

# Choroba Graves'a a powikłania położnicze

## Graves' disease and obstetric complications

© GinPolMedProject 3 (29) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

---

DOMINIKA STETTNER, KRZYSZTOF RYTLEWSKI, HUBERT HURAS, ANNA WÓJTOWICZ,  
ALFRED RERÓN

Oddział Kliniczny Kliniki Położnictwa i Perinatologii  
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
Ordynator: dr hab. med. Hubert Huras

---

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dominika Stettner  
Oddział Kliniczny Kliniki Położnictwa i Perinatologii  
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków  
Tel. +48 12 424 84 12; e-mail: obgynsept1@wp.pl

### Statystyka/Statistic

---

Liczba słów/Word count	2366/2574
Tabele/Tables	1
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	58

---

Received: 15.03.2013

Accepted: 03.06.2013

Published: 15.09.2013

### Streszczenie

Choroba Graves'a jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u kobiet w ciąży. Rozpoznanie choroby po raz pierwszy w ciąży jest utrudnione z uwagi na zmiany adaptacyjne zachodzące w organizmie ciężarnej. Niewyrównana może prowadzić do poważnych powikłań zarówno u matki, jak i płodu.

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na diagnostykę, możliwości leczenia, a także powikłania związane z chorobą Graves'a, z uwzględnieniem badań klinicznych oraz najnowszych rekomendacji. Zaprezentowano jednostki chorobowe takie, jak: tyreotoksykoza ciąży, poporodowe zapalenie tarczycy, przełom tarczycowy, stanowiący bezpośrednie zagrożenie życia, a także ewentualne powikłania u noworodków matek z chorobą Graves'a. Podkreślono konieczność analizowania wyników badań hormonów tarczycy zgodnie z zakresami referencyjnymi dla kobiet ciężarnych, odmiennych w poszczególnych trymestrach ciąży.

**Słowa kluczowe:** ciąża, nadczynność tarczycy, choroba Graves'a

### Summary

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism in pregnant women. Initial diagnosis of the disease during a pregnancy is difficult, because of adaptive changes occurring in gravida's organism. Uncontrolled it may lead to some serious complications, both in the mother and foetus.

The paper presents current views on diagnostics, therapeutic options and complications of Graves' disease, considering clinical trials and recent recommendations. Diseases constituting a direct life threat, including gestational thyrotoxicosis, postpartum thyroiditis, thyroid crisis, and also possible complications occurring in neonates born by mothers with Graves' disease are presented. A necessity for analysis of thyroid hormones test results according to reference ranges for pregnant women, different for various trimesters of pregnancy is underlined.

**Keywords:** pregnancy, hyperthyroidism, Graves' disease

## WSTĘP

Choroby tarczycy są najczęstszym schorzeniem ze wszystkich chorób endokrynologicznych u kobiet w wieku prokreacyjnym. Subkliniczna niedoczynność tarczycy jest najpowszechniejsza zwłaszcza na terenach niedoboru jodu, gdzie dotyka od 4-8% kobiet. Nadczynność tarczycy (poza chorobą Graves'a przyczynami mogą być m.in. choroba Hashimoto, przyjmowanie nadmiernych dawek hormonów tarczycy, guzy przysadki wydzielające tyreotropinę, nadmierna podaż jodu) występuje u 5 na 1000 kobiet, z kolei objawowa niedoczynność u 3 na 1000. W ciągu ostatniej dekady wzrosła świadomość znaczenia dysfunkcji tarczycy w czasie ciąży ze względu na niekorzystne efekty zarówno u matki, jak i płodu [1-3]. Do stanów klinicznych związanych z upośledzeniem funkcji tarczycy często pojawiających się w ciąży zaliczamy m. in. niedoczynność tarczycy- subkliniczną i objawową, nadczynność, wole, choroby autoimmunologiczne, guzki tarczycy, a także niepowściągliwe wymioty ciężarnych [4].

## CHOROBA GRAVES'A

Choroba Graves'a jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do pobudzenia receptora TSH przez przeciwciała TRAb (*TSH-receptor stimulating antibodies*) o charakterze stymulującym. Ich miano zwykle obniża się w czasie ciąży [5]. Kliniczne objawy nadczynności tarczycy w ciąży mogą być łatwe do przecenienia, ponieważ dolegliwości takie, jak tachykardia, potliwość, duszność, pobudzenie, szmer skurczowy często pojawiają się w ciąży fizjologicznej [6,7]. Występowanie wśród kobiet ciężarnych nie jest dokładnie znane. Według różnych autorów nadczynność tarczycy wikała około 0,1-0,4% ciąży, z czego 85% przypadków właśnie z powodu choroby Graves'a [8,9]. Analizując wyniki badań laboratoryjnych należy pamiętać o zmianach czynnościowych tarczycy zachodzących w ciąży. Estrogeny, których poziom wzrasta, wzmagają sjalizację (przyłączenie kwasu sjalowego do cząsteczki białka, rodzaj glikozylacji) tyreoglobuliny (TBG), powodując w efekcie wzrost jej poziomu, co skutkuje wzrostem stężenia całkowitej osoczowej tyroksyny (T4) i zmniejszeniem wychwytu trójjodotyroniny (T3) na żywicy (jeden z testów czynnościowych tarczycy oceniający ilość miejsc wiążących tyreoglobuliny zajętych przez endogenną T3). Test ten pośrednio odzwierciedla zdolność wiązania TBG, która jest odwrotnie proporcjonalna do dostępnych miejsc wiążących TBG. Jeśli u kobiety nie ma niedoboru TBG, wówczas wychwyt T3 na żywicy w czasie ciąży jest wyższy niż dla kobiet nieciężarnych - zgodnie z powszechnie przyjętym zakresem wartości referencyjnych i może sugerować nadczynność tarczycy [10]. W związku ze zmianą poziomu TBG prawidłowy zakres referencyjny poziomu całkowitej osoczowej T3 i T4 w ciąży jest około 1,5 razy wyższy niż dla nieciężarnych. W powszechnie dostępnych testach komercyjnych brakuje zakresów

