

4. BÖLÜM

GEBELİK DÖNEMİNDE HIPOFİZ HORMONLARININ DURUMU ve TİROİD BEZİ İLE İLİŞKİLİ TESTLER

Magnetik Rezonans ile görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan değerlendirmeler, gebelik sırasında hipofiz bezinin hacminde %136'ya varan artış olduğunu ve hipofizin daha yoğun bir hale geldiğini göstermektedir^(1,2). Östrojenin uyarısı ile gerçekleştiği düşünülen bu hacim artışı, başlıca laktotrofik hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisinden kaynaklanır⁽³⁾. Gebelik döneminde gonadotropik hücrelerin sayısında azalma olmasına karşılık kortikotropik ve tirotropik hücrelerin sayısında herhangi bir değişme olmadığı belirlenmiştir⁽⁴⁾. Somatotropik hücreler, gebelik döneminde suprese olur ve laktotropik hücreler gibi faaliyet gösterebilir⁽⁵⁾. Hipofiz bezinin en büyük hacme doğumdan sonraki üçüncü günde ulaştığı ve MRI incelemelerinde boyunun 12 mm'ye eriştiği bildirilmektedir. Doğum sonrasında annenin emziri emzirmemesi ile ilişkili olmaksızın hipofiz hacmi küçülmeye başlar ve doğum sonrası 6. ayda normal büyüklüğüne döner^(6,7).

Prolaktin, hipofiz bezine ek olarak hipotalamus, lenfositler, uterus, plasenta ve laktasyon yapan meme bezi tarafından üretilen bir hormondur⁽⁸⁾. İlgili diğer hormonlarla birlikte, mammogenesis, laktogenesis ve galaktopoesis'de rol oynar. Bunun yanı sıra humoral ve hücresele bağışıklık cevabının düzenlenmesinde rolü vardır. Birinci trimesterde, plasental östrojenler, laktotrofik hücrelerde prolaktin sentezini uyarır^(9,10). Progesteronun da prolaktin sekresyonunun sağlanmasında rolü vardır^(11,12). Gebelik sırasında prolaktin seviyesi progressif bir



artış göstererek gebe olamayanlar için belirlenmiş referans aralık üst sınırının 10 katına varan bir seviyeye ulaşır⁽¹³⁾. Doğum sonrasında emzirmeyen kadınlarda süratli bir düşme gösterir. Kan prolaktin seviyesinin yüksekliğine rağmen, normal laktotrofik hücreler, TRH uyarısına ve antidopaminerjik uyarıya cevap vermeye devam eder.

Plasenta kaynaklı growth hormon, yapıcı hipofizde üretilen growth hormondan farklılık gösterir. Sentezi, plasentanin sinsityotroblastik epitel hücrelerinde gerçekleşir. Plasental growth hormon sekresyonunun regülasyonu tam olarak bilinmemektedir. Gebelik sırasındaki kan konsantrasyonu 10-20 ng/ml'ye kadar yükselir. Plasental growth hormonun karbohidrat, lipit metabolizması üzerine etkileri ve somatojenik özellikleri hipofizer kaynaklı growth hormon gibidir⁽¹⁴⁾. Buna karşılık laktojenik etkisi daha düşüktür⁽¹⁵⁾. Genel olarak GH aktivitesindeki ve buna bağlı insulin-like growth faktör 1 (IGF-1) seviyesindeki artış, gebeliğin ikinci yarısında bazı gebelerde görülen akromegaloid özelliklerin ortaya çıkmasına neden olur⁽¹⁶⁾. Negatif feed-back nedeniyle, gebeliğin ikinci yarısında ve gebelik sonrası birinci haftada hipoglisemik uyarı testine alınan cevapta küntleşme görülür^(17,18). Buna karşılık GHRH ile yapılan uyarıya alınan cevap normaldir⁽¹⁹⁾. Otonom GH sekresyonu olan akromegali hastalarında, gebelik boyunca her iki formdaki GH sekresyonu devam eder⁽²⁰⁾.

Plasental seks steroidlerinin üretimine cevap olarak gebeliğin birinci trimestrinde, hipotalamustan salgılanan GnRH ve hipofizden salgılanan gonadotropinlerin (**FSH ve LH**) seviyelerinde düşme meydana gelir. Dışarıdan yapılan GnRH uyarısına alınan cevap küntleşir⁽²¹⁾. Doğumdan sonra FSH'nın normale dönüşü yaklaşık 3 hafta içinde gerçekleşir. LH'nın normale dönüşü ise daha uzun bir zaman içinde gerçekleşir.

