



ORIGINAL ARTICLE

Gebelik Başlangıcı TSH Değerlerinin Fetomaternal Etkileri

Ali Doğukan Anğın¹, İsmet Gün¹, Yasemin Sevinç¹, Önder Sakin¹,
Muzaffer Seyhan Çıkman¹, Serem Uruş²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Aile Hekimi, İstanbul

Özet

Giriş ve Amaç: Gebelikte yüksek olduğu düşünülen TSH değerlerinin (≥ 2.5 ve < 4 uIU/mL) fetomaternal etkilerini incelemek. **Yöntem ve Gereçler:** Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında, İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran, gebeliğin ilk trimesterindeki TSH değerleri > 0.3 ve < 4 uIU/mL olan ve gebelik boyunca kliniğimizde takip edilerek doğumu yine kliniğimizde gerçekleştiren gebeler çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Kriterlere uygun 518 hasta, gebelik başlangıç TSH değerlerine göre 2 gruba ayrıldı; Grup 1 TSH < 2.5 uIU/mL ($n=410$), Grup 2 ise TSH ≥ 2.5 ve < 4 uIU/mL olan hastalardan ($n=108$) oluşturuldu. Hastaların demografik bulguları ve kötü gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların gebelik başlangıcı TSH değerlerine göre oluşturulan 2 grubun demografik özellikleri birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p < 0.05$). Gruplar kötü gebelik sonuçları (KGS) açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.852$; OR: 1.067; CI: 0.541-2.102).

Tartışma ve Sonuç: Gebelikte subklinik hipotiroidi vakalarında, ilaç kullanımının olmaması KGS'ye neden olmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik; hipotiroidi; subklinik; TSH.

Gebelikte en sık karşılaşılan problemlerden birisi de tiroid bozukluklarıdır. Tiroid bezinin aktivitesi ve hormon seviyeleri gebelikte değişir, tiroid hormonlarının üretimi artarken günlük iyod ihtiyacı da yaklaşık %50 artmaktadır^[1, 2]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) gebelerde günlük 100-200 μ g arası iyod alımı önermektedir^[3].

Tiroid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak erken doğum, düşük, habituel abort, in utero gelişme geriliği, sezaryen, in utero eksitus, infertilite, zeka geriliği, preeklampsi, diabet gibi fetal ve maternal istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilir^[4, 5]. Bu yüzden gebelikte tiroid hastalıklarının tespiti önemlidir. Olası komplikasyonları engellemek için riskli gebelerde tarama önerilirken bazı çalışmalarda tüm

gebelerin taranması gerektiği de vurgulanmıştır, bazıları da maliyet etkinliği olmadığını savunmuştur^[6, 7]. Gebelikte taramalar TSH üzerinden yapılır^[8]. Hangi hastaların taranması gerektiği, referans değerler ve taramadaki eşik değerler hakkında net bir konsensüs sağlanmamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; gebelik dışında normal sınırlarda kabul edilen ancak gebelikte yüksek olduğu düşünülen TSH değerlerinin (≥ 2.5 ve < 4 uIU/mL) fetomaternal etkilerini incelemektir.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya 01 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında, Kartal Eğitim ve Araştırma hastanesi gebe polikliniğine, ge-

Correspondence (İletişim): Ali Doğukan Anğın, M.D. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Turkey

Phone (Telefon): +90 505 623 20 27 **E-mail (E-posta):** ala_2001@hotmail.com

Submitted Date (Başvuru Tarihi): 04.12.2018 **Accepted Date (Kabul Tarihi):** 17.02.2019