## INTRODUCTION

Thyroid diseases are the most common endocrine problems in women of reproductive age. Subclinical hypothyroidism is the most prevalent, particularly in areas with inefficient iodine content (4-8% of women). Hyperthyroidism (besides Graves' disease caused by, among others, Hashimoto disease, excessive dosage of thyroid hormones, pituitary tumours secreting thyrotropin, excessive supply of iodine) occurs in 5 per 1000 women, and symptomatic hypothyroidism in 3 per 1000. Awareness of significant function of the thyroid during pregnancy has increased during the last decade, with knowledge of unfavourable effects of dysfunction for both mother and foetus [1-3]. Clinical conditions associated with impaired thyroid function commonly occurring during pregnancy are, among others: hypothyroidism – subclinical and symptomatic, hyperthyroidism, goitre, autoimmune diseases, thyroid nodules and uncontrollable vomiting of pregnancy [4].

## GRAVES' DISEASE

Graves' disease is an autoimmune disease associated with stimulation of the TSH receptor by TRAb antibodies (*TSH-receptor stimulating antibodies*). Titre of those antibodies usually decreases during pregnancy [5]. Clinical symptoms of hyperthyroidism may be easily overlooked, because complaints including tachycardia, sweating, dyspnoea, excitation, systolic murmur are common during physiological pregnancy [6,7]. Incidence of the disease in pregnant women is not precisely known. According to various authors, hyperthyroidism complicates approx. 0.1-0.4% of pregnancies. 85% of those cases are Graves' disease [8,9]. Analysing results of laboratory investigations one should remember about pregnancy-associated functional changes of the thyroid gland. Increased level of oestrogens intensify syalisation (binding syalic acid to a molecule of protein, type of glycosylation) of thyreoglobulin (TBG), causing increase of its level leading to increased level of total plasma thyroxin (T4) and reduced resin uptake of triiodothyronine (T3) (one of functional tests of the thyroid gland assessing the total number of thyreoglobulin binding sites occupied by endogenous T3). The test indirectly reflects the TBG binding ability, being inversely proportional to the number of available TBG binding sites. If a woman is not TBG deficient, resin T3 uptake during pregnancy is higher compared to non-pregnant women (according to commonly accepted range of reference values) and may suggest hyperthyroidism [10]. Considering the altered TBG level the normal reference range for the total plasma T3 and T4 during pregnancy is approx. 1.5-fold higher compared to non-pregnant women. Commercially available tests provide no reference ranges for free thyroxin (fT4) level in individual trimesters. Results are variable, depending on the applied assay method, but all tests reveal a lower fT4 level in pregnant women compared to non-pregnant

referencyjnych dla stężenia wolnej tyroksyny (fT4) w zależności od trymestru. Wyniki są zróżnicowane w zależności od zastosowanej do oznaczeń metody, jednak we wszystkich testach obserwuje się mniejsze stężenie fT4 u kobiet ciężarnych w porównaniu do nieciężarnych, jak również systematyczny spadek poziomu fT4 wraz z czasem trwania ciąży [11]. Zmiany osoczonego stężenia w ciąży dotyczą także TSH. Gonadotropina kosmówkowa (hCG) osiąga maksymalne stężenie w I trymestrze ciąży. Z uwagi na strukturalne podobieństwo do TSH (ta sama podjednostka  $\alpha$ ) posiada działanie tyreotropowe i pośredniczy we wzroście syntezy hormonów tarczycy, który z kolei odzwierciedla spadek osoczonego poziomu TSH (sprzężenie zwrotne ujemne) [12,13]. W związku z tym u części pacjentek w I trymestrze stężenie osoczonego TSH może osiągać wartości poniżej zakresu referencyjnego dla nieciężarnych [14].

Niewyrównana nadczynność tarczycy u matki może doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak: poronienie, przedwczesne odklejenie łożyska, poród przedwczesny, stan przedrzucawkowy, niska masa urodzeniowa noworodka, zastoinowa niewydolność serca, a także przełom tarczycowy, którego ryzyko wzrasta wraz z poziomem przeciwciał u matki [15-17]. Opisano przypadek pacjentki, u której wystąpiła poporodowa kardiomiopatia. Jako przyczynę, która mogła spowodować kardiomiopatię, autorzy sugerują nieleczoną wcześniej chorobę Graves'a [18]. U 1-5% noworodków matek z chorobą Graves'a rozwinię się nadczynność tarczycy w związku z przezłożyskowym przechodzeniem matczynych przeciwciał TRAb. Stan taki może wystąpić, także w przypadku, gdy matki są w stanie eutyreozы lub po leczeniu choroby Graves'a [19]. Noworodkowa tyreotoksykoza dotyka mniej niż 2% noworodków matek z chorobą Graves'a przed lub w czasie trwania ciąży [20]. Nie jest to częste schorzenie, jednak z uwagi na poważne konsekwencje (wole, niski przyrost masy ciała, tachykardia, nadpobudliwość, hepato- i splenomegalia, a także niewydolność serca) i śmiertelność sięgającą 25% wymaga natychmiastowej reakcji i leczenia [21,22]. Przejściowa centralna noworodkowa niedoczynność tarczycy może być skutkiem źle kontrolowanej choroby Graves'a, prowadzącej do supresji płodowej osi przysadka - tarczyca w związku z łożyskowym transportem T4 [23]. Subkliniczna nadczynność tarczycy występuje u ok. 1,7% ciężarnych, natomiast nie prowadzi do poważnych następstw dla matki i noworodka [24].

