
**CHANGES IN THE PHYSIOLOGY OF THE THYROID GLAND IN PREGNANCY
AND THE NEED FOR TRIMESTER-SPECIFIC REFERENCE VALUES IN THYROID
STATUS: A REVIEW**

Sanja Markova (Baldzieva)

Public Health Institution, General Hospital Strumica,
Faculty of Medical Science, University “Goce Delcev”- Stip, Republic of N.Macedonia
sanja.baldzieva@ugd.edu.mk

Svetlana Jovevska

Faculty of Medical Science, University “Goce Delcev”- Stip, Republic of N.Macedonia
svetlana.jovevska@ugd.edu.mk

Abstract: Pregnancy is a unique state of the female organism in which occur physiological changes that are necessary to maintain the pregnancy. To be able to respond to the increased metabolic needs of pregnancy and to maintain an adequate level of thyroid hormones in the blood, the thyroid gland responds with changes in its function and anatomy as well. Changes in thyroid function are mainly associated with increased levels of thyroxine-binding globulins in the blood. Their level increases as a result of estrogen stimulation in pregnancy and they are synthesized in the liver. Changes in the physiology of the thyroid gland during pregnancy also occur as a result of stimulation of the TSH receptors of the gland by the human chorionic gonadotropin hormone (hCG) which is secreted by the placental trophoblast.

Due to the difference in the physiology of the thyroid gland in and outside of pregnancy, a special interpretation of the results of functional thyroid tests is required. Changes in hormone values are transitory, especially expressed in the first trimester of pregnancy. A healthy pregnant patient without thyroid pathology or disease compensates for those changes and a sufficient amount of thyroid hormones is produced. The presence of thyroid hormones in an optimal concentration in the blood maintains a successful pregnancy and secures normal neurological development of the fetus. Diseases of the thyroid gland lead to a decrease its compensatory ability during pregnancy and the contributes to the inability to respond to the increased metabolic needs that follow.

The motive for this paper are the pregnant patients with undiagnosed or unrecognized thyroid gland diseases before pregnancy, where we encounter conditions when the thyroid gland cannot respond to the physiological changes that occur. One of the negative outcomes of this condition can be spontaneous pregnancy loss in the first trimester. Therefore, a special interpretation of the thyroid status in pregnancy is needed and the introduction of constant reference values that will apply only to pregnancy.

World recommendations designate reference values for TSH and thyroid hormones respectively for each trimester of pregnancy, the so-called trimester-specific reference values. In case of absence of trimester-specific reference values, there are recommendations regarding the special interpretation of thyroid function tests and reference values; as well as recommendations for using adjusted values according to demographic characteristics that will apply to all trimesters. This review of literature recommendations would help in the management of patients in order to achieve an optimal serum level of thyroid-stimulating hormone and achieve a successful pregnancy, thus imposing the need to introduce recommendations in our laboratories for thyroid analysis values specific to pregnancy, which will differ from those for the non-pregnant population.

Keywords: thyroid gland, thyrostimulating hormone, trimester-specific reference values

**ПРОМЕНИ ВО ФИЗИОЛОГИЈАТА НА ТИРОИДНАТА ЖЛЕЗДА ВО БРЕМЕНОСТ
И ПОТРЕБА ОД ТРИМЕСТАР-СПЕЦИФИЧНИ РЕФЕРЕНТИ ВРЕДНОСТИ НА
ТИРОИДЕН СТАТУС: ПРЕГЛЕД**

Сања Маркова (Балдиева)

Јавна Здравствена Установа, Општа Болница Струмица, Факултет за Медицински Науки,
Универзитет “Гоце Делчев”- Штип, Република С.Македонија
sanja.baldzieva@ugd.edu.mk

Светлана Јовевска

Факултет за Медицински Науки, Универзитет “Гоце Делчев”- Штип, Република С.Македонија,
svetlana.jovevska@ugd.edu.mk

Резиме: Бременоста е посебна состојба на женскиот организам во која настануваат промени кои се физиолошки и неопходни за да се одржи бременоста. За да може да одговори на зголемените метаболни потреби во бременост и да го одржи адекватното ниво на тироидни хормони во крвта, тироидната жлезда реагира со промени во својата функција, како и анатомија. Промените во функцијата на тироидната жлезда главно се поврзани со зголемено ниво на тироксин врзувачките глобулини во крвата. Нивното ниво се зголемува како резултат на естрогенска стимулација во бременост и се синтетизираат во хепарот. Промени во физиологијата на тироидната жлезда во текот на бременоста настануваат и како резултат на стимулација на TSH рецепторите на жлездата од хуманиот хорионски гонадотропен хормон (hCG) кој се секретира од плацентарниот трофобласт.

