

CORRELATION BETWEEN THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) LEVELS IN MATERNAL BLOOD AND RISK OF SPONTANEOUS ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER

Sanja Markova (Baldzieva)

Faculty of Medical Science, University Goce Delcev – Stip, Republic of N.Macedonia
Public Health Institution, General Hospital Strumica, sanja.baldzieva@ugd.edu.mk

Svetlana Jovevska

Faculty of Medical Science, University Goce Delcev – Stip, Republic of N.Macedonia,
svetlana.jovevska@ugd.edu.mk

Abstract: Thyroid dysfunction is common among women between the ages of 20 and 45, and thus a more common etiology for spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy. The prevalence of thyroid disorders in this group of patients is between 5 and 7% for subclinical hypothyroidism, 2-4.5% for hypothyroidism, 0.5-1% for hyperthyroidism and 5-10% for autoimmune thyroiditis/thyroid autoimmunity. Every normal pregnancy is followed by changes in the physiology of the thyroid gland, which are also reflected by changes in the thyroid function tests. Physiological adaptation is necessary so that the pregnant woman's body can respond to the increased metabolic needs during pregnancy. Diseases of the thyroid gland reduce its ability to adapt and respond to the new needs of pregnancy and this can result in a poor pregnancy outcome and, in most cases, spontaneous abortion.

Objective: The objective of this paper is to determine the relationship between the level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the first trimester of pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion.

Methods: Serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free and total thyroxine (fT4 and tT4) and antithyroid peroxidase antibodies (antiTPO Ab) were determined in 52 pregnant women in the first trimester of pregnancy. Women were divided into groups according to the level of TSH and the presence of antiTPO Ab, according to the latest recommendations of the American Thyroid Association (ATA) and according to the local reference values for TSH. The risk of spontaneous abortion in the first trimester was calculated for each group as well as the correlation with other parameters: age of the patients, week of occurrence of spontaneous abortion, history of previous spontaneous abortions and number of pregnancies.

Results: Spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy was detected in 38.5% (n=20) of the examined cases. Using the Chi-Square test, a cut-off value of 2.00 mIU/L for TSH levels was found to be a significant value in relation to the number of spontaneous abortions (p=0.005). Patients with spontaneous abortion in the first trimester with TSH value > 2.0 mIU/L were 65% of all. Patients with positive antiTPO-Ab were 22%, and in 16% of the patients with spontaneous abortion antiTPO-Ab were with a value above the upper reference value.

Conclusion: In our study, results suggest a redefinition of the upper limit of reference values of TSH in the first trimester of pregnancy in addition to its reduction. History of previous abortion and age over 30 years were found to be significant predictive factors.

Keywords: thyroid stimulating hormone (TSH), spontaneous abortion, thyroid dysfunction.

КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ВРЕДНОСТИ НА ТИРЕОСТИМУЛИРАЧКИ ХОРМОН (TSH) ВО МАЈЧИНА КРВ И РИЗИК ОД СПОНТАН АБОРТУС ВО ПРВ ТРИМЕСТАР

Сања Маркова

Факултет за Медицински Науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Република С.Македонија
Јавна Здравствена Установа, Општа Болница Струмица, sanja.baldzieva@ugd.edu.mk

Светлана Јовевска

Факултет за Медицински Науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Република С.Македонија
svetlana.jovevska@ugd.edu.mk

Резиме: Тироидната дисфункција е сè позастапена кај жените на возраст помеѓу 20 и 45 години, а со тоа и почеста етиологија за спонтан абортус во прв триместар. Преваленцата на тироидни нарушувања во оваа група на пациентки е помеѓу 5 и 7% за субклинички хипотироидизам, 2-4.5% за хипотироидизам, 0,5-1% за хипертироидизам и 5-10% за автоимун тироидит/тироидна автоимуност. Во секоја нормална бременост

настануваат промени во функцијата на тироидната жлезда кои се рефлектираат и со промени во тироидните функционални тестови. Физиолошката адаптација е неопходна со цел организмот во текот на бременоста целосно да може да одговори на зголемените метаболни потреби. Заболувањата на тироидната жлезда ја намалуваат нејзината способност за адаптација и одговор на новите потреби во бременост и тоа може да резултира со лош исход во бременоста и во најголем дел со спонтан абортус.

