

Metodika realizace screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství

Dokument připravený členy Komise pro přípravu programu časného záchytu poruch štítné žlázy v těhotenství

Název: Screeningové vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství
Odborný garant programu doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.
Zainteresované strany Česká endokrinologická společnost ČLS JEP Česká gynekologicko porodnická společnost ČLS JEP Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP Sdružení praktických lékařů ČR Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR Svaz zdravotních pojišťoven ČR Ministerstvo zdravotnictví ČR Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

Shrnutí dokumentu

Tento dokument představuje metodiku realizace screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství. Metodika popisuje vlastní realizaci, metody průběžného vyhodnocování, logistiky procesu a naplňování cílů screeningu. Vlastní realizace bude probíhat u ambulantních gynekologů. Vyšetření a vyhodnocení parametrů štítné žlázy bude realizováno v biochemických laboratořích. Proces výběru vhodných osob pro zařazení do screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství je definován v části Cílová populace. Vlastní proces realizace screeningového vyšetření je definován v části Algoritmus screeningového vyšetření časného záchytu onemocnění, který je dále zohledněn v rámci definic zdravotních výkonů, které s tímto screeningem souvisejí. Zásadní složkou vyšetřování je jeho průběžné vyhodnocování, které je popsáno v části Evaluace programu.

Úvod

Z hlediska prevalence je tyreopatie onemocnění, které významně zatěžují českou populaci. Prevalence hypotyreózy a/nebo chronické lymfocytární tyreoiditidy je v běžné české populaci gravidních žen až 10–15 %, což odpovídá ostatním zemím s dostatečným jodovým zásobením (USA, Velká Británie, Francie apod.). V těhotenství se plně vyjádřená hypotyreóza (manifestní), která, pokud je neléčená, má nejzávažnější důsledky pro plod, vyskytuje asi u 0,5–1 % žen, subklinická hypotyreóza asi u 2–5 % žen a eufunkční chronická lymfocytární tyreoiditida asi u 10–12 % žen (Springer et al. 2009, Jiskra et al. 2011). Máme k dispozici 2 studie v české populaci, které ukázaly, že hypotyreóza a/nebo chronická lymfocytární tyreoiditida zvyšují riziko infertility a předčasných porodů (Bartáková et al. 2013, Jiskra et al. 2011).

V současné době je platné doporučení České endokrinologické společnosti z r. 2018, novelizace 3/2023 (J. Jiskra, Z. Límanová 2018), které uvádí, že má být provedeno vyšetření funkce štítné žlázy screening u všech žen se zvýšeným rizikem tyreopatie v těhotenství. To je v souladu s doporučením mezinárodních společností. Reálná praxe však ukazuje, že tento aktivní plošné systematické dotazování na rizikové faktory provádí jen malá část gynekologů. Druhou závažnou limitací vyšetření omezeného na rizikové ženy je, že v podmínkách České republiky nejméně 50 % žen s abnormalitami v tyreoidálních laboratorních testech uniká diagnóze (Horáček et al. 2010, Jiskra et al. 2011).

Cíl screeningového vyšetření

Cílem screeningového vyšetření je záchyt tyreopatií v časně fázi gravidity. Jde o zánětlivé onemocnění štítné žlázy provázené různým stupněm nedostatku tyreoidálních hormonů, které velmi často probíhá asymptomaticky, nebo jsou příznaky nespecifické, snadno zaniknou v obtížích, které mohou být spojené s graviditou. Neléčená hypotyreóza a také eufunkční chronická lymfocytární tyreoiditida (diagnostikovaná pozitivními protilátkami proti tyreoidální peroxidáze – TPOAb) mají negativní vliv na průběh gravidity a vývoj plodu, zejména mohou být spojeny s potraty, předčasnými porody, zvýšeným rizikem gestačního diabetu mellitu a těhotenské arteriální hypertenze, zvýšeným rizikem poporodních komplikací a hospitalizace novorozence na JIP a poruchou psychomotorického vývoje plodu a dítěte s poklesem IQ (Thangaratnam et al. 2011, Negro et al. 2011, De Groot et al. 2012, Korevaar et al. 2016, Springer et al. 2017).