W retrospektywnym badaniu prowadzonym w Japonii obserwacji poddano pacjentki z chorobą Graves'a po terapii jodem radioaktywnym przed ciążą (1988-1998). W okresie przedkoncepcyjnym, w czasie ciąży i okołoporodowo w surowicy pacjentek oznaczano miano TRAb, uważanych za główną przyczynę tyreotoksykozy noworodków. Przeciwciała te przenikają przez łożysko, a następnie imitując działanie TSH pobudzają tarczycę płodu/novorodka do wzmożonej syntezy hormonów tarczycowych. Spośród 44 ciąż,

ones, as well as a systematic decrease of the fT4 level with time of pregnancy [11]. Also the plasma level of TSH changes during pregnancy. Chorionic gonadotrophin (hCG) reaches a maximum level during the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy. Because of a structural similarity with TSH (the same  $\alpha$  subunit) it has a thyrotrophic effect and serves as an intermediate in increased synthesis of thyroid hormones, that in turn reflects the decrease of plasma TSH level (negative feedback) [12,13]. In consequence, in part of patients during the 1<sup>st</sup> trimester the plasma TSH level may reach values below the reference range for non-pregnant women [14].

Uncontrolled maternal hyperthyroidism may lead to complications, including miscarriage, premature placenta detachment, preterm delivery, pre-eclampsia, low birth weight, congestive heart failure, and also thyroid crisis, risk of which increases with increasing level of maternal antibodies [15-17]. A case of a patient with postpartum cardiomyopathy was reported. Authors suggest that previously untreated Graves' disease could be a cause of cardiomyopathy [18]. 1-5% of neonates born to mothers with Graves' disease will develop hyperthyroidism caused by transplacental passage of maternal TRAb antibodies. The condition may also develop in case a mother is in euthyrosis or post therapy of Graves' disease [19]. Neonatal thyrotoxicosis affects less than 2% of neonates born to mothers with Graves' disease before or during the pregnancy [20]. It is not a common condition, yet considering its grave consequences (goitre, low body weight gain, tachycardia, excitability, hepato- and splenomegaly and also heart failure) and the mortality rate reaching the level of 25%, it requires immediate reaction and therapy [21,22]. A transient, central neonatal hypothyroidism may be a result of poorly controlled Graves' disease, leading to suppression of the foetal pituitary-thyroid axis, associated with placental T4 transport [23]. Subclinical hyperthyroidism occurs in approx. 1.7% of gravidas, but has no serious sequels for the mother and the child [24].

Patients with Graves' disease following a pre-pregnancy therapy with radioactive iodine were studied in a retrospective study in Japan (1988-1998). TRAb (believed to be the principal cause of neonatal thyrotoxicosis) titre was assayed in patients' serum before the conception, during the pregnancy and in the perinatal period. Those antibodies penetrate the placenta, and then, imitating the effect of TSH stimulate the foetal/neonatal thyroid gland for increased synthesis of thyroid hormones. Among 44 pregnancies successfully included in the study, the neonatal hyperthyroidism developed in 5 cases (11.3%). The titre of antibodies for the TSH receptor usually increases following a therapy with radioactive iodine and gradually decreases with time of pregnancy (even despite high levels during the 1<sup>st</sup> trimester) and time from the therapy.

w których udało się przeprowadzić badanie, noworodkowa nadczynność tarczycy rozwinęła się w 5 przypadkach (11,3%). Miano przeciwciał dla receptora TSH zwykle podnosi się po terapii jodem radioaktywnym i obniża wraz z czasem trwania ciąży (nawet mimo wysokich poziomów w pierwszym trymestrze) i odstępem czasu, który minął od leczenia. W kolejnym badaniu u pacjentek, których noworodki rozwinęły hipertyreozę, nie zaobserwowano spadku miana przeciwciał TRAb. Z tego wynika, że wystąpienie noworodkowej nadczynności tarczycy wiąże się nie tylko z wysokim mianem przeciwciał TRAb przed ciążą, ale również z brakiem oczekiwanej tendencji do spadku w przebiegu ciąży [25,26].

### TYREOTOKSYKOZA CIAŻOWA

Jednostką chorobową, wymagającą różnicowania z chorobą Graves'a jest tyreotoksykoza ciążowa, która ma przejściowy charakter (*GTT - gestational transient thyrotoxicosis*) i nie posiada podłoża autoimmunologicznego. Objawy nadczynności tarczycy są wywołane poprzez stymulujące gruczoł tarczowy działanie gonadotropiny kosmówkowej. Schorzenie należy podejrzewać w momencie wystąpienia nadczynności tarczycy po raz pierwszy w pierwszym trymestrze ciąży, oraz ustępowania objawów proporcjonalnie do obniżania poziomu gonadotropiny kosmówkowej. Zwykle nie wymaga leczenia lekami przeciwtarczycowymi [27].

### POPORODOWE ZAPALENIE TARCZYCY

Odrębnym schorzeniem jest poporodowe zapalenie tarczycy (*PPT - postpartum thyroiditis*), o podłożu autoimmunologicznym, które występuje w 5-9% ciąży. Nawet 40% pacjentek z pierwotnie rozpoznaną chorobą Graves'a może rozwinąć PPT [28]. Ponadto PPT występuje trzykrotnie częściej u pacjentek z cukrzycą typu I, a także u kobiet palących tytoń w czasie ciąży. Zwykle rozpoczyna się nadczynnością tarczycy od 3 do 8 miesięcy po porodzie, która może utrzymywać się od 4 do 6 miesięcy. W większości przypadków charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i również nie wymaga leków przeciwtarczycowych. W przypadku cięższych objawów należy rozważyć leczenie  $\beta$ -blokerem. U części pacjentek, po fazie hipertyreozy, może rozwinąć się trwała niedoczynność tarczycy, wymagająca stałej terapii tyroksyną [29,30].

### PRZEŁOM TARCZYCOWY

Przełom tarczycowy, choć nie należy do częstych powikłań, jest stanem zagrożenia życia, w 20-30% przypadków śmiertelnym w skutkach. Zwykle przyczyną jest zadziałanie czynnika sprawczego, powodującego nagły wyrzut hormonów tarczycy, jak na przykład infekcja, zabieg operacyjny, reakcja na leki. W przypadku kobiet ciężarnych czynnikiem inicjującym może być sam poród, a także ciężki stan przedrzucawkowy i okres okołoporodowy. Do objawów, które powinny wzbudzić

Another examination of patients whose children developed hyperthyreosis no decreased titre of TRAb antibodies was observed. Thus, development of neonatal hyperthyroidism is associated not only with a high pre-pregnancy titre of TRAb antibodies, but also with lack of expected decreasing tendency during the pregnancy [25,26].