Цел: Целта на овој труд е да се одреди врската помеѓу нивото на тиреостимулирачки хормон (TSH) во првиот триместар од бременоста и настанувањето на спонтан абортус.

Методи: Се одредуваше серумскиот тиреостимулирачки хормон (TSH), слободен и тотален тироксин (fT4 и tT4) и анти тироидна пероксидаза антитела (antiTPO Ab) кај 52 бремени жени во првиот триместар од бременоста. Жените беа поделени во групи според нивото на TSH и присуство на antiTPO Ab, соодветно на последните препораки од American Thyroid Association (ATA) и според локалните референтни вредности за TSH. Ризикот за спонтан абортус во прв триместар беше пресметан за секоја група како и корелацијата со другите параметри: години на пациентките, недела на настанување на спонтаниот абортус, историја за претходни спонтани абортуси и број на бремености.

Резултати: Во 38.5% (n=20) од испитуваните случаи настанал спонтан абортус во прв триместар. Со користење на Хи-квадрат тестот cut-off вредност од 2,00 mIU/L за TSH се покажа дека е сигнификантна вредност во однос на бројката на спонтани абортуси (p=0.005). Од иследуваните пациентките со спонтан абортус во прв триместар 65% се со вредност на TSH > 2.0 mIU/L. Од сите иследувани пациентки со позитивни antiTPO-Ab се 22%, а кај 16% од пациентките со спонтан абортус antiTPO- Ab се со вредност над горната референтна вредност.

Заклучок: Во нашето испитување се добија резултати кои сугерираат редефинирање на горната граница на референтни вредности на TSH во прв триместар на бременост во прилог на редукција на истата. Историјата на претходен абортус и возраст над 30 години се покажаа како сигнификантни предиктивни фактори.

Клучни зборови: тиреостимулирачки хормон (TSH), спонтан абортус, тироидна дисфункција.

1. ВОВЕД

Дисфункцијата на мајчината тироидна жлезда во бременост долго е фокус на научни истражувања. Уште поодамна јодниот дефицит во одредени ендемски подрачја го поврзувале со појавата на кретенизам кај новороденото, како резултат на проблеми во работата на тироидната жлезда на мајката во бременост. Понатаму, се истражува улогата на мајчините тироидни хормони во развојот на феталниот мозок и неуробихевиоралните симптоми кај децата со конгенитален хипотироидизам. Последно, се истражува улогата на тироидните хормони и успешноста на раната бременост. Студиите бележат импакт на тироидната дисфункција во бременост врз инциденцата на спонтан абортус (1,2), фетална смрт, предвремено породување (3), намалување на обемот на главата и мала родилна тежина (4).

Во секоја нормална бременост следат промени во физиологијата на тироидната жлезда кои се рефлектираат и со промени во тироидните функционални тестови.(5) Промените кои настануваат во работата на жлездата се должат на две главни причини: зголемување на серумските тироксин врзувачки протеини (TBG) и зголемување на хуман хорионскиот гонадотропен хормон (hCG) во крвта на мајката. Тироксин врзувачките протеини се главните носачи на тироксинот и истите се создаваат во црниот дроб. Во бременоста нивната продукција е зголемена како резултат на естрогенската стимулација, која пак произлегува од самата бременост. Со цел да се одржи нивото на слободните тироидни хормони исто како пред бременоста, тироидната жлезда започнува да создава зголемено ниво на тироксин и тријодтиронин. (6). Хуман хорионскиот гонадотропен хормон, пак, започнува да се создава од плацентарниот трофобласт и да расте од самиот момент на концепција и го достигнува својот пик околу 10 гестациска недела. Поради неговата хомологија во градбата со TSH тој има стимулирачки ефект врз TSH рецепторите во тироидната жлезда. На тој начин се создаваат тироидни хормони, но без зголемено лачење на TSH од хипофизата, бидејќи преку негативна повратна спрега тироидните хормони вршат супресија на лачење на тиреотропен рилизинг хормон од хипоталамус и TSH од хипофизата. Како што се намалува нивото на hCG во крвта на мајката, така нивото на TSH започнува да се зголемува. Затоа вредностите на TSH се најниски во првиот триместар кога и вредностите на hCG се највисоки.