Cílová populace

U většiny žen s tyreopatiemi v těhotenství jsou vyjádřeny jen mírné, nespecifické nebo dokonce žádné klinické příznaky. Někdy se příznaky mohou i zaměnit za „běžné“ obtíže. Proto se diagnostika zakládá hlavně na laboratorních testech a vyšetřeních hladin hormonů štítné žlázy. Jedinou možností pro odhalení tyreopatií v graviditě je laboratorní screening.

Metodika výběru vhodných účastníků screeningového vyšetření

Cílovou populací jsou všechny těhotné ženy, které nejsou dosud léčeny pro tyreoidální dysfunkci. Test se provádí **co nejdříve v prvním trimestru (optimálně v době prvního potvrzení těhotenství, nejpozději však do 14. týdne těhotenství)**. Dostaví-li se žena k prvnímu vyšetření později, nejedná se již o screening, o dalším vyšetření rozhodne gynekolog individuálně. Tato cílová populace bez dalších omezujících kritérií čítá přibližně 110 tisíc žen v ČR za 1 rok. Otěhotní-li žena, která je pro tyreoidální dysfunkci již léčena (levotyroxinem nebo thiamazolem/propylthiouracilem), má co nejdříve kontaktovat svého endokrinologa (respektive lékaře, který ji pro tyreoidální dysfunkci léčí), pokud tak už neučinila prekoncepčně.

Algoritmus časného záchytu onemocnění a vyšetření

Vychází z odborného konsensu zapojených stran na základě mezinárodních doporučení a lokálních specifik zdravotního systému a dostupných personálních a technických zdrojů.

Podrobný postup

Součástí realizace screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství bude zvýšení povědomí o tomto screeningu mezi laickou i odbornou veřejností. Do screeningového procesu budou zapojeni ambulantní gynekologové a ambulantní endokrinologové, případně praktičtí lékaři, kteří si převezmou do péče ženu po ukončeném šestinedělí. Test se bude provádět ze žilní krve odebrané ráno nalačno, **co nejdříve v prvním trimestru (optimálně v době prvního potvrzení těhotenství, nejpozději však do 14. týdne těhotenství)**. (Dostaví-li se žena k prvnímu vyšetření později, nejedná se již o screening. O dalším vyšetření štítné žlázy rozhodne gynekolog individuálně.)

V laboratoři bude proveden „flexní“ tyreoidální test, jehož vyhodnocení zajistí laboratoř. Laboratoř bude o výsledku testu neprodleně informovat odesílající gynekologické pracoviště a výsledky poskytne v tištěné nebo elektronické podobě. Podrobný postup je popsán v Tabulce 1.

Tabulka 1: Algoritmus screeningového vyšetření

TSH (mU/l) (odběr žilní krve ráno nalačno na gynekologii co nejdříve v prvním trimestru (optimálně v době prvního potvrzení těhotenství, nejpozději však do 14. týdne těhotenství) . Dostaví-li se žena k prvnímu vyšetření později, rozhodne o screeningovém vyšetření gynekolog individuálně.)			
TSH < LLRR ¹		TSH v referenčním intervalu laboratoře pro těhotné ženy v 1. trimestru ¹	TSH > ULRR ¹
Laboratoř sama doplní FT4		Negativní výsledek	Pozitivní výsledek (HYPOTYREÓZA)
FT4 zvýšený	FT4 normální		Laboratoř sama doplní FT4 a TPOAb
Pozitivní výsledek (HYPERTYREÓZA)	Negativní výsledek		TSH <8 a normální FT4: levotyroxin 50 µg denně TSH <8 a snížený FT4: levotyroxin 75 µg denně TSH 8-10 a normální FT4: levotyroxin 75 µg denně TSH 8-10 a snížený FT4: levotyroxin 100 µg denně TSH >10 a normální FT4: levotyroxin 125 µg denně TSH >10 a snížený FT4: levotyroxin 150 µg denně
Laboratoř sama doplní FT3, TPOAb a TRAK		Potravinové doplňky/vitaminy pro těhotné ženy s obsahem jodu 150-200 µg v denní dávce (zahájí gynekolog)	Potravinové doplňky/vitaminy pro těhotné ženy s obsahem jodu 150-200 µg v denní dávce (zahájí gynekolog)
Návštěva/konzultace pracoviště s odborností Endokrinologie do 3 týdnů			Návštěva/konzultace pracoviště s odborností Endokrinologie nebo Diabetologie do 3 týdnů

TSH: tyreoidální stimulační hormon

FT4: volný tyroxin

FT3: volný trijodotyronin

TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze

TRAK: protilátky proti TSH receptoru

LT4: levotyroxin

LLRR: dolní limit referenčního intervalu pro těhotné ženy v 1. trimestru příslušné laboratorní metody

ULRR: horní limit referenčního intervalu pro těhotné ženy v 1. trimestru příslušné laboratorní metody

¹Není-li v laboratoři specifický referenční interval k dispozici, je za dolní limit pro těhotné ženy v 1. trimestru považována hodnota TSH 0,1 mU/l a za horní limit horní limit referenčního rozmezí pro běžnou populaci poníženy o 0,5 mU/l.