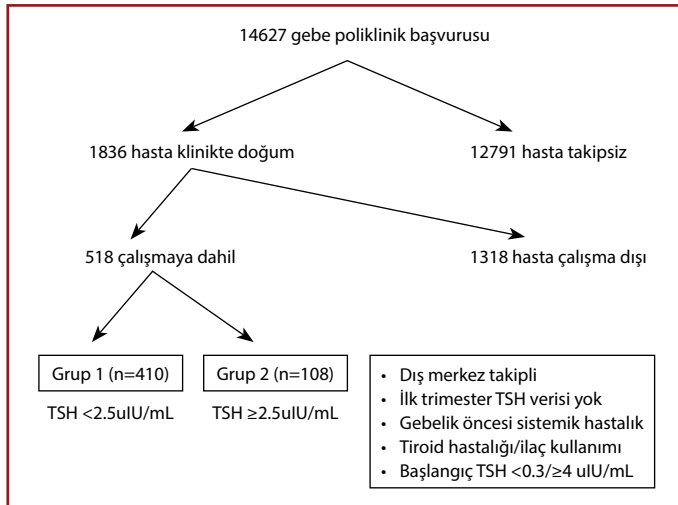
Copyright 2020 Haydarpaşa Numune Medical Journal

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



beliğin ilk trimesterinde başvuran, 23 ile 37 yaş arası, ilk trimester TSH değerleri incelenmiş, TSH değerleri >0.3 ve <4 uIU/mL olan ve gebelik boyunca kliniğimizde takip edilerek doğumu yine kliniğimizde geręekleřen gebeler dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Gebelik öncesi aşıkar diyabet, hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, romatoid hastalıklar gibi sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelik öncesi ya da gebelik süresince herhangi bir tiroid hastalığı bulunan ya da tiroid ilacı kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Kriterlere uygun olarak çalışmaya dahil edilen toplam 518 hasta gebelik başlangıç TSH değerlerine göre 2 gruba ayrıldı; Grup 1 TSH <2.5 uIU/mL olan hastalardan ($n=410$), Grup2 ise TSH ≥ 2.5 ve <4 uIU/mL olan hastalardan ($n=108$) oluşturuldu (şekil 1). TSH değerleri TSH ≥ 2.5 ve <4 uIU/mL olan hastalar subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Çalışma için hastane hastane etik kurulundan onay alındı (2018-514-142-1).

Hastaların yaş, gravida, parite, abort öyküsü, doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, yenidoğan durumu ve yoğun bakım yatışı ve gebelikte gelişen ek hastalık durumları (gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal gelişme geriliği, gebelik kolestazi, inutero mort fetus) kayıt altına alındı. Gebelik kaybı (intrauterin fetal ölüm, ölü doğum), yenidoğan ölümü, erken doğum (doğum haftasının <34 hf olması), doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en az 24 saatlik yatış, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) (Hesaplanan gebelik haftasında beklenen fetal ağırlığın 10. persentilden daha düşük olması), bebek doğum kilosunun <2500 gr olması, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon (ikinci trimesterden sonra gelişen, proteinüri olmaksızın hipertansiyon ve postpartum en geç 12 hafta içerisinde tansiyon değerlerinin normalleşmesi), preeklampsi (20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon $\geq 140/90$) ve proteinüri



şekil 1. Hastalar ve gruplara ait toplu bilgiler şeması.

veya proteinüri olmadan yeni başlangıçlı trombositopeni, karaciğer enzimlerinin 2 kat artması, pulmoner ödem, se-rebral veya görsel semptomlar), eklampsi (preeklampsiye konvülsiyonların eklenmesi) ve gestasyonel diyabet (ilk defa gebelikte başlamış/teşhis edilmiş farklı derecelerdeki glukoz intoleransı) gibi kronik hastalıkların gelişmesi kötü gebelik sonucu olarak değerlendirildi. Hastalara ait dermografik karakterler, doğum haftası, doğum şekli, bebek kilosu gibi bilgiler ve kötü gebelik sonuç varlığı gruplar arasında karşılaştırıldı. Yukarda belirtilen fetomaternal sonuçların en az birinin varlığı kötü gebelik sonucu olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 15 software programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc, Chicago, IL). İstatistiksel analiz kontinue veriler için Student t test ve kategorisel veriler için χ^2 test kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak tarif edildi.

