

Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Tedavisi

Aynur Aktaş¹, Zafer Pekkolay²

ÖZET

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, maternal, fetal sağlıklı gelişim için önemlidir. Tiroid fonksiyonlarının dikkatli değerlendirilip, tanının konulması ve uygun tedavinin verilmesi çok önemlidir. Normal bir gebelikte, human kori-onik gonadotropin seviyesinin artması ve tiroid stimulan hormon düzeyini uyarmasıyla, birinci trimesterde, triiodotiro-nin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyinde artış, tiroid stimulan hormonda (TSH) baskılanma olur. Gebeliğin 12-14. haftalarında tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) artışıyla, total T3 ve T4 seviyeleri artarken, serbest T4 düzeyinde de hafif azalma olur. Gebelikte en sık görülen tiroid hastalığı, hipotiroididir. Maternal hipotiroidi, fetal kayıp, preterm doğum, preeklampsi, erken plesanta rüptürü ve doğacak çocuklarda entellektüel fonksiyonlarda azalmaya neden olabilir. Hipertiroidizm, nispeten daha az görülür. Sıklığı %0,1-1'dir. Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi hipertiroidizm'in en sık nedeni (%85), Graves hastalığıdır. Diğer bir neden hiperemesis gravidarumdur. Bu sık görülen durumun, Graves hastalığından ayırt edilmesi önemlidir. Gebelikte hipotiroidi ve hipertiroidinin optimal tedavisi hakkında tartışmalı çok sayıda yayın ve görüş mevcuttur. Çalışmalar arasında çelişkiler olmakla beraber, ilk trimesterde tiroid fonksiyonlarının çalışılmasını destekleyen görüşler ağır basmaktadır. Bu yazıda gebelikte tiroid disfonksiyonu ile ilgili güncel bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, tiroid hastalıkları, komplikasyonlar, tedavi

Thyroid Diseases and Treatment in Pregnancy

ABSTRACT

Assessment of thyroid disease in pregnancy is important for gestational maternal health, obstetric outcome and, subsequent development of child. Pregnancy has profound effects on the regulation of thyroid function, and on thyroidal functional disorders, that need to be recognized, carefully evaluated and correctly managed. In women with normal thyroid function there is an increase in thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) production and inhibition of thyroid-stimulating hormone (TSH) in the first trimester of pregnancy. In the pregnant woman, elevated thyroxine-binding globulin (TGB) and concomitant increases in total T4 and T3 levels plateau at 12-14 weeks of pregnancy, and free T4 measurements slowly decrease. The most frequent thyroid disorder in pregnancy is maternal hypothyroidism. It is associated with fetal loss, placental abruptions, preeclampsia, preterm delivery and reduced intellectual function in the offspring. Hyperthyroidism during pregnancy is relatively uncommon, with a prevalence estimated to range between 0.1% and 1%. The most common cause of hyperthyroidism is Graves disease, as this etiology accounts for 85% of clinical hyperthyroidism in pregnancy. Another cause of hyperthyroidism is hyperemesis gravidarum. This is common and requires differentiation from Graves disease. There has been much discussion and many publications on the optimal management of pregnant women who are hyperthyroid or hypothyroid. Despite the lack of consensus organizations, which are based on analyses, support screening in all pregnant women in the first trimester for thyroid disease. In this article, we provide information about the current approaches of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Exp Invest* 2016; 7 (1): 119-123

Key words: Pregnancy, thyroid function, complications, treatment

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye
² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Aynur Aktaş,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Şükriye Mahallesi, Ulucanlar Caddesi, No:89
Altındağ / Ankara Email: aynur.meb@gmail.com

Received: 14.12.2015, Accepted: 11.01.2016

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016, All rights reserved

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları doğurganlık yaşındaki kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle hamilelik esnasında tiroid ile ilgili bir problemle karşı karşıya kalma olasılığı oldukça yüksektir. Fetus özellikle ilk 10-12 haftaya kadar annenin tiroid hormon düzeyine bağımlıdır. Bu dönem fetusun santral sinir sistemi gelişimi için önemlidir [1,2]. Gebelikte fazla tiroid hormon stimülasyonu nedeniyle iyot yeterli olan bölgelerde tiroid boyutları %10, iyot yetersiz bölgelerde %20-40'a kadar artabilir [3]. Özellikle birinci trimesterde Human Korionik Gonadotropin (HCG) 'in artışı tiroksin (T4) ve triiodotironin(T3) üretimini %50'ye kadar artırır ve günlük iyot ihtiyacı %50 ye kadar artarken, Thyroid stimulan hormone (TSH) seviyeleri düşer(4). Uygun tedavi edilmeyen tiroid fonksiyon bozuklukları annede ve fetüste istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Gebelerde aşikar tiroid fonksiyon bozukluğu %2-3, subklinik bozukluklar %10 oranında görülür [5].

