yöntemi orijinal kitleri ile analiz edildi. Anti-TPO ise Siemens İmmulite1000 Kemiluminesans yöntemi orijinal kitleri ile analiz edildi. Laboratuvarımızdaki tiroid testlerinin referans aralığı sırasıyla; TSH, fT4, fT3 için; 0.34-5.6 pmol/litre, 0.60-1.12 pmol/litre, 2.5-3.9 pmol/litre olarak değerlendirildi. Anti-TPO (Anti-tiroid Peroksidaz) için ise >35 U/ml değeri pozitif olarak değerlendirildi. Sonuçlarımızı, hastanemizdeki mevcut olan kitin verdiği referans aralıklarında değerlendirdik. Hastalara bu referans aralıkları içinde hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi tanıları konuldu.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student T test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Nisan 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında gebe polikliniğine başvuran 300 olgudan 106 tanesi çalışmayı kabul etmemiş, geriye kalan 194 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri verilmiştir. Çalışmamıza katılan 194 olgunun;

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Min-Max	Ort±SD
Yaş	18-48	27.39±5.35
Gebelik haftası	5-20	11.42±4.31
VKİ	16-42	24.46±4.08
Gravida	0-6	2.08±1.13
Parite	0-4	0.87±0.96
Abortus	0-2	0.12±0.36
VKİ; Vücut kitle indeksi, SD; Standart deviasyon		

%1'inde (n=2) subklinik hipotiroidi, %3.6'sında (n=7) hipotiroidi, %13.9 (n=27) olguda subklinik hipertiroidi, %1'inde (n=2) ise hipertiroidi tespit edildi. Geri kalan olgular (%80.4) ötiroidi idi.

Tiroid hastalığı varlığına göre risk faktörlerini ayrıntılı olarak incelediğimizde; tiroid hastalığı görülen olgularda Anti TPO pozitifliği ve geçirilmiş tiroid cerrahisi öyküsü görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Tiroid hastalığı varlığına göre risk faktörlerinin değerlendirilmesinin ayrıntılı analizi Tablo 2'de verilmiştir. Tiroid fonksiyonlarının risk gruplarına göre ayrıntılı dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınları en sık etkileyen ikinci endokrin bozukluktur (7). Gebelik sırasında, tiroid bezinde oluşan fizyolojik değişikliklerin bilinmesi, tiroid bezi hastalıklarının tanısı açısından önemlidir. Tüm bu nedenlerle, gebelik sırasındaki tiroid bezi hastalıklarının tanı ve tedavisi özellikli oluşturmaktadır (8).

Gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklerden dolayı tiroid hormon düzeyleri de değişebilmektedir. Bu değişiklikler genel olarak sorun teşkil etmemekle birlikte takip edilmesi gerekir. Bostancı'nın yaptığı çalışmada hipotiroidi sıklığı %2.84 ve hipertiroidi sıklığı ise %0.63 olarak tespit edilmiştir (9). Bijay Vaidya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidi sıklığı erken gebelikte %2.6, hipertiroidi sıklığı %1.9 olarak bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızın sonuçları da benzer olup, hipotiroidi sıklığı %3.6, subklinik hipotiroidi sıklığı ise %1, hipertiroidi sıklığı %1 olarak tespit edildi. Gebelikte, özellikle hCG oranlarının yüksek olduğu ilk trimesterde hastalara subklinik hipertiroidi teşhisini koyarken dikkatli davranmak gerekmektedir. Her hastanenin kendi

Tablo 2. Tiroid hastalığı varlığına göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi

		Tiroid hastalığı		p
		Var n (%)	Yok n (%)	
Sigara	Var	0	16 (%8.7)	0.306
	Yok	11 (%100)	167 (%91.3)	
Tedavi öyküsü	Var	2 (%18.2)	16 (%8.7)	0.295
	Yok	9 (%81.8)	167 (%91.3)	
Cerrahi öykü	Var	2 (%18.2)	2 (%1.1)	0.017
	Yok	9 (%81.8)	181 (%98.9)	
Aile hikayesi	Var	1 (%9.1)	47 (%25.7)	0.215
	Yok	10 (%90.9)	136 (%74.3)	
Anti TPO pozitif	Var	3 (%27.3)	9 (%4.9)	0.003
	Yok	8 (%72.7)	174 (%95.1)	
Otoimmün hastalık öyküsü	Var	0 (%0)	2 (%1.1)	1.000
	Yok	11 (%100)	181 (%98.9)	

Tablo 3. Tiroid fonksiyonlarının risk gruplarına göre dağılımı

	Ötiroid		Hipertiroidi		Hipotiroidi		Subklinik hipotiroidi		Subklinik hipertiroidi	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Risk faktörü olmayan (n=128)	106	(54.7)	0	(0)	4	(2.06)	1	(0.5)	17	(8.7)
Risk faktörü olan (n=66)	50	(25.7)	2	(1)	3	(1.5)	1	(0.5)	10	(5.1)
Toplam (n=194)	156	(80.4)	2	(1)	7	(3.6)	2	(1)	27	(13)

populasyonuna uygun sınır değerleri tespit etmesi gereklidir. Aksi takdirde, zaten fizyolojik olarak ihtiyacı artmış gebeye antitiroid ilaç başlayarak hassas bir dönemde olan fetusta ciddi sorunlara yol açılabilir.