Plasental sitotroblast ve desidua hücreleri tarafından sentezlenen kortikotropin releasing hormon (CRH) seviyesi term dönemine kadar yüzlerce katlık artış gösterir^(22,23). CRH, hem



sinsityotrofoblast hücrelerinden hem de hipofizden **ACTH** uyarısını artırır⁽²⁴⁾. Buna nedenle gebelik boyunca ACTH seviyesi çok yüksek seyreder, doğum sırasında ilave bir artış görülür⁽²⁵⁾. Gebelik sırasında kanda bulunan ACTH'nın ne kadarının plasental, ne kadarının hipofizer kaynaklı olduğu bilinmemektedir. Plasental kaynaklı ACTH deksametazon ile suprese edilemez. Kan kortizol seviyesi gebelik boyunca progressif bir artış gösterir, doğum sırasında ise ilave bir yükselme meydana gelir⁽²⁶⁾. Kortizol bağlayan globülin sentezinde, östrojen uyarısına bağlı artış sebebiyle kan kortizol seviyesinde 2-3 katlık bir artma meydana gelir⁽²⁶⁾. Benzer oranlardaki artışlar, plazma serbest kortizol konsantrasyonunda ve idrarla atılan serbest kortizol miktarında da olur^(25,26).

GEBELİK DÖNEMİNDE TİROİD BEZİ İLE İLİŞKİLİ TESTLER

Gebelik sırasında tiroid bezi ile ilişkili testlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, zaman zaman tiroid hormonları ile ilişkili analiz sonuçlarının değerlendirilmesi sırasında zorluklara sebep olabilir. Bu nedenle test sonuçlarının değerlendirilmesi sırasında fizyolojik değişikliklerin göz önüne alınması gerekir.

Tiroksin Bağlayıcı Proteinin Plazma Konsantrasyonunda Artış

Kan dolaşımında bulunan tiroid hormonları, üç serum proteinine bağlı olarak taşınır. Bunlar, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transthyreitin (prealbumin) ve albumindir. Serum konsantrasyonu çok düşük bir protein olmasına rağmen, tiroksin bağlayıcı globulinin tiroid hormonlarına olan afinitesi çok yüksektir⁽²⁷⁾. Bu nedenle tiroksin (T4) ve tri-iodotironin (T3) hormonlarının kanda taşınmasını en büyük ölçüde bu protein sağlar. Gebelik sırasında



tiroid hormonlarını bağlayan üç proteinin de hormonlara afinitesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Gebelik sırasında, tiroid hormonlarını bağlayabilen proteinlerden albümin konsantrasyonunda bir miktar azalma olduğu bildirildiği halde, serum prealbumin konsantrasyonunda azalma olduğunu veya değişme olmadığını bildiren araştırma raporları mevcuttur. Buna karşılık mevcut araştırmaların tamamında, gebelik sırasında tiroksin bağlayıcı protein konsantrasyonunda anlamlı derecede artış meydana geldiği bildirilmektedir⁽²⁸⁻³⁰⁾. TBG konsantrasyonundaki artış, fertilizasyon sonrası 8. haftada başlar ve birinci trimester boyunca süratli bir şekilde devam eder⁽²⁹⁾. TBG konsantrasyonu, gebelik döneminin ortasına doğru en yüksek değere ulaşır ve bu seviye gebelik sonuna kadar muhafaza edilir. TBG konsantrasyonundaki artışın, östrojen hormonunun karaciğerdeki TBG sentezini ve sializasyonunu artırması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^(28,30,31). TBG'nin sialik asit muhtevasının artışı aynı zamanda hepatik klirensini azaltarak, plazma ömrünün uzamasına neden olur.

Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

TBG konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak gebeliğin birinci trimestirinden itibaren TT3 ve TT4 konsantrasyonları yükselmeye başlar. Yine aynen plazma TBG konsantrasyonu gibi TT3 ve TT4 konsantrasyonları da gebelik döneminin ortasına doğru en yüksek seviyeye ulaşarak, bu halini gebelik sonuna kadar muhafaza eder⁽³⁰⁾. Bünyenin ötiroid halini muhafaza etmesine rağmen, kandaki TT3 ve TT4 konsantrasyonları çoğu zaman gebe olmayan kişiler için belirlenmiş olan referans aralık sınırlarının üzerinde bulunur.