Податоците од многу студии сугерираат ревидирање на референтните вредности за TSH во бременост. Горна референтна граница која претходно беше сметана за нормална, низ годините во новите препораки и водичи се менува. Горната граница на TSH помеѓу 4.0 – 5.0 mIU/L се сметаше за нормална, но според последните препораки на ATA од 2017 (9) година вредности на TSH во прв триместар над 2.5 mIU/L и во втор и трет триместар над 3.0 mIU/L не се нормални вредности. Препораките на Ендокринолошкото здружение од 2007 година препорачуваат вредноста на TSH во прв триместар кај пациентка која е на терапија со левотироксин

да биде под 2.5 mU/L. (8) Според тоа, и дефиницијата за тоа кои се нормални референтни вредности на TSH се менува и истата е предизик за истражување за тоа какво влијание има различното серумско ниво на TSH врз исходот на раната бременост. Студиите укажуваат на зголемен ризик од спонтан абортус во прв триместар од бременоста.

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Се иследуваа 52 пациентки кои беа во прв триместар од бременост. Кај истите се користеше лабораториски тест за проценка за тироидната функција со одредување на тиреостимулирачки хормон (TSH), слободен тироксин (fT4), вкупен тироксин (tT4) и анти тиреопероксидаза антитела (antiTPO Ab). Параметарите се добиваа со иследување на примерок на крв од пациентките по претходна согласност за иследување, со соодветни лабораториски стандардизирани методи. Жените беа поделени во групи според нивото на TSH и присуство на antiTPO Ab, соодветно на последните препораки од American Thyroid Association (ATA) и според локалните референтни вредности за TSH. Ризикот за спонтан абортус во прв триместар беше пресметан за секоја група како и корелацијата со другите параметри: години на пациентките, недела на настанување на спонтаниот абортус, историја за претходни спонтани абортуси, број на бремености и присуство на заболување на тироидна жлезда.

Инклузиони критериуми беа единечна бременост, да нема клинички доказ за автоимуна болест. Ексклузионите критериуми беа: не се согласуваат; направиле артефициелен/намерен абортус; имаат претходна операција на тироидна или паратиоидна жлезда; генетски абнормалности; анатомска аномалија на органи од женски репродуктивен тракт; машки фактор за инфертилитет/стерилитет или друга веќе диференцијално утврдена причина за примарен или секундарен инфертилитет.

Статистичката анализа

Се користеше природна логистичка трансформација на TSH по тестирањето за нормалност користејќи Q-Q и P-P тестови. По трансформацијата и нормализација на дистрибуција на податоците се користеа параметриски тестови. Компарациите помеѓу две варијабли беа направени со Хи-квадрат тест или независен Студент t-тест, зависно од релациите помеѓу варијаблите. Корелациите беа одредувани со Person-ов корелационен тест. Во мултиваријатната линеарна регресиона анализа се користеа само варијаблите кои имаат $p < 0,10$. За анализа се користеше статистички софтвер SPSS (верзија 26.0 SPSS, Inc, Chicago, IL), а $p < 0,05$ се сметаше за сигнификантен. Податоците се прикажани како средна вредност \pm стандардна девијација, освен ако не е поинаку наведено.

3. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 52 субјекти. Просечната возраст на жените беше $31 \pm 5,75$ години. Спонтаниот абортус се случил во просек во $8,30 \pm 2,66$ гестациска недела од бременоста. LnTSH беше $0,52 \pm 0,81$, а LnTPO беше $3,11 \pm 1,20$. Во 61,5% (n=32) од случаите бременоста продолжила. Се работеше за прва бременост кај 51,9% (n=27) од пациентите, втора во 34,9% (n=18), трета во 11,5% (n=6) и четврта кај еден субјект (2%) од сите вклучени случаи. 6 пациенти или 11,5% од иследуваните жени имале претходна историја на болест на тироидната жлезда. Карактеристиките на пациентите се дадени во Табела 1.

