

Hipertiroid dalam Kehamilan

Erna Suparman

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof.
Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia
Email: ernasuparman@yahoo.com

Abstract: Hyperthyroidism in pregnancy could be a hyperthyroid condition that occurred before the pregnancy or acquired during the pregnancy. Hyperthyroidism in pregnancy is associated with adverse conditions for the fetus, mother, and also products of conception. The incidence for hyperthyroidism in pregnancy varies, ranging from 2-17 in 1000 births and accounts for 1-3% for all hyperthyroid cases. Clinical symptoms of hyperthyroidism in pregnancy also varies. Hyperthyroidism in pregnancy sometimes is hard to diagnose because it overlaps with normal pregnancy signs and symptoms. Clinical symptoms that might be found are tachycardia, thyromegaly, exophthalmos, and difficulty to gain weight with adequate food intake. Untreated hyperthyroidism could lead to preeclampsia and congestive heart failure for the mother, and miscarriage, placental abruption, and preterm birth. Therefore, maintaining euthyroidism on a patient is very important. Proper management of hyperthyroidism in pregnancy is very important for both mother and the fetus. Untreated hyperthyroidism could lead to pregnancy-related complications, such as premature birth, growth restriction, and even fetal death.

Keywords: hyperthyroidism; pregnancy

Abstrak: Hipertiroid dalam kehamilan dapat merupakan kondisi hipertiroid yang telah ada sebelum terjadi kehamilan, atau kondisi yang didapatkan selama masa kehamilan. Hipertiroid dalam kehamilan dikaitkan dengan kondisi yang merugikan janin, ibu, dan hasil kandungan. Insidensi hipertiroid dalam kehamilan bervariasi, yaitu sekitar 2-17 dalam 1000 kelahiran serta merupakan 1%-3% dari jumlah kasus hipertiroid. Gejala klinis hipertiroid dalam kehamilan bervariasi. Pada kondisi hipertiroid dalam kehamilan, mungkin akan terdapat kesulitan dalam diagnosis, mengingat gejala-gejala dan tanda-tanda yang muncul saat terjadi kehamilan normal.² Gejala klinis yang mungkin ditemukan ialah takikardia, tiromegali, eksoftalmos, dan tidak bertambahnya berat badan dengan asupan makanan yang memadai. Hipertiroid dalam kehamilan yang tidak ditangani dapat memicu preeklampsia dan gagal jantung kongestif pada ibu, serta meningkatkan risiko keguguran, solusio plasenta dan kelahiran prematur. Oleh karena itu mempertahankan eutiroidisme pada pasien sangatlah penting. Penatalaksanaan hipertiroid yang tepat selama kehamilan sangat penting bagi ibu dan janinnya. Hipertiroid yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi terkait kehamilan seperti kelahiran prematur, hambatan pertumbuhan, dan bahkan kematian janin.

Kata kunci: hipertiroid; kehamilan

Pendahuluan

Selama kehamilan, terjadi peningkatan metabolisme tubuh dan peningkatan sekresi hormon-hormon demi memenuhi kebutuhan janin intrauterin; salah satu hormon yang meningkat ialah hormon tiroid.¹⁻³ Hipertiroid dalam kehamilan merupakan sebuah kondisi

tingginya hormon tiroid oleh tingginya sekresi kadar hormon β -hCG selama trimester pertama dalam kehamilan, yang dapat merupakan kondisi hipertiroid yang telah ada sebelum kehamilan, atau kondisi yang didapatkan selama masa kehamilan.^{1,3} Hipertiroid dalam kehamilan dicirikan oleh

adanya peningkatan kadar *free* T4 (fT4) atau T4 dan penurunan kadar TSH, tanpa disertai penanda serum autoimunitas tiroid (TR-ab). Selama masa kehamilan, ukuran kelenjar tiroid akan mengalami pembesaran sebesar 10%-40% dan peningkatan sebanyak 50% dalam sekresi tiroksin (T4) dan *triiodo-thyronine* (T3).⁴

Insidensi hipertiroid dalam kehamilan bervariasi, yaitu sekitar 2-17 dalam 1000 kelahiran, dan merupakan 1%-3% dari jumlah kasus hipertiroid.^{1,4} Data lain menunjukkan bahwa hipertiroid dalam kehamilan terjadi sebesar 0,05%-3% dari seluruh jumlah kehamilan.⁵

