

راهنمای تشخیص و درمان بیماری های تیروئید

در هنگام بارداری و پس از زایمان

انجمن متخصصین غدد درون ریز و متابولیسم ایران

انجمن زنان و مامایی ایران

انجمن پریناتولوژی ایران

انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

انجمن آسیب شناسی ایران



۳۰ عددی

یدوفولیک®

۵۰۰ میکروگرم اسید فولیک / ۱۵۰ میکروگرم ید
توصیه شده توسط پژوهشکده علوم غدد درون ریز و
متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دوران پیش از بارداری
دوران بارداری
دوران شیردهی



۱۰۰ عددی

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران

صاحب امتیاز: پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

مدیر مسئول: دکتر فریدون عزیزی
سر دبیر: دکتر آزیتا زاده وکیلی

هیأت تحریریه (به ترتیب حروف الفبا)

دکتر غلامحسین امیرحکیمی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز)	دکتر نوید سعادت دامغانی (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر فاطمه اصفهانیان (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران)	دکتر خسرو عادل (استاد، دانشگاه تورنتو / کانادا)
دکتر جواد بهجتی اردکانی (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران)	دکتر وهاب فتورهچی (استاد، مایورکلینیک / آمریکا)
دکتر امیر بهرامی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز)	دکتر حسین قریب (استاد، مایورکلینیک / آمریکا)
دکتر محمد پژوهی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران)	دکتر عزیز قهراری (استاد، دانشگاه آلبرتا / کانادا)
دکتر غلامرضا پیشداد (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی شیراز)	دکتر سعید کلانتری (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی گیلان)
دکتر علی سیامک حبیبی معینی (دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)	دکتر باقر لاریجانی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر علی ربانی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران)	دکتر علی محمد ملتی (استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر رضا رجبیان (استاد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد)	دکتر علی اصغر میرسعید قاضی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر غلامحسین رنجبر عمرانی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز)	دکتر منوچهر نجوانی (استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر مریم رزاقی آذر (استاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران)	

هیأت مشاوران: دکتر مسعود امینی، دکتر مهناز لنگرانی، دکتر فاطمه گل‌گیری، دکتر مهدی هدایتی، دکتر فرهاد حسین پناه، دکتر اصغر قاسمی و رنامخواستی، دکتر حسین دلشاد، دکتر فریده یغمایی، دکتر مجید کاراندیش، دکتر مجید حاجی فرجی

ناشر: پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
مدیر اجرایی: کبری ناخدا
ویراستار ادبی: دکتر حمید محقق شلمانی
ویراستار انگلیسی: نیلوفر شیوا
صفحه‌آرایی و روابط عمومی: مریم حسنی

این مجله در داده‌ی بانک‌های پزشکی EMRO، Embase، EBSCO، Chemical Abstracts Services (CAS)، Scopus، Directory of Open Access Journals (DOAJ)، CINAHL، MagIran، ISC، Index Copernicus و SID نمایه می‌گردد.

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران در تاریخ ۱۳۷۸/۰۴/۱۹ از وزارت ارشاد و فرهنگ اسلامی مجوز نشر گرفته و در تاریخ ۱۳۷۸/۱۲/۱۷ حایز رتبه‌ی علمی - پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور شده است.

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، دوماهنامه‌ی علمی پژوهشی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

صندوق پستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰، تلفکس: ۲۲۴۱۸۹۴۲، پست الکترونیک: info@ijem.sbm.u.ac.ir

متن کامل مقاله‌های این نسخه در وبسایت <http://ijem.sbm.u.ac.ir> قابل دسترسی است.