Table 1 Characteristics of all Included Patients

	Mean	Standard	Count	Column N %
		Deviation		
LnTSH	0.52	0.81		
LnTPO	3.11	1.20		
tT4(nmol/l)	101.47	27.85		
fT4 (ng/dL)	1.12	0.39		
age	31.02	5.75		
Week of abortion	8.30	2.66		
Continues pregnancy	No		20	38,5%
	Yes		32	61,5%
Number of pregnancies	1		27	51,9%
	2		18	34,6%
	3		6	11,5%
	4		1	1,9%
personal history of thyroid disease	No		45	86,5%
	Yes		7	13,5%
previous history of abortion	No		46	88,5%
	Yes		6	11,5%

Пациентките ги поделивме во групи според нивото на TSH и TPO Ab. Ниво од 2,00mU/L, 2,50mU/L и 3,00mU/L за TSH и TPO 30,0 и комбинација на TPO и TSH. По тестирањето со Хи-квадрат тест само нивото на TSH 2,00 mU/L беше значајно во однос на бројот на спонтани абортуси ($p=0,005$). Поделбата е прикажана во Табела 2, додека во Табела 3 и Табела 4, се прикажани другите карактеристики на 2-те групи.

Table 2 Crosstab TSH above and below 2.00 and spontaneous abortion

Count		spontaneous abortion till		
		14 week		Total
		No	Yes	
TSH2	<2.00 mIU/L	24	7	31
	>2,00 mIU/L	8	13	21
Total		32	20	52

Chi-Square $p=0.005$

Table 3 Characteristics of Included Patients with TSH above 2.00mU/L

	Mean	Standard Deviation	Count	Column N %
fT4 (ng/dL)	1,06	0,28		
tT4(nmol/l)	100,79	30,93		
LnTPO	3,25	1,45		
age	32,38	7,31		
Week of abortion	8,00	2,74		
spontaneous abortion till				
0			8	38,1%
14 week			13	61,9%
personal history of				
thyroid disease			19	90,5%
1			2	9,5%
previous history of				
abortion			17	81,0%
1			4	19,0%
Number of pregnancy				
1			13	61,9%
2			4	19,0%
3			4	19,0%

Table 4 Characteristics of Included Patients with TSH below 2.00mU/L

	Mean	Standard Deviation	Count	Column N %
fT4 (ng/dL)	1,15	0,45		
tT4(nmol/l)	101,86	26,78		
LnTPO	2,91	1,21		
age	30,10	4,30		
Week of abortion	8,86	2,61		
spontaneous abortion till				
0			24	77,4%
14 week			7	22,6%
personal history of				
thyroid disease			26	83,9%
1			5	16,1%
previous history of				
abortion			29	93,5%
1			2	6,5%
Number of pregnancy				
1			14	45,2%
2			14	45,2%
3			2	6,5%
4			1	3,2%

Во Табела 5 е дадена матрица за корелација помеѓу сите употребени параметри. Користивме Person-ов корелационен тест. Во понатамошната анализа, користевме LnTSH и LnTPO. LnTSH покажа позитивна сигнификантна корелација со настанување на спонтан абортус и претходна историја на абортус. Имаше негативна сигнификантна корелација помеѓу LnTSH и fT4 и личната историја на болест на тироидната жлезда. Понатаму, најдовме сигнификантна позитивна корелација помеѓу fT4 и tT4 и личната историја на болест на тироидната жлезда. Исто така, личната историја на болест на тироидната жлезда има

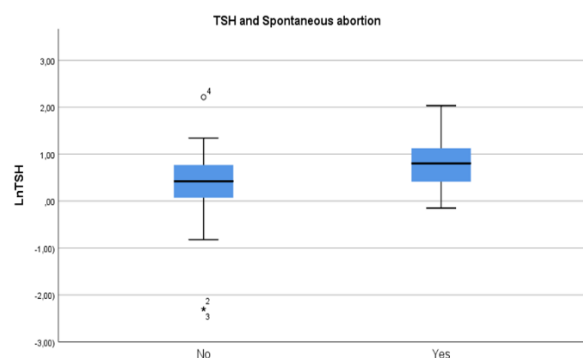
сигнификантна позитивна корелација со $tT4$ и возраста. Конечно, беше пронајдена сигнификантна позитивна корелација помеѓу личната историја на болест на тироидната жлезда и бројот на бремености. На слика 1, прикажан е дијаграм на пациенти со и без спонтан абортус и $LnTSH$, каде t -тестот покажа сигнификантна разлика во вредноста на $LnTSH$ ($p=0,01$). Хи-квадрат тестот покажа сигнификантно ($p=0,004$) повеќе пациенти со спонтан абортус кои имале историја на болест на тироидната жлезда. На Слика 2 е даден дијаграм помеѓу $tT4$ и $fT4$ што ја покажува нивната значајна позитивна корелација ($p=0,017$).