Поради разлика во физиологијата на тироидната жлезда во и надвор од бременост, потребна е посебна интерпретација на резултатите од функционалните тироидни тестови. Промените на вредностите на хормоните се транзиторни, особено изразени во првиот триместар од бременоста. Здрава гравидна пациентка без патологија или болести на тироидната жлезда ги компензира тие промени и се создава доволно количество на тироидни хормони. Присуството на тироидни хормони во оптимална концентрација во крвта ја одржува успешно бременоста и правилниот невролошки развојот на плодот. Заболувањата на тироидната жлезда доведуваат до намалување на компензаторната способност на тироидната жлезда во бременост и неможност да одговори на зголемените метаболни потреби кои ја следат секоја нормална бременост.

Мотив за трудот се токму гравидни пациентки со недијагностицирани или непознаени болести на тироидна жлезда пред бременост, каде се среќаваме со состојби кога тироидната жлезда не може да одговори на физиолошките промени кои се случуваат. Еден од негативните исходи од оваа состојба може да биде спонтаната загуба на бременост во прв триместар. Затоа треба посебна интерпретација на тироидниот статус во бременост и воведување на постојани референтни вредности кои ќе се однесуваат само за во бременост.

Светските препораки назначуваат референтни вредности за TSH и тироидни хормони соодветно за секој триместарот на бременоста, т.н. триместар-специфични референтни вредности. Во случај на отсуство на триместар-специфични референтни вредности, постојат препораки кои се однесуваат на посебна интерпретација на тироидните функционални тестови и референтни вредности; како и препораки за користење на прилагодени вредности според демографските карактеристики кои ќе се однесуваат за сите триместри. Овој преглед на препораки на литературата би помогнал во менаџирањето на пациентките во насока на постигнување на оптимално серумско ниво на тиреостимулирачки хормон и изнесување на успешна бременост, а со тоа ја наметнува и потребата да се воведат препораки во нашите лаборатории за вредности на тироидни анализи специфични во бременост, кои ќе се разликуваат од оние за негравидна популација.

Клучни зборови: тироидна жлезда, тиреостимулирачки хормон, триместар-специфични референтни вредности

1. ВОВЕД

Во секоја нормална бременост, метаболните потреби се зголемени. За да може да одговори на зголемените метаболни потреби во бременост и да го одржи адекватното ниво на тироидни хормони во крвта, тироидната жлезда реагира со промени во својата функција, како и анатомија. Поради разлика во физиологијата на тироидната жлезда во и надвор од бременост, потребна е посебна интерпретација на резултатите од функционалните тироидни тестови. Светските препораки назначуваат референтни вредности за TSH и тироидни хормони соодветно за секој триместарот на бременоста, т.н. триместар-специфични референтни вредности. Во случај на отсуство на триместар-специфични референтни вредности, постојат препораки кои се однесуваат на посебна интерпретација на тироидните функционални тестови и референтни вредности; како и препораки за користење на прилагодени вредности според демографските карактеристики кои ќе се однесуваат за сите триместри.

2. ДИНАМИЧНОСТА ВО ФУНКЦИЈАТА НА ТИРОИДНАТА ЖЛЕЗДА

Во бременоста се менува физиологијата на тироидната жлезда со цел организмот на трудницата да одговори на зголемените метаболни потреби во текот на бременоста. Како резултат на физиолошките промени во бременоста, тироидната жлезда ја зголемува продукцијата на тироидни хормони за 40 до 100 проценти со цел да се задоволат новите потреби на мајката и плодот (Smallrigde, 2005). За да може организмот да одговори на тие потреби, настануваат одредени промени кои се карактеристични за бременоста, промени во анатомијата и промени во физиологијата на жлездата.