چاپ: صاحب کوثر، خیابان انقلاب اسلامی، نیش کوچه‌ی شهید توکلی، پلاک ۲

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع آزاد است. قیمت تک شماره: ۲۰۰۰۰ ریال

راهنمای تشخیص و درمان بیماری های تیروئید در هنگام بارداری و پس از زایمان

انجمن متخصصین غدد درون ریز و متابولیسم ایران
انجمن زنان و مامایی ایران
انجمن پریناتولوژی ایران
انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران
انجمن آسیب شناسی ایران

این مجموعه ابتدا توسط متخصصین غدد درون‌ریز، متخصص پاتولوژی و متخصصین زنان و زایمان پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی، در سال ۱۳۹۴ با مراجعه به کلیه متون و شواهد عینی تهیه گردید. افراد شرکت کننده در تهیه این مجموعه عبارت‌اند از:

دکتر فریدون عزیزی

دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

دکتر فرزانه سروقدی

دکتر مریم توحیدی

دکتر فرزاد حدائق

دکتر عطیه آموزگار

سپس مطالب تهیه شده در اختیار سایر اعضای هیات علمی پژوهشکده قرار گرفت و افراد ذیل نظرهای اصلاحی خود را ابراز نمودند:

دکتر حسین دلشاد، دکتر مجید ولی زاده، دکتر مهدی هدایتی، دکتر فرهاد حسین پناه، دکتر هنگامه عبدی

نوشتار تهیه شده برای معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی ارسال گردید و سپس طی جلسات متعددی با اعضای هیات رئیسه، صاحب‌نظران انجمن متخصصین غدد درون‌ریز، انجمن زنان و زایمان ایران، انجمن آسیب شناسی ایران و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران، بحث و تبادل نظر در مورد راهنمای تهیه شده انجام گردید و راهنمای نهایی به شرح پیوست برای استفاده جامعه پزشکی عرضه شد. اسامی اعضای هیات علمی و صاحب‌نظران که در این جلسات حضور داشتند، به شرح زیر است:

دکتر اشرف السادات جمال، دکتر اعظم السادات موسوی، دکتر صدیقه حنطوش زاده، دکتر فاطمه اصفهانیان، دکتر

نوشین شیرزاد، دکتر مجتبی ملک، دکتر محسن خوش نیت، دکتر منوچهر نجوانی، دکتر فرید کریمی، دکتر محمدرضا

بختیاری، دکتر رضا محمدی

پیشگفتار

بارداری با تغییرات عمده‌ای در کار غده تیروئید و متابولیسم هورمون‌های آن همراه است. آشنایی با دانش این تغییرهای فیزیولوژیک برای کلیه پزشکان و پیراپزشکان ضروری است. تیروئید یک فرد طبیعی، خود را با استرس و تحریک ایجاد شده در هنگام بارداری تطبیق داده، فعالیت آن افزایش یافته و در نتیجه اختلالی در فعالیت و اثربخشی هورمون‌های آن ایجاد نمی‌شود. ولیکن در مواردی که کاهش ذخیره تیروئید وجود داشته باشد، (به ویژه در زنان بارداری که دریافت ناکافی ید داشته‌اند و یا مبتلا به بیماری خودایمنی تیروئید شده‌اند) اختلال در عملکرد تیروئید ایجاد می‌شود که ممکن است با عوارض ناخواسته دوران بارداری همراه شود و یا در رشد سلول‌های عصبی و فعالیت‌های سایکوموتور کودک تاثیر داشته باشد. با توجه به مطالعات گسترده دهه‌های اخیر و راهنماهای متعددی که توسط انجمن‌های علمی بین‌المللی منتشر شده است، صاحب نظرانی از انجمن متخصصین غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، انجمن زنان و زایمان ایران، انجمن آسیب شناسی ایران و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران، طی جلسات متعدد، با مراجعه به شواهد علمی موجود در داخل کشور و در سطح بین‌المللی، "راهنمای تشخیص و درمان بیماری‌های تیروئید در بارداری و پس از زایمان" را تدوین نموده‌اند. امید است که مطالعه و به کارگیری این راهنماها و مراقبت‌های بارداری و پس از زایمان، عالی‌ترین خدمات پزشکی را برای مادران باردار و فرزندان آینده آنان، در جهت سلامت بارداری و تیروئید فراهم کرده و سبب ارتقای سلامت مادران و فرزندان ایرانی شود.