Total hormon konsantrasyonlarındaki artışın, TBG konsantrasyonundaki artışa ek olarak plazma hacmindeki artışın gerektirdiği, total hormon havuzunun büyüme gereksinimine bir cevap olarak geliştiğini ileri süren araştırmacıların yanında, bu durumun plasental tip III deiyodinaz enziminin regülasyonuna yönelik bir düzenleme olduğunu düşünenler de mevcuttur⁽³²⁾. Gebelik sıra-



sında çok yüksek aktiviteye sahip olan bu enzim, maternal hormonların plasenta yoluyla fetüse geçmesini temin etmek amacıyla T4'ün rT3'e, T3'ün ise T2'ye dönüşmesini sağlar⁽³³⁾. Bu enzimin turn-over hızının yeterince yüksek olması için total tiroid hormon konsantrasyonunun gebelik süresi boyunca yüksek olması gerekir^(34,35).

Gebeliğin birinci trimestri boyunca plazma hCG konsantrasyonundaki yükseklığe paralel olarak FT4 konsantrasyonunda, hafif derecede geçici bir artış meydana gelir. Aynı zamanda TSH konsantrasyonu da bir miktar düşme gösterebilir⁽³⁶⁾. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde ise FT3 ve FT4 konsantrasyonlarında, gebelik öncesi normal değerlerin %20-40'ına varan oranda düşme meydana gelebilir⁽³⁷⁾. Düşme derecesinin iyot yetersizliği olan bölgelerde çok daha belirgin olabileceği bildirilmektedir⁽³⁸⁾. Bu nedenle yakın zamanlarda yayınlanan iki araştırma raporunda, sonuçların yanlış yorumlanmasının önüne geçilmesi amacıyla gebelik döneminde sonuçların bu döneme ait referans aralıklarla rapor edilmesi önerilmektedir^(39,40).

NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) tarafından, gebeliğin her döneminde tiroid bezinin faaliyetinin kontrolü amacıyla TSH ile birlikte FT4 analizi yapılması önerilmektedir⁽³⁷⁾. FT3 ölçümü genellikle FT4 konsantrasyonu normal ve TSH seviyesi suprese vakalarda önerilmektedir⁽³⁶⁾. Ancak bu öneriye uyularak yapılan FT3 ve FT4 ölçüm sonuçlarının yorumu sırasında, bu hormonların fizyolojik dönemsel değişimlerinin dikkate alınması gerekecektir.

Tiroglobulin (TG) seviyesinde artış

Tiroid hormonları tiroid foliküllerinde, tiroglobulin şeklinde bulunan kolloidal matriks içinde sentez ve depo edilir. Hormonal fonksiyonu bulunmamasına rağmen, serum TG konsantrasyonu, tiroid bezinin fizyolojik aktivitesi ve volümü hakkında fikir veren bir parametre olarak kullanılır⁽⁴¹⁾. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde tiroid uyarısının artışı nedeniyle serum TG konsantrasyonunda artma meydana gelir. Ancak TG konsantrasyo-



nundaki artış gebeliğin birinci trimestrinde bile belirgin şekilde görülebilir⁽³⁰⁾. TG konsantrasyonundaki artış, tiroid dokusu hacmindeki artışla korelasyon gösterir. Guatr, gebelerin küçük bir kısmında (<%15) gelişse de özellikle iyot yetersizliğinin olduğu bölgelerde tiroid volümünde belirgin derecede artma meydana gelebilir. Bunun sonucunda da TG serum konsantrasyonunda artış daha belirgin derecede olabilir^(42,43).