Во поглед на анатомијата на тироидната жлезда, се забележува нејзино умерено зголемување во бременоста кое се должи на хиперплазија на жлездата и зголемена васкуларизација. Во литературата (Glinoe и сораб., 1990) се опишани зголемувања на волуменот на тироидната жлезда од 12 mL во првиот триместар од бременоста до 15 mL во термин за породување. Се смета дека тоталниот волумен е право пропорционален со серумските концентрации на тиреостимулирачкиот хормон (се среќава во литературата и како тиротропин, понатму означен како TSH). Нормалните бремености се карактеризираат со умерено зголемување на волуменот на тироидната жлезда кое не е патолошко, а гушавост или струма во бременост треба дополнително да се иследи.

Промените кои настануваат во бременоста и се однесуваат на функцијата на тироидната жлезда се поврзани со зголеменото ниво во крвта на главните протеини за кои се врзуваат тироидните хормони. Уште во многу рана бременост, нивното серумско ниво се зголемува. Протеините за кои се врзуваат тироидните хормони се т.н. тироксин врзувачките глобулини (TBG). Како резултат на зголемена естрогенска стимулација во бременост и зголемено создавање од хепарот, концентрацијата на TBG во крвта се зголемува во бременоста за речиси два пати.

За да се одржи адекватната концентрација на слободни тироидни хормони во крвта во текот на бременоста, мора да се зголеми создавањето на тироксин и тријодтиронин од тироидната жлезда. Зголемувањето на TBG води кон зголемување на серумските вкупни тироидни хормони, но не и слободни T3 и T4 концентрации. Нивото на вкупни тироидни хормони се зголемува, започнувајќи нагло помеѓу 6 и 9-та гестациска недела од бременоста и го достигнува пикот во 18 гестациска недела од бременоста.

Хипоталамусот секретира тиротропен ослободувачки хормон (TRH) кој ги стимулира тиротропните клетки на хипофизата да ослободат тиреостимулирачки хормон или тиротропин во крвта (TSH). Серумските нивоа на TRH во една нормална бременост не се зголемуваат, но овој невротрансмитер ја поминува постелката и може да ја стимулира феталната питуитарна жлезда да излучува TSH (Thrope-Beestone, 1991).

Промена во физиологијата на тироидната жлезда во текот на бременоста настануваат и како резултат на стимулација на TSH рецепторите од хуман хорионскиот гонадотропен хормон (hCG) кој се секретира од плацентарниот трофобласт. Хуман хорионски гонадотропен хормон и TSH се гликопротеински хормони изградени од две субединици, алфа и бета. Алфа - субединицата е идентична и кај двата хормона, но бета-субединицата е различна. Иако се различни во нивните аминокиселински секвенци, сепак постои хомологија помеѓу бета субединиците на TSH и hCG и како резултат на тоа хуман хорионскиот гонадотропен хормон има големо стимулирачко влијание врз тироидната жлезда. Резултат на таа стимулација на тироидната жлезда од hCG е зголемено создавање, а со тоа и серумско ниво на тироксин кој преку негативна повратна врска врши супресија на лачењето на тиреотропин ослободувачки хормон (TRH) од хипоталамусот и тиреостимулирачки хормон (TSH) од хипофизата. Како за пример, 1 microU hCG има еквивалентна активност на 0.0012 microU TSH. Серумското ниво на hCG се покачува многу брзо по оплодувањето на јајце клетката и го достигнува пикот околу 10 до 12 гестациска недела од бременоста. Во текот на овој пик, вкупните серумски тироидни хормони се зголемуваат. Серумските слободни тироидни хормони се зголемуваат помалку, најчесто во ниво на нормалните референтни вредности, додека пак серумските TSH концентрации се намалуваат. Од тука, следи и поврзаноста на промените во функцијата на тироидната жлезда кај близначните бремености и хиперемеза во бременост, каде серумските концентрации на hCG се многу повисоки од другите бремености. Транзиториот, најчесто субклинички, хипертироидизам се интерпретира како нормален физиолошки наод. Сеуште, не е доволно разјаснето дали од дејството на hCG има бенефит мајката или фетусот. Покасно, во поодминатата бременост се намалува секрецијата на hCG, концентрацијата на серумските слободни тироидни хормони се намалува, а концентрацијата на серумскиот TSH постепено се покачува до или во границите на нормалните референтни вредности.