Gejala klinis dari hipertiroid dalam kehamilan sangat bervariasi.^{1,2} Pada kondisi hipertiroid dalam kehamilan yang ringan, mungkin akan terdapat kesulitan dalam menegakkan diagnosis mengingat gejala-gejala dan tanda-tanda normal yang muncul saat terjadi kehamilan.^{2,5} Gejala klinis yang mungkin ditemukan ialah takikardia, tiromegali, eksoftalmos, dan tidak bertambahnya berat badan dengan asupan makanan yang memadai.^{1,2}

Penatalaksanaan hipertiroid yang tepat selama kehamilan sangat penting bagi ibu dan janin. Hipertiroid yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi terkait kehamilan seperti preeklamsia, kelahiran prematur, hambatan pertumbuhan, bahkan kematian janin.¹

Fisiologi Kelenjar Tiroid dalam Kehamilan

Gambar 1 memperlihatkan hubungan antara hormon hCG, TBG, TSH, Total T4, dan fT4 selama masa kehamilan. Konsentrasi *thyroid-binding globulin* (TBG) pada serum ibu meningkat setara dengan kadar hormon tiroid total maupun hormon tiroid terikat. Kadar *thyroid-stimulating hormone* (TSH) serum pada masa awal kehamilan menurun karena adanya stimulasi tiroid oleh hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang secara lemah juga memiliki efek agonis pada TSH. Perlu diketahui bahwa TSH tidak melewati plasenta dan kadar TSH memegang peran utama dalam skrining dan diagnosis gangguan tiroid.

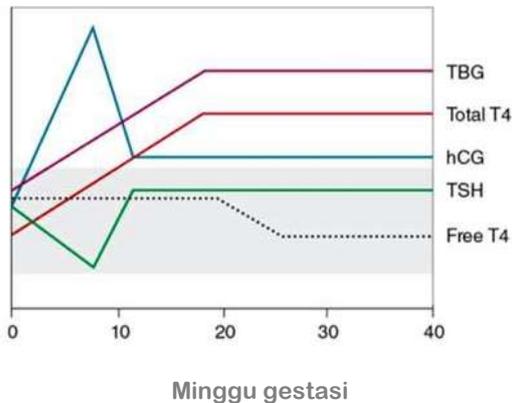
Hormon hCG mencapai kadar maksimal pada usia gestasi 12 minggu. Selama masa tersebut, kadar hormon tiroid meningkat untuk menekan sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis. Total T3 dan T4 serum meningkat hingga 1,5 kali lipat dibandingkan sebelum masa kehamilan. Kadar T4 bebas (fT4) meningkat pada trimester pertama hingga sebelum usia gestasi 20 minggu, kemudian terus menurun hingga aterm.

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) pada janin dapat terdeteksi pada *midpregnancy*, tetapi tidak meningkat. Pada masa kehamilan, dibutuhkan sekresi T4 yang tinggi untuk pertumbuhan dan perkembangan janin, oleh karena itu asupan iodium pada ibu hamil harus ditingkatkan. Jika kebutuhan ini tidak terpenuhi, maka kadar TSH akan meningkat dan kadar T4 akan menurun.⁶

Selama masa kehamilan, tiroksin maternal ditransfer ke janin. Tiroksin maternal sangat penting untuk perkembangan otak janin, dan terutama untuk perkembangan kelenjar tiroid janin. Meskipun kelenjar tiroid janin mulai mengonsentrasikan iodin dan menyintesis hormon tiroid setelah 12 minggu gestasi, kontribusi tiroksin maternal tetap penting. Pada kenyataannya, tiroksin maternal merupakan 30% dari tiroksin janin saat cukup bulan.