Plazma iyot konsantrasyonu

Kanda bulunan iyot konsantrasyonu, tiroid bezi ve böbreklerdeki iyot depoları ile plazmada bulunan iyot miktarı arasındaki dengeye bağlıdır⁽³⁰⁾. Gebelikte glomeruler filtrasyon hızının belirgin şekilde artırılması plazma iyot klirensini de artırdığından plazma iyot konsantrasyonunda düşme eğilimi yaratır⁽⁴⁴⁾. Renal kayıpların tolere edilmesi amacıyla tiroid bezindeki rezervler mobilize edildiğinden, tiroid bezinden plazmaya serbestlenen iyot miktarı normal zamandakinin iki katından daha fazla bir seviyeye yükselir⁽⁴⁵⁾. Renal kayıplara ek olarak fetüsün ihtiyacının karşılanması amacıyla transplental iyot transportundaki artış da maternal iyot gereksinimini artırır⁽⁴⁶⁾. Özellikle fetüsün tiroid dokusunda iodotironin sentezinin başladığı birinci trimestrin sonundan itibaren bu faktör de önemli hale gelmeye başlar. Birinci trimestrin sonundan doğuma kadar geçen sürede fetüsün iyot kullanımında progressif bir artış meydana gelir.

İyot yetersizliğinin bulunmadığı bölgelerde, tiroid dokusundaki rezervler yeterli olduğundan, gerek renal klirensin ve gerekse transplental transportun artışı plazma iyot konsantrasyonunda ve tiroid bezi fonksiyonlarında gebelik boyunca önemli bir değişikliğe sebep olmaz. İyot yetersizliğinin bulunduğu veya sınırda olduğu bölgelerde ise, yeterince iyot takviyesinin yapılmaması halinde annede ve fetüste tiroid bezi volümünde artma meydana gelebildiği bildirilmektedir⁽⁴⁶⁾.



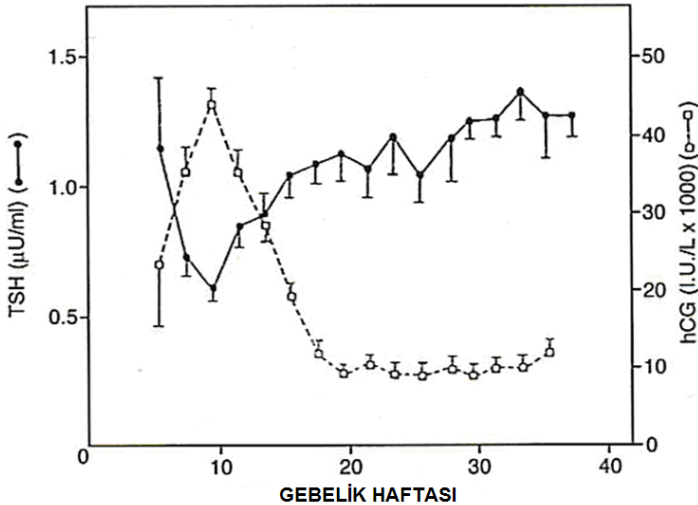
HCG'nin tiroid bezini stimule edici etkisi

HCG, TSH, LH ve FSH, α alt üniteleri birbirinin aynı, β subüniteleri farklı heterodimerik, glikoprotein yapısında hormonlardır. TSH ve hCG'nin β subüniteleri arasında da belirgin derecede benzerlik mevcuttur. Bu iki hormonun yapısına ek olarak, reseptörleri arasında da bazı benzerlikler bulunur⁽⁴⁷⁾. Kosugi arkadaşları tarafından, hCG'nin TSH reseptörlerine etki edebildiği ve sonuçta TSH supresyonu meydana getirebildiği gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Çeşitli araştırma raporları, kanda bulunan hCG'nin heterojen bir karışım halinde olduğunu ve bazı oligosakkarit yan zincirlerindeki bazı modifikasyonların hCG'nin tirotropik etkisini değiştirebileceğini göstermiştir. Örneğin hCG'nin sialik asit rezidülerinin uzaklaştırılması tirotropik etkisini artırmaktadır^(49,50). Bioassay çalışmaları TSH ile mukayese edildiğinde ortalama olarak 1/104 oranında tirotropik etki potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hCG'nin tirotropik etkisi, gebelik sırasında yalnızca hCG konsantrasyonunun pik yaptığı dönemde veya hCG konsantrasyonunun normalden daha fazla miktarda artmasına neden olan durumların mevcudiyetinde belirgin hale gelir^(30,51).

