

Pengaruh Hipertiroidisme dan Penatalaksanaannya pada Kehamilan

Robby Cahyo Nugroho¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, robbycahyo86@gmail.com

ABSTRAK

Hipertiroidisme didefinisikan oleh tingginya kadar hormon tiroid yang abnormal yang disebabkan oleh peningkatan sintesis dan sekresi hormon tiroid dari kelenjar tiroid. Perubahan fisiologis pada keadaan hamil memengaruhi fungsi kelenjar tiroid. Peningkatan tajam human chorionic gonadotropin (hCG) dari awal kehamilan merangsang kelenjar tiroid untuk meningkatkan produksi hormon tiroid. hCG adalah glikoprotein yang disintesis dan dilepaskan dari plasenta, dan merangsang reseptor TSH karena kesamaan struktural dengan TSH. Kehamilan normal menghasilkan sejumlah perubahan fisiologis dan hormonal penting yang mengubah fungsi tiroid. Perubahan ini berarti bahwa tes laboratorium fungsi tiroid harus ditafsirkan dengan hati-hati selama kehamilan. Tes fungsi tiroid berubah selama kehamilan karena pengaruh dua hormon utama: human chorionic gonadotropin (hCG), hormon yang diukur dalam tes kehamilan dan estrogen, hormon utama wanita. Pengobatan pilihan pada kehamilan adalah obat antitiroid (ATD). Obat-obat ini efektif dalam mengontrol hipertiroidisme ibu, tetapi semuanya melewati plasenta, sehingga memerlukan manajemen dan kontrol yang hati-hati selama paruh kedua kehamilan dengan mempertimbangkan risiko hipertiroidisme atau hipotiroidisme janin. Aspek penting pada awal kehamilan adalah bahwa efek samping utama penggunaan obat anti thyroid pada minggu ke 6-10 kehamilan adalah cacat lahir yang dapat berkembang setelah terpapar jenis Obat anti thyroid yang tersedia dan mungkin parah. Tinjauan ini berfokus pengelolaan hipertiroidisme nyata pada kehamilan, termasuk etiologi dan kejadian penyakit, bagaimana diagnosis dibuat, konsekuensi dari penyakit yang tidak diobati atau tidak diobati secara memadai, dan akhirnya bagaimana mengobati hipertiroidisme nyata pada kehamilan. Ulasan ini membahas etiologi, patofisiologi, dan evaluasi awal hipertiroidisme pada kehamilan, diikuti dengan diskusi tentang pengobatan, manajemen, dan komplikasi.

Kata kunci: Grave, Hyperthyroidisme, Kehamilan

ABSTRACT

Hyperthyroidism is defined by abnormally high levels of thyroid hormones caused by increased synthesis and secretion of thyroid hormones from the thyroid gland. Physiological changes in pregnancy affect the function of the thyroid gland. The sharp increase in human chorionic gonadotropin (hCG) from early pregnancy stimulates the thyroid gland to increase thyroid hormone production. hCG is a glycoprotein synthesized and released from the placenta, and stimulates the TSH receptor due to its structural similarity to TSH. Normal pregnancy produces a number of important physiological and hormonal changes that alter thyroid function. These changes mean that laboratory tests of thyroid function should be interpreted with caution during pregnancy. Thyroid function tests change during pregnancy due to the influence of two main hormones: human chorionic gonadotropin (hCG), the hormone measured in pregnancy tests and estrogen, the main female hormone. The treatment of choice in pregnancy is antithyroid drugs (ATD). These drugs are effective in controlling maternal hyperthyroidism, but they all cross the placenta, thus requiring careful management and control during the second half of pregnancy taking into account the risk of fetal hyperthyroidism or hypothyroidism. An important aspect in early pregnancy is that the main side effect of taking ATD at 6-10 weeks of gestation is birth defects which can develop after exposure to the types of ATD available and may be severe. This review focuses on the management of overt hyperthyroidism in pregnancy, including the etiology and incidence of the disease, how the diagnosis is made, the consequences of untreated or inadequately treated disease, and finally how to treat overt hyperthyroidism in pregnancy. This review discusses the etiology, pathophysiology, and initial evaluation of hyperthyroidism in pregnancy, followed by a discussion of its treatment, management, and complications.

