

---

## PREGNANCY COMPLICATIONS IN MATERNAL'S HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM

**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

**Ljupka Lazareva**

Faculty of Medical Science, University Goce Delcev – Stip, Republic of N.Macedonia  
Private Health Organisation, “D-r Ljupka Lazareva” Shtip, ljupka.lazareva@ugd.edu.mk

**Abstract:** A healthy thyroid gland is a factor for successfully coping with the increased physiological demands of pregnancy. Diseases of the thyroid gland, whether manifest or subclinical thyroid dysfunction, affect pregnancy at all trimesters, especially in the first trimester. The fetal thyroid gland begins to produce thyroid hormones after the 18th week of gestation, therefore maternal thyroid hormones are necessary for normal development and growth of the fetus in the first trimester. Maternal hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy is a predictive factor that increases fetomaternal and neonatal morbidity and mortality.

The objective is to determine the prevalence of thyroid disorders in the mother and their relationship with the fetal outcome, as well as to change the management of the patients in the direction of achieving an optimal serum level of thyroid-stimulating hormone.

Laboratory tests are used to assess thyroid function in 69 patients and data from questionnaires obtained by a survey method for: birth weight of live births from successful pregnancies, number of spontaneous losses of early pregnancy, personal and family history of thyroid disease and obstetric history.

The treatment of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism show a positive result where no deviation is noted in the birth weight of a fetus from a mother with a personal history of thyroid disease that has been treated and without thyroid pathology. The role of AntiTPO Ab still remains a field of research where in our case no significant difference was recorded between the exposed and investigated group. The average gestational week of spontaneous abortion was 8 weeks of gestation. The average value of TSH in patients who had a miscarriage in early pregnancy was 2.55 mU/L, SD of TSH 1.54 mU/L, where a significant difference was obtained from the value of TSH in the group of subjects without spontaneous abortion ( $p=0.054$ )

Any change in the level of thyroid hormones in the mother affects the fetomaternal complex, and the determination of serum TSH should be included in the routine investigation of thyroid dysfunction. In this way, spontaneous early pregnancy loss due to thyroid disease will be prevented and women who are at risk for other pregnancy complications will be identified and recognized. Through early screening, therapy would be initiated on time: before conception or very early in the first trimester.

**Keywords:** thyroid stimulating hormone (TSH), spontaneous abortion, hyperthyroidism, hypothyroidism

## КОМПЛИКАЦИИ ВО БРЕМЕНОСТ ПРИ ХИПЕРТИРОИДИЗАМ И ХИПОТИРОИДИЗАМ КАЈ МАЈКАТА

**Сања Маркова (Балдиева)**

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

**Љупка Лазарева**

Факултет за Медицински Науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Република С.Македонија  
ПЗУ Д-р Љупка Лазарева – Штип, ljupka.lazareva@ugd.edu.mk

**Резиме:** Здрава тироидна жлезда е предуслов за успешно справување со зголемените физиолошки потреби во бременост. Заболувањата на тироидната жлезда, независно дали манифестна или субклиничка тироидна дисфункција, ја афектираат бременоста во сите триместри, особено во првиот триместар. Феталната тироидна жлезда започнува да создава тироидни хормони во периодот по 18 гестациска недела, па затоа мајчините тироидни хормони се неопходни за нормален развој и раст на фетусот во првиот триместар. Хипертироидизам и хипотиroidизам кај мајката во текот на бременоста се предиктивен фактор кој го зголемува фето-матерналниот и неонаталниот морбидитет и морталитет.

Целта е да се одреди преваленцата на тироидните нарушувања кај мајката и нивната поврзаност со феталниот исход, како и менаџирањето на пациентките да се промени во насока на постигнување на оптимално серумско ниво на тиреостимулирачки хормон.

Се користеа лабораториски тестови за проценка на тироидна функција кај 69 пациентки и податоци од анкетни ливчиња добиени со метод на анкетање во однос на родилна телесна тежина на живородени од успешни бремености, број на спонтани загуби на рана бременост, лична и фамилијарна анамнеза за заболување на тироидна жлезда и акушерска историја.