Selama masa kehamilan, kebutuhan sekresi hormon tiroid akan meningkat secara pesat. Terdapat lima faktor yang memengaruhi fungsi tiroid dalam kehamilan, yaitu: 1) Peningkatan sementara kadar hormon hCG yang diproduksi oleh plasenta selama trimester pertama, yang akan merangsang produksi reseptor TSH; 2) Peningkatan TBG yang diinduksi oleh hormon estrogen selama trimester pertama yang bekerja di hati, yang akan dipertahankan selama kehamilan, dan terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar T3 dan T4; 3) Perubahan dalam sistem imunitas, yang menyebabkan reaksi eksaserbasi, atau ameliorasi penyakit tiroid autoimun yang mendasarinya; 4) Peningkatan metabolisme hormon tiroid oleh plasenta; dan peningkatan ekskresi iodida dalam urin yang disebabkan oleh tingginya kadar idodotironin deiodinase tipe 3 (D3) yang men-

degradasi tiroksin dan T3 menjadi bahan yang inaktif sehingga dapat menyebabkan gangguan dari produksi hormon tiroid.^{1,2,7}



Gambar 1. Hubungan antara hormon hCG, TBG, Total T4, dan FT4. Sumber: Casanova dan Chuang, 2018 (modifikasi).³

Kelenjar tiroid dalam fungsi normal dapat mengompensasi kebutuhan hormon tiroid yang meningkat selama masa kehamilan dan mempertahankan kadarnya dalam batas normal. Jika terdapat abnormalitas fungsi kelenjar tiroid, maka kompensasi ini tidak akan terjadi dalam batas normal.^{1,2}

Hormon hCG merupakan stimulan lemah yang akan berikatan dengan reseptor TSH. Kadar hormon β -hCG akan mengalami puncak pada usia gestasi 9-12 minggu. Perubahan yang diinduksi oleh peningkatan kadar hCG pada fungsi tiroid dapat menyebabkan terjadinya kondisi hipertiroid dalam kehamilan yang bersifat sementara.^{1,2}

Etiologi

Etiologi tersering dari hipertiroid dalam kehamilan ialah adanya kondisi hiperemesis gravidarum dan penyakit Graves. Penyakit Graves merupakan kondisi hipertiroid tersering pada wanita usia reproduksi sehingga merupakan etiologi tersering dari hipertiroid dalam kehamilan.^{2,7} Kedua etiologi ini sulit untuk dibedakan secara klinis sehingga perlu pemeriksaan lebih lanjut untuk memastikan etiologi dari hipertiroid dalam kehamilan.⁷

Selain itu terdapat etiologi lain yang terkait kondisi hipertiroid dalam kehamilan, yaitu: kondisi autoimun terkait tiroid (penyakit Graves, tiroiditis kronik, tiroiditis sporadik asimtomatik, kondisi non-autoimun terkait tiroid (goiter multinodular, adenoma toksik, tiroiditis subakut), hipertiroid gestasional (gestasi multipel, tumor trofoblastik, mola hidatidiformis, koriokarsinoma), dan iatrogenic (konsumsi berlebihan dari levotiroksin, *iodine-induced*).²

Gejala Klinik

Hipertiroid dalam kehamilan dapat secara jelas menimbulkan gejala klinis (penurunan kadar TSH dan peningkatan T3 dan/atau T4 dalam serum) atau secara subklinik (penurunan kadar TSH tanpa peningkatan kadar T3 dan T4 (dalam batas normal)).⁷ Gejala klinis yang timbul terkadang sulit dibedakan dengan gejala-gejala dan tanda-tanda yang muncul yang berkaitan dengan kehamilan normal, seperti keringat berlebih, sesak napas, takikardi, dan murmur sistolik jantung.^{1,2,5} Gejala spesifik yang mungkin ditemukan terkait hipertiroid dalam kehamilan yang disebabkan oleh penyakit Grave adalah tiromegali/goiter, eksoftalmos, dan tidak bertambahnya berat badan dengan asupan makanan yang memadai.^{4,5}

Pada keadaan hipertiroid terdapat kemungkinan pasien terjun ke dalam badai tiroid yang ditandai dengan keadaan hipermetabolik dalam kehamilan. Dampak badai tiroid ini dapat mengakibatkan gangguan fungsi jantung dan diikuti dengan keadaan hipertensi pulmonal dan gagal jantung.