فهرست عناوین

۱.....	مقدمه
۲.....	متدولوژی
۳.....	آزمون‌های عملکرد تیروئید در بارداری
۶.....	تیروتوکسیکوز در بارداری
۱۲.....	کمکاری تیروئید در بارداری
۱۶.....	غربالگری آزمون‌های تیروئید در دوران بارداری
۲۰.....	تیروئیدیت پس از زایمان، Postpartum thyroiditis (PPT)
۲۴.....	خودایمنی تیروئید
۲۴.....	تغذیه ید در بارداری
۲۸.....	گره‌های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری
۳۳.....	منابع
۴۱.....	توصیه‌ها

مقدمه

بارداری تغییرات عمده‌ای در فعالیت تیروئید و آزمون‌های تشخیصی آن ایجاد می‌کند که دانستن آن‌ها برای پزشکان، ماماها، پرستاران، متخصصین علوم آزمایشگاهی و کلیه افرادی که تشخیص و مراقبت‌های زنان باردار را به عهده دارند، ضروری است. بررسی آگاهی و عملکرد پزشکان در قاره‌های مختلف، کاستی‌های زیادی را در این زمینه نشان داده است (۱، ۲). افزایش اندازه تیروئید در بارداری، در مناطقی که کمبود ید دارند حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد و در مناطق با تغذیه کافی ید، حدود ۱۰ درصد گزارش شده است. به دلیل افزایش نیاز، تولید تیروکسین (T_4) و تری‌یدوتیرونین (T_3) تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد و نیاز به دریافت ید روزانه نیز ۱/۵ برابر شده و از ۱۵۰ میکروگرم به حدود ۲۵۰ میکروگرم افزایش می‌یابد. لذا در زن باردار مبتلا به کمبود ید، درجات مختلفی از کم‌کاری تیروئید در مادر و همچنین در جنین ظاهر می‌شود.

به علت افزایش ترشح هورمون گونادوتروپین جفتیⁱ (hCG) که خاصیت تحریک کننده‌ای شبیه هورمون محرکه تیروئید (TSH) در سلول‌های تیروئید دارد، فعالیت تیروئید مختصری افزایش می‌یابد، همچنین سطح تیروکسین آزاد (FT_4) افزایش و ترشح هورمون محرکه تیروئید (TSH) از هیپوفیز کاهش می‌یابد؛ لذا میزان سرمی TSH (به ویژه در سه ماهه اول) کاهش عمده‌ای پیدا می‌کند و حد پایین آن از مقادیر طبیعی تا مقادیر خیلی پایین کاهش یافته و حد بالای آن نیز حدود ۲/۵ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر (طبق توصیه انجمن تیروئید آمریکا) تا ۳/۹ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر (طبق مطالعه تیروئید تهران) می‌باشد. همچنین حدوداً در ۱۰ تا ۲۰ درصد زنان باردار در سه ماهه اول بارداری، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید پراکسیدازⁱⁱ (TPO) و تیروگلوبولین مثبت است و در ۶۰ درصد این زنان، غلظت TSH در سه ماهه سوم از ۴۰ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر بالاتر رفته و در ۳۳ تا ۵۰ درصد آن‌ها تیروئیدیتⁱⁱⁱ پس از

زایمان رخ می‌دهد. به طور خلاصه بارداری یک حالت استرس و تحریک برای غده تیروئید ایجاد می‌کند که می‌تواند منجر به کم‌کاری تیروئید مادر، اثرات سوء در رشد جسمی و ذهنی جنین (به علت کمبود ید) و نیز تیروئیدیت پس از زایمان در افراد مبتلا به بیماری تیروئید خودایمن شود. به علاوه تشخیص و درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی با چالش‌های عمده‌ای روبرو است و تجویز داروهای ضد تیروئید و امکان بروز عوارض در جنین و نوزاد شیرخوار باید توسط پزشک و گروه پزشکی مراقبت شود.