GEBELİKTE HİPOTİROİDİ

Gebelik, hipotiroidizmde görülen semptomları taklit edebilir. Bunlar; kas krampları, anksiyete, konstipasyon, yorgunluk ve kilo artışıdır. Semptom benzerliği gebelik boyunca hipotiroidi tanısı koymayı zorlaştırabilir [6,7]. Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı %2-3'dür. Bunun %0,3-0,5 aşikar hipotiroidizm (AH), %2-2,5'un subklinik hipotiroidizm (SCH) olduğu saptanmıştır [8,9]. Aşikar hipotiroidide, TSH yüksek, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düşüklüğü görülürken; SCH'de, TSH yüksek, sT3 ve sT4 normal saptanır. Klein ve arkadaşları, 2000 gebenin 49 'da (%2,5'da) TSH düzeyini 6µU/ml'nin üzerinde saptadılar. Bunların altısında, sT4 düzeyi de düşük saptandı [10]. Vaidya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gestasyonun 9. Haftasında olan 1560 gebenin %2,6'da TSH düzeyini 4,2 µU/ml'nin üzerinde saptadılar [11]. Bostancı ve arkadaşlarının 633 gebe ile yaptığı çalışmada, olguların 18'de hipotiroidi, 4'de hipertiroidi saptanmıştır. Hipotiroidili hastaların çoğunda neden Hashimoto tiroiditi saptanmış. Preeklampsi, hipotiroidili olgularda %16,67 oranında gözlenmiştir [12]. Gebelikte görülen hipotiroidinin tüm dünyada başta gelen nedeni iyot eksikliğiyken, iyot yeterli bölgelerde başlıca nedeni otoimmün tiroidittir [13]. Tiroid otoantikörleri hipotiroidi gelişiminde önemli takip parametresidir. Tiroid peroksidaz antikör (anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-Tg) antikör pozitifliği yaklaşık %8-10'dur.Bu da yaklaşık 5 kat fazla riskle maternal

tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir [7,11,14]. Gebelikte SCH ve AH'nin anti-TPO ile birlikteliği gebelikte istenmeyen sonuçlara neden olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte buna karşı görüşler de vardır. Birçok çalışmada da, SCH'i ve otoimmün tiroiditi olan gebelerde olumsuz etkiler gözlenmemiştir [7,15-17]. AH'i Tablo 1'de gösterildiği gibi birçok istenmeyen duruma neden olabilir [18].

Tablo 1. Aşikar hipotiroidisi olan gebelerde fetal ve maternal komplikasyonlar

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar
Hipertansiyon/preeklampsi	Erken doğum
Plesanta rüptürü	Düşük doğum ağırlığı
Düşük oranında artış	Perinatal morbiditede
Sezeryan riski	Fetal ve perinatal mortalite
Postpartum hemoraji	Nörofizyolojik ve kognitif bozukluk

Negro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ötiroid olup, Anti-TPO'su pozitif olan gebelere düşük doz levotroksin (LT4) tedavisi verilerek TSH normalize edilmiş. Düşük oranları antikoru negatif olanlarla benzer bulunmuştur (%3,5'a karşı %2,4). Antikoru pozitif tedavi edilmeyen kadınlarda TSH da anlamlı yükseklik ve %13,8 'de abortus saptanmıştır [7]. Son yıllarda tiroid otoantikoru negatif olan gebelerle yapılan büyük bir çalışmada; ilk trimester TSH 2,5 µU/ml'nin altında olanlarda spontan düşük oranı %3,6 saptanırken, TSH 2,5-5 µU/ml olanlarda spontan düşük oranı %6,1 saptanmıştır. Aşikar hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar üzerine uzun dönem etkileri iyi bilinmektedir. Bunlar; doğan çocuklarda düşük IQ ve mental disfonksiyondur [12,19-22]. Ancak gebelikte SCH'nin uzun dönemde kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi hakkında görüş birliği yoktur [23-26].