Третманот на хипотиroidизам, субклинички хипотиroidизам и хипертиroidизам покажуваат позитивни резултат каде не се бележи отстапка во родилна телесна тежина на плод од мајка со лична историја на тироидно заболување кое е третирано и без тироидна патологија. Улогата на AntiTPO Ab се уште останува да биде поле на истражување каде во нашиот случај не се бележи сигнификантна разлика помеѓу експонирана и иследувана група. Средна гестациска недела на настанување на спонтан абортус била 8 гестациска недела. Просечната вредност на TSH кај пациентките кај кои настанал спонтан абортус во рана бременост бил 2.55 mU/L со SD на TSH 1.54 mU/L, при што се доби сигнификантна разлика од вредноста на TSH кај групата испитанички без спонтан абортус ( $p=0.054$ )

Секоја промена во нивото на тироидни хормони кај мајката го афектира фето-матерналниот комплекс, а одредувањето на серумски TSH треба да биде вклучено во рутинско иследување на тироидна дисфункција. На тој начин ќе се превенира пред се спонтаната загуба на рана бременост поради тироидно заболување и идентификуваат и препознаат жени кои се со ризик за останати компликации во бременост. Преку раниот скрининг би се иницирало терапија на време: пред концепција или многу рано во прв триместар.

**Клучни зборови:** тиреостимулирачки хормон (TSH), спонтан абортус, хипертиroidизам, хипотиroidизам.

## 1. ВОВЕД

Здрава тироидна жлезда е предуслов за успешно справување со зголемените физиолошки потреби во бременост. Заболувањата на тироидната жлезда, независно дали манифестна или субклиничка тироидна дисфункција, ја афектираат бременоста во сите триместри, особено во првиот триместар. Фетален тиреостимулирачки хормон (TSH) започнува да се појавува по периодот помеѓу 10 и 12 гестациска недела и феталната тироидна жлезда започнува сама да го концентрира јодот. Создавањето на хормоните започнува во периодот помеѓу 18 и 20 гестациска недела, по кој период феталната тироидна секреција се зголемува нагло. Во термин, концентрациите на хормоните кај фетусот се разликуваат од оние кај мајката. Серумските TSH концентрации се повисоки, серумскиот слободен T4 е понизок, а серумските T3 концентрации се на половина од вредноста на мајчинот T3. Наскоро по раѓањето серумскиот TSH брзо се зголемува до 50-80mU/L за да во рок од 48 часа се намали на 10 – 15 mU/L. Серумските T3 и T4 концентрации брзо растат до вредности повисоки од оние кај здрав возрасен. Мајчините тироидни хормони се неопходни за раст и развој во првиот триместар кога фетусот нема сопствена функционална тироидна жлезда. TSH – рецептор антителата (TRAbs) ја поминуваат плацентарната бариера и предизвикуваат хипер или хипотиroidизам. Хипертиroidизам и хипотиroidизам кај мајката во текот на бременоста се предиктивен фактор кој го зголемува фето-матерналниот и неонаталниот морбидитет и морталитет. Тироидната дисфункција во бременост е асоцирана со зголемен ризик за спонтан абортус во рана бременост, анемија, прееклампсија, абрупција на постелка, абнормалност на постелка, интраутерин застој на раст, мртвороденост, предвремено породување, постпартална хеморагија, миопатија и конгестивна срцева слабост. Ризикот од намалена интелектуална способност, кретенизам и конгенитални аномалии е почести кај новородено од мајки со хипотиroidизам поради јоден дефицит.