Keywords: Grave, Hyperthyroidism, Pregnancy

*Korespondensi Author : Robby Cahyo Nugroho, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, robbycahyo86@gmail.com

I. PENDAHULUAN

Hormon tiroid merupakan faktor penting dalam perkembangan otak pada bayi¹. Reseptor hormon tiroid terdapat di *maternal-fetal unit*, dan kadar hormon tiroid yang normal penting dalam mempertahankan kehamilan normal².

Kekurangan hormon tiroid dan kelebihan hormon tiroid dapat mengganggu proses kehamilan, dan wanita yang menderita hipertiroidisme memiliki peningkatan risiko keguguran pada waktu kehamilan dini dan akhir³. Hipertiroidisme ibu juga dikaitkan dengan peningkatan risiko

persalinan prematur dan berat badan lahir rendah anak dan dapat secara serius mempersulit kesehatan. dari wanita hamil, misalnya, gagal jantung ibu dan dalam kasus yang jarang terjadi bahkan badai tiroid⁴

Hipertiroidisme adalah kondisi yang jarang terjadi yang mempersulit sekitar 0,1% hingga 0,4% kehamilan. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi, kadar T4 dan T3, serta penurunan kadar hormon perangsang tiroid (TSH), juga dikenal sebagai tirotropin⁵. Perubahan fisiologis tiroid selama kehamilan cukup besar dan dapat dikacaukan dengan kelainan tiroid ibu. Volume tiroid ibu meningkat dari 10% hingga 30% selama trimester ketiga dan disebabkan oleh peningkatan cairan ekstraseluler dan volume darah selama kehamilan⁶.

Terdapat peningkatan Human chorionic gonadotropin (hCG) dalam jumlah besar selama kehamilan, terutama pada akhir trimester pertama. Karena kesamaan molekulnya dengan TSH, hCG bertindak sebagai hormon tirotropik yang lemah dan merangsang kelenjar tiroid ibu untuk memperbesar dan meningkatkan produksi hormonnya. Pada sebagian besar subjek sehat, efek stimulasi hCG pada kelenjar tiroid dapat diabaikan, berdurasi pendek, dan tanpa adanya gangguan klinis namun, pada mereka dengan peningkatan abnormal dan kadar hCG yang berkelanjutan dan terkait dengan hiperemesis gravidarum, FT4 serum dapat menjadi supranormal dan kadar TSH dapat ditekan. Pasien mengeluhkan gejala tirotoksik termasuk penurunan berat badan, muntah, dan takikardia. Oleh karena itu, penting untuk menyadari bahwa tirotoksikosis yang berasal dari non-autoimun dapat terjadi selama trimester pertama kehamilan. Mungkin sulit untuk membedakan dari mereka yang mengalami penyakit Graves pada trimester pertama⁷.

Hipertiroidisme pada kehamilan yang membutuhkan pengobatan paling sering disebabkan oleh penyakit Grave, yang diperkirakan mencapai 85% hingga 95% dari kasus hipertiroidisme yang signifikan secara klinis⁸. Selama trimester pertama, mungkin ada eksaserbasi hipertiroidisme karena efek stimulasi hCG. Namun, kondisi klinis biasanya berkurang

selama trimester kedua dan ketiga sebagai akibat dari penurunan umum respon imun seluler ibu untuk mengakomodasi unit foeto-plasenta yang kompatibel dengan histoin Selama periode postpartum kekambuhan penyakit Graves dan biasanya terjadi 6 sampai 12 bulan setelah melahirkan⁹.