### GESTATIONAL THYROTOXICOSIS

The disease that has to be differentiated from Graves' disease is gestational thyrotoxicosis. It is transient (*GTT - gestational transient thyrotoxicosis*) and has no autoimmune basis. Symptoms of hyperthyroidism are caused by chorionic gonadotrophin stimulating the thyroid gland. It should be suspected with first onset of hyperthyroidism during the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy and gradual disappearance of symptoms with reduced level of chorionic gonadotrophin. The disease usually requires no therapy with antithyroid drugs [27].

### POSTPARTUM THYROIDITIS

Postpartum thyroiditis (PPT) is a separate disease of autoimmune origin, occurring in 5-9% of pregnancies. PPT may develop in even in as much as 40% of patients with initially diagnosed Graves' disease [28]. Moreover, PPT occurs three times more often in patients with type I diabetes, and in women smoking during the pregnancy. The condition usually starts with hyperthyroidism occurring 3 to 8 months after the childbirth and maintained for 4 to 6 months. In majority of cases it is characterised by mild course and also requires no antithyroid drugs. In case of development of some more severe symptoms, a therapy with a  $\beta$ -blocker may be considered. In part of patients, following the phase of hyperthyreosis, a persistent hypothyroidism may develop, requiring a constant therapy with thyroxin [29,30].

### THYROID CRISIS

Thyroid crisis, although rare, is a life-threatening condition, with mortality rate of 20-30%. Usually it is caused by a triggering factor (infection, surgery, drug reaction) causing a sudden ejection of thyroid hormones. In pregnant women the initiating factor may be a labour itself, or a severe pre-eclampsia and postpartum period. Warning symptoms include hyperthermia, tachycardia, nausea, vomiting, abdominal pain, dehydration, arrhythmia, psychomotor agitation, and confusion [31,32].



czujność należą m.in. hipertermia, tachykardia, nudności, wymioty, ból brzucha, odwodnienie, arytmia, pobudzenie psychoruchowe, czy też splątanie [31,32]. Leczenie przelomu tarczycowego w ciąży nie odbiega od standardów. W terapii stosuje się propylotiouracyl (500-1000mg, następnie 250g co 4 godziny, można podawać dożylnie), tiamazol (60-80g doustnie / 24 godziny), preparaty jodu (nasycony roztwór jodu lub jodku potasu, 5 kropli doustnie co 6 godzin), hydrokortyzon (300 mg dożylnie, następnie 100mg co 8 godzin). W przypadku ciężkiej tyreotoksykozy tiamazol można podawać dożylnie (Preparat Favistan, 2-3 x 40mg/ 24 godziny) [33,58]. Zastosowanie znajdują także  $\beta$ -blokerzy, oraz leczenie wspomagające (płynoterapia, leki przeciwgorączkowe - Paracetamol) [34]. Stosując preparaty jodu należy zachować ostrożność, ponieważ nadmiar jodu może spowodować tłumienie funkcji tarczycy płodu. Dzieci matek leczonych jodem wymagają szczególnej uwagi pod kątem wystąpienia zaburzeń hormonalnych oraz ich leczenia [35,36].

Jod jest pierwiastkiem niezbędnym do syntezy hormonów tarczycy. Jego niedobór może prowadzić m.in. do opóźnienia umysłowego, dlatego też wprowadzono powszechną profilaktykę niedoboru jodu w postaci jodowania soli kuchennej [37,38]. Jednak nadmierne spożycie jodu również może powodować powikłania, z czego najpoważniejszym jest nadczynność tarczycy indukowana jodem - w najgorszym przypadku prowadząca do śmierci, głównie z przyczyn kardiologicznych [39]. Zapotrzebowanie na jod u kobiet w ciąży wg WHO (2007) wynosi 250  $\mu$ g/ dobę. Opublikowano wyniki badań prowadzonych w Kenii w latach 2001-2002 [40] dotyczące nadmiernej podaży jodu w ciąży. Kobiety podzielono na dwie grupy - interwencyjną i kontrolną. Grupa interwencyjna otrzymywała suplementację jodem (1 tabletką 150 $\mu$ g/dobę), natomiast grupa kontrolna nie otrzymywała. Poziom jodu oceniano poprzez wydalanie pierwiastka z moczem (74 próbki z grupy interwencyjnej, 63 z kontrolnej). Średni wiek ciążowy wynosił 28,8 tygodni. Nadmierne wydalanie jodu z moczem wykazano u 71,5% spośród wszystkich badanych. W grupie interwencyjnej wydalanie jodu było wyższe, jednak nieistotne statystycznie. Autorzy wspomnieli o braku opublikowanych danych dotyczących statusu jodowego na badanym terenie. Mimo to zasugerowali rozważenie oceny zawartości jodu w moczu przed rozpoczęciem suplementacji, jak również konieczność monitorowania stopnia jodowania soli kuchennej [40].

Leczenie farmakologiczne nadczynności tarczycy w ciąży oscyluje wokół dwóch leków - propylotiouracylu (PTU) oraz pochodnych tioimidazolu. Leczenie chirurgiczne powinno być rozważane w przypadkach, gdy farmakoterapia jest nieskuteczna. Wskazania obejmują nietolerancję tionamidów, konieczność stosowania wysokich dawek, rozwój agranulocytozy, brak współpracy ze strony pacjentki, ucisk sąsiednich narządów (tchawica, przelyk, naczynia szyjne) z powodu

The therapy of thyroid crisis during pregnancy is not different from the recommended standard. Medication includes propylthiouracil (500-1000mg, followed by 250g every 4 hours, may be administered intravenously), thiamazole (60-80g P.O. /24 hours), iodine preparations (saturated iodine or potassium iodine solution, 5 drops P.O. every 6 hours), hydrocortisone (300 mg I.V., followed by 100mg every 8 hours). In case of severe thyrotoxicosis thiamazole may be administered intravenously (Favistan, 2-3 x 40mg/ 24 hours) [33,58]. Beta-blockers are also applicable and a supportive therapy (fluids, antipyretics - Paracetamol) [34]. Iodine preparations should be used carefully, because excess of iodine may cause suppression of foetal thyroid function. Children from mothers treated with iodine have to be closely supervised for possible hormonal disorders, and treated if necessary [35,36].