Bulgular

01 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği polikliniklerine başvuran 14627 gebeden 518'i kriterlere uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Grup 1'e 410 ve grup 2'ye 108 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 29.6 ± 4.0 idi.

Hastalara ait dermografik özellikler, doğum ve bebeğe ait bilgiler ve KGS varlığına ait veriler Tablo 1'de görölmektedir. Bu tablo incelendiğinde gruplar arasında dermografik karakterler ve doğum bilgisi açısından fark görölmemektedir. KGS açısından oran grup 1'de $43/367$ (%10.5) iken grup 2'de $12/96$ (%11.1) dir. Gruplar kötü gebelik sonuçlarının varlığı açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.852$; OR: 1.067; CI: 0.541-2.102) (Tablo 1). Gruplara ait TSH ile ilişkili fetomaternal sonuçlar (KGS bulguları; erken doğum haftası, düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon, ölü doğum, yenidoğan yoğun bakım yatışı) Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Erken gebelik dönemindeki tiroid metabolizmasındaki değişikliklerin, human koryonik gonadotropin hormon seviyelerindeki (Beta HCG) artış ve TSH benzeri etkisinden dolayı geliştiği düşünülmekle birlikte aksini savunan çalışmalar da mevcuttur^[9-11]. Tiroid disfonksiyonlarının özellikle erken gestasyonel haftalarda vereceği intrauterin hasarlardan dolayı erken dönem taranması önemlidir, erken dönemde ta-

Tablo 1. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

Parametreler	GRUP1 (n=410)	GRUP2 (n=108)	p
Yaş (yıl)	29.63±3.9	29.47±4.1	0.718 ^a
Gravida (n)	2.91±1.3	2.81±1.2	0.512 ^a
Parite (n)	1.52±0.9	1.53±1.0	0.919 ^a
Abort (n)	0.34±0.7	0.22±0.5	0.061 ^a
Doğum kilosu (gr)	3329.±522	3311±50.1	0.747 ^a
Doğum yapılan gebelik haftası	38.6±1.7	38.6±1.6	0.746 ^a
Doğum şekli (NSD/CS)	260/150	77/31	0.126 ^b
KGS (Var/Yok)	43/367	12/96	0.852 ^b

Veriler ortalama±SD ve n olarak verildi. ^a: Student t test, ^b: χ^2 test. NSD: Normal spontan doğum, CS: Sezaryen, KGS: Kötü gebelik sonuçları

Tablo 2. Fetomaternal verilerin gruplar arası dağılımı

Parametreler	Grup 1 (n=410)	Grup 2 (n=108)	p
Doğum haftası <34 hafta	7 (%1.7)	2 (%1.8)	1.000 ^a
Doğum haftası <37 hafta	43 (%10.4)	10 (%9.2)	0.844 ^b
≤2500gr	26 (%6.3)	5 (%4.6)	0.661 ^b
IUGR*	9 (%2.1)	3 (%2.7)	0.721 ^a
In utero ex	0	1 (%0.9)	-
Bebek yoğun bakım yatış	18 (%4.3)	7 (%6.4)	0.516 ^b
Preeklampsi	3 (%0.7)	0	-
Eklampsi	0	0	-
Gestasyonel diyabet	5 (%1.2)	2 (%1.8)	0.640 ^a
Gestasyonel hipertansiyon	11 (%2.6)	2 (%1.8)	1.000 ^a
Toplam KGS**	43 (%10.4)	12 (%11.1)	0.991 ^b

*IUGR: Intrauterin gelişme geriliği **KGS: Kötü gebelik sonuçları. ^aFisher's exact test, ^bChi-square test

rama ile koruyucu etki daha yüksek olabilir^[12].