Meskipun relatif jarang, identifikasi dan pengobatan hipertiroidisme nyata penting untuk mengurangi komplikasi ibu dan janin¹⁰. Idealnya, hipertiroidisme didiagnosis sebelum konsepsi, dan pengobatan dimulai untuk mencapai status eutiroid. Namun, hingga setengah dari semua kehamilan di Amerika Serikat tidak direncanakan, membuat diagnosis dini disfungsi tiroid sangat penting¹¹. Ulasan ini membahas etiologi, patofisiologi, dan evaluasi awal hipertiroidisme pada kehamilan, diikuti dengan diskusi tentang pengobatan dan manajemen pada hipertiroidisme yang terjadi dalam kehamilan

II. METODOLOGI

Penelitian ini merupakan studi *literature review*, di mana peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid, yang mendukung dan menjadi bukti pengaruh hipertiroidisme dan dampaknya terhadap Kehamilan. Penelusuran literatur dilakukan dengan pengumpulan beberapa jurnal elektronik seperti PubMed, NCBI dan Google Scholar menggunakan 40 sumber Pustaka. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci *Grave, Hyperthyroidism, Pregnancy*. Proses pembuatan artikel melalui proses identifikasi, dinilai, lalu diinterpretasi semua temuan penelitian untuk menjawab setiap pertanyaan penelitian dengan cara merangkum hasil penelitian.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertiroidisme dapat dibagi menjadi sub tipe yang berbeda dari etiologi yang mendasarinya, dan tiga sub tipe yang paling umum adalah penyakit Graves, gondok toksik multinodular, dan adenoma toksik soliter¹². Dalam studi berbasis populasi Denmark dengan tinjauan individu dan subklasifikasi 1.682 kasus baru hipertiroidism, penyakit Graves adalah tipe hipertiroidisme yang dominan pada individu

muda, dan insiden subtype ini stabil dengan bertambahnya usia. Penyakit Graves adalah jenis hipertiroidisme nyata yang dominan pada wanita usia reproduksi dan dengan demikian juga merupakan jenis utama hipertiroidisme nyata pada kehamilan¹³.

Diagnosis yang tepat dari hipertiroidisme pada wanita hamil penting untuk mencegah hasil kehamilan yang merugikan. Hipertiroidisme nyata dianggap sebagai situasi klinis berisiko tinggi, dan penyakit ini harus didiagnosis, dikelola, dan dikendalikan dengan hati-hati. Di sisi lain, hipertiroidisme subklinis (penekanan TSH) tidak dikaitkan dengan komplikasi kehamilan. Reseptor hormon tiroid juga dideteksi pada otak janin¹⁴, dan kadar hormon tiroid ibu memainkan peran penting dalam perkembangan otak janin. Kelenjar tiroid janin semakin mampu mensintesis hormon tiroid pada paruh kedua kehamilan, tetapi hormon tiroid ibu penting untuk perkembangan janin selama kehamilan¹⁵. Bukti dari studi eksperimental telah menunjukkan bahwa kadar hormon tiroid ibu yang tinggi dapat mengganggu perkembangan otak janin, dan studi epidemiologi berbasis populasi telah menunjukkan hubungan antara hipertiroidisme ibu dan perkembangan otak selanjutnya. Penyakit terkait pada anak¹⁶.

Dalam sebuah penelitian nasional Denmark, anak-anak yang lahir dari ibu dengan

hipertiroidisme memiliki peningkatan risiko gangguan kejang¹⁷ dan gangguan ADHD di kemudian hari¹⁸, terutama ketika ibu pertama kali didiagnosis dengan hipertiroidisme setelah kehamilan dan berpotensi memiliki kadar tiroid tinggi yang tidak terdeteksi selama kehamilan. Mekanisme yang diusulkan adalah bahwa penyakit tiroid ibu dapat memprogram janin untuk perkembangan penyakit selanjutnya melalui perubahan struktural dan/atau fungsional yang halus selama perkembangan otak janin. Studi lebih lanjut, termasuk studi dengan pengukuran aktual fungsi tiroid ibu dalam kehamilan, diperlukan untuk mengeksplorasi hipotesis ini¹⁹.

Plasenta mengeluarkan human chorionic gonadotropin (hCG), suatu hormon glikoprotein yang berbagi subunit yang sama dengan thyroidstimulating hormone (TSH) tetapi memiliki subunit yang unik, yang memberikan spesifisitas. Bukti yang diperoleh baik dari studi in vitro pada jaringan tiroid, dan pada sel eukariotik yang secara stabil mengekspresikan reseptor TSH manusia (TSHR), menunjukkan bahwa hCG, atau varian molekuler, mampu bertindak sebagai agonis TSH²⁰. Dampak dari perubahan fisiologis pada fungsi tiroid telah diteliti oleh Delitala *et al* ditunjukkan pada tabel 1²¹.