## 2. КОМПЛИКАЦИИ ВО БРЕМЕНОСТ ПРИ ХИПЕРТИРОИДИЗАМ КАЈ МАЈКАТА

Дијагноза на хипертиroidизам во бременост се поставува со присуство на лабораториските параметри: низок тиреостимулирачки хормон (TSH) и/или вредност на слободен тироксин (fT4) над референтните триместар специфични вредности и/или вкупен тироксин (tT4) кој е за најмалку еден ипол пат повисок од вредноста за негравидни пациентки. При хипертиroidизам во бременост концентрацијата на TSH е ниска ,

$<0.1$  mU/L или недетектиращка  $< 0.01$  mU/L и вредност на слободен или вкупен тироксин кои се над горната граница на референтни вредности во бременост. Субклинички хипертироидизам во бременост се дефинира со субнормални TSH вредности и/или вредности на fT4 во границите на референтните вредности специфични за бременост или вкупен T4 и T3 кои се помали за еден ипол пат од горната граница за негравидна популација. Поставувањето на дијагноза во бременост е отежнато бидејќи во самата бременост настануваат промени во функцијата на тироидната жлезда кои се физиолошки, па дијагноза се поставува врз основа на клиничка слика и тироидни функционални тестови со референтни вредности специфични за бременост. Гушавост и егзофталмус веднаш треба да не асоцираат на Гравесова болест. Секое сомневање или присуство на клиничка слика треба да биде проследено со одредување на TSH. Ако нивото на TSH е  $<0.1$  mU/L треба да се одреди слободен или вкупен тироксин, кои ако се во границите на референтните вредности, треба да биде проследено со одредување тотален T3. По поставување на дијагнозата за хипертироидизам треба да се одреди причината за истиот. Најчести причини за хипертироидизам во бременост се Гравесова болест и хуман хорионски гонадотропин- посредуван хипертироидизам. Присутен е транзиторниот хипертироидизам кој е хуман хорионски гонадотропин (hCG) – посредуван хипертироидизам и е најчестата етиологија за хипертироидизам во бременост (кај 1 до 3% од бременостите). Гестациската транзиторна тиреотоксикоза настанува во првиот триместар од бременоста и е резултат на зголемено ниво во крвта на hCG и неговиот афинитет кон TSH рецепторите на тироидната жлезда кои промени се резултат на нормалната физиологија на тироидната жлезда во бременост. Во тој случај, симптомите од хипертироидизам во бременост може да не се присутни, а тироидната хиперфункција која е умерена да се нормализира како што создавањето на hCG од плацентарниот трофобласт опаѓа (тоа се случува околу 14 до 18 гестациска недела). Покрај hCG-посредуваниот хипертироидизам како најчеста причина за хипертироидизам во бременост, Гравесовата болест (која се јавува во 0.1 до 1% од сите бремености) може да биде причина за хипертироидизам кој ја комплицира бременоста. Диференцијацијата помеѓу транзиторниот хипертироидизам кој е hCG- посредуван и хипертироидизам од Гравесова болест се симптоми и знаци како отсуство на гушавост, егзофталмус, отсуство на вообичаени симптоми и знаци на хипертироидизам како тахикардија, хипердефекација, мускулна слабост, тремор. Покрај клиничката слика, во однос на лабораториските резултати, серумските fT4 кај транзиторниот хипертироидизам се минимално покачени а серумските T3 концентрации може воопшто да не се покачени, додека кај трудниците со вистински хипертироидизам од Гравесова болест вообичаено се значајно покачени. hCG- посредуваниот хипертироидизам настанува во првата половина од бременоста и со полесна клиничка слика од Гравесовата болест. Клиничката слика на Гравесовата болест станува полесна во покасните недели од бременоста како резултат на редуција на нивото на TSH-рецептор антителата (TRAbs). Во 95% од пациентките со Гравесова болест се бележи присуство на TRAbs со што се потврдува дијагнозата на болеста и разликува од транзиторниот хипертироидизам во бременост. Во случај хипертироидизмот да трае неколку недели и долго по завршување на првиот триместар од бременоста, сепак истиот не е hCG – посредуван. Во случај на лошо или воопшто неконтролиран хипертироидизам пред бременост или во рана бременост може да се појават компликации во бременоста како што се спонтан абортус, предвремено породување, ниска родилна тежина на плод, мртвородено, прееклампсија, срцева мана. Податоците од една кохортна студија со 180 пациентки со хипертироидизам и 360 пациентки контролна група укажуваат на заклучок дека бременост со хипертироидизам е асоцирана со сигнификантен ризик од рестрикција на фетален раст, предвремено породување, ниска родилна тежина и хипертензија индуцирана од бременост (PIH). За разлика од влијанието на хипертироидизмот врз бременоста, субклиничкиот хипертироидизам нема голем импакт врз исходот на бременоста. Повеќето студии го делат тој став. Иако субклиничкиот хипертироидизам на долг план влијае врз остеопорозата, кардиоваскуларните заболувања и прогресија во тиреотоксикоза, субклиничкиот хипертироидизам не е поврзан со негативен исход во бременоста и не е потребен негов третман во тек на бременоста. Студија од 2019 година опишува намален ризик за спонтан абортус, но зголемен ризик од прееклампсија и абрупција на постелка кај пациентки со субклинички хипертироидизам иследувани во периодот помеѓу 4 и 8 гестациска недела од бременоста.