Hipertiroid dalam kehamilan yang tidak dikendalikan dengan baik dikaitkan dengan insidensi preeklampsia yang lebih tinggi, gagal jantung, krisis tiroid, dan hasil perinatal yang buruk.^{1,5,7} Hasil perinatal yang buruk berupa persalinan prematur, berat badan lahir rendah (BBLR), IUGR, *stillbirth*, hydrops fetalis, hipotiroidism, dan goiter.^{1,5,7} Penelitian eksperimental memperlihatkan bahwa kadar hormon tiroid ibu yang tinggi berhubungan dengan abnormalitas perkembangan otak fetus, kejadian kejang pada anak pasca kelahiran, dan kejadian anak dengan hiperaktivitas.⁸

Dosis antitiroid yang tidak sesuai dan masuknya obat tersebut melalui plasenta dapat menjadi penyebab hipotiroid pada janin dengan atau tanpa goiter pada janin.¹ TRAb maternal yang melewati plasenta ke janin dapat menyebabkan penyakit Graves pada janin atau neonatus. Apabila ibu terus menerus dalam kondisi hipertiroid selama sebagian besar waktu kehamilannya, nilai tiroksin maternal yang tinggi melewati plasenta dan dapat menyebabkan hipotiroid sentral pada neonatus. Pada kebanyakan kasus, bayi tetap eutiroid namun pada sebagian kasus dapat terjadi hiper- atau hipotiroidisme dengan atau tanpa gondok. Neonatus yang terpajan tiroksin ibu dalam jumlah besar memperlihatkan gambaran klinis tiroksikosis goitrosa akibat penyaluran *Thyroid-stimulating immunoglobulin* melalui plasenta. Terpapannya janin pada obat golongan thionamid menyebabkan hipotiroidisme goitrosa. Hipotiroidisme non goitrosa juga dapat terjadi akibat penyaluran antibodi penghambat reseptor tirotropin ibu melalui plasenta (TR-Ab).¹

Diagnosis

Pada anamnesis hal yang perlu ditanyakan ialah gejala utama yang dikeluhkan oleh pasien, riwayat penyakit pasien sebelumnya, dan riwayat penyakit keluarga. Gejala yang sering dikeluhkan ialah gejala sering letih, mual, muntah, kulit hangat, lembab dan berkeringat. Mencari informasi riwayat penyakit secara mendetail diperlukan untuk membantu penegakan diagnosis. Anamnesis dapat memberikan informasi apakah keadaan ini merupakan keadaan fisiologik ibu hamil atau suatu hal patologik.

Pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi pemeriksaan tanda-tanda hipertiroid secara sistemik dan keadaan kelenjar tiroid secara spesifik.

Pemeriksaan penunjang yang harus dilakukan ialah pemeriksaan kadar serum TSH dilanjutkan dengan kadar T₄ dan fT₄. Kadar serum TSH biasanya lebih rendah pada kehamilan trisemester pertama, terutama pada usia gestasi 9-13 minggu.¹ Menurut *American Thyroid Association* (ATA) dan *Endocrine Society* (ES), kadar TSH yang

direkomendasikan pada trisemester pertama kehamilan ialah sebesar 0,1 mIU/L sampai 2,5 mIU/L, dan pada trisemester kedua dan ketiga 0,3 mIU/L sampai 3 mIU/L.^{1,2,9} Penurunan kadar TSH dalam kehamilan merupakan akibat stimulasi tiroid oleh tingginya kadar hCG.⁹ Diagnosis hipertiroid dalam kehamilan terlihat dengan adanya penurunan kadar TSH dan peningkatan kadar T₃ dan/atau T₄.⁷

Diagnosis Prenatal

Berdasarkan rekomendasi *American Thyroid Association* (2011), pemantauan janin dengan ultrasonografi (USG) serial sebaiknya dilakukan pada wanita dengan hipertiroid tidak terkontrol dan/atau wanita dengan kadar TRAb tinggi (lebih dari tiga kali batas atas normal). Konsultasi dengan spesialis kandungan atau dengan konsultan fetomaternal sebaiknya dilakukan. Pemantauan meliputi ultrasonografi untuk denyut jantung, pertumbuhan, volum cairan amnion, dan goiter janin.

Berdasarkan rekomendasi dari *Endocrine Society* (2012), pada wanita dengan peningkatan TRAb atau *thyroid-stimulating Immunoglobulin* setidaknya 2 hingga 3 kali kadar normal dan pada wanita dalam pengobatan dengan *antithyroid drug* (ATD), T₄ bebas maternal dan disfungsi tiroid janin perlu dilakukan skrining saat pemeriksaan USG anatomi janin di usia kehamilan 18-22 minggu dan diulang setiap 4-6 minggu atau sesuai indikasi klinis. Bukti adanya disfungsi tiroid janin meliputi pembesaran tiroid, hambatan pertumbuhan, hidrops, goiter, takikardia, atau gagal jantung. Apabila diagnosis hipertiroid janin ditegakkan dan dicurigai dapat membahayakan kehamilan, kordosentesis sebaiknya dilakukan pada kondisi yang sangat jarang dan dilakukan dengan fasilitas yang sesuai. Kordosentesis dapat dilakukan bila didapatkan adanya goiter janin pada ibu dalam pengobatan ATD untuk menentukan apakah fetus hipertiroid atau hipotiroid.⁵