Tabel 1. Perubahan Fisiologis dan kadar Thyroid saat Proses Kehamilan⁽²¹⁾

Perubahan Fisiologis	Perubahan kadar thyroid pada test
↑ <i>Thyroid binding globulin</i>	↑ <i>Serum total T4 and T3 concentration</i>
<i>First trimester hCG elevation</i>	↑ <i>Free T4 and ↓TSH</i>
↑ <i>Plasma volume</i>	↑ <i>T4 and T3 pool size</i>
↑ <i>Type III 5-deiodinase (inner-ring deiodination) karena peningkatan masa pada plasenta</i>	↑ <i>T4 and T3 degradation (resulting in requirement for increased hormone production)</i>
<i>Thyroid enlargement (pada sebagian wanita)</i>	↑ <i>Serum thyroglobulin</i>
↑ <i>Iodine clearance</i>	↓ <i>Hormone production in iodine-deficient areas</i>

Penyakit Graves adalah tipe hipertiroidisme yang dominan pada wanita usia reproduktif dan juga merupakan tipe utama hipertiroidisme nyata pada kehamilan. Namun, jenis tirotoksikosis lain dapat terjadi pada awal kehamilan, dan harus dapat dibedakan dari hipertiroidisme penyakit Graves²².

Ketika hipertiroidisme onset baru dicurigai pada kehamilan, evaluasi laboratorium mirip dengan pasien non-gravid⁽²³⁾. Evaluasi dimulai dengan kadar TSH, yang sering menurun pada kehamilan karena stimulasi tiroid oleh hCG, menyebabkan umpan balik negatif pada produksi TSH. Jika kadar TSH lebih rendah dari nilai normal, kadar hormon tiroid harus diperiksa

untuk membantu membedakan hipertiroidisme yang nyata dari perubahan fisiologis normal pada kehamilan. Paling umum, kadar T4 bebas dievaluasi. Tingkat total T4 dan T3, indeks T4 bebas, atau TBG mungkin berguna secara klinis jika tersedia²⁴.

Interpretasi studi laboratorium berbeda pada pasien hamil, karena nilai normal bervariasi antara trimester dan keadaan non-gravid karena peningkatan kadar TBG²⁵. TSH berkisar dari 0,1 hingga 2,5 mIU/L, 0,2 hingga 3,0 mIU/L, dan 0,3 hingga 3,5 mIU/L masing-masing pada trimester pertama, kedua, dan ketiga. Jika nilai TSH pada pasien yang tidak hamil diterapkan secara keliru, kesalahan klasifikasi status tiroid dapat terjadi. Rentang referensi f-T4 perlu ditetapkan oleh laboratorium individu²⁶.

Diagnosis definitif hipertiroidisme mungkin sulit karena kadar hormon tiroid yang berfluktuasi secara normal pada kehamilan. Jika diagnosis tidak pasti, adalah tepat untuk mengamati tren tingkat tiroid dengan pengujian laboratorium lebih lanjut daripada segera memulai terapi obat antitiroid²⁷. Hasil yang meragukan belum ditunjukkan dengan hipertiroidisme subklinis. Hipertiroidisme merupakan tirotoksikosis yang diakibatkan oleh kelenjar tiroid yang hiperkatif. Tirotoksikosis, suatu keadaan klinis akibat kadar hormon tiroid yang tinggi merupakan suatu kondisi dengan berbagai etiologi²⁸.

Penyakit Graves terjadi sebelum kehamilan pada 0,4-1% wanita dan pada 0,2-0,4% selama kehamilan, yang merupakan penyebab paling umum (85%) hipertiroidisme yang nyata atau subklinis pada wanita usia reproduktif²⁹. Diagnosis penyakit grave dibuat berdasarkan gambaran klinis khas hipertiroidisme seperti penurunan berat badan, kelelahan, intoleransi panas, tremor, palpitasi dan pembesaran tiroid difus, ditambah gambaran klinis spesifik termasuk orbitopati, dermopati tiroid (miksoedema pretibial) dan tiroid. akropaki. Analisis serum biasanya menunjukkan