Iodine is an element necessary for synthesis of thyroid hormones. Its deficiency may lead to mental retardation. For that reason a common prevention of iodine deficiency was introduced in form of marketing of iodinated kitchen salt [37,38]. However, excessive iodine consumption may also cause some complications. Iodine-induced hyperthyroidism is the most important one. According to the worst scenario the condition may be fatal (death of cardiologic reasons) [39]. According to WHO (2007) iodine demand in pregnant women is 250  $\mu$ g/ day. Results of a study realised in Kenya in 2001-2002 were published [40] regarding excessive supply of iodine during pregnancy. Women were divided into two groups - interventional and control. The interventional group received iodine supplementation (1 tablet a 150  $\mu$ g/day), and the control group received no medication. The level of iodine was assessed measuring elimination of the element with urine (74 samples from the interventional group, 63 from the control). The mean gestational age was 28.8 weeks. Excessive iodine elimination with urine was demonstrated in 71.5% of all participants. In the interventional group iodine elimination was higher, but statistically insignificant. Authors mentioned the lack of any previously reported data on iodine status in the area of the study. Despite that they suggested consideration of urine iodine content before commencement of the supplementation, as well as a necessary monitoring of the level of iodination of kitchen salt [40].

Pharmacotherapy of gestational hyperthyroidism oscillates around two drugs - propylthiouracil (PTU) and thioimidazole derivatives. Surgical therapy should be considered in cases of unsuccessful pharmacotherapy. Indications include intolerance of thionamides, necessary application of high doses, development of agranulocytosis, uncooperative patient, compression of neighbouring organs (the trachea, oesophagus, carotid vessels) by a large goitre. The surgical procedure is most often performed during the 2<sup>nd</sup> trimester [41].

dużego wola. Zabieg najczęściej wykonuje się w II trymestrze [41]. Propylotiouracyl jest częściej zalecany z uwagi na potencjalnie mniejszą teratogenność w porównaniu do pochodnych tioimidazolu (opisano przypadki wrodzonego ubytku skóry u noworodków) [42,43]. Jednak z uwagi na działania niepożądane PTU, jak między innymi ostra niewydolność wątroby, Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*) wydał ostrzeżenie dotyczące jego stosowania [44]. Wywołało to debatę dotyczącą weryfikacji wytycznych - niektórzy zalecają stosowanie propylotiouracylu w I trymestrze (w czasie organogenezy), a następnie zmianę na pochodne tioimidazolu [45,46]. W związku z przezłożyskowym transportem leków stosowanych przez matkę do krwioobiegu płodu ważne jest odpowiednie dostosowanie dawki leków przeciwtarczycowych. Ze względu na zmiany zachodzące w organizmie ciężarnej w czasie trwania ciąży (naturalna supresja TSH, podwyższenie poziomu T4 i zmniejszona aktywność autoimmunologiczna) wraz ze wzrostem wieku ciążowego zmniejsza się zapotrzebowanie na leki przeciwtarczycowe [47,48]. Opisywano przypadki wola u płodów (z wtórnym wielowodzie w cytowanej publikacji) matek leczonych zbyt wysokimi dawkami leków przeciwtarczycowych. Wole u płodów rozpoznano podczas badania USG w drugim trymestrze. Poziom TSH u pacjentek mieścił się w górnych granicach normy, natomiast fT4 poniżej zakresów referencyjnych. W próbkach krwi pępowinowej poziom TSH był skrajnie podwyższony, przy bardzo niskim stężeniu T4. Wielowodzie pojawiło się wskutek ucisku wola na przełyk i tchawicę, co mogło spowodować niedotlenienie oraz zgon wewnątrzmaciczny. Po zastosowaniu doowodniowych iniekcji L-tyroksyny udało się wyleczyć wole w okresie płodowym. Dzieci urodziły się w stanie dobrym (Apgar 10 i 9/10), z prawidłowym poziomem hormonów tarczycy. Nie wykazywały również cech opóźnienia funkcji psychomotorycznych [49].

W okresie poporodowym istnieje zwiększone ryzyko zaostrzenia choroby Graves'a, dlatego też chore pacjentki powinny być uważnie monitorowane przez okres około 12. miesięcy po porodzie. Szczególnie narażone są pacjentki z wolem, z ciężką nadczynnością tarczycy w wywiadzie, a także z dodatnim wynikiem przeciwciał TRAb. Stosowanie leków przeciwtarczycowych przez całą ciążę w odpowiednio dostosowanych dawkach, nawet u kobiet z prawidłowym poziomem przeciwciał, zmniejsza ryzyko nawrotu/zaostrzenia choroby Graves'a [50,51]. Badaniem, które może być pomocne w przewidywaniu nawrotu choroby po porodzie jest ultrasonografia i pomiar maksymalnej prędkości skurczowej (PSV- *peak systolic velocity*) w tętnicy tarczycy dolnej. Znaczny wzrost wartości PSV zwykle wyprzedza o około miesiąc zaostrzenie choroby [52].

