

ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ SUY GIÁP NGUYÊN PHÁT MANG THAI QUÝ ĐẦU

ThS. BS. Vũ Thị Hiền Trinh
Bệnh viện Nội tiết Trung ương

DOI: 10.47122/vjde.2022.58.6

ABSTRACT

Characteristics of the primary hypothyroid management during first trimester of pregnancy

Overview: Hypothyroid is a common endocrine disorder in pregnancy. Thyroid hormone is critical to normal development of the fetal's brain and nervous system. During the first trimester, the fetus depends on the mother's supply of thyroid hormone.

Objectives: to assessment changing thyroid hormone dose during the first trimester of pregnancy in women with primary hypothyroid being treated thyroxine. **Method:** Observe and follow up to 14th week of pregnancy on 83 women with primary hypothyroid being treated thyroxine. Assesst thyroxine dose at 3 antenatal appointment: 6th week, 10th week and 14th week of pregnancy.

Result: Thyroxine dose was increased after the first antenatal appointment (61,3%). The median of thyroxin dose was 76,59 µg/day prepregnancy; 95,27 µg after the first, 100,4 µg/day, 101,9 µg/day after the 2th and 3th appointment. Median increased was 60,71 µg/day in congenital hypothyroid group.

Conclusion: The vast majority of primary hypothyroid-treated women who achieve pregnancy need an increase in the thyroxine dose during the first trimester. This requirement tends to occur before 6th week of pregnancy.

TÓM TẮT

Tổng quan: Suy giáp là một rối loạn nội tiết thường gặp trong thai kì. Hormon tuyến giáp có vai trò quan trọng trong sự phát triển và trưởng thành của hệ thống thần kinh bào thai. Đặc biệt trong nửa đầu thai kì, khi tuyến giáp bào thai chưa đảm nhận được vai trò nội tiết và hoàn toàn phụ thuộc vào hormon của

mẹ. **Mục tiêu:** đánh giá sự thay đổi liều thyroxin trong quý 1 thai kì của những phụ nữ suy giáp nguyên phát mang thai đã được điều trị bổ sung thyroxine. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu quan sát - tiến cứu trên 83 người bệnh suy giáp nguyên phát mang thai quý đầu, theo dõi điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung Ương từ tháng 3/2021 đến tháng 10/2021. **Kết quả:** Nguyên nhân suy giáp nguyên phát: viêm giáp tự miễn 48,2%; phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp 27,3%; cắt bán phần tuyến giáp 18,1%; bệnh Basedow điều trị I131 3,6%; suy giáp bẩm sinh 1,2%. Liều thyroxin trung bình/ngày trước thai: 76,59 µg; LK1: 95,27 µg; LK 2: 100,4 µg; LK 3: 101,9 µg. Tỷ lệ ĐTNC tăng liều thyroxin trong LK 1: 61,3%; LK 2: 20,5%; LK3: 9,6%; Suy giáp bẩm sinh cần tăng liều cao nhất (60,7µg/ngày). **Kết luận:** Tỷ lệ ĐTNC tăng liều thyroxin trong LK 1: 61,3%; LK 2: 20,5%; LK 3: 9,6%. Liều thyroxin trung bình/ngày trước mang thai: 76,59 µg; LK 1: 95,27 µg. Suy giáp bẩm sinh cần tăng liều cao nhất khi mang thai (60,7 µg).

Từ khóa: suy giáp nguyên phát mang thai.

Tác giả liên hệ: Vũ Thị Hiền Trinh

Ngày nhận bài: 12/9/2022

Ngày phản biện khoa học: 12/10/2022

Ngày duyệt bài: 2/11/2022

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giáp là một trong những bệnh lý tuyến nội tiết thường gặp nhất, tỉ lệ có thể đạt đến 5% dân số chung [1], 3 - 10% phụ nữ và thường gặp ở độ tuổi sinh đẻ.

Một số điều tra dịch tễ cho thấy có từ 1 - 2% phụ nữ mang thai cần điều trị Levothyroxin và có đến 0,4% phụ nữ mang thai có nồng độ TSH > 10mIU/l ở tuần thai 15 - 18. Tính riêng tại Mỹ, mỗi năm có 12000 -

16000 trẻ em được sinh ra từ các bà mẹ suy giáp không được điều trị đầy đủ [2]. Hormon tuyến giáp có vai trò quan trọng trong sự phát triển và trưởng thành của hệ thống thần kinh bào thai.