Table 5 Correlation Matrix of included parameters

spontaneous abortion till 14 week	Pearson Correlation	spontaneous abortion till 14 week		fT4 (ng/dL)		tT4(nmol/l)	
		LnTSH	LnTPO	(ng/dL)	tT4(nmol/l)		
LnTSH	R- Coefficient p-value	,325* 0,019					
LnTPO	R- Coefficient p-value	0,383 0,116	0,196 0,435				
fT4 (ng/dL)	R- Coefficient p-value	-0,057 0,720	-,544** 0,000	-0,404 0,096			
tT4(nmol/l)	R- Coefficient p-value	-0,032 0,868	-0,196 0,299	0,197 0,465	,515* 0,017		
age	R- Coefficient p-value	0,192 0,174	0,211 0,134	0,401 0,099	0,126 0,427	0,180 0,340	
N of pregnancy	R- Coefficient p-value	0,068 0,632	-0,185 0,189	-0,066 0,796	0,023 0,883	0,022 0,909	
Previous history of abortion	R- Coefficient p-value	,457** 0,001	0,150 0,288	-0,016 0,949	0,134 0,397	0,254 0,175	
personal history of thyroid disease	R- Coefficient p-value	-0,080 0,572	-,330* 0,017	0,459 0,055	,491** 0,001	,599** 0,000	

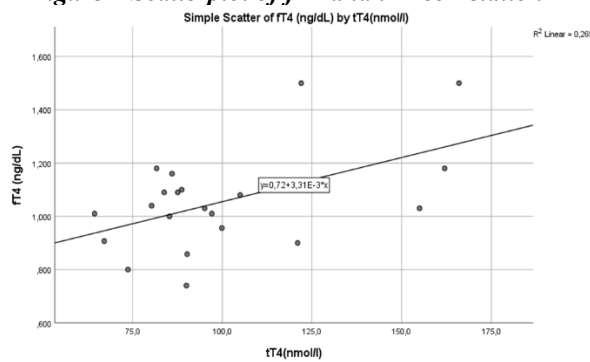
**/* = significant

Figure 1 Boxplot of TSH and Spontaneous Abortion



t-test p-value =0.01

Figure 2 Scatterplot of fT4 and tT4 correlation



significant p=0.017

Резултатите од мултиваријантна логистичка регресиона анализа на едноваријантен модел се дадени во табела 6. Во влезниот почетен модел по прилагодувањето на испитувани параметри, се доби сигнификантна предиктивна можност за спонтан абортус во случаи на личната историја на болест на тироидната жлезда, претходна историја на абортус и со вредноста на просечна возраст. Во последниот модел на мултиваријантна

логистичка регресиона анализа како единствен независен предиктор за спонтан абортус се доби лична историја на болест на тироидната жлезда.

Table 6 Multiple Logistic Regression of Spontaneous Abortion Predictors Enter Model

Dependent Variable		p-value
Spontaneous Abortion	LnTSH	0,235
	LnTPO	0,288
	personal history of thyroid disease	0,025
	previous history of abortion	0,025
	Number of pregnancy	0,369
	age	0,057
	tT4(nmol/l)	0,612
	ft4 (ng/dL)	0,748