Nadal dyskusyjnym zagadnieniem pozostaje kwestia badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy w ciąży. Zwolenników wykonywania badań jest tyle

Propylotiouracil is a more commonly recommended drug, due to its less teratogenic activity compared to thioimidazole derivatives (cases of congenital skin defect in neonates were reported) [42,43]. However, considering adverse effects of PTU, including acute liver failure, the American Food and Drug Administration (FDA) issued a warning message regarding use of the drug [44]. That communication caused a debate on verification of guidelines – some researchers recommend application of propylotiouracil during the 1<sup>st</sup> trimester (during the organogenesis), followed by a switch to thioimidazole derivatives [45,46]. Considering transplacental transport of drugs used by mother to foetal circulation, an appropriate dose adaptation of antithyroid drugs is necessary. Changes occurring in the gravida's organism (natural suppression of TSH, increased T4 level and reduced autoimmune activity) with progressing gestational age, the demand on antithyroid drugs becomes reduced [47,48]. Cases of development of goitre in foetuses (with a secondary hydramnion in the cited paper) of mothers treated with excessively high doses of antithyroid drugs were reported. Foetal goitre was diagnosed with ultrasound examination during the 2<sup>nd</sup> trimester. Patients' TSH level remained in the upper limit of the normal range, and the fT4 level was below the reference range. TSH in samples of umbilical blood was extremely high with a very low T4 level. Hydramnion developed as a result of the goitre compressing the oesophagus and the trachea. The situation could cause hypoxia and intrauterine death. Application of intraamniotic injections with L-thyroxine resulted in successful cure of the goitre during the prenatal period. Children were born in overall good condition (Apgar scores 10 and 9/10) with normal level of thyroid hormones. They demonstrated no signs of delayed development of psychomotor functions [49].

There is an increased risk of exacerbation of Graves' disease in the postpartum period. For that reason patients should be closely monitored for the next 12 months. Patients with goitre, history of severe hyperthyroidism and a positive result of TRAb antibodies assay are at particular risk. Use of antithyroid drugs in appropriately adjusted doses throughout the whole pregnancy, even in women with normal level of antibodies, reduces the risk of recurrence/exacerbation of Graves' disease [50,51]. Ultrasound examination and measurement of the peak systolic velocity (PSV) in the inferior thyroid artery may be helpful in making prognosis of recurrence of the disease in the postpartum period. A significantly increased PSV value usually precedes exacerbation of the disease by approximately one month [52].

The question of screening for thyroid diseases during pregnancy is still a matter of dispute. The number of advocates of screening is equal to the number of opponents [53-55]. In 2007 The American Endocrine Society published the Clinical Practice Guideline on

samo, co przeciwników [53-55]. W 2007r. amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne opublikowało wytyczne dotyczące postępowania w przypadkach dysfunkcji tarczycy w czasie ciąży i po porodzie (*The Endocrine Society Clinical Practice Guideline on the Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum*). Na podstawie dotychczasowych publikacji i doświadczeń klinicznych autorzy nie rekomendują wykonywania badań przesiewowych u wszystkich ciężarnych, lecz jedynie w grupie ryzyka. Do pacjentek podwyższonego ryzyka zaliczono kobiety z chorobą tarczycy w wywiadzie, wolem, ze schorzeniami tarczycy występującymi w rodzinie, z obecnością przeciwciał tarczycowych (jeśli miana zostały oznaczone przed ciążą), z objawami sugerującymi chorobę tarczycy, z cukrzycą typu I, ze schorzeniami autoimmunologicznymi, z niepłodnością, po naświetlaniu głowy lub szyi w przeszłości, z niekorzystną przeszłością położniczą oraz porodami przedwczesnymi w wywiadzie.

Wkrótce po opublikowaniu wytycznych ukazała się praca, w której Vaidya i wsp. wykazali, że skrining przeprowadzony tylko w grupie wysokiego ryzyka spowodował niewykrycie niedoczynności tarczycy u niemal 30% pacjentek oraz nadczynności u prawie 70% pacjentek [56]. W latach 2005-2008 Negro i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie z randomizacją, w którym poddawali analizie pacjentki przydzielone losowo do dwóch grup: skriningu uniwersalnego oraz badań funkcji tarczycy wyłącznie w wybranych przypadkach. Każda z tych grup została podzielona na podstawie wywiadu i badania klinicznego na grupy wysokiego i niskiego ryzyka. Osocza pacjentek nie zakwalifikowanych do badań przesiewowych były mrożone i oznaczane po porodzie. Oceniano, także stan noworodka po urodzeniu. Nie wykazano różnic między skriningiem uniwersalnym a wybranymi przypadkami, jeśli chodzi o negatywne punkty końcowe. Mimo braku istotności statystycznej, w grupie niskiego ryzyka spośród wybranych przypadków (badanie osocza po porodzie) znalazły się 34 pacjentki (1,9%) z niedoczynnością, oraz 5 pacjentek (0,2%) z nadczynnością tarczycy, czyli w modelu skriningu u wybranych przypadków

the Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum. Based on previous publications and clinical experience, authors of the guideline do not recommend screening in all pregnant women, but only in those belonging to the risk group. The risk group involves women with history of thyroid diseases, goitre, family thyroid diseases, presence of thyroid antibodies (if their titres were determined before the pregnancy), presenting symptoms suggesting thyroid disease, with type I diabetes, with autoimmune problems, infertility, following irradiation of the head and neck, with unfavourable obstetric history and history of preterm deliveries.

Soon after the guideline was published a report appeared in which Vaidya et al. demonstrated that screening performed in the high risk group only failed to detect hypothyroidism in almost 30% of patients and of hyperthyroidism in almost 70% of patients [56]. In 2005-2008 Negro et al. performed a prospective, randomised trial, analysing patients randomly divided into two groups: universal screening and thyroid function tests in selected cases only. Each of those groups was divided based on the history and clinical examination into high and low risk subgroups. Plasma samples from patients who were not classified for screening were frozen and assayed after childbirth. Condition of a neonate was also assessed. No differences between the universal screening and selected cases were demonstrated in relation to negative endpoints. Despite lack of statistical significance, the group of low risk patients (plasma sample tested after childbirth) included 34 patients (1.9%) with hypothyroidism and 5 patients (0.2%) with hyperthyroidism – according to the model of screening among selected cases those patients received no treatment. Authors stressed a necessity of further studies, perhaps cohort-based instead of prospective, in order to perform an analysis with postpartum follow-up, as well as necessary assessment of patients divided into treated and non-treated groups [57].