3. ТРИМЕСТАР-СПЕЦИФИЧНИ РЕФЕРЕНТНИ ВРЕДНОСТИ

Поради разлика во физиологијата на тироидната жлезда во и надвор од бременост, потребна е посебна интерпретација на резултатите од функционалните тироидни тестови. Промените на вредностите на хормоните се транзиторни, особено изразени во првиот триместар од бременоста. Здрава гравидна пациентка без патологија или болести на тироидната жлезда ги компензира тие промени и се создава доволно количество на тироидни хормони. Присуството на тироидни хормони во оптимална концентрација во крвта ја одржува успешно бременоста и правилниот невролошки развојот на плодот. Заболувањата на тироидната жлезда доведуваат до намалување на компензаторната способност на тироидната жлезда во бременост и неможност да одговори на зголемените метаболни потреби кои ја следат секоја нормална бременост. Мотив за трудот се токму гравидни пациентки со пред бременост недијагностицирани или непознаени болести на тироидна жлезда, каде се среќаваме со состојби кога тироидната жлезда не може

да одговори на физиолошките промени кои се случуваат. Еден од негативните исходи во ова состојба може да биде спонтаната загуба на бременост во прв триместар. Затоа треба посебна интерпретација на тироидниот статус во бременост и воведување на постојани референтни вредности кои ќе се однесуваат само за во бременост.

Биохемиските лаборатории во државата се водат по стандардизирани референтни вредности за негравидна популација, кои сеуште се однесуваат и за гравидната популација и така интерпретираат. Горната граница на референтните вредности на тироидниот стимулирачки хормон се движи во границите од 4,0 до 5,5 uIU/mL, најчесто помеѓу 4,5 и 5 uIU/mL. Долната граница на референтните вредности на тироидниот стимулирачки хормон се движи во границите од 0,3 до 0,46 uIU/mL. Од биохемиските лаборатории во државата, референтни вредности на тироиден статус специфични за бременост се бележат само од лабораторија во институција која се занимава исклучиво со патологија на тироидната жлезда. Референтни вредности на TSH специфични за бременост се 0,2-3,6 uIU/mL.

Пациентките кои се соочуваат со инфертилитет, или подготовка за асистирана репродукција ја добиваат можноста за скрининг на тироидна функција во рамките на интересен протокол и индивидуален пристап кај секоја пациентка во регулирање на вредности на тироидните хормони пред започнување со процедурата на асистирана репродукција. Токму тој индивидуален пристап води кон успешни бремености и оптимизирање на нивото на TSH во крвта до 2.5 uIU/mL, каде се водат според интерните протоколи во одделите за асистирана репродукција.

Резултатите од проспективната студија на Maryam Kianpour и сор.(2019) за поврзаност на нивото на мајчин серумски TSH и спонтан абортус покажуваат зголемена инциденца. Според нивните испитувања бремените жени (со позитивни и негативни анти-тироидни антитела) со ниво на TSH над 2.5 mIU/L имаат зголемен ризик од ран спонтан абортус, споредено со бремени пациентки кај кои вредности на TSH се во референтниот интервал 0.1-2.5 mIU/L.

Во однос на стручната литература по Акушерство и Гинекологија, според Американска литература, учебник по акушерство, Williams Obstetrics, Twenty-Fourth edition од 2014 година и Williams Obstetrics, Twenty-Fifth edition од 2018 година, застапуваат триместар – специфични референтни вредности на тироидни хормони. Според Williams Obstetrics издвојуваме триместар специфични референтните вредности за TSH: прв триместар 0,6-3,4 uIU/mL, втор триместар 0,37-3.60 uIU/mL, трет триместар 0,38-4,04 uIU/mL, за разлика од референтните вредности кај негравидна популација 0,34-4,24 uIU/mL.