Đặc biệt trong nửa đầu thai kì, khi tuyến giáp bào thai chưa đảm nhận được vai trò nội tiết và hoàn toàn phụ thuộc vào hormon của mẹ. Sự thiếu hụt hormon tuyến giáp làm chậm phát triển tinh thần và trí tuệ gây ra tổn thương lâu dài về thể chất và thần kinh của trẻ. Chẩn đoán và điều trị sớm có vai trò dự phòng những bất thường phát triển trí tuệ [3] [4].

Trong quá trình mang thai, sinh lý tuyến giáp của người mẹ trải qua quá trình thay đổi rõ rệt: dưới tác động của estradiol làm tăng gấp 2 lần nồng độ TBG và tăng 30 - 40% dòng máu đến tuyến giáp. Sự thay đổi này làm tăng tổng lượng thyroxin ngay từ quý 1. Bên cạnh đó, hCG kích thích tuyến giáp làm tăng nhẹ hormon tuyến giáp tự do và giảm TSH ở 9 – 12 tuần thai [5].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy 50 – 85% phụ nữ suy giáp đang điều trị LT4 cần tăng liều hormon khi mang thai. Tuy nhiên 24 - 43% phụ nữ này vẫn bị tăng TSH ở lần khám thai đầu tiên [6].

Mục tiêu nghiên cứu: *Nhận xét sự thay đổi liều thyroxin ở người bệnh suy giáp nguyên phát mang thai trong quý đầu.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Lần khám	FT3	FT4	TSH	AntiTPO	TG	Siêu âm TG
1 (thai 6 tuần)	x	x	x	x viêm giáp x basedow	x nếu K giáp	x
2 (thai 10 tuần)	x	x	x			
3 (thai 14 tuần)	x	x	x			

2.4. Phương pháp thu thập số liệu: bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng và xét nghiệm theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.5. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Chẩn đoán suy giáp trong thai kì: theo ATA 2017
- Hướng dẫn điều chỉnh liều thyroxin trong thai kì theo ATA 2017
- Mục tiêu TSH < 2,5 mIU/L (theo ATA 2017)
- Với trường hợp suy giáp sau điều trị K giáp thì mục tiêu TSH áp dụng theo ATA 2015 [8].

Người bệnh suy giáp nguyên phát đang điều trị bổ sung thyroxin, mang thai trong trong quý đầu, theo dõi và điều trị bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 3/2021 đến 10/2021: 83 bệnh nhân.

* Tiêu chuẩn lựa chọn: người bệnh suy giáp nguyên phát do các nguyên nhân khác nhau, đạt mục tiêu TSH < 2,5 mIU/L và phát hiện mang thai.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Suy giáp thứ phát, Bệnh basedow điều trị kháng giáp tổng hợp bị suy giáp do thuốc, đang mắc các bệnh nội khoa khác: suy thận, suy gan nặng, nhiễm trùng cấp tính, đang sử dụng các thuốc có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa hormon tuyến giáp: corticoid, cordarone, phải đình chỉ thai nghén hoặc sảy thai/ lưu thai trong quá trình nghiên cứu

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát - tiến cứu.

2.3. Các biến số nghiên cứu: các thông tin của người bệnh: tuổi, nguyên nhân suy giáp, số năm điều trị suy giáp, liều thuốc sử dụng trước mang thai, kết quả xét nghiệm tuyến giáp trước mang thai, tuổi thai, liều điều trị ở thời điểm 6 tuần, 10 tuần và 14 tuần. Các chỉ số xét nghiệm được thực hiện tại bệnh viện Nội tiết Trung ương.

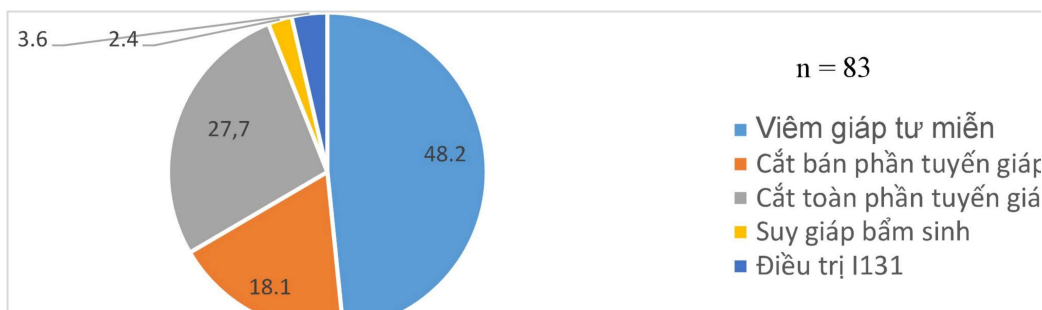
- Theo dõi trong quý đầu thai kì:

- + Lần khám 1: thai 6 tuần
- + Lần khám 2: thai 10 tuần
- + Lần khám 3: thai 14 tuần

- Các xét nghiệm cần đánh giá trong mỗi lần khám

2.6. Xử lý số liệu: thực hiện bằng phần mềm SPSS26.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Phân bố ĐTNC theo nguyên nhân suy giáp

Bảng 1. Đặc điểm siêu âm tuyến giáp trong các nhóm nguyên nhân suy giáp

Nguyên nhân suy giáp	Min	max	Trung bình ± SD
Viêm giáp tự miễn (ml) (n=40)	2,0	23,9	14,1 ± 5,5
Basedow điều trị I131 (ml) (n=3)	1,3	8,6	4,6 ± 1,7
Cắt bán phần tuyến giáp (ml) (n=15)	1,5	16,3	2,8 ± 0,6

Thể tích tuyến giáp trung bình của nhóm ĐTNC bị viêm giáp tự miễn 14,1ml; basedow điều trị I131 4,6 ml, cắt bán phần tuyến giáp 2,8 ml.

Bảng 2. Đặc điểm FT4 và TSH của ĐTNC trước thai và các lần khám

Chỉ số	Trước thai (LK0) (n=83)	LK1 (6 tuần) (n=83)	LK2 (10 tuần) (n=83)	LK3 (14 tuần) (n=83)	p
FT4 (trung vị; pmol/L)	17,07 (12,1- 21,7)	15,41 (11,5-22,0)	16,5 (11,4-21,6)	16,43 (11,3-21,9)	0,004 p0-1: <0,05 p1-2: >0,05 p2-3: >0,05
TSH (trung vị; mIU/ml)	2,06 (0,03-2,42)	2,45 (0,03-16,1)	1,67 (0,04-12,29)	1,98 (0,03-10,2)	0,003 p0-1: <0,01 p1-2: >0,05 p2-3:>0,05

Trung vị FT4, TSH trước thai và lần khám 1 khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05); so sánh từng cặp LK 1-2 và 2-3 không khác biệt.

Bảng 3. Đặc điểm liều thyroxin trước thai và các lần khám

Liều thuốc	Trước thai (LK0) (n=83)	LK 1 (n=83)	LK 2 (n=83)	LK 3 (n=83)	p
Tổng liều (µg/ngày)	76,6 ± 30,0	95,3 ± 38,3	100,4 ± 40,5	101,9 ± 42,5	p 0-1 < 0,001 p 1-2 > 0,05 p 2-3: > 0,05
Liều/kg (µg/kg/ngày)	1,55±0,6	1,93 ± 0,76	1,97 ± 0,78	1,91 ± 0,77	p 0-1 < 0,001 p 1-2: > 0,05

					p 2-3: > 0,05
--	--	--	--	--	---------------

Tổng liều thyroxin trong ngày trước thai và liều thyroxin trung bình/kg/ngày ở lần khám 1 khác biệt có ý nghĩa so với trước thai (p<0,001).

Bảng 4. Tỷ lệ thay đổi liều thyroxin trong các lần khám

Thay đổi liều	LK 1	LK 2	LK 3	p
Tăng	61,2	20,5	9,6	p 1-2: < 0,001 p 2-3: > 0,05
Giảm	0	0	0	
Không đổi	38,8	79,5	90,4	
Liều thuốc tăng thêm (trung vị, µg/ngày)	17,8	0	0	p 1-2: < 0,001 p 2-3: > 0,05
Tỷ lệ % so với liều của LK trước (trung vị, %)	25	0	0	p 1-2: < 0,001 p 2-3: > 0,05

Bảng 5. Tỷ lệ ĐTNC tăng liều thyroxin theo nguyên nhân suy giáp và tổng liều tăng trong quý 1

Nguyên nhân suy giáp (n=83)	Tỷ lệ tăng liều (%)	Tổng liều tăng thêm (trung vị -µ)
Viêm giáp (n=40)	75	25
Cắt bán phần (n=15)	86,7	28,57
Cắt toàn phần (n=23)	95,7	50
Điều trị I131 (n=3)	100	25
Suy giáp bẩm sinh (n=2)	100	60,71
p	> 0,05	< 0,001

Tổng liều thyroxin tăng lên khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nguyên nhân suy giáp (p<0,001).