penekanan hormon perangsang tiroid (TSH; thyrotropin) dan peningkatan hormon tiroid, tetraiodothyronine (T4; thyroxine) dan triiodothyronine (T3)³⁰. Tes diagnostik tambahan dapat mencakup pencitraan (umumnya studi serapan ultrasound dan radioisotop) dan autoantibodi tiroid, yang dapat membantu membedakan penyakit grave dari penyebab tirotoksikosis lainnya seperti gondok multinodular toksik (TMNG) atau adenoma toksik dan lebih jarang oleh tiroiditis, pemberian kontras beryodium, obat Immunotherapy yaitu immune checkpoint inhibitors³¹, dan penyebab ekstra-tiroid seperti struma. ovarium, tirotoksikosis buatan, tumor trofoblas yang memproduksi human chorionic gonadotrophin (hCG), dan adenoma hipofisis yang memproduksi TSH³².

Menejemen dan penatalaksanaan

Pengobatan pilihan untuk hipertiroidisme pada ibu hamil adalah ATD (*antithyroid drugs*)³³. Pengobatan radioiodine tidak boleh digunakan pada kehamilan. Jika ATD tidak dapat ditoleransi, pengobatan alternatifnya adalah tiroidektomi, sebaiknya pada trimester kedua kehamilan³⁴. ATD adalah thioamides yang menghalangi sintesis hormon tiroid di kelenjar tiroid. Obat-obatan yang tersedia termasuk methimazole (MMI) dan prodrug-nya karbimazol (CMZ) serta propiltiourasil (PTU). Obat-obatan tersebut sama efektifnya dalam pengobatan hipertiroidisme, dan semuanya melewati plasenta, yang dapat menyebabkan hipotiroidisme janin pada akhir. Perhatian utama pada penggunaan obat-obatan ini pada awal kehamilan bagaimanapun, adalah potensi risiko cacat lahir³⁵. Penelitian yang dilakukan oleh Andersen SL dan Laurberg P pada tahun 2016 membuat beberapa usulan pengobatan hipertiroidisme pada wanita yang sedang atau berencana untuk hamil dan disajikan pada tabel 2 dibawah ini³⁶.

Tabel 2. Usulan pengobatan hipertiroidisme pada wanita yang sedang atau berencana untuk hamil⁽³⁶⁾

Kehamilan yang direncanakan	Kehamilan yang dideteksi
-----------------------------	--------------------------

-
- Wanita yang menerima pengobatan ATD harus menghubungi dokter yang jika merencanakan kehamilan.
 - Bila kehamilan direncanakan, pengobatan dapat dialihkan ke PTU sebelum kehamilan, terutama pada wanita yang lebih muda dengan menstruasi teratur di mana kemungkinan terjadi konsepsi yang cepat.
 - Faktor konversi dari MMI ke PTU adalah 1:20, misalnya 200 mg PTU per hari menggantikan 10 mg MMI (atau 15 mg CMZ).
 - Wanita yang menerima pengobatan ATD harus diinstruksikan untuk mendeteksi kehamilan sedini mungkin.
 - Wanita yang menerima pengobatan ATD harus melakukan tes kehamilan pada hari-hari pertama dari periode menstruasi terakhir, jika kemungkinan hamil.
 - Ketika kehamilan terdeteksi, harus segera menghubungi dokter yang untuk mengevaluasi apakah pengobatan ATD saat ini harus dilanjutkan, diubah, atau dihentikan.
 - Dokter yang bertanggung jawab harus mengevaluasi kebutuhan pengobatan obat anti thyroid.
 - Jika pengobatan ATD dianggap perlu pada trimester pertama kehamilan, PTU harus digunakan.
 - Jika pengobatan ATD tidak dianggap perlu, pengujian fungsi tiroid mingguan harus dilakukan selama trimester pertama kehamilan.
 - Jika pengobatan dianggap perlu setelah trimester pertama kehamilan, MMI/CMZ atau PTU dapat digunakan.
-

Secara historis, PTU umumnya digunakan untuk hipertiroidisme pada semua pasien. Namun, terkait dengan hepatotoksitas yang dapat menyebabkan gagal hati dan kebutuhan selanjutnya untuk transplantasi. Oleh karena itu, methimazole lebih umum digunakan sekarang jika ditoleransi. Pengecualian untuk ini adalah selama awal kehamilan karena hubungan methimazole dan carbimazole dengan embriopati langka, yang meliputi aplasia cutis, cacat dinding perut, atresia esofagus, atresia choanal, kelainan mata, kelainan saluran kemih, dan cacat peredaran darah. Setelah trimester pertama, ketika sebagian besar organogenesis selesai, pasien kemudian dialihkan ke methimazole. Transisi ini diperlukan untuk mengurangi kemungkinan hepatotoksitas³⁷.