Zajištění informovanosti cílové populace

Cílem screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství bude mimo jiné zvýšení povědomí o riziku tyreopatií v těhotenství a jeho dopadech na celkový průběh těhotenství a vývoj plodu, benefitech časného záchytu a o vlastním screeningu časného odhalení onemocnění. Účelem je zvýšit participaci cílové populace.

Ambulantní gynekologové

Ambulantní gynekolog ženě podrobně vysvětlí náležitosti screeningu a zajistí odběr žilní krve odebrané ráno nalačno, **co nejdříve v prvním trimestru (optimálně v době prvního potvrzení těhotenství, nejpozději však do 14. týdne těhotenství)**. (Dostaví-li se žena k prvnímu vyšetření později, nejedná se již o screening. O dalším vyšetření rozhodne gynekolog individuálně.)

V laboratoři bude proveden „flexní“ tyreoidální test, jehož vyhodnocení zajistí laboratoř. Laboratoř bude o výsledku testu včetně doporučení dalšího postupu neprodleně informovat odesílající gynekologické pracoviště.

Gynekolog informuje těhotnou ženu o výsledcích a doporučení dalšího postupu, který upravuje výše uvedený „flexní“ algoritmus (Tabulka 1). V případě potřeby zajistí preskripci přípravku s obsahem levotyroxinu a poučí ženu o náležitém způsobu jeho užívání (ráno nalačno, 30 minut před jídlem a jinými léky, zapíjet pouze vodou). V případě potřeby (viz Tabulka 1) zahájí také suplementaci jodem v dávce 150–200 µg denně. Následně odešle ženu k ambulantnímu poskytovateli zdravotních služeb (PZS):

- a) Ženy s výsledkem „Hypotyreóza“ odešle k PZS s odborností Endokrinologie nebo Diabetologie,
- b) ženy s výsledkem „Hypertyreóza“ k PZS s odborností Endokrinologie. Seznam pracovišť k tomu určených a kontakty na ně budou dostupné na stránkách MZ, zainteresovaných odborných společností a budou průběžně aktualizovány. Za aktualizaci odpovídá Česká endokrinologická společnost (ČES) ČLS JEP.

Biochemická laboratoř

V laboratoři bude proveden „flexní“ tyreoidální test, jehož vyhodnocení zajistí laboratoř. Laboratoř bude o výsledku testu neprodleně informovat odesílající gynekologické pracoviště a poskytne mu v tištěné nebo elektronické podobě:

- kompletní výsledek testu;
- interpretaci výsledku testu (negativní výsledek, pozitivní výsledek HYPOTYREÓZA, pozitivní výsledek HYPERTYREÓZA);
- doporučení dalšího postupu v závislosti na výsledku testu (viz algoritmus screeningového vyšetření – Tabulka 1).

Laboratoř zároveň vykáže pojišťovně zdravotní výkon o provedení vyšetření TSH (81810) a dle výsledku i signální kód, a to následujícím způsobem:

- V případě, kdy je TSH v referenčním intervalu laboratoře pro těhotné ženy v 1. trimestru a výsledek testu je tedy negativní, vykáže laboratoř signální kód o negativním výsledku tyreoidálního screeningu na základě hodnoty parametru TSH (81811).