Bảng 6. Tỷ lệ ĐTNC đạt mục tiêu TSH trong các lần khám

Đạt mục tiêu	LK 1 (n=83)	LK 2 (n=83)	LK 3 (n=83)	p
Có (n/%)	43 (51,8)	59 (71,1)	65 (77,8)	p 1-2: < 0,01 p 2-3: < 0,01
Không (n/%)	40 (48,2)	24 (28,9)	18 (22,2)	

Tỷ lệ ĐTNC đạt mục tiêu TSH ở các lần khám khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Nguyên nhân suy giáp: trong các nguyên nhân suy giáp của ĐTNC, suy giáp do viêm giáp tự miễn có tỷ lệ cao nhất 48,2%; tiếp theo là suy giáp do phẫu thuật cắt toàn bộ và bán phần tuyến giáp với tỷ lệ tương ứng 27,3% vs 18,1%; bệnh Basedow điều trị I131 gây suy giáp 3,6%; còn lại 1,2% suy giáp bẩm sinh (tuyến giáp lạc chỗ và không có tuyến giáp). Kết quả này phù hợp với nhiều tác giả trên thế

giới, thông nhất tỷ lệ suy giáp do viêm giáp tự miễn chiếm tỷ lệ cao.

Tác giả Susan Mandel 1990, tỷ lệ suy giáp do viêm giáp Hashimoto 66,67%, suy giáp do phẫu thuật tuyến giáp basedow 16,67%, còn lại basedow điều trị I131 [9]. Zareen Kiran phân tích trên 718 phụ nữ suy giáp mang thai, tỷ lệ viêm giáp Hashimoto 25,8%, các nguyên nhân suy giáp còn lại sau xạ trị K giáp, phẫu thuật tuyến giáp, sau viêm giáp cấp và bán cấp, bẩm sinh.. [10].

Nghiên cứu của Shannon D Sullivan và cs 2017 trên 34 phụ nữ suy giáp mang thai, phân bố nguyên nhân suy giáp: viêm giáp Hashimoto, K giáp phẫu thuật, bệnh Basedow điều trị I131, suy giáp dưới lâm sàng với tỉ lệ tương ứng 45%, 30%, 10% và 15% [11]. Tương tự với kết quả của tác giả Andrea Busnelli, trong 38 thai phụ suy giáp mang thai IVF, suy giáp do viêm giáp Hashimoto có tỉ lệ 63%, suy giáp sau điều trị K giáp 8% và các nguyên nhân suy giáp khác [12].

Siêu âm tuyến giáp: loại trừ 23 ĐTNC đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và 2 ĐTNC suy giáp bẩm sinh; trong 58 ĐTNC còn lại, thể tích tuyến giáp trung bình trong nhóm nguyên nhân viêm giáp tự miễn 14,1 (\pm 5,5) ml; bệnh basedow điều trị I131 và phẫu thuật cắt bán phần tuyến giáp có thể tích tuyến giáp nhỏ hơn tương ứng 4,6 vs 2,8 ml.

Như vậy, có thể thấy hầu hết các ĐTNC này có kích thước tuyến giáp nhỏ hơn kích thước trung bình của người trưởng thành (15-20g). Điều này ngược với sinh lý của người phụ nữ là sự gia tăng 30 - 50% về kích thước và hoạt động tuyến giáp trong thai kì.

4.2. Liệu thyroxin thay đổi trong quý 1 thai kì

Đặc điểm hormon tuyến giáp ở các lần khám

Trung vị nồng độ FT4 trước mang thai 17,07 pmol/L, trung vị TSH 2,06 mIU/ml. Ở LK 1 (thai 6 tuần), trung vị FT4 15,41 pmol/L, TSH 2,45 mIU/ml. Ở LK 2 (thai 10 tuần), trung vị FT4 16,5 pmol/l, TSH 1,67 mIU/ml. Ở LK 3 (thai 14 tuần), trung vị FT4 16,43 pmol/l, TSH 1,98 mIU/ml. Khi so sánh từng cặp có sự khác biệt giữa trung vị FT4, TSH trước thai và LK 1 ($p < 0,01$), không khác biệt giữa LK 1-2 và 2-3.