PTU dikaitkan dengan kecacatan pada bayi yang mungkin tidak ditemukan sampai bertahun-tahun setelah lahir. Beberapa penyakit bawaan yang saat lahir termasuk disgenesis atau agenesis ginjal unilateral, situs inversus, dan cacat saluran aliran keluar jantung³⁸. Karena efek kesehatan ibu yang merugikan dan risiko kematian janin karena hipertiroidisme yang tidak diobati, pengobatan dengan obat antitiroid biasanya

diperlukan, meskipun berpotensi teratogenitas. Jika pasien tidak mentoleransi PTU, pengobatan dengan methimazole lebih disukai daripada tidak ada pengobatan sama sekali, bahkan pada trimester pertama. ATD melewati plasenta dan dapat mengoreksi hipertiroidisme janin yang disebabkan oleh TRAbs ibu. Namun, ATD dapat mengoreksi hipertiroidisme janin secara berlebihan bahkan jika ibu eutiroid, menyebabkan hipotiroidisme janin. Dengan demikian, tujuan pengobatan adalah menggunakan dosis obat antitiroid serendah mungkin, dengan target TSH sedikit lebih rendah dari kisaran referensi dan T4 bebas ibu pada batas normal yang tinggi. Jika TSH menjadi normal, kemungkinan besar janin menerima terlalu banyak ATD³⁹.

Nasihat prakonsepsi sangat penting, konseling tentang efek penyakit pada kesehatan ibu dan kesejahteraan janin menghilangkan kecemasan yang biasa ada pada ibu. Status tiroid pasien harus sering diperiksa untuk meminimalkan risiko keguguran. Dokter harus menginformasikan pasien bahwa penghentian pengobatan akan menyebabkan risiko kematian

dan morbiditas yang lebih tinggi baik pada ibu maupun janinnya⁴⁰.

IV. SIMPULAN DAN SARAN

Hipertiroidisme pada wanita usia subur sebagian besar berasal dari autoimun dan disebabkan oleh penyakit Graves. Perubahan fisiologis dalam sistem kekebalan ibu selama kehamilan dapat memengaruhi perkembangan penyakit ini dan penyakit autoimun lainnya. Selanjutnya, perubahan fisiologis terkait kehamilan memengaruhi sintesis dan metabolisme hormon tiroid berpengaruh terhadap interpretasi tes fungsi tiroid pada kehamilan.

Penatalaksanaan hipertiroidisme sebelum, selama, dan setelah kehamilan melibatkan spesialis medis yang berbeda (misalnya, dokter umum, dokter kandungan, endokrinologi, dan dokter anak) dan informasi terkait kepada pasien. Penelitian yang sedang berlangsung dan diperdebatkan tentang pengelolaan hipertiroidisme pada kehamilan terutama mengacu pada diagnosis dan pengobatan hipertiroidisme pada paruh pertama kehamilan. Penelitian lebih lanjut diperlukan pada variasi minggu ke minggu dalam fungsi tiroid pada awal kehamilan. Selain itu, diperlukan lebih banyak data tentang risiko cacat lahir yang terkait dengan obat anti tiroid yang tersedia saat ini dan kemungkinan mengembangkan perawatan lain dengan efek samping yang lebih sedikit dan lebih ringan.