4. ДИСКУСИЈА

Во бременоста се бележи поместување на границите на референтните вредности на TSH во однос на вредностите кај негравидни жени, и тоа намалување и на долната и горната референтна граница на TSH. Долната референтна граница се намалува за 0.1-0.2 mU/L, а горната референтна граница се намалува за околу 0.5-1.0 mU/L од референтните вредности за негравидни. (9) Поради настаната бременост се покачува серумското ниво на хуман хорионски гонадотропен хормон (hCG) кој директно ги стимулира TSH рецепторите на тироидната жлезда и со тоа ја зголемува продукцијата на тироидни хормони. Во текот на првиот триместар hCG расте како што бременоста напредува со пик околу 10-12 гестациска недела. (10) Најголемото намалување на серумското ниво на TSH се бележи токму во тој прв триместар. Според тоа, кога нивото на hCG е највисоко, нивото на TSH во бременост е најниско. Во вториот и третиот триместар од бременоста серумскиот TSH и неговите референтни вредности постепено се зголемуваат, но сепак остануваат пониски во однос на вредностите кај негравидни жени. (11)

Студии на бремени жени во Америка и Европа дошле до заклучоци кои препорачуваат горната референтна граница за TSH во првиот триместар од бременоста за биде 2.5 mU/L, а 3.0 mU/L во вториот и третиот триместар од бременоста. (12,13)

Во нашето истражување се добија резултати кои покажуваат дека во 38.5% (n=20) од испитуваните случаи настанал спонтан абортус во прв триместар. Со користење на Хи-квадрат тестот cut-off вредност од 2,00 mIU/L за TSH се покажа дека е сигнификантна вредност во однос на бројката на спонтани абортуси (p=0.005). Од иследуваните пациентките со спонтан абортус во прв триместар 65% се со вредност на TSH > 2.0 mIU/L. Според тоа, нашата дискусија е во насока како и на повеќето студии, а тоа е дека е потребна редукација на горната референтна граница на TSH, а во моменталното истражување сигнификантна разлика за ризик за спонтан абортус се доби за вредноста > 2.0 mU/L.

Редукација на референтните граници на серумски TSH се бележи во речиси сите студии. Клиничката важност на намалување на референтните граници се гледа најчесто во состојбата на субклинички хипертироидизам во прв триместар на бременост кој не е поврзан со негативен исход во бременост. Истиот е транзитoren, со тоа што мајчин серумски TSH кој е низок, но детектабилен во прв триместар не е клинички важен во однос на спонтан абортус и е резултат на покаченото ниво на серумски hCG.(14)

Ваквите промени во работата на тироидната жлезда наметнуваат специфични референтни вредности во тек на бременост со цел превенирање на негативни исходи (15). Според препораките на American Thyroid Association (ATA) (9) и European Thyroid Association (ETA) (13), многу е важно да се земе во предвид географското и етничко влијание врз TSH концентрациите во бременост. Со цел да се добие водич за сите пациенти и клиничари, препораките се да се користат референтни вредности за TSH и тироидни хормони соодветно за секој триместарот на бременоста, т.н. триместар- специфични и популациони референтни вредности (9). Според препораките на ATA кога се достапни триместар – специфични вредности горната граница за TSH во прв триместар би требало да биде 2.5 mU/L, а 3.0 mIU/L во втор и трет триместар кај бремените жени во Америка и Европа. (9) Тоа е граница која клиничарот ќе го насочи за понатамошни иследувања, како што се одредување на анти тироидпероксидаза антитела (TPOAb) и во зависност од нивното присуство, и вредноста на TSH донесување одлука за суплементација со терапија. Во случај кога

лабораторијата не располага со триместар специфични референтни вредности и популационо специфични референтни вредности, се препорачува редуција на горната граница на референтната вредност на TSH за околу 0,5 mU/L, што за многу лаборатории тоа означува горната граница на референтната вредност да биде 4.0 mU/L. (9).

5. ЗАКЛУЧОК

Клиничката значајност на ова истражување е дека вредности на TSH во прв триместар од бременост, како и предконцепциски над 2.0 mU/L може да влијаат врз текот на самата бременост и успехот од истата. Бенефит позитивен пациентките би оставариле доколку вредностите на TSH бидат под 2.5 mU/L, дури и под 2.0 mU/L според резултатите од ова истражување, иако локалните референтни вредности се повисоки. Според резултатите кои се добија се сугерира редефинирање на горната граница на референтни вредности на TSH во прв триместар на бременост во прилог на редуција на истата. Историјата на претходен абортус и возраст над 30 години се покажаа како сигнификантни предиктивни фактори.