Забележан е ризик од 1 до 5% за хипертироидизам кај фетуси од мајки со хипертироидизам предизвикан од Гравесова болест (активна или третирана). Иако е многу ретко, оптоварувањето може да биде тешко и да има негативен ефект врз невролошкиот развој. Се забележува и забрзана срцева работа кај плодот, фетална гушавост, намален раст, краниосиностоza, срцеви аномалии, хидропс.

Со цел, елиминарање или намалување на компликациите од хипертироидизам во бременост индикации за третман на хипертироидизам има кај сите симптоматски трудници и оние со умерен или тежок хипертироидизам резултат на Гравесова болест, токсичен аденом, токсична мултинодуларна гушавост или пак гестациска трофобластна болест. Трудниците со субклинички хипертироидизам кој е транзиторен во прв

триместар од бременост, гестациска транзитрна тиреотоксикоza, хиперемеза- посредуван хипертироидизам и асимптоматските трудници со умерен хипертиroidизам може да се следат без третман со следење на TSH и fT4 на 4 до 6 недели.

Тераписките можности во бременост се лимитирани поради потенцијалните тератогени ефекти врз плодот. Во најголем дел третманот е со тионамиди (пропилтиоурацил (PTU), метимазол), а тироидектомија во втор триместар од бременост е опција за пациентки кои не може да примаат тионамиди. Во однос на безбедноста и можниот негативен ефект врз плодот како и бенефитот од терапија кој го надминува ризикот од лекот многу студии презентираат резултати. PTU во поголем број земји е лек од избор, особено што метимазолот ако веќе се прима во првиот триместар од бременоста треба да се замени со PTU. Покрај тионамиди, бета блокатори може да се користат за третирање на тахикардија и тремор.

### 3. КОМПЛИКАЦИИ ВО БРЕМЕНОСТ ПРИ ХИПОТИРОИДИЗАМ КАЈ МАЈКА

Во зависност од биохемиските отстапки во резултатите од тироидните функционални тестови хипотироидизмот може да има различни негативни ефекти врз бременоста. Дијагнозата на хипотироидизам се поставува при покачено серумско ниво на TSH, дефинирано според триместар-специфичните референтни вредности во бременост или популационо- карактеристичните вредности во бременост. Тоа би означувало вредност на TSH над 4.0 mU/L ако локални референтни вредности не ни се достапни. Според ATA треба да следи иследување на Anti-TPO Ab кај сите гравидни пациентки со вредност на TSH над 2.5 mU/L. Кај хипотироидизмот покаченото ниво на TSH е во конјункција со намалено ниво на слободен T4 чиј што вредности се под референтната вредност за гравидна популација, или намалени вредности на тотален T4 во случај кога слободен T4 не е достапен или не се достапни триместар-специфични референтни вредности. Субклиничкиот хипотироидизам го дефинираат покачени серумски концентрации на TSH и концентрации на fT4 во референтни граници. Во случај на централен хипотироидизам со потекло од хипоталамус или хипофиза нема да се бележат покачени серумски нивоа на TSH во бременост. Кај мајчината хипотироксинемиија има изолирано ниско ниво на мајчин слободен тироксин.