Klavuzlarda önerilen TSH düzeyi; gebelik öncesi ve birinci trimester da 2,5 µU/ml'nin altında , ikinci ve üçüncü trimesterde 3 µU/ml'nin altında olmalıdır [27]. Alexander ve arkadaşları LT4 ihtiyacının özellikle gestasyonun ilk 8 haftasında arttığını göstermişlerdir [28]. Graves Hastalığı, diffüz ve nodüler guvatr nedeniyle önceden opere edilen ve radyoaktif iyot tedavisi almış olanlarda, primer hipotiroidili hastalara göre daha yüksek dozlarda LT4 tedavisi gerekmektedir. Opere tiroid kanseri nedeniyle LT4 kullananlarda TSH baskılı olduğu için doz artırılmasına gerek olmayabilir. Gerekirse ilaç dozu bir miktar azaltılmalıdır. Bu gebeler de TSH düzeyinin 0,1.-0,5 µU/ml aralığında tutulması tavsiye edilmektedir [29]. Tiroid otoantikörleri pozitif ve ötiroid olanlarda TSH yüksekliği açısın-

dan takibe alınmalıdır. Bu kişiler doğum sonrasında takip edilmelidir. LT4 tedavisi alan gebelerde doğumdan sonra doz ayarlaması yapılmalıdır. Genelde doğum sonrası LT4 ihtiyacı azalmaktadır. Tiroid fonksiyonları gestasyonun ortalarına kadar 2-4 haftalık aralıklarla, gestasyonun ikinci yarısından sonra 4-8 hafta aralarla takip edilmelidir.

İyot eksikliği maternal hipotiroidinin önemli bir nedenidir. İyot tiroid hormon sentez ve salınımında önemli bir substrattır [30]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gebelik ve postpartum dönemde günlük 250 µg/gün ve üzeri, gebe olmayanlarda 150 µg/gün iyot alınmasını önermektedir. Renal iyot kaybının artması, tiroksin ihtiyacının artmasını kompanse etmek ve fetal iyot gereksinimi nedeniyle gebelerde iyot ihtiyacı fazladır [31]. Ülkemizdeki gibi orta-ciddi iyot eksikliği bölgelerinde, hamilelik ve laktasyon dönemi boyunca diyetle iyot alımına ek olarak günlük 150 µg iyot desteği yapılmalıdır.

GEBELİKTE HİPERTİROİDİZM

Gestasyonel hipertiroidizm, gestasyonel hipotiroididen daha az görülür. Aşikar hipertiroidizm %0,2 oranında görülürken, subklinik hipertiroidi %1,7 oranında görülür [8,32-33]. Gebelikte tirotoksikoz'un ayırıcı tanısı, gebe olmayanlardaki gibidir. Bunlar: Otoimmün tiroid hastalıkları (Graves Hastalığı, hashitoksikoz vb), toksik adenoma veya guvatr, geçici tiroiditis (subakut, sessiz tiroidit gibi), iyodun indüklediği hipertiroidizm ve nadiren TSH sekrete eden hipofiz tümörü veya tiroid hormon rezistansı. Ek olarak HCG uyarısına bağlı geçici gestasyonel tirotoksikoz görülebilir. Bu durum hiperemesis gravidarum ile birlikte olabilir. Reprodüktif çağıdaki tüm kadınlarda olduğu gibi gebelikte hipertiroidinin en yaygın nedeni, Graves Hastalığıdır (GH). Dolaşımda TSH reseptör antikoları ve TSH reseptörlerinin aşırı hormon üretimi ve sekresyonuna neden olmasıyla oluşur. Klinik gebelik dışında görülmeyle aynıdır. Terleme, çarpıntı, yorgunluk, sinirlilik gibi. Geçici gestasyonel hipertiroidizm sıklığı %1-3 bildirilmiştir [34]. Kendi kendini sınırlar ve otoimmün değildir. TSH reseptör blokaj antikoru (TRAb) negatiftir. Geçici hipertiroidizm, gerçekte HCG yüksekliği ile bağlantılıdır. Bu hastaların yaklaşık %50'de hipertiroidi semptomları görülebilir [35]. Tedaviye gerek yoktur. Aşikar hipertiroidi de TSH düşük, sT3 ve sT4 yüksek iken; subklinik hipertiroidide TSH düşük, T3 ve T4 normaldir. Birçok çalışmada kontrolsüz ve uzun süreli gestasyonel hipertiroidizmin fetal ve maternal olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Annede;

konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, erken plesanta rüptürü, sezeryanda artış, erken doğum görülebilir. Fetüste; düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, ölü doğum ve konjenital anomaliler görülebilir [36-38]. Casey ve arkadaşları subklinik hipertiroidisi olan 433 gebe ile yaptıkları çalışma da hiçbir olumsuz etki gözlenmemiş [39].

Gebe olmayanlarda hipertiroidi tedavisinde anti-tiroid ilaçlar (ATİ), radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi seçenekleri vardır. Fakat gebelerde RAI tedavisi kontrendikedir ve cerrahi tedavinin istenmeyen sonuçları vardır. Bu nedenlerle anti-tiroid tedavi en iyi seçenektir. Aşikar gestasyonel hipertiroidi tedavisinde, ATİ'lerin hepsi plesantayı geçtiği için fetüsün tiroid dokusunu tahrip edebilir. Bunun için mümkün olan en düşük dozda tedavi verilmelidir. Propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMT) anti-tiroid ilaçlardır. Gebelikte MMI 10-20 mg/gün veya PTU 100-200 mg/gün dozunda başlanmalıdır. ST4 düzeyi normalin 1/3 hafif üstünde olacak şekilde tedavi dozu ayarlanmalıdır. Serum TSH 0,1-2 mIU/L ilk trimester için uygundur. MMT'ün aplasia kutis, koanal atrezi ve özefajial atrezi gibi konjenital anomalilere neden olduğu rapor edilmiştir [40-42]. Plesantayı daha az geçmesi ve terotojenitesinin olmaması nedeniyle son yıllara kadar PTU gebelikte tek tercih edilen tedaviydi. Son zamanlar da PTU'in geri dönüşümsüz karaciğer toksisitesi yaptığına dair yayınların artması kullanımını kısıtlamıştır [43]. Fetüste organogenez tamamlanana kadar özellikle 1. trimesterde PTU, 2. ve 3. trimesterde MMT tedavisi önerilmektedir. Karaciğer enzimleri ve tiroid fonksiyonları yakından takip edilmelidir. TRAb yüksek gebeler yakın takibe alınmalı 3. trimester antikor düzeyi ölçülmelidir. Yüksek saptanan gebelerde ayrıntılı fetal inceleme, ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Antikorların plesantal geçişi nedeniyle blokan antikorlar fetal hipotiroidiye, stimulan antikorlar neonatal hipertiroidizm'e (%1-2 oranında) neden olabilir [44,45]. Doğum sonrası ilaç dozu ayarlanmalıdır.

GEBELİKTE TİROİD NODÜLLERİ

Tiroide nodül toplumda sık görülür. Palpasyonla sıklığı %4-7 iken, radyolojik tespitlerle bu oran %20-76'yı bulur. Ancak bu nodüllerin sadece 20 tanesinden sadece biri maligndir [46-48]. Gebelerde de, gebe olmayanlar da olduğu gibi, nodülde hızlı büyüme, bası semptomları, baş ve boyuna radyoterapi öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü tiroid kanseri şüphesini artırır [47-49]. Ultrasonografi ile nodül tespiti yapılmalıdır. Nodülün özellikleri incelenmelidir. Nodülde