Birinci trimestrin sonuna doğru hCG konsantrasyonu maksimum seviyeye ulaştığında, hCG tiroid bezini daha fazla uyararak daha fazla tiroid hormonu salınmasına ve dolayısıyla TSH seviyesinde geçici olarak supresyona neden olabilir⁽⁴³⁾ (Şekil 4.1). Normal gebeliklerde geçici TSH supresyonu meydana gelmekle birlikte kan konsantrasyonu çoğu zaman referans aralık sınırları içinde kalır. Buna karşılık yine normal ve ötiroid olan gebelerin %18 kadarında TSH konsantrasyonunun referans aralık sınırlarının altına inemediği bildirilmektedir⁽⁵²⁾. Tekil ve ikiz gebeliklerde serum TSH konsantrasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada, ikiz gebeliklerde serum TSH konsantrasyonunun daha düşük bulunduğu belirlenmiştir⁽⁵³⁾. Belirgin derecede düşük TSH seviyelerine genellikle hCG konsantrasyonunun 50.000 IU/L konsantrasyonunu aştığı durumlarda rastlanır^(30,51). Molar gebelikler ve

trofoblastik hastalıklar gibi kanda dolaşan hCG konsantrasyonunun ileri derecede yüksek olduğu durumlarda, hCG'nin tiroid bezini uyarıcı etkisi çok daha belirgin olabilir ve klinik olarak hipertiroidi tablosu ortaya çıkabilir⁽³⁰⁾. Böyle durumlarda tirotropik stimülasyonun ortadan kaldırılması ancak plasentanin ve konsepsiyon ürünlerinin alınması ile mümkün olabilir⁽⁵⁴⁾.



Şekil 4.1. Maternal serum TSH ve hCG konsantrasyonlarının gebelik boyunca değişimi. Gebeliğin 10. haftası vivarında TSH konsantrasyonundaki düşmenin hCG'nin tirootropik etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (Kaynak: Glinoeer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:276-87.)



Tablo 4.1 Gebelik dönemindeki fizyolojik değişikliklerin tiroid bezine etkisi

| Fizyolojik Değişiklik | Tiroid ile ilişkili etki |
|---|--|
| Renal iyot klirensinde artma | 24 saatlik radyoaktif iyot uptake'inde artış |
| Plazma iyot konsantrasyonunda azalma ve transplasental iyot transportunda artış | İyot yetersizliği olanlarda plazma T4 konsantrasyonunda düşme ve guatr gelişimi |
| Fetoplasental ünitenin O ₂ tüketimini artırması | Bazal metabolizma hızında artış |
| Birinci trimesterde hCG konsantrasyonunda artış | FT4 ve FT3 konsantrasyonunda artış, bazal TSH konsantrasyonunda düşme (tiroid-hipofiz aksının kısmi küntleşmesi) |
| Serum tiroksin bağlayıcı protein konsantrasyonunda artma | Total T3 ve total T4 konsantrasyonlarında artma |
| Plazma volümünün artması | T3 ve T4 havuz hacminin artması |
| Plasenta tarafından T3 ve T4 iç halkası deiyodinasyonu | T3 ve T4'ün üretim ve parçalanma hızında artma |

Referanslar

- 1-Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al: Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85: 217-20.
- 2-Miki Y, Asato R, Okumura R, et al: Anterior pituitary gland in pregnancy: hyperintensity at MR. *Radiology* 1993;187: 229-31.
- 3-Goluboff LG, Ezrin C: Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29: 1533-8.



4-Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al: The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65: 461-74.

5-Stefaneanu L, Powell-Braxton L, Won W, Chandrashekar V, Bartke A: Somatotroph and lactotroph changes in the adenohypophyses of mice with disrupted insulin-like growth factor I gene. *Endocrinology* 1999;140: 3881-9.

6-Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen, MYM. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and postpartum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991;181: 531-5.

7-Dinc H, Esen F, Demirci A, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment. *Acta Radiol* 1998;39: 64-9.

8-Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews* 2000;80: 1523-30.

9-Vician L, Shupnik MA, Gorski J: Effects of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: stimulation of prolactin secretion, synthesis, and preprolactin messenger ribonucleic acid activity. *Endocrinology* 1979;104: 736-43.

10-Maurer RA: Relationship between estradiol, ergocryptine, and thyroid hormone: effects on prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology* 1982;110: 1515-20.

11-Rakoff JS, Yen SSC: Progesterone induced acute release of prolactin in estrogen primed ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47: 918-21.