Компликации во бременост резултат на хипотироидизам се ретки, од причина што само 0.3 до 0.5% од жените кои износиле терминска бременост и биле подложни на скрининг покажале хипотироидизам. Причината за тоа лежи во два предуслови, повеќе од жените со хипотироидизам се ановулаторни и ново настанат или неадекватно третиран хипотироидизам во бременост е асоциран со зголемен ризик од спонтан абортус во рана бременост.

Доколку и покрај хипотироидизам бременоста продолжила, таа е поврзана со зголемен ризик од неколку компликации како што се: прееклампсија и гестациска хипертензија, абрупција на постелка, нереактивен запис на фетална срцева работа, предвремено породување, вклучително и многу рано предвремено породување пред 32 гестациска недела, ниска родилна тежина, зголемено ниво на царски рез, постпартална хеморагија, перинатален морбидитет и морталитет, невропсихолошки и когнитивни оштетувања кај новородени.

Субклиничкиот хипотироидизам е почест од хипотироидизмот помеѓу жените кај кои е направен скринингот во САД, со инциденца од 2 до 2.5%. Ризикот од компликации од субклинички хипотироидизам во бременост е помал од ризикот при хипотироидизам. Голем дел студии опишуваат поголем ризик кај трудниците со субклинички хипотироидизам за тешка прееклампсија, предвремено породување, абрупција на постелка, неонатален респираторен дистрес синдром, и/или загуба на бременост од еутироидните трудници.

Ризикот по бременост со хипотироидизам е уште поголем доколку се присутни и антитиреопероксидаза антитела. Негативниот исход во бременост е почест кај пациентки со пониски вредности на TSH, но присутни AntiTPO Ab.

Децата од жени со субклинички хипотироидизам во бременост се со зголемен ризик од невропсихолошко пореметување. Постојат мал дел студии кои укажуваат на поврзаност. Разликите во пореметувањето се во корелација со нивото на TSH, AntiTPO Ab позитивноста, мајчиниот јоден статус и направениот когнитивен тест.

Дел од неврокогнитивната дисфункција се објаснува и со ефектот на предвременото породување поради тироидна дисфункција.

Третман со левотироксин е потребен кај сите ново дијагностицирани трудници со хипотироидизам. Одредени автори препорачуваат и терапија кај новодијагностициран субклинички хипотироидизам во бременост. Хормон заместителната терапија со левотироксин се смета за безбедна во бременост и постпартален период па не е потребен прекин или менување на терапија при позитивен тест за бременост. Трудниците со вредност на TSH помеѓу 2.5 и 4.0 mU/L според ATA спаѓаат во т.н. сива зона каде одлуката за третман зависи од присуството на AntiTPO Ab, но и од акушерската историја и податокот за претходни

спонтани абортуси во рана бременост. Пациентките со веќе дијагностициран хипотироидизам и започната терапија пред бременост ја продолжуваат терапија со зголемување на инцијалната доза левотироксин и тоа од самиот ден на позитивен тест за бременост. Жените кои имаат веќе дијагностициран хипотироидизам и посакуваат бременост би требало да ги оптимизираат терапевтските дози до постигање на серумско ниво на TSH <2.5, а оние кои остваруваат бременост по пат на ин-витро и < 1.2 mU/L.