Gebelikte başlangıçta taramada önerilen TSH'tır^[13]. Ancak TSH değerlerinin hangi aralıktaki olması gerektiği tartışmalıdır, çünkü normal TSH değerleri ülkeden ülkeye, toplumdaki topluma değişmekle birlikte kişisel iyod açığı, vücut kitle indeksi, yaş, ölçülen yöntem de sonuçları etkilemektedir^[14]. Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATA - American Thyroid Association) 2011 derlemesinde, önerilen ilk trimester TSH değeri 0.1-2.5 mIU/L aralığında^[15]. ATA 2017 derlemesinde farklı çalışmalarda 0.02-4.68 mIU/L aralığında değişen alt ve üst referans değerleri belirtilmiştir ve referans değerlerinin toplumdaki topluma değişeceği vurgulanmıştır^[16]. Biz de çalışmamızda, İstanbul Anadolu yakasında yaşayan, 0.3 mIU/L ile 4 mIU/L arasındaki TSH değeri olan hastaları çalışmaya dahil ettik. TEMD 2017 tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzunda 1.trimester için değer aralığını 0.1-2.5 mU/mL olarak belirtmiştir^[3].

Hipotiroidizm prevalansı gebelikte subklinik hipotiroidizm için %2-3 iken belirgin hipotiroidizm için %0.3-0.5 civarındadır^[3]. Kliniğimizde çalışmanın yapıldığı tarihler aralığını

da doğum yapan gebelikler arasında subklinik hipotiroidi insidansı %5.8'dir. Gebelikteki subklinik hipotiroidizmin tedavisinin gerekliliği ile ilgili tartışmalar netlik kazanmamışken aynı şekilde taramalarda kullanılacak TSH eşik değeri de net değildir, ancak 2.5 mIU/L değeri birçok çalışmada kullanılmıştır^[16-18]. TEMD gebelik öncesinde ve ilk trimesterde TSH düzeyinin <2.5mU/mL düzeyinde tutulması gerektiğini önermiştir^[3]. Biz de çalışmamızda grupları oluştururken TSH için 2.5 mIU/L değerini baz aldık. ATA'nın son derlemesinde üst sınır olarak 4.0 mIU/L gösterilmiştir^[16]. Marta ve ark. 2.5 mIU/L değerini baz aldıkları çalışmalarında 2.5-5.1 mIU/L arasındaki değerlere sahip grupta perinatal kayıp, düşük ve erken doğum oranını yüksek bulmuşlardır^[19]. Yine aynı şekilde Eşik değer olarak 2.5 mIU/L kullanılması anlamlı bulmayan ve daha üst limitlerin kullanılması öneren çalışmalar da mevcuttur^[20, 21]. Çalışmamızda gruplar arasında kötü gebelik sonuçları açısından anlamlı fark saptamadık (Tablo 1).

Subklinik hipotiroidizm ile ilişkilendirilen kötü gebelik ve neonatal sonuçlardan bazıları erken doğum, gelişme geri-

lięi, dűşük doęum aęırlıęı, preeklampsi, dűşük, ölü doęum, gestasyonel hipertansiyon ve diyabettir^[22]. Bu etkilerin subklinik hipotiroidiye baęlı olduęunu gűsteren çalıřmalar olmakla birlikte^[23-26] aksi yűnde iliřkisiz olduęunu belirten çalıřmalar da mevcuttur^[27-29]. Bizim alıřmamızda da subklinik hipotiroidiye baęlı yűksek TSH etkisiyle iliřkili olabileceęini dűřűndűęűműz ve KGS olarak nitelendirdięimiz fetomaternal sonuçlar 2 grup arasında anlamlı fark gűstermemiřtir.