- V případě, kdy je TSH > ULRR a jedná se tedy o pozitivní výsledek (konkrétně hypotyreózu), vykáže laboratoř signální kód o pozitivním výsledku na základě zvýšené hladiny parametru TSH (81813).
- V případě, kdy je TSH < LLRR a jedná se tedy o podezření na pozitivní výsledek (konkrétně hypertyreózu), vykáže laboratoř signální kód o nejasném výsledku na základě snížené hladiny parametru TSH (81815), který opravňuje biochemika k indikaci navazujícího vyšetření FT4, které rozhodne o finálním výsledku. Signální kód 81815 by tedy měl být spjatý s jedním z následujících dvou signálních kódů, které by neměly být vykázány samostatně:
 - V případě, kdy je jako doplňující vyšetření indikována analýza parametru FT4 (na základě vykázáni signálního kódu 81815) a hodnota FT4 je v normě, laboratoř vykáže signální kód o negativním výsledku tyreoidálního screeningu na základě hodnoty parametru FT4 (81812).
 - V případě, kdy je jako doplňující vyšetření indikována analýza parametru FT4 (na základě vykázáni signálního kódu 81815) a hodnota FT4 je zvýšená, jedná se o pozitivní výsledek (hypertyreóza) a laboratoř vykáže signální kód o pozitivním výsledku na základě zvýšení hladiny parametru FT4 (81814).

Vyšetření a vyhodnocení parametrů funkce štítné žlázy probíhá v akreditovaných laboratořích. Požadavky na laboratoře pro screening tyreopatií v graviditě jsou definovány následovně:

- Laboratoř splňuje požadavky normy ISO:15189 ověřené ČIA nebo NASKL.
- Doložení úspěšné účasti v externí kontrole kvality (české nebo zahraniční) pro TSH, FT4 i TPOAb, minimálně 2x ročně.
- Provádění a doložení pravidelné interní kontroly kvality pro TSH, FT4 i TPOAb, které se pohybují v rozmezí maximálně dvou směrodatných odchylek doporučených výrobcem kontrolního materiálu.
- Vlastní nebo ověřené referenčními intervaly TSH pro těhotné v 1. trimestru těhotenství.
- Dostupná dokumentace s užívaným referenčním intervalem pro TSH, eventuálně pro FT4, včetně referenčních intervalů pro běžnou populaci, a to i pro TPOAb, a používaný analytický systém (výrobce analyzátoru a diagnostických souprav).

Ambulantní endokrinologická péče (došetření dle schváleného algoritmu)

Bude vytvořena celorepubliková síť ambulantních pracovišť s odborností endokrinologie nebo diabetologie, které budou zajišťovat péči o ženy s pozitivním výsledkem testu v rámci screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství, kam bude těhotná žena s pozitivním výsledkem testu referována od gynekologa. Seznam těchto pracovišť bude dostupný na stránkách MZ a zainteresovaných odborných společností a bude průběžně aktualizován. Za aktualizaci odpovídá Česká endokrinologická společnost (ČES) ČLS JEP. Lékař zhodnotí výsledky laboratorních tyreoidálních testů, provede komplexní endokrinologické vyšetření, případně doplní další laboratorní testy a v případě potřeby zajistí ultrazvuk (USG) štítné žlázy. Následně upraví léčbu, která byla již zahájena gynekologem, nebo jí zahájí sám. Nad rámec běžné péče spadající do komplexního endokrinologického vyšetření endokrinolog provede:

- podrobnou edukaci stran potenciálních rizik neléčené nebo neadekvátně léčené poruchy na průběh těhotenství a vývoj plodu,

- podrobnou edukaci o dalším průběhu léčby v těhotenství včetně zdůraznění nutnosti dalších laboratorních a klinických kontrol, zejména v období do 20. týdne gravidity a pak po šestinedělí z důvodu případné úpravy terapie,
- podrobnou edukaci o nutnosti dostatečného přísunu jodu v dávce 150–200 µg denně, včetně výčtu vhodných a nevhodných přípravků s jodem,
- v případě potřeby ultrazvuk štítné žlázy.

Frekvence dalších návštěv u endokrinologa odpovídá doporučením ČES ČLS JEP. Těhotná žena je v péči endokrinologa ještě minimálně 6 měsíců po porodu. Následně endokrinolog rozhodne, zda zůstává pacientka nadále v péči endokrinologa nebo je odeslána do dispenzární péče praktického lékaře.

Ambulantní endokrinolog zároveň vykáže zdravotní pojišťovně zdravotní výkon o provedení vstupního komplexního vyšetření těhotné ženy s pozitivním výsledkem tyreoidálního screeningu 14300. Při každé následné návštěvě vykáže výkon o provedení kontroly ženy s pozitivním výsledkem tyreoidálního screeningu v těhotenství 14301.