#### 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во истражувањето се иследувани 69 пациентки поделени во две групи. Во првата група, контролна група од пациентки кои се со нормална акушерска историја и втората експонирана група со акушерска историја на еден или повеќе спонтани абортуси. Кај двете групи пациентки се правени лабораториски тестови за проценка на тироидната функција со одредување на тиреотропен хормон (тиреостимулирачки хормон-TSH), вкупен тироксин (TT4) и слободен тироксин (FT4); одредување на анти-тироидни антитела како: антитиреопероксидаза антитела (Anti-TPO Ab), антитиреоглобински и антитиреостимулирачки рецептор антитела (Anti-TSHR-Ab/Anti TRAb) кај пациентките со хипертироидизам. Параметрите се добија со иследување на примерок на крв од пациентки во двете групи по претходна согласност за иследување, со соодветни лабораториски стандардизирани методи. Покрај лабораториските иследувања се направи и анкетирање каде се добија информации за коморбидитети (хипертензија, дијабет) во бременост, родилна телесна тежина на живородени од успешни бремености, број на спонтани абортуси, лична историја на болест на тироидна жлезда, фамилијарна историја на болест на тироидна жлезда.

#### 5. РЕЗУЛТАТИ

Од иследуваните пациентки кај 28 настанал спонтан абортус во рана бременост, каде биле исклучени останати етиолошки ризици и причини од типот на аномали на утерус, генетски и хромозомски нарушувања, други ендокринолошки нарушува, инфективни причинители за настанување на спонтан абортус. Средна гестациска недела на настанување на спонтан абортус била 8 гестациска недела. Просечната вредност на TSH кај пациентките кај кои настанал спонтан абортус во рана бременост бил 2.55 mU/L со SD на TSH 1.54 mU/L, при што се доби сигнификантна разлика од вредноста на TSH кај групата испитанички без спонтан абортус ( $p=0.054$ ).

Табела бр.1

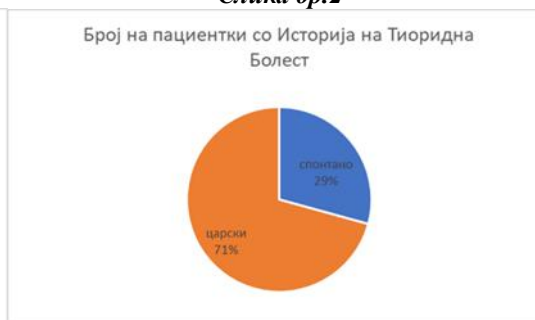
Група	Просечна TSH (mIU/L)	Стандардна Девијација на TSH (mIU/L)	Просечна fT4 (ng/dL)	Стандарна Девијација на fT4 (ng/dL)	Просечна tT4(nmol/l)	Стандардна Девијација на tT4(nmol/l)
Експонирана	2,54	1,54	0,82	0,53	64,3	56,15
Контролна	1,82	1,49	0,90	0,48	52,1	55,78
P-вредност	0,054		0,5		0,379	

На слика 1 е даден приказ на просечна родилна тежина на плод кај испитаничките од контролна група со нормално акушерско минато и едно или повеќе породувања со жив плод. Претставена е просечната родилна тежина на плод кај контролна група поделени на пациентски со лична историја за тироидна болест и без лична историја за тироидна болест. Испитаничките со лична историја за тироидна болест се дијагностицирани пред концепција и/или уште во рана бременост и третирани

Слика бр.1



Слика бр.2



На слика број 2 се претсавени испитаничките со лична историја на тироидна болест кои породиле жив термински плод, зависно од начинот на породување, оперативно со царски рез или спонтано породување. На слика 3 се претставени Пациентки со спонтан абортус и присуство на антитироопероксидаза антитела (Anti TPO Ab) и пациентки со позитивни антитела и нормална акушерска историја.

Слика бр.3



## 6. ДИСКУСИЈА

Здрава тироидна жлезда е неопходен инструмент во справувањето со зголемени физиолошки потреби во бременост. Секоја промена во нивото на тиродини хормони кај мајката го афектира фето-матерналниот комплекс и го зголемува ризикот од спонтан абортус во рана бременост. Раното дијагностицирање на манифестна или субклиничка тироидна дисфункција и третирање на хипотироидизам, субклинички хипотироидизам и хипертироидизам покажуваат позитивни резултат каде не се бележи отстапка во родилна телесна тежина на плод од мајка со лична историја на тироидно заболување кое е третирано и без тироидна патологија. Улогата на AntiTPO Ab се уште останува да биде поле на истражување каде во нашиот случај не се бележи сигнификантна разлика помеѓу експонирана и иследувана група.