Американската Тироидна Асоцијација, American Thyroid Association (ATA), прв пат во 2011 година публикува водич за менаџмент на тироидните заболувања во бременоста, како и во постпарталниот период. Од тогаш, се започнати и следат многу иследувања во таа област и препораките се постојано ревидирани. Последните препораки од ATA се публикувани во 2017 за менаџментот на тироидните заболувања предконцепционално, во тек на бременоста и во постпарталниот период.

Препораките од ATA од 2011 во однос на поставувањето на дијагноза на хипотироидизам во бременост биле следните: горната референтна граница за вредности на TSH во бременост била дефинирана како 2.5 mIU/L во прв триместар и 3.0 mIU/L во втор и трет триместар.

Во 2017 година, кога се публикувани и последните препораки, хипотироидизам во бременост се дефинира како TSH концентрации над горната граница на референтните вредности кои се специфични за бременоста. Тие вредности специфични за бременоста, според последните препораки најдобро е да бидат популационо и триместар-специфични вредности кои ќе ја претставуваат популацијата за која се наменети. Како резултат на промени во физиологијата на тироидната жлезда во текот на бременоста, светските препораки назначуваат референтни вредности за TSH и тироидни хормони соодветно за секој триместарот на бременоста, т.н. триместар- специфични референтни вредности. Доколку не се достапни популационо и триместар - специфични вредности за во бременост препораката е следната: горната граница за референтните вредности на TSH да биде 4.0 uIU/mL. За многу методи на одредување на TSH, оваа горна граница е претставена со редукција на горната граница од референтни вредности за негравидни пациентки за околу 0.5 uIU/mL.

Во однос, пак, на референтните вредности на слободен T4, во случај кога не се достапни триместар-специфични референтни вредности и слободните T4 хормон вредности се дискордантни со TSH, одредувањето на вкупниот T4 се чини супериорно во однос на слободниот T4.

Во отсуство на триместар-специфични референтни вредности, препораките на ATA се однесуваат на следната интерпретација на тироидните функционални тестови:

- Од 7 до 12 гестациска недела – да се намали долната граница на референтните вредности на TSH за околу 0.4 uIU/mL и горната граница за 0.5 uIU /mL (се однесува на TSH вредности во следните референти 0.1-4 uIU/mL).

-Втор и трет триместар - Би требало да има градуирано враќање на вредностите на TSH како референтните вредности на негравидни жени.

-Горната референтна граница за вкупен T4 се зголемува за околу 5 проценти неделно, почнувајќи од 7 гестациска недела. Во 16 гестациска недела од бременоста, вкупниот T4 (и T3) се за еден ипол пат повиоки споредено со негравидни пациентки.

Неколку разгледувани студии бележат прогресивно намалување на слободниот T4 во тек на бременоста. Тоа го објаснува моментот дека слободниот T4 може да биде неверодостоен кај некои пациентки како резултат на промените во врзувачките протеини во бременоста. Одредувањето на слободен T4 со течна хроматографија/спектрометрија се покажало како најверодостојно, и со користењето на овој метод, вредностите на слободниот T4 умерено се намалуваат со напредување на гестациските недели, особено помеѓу првиот и вториот триместар. Негативната страна и зошто поретко се испитува слободниот T4 е тоа што методот е релативно скап и не е универзално достапен. Другите методи за одредување на слободен T4 и T3 бележат недостатоци во однос на нивното одредување кај бремени пациентки, како резултат на зголемувањето на тироксин врзувачките глобулини и намалувањето на концентрацијата на албумини во бременоста што ги прави имуноесеите неверодостојни. За да се компензира овој недостаток, референтните вредности на слободниот T4 во бременост треба да се различни, вообичаено пониски од оние кај негравидни пациентки.