Liệu thyroxin thay đổi trong các LK

Kết quả bảng 3 cho thấy tổng liều thyroxin trung bình/ngày trước thai của ĐTNC 76,6 μ g (\pm 30), liều trung bình/kg/ngày 1,55 μ g (\pm 0,6). Ở các LK tiếp theo, tổng liều trung bình/ngày LK 1,2 và 3 tương ứng là 95,3 μ vs 100,4 μ vs 101,9 μ . Khi so sánh tổng liều /ngày và liều trung bình/kg cân nặng/ngày ở LK 1 và trước

thai có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Khi so sánh từng cặp ở LK 2-1 và LK 3-2 thì không khác biệt.

Khi so sánh tỉ lệ ĐTNC cần tăng liều thyroxin trong từng nguyên nhân suy giáp (viêm giáp tự miễn/cắt bán phần tuyến giáp/cắt toàn phần tuyến giáp/ basedow điều trị I131/suy giáp bẩm sinh) thì không nhận thấy sự khác biệt.

Tuy nhiên, khi so sánh trung vị liều thyroxin tăng lên trong từng nguyên nhân thì sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$), thêm liều cao nhất ở nhóm suy giáp bẩm sinh (60,7 μ g/ngày), tiếp theo là cắt toàn bộ tuyến giáp (50 μ g/ngày) (bảng 3.4).

Chúng tôi có kết quả tương đồng với Erik K. Alexander. MD khi phân tích trên 19 thai phụ suy giáp nguyên phát mang thai. 85% ĐTNC cần thêm liều thyroxin, và trong suốt thai kì, các thai phụ này cần tăng trung bình 47% liều thyroxin để đạt mục tiêu TSH cân bằng trước mang thai; liều thuốc cần tăng trong 16 - 20 tuần đầu tiên, sau đó ổn định, trung vị tuần thai cần tăng liều 8 tuần.

Phân tích này càng khẳng định, tăng liều thyroxin phải đạt mức dư thừa cho chuyển hóa, cho đến khi nguồn dự trữ thyroxin đủ để đảm bảo nồng độ FT4 và FT3 dưới ảnh hưởng của gia tăng nồng độ TBG. Thêm một yếu tố nữa góp phần làm tăng nhu cầu thyroxin là hoạt động mạnh của enzym Deiodinaseтип 3 tại nhau thai, tử cung làm bất hoạt T4 và T3.

Sự tăng lên thể tích huyết tương kéo dài đến tận cuối thai kì cũng là một yếu tố có thể quan sát được làm tăng nhu cầu thyroxin. Việc tăng liều thyroxin cần được thực hiện sớm ở những tuần thai đầu tiên khi xác nhận có thai bằng cách tăng 2 liều hàng ngày trong mỗi tuần (29% tổng liều trong tuần) vì trong nghiên cứu của ông có đến 70% ĐTNC bị suy giáp ở LK thai đầu tiên (10 tuần). Tuần thai cần tăng liều sớm nhất là 5 tuần để cân bằng được những thay đổi về nội tiết [13].

Tác giả Patricia Lemieux nghiên cứu trên hơn 9000 phụ nữ suy giáp mang thai cho thấy 43,7% ĐTNC cần tăng liều ít nhất 1 lần trong 3 quý thai. Trong đó, 1056 ĐTNC cần tăng

liều 1 lần, 1510 cần tăng 2 lần và 1755 cần tăng 3 lần trong thai kì.

Liều thyroxin tăng có ý nghĩa trong suốt thai kì và giảm xuống sau sinh. Tổng liều thyroxin đã tăng lên so với trước thai 17,9%; 35,7% và 43,6% tương ứng với quý 1, 2 và 3 của thai kì. Khi phân chia ĐTNC theo các nguyên nhân suy giáp tác giả đều thấy sự tăng liều có ý nghĩa trong thai kì và giảm liều sau sinh tương đương giữa các nhóm. So sánh tổng liều thyroxin giữa các nhóm có sự khác biệt ($p < 0,0010$). Nhóm nguyên nhân K giáp có liều thyroxin cao hơn các nhóm nguyên nhân khác ($p < 0,001$). Trung vị của tuổi thai cần tăng liều đầu tiên là 10 tuần, phổ biến nhất là tuần 5 và 6 [14].