Мајчините тироидни хормони се неопходни за раст и развој во првиот триместар кога фетусот нема сопствена функционална тироидна жлезда. Серумскиот TSH и неговото одредување треба да биде вклучено во рутинско иследување за рана дијагноза и менаџмент на тироидна дисфункција. Така би се превенирала спонтаната загуба на рана бременост и овозможи правилен развој на плодот.

## 7. ЗАКЛУЧОК

Скрининг на функција на тироидна жлезда пред концептиски или многу рано во прв триместар овозможува препознавање и идентификување на жени во репродуктивен период со тироидна дисфункција и навремено третирање. Со тоа би се намалиле потенцијалните компликации врз бременоста, кога другите етиолошки причини и услови се исклучени.

## 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>
- 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.7.3.12>
- 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.2016.04574>. Vos XG, Smit
- Bajoria, R., & Fisk, N. M. (1998). Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatric Research*, 43(5), 621–628. <https://doi.org/10.1203/00006450-199805000-00010>

- Breathnach, F. M., Donnelly, J., Cooley, S. M., Geary, M., & Malone, F. D. (2013). Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: Evidence from a low-risk primigravid population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 53(6), 553–560. <https://doi.org/10.1111/ajo.12131>
- 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>
- Cooper, D. S., & Laurberg, P. (2013). Hyperthyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(3), 238–249. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70086-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70086-x)
- Chen, Y., Luo, Z.-C., Zhang, T., Fan, P., Ma, R., Zhang, J., & Ouyang, F. (2023). Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(2), 339–350. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac577>
- Chen, J., Zhu, J., Huang, X., Zhao, S., Xiang, H., Zhou, P., Zhou, T., & Xu, Z. (2022). Subclinical Hypothyroidism with Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. *Thyroid*, 32(4), 449–458. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0374>
- Davis, L. E., Lucas, M. J., Hankins, G. D. V., Roark, M. L., & Gary Cunningham, F. (1989). Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160(1), 63–70. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90088-4)
- Davis, L. E., Leveno, K. J., & Cunningham, F. G. (1988). Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 72(1), 108–112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3380497/>
- Epstein, F. H., Burrow, G. N., Fisher, D. A., & Larsen, P. R. (1994). Maternal and Fetal Thyroid Function. *New England Journal of Medicine*, 331(16), 1072–1078. <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311608>
- Gi Hyeon Seo, Tae Yong Kim, & Jae Hoon Chung. (2018). Antithyroid Drugs and Congenital Malformations. *Annals of Internal Medicine*, 168(6), 405–405. <https://doi.org/10.7326/m17-1398>
- Glianoer, D., Nayer, P. D., Bourdoux, P., Lemone, M., Robyn, C., Steirteghem, A. V., Kinthaert, J., & Lejeune, B. (1990). Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(2), 276–287. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-276>
- Goldsmith, R. E., Sturgis, S. H., Jacob, L., & Stanbury, J. B. (1952). The Menstrual Pattern In Thyroid Disease\*†. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 12(7), 846–855. <https://doi.org/10.1210/jcem-12-7-846>
- Hou, X., Guan, H., Sun, S., Shi, Y., Li, C., Liu, A., Li, Y., Gao, X., Hou, Y., Yang, Y., Li, Y., Shan, Z., & Teng, W. (2022). Outcomes of Early-Pregnancy Antithyroid Drug Withdrawal in Graves' Disease: A Preliminary Prospective Follow-Up Study. *Thyroid*, 32(8), 983–989. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0088>
- Knøsgaard, L., Andersen, S., Hansen, A. B., Vestergaard, P., & Andersen, S. L. (2022). Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clinical Endocrinology*. <https://doi.org/10.1111/cen.14853>
- Kumar, R., Bansal, R., Shergill, H. K., & Garg, P. (2023). Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with fetomaternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 19, 101201. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101201>
- Lee, S. Y., Cabral, H. J., Aschengrau, A., & Pearce, E. N. (2019). Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(5), e2015–e2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- Magri, F., Bellingeri, C., De Maggio, I., Croce, L., Coperchini, F., Rotondi, M., Chiovato, L., Spinillo, A., & Beneventi, F. (2023). A first-trimester serum TSH in the 4-10 mIU/L range is associated with obstetric complications in thyroid peroxidase antibody-negative women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 46(7), 1407–1414. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01996-z>
- Phoojaroenchanachai, M., Sriussadaporn, S., Peerapatdit, T., Vannasaeng, S., Nitiyanant, W., Boonnamsiri, V., & Vichayanrat, A. (2001). Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clinical Endocrinology*, 54(3), 365–370. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01224.x>
- Sheffield, J. S., & Cunningham, F. G. (2004). Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(1), 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00944-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00944-X)
- Toloz, F. J. K., Derakhshan, A., Männistö, T., Bliddal, S., Popova, P. V., Carty, D. M., Chen, L., Taylor, P., Mosso, L., Oken, E., Suvanto, E., Itoh, S., Kishi, R., Bassols, J., Auvinen, J., López-Bermejo, A., Brown, S. J., Boucai, L., Hisada, A., & Yoshinaga, J. (2022). Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 243–252. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9)
- Vella, K., Vella, S., C. Savona-Ventura, & Vassallo, J. (2022). Thyroid dysfunction in pregnancy - a retrospective observational analysis of a Maltese cohort. 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05266-x>