REFERENSI

1. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2017;54(2):102–16.
2. Kuharić M, Rozić D, Karner I. Thyroid autoimmunity and infertility. *Southeastern European Medical Journal: SEEMEDJ*. 2017;1(2):1–10.
3. Turunen S, Vääräsmäki M, Lahesmaa-Korpinen A, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, et al. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clinical Endocrinology*. 2020;93(6):721–8.
4. Farman MS, Hamoode RH, Sattar DA. Present Perspectives of Hyperthyroidism during Pregnancy. *International Journal for Research in*

- Applied Sciences and Biotechnology. 2021;8(3):212–21.
5. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013 Nov 19 [cited 2021 Aug 18]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008633.pub3>
6. Vannucchi G, Covelli D, Vigo B, Perrino M, Mondina L, Fugazzola L. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jul;40(7):727–32.
7. Napso T, Yong HE, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1091.
8. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2019;48(3):533–45.
9. Gheorghiu ML, Bors RG, Gheorghisan-Galateanu AA, Pop AL, Cretoiu D, Varlas VN. Hyperthyroidism in Pregnancy: the Delicate Balance between too Much or too Little Antithyroid Drug. 2021;
10. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2019 Jun;16:100190.
11. King JR, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2016 Nov;71(11):675–85.
12. Sutrisno MAF, Herlambang H, Firmansyah F. Multigravida with Uncontrolled Hyperthyroid and Bilateral Pleural Effusion. *Andalas Obstetrics And Gynecology Journal*. 2020;4(2):167–72.
13. Andersen S, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *IJWH*. 2016 Sep;Volume 8:497–504.
14. López-Espíndola D, García-Aldea Á, de la Riva IG, Rodríguez-García AM, Salvatore D, Visser TJ, et al. Thyroid hormone availability in the human fetal brain: novel entry pathways and role of radial glia. *Brain Structure and Function*. 2019;224(6):2103–19.
15. RG A. Maternal-fetal thyroid interactions. *Tech Open Access Publisher*. 2017;125–56.

16. Andersen SL, Andersen S, Liew Z, Vestergaard P, Lundbye-Christensen S, Sørensen TI, et al. Maternal thyroid disease and adiposity in mother and child. *Clinical Endocrinology*. 2021;94(3):484–93.
17. Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid*. 2018;28(4):537–46.
18. Nielsen TC, Nassar N, Shand AW, Jones H, Guastella AJ, Dale RC, et al. Association of maternal autoimmune disease with attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA pediatrics*. 2021;175(3):e205487–e205487.
19. Andersen SL, Carlé A, Karmisholt J, Pedersen IB, Andersen S. Mechanisms in endocrinology: neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *European journal of endocrinology*. 2017;177(1):R27–36.
20. Gronowski AM. Evaluation of thyroid function during pregnancy: have we taken a wrong turn? *Clinical chemistry*. 2018;64(3):439–41.
21. Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(2):327–38.
22. Botushanov NP, Botushanov AN, Botushanova AD. Graves' Disease and Pregnancy. 2021;
23. Wang Y, Sun X, Wang C, Zhang H. Influence of screening and intervention of hyperthyroidism on pregnancy outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1932–7.
24. Andersen SL. Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in early pregnancy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2019;79(1–2):99–107.
25. Dickens LT, Cifu AS, Cohen RN. Diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum period. *Jama*. 2019;321(19):1928–9.
26. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Bmj*. 2014;349.
27. Smith A, Eccles-Smith J, d'Emden M, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Australian prescriber*. 2017;40(6):214.
28. 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.
29. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in pregnancy: clinical relevance. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:137.
30. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Sep 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44819/5/>
31. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1361–75.
32. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2016;6:37–49.
33. Yu W, Wu N, Li L, Wang J, OuYang H, Shen H. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2020;26(2):207–17.
34. van Trotsenburg AP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(4):101437.
35. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2020;62:e62.
36. Andersen SL, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2016 Sep 19;8:497–504.
37. Gomez-Peralta F, Velasco-Martínez P, Abreu C, Cepeda M, Fernández-Puente M. Hepatotoxicity in hyperthyroid patient after consecutive methimazole and propylthiouracil therapies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 Jan 5;2018:17–0173.
38. Francis T, Francis N, Lazarus JH, Okosieme OE. Safety of antithyroid drugs in pregnancy: update and therapy implications. *Expert opinion on drug safety*. 2020;19(5):565–76.
39. Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HM. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies

- with methodological considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;
40. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clinical endocrinology*. 2018;89(3):269–79.