Çalışma öncesi çalışmanın gücü hesaplanmamıştır. Polikliniğe başvuran 300 hastanın 194'ü çalışmayı kabul etmiş ve bu hasta grubu ile çalışma yapılmıştır. Ancak testler yapılırken tüm karşılaştırmaların güçlerine bakılmış ve tüm karşılaştırmaların gücü 0.74-0.85 arasında bulunmuştur.

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm artmış abort sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (11). Rama, Chandra ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hipotiroidi olan gebe hastalarda ilk trimesterde abort sıklığını %4.29 olarak tespit etmişler (12). Buna rağmen Bijay Vaidya ve arkadaşları daha önce abort hikayesi olan olguların gebeliğinde tiroid hastalıklarının görülme sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmemişlerdir (13). Biz tiroid hastalığı tespit ettiğimiz gebelerle, ötiroid olgular arasında abortus sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Her ne kadar tiroid hastalıklarının abortus için bir sebep olduğu söyleneceği aşık hipertiroidizm ve hipotiroidizm infertiliteye sıkça eşlik etmektedir; dolayısıyla böyle hastalar zaten gebe kalamayacağı için abortusun da tiroid hastalarında artabileceğini söylemek için daha kapsamlı çalışmalar yapmak gereklidir.

American Association of Clinical Endocrinologist ve Endocrin Society gibi dernekler; sadece riskli hastaların taranmasını önermişlerdir (14). Vaidya ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti-TPO'su pozitif olan, daha önce tiroid hastalığı ve ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olan hastaların erken gebeliklerinde tiroid hastalığı sıklığını anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (12). Elizabeth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anti-TPO'su pozitif olan gebelerde tiroid hastalığı görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sigara ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (15). Bizim yaptığımız çalışmada ise diğer çalışmalara benzer olarak anti-TPO'su pozitif olan gebelerde tiroid hastalığı anlamlı olarak yüksek idi. Yine çalışmamızda daha önce cerrahi öyküsü olanların gebeliklerinde tiroid hastalığını anlamlı olarak yüksek tespit ettik.

Çalışmamızın tümü göz önüne alındığında; tiroid hastalığı görülme sıklığı açısından risk faktörü olanlar ve olmayan gebeler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buna rağmen çoğu klinikte tiroid tetkikleri sadece risk faktörü olan hastalarda istenmeye devam etmektedir. Yaptığımız çalışmada risk faktörü olmayan 128 gebenin 5'inde tedavi edilmesi gereken tiroid hastalığı tespit ettik. Rutin tiroid taraması yapılmamasından dolayı bu hastalar tanı ve tedavi şansını yitirmektedirler. Ortalama olarak 4 tiroid hastasını tespit etmek için 100 kişiyi taramamız gerekmektedir. Bu tür hastaların tedavi edilmediklerinde ortaya çıkacak nöro-psikoentellektüel sorunların topluma maliyetinin tarama maliyetinden her zaman daha fazla olacağı kanaatindeyiz. Tazegül ve Şimşek çalışmalarında gebelik sırasında tiroid fonksiyon testlerinin dikkatle takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (16).

Sonuç olarak, maternal hipotroidide; anemi, preeklampsi, abruption plasenta, postpartum hemoraji, laktasyonun gecikmesi, post-term gibi komplikasyonlar ve bunlara eşlik eden fetal distres,

intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, spontan abortus ve ölü doğum gibi fetal komplikasyonların riski arttığı için, hipotiroidi açısından endemik olan ülkemizde gebelerin erken dönemde taranmasını önermekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lao TTH, Chin RKH, Waminathan R, Lam YM. Maternal thyroid hormones and outcome of pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 4-71.
2. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18: 404-33. [\[CrossRef\]](#)
3. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1283-92. [\[CrossRef\]](#)
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Mcitire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2005; 105: 239-45. [\[CrossRef\]](#)
5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549-55. [\[CrossRef\]](#)
6. Pop VJ, Brauvers EP, Vader HL. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development a 3-year follow up study. Clin endocrinol 2003; 59: 282-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalance of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (oxf) 1991; 35: 41-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Çakır N. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004.
9. Bostancı MS, Taşkesen F. J Clin Exp Invest. Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları ve sonuçlarının değerlendirilmesi 2011; 2: 196-201.
10. Vaidya BJ, Anthony S, Bilous M, Shield B. Detection of Thyroid Dysfunction in Early pregnancy. universal screening or Targeted High-Risk Case Finding. The journal of Clinical Endocrinology 2008; 92: 203-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment, Clin Investigator 1993; 71: 367-71.
12. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalance of Hypothyroidism in Recurrent Pregnancy Loss in First Trimester Indian J Med 2008; 62: 357-61.
13. Vaidya BJ, Anthony S, Bilous M, Shield B. Detection of Thyroid Dysfunction in Early pregnancy. universal screening or Targeted High-Risk Case Finding. The journal of Clinical Endocrinology 2008; 92: 203-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-38. [\[CrossRef\]](#)
15. Elizabeth N, Emily O, Matthew W, Stephanie L, Magnani B, Platek D, et al. Association of First Trimester Thyroid Function Test Values With Thyroperoxidase Antibody Status, Smoking, And Multivitamin Endocr Pract. 2008; 14: 33-9.
16. Tazegül A, Şimşek B. Gebelikte Tiroid Hastalıkları. Selçuk Tıp Derg 2010; 26: 63-7.