- Vos, X. G., Smit, N., Endert, E., Tijssen, J. G. P., & Wiersinga, W. M. (2008). Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves hyperthyroidism: a prospective study. *Clinical Endocrinology*, 69(2), 311–317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03192.x>
- Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. J. M. (1989). Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *New England Journal of Medicine*, 321(1), 13–16. <https://doi.org/10.1056/nejm198907063210103>
- Wang, Q., Jiang, Y., Lv, H., Lu, Q., Tao, S., Qin, R., Huang, L., Liu, C., Xu, X., Lv, S., Li, M., Li, Z., Du, J., Lin, Y., Ma, H., Chi, X., Hu, Z., Jiang, T., & Zhang, G. (2022). Association of Maternal Mild Hypothyroidism With Offspring Neurodevelopment in TPOAb-Negative Women: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 884851. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.884851>
- Wasserstrum, N., & Ananla, C. A. (1995). Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clinical Endocrinology*, 42(4), 353–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02642.x>
- Willoughby, K. A., McAndrews, M. P., & Rovet, J. F. (2014). Effects of Maternal Hypothyroidism on Offspring Hippocampus and Memory. *Thyroid*, 24(3), 576–584. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0215>
- Wilson, K. L., Casey, B. M., McIntire, D. D., Halvorson, L. M., & Cunningham, F. G. (2012). Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 119(2, Part 1), 315–320. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318240de6a>
- Yoshihara, A., Iwaku, K., Noh, J. Y., Watanabe, N., Kunii, Y., Ohye, H., Suzuki, M., Matsumoto, M., Suzuki, N., Tadokoro, R., Sekiyama, C., Hiruma, M., Sugino, K., & Ito, K. (2019). Incidence of Neonatal Hyperthyroidism Among Newborns of Graves' Disease Patients Treated with Radioiodine Therapy. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 29(1), 128–134. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0165>
- Zhang, Y., Li, Y., Shan, Z., Xu, Y., Li, C., Xie, X., Li, Y., Wang, W., Mao, J., & Teng, W. (2019). Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism During Weeks 4-8 with Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of Women's Health* (2002), 28(6), 842–848. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7180>
- Zimmerman, D. (1999). Fetal and Neonatal Hyperthyroidism. *Thyroid*, 9(7), 727–733. <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.727>