Kritéria pro získání způsobilosti k zapojení do screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství s pozitivním záchytem jsou:

- Provozovatel/majitel ambulance souhlasí se zapojením do screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství.
- Ambulance má adekvátní technické a personální vybavení.
- Ambulance má odbornost endokrinologie nebo diabetologie.
- Ambulance se zavazuje ke schopnosti a ochotě vyšetřit/konzultovat/převzít do péče ženy s pozitivním výsledkem vyšetření bezodkladně a nejpozději do 3 týdnů, což bude v rámci screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství monitorováno a bude to podmínkou úhrady této péče ve zvláštním režimu plátcí.
- Ambulance, která nebude mít odbornost endokrinologie, absolvuje specializační kurz, kde se seznámí s algoritmem screeningového vyšetření a doporučenými postupy pro léčbu tyreopatií v těhotenství, který připraví ČES ČLS JEP
- V případě potřeby je umožněna monitorace pracoviště.
- Pracoviště má návaznost na spolupracující laboratoř splňující podmínky definované výše.

Všeobecní praktičtí lékaři (VPL)

V případě, že to charakter zjištěné poruchy umožní a pracoviště ambulantní endokrinologické péče doporučí, převezme ženu do dispenzární VPL, nejdříve však 6 měsíců po porodu.

Ekonomické posouzení

Na základě výsledků pilotního projektu Časný záchyt tyreopatií v těhotenství (registrační číslo CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0009643) byl společně se zapojenými odbornými společnostmi zkonstruován diagram průchodu potenciálních účastníků organizovaným programem časného zachytu tyreopatií v graviditě, na jehož základě byla provedena předběžná analýza odhadovaných nákladů pro první rok fungování screeningového programu a jeho dopadu na rozpočet. V tuto chvíli je analýza předběžná a bude se v návaznosti na dokončování příslušných postupů precizovat, a to především s ohledem na výsledky pilotní fáze screeningového vyšetření s cílem ověřit nákladovou efektivitu

v českých podmínkách. Konkrétní výsledky budou doplněny a jako „živoucí“ dokument budou zpřístupněny všem zainteresovaným stranám

Léčba diagnostikované tyreopatie v graviditě

V České republice je doporučený postup pro léčbu tyreopatií stanoven ČES ČLS JEP, přístupné na stránkách <https://www.endokrinologie.cz/cs/doporuceni-ces-cls-pro-lecbu-tyreostatiky-v-gravidite>. Základním principem je multidisciplinární a individualizovaný přístup respektující informované rozhodnutí zapojené osoby tak, aby bylo možno maximalizovat přínosy screeningového vyšetření při minimalizaci negativních dopadů (zejména overtreatment a overdiagnosis).

Přínosy a rizika

Potenciálními riziky realizace jsou obavy zapojené osoby, zdravotní rizika a náklady spojené s falešně pozitivním výsledkem. Zejména může v praxi u žen dojít k tzv. *overdiagnosis* a *overtreatment*. Proto je třeba, aby každá těhotná žena vstupující do screeningového procesu byla řádně poučena o možných přínosech i rizicích screeningu.

Diskuse akceptovatelnosti screeningového vyšetření v české populaci

Screening poruch štítné žlázy v těhotenství, v kontextu českého sociálně-etického prostředí, pro potenciální pacienty i participující zdravotníky je možné považovat za přijatelný. Oslovení těhotných žen jejich gynekologem, zapadá do běžné klinické praxe. Následné cílené došetření u endokrinologa je akceptovatelné. Předpokladem je dobře informovaná těhotná žena.

Mediální podpora tohoto tématu může přispět k vyšší compliance těhotných žen a ochotě se do screeningu časného záchytu zapojit.

Evaluace screeningového vyšetření

Screening poruch štítné žlázy v těhotenství bude po svém spuštění průběžně monitorován a průběžně vyhodnocen po jednom roce a dále každý rok.

Níže je uveden návrh sledovaných indikátorů kvality, které by byly hodnoceny za využití dat Národního zdravotnického informačního systému (NZIS).

Klíčové indikátory kvality

1. Podíl žen zařazených do screeningového vyšetření poruch štítné žlázy v těhotenství.
2. Podíl žen s pozitivním výsledkem screeningového testu (dle ustanoveného algoritmu).
3. Míra účasti žen s pozitivním výsledkem screeningového testu na navazujícím vyšetření u endokrinologa
4. Doba mezi pozitivním výsledkem a preskripcí léčby (levotyroxinu).
5. Podíl žen se zavedenou léčbou (levotyroxinem).
6. Doba mezi pozitivním výsledkem a navazujícím vyšetřením u endokrinologa.
7. Podíl žen na navazujících kontrolních návštěvách u endokrinologa.
8. Podíl žen předaných do dispenzární péče praktického lékaře po šestinedělí.