hipoekojenite, kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon, intranodüler kanlanma artışı gibi şüpheli özellikler varsa ve nodül boyutu 10 mm ve üzerinde ise gebelik haftasına bakılmadan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır [50,51]. Güncel klavuzlara göre boyutu 10 mm'in altındaki şüpheli nodüllere ve aile öyküsü varsa biyopsi yapılmalı [48, 50-52]. Gebelikte nodül volümleri ve sayısı artabilir. W.C.Kung ve arkadaşlarının Çinli gebe kadınlar da yaptığı bir çalışma da, gebelik boyunca hem nodül boyutunun hem de sayısının arttığını saptamışlardır [49]. Tiroid kanserlerinin %10'u gebelik sırasında veya doğumdan sonraki 1 yıl içinde tanı alır. En sık görülen histolojik tip papiller mikrokarsinomdur [53]. 1991-1999 yılları arasında California da yapılan bir çalışmada gebelikte 14.4/100.000 oranında tiroid kanseri prevalansı olduğu raporlanmıştır. En sık papiller kanser saptanmış [54]. American Thyroid Association (ATA)'nın önerisi, eğer karsinom 24. haftaya kadar büyürse cerrahi yapılmalıdır. Boyut stabil ve 2. trimestiri geçince tanı konulduysa operasyon doğum sonrası yapılabilir. Operasyon sonrası LT4 tedavisi başlanmalıdır. TSH: 0,1-0,5 mU/L aralığında tutulmalıdır. Prognoz gebe olmayan kadınlardaki gibidir.

Sonuç olarak, doğurganlık çağındaki kadınlarda ve dolayısıyla gebelerde tiroid hastalıkları sık görülmektedir. Tiroid hastalıkları açısından, gebeler ve gebe kalmayı düşünen riskli grupların taranması önemlidir. Basit kan tetkikleriyle tanı kolayca konulup, tedavi edilebilir. Özellikle aşikar hipotiroidili ve hipertiroidili gebeler riskli grup olarak kabul edilmeli, endokrinoloji ve kadın doğum uzmanı denetiminde olmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784-794.
- Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145:4037-4047.
- The 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. *Tyroid* 2011;21:1081-1125.
- Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1979;10:459-468.
- Azizi F, Delshad H. Thyroid Derangements in Pregnancy. *IJEM*. 2014;15:491-508.
- Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. 23rd Ed. McGraw-Hill Companies;2010.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587-2591.
- Delshad H, Azizi F. Thyroid and pregnancy. *J Med Council Iran*. 2008;26:392-408.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;25:927-943.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-46.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:203-207.
- Bostancı MS, Taşkesen F. Thyroid dysfunction during pregnancy and evaluation of its results. *J Clinical and experimental investigations*. *J Clin Exp Invest* 2011;2;196-201.
- Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, et al. Thyroid physiology and common disease in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012;6:64-71.
- Moletti M, Lo Presti VP, Mattina F, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 2009;160:611-617.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119:315-320.
- Sahu MT, Das V, Mittal S, et al. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:215-220.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112:85-92.
- Dorota A, Krajewski, Kenneth D. Burman. Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40:739-763.
- Banerjee S. Thyroid Disorders in Pregnancy. *JAPI*. 2011;59:32-34.
- Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: How, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:526-529.

21. Hirsch D, Levy S, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2013;169:313-320.
22. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
23. El Baba KA, Azar ST. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bul* 2012;5:227-230.
24. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *J Thyroid Res* 2011;2011:841949.
25. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161-167.
26. Ghorbani Behrooz H, Tohidi M, Mehrabi Y, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: Intellectual development of offspring. *Thyroid* 2012;1143-1147.
27. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(Suppl 8):S1-47.
28. Alexande EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-249.
29. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19:269-275.
30. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol* 2009;160:423-429.
31. Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007;10(12A):1606-1611.
32. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-433.
33. Lazarus J. Pregnancy and thyroid diseases. Paper presented at: The 14th International Thyroid Congress. Paris, September 11-16, 2010.
34. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1333-1337.
35. Glinoe D. The thyroid in pregnancy: the European perspective. *Thyroid Today* 1995;18:1-11.
36. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:243-247.
37. Pillar N, Levy A, Holcberg G, et al. Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:61-64.
38. Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292:691-695.
39. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):337-341.
40. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999 83:43-46.
41. Bournaud C, Orgiazzi J. Antithyroid agents and embryopathies. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:366-369.
42. Wolf D, Foulds N, Daya H. Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1009-1011.
43. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3260-3267.
44. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, et al. Thyroid disorders of neonates born to mothers with graves disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:547-553.
45. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155-159.
46. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-2172.
47. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771.
48. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010;16(Suppl 1):1-43.
49. Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010-1014.
50. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:663-710.
51. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
52. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
53. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 (portal en internet). National Cancer Institute. Bethesda, MD. Updated November 2012 [viewed April 2013]. Available from: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2010/>
54. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128-1135.