Tatalaksana

Pada pasien dengan hipertiroid jelas yang disebabkan penyakit Graves, ATD perlu dimulai (sebelum kehamilan bila

mungkin, dan untuk kasus yang baru terdiagnosis) atau disesuaikan (untuk kasus dengan riwayat) untuk mempertahankan kadar hormon tiroid maternal fT4 pada batas atas rentang referensi pasien yang tidak hamil, atau untuk mempertahankan T4 total pada 1,5 kali batas atas rentang referensi normal, atau indeks T4 bebas pada batas atas rentang referensi normal.^{5,10,12}

Propiltiourasil (PTU) bila tersedia, direkomendasikan sebagai obat lini pertama dalam pengobatan hipertiroid saat trimester pertama kehamilan karena terdapat kemungkinan hubungan antara methimazole (MMI) dengan kelainan kongenital spesifik yang dapat terjadi pada organogenesis saat trimester pertama kehamilan, dan MMI dapat diberikan bila PTU tidak tersedia atau pasien tidak dapat menoleransi efek samping PTU. Pemberian obat ATD dihentikan saat usia kehamilan 6 sampai 10 minggu. Klinisi perlu menggunakan kebijakan klinis mereka dalam memilih terapi ATD, termasuk kesulitan yang dapat terjadi dalam mengubah pengobatan pasien ke obat yang lain. Bila dilakukan perubahan dari PTU ke MMI, fungsi tiroid perlu dinilai setelah 2 minggu, dan kemudian dalam interval 2 hingga 4 minggu.^{5,11}

Meskipun toksisitas hati dapat muncul mendadak, pemantauan fungsi hati dapat dipertimbangkan pada ibu hamil dalam pengobatan PTU setiap 3-4 minggu. Klinisi perlu mengedukasi pasien untuk segera melaporkan bila gejala baru muncul.⁵

Tindakan tiroidektomi subtotal dapat diindikasikan saat kehamilan dalam terapi penyakit Graves maternal bila: 1) pasien memiliki efek samping berat terhadap ATD; 2) pasien memerlukan dosis tinggi ATD terus menerus (MMI diatas 30 mg/hari atau PTU diatas 450 mg/hari); atau 3) kepatuhan pasien dalam mengonsumsi ATD buruk dan pasien memiliki hipertiroid tidak terkontrol. Waktu pembedahan yang optimal ialah trimester kedua.^{5,13}

Peran obat penghambat beta adrenergik dalam mengendalikan gejala hipermetabolik dalam kehamilan masih terbatas. Obat ini hanya bisa digunakan dalam jangka waktu singkat karena dapat menyebabkan retardasi

pertumbuhan intra-uterus (*intrauterine growth retardation/IUGR*), apnea fetus dan bradikardia.^{5,14}

Manajemen yang sesuai untuk wanita dengan hipertiroid gestasional dan hiperemesis gravidarum meliputi terapi suportif, manajemen dehidrasi, dan perawatan inap bila dibutuhkan. Golongan ATD tidak direkomendasikan untuk manajemen hipertiroidisme gestasional.

Tirotoksikosis *post-partum* akibat penyakit Graves' dapat ditangani dengan radioiodin, tetapi tindakan ini memerlukan pengukuran keamanan radiasi untuk bayi dan dikontraindikasikan pada ibu menyusui. ATD merupakan pengobatan utama dalam menangani tirotoksikosis *post-partum* akibat penyakit Graves. Penelitian terkini menyimpulkan dosis PTU hingga 300 mg dan MMI hingga 30 mg per hari tidak menyebabkan perubahan pada fungsi tiroid dan perkembangan fisik serta mental bayi yang diberikan air susu ibu (ASI) dari ibu dengan tirotoksikosis, namun, MMI lebih dipilih karena adanya potensi nekrosis hati pada ibu maupun anak.^{9,14,15}