Zapojení aktéři a sběr dat do NZIS

1. Ambulantní gynekolog

- Vykazování balíčku zdravotních výkonů zdravotní pojišťovně
 - i. Platba za první trimestr těhotenství

2. Biochemická laboratoř

- Vykazování zdravotního výkonu zdravotní pojišťovně
 - i. 81810: TSH ČASNÝ ZÁCHYT TYREOPATIÍ V TĚHOTENSTVÍ
- Vykazování signálních výkonů zdravotní pojišťovně
 - i. 81811: NEGATIVNÍ VÝSLEDEK TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU – TSH JE V REFERENČNÍM INTERVALU METODY
 - ii. 81812: NEGATIVNÍ VÝSLEDEK TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU – FT4 JE V REFERENČNÍM INTERVALU METODY
 - iii. 81813: POZITIVNÍ VÝSLEDEK TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU – TSH JE VYŠŠÍ NEŽ REFERENČNÍ INTERVAL METODY
 - iv. 81814: POZITIVNÍ VÝSLEDEK TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU – FT4 JE VYŠŠÍ NEŽ REFERENČNÍ INTERVAL
 - v. 81815: NEJASNÝ VÝSLEDEK TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU – TSH JE NIŽŠÍ NEŽ REFERENČNÍ INTERVAL METODY
- Zavedení léčby bude monitorováno v datech NZIS dle doporučených postupů vydaných odbornými společnostmi

3. Ambulantní endokrinolog

- Vykazování zdravotního výkonu zdravotní pojišťovně
 - i. 14300: VSTUPNÍ KOMPLEXNÍ VYŠETŘENÍ TĚHOTNÉ ŽENY S POZITIVNÍM VÝSLEDKEM TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU
 - ii. 14301: KONTROLA ŽENY S POZITIVNÍM VÝSLEDKEM TYREOIDÁLNÍHO SCREENINGU V TĚHOTENSTVÍ
- Zavedení léčby bude monitorováno v datech NZIS dle doporučených postupů vydaných odbornými společnostmi

4. Praktický lékař

- Dispenzarizace u praktického lékaře bude monitorována v datech NZIS dle doporučených postupů vydaných odbornými společnostmi

Použitá literatura

- Abalovich M, Nobuyuki A, Barbour LA et al. Clinical Practice Guideline. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1–47.
- Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract.* 2010;16(5):792–7.
- Bartakova J, Kratky J, Vitkova H, Limanova Z, Khwaja KZ, Jiskra J. Overtesting of women on levothyroxine treatment during pregnancy. *AIJCSR.* 2105;2(3):17-25.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–65.
- Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid.* 2012;22(2):178–86.
- Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, Springer D, Zamrazil V. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Vnitr Lek.* 2013 Oct;59(10):909-31.
- Glinoeer D, Fernandez-Soto ML, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;71:421–7.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549–55.
- Jiskra J, Bartáková J, Holinka Š, Límanová Z, Springer D, Antošová M, Telička Z, Potluková E. Low prevalence of clinically high-risk women and pathological thyroid ultrasound among pregnant women positive in universal screening for thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Oct;119(9):530-5. Epub 2011 Aug 2.
- Kim CH, Ahn JW, Kang SP et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1650–4.
- Kung AW, Chau MT, Lao TT et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1010–4.
- Lazarus JH. Postpartum thyroid disease. In: Lazarus JH, Pirags V, Butz S. *The thyroid and reproduction.* Merck European Thyroid Symposium. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 105–13.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94.
- Límanová Z, Jiskra J, Springer D, Horáček J, Zamrazil V. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Prakt Gyn.* 2013;17(2):173–99.
- Marley F, Oertel YC. Fine needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol.* 1997;16:122–5.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2587–91.

Negro R, Mangieri T, Coppola L et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005;20:1529–33.

Pop VJ, de Vries E, van Baar AL et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3561–6.

Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg.* 1986;121:1287–90.

Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet and Gynecol.* 2003;198:1128–35.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–125.

Tan GH, Gharib H, Goellner JR et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med.* 1996;156:122–5.