РЕФЕРЕНЦИ

- Abalovich, M., Gutierrez, S., Alcaraz, G., Maccallini, G., Garcia, A., & Levalle, O. (2002). Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 12(1), 63–68. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>
- Adoueni, V. K., Azoh, A. J.-C., Kouame, E., Meless, D. G., Sibailly, P., Derbe, A. K., N Guessan, M.-C., Dzade, K. B., Koffi, S., Kouakou, T., Arra, L. V., & Ouattara, Y. (2022). Prevalence and correlates of hypothyroidism in pregnancy: a cross-sectional study at Bouget General Hospital, Ivory Coast. *The Pan African Medical Journal*, 41, 37. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.37.32553>
- Allan, W. C., Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Williams, J. R., Mitchell, M. L., Hermos, R. J., Faix, J. D., & Klein, R. Z. (2000). Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of Medical Screening*, 7(3), 127–130. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Ballabio, M., Poshyachinda, M., & Ekins, R. P. (1991). Pregnancy-Induced Changes in Thyroid Function: Role of Human Chorionic Gonadotropin as Putative Regulator of Maternal Thyroid*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(4), 824–831. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-4-824>
- Blazer, S. (2003). Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstetrics & Gynecology*, 102(2), 232–241. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00513-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00513-1)
- Bohn, M. K., & Adeli, K. (2021). Physiological and metabolic adaptations in pregnancy: importance of trimester-specific reference intervals to investigate maternal health and complications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1–17. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1978923>
- Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., McIntire, D. D., Leveno, K. J., & Cunningham, F. G. (2006). Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 107(2, Part 1), 337–341. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000197991.64246.9a>
- De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., Eastman, C. J., Lazarus, J. H., Luton, D., Mandel, S. J., Mestman, J., Rovet, J., & Sullivan, S. (2012). Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2543–2565. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
- Glinoe, D., Riahi, M., Grün, J. P., & Kinthaert, J. (1994). Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(1), 197–204. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226>
- Glinoe, D. (1997). The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocrine Reviews*, 18(3), 404–433. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300>
- Gupta, P., Jain, M., Verma, V., & Gupta, N. K. (2021). The Study of Prevalence and Pattern of Thyroid Disorder in Pregnant Women: A Prospective Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.16457>
- Haddow, J., Knight, G., Palomaki, G., McClain, M., & Pulkkinen, A. (2004). The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening*, 11(4), 170–174. <https://doi.org/10.1258/0969141042467340>

- Mahadik, K., Choudhary, P., & Roy, P. K. (2020). Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z>
- Moog, N. K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342, 68–100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>
- Oktaç Bulur, Zeliha Atak, Derun Taner Ertugrul, Esin Beyan, Emre Günakan, Serdar Karakaya, Kubilay Şahin, & Dal, K. (2019). Trimester-specific reference intervals of thyroid function tests in Turkish pregnant women. *Gynecological Endocrinology*, 36(5), 413–416. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1666817>
- Rueda-Galvis, M. V., & Builes-Barrera, C. A. (2022). Thyroid physiology and hypothyroidism in pregnancy. A review. *Medicina & Laboratorio*, 26(1), 15–33. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=107315>
- Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., Nixon, A., Pearce, E. N., Soldin, O. P., Sullivan, S., & Wiersinga, W. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081–1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
- Sletner, L., Jennum, A. K., Qvigstad, E., & Hammerstad, S. S. (2021). Thyroid function during pregnancy in a multiethnic population in Norway. *Journal of the Endocrine Society*. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab078>
- Valdés, S., Maldonado-Araque, C., Lago-Sampedro, A., Lillo, J. A., García-Fuentes, E., Pérez-Valero, V., Gutiérrez-Repiso, C., Ocon-Sanchez, P., Goday, A., Urrutia, I., Peláez, L., Delgado, E., Bordiú, E., Castaño, L., Castell, C., Delgado, E., Menéndez, E., Franch, J., Gaztambide, S., . . . Rojo-Martínez, G. (2017). Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid*, 27(2), 156–166. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0353>
- Yamazaki, K., Sato, K., Kazuo Shizume, Y Kanaji, Ito, Y. M., Obara, T., Nakagawa, T., Koizumi, T., & Nishimura, R. (1995). Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80(2), 473–479. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.2.7852507>