4. ДИСКУСИЈА

Промените во физиологијата на тироидната жлезда во бременост се добро познати, но самата бременост е состојба во чиј почеток не може правилно да се диференцираат симптомите од страна на пациентката (констипација/дијареа, неподнесување на ладно/топло, забрзан/забавен метаболизам, нагло добивање/губење на тежина). Метаболичките потреби во текот на бременоста се зголемуваат. Доколку имаме непрепознаено заболување на тироидната жлезда кое не може да ги компензира физиолошките промени кои ги носи бременоста, таа промена во тироидниот статус може да заврши со спонтаната загуба на бременост во прв триместар. Голем дел од женската популација воопшто не е иследена за тироидна функција и присутно е непрепознавање на симптомите или присуство на субклиничкиот хипотироидизам (нормални вредности на тироксин, со умерено покачени вредности на TSH). Ова отвара и нова дискусија и потребата од одредување на поврзаноста помеѓу спонтаната загуба на бременост и субклинички хипотироидизам и асимптоматски хипотироидизам (непрепознаени симптоми пред бременост).

5. ЗАКЛУЧОК

Овие промени во функцијата на тироидната жлезда динамично ја менуваат концентрацијата на хормони во крвта создадени од тироидната жлезда, но и од хипофизата во секој триместар од бременоста. Од динамичноста на оваа состојба и проучувањето во ова поле, резултат се повеќе препораки кои го делат заедничкиот став за прилагодување на референтните вредности на тироидниот статус во бременост за секој триместар, или прилагодени вредности според демографските карактеристики и бременост кои ќе се однесуваат за сите триместри. Тоа би помогнало во менаџирањето на пациентките во насока на постигнување на оптимално серумско ниво на тиреостимулирачки хормон и изнесување на успешна бременост.

РЕФЕРЕНЦИ

- ACOG. (2020). Thyroid Disease in Pregnancy, ACOG Practice Bulletin Summary, Number 223, June 2020. *Obstetrics & Gynecology. Volume 135*. Issue 6-p1496-1499. doi:10.1097/AOG.0000000000003894
- Alexander, E.K., Pearce, E.N., Brent, G.A., et al. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 27:315
- Ballabio, M., Poshychinda, M., & Ekins, R.P. (1991). Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J. Clin Endocrinol Metab.* 73:824.
- Castillo, L.M., Vilar, S.Á., Cañavate, S.C., Soto, P.E., Iglesia, Á.M., González, M.C., Ayala, O.C., Moreno, C.LJ., & Fernández, A.JJ. (2017). Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth. Vol. Dec 22;17(1):438*. doi: 10.1186/s12884-017-1624-x.
- Glinoe, D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 18:404.
- Kahric-Janjic, N., Soldin, S.J., Soldin, O.P., et al. (2007). Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid*. 17:303.

- Kianpour, M., Aminorroaya, A., Amini, M., Feizi, A., Yamini, J.A., & Janghorbani, M. (2019). Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Serum Levels and Risk of Spontaneous Abortion. *Clin Endocrinol*.Vol. 91(1) p:163-169.
- Lee, R.H., Spencer, C.A., Mestman, J.H., et al.(2009). Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 200:260.e1.
- Negro, R., Attanasio, R., Papini, E., Guglielmi, R., Grimaldi, F., Toscano, V., Niculescu, D.A., Paun, D.L., & Poiana, C.A. (2018) Italian and Romanian Survey on Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. *Eur Thyroid J*. Vol. Nov;7(6):294-301. doi: 10.1159/000490944.
- Ollero, M.D., Toni, M., Pineda, J.J., Martínez, J.P, Espada, M., & Anda, E. (2019). Thyroid Function Reference Values in Healthy Iodine-Sufficient Pregnant Women and Influence of Thyroid Nodules on Thyrotropin and Free Thyroxine Values. *Thyroid*. Vol. Mar;29(3):421-429. doi: 10.1089/thy.2018.0324.
- Soldin, O.P., Tractenberg, R.E., Hollowell, J.G., et al.(2004). Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 14:1084.
- Yamazaki, K., Sato, K., Shizume, K., et al. (1995). Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 80:473.
- Yue, B., Rockwood, A.L., Sandroock, T., et al.(2008). Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 54:642.
- Zhang, D., Cai, K., Wang, G., Xu, S., Mao, X., Zheng, A., Liu, C., & Fan, K. (2019). Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)*.Vol.Jan;98(4):e14245. doi: 10.1097/MD.00000000000014245.