TEDM gebelerin çoęunluęunun semptomsuz olabileceęini belirterek ilk bařvurularında TSH taraması yapılmasını űnermiřtir^[3]. En son yapılan gűncel ATA derlemesindeki űnerilerde; bűtűn gebelerin sűzel olarak deęerlendirilmesi, belirli riskler varsa serum TSH taraması yapılması űnerilmektedir, bu risklerden birisi de geçmiř gebelik kaybı, erken doęum veya infertilite űykűsű bulunmasıdır^[16]. Çalıřmamızda abort űykűsű açısından gruplar karřılařtırıldıęında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Çalışmamızda gruplar, sadece TSH değerleri baz alınarak oluşturulmuştur. aTPO antikorları, ve serbest T4 değerlerinin değerlendirilmemiş olması, grup hasta sayılarının az olması, uzun dűnem neonatal sonuçların bilinmemesi, iyot açığı ve etnik farklılıkların gűz űnűnde bulundurulmaması çalışmamızın eksiklikleri arasında sayılabilir.

Sonuç olarak; subklinik hipotroid gebelerde ilaç kullanımının olmaması KGS'ye neden olmamaktadır. Elbette, hangi hastaların taranması gerektięi, uygun referans aralıęı ve doęru eřik deęerlerin belirlenebilmesi için toplumsal, bűlgesel deęiřiklikler gűz űnűnde bulundurulacak yapılacak toplum bazlı, geniř çapta çalıřmalarla topluma űzgű tarama yűntemlerinin oluřturulmasının uygun olduęunu dűřűnűyoruz.

Ethics Committee Approval: Kartal Dr Lűtfi Kırdar Eęitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doęum Klinięi, etik kurulundan onay alındı (2018-514-142-1).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Kaynaklar

- Koyuncu K, Turgay B, Sűylemez F. Iodine deficiency in pregnant women at first trimester in Ankara. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2018 Apr 27. doi: 10.4274/jtgga.2017.0150.
- Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA* 2012; 308: 2463-4.
- http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180518105146-2018-05-18tbl_kilavuz105136.pdf (erişim 07.11.2018)
- řálek T, Dhaifalah I, Langova D, Havalová J. Maternal thyroid-stimulating hormone reference ranges for first trimester screening from 11 to 14 weeks of gestation. *J Clin Lab Anal.* 2018 Feb 3. doi: 10.1002/jcla.22405. [Epub ahead of print]
- Krassas GE, Poppe K, Glinöer D. Thyroid function and human-reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31: 702-55.
- Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of uni-versal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200, 267.e1-7.
- Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017; 54: 102-116.
- Mannisto T, Surcel HM, Ruokonen A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011; 21: 291-8.
- Casey BM. The debate on thyroid screening during pregnancy continues. *Obstet Gynecol* 2014;124:8-9.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. Controversies in endocrinology: on the need for uni-versal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:R17-30.
- Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic [corrected] gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3341-7
- Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014; 20: 597-607.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543-65.
- Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Feb; 65(2): 107-113. doi: 10.1016/j.endinu.2017.11.009.
- 2016 ATA Satellite Symposium: Clinical guidelines on management of hyperthyroidism and thyroid illness during pregnancy <http://www.thyroid.org/professionals/meetings/spring-2016-satellite/>.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar; 27(3): 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 777-84
- Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1945-52.
- Hernández M, López C, Soldevila B, Cecenarro L, Martínez-Barahona M, Palomera E, et al. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications:

- Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 May; 88(5): 728-734. doi: 10.1111/cen.13575. Epub 2018 Mar 9.
20. Carty DM, Doogan F, Welsh P, Dominiczak AF, Delles C. Thyroid stimulating hormone (TSH) > 2.5 mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol*. 2017; 210: 366-369.
 21. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem* 2015; 61(5): 704-13
 22. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016 Apr;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418. Epub 2016 Mar 3.
 23. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4382-4390.
 24. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24: 1642-1649.
 25. Feldthusen AD, Larsen J, Pedersen PL, Kristensen TT, Kvetny J. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1(1): e13-e17.
 26. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One* 2014 Oct 29;9(10):e109364. doi: 10.1371/journal.pone.0109364. eCollection 2014.
 27. Mañnisto T, Vaara'sma'ki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Ja'rvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772-779.
 28. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M 2010 Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 281:215-220.
 29. Mañnisto T, Vaara'sma'ki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Ja'rvelin MR, Suvanto E 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1084-1094.