**Tab. 1.** Oszacowane wartości referencyjne dla TSH, FT4, FT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży przy aktualnym stanie suplementacji jodu (wyniki z ośrodka krakowskiego; n = 130)

Parametr	I trymestr (2.5-97.5 percentyl)	II trymestr (2.5-97.5 percentyl)	III trymestr (2.5-97.5 percentyl)	Normy producenta
TSH [mIU/l]	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65	0,3-4,5
FT4 [pmol/l]	11,6-20-96	10,64-18,12	9,15-15,88	11-22
FT3 [pmol/l]	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,89	3,1-6,8

**Table.1.** Estimated reference values for TSH, FT4, FT3 for individual trimesters of pregnancy at the current status of iodine supplementation (results for the Krakow centre; n = 130)

Parameter	1 <sup>st</sup> trimester (2.5-97.5 centile)	2 <sup>nd</sup> trimester (2.5-97.5 centile)	3 <sup>rd</sup> trimester (2.5-97.5 centile)	Manufacturer's standards
TSH [mIU/l]	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65	0,3-4,5
FT4 [pmol/l]	11,6-20-96	10,64-18,12	9,15-15,88	11-22
FT3 [pmol/l]	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,89	3,1-6,8

niepoddane żadnemu leczeniu. Autorzy podkreślili potrzebę prowadzenia dalszych badań, być może kohortowych zamiast prospektywnych w celu przeprowadzenia analizy z kontynuacją obserwacji po porodzie, jak również konieczność oceny pacjentek z podziałem na grupy poddane leczeniu i nieleczone [57].

W 2011 roku Zespół Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Ciąży opublikował zalecenia dotyczące postępowania w chorobach tarczycy u ciężarnych pacjentek, gdzie zalecono m.in. rutynowe oznaczanie TSH u każdej kobiety planującej ciążę, jak również podczas pierwszej wizyty położniczej (między 4. - 8. tygodniem ciąży). Nie zalecane jest natomiast oznaczanie wolnych hormonów tarczycy w badaniu przesiewowym. Zespół podkreślił konieczność interpretacji wyników w odniesieniu do zakresów referencyjnych dla poszczególnych trymestrów ciąży- odmiennych od powszechnie obowiązujących norm (tab.1.).

Mimo braku wskazań do przesiewowego oznaczania przeciwciał przeciwciężarnych, zalecane jest oznaczenie miana przeciwciał TRAb w przypadku rozpoznania nadczynności tarczycy po raz pierwszy w ciąży, w celu potwierdzenia choroby Graves'a, a także pod koniec drugiego trymestru w przypadku aktualnego leczenia przeciwciężarnego, przebytego leczenia lub tyroidektomii przed ciążą, podwyższonego wcześniej miana TRAb, jak również niewyjaśnionej tachykardii oraz stwierdzenia wola u płodu. Poza badaniem przesiewowym i specjalistycznymi testami we wskazanych przypadkach, eksperci podkreślają rolę profilaktyki jodowej w czasie ciąży. Wskazana dawka dla ciężarnych oraz kobiet karmiących wynosi 250 µg jodu na dobe [58].

## PODSUMOWANIE

Choroba Graves'a może wiązać się z poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i noworodka. Z uwagi na zmiany adaptacyjne w ciąży istnieje konieczność odpowiedniej interpretacji wyników badań laboratoryjnych z podziałem na zakresy referencyjne dla poszczególnych trymestrów. Leczenie farmakologiczne powinno być monitorowane w celu dobrania odpowiedniej dawki leku, którego zapotrzebowanie zmienia się z czasem trwania ciąży. Pojawienie się odchyłań w badaniach przesiewowych (poziom TSH), przynależność pacjentki do grupy podwyższonego ryzyka, a także objawy kliniczne, mogące sugerować nadczynność tarczycy, powinny skłaniać do poszerzenia diagnostyki o bardziej specyficzne badania z uwzględnieniem poziomów przeciwciał.

In 2011 the Expert Group on Thyreological Care during Pregnancy published recommendations regarding management of thyroid diseases in pregnant patients. The recommendation included, among others, routine TSH determination in every woman planning pregnancy and at the first obstetric visit (between the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> week of pregnancy). However, the determination of free thyroid hormones in a screening examination is not recommended. The Group underlined the necessary interpretation of results in relation to reference ranges for individual trimesters of pregnancy – different from usual standards (Table 1.).

Despite the lack of indications for screening determination of antithyroid antibodies, it is recommended to determine the titre of TRAb antibodies in case of hyperthyroidism first confirmed during a pregnancy, in order to confirm Graves' disease, and at the end of the 2<sup>nd</sup> trimester in case of current antithyroid therapy, past therapy or thyroidectomy before the pregnancy, previously increased TRAb titre, and also in cases of unexplained tachycardia and foetal goitre. Besides the screening and specialised tests in indicated cases, experts stress the important role of iodine prophylaxis during pregnancy. Recommended dose for pregnant and breastfeeding women is 250 µg of iodine a day [58].

## CONCLUSION

Graves' disease may be associated with some serious consequences, for both mother and neonate. Considering adaptive changes occurring during pregnancy it is necessary to provide a correct interpretation of lab test results with division into reference ranges for individual trimesters. Pharmacotherapy should be monitored in order to select an appropriate dosage with supply changing throughout the pregnancy period. Occurrence of departures in screening tests (TSH level), inclusion to the high risk group, and clinical symptoms suggesting hyperthyroidism should lead to extensive diagnostics including some more specific investigations regarding antibody levels.