Kết quả điều trị trong quý 1 thai kì

Mục tiêu điều trị suy giáp nguyên phát trong thai kì được đánh giá bằng chỉ số TSH. Áp dụng theo tiêu chuẩn ATA 2017, TSH thấp hơn $\frac{1}{2}$ so với ngưỡng khuyến cáo trong thai kì. Nếu không xác định được ngưỡng khuyến cáo cho dân số chung thì mục tiêu TSH $< 2,5$ mIU/l. Trong nghiên cứu này cũng như trong thực hành lâm sàng, chúng tôi lấy mục tiêu TSH cho các thai phụ suy giáp $< 2,5$ mIU/L. Đánh giá mục tiêu TSH của ĐTNC trong các LK có kết quả như sau: trong LK 1 tỉ lệ đạt mục tiêu TSH 51,8%; LK 2 và 3 có tỉ lệ đạt mục tiêu cao hơn tương ứng là 71,1% và 77,8%. Sự khác biệt về tỉ lệ ĐTNC đạt mục tiêu trong các LK khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) (bảng 3.9).

Từ kết quả này cho thấy tỉ lệ ĐTNC đạt mục tiêu điều trị TSH trong các LK là cao và tăng dần tỉ lệ đạt sau mỗi LK. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với Adrea Busnelli khi ĐTNC của tác giả này cũng có sự thay đổi liều lớn nhất có ý nghĩa ở tuần thai thứ 5 - 7; sau tuần thai này liều thyroxin không còn sự khác biệt [12].

5. KẾT LUẬN

Qua phân tích 83 ĐTNC, với kết quả nghiên cứu đạt được, nhóm nghiên cứu rút ra một số kết luận:

- Nguyên nhân suy giáp nguyên phát: viêm giáp tự miễn 48,2%; phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp 27,3%; cắt bán phần tuyến giáp 18,1%; bệnh Basedow điều trị I131 3,6%; suy giáp bẩm sinh 1,2%.

- Tỉ lệ ĐTNC tăng liều thyroxin trong LK 1: 61,3%, khác biệt có ý nghĩa so với LK 2; không khác biệt giữa LK2 và 3.

- Liều thyroxin trung bình trong ngày của trước thai: 76,59 μ g; khác biệt có ý nghĩa so với LK 1: 95,27 μ g; so sánh liều trung bình LK 1-2; 2-3 không khác biệt.

- Suy giáp bẩm sinh cần tăng liều cao nhất (thêm 60,7 μ g); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các nguyên nhân suy giáp nguyên phát khác ($p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cunningham F, et al. (2014). *Williams Obstetrics*, 24th, McGraw-Hill, New York.
2. Ventura SJ, et al. (1999). Births: Final data for 1999. *National vital Statistics reports*. 48(3).
3. LaFranchi SH, et al. (2005). Is thyroid inadequacy during gestational a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid.*, 15:60-71.
4. Stagnaro-Green A, et al. (2005). The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid.*, 15:351-7.
5. Glinoeer D, et al. (1990). Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.*, 71:276-287.
6. Idris, R.Srinivasan. (2005) Maternal hypothyroidism in early and late gestation: Effects on neonatal and obstetrics outcome. *Clin Endocrinol.*, 63:560-565.
7. American Thyroid Association (2017). Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.*, 27(3).
8. American Thyroid Association (2015). American thyroid association for t adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*, 26(1):1-133.
9. Susan J, et al. (1990). Increase need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine.*, 323(3):91-96.

10. Zareen Kiran, et al. (2019). Maternal characteristics outcome affected by hypothyroidism during pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth.*, 19(476).
11. Shannon D Sullivan, et al. (2017). Randomized trial comparing two algorithms for levothyroxine dose adjustment in pregnant women with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 102(9);3499-3507.
12. Adrea Busnelli, et al. (2015). Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *European Society of Endocrinology.*, 173(40):417-424.
13. Erik K Alexander, et al. (2004). Timing and manitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Eng J Me.*, 351:241-249.
14. Patricia Lemieux, et al. (2021). Thyroid laboratory testing and management in women on thyroid replacement before pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Thyroid.*, 31(5):841-849.