Konseling Prakehamilan

Konseling prakehamilan diperlukan pada hal-hal terkait fungsi tiroid sebelum atau sedang dalam masa kehamilan, antara lain: adanya riwayat penggunaan rutin obat hipertiroid atau terdiagnosis hipertiroid dalam kehamilan. Terdapat tiga pilihan tata-laksana kondisi hipertiroid dalam kehamilan, yaitu terapi ATD jangka panjang, terapi radioaktif dengan menggunakan ablasi iodine-131, total tiroidektomi; riwayat karsinoma tiroid dengan pengobatan menggunakan iodine-131. Sebaiknya proses konsepsi dilakukan dalam waktu 6 bulan hingga satu tahun setelah pengobatan selesai; riwayat hipotiroid. Wanita dengan riwayat hipotiroid biasanya membutuhkan dosis L-tirosin yang lebih besar setelah terjadi konsepsi; dan riwayat tiroiditis Hashimoto.²

Terdapat beberapa indikasi dilakukannya uji fungsi tiroid dalam kehamilan, yaitu: Riwayat disfungsi tiroid atau riwayat operasi tiroid; terdapat gejala terkait fungsi tiroid atau adanya goiter; ditemukan antibodi tiroid

peroksidase; terdapat kondisi DM tipe 1 atau kondisi autoimun lain; riwayat terapi radiasi yang berlokasi di kepala dan leher; riwayat keluarga dengan disfungsi tiroid; obesitas (BMI >40 kg/m²); penggunaan amiodaron atau litium atau riwayat penggunaan kontras yang mengandung iodine dalam waktu dekat; infertilitas yang tidak dapat dijelaskan; dan bertempat tinggal di area dengan masalah insufisiensi iodin.²

Simpulan

Hipertiroid dalam kehamilan merupakan suatu kondisi tingginya sekresi hormon tiroid yaitu *free* T4 (fT4), T4, dan T3 disertai penurunan kadar TSH yang disebabkan oleh tingginya sekresi hormon β-hCG selama trimester pertama kehamilan. Gejala klinis bervariasi mulai dari takikardia, tiromegali, eksoftalmos, dan tidak bertambahnya berat badan meskipun asupan makan adekuat. Sebagai etiologi tersering ialah adanya kondisi hiperemesis gravidarum dan penyakit Graves. Diagnosis dapat ditegakkan melalui anamnesis menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang laboratorium serta pencitraan dengan USG thyroid pada janin secara serial. Pengobatan lini pertama ialah propiltiourasil (PTU) dengan alternatif methimazole (MMI) jika PTU tidak tersedia atau terdapat kontraindikasi. Bila kondisi ini tidak ditangani dengan baik dapat meningkatkan insidensi preeklampsia, gagal jantung, krisis tiroid, dan luaran perinatal yang buruk seperti persalinan prematur, BBLR, IUGR, dan *stillbirth*. Terkait skrining dan pencegahan, pada konseling prenatal disarankan untuk melakukan uji fungsi tiroid agar tatalaksana dapat diberikan secara cepat dan tepat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics (25th ed). New York: McGraw-Hill, 2018; p.1118-32.
2. Gabbe SJ, Niebyl JR, Simson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies (7th ed). New York: Elsevier, 2017; p.937-85.
3. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology (8th ed). Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018; p.177-83.
4. Renzo GC. Good clinical practice advice: thyroid and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;144(3):347-51.
5. Alamdari S, Azizi F, Delshad H, Sarvghadi F, Amouzegar A, Mehran L. Management of hyperthyroidism in pregnancy: comparison of recommendations of American thyroid association and endocrine society. *J Thyroid Res*. 2013;2013: 878467.
6. Callahan TL, Caughey AB. Obstetrics & Gynecology (7th ed). Philadelphia: Lippincott William Wilkins, 2018; p.399
7. Andersen SL, Lauberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2016;8: 497-504.
8. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG*. 2014;121(11):1365-1374
9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10): 1343-421.
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of Grave's hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-86.
11. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clinl Endocrinol Metab*. 2004;18(2):267-88.
12. The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid. Function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;322(7):632-41.
13. Moskovitz JB, Bond MC. Molar pregnancy-

- induced thyroid storm. *J Emerg Med.* 2010;38(5):e71-6.
14. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):724-34.
15. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26:704-28.