## Piśmiennictwo / References:

1. **Lazarus JH.** Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011;97 (1):137–48.
2. **Krassas GE, Poppe K, Glinooer D.** Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5):702–55.
3. **Okosieme OE, Lazarus JH.** Thyroid dysfunction in pregnancy: optimizing fetal and maternal outcomes. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2010;5 (4): 521– 29.
4. **Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(Suppl):S1-47.
5. **González-Jiménez A, Fernández-Soto ML, Escobar-Jiménez F et al.** Thyroid function parameters and TSH-receptor antibodies in healthy subjects and Graves' disease patients: a sequential study before, during and after pregnancy. *Thyroidology* 1993;5:13-20.
6. **Burrow GN, Golden LH.** Maternal thyrotoxicosis. *Endotex.com* 2002;Chapter 1 Section 5:1-15.
7. **Lazarus JH, Premawardhana LD.** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58 (5): 449-52.
8. **Mestman JH.** Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40 (1): 45-64.
9. **Burrow GN.** Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993;14:194-202.
10. **Burrow GN.** The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *NEJM* 1985;313:562-65.
11. **Demers LM, Spencer CA.** Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 58(2):138-40.
12. **Chan GW, Mandel SJ.** Therapy Insight: Management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(6):470-78.
13. **Panesar NS, Li CY, Rogers MS.** Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-32.
14. **Glinooer D, De Nayer P, Robyn C et al.** Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993;16 (11):881-88.
15. **Marx H, Amin P, Lazarus JH.** Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ* 2008;336 (7645): 663–67.
16. **Millar LK, Wing DA, Leung AS et al.** Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84 (6):946-49.
17. **Dallas JS.** Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity* 2003;36 (6-7): 339-50.
18. **Kajiya T, Lee S, Yamashita M et al.** Peripartum cardiomyopathy in a patient with Graves' disease. *Int J Cardiol* 2010;145(1):23-25.
19. **Patil-Sisodia K, Mestman JH.** Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16 (1):118–29.
20. **Lafranchi SH, Hanna CE.** Hyperthyroidism in the neonatal period and childhood. W: Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Wyd. 10. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013:803-14.
21. **Horsley J, Ogilvy-Stuart AL.** The infant of the mother with thyroid disease. *Pediatr Child. Health* 2007;17 (6): 228–32.
22. **Polak M, Legac I, Vuillard E et al.** Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65:235–42.
23. **Ueta Y, Fukui H, Murakami H et al.** Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid* 1999;9(2):179–82.
24. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al.** Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107(2):337–41.
25. **Hamada N, Momotani N, Ishikawa N et al.** Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocr J* 2011; 58(1):55-58.
26. **Kalicka-Kasperczyk A, Starzyk J, Mitkowska Z. et al.** Stany zagrażające życiu noworodka a tyreotoksykoza – opis przypadku. *Endokrynol Otyłość* 2009;5(1):40-44.
27. **Tagami T, Hagiwara H, Kimura T et al.** The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid* 2007;17(8):767-72.
28. **Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD.** Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002;35(3):169-73.
29. **Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC et al.** Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006;16(6):573-82.
30. **Galanti MR, Cnattingius S, Granath F et al.** Smoking and environmental iodine as risk factors for thyroiditis among parous women. *Eur J Epidemiol* 2007;22(7):467-72.
31. **Waltman PA, Brewer JM, Lobert S.** Thyroid storm during pregnancy. *Crit Care Nurse* 2004;24(2):74-79.
32. **Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ.** Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000;23(3):229-44.
33. **Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al.** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
34. **Carroll R, Matfin G.** Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(3):139-45.
35. **Łącka K, Czyżyk A.** Trudności diagnostyczne i terapeutyczne hipermetabolicznego przełomu tarczycowego u kobiet w ciąży. Wpływ leczenia na życie i zdrowie płodu oraz noworodka. *Pol Merkur Lekar* 2009; 26(156): 665-70.
36. **Nishiyama S, Mikeda T, Okada T et al.** Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2007;14(12):1077-83.
37. **WHO/UNICEF/ICCIDD (1996).** Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring Their Adequacy and Effectiveness; WHO/NUT 96.13. World Health Organization: Geneva.
38. **WHO/UNICEF/ICCIDD (2007).** Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers, 3<sup>rd</sup> edn. World Health Organization: Geneva.
39. **Dunn JT, Semigran MJ, Delange F.** The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid* 1998;8(1):101-106.

40. **Kassim IA, Ruth LJ, Creeke PI et al.** Excessive iodine intake during pregnancy in Somali refugees. *Matern Child Nutr* 2012;8:49-56.
41. **Evans SR, Sarani B, Bhanot P, Feldman E.** Surgery in pregnancy. *Curr probl Surg* 2012;49(6):333-88.
42. **Milham S Jr.** Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985;32(2):321.
43. **Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M et al.** Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):E337-34.
44. FDA Drug Safety Communication, available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm), accessed April 2010.
45. **Bahn RS, Burch HS, Cooper DS et al.** The role of propylthiouracil in the management of graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009;19 (7):673-74.
46. **Cooper DS, Rivkees SA.** Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1881-82.
47. **Brendt GA.** Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):3-15.
48. **Feldt-Rasmussen U.** Which thyroid function tests should we be measuring during gestation. W: Lazarus J, Pirags V, Butz S (red.) *The Thyroid and Reproduction*, Merck European Thyroid Symposium Riga 2008, session III chapter 9; 77-83.
49. **Biddal S, Rasmussen ŁK, Sundberg K et al.** Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2011;21(1):75-81.
50. **Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S et al.** Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002;57(4):467-71.
51. **Amino N, Tada H, Hidaka Y.** Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999;9(7):705-13.
52. **Nagasaki T, Inaba M, Fujiwara-Ueda M et al.** Thyroid blood flow as a useful predictor of relapse of Graves' disease after normal delivery in patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother* 2010;64(2):113-17.
53. **Glinoeer D.** The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9 (10):403-11.
54. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al.** Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105 (2):239-45.
55. **Brent GA.** Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: Is case finding enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 (1):39-41.
56. **Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al.** Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):203-7.
57. **Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al.** Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1699-1707.
58. **Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A et al.** Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynol Pol* 2011;62(4):362-82.