12-Maslar IA, Ansbacher R: Effects of progesterone on decidual prolactin production by organ cultures of human endometrium. *Endocrinol* 1986;118: 2102-8.

13-Rigg LA, Lein A, Yen SSC: Pattern on increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129: 454-6.



- 14-Goodman HM, Tai L-R, Ray J, et al: Human growth hormone variant produces insulin-like and lipolytic responses in rat adipose tissue. *Endocrinology* 1991;129: 1779-83.
- 15-MacLeod JN, Worsley I, Ray J, et al: Human growth hormone-variant is a biologically active somatogen and lactogen. *Endocrinology* 1991;128: 1298-302.
- 16-Caufriez A, Frankenne F, Enlert Y, et al: Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-1 during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990;258: E1014-9.
- 17-Franken F, Closset J, Gomez F, et al: The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66: 1171-80.
- 18-Eriksson L, Franken F, Eden S, et al: Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy—lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;106: 949-53.
- 19-Von Werder K, Muller OA, Harth R, et al: Growth hormone releasing factor stimulation test in normal controls. *J Endocrinol Invest* 1984;7: 185-91.
- 20-Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, et al: Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 725-31.
- 21-Jeppsson S, Rannevik G, Liedholm P, et al: Basal and LHRH stimulated secretion of FSH during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127: 32-6.
- 22-Stalla GK, Bost H, Stalla J, et al: Human corticotrophin releasing hormone during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 1989;3: 1-10.
- 23-Rees LH, Burke CW, Chard T, et al: Possible placental origin of ACTH in normal human pregnancy. *Nature* 1975;254: 620-22.
- 24-Sasaki A, Shinkawa O, Yoshinaga K. Placental corticotrophin-releasing hormone may be a stimulator of maternal pituitary adrenocorticotrophic hormone secretion in humans. *J Clin Invest* 1989;84: 1997-2001.



- 25-Carr BR, Parker CR Jr, Madden JE, et al: Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139: 416-22.
- 26-Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, et al: Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51: 466-72.
- 27-Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams of Endocrinology. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998;389-15.
- 28-Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:689-96.
- 29-Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol* 1982;100:504-11.
- 30-Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
- 31-Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:3-15.
- 32-Glinoer D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In: www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm, eds. Thyroid and its diseases. Endocrine Education, Inc., 2001, pp.1-14.
- 33-Roti E, Fang SL, Green K, Emerson CH, Braverman LE. Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:498-501.
- 34-Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-78.
- 35-Fischer DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid* 1994;4:367-71.
- 36-ACOG Practise Bulletin No. 37. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician* 2002;100:387-96.



- 37-Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practise guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002.
- 38-Glinoer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:102-16.
- 39-McElduff A. Measurement of free thyroxine levels in pregnancy. *Austr NZ Obstet Gynecol* 1999;39:158-61.
- 40-Pansesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-32.
- 41-Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63.
- 42-Mestman J, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:41-71.
- 43-Glinoer D, DeNayer P, Bourdoux P. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.
- 44-Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992;303:184-205.
- 45-Pochin EE. The iodine uptake of human thyroid throughout the menstrual cycle and in pregnancy. *Clin Sci* 1952;11:441-45.
- 46-Thilly CH, Vanderpas JB, Bebe N. Iodine deficiency, other trace elements, and goitrogenic factors in the etiopathogeny of iodine deficiency disorders. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:229-43.
- 47-Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:32-44.
- 48-Kosugi S, Mori T. TSH receptor and LH receptor. *Endocrinol J* 1995;45:587-606.
- 49-Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, Berg L, Goodwin TM, Hershman JM. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862-66.



50-Mann K, Schneider N, Hoermann R. Thyrotropic activity of acidic isoelectric variants of human chorionic gonadotropin from trophoblastic tumors. *Endocrinol* 1986;118:1558-66.

51-Guillaume J, Schussler GC, Goldman J, Wassel P, Bach L. Components of the total serum thyroid hormone concentration during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropine (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:678-84.

52-Glinoer D, DeNayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin and its free alpha and beta subunits, in reaction to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993;16:881-8.

53-Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG. TSH in singleton and twin pregnancy: Importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;106:753-7.

54-Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, Soutter WP, Pillay NL, Joubert SM. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol* 1981;15:395-401.