درجه‌بندی اهمیت توصیه‌ها:

قوت هر توصیه، بر اساس راهنمای ستاد خدمات پیشگیری ایالات متحده^{iv} (USPSTF) تعیین شده است (۳).

سطح A USPSTF: قویا توصیه می‌کند که پزشکان، عملکرد موردنظر را برای بیماران واجد شرایط به انجام برسانند و شواهد خوبی دال بر بهبود پیامدهای مهم سلامت توسط عملکرد مربوطه وجود دارد. در این سطح فواید به میزان قابل توجهی بر مضرات برتری دارند.

سطح B USPSTF: توصیه می‌کند که پزشکان عملکرد مورد نظر را برای بیماران واجد شرایط به انجام برسانند و شواهد نسبتاً خوبی دال بر بهبود پیامدهای مهم سلامت توسط عملکرد مربوطه وجود دارد. در این سطح فواید بر مضرات برتری دارند.

سطح C USPSTF: در مورد استفاده یا عدم استفاده مداوم از عملکرد مورد نظر توصیه‌ای ندارد. در این سطح شواهد حداقلی دال بر اینکه عملکرد مربوطه بتواند پیامدهای مهم سلامت را بهبود ببخشد وجود دارد؛ ولی تعادل بین فواید و مضرات در حدی است که نمی‌توان یک توصیه کلی ارائه کرد.

سطح D USPSTF: استفاده از عملکرد ذکر شده را به صورت مداوم در بیماران بدون علامت توصیه نمی‌کند. و شواهد محدودی دال بر برتری مضرات بر فواید و یا بی‌اثر بودن عملکرد مربوطه موجود است.

i. Human Chronic Gonadotropin

ii. Thyroid peroxidase antibody (TPO)

iii. Thyroiditis، تیروئیدیت

iv. United States Preventive Service Task Force

یکی از اعضاء با گرایش غدد به همراه یک کتابدار ماهر، جستجوی منابع مربوط را برعهده گرفتند. این جستجو با کلید واژه‌های زیر، در پایگاه‌های اطلاعاتی "Pub med"، "Google scholar" و "Scopus" و با در نظر گرفتن محدودیت‌های زبان انگلیسی و تاریخ بالاتر از سال ۲۰۰۰ انجام گردید.

"Hypothyroidism and Thyroid and pregnancy"، "Pregnancy and Hyperthyroidism and Pregnancy"، "Thyroid nodule and Postpartum Thyroiditis"، "Pregnancy and Thyroid Cancer and Pregnancy"، "Iodine and Pregnancy" و "TPO-Ab and Pregnancy"

همچنین جستجو در خانه پایگاه‌های اطلاعاتی آورده شده در جدول (۱) نیز که راهنماهای بالینی معتبری در آن‌ها ثبت و ارزیابی می‌شوند صورت گرفت. در مجموع ۲ راهنمای بالینی مرتبط با موضوع به دست آمد که عبارت‌اند از:

1-Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125

2- Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug; 97(8): 2543-65.

در وب سایت انجمن‌های تخصصی مرتبط با موضوع نیز جستجو صورت گرفت که البته راهنمای بالینی جدیدتری به دست نیامد.

سطح USPSTF I: به این نتیجه رسیده است که شواهد، برای ارائه توصیه در مورد استفاده یا عدم استفاده مداوم از عملکرد مربوطه، نا کافی است. در این سطح، شواهد دال بر اینکه عملکرد ذکر شده موثر باشد، کم یا دارای کیفیت پایین و یا متناقض است و تعادل بین فواید و مضرات قابل تعیین نیست.

متدولوژی

در این راهنما، نکات ضروری در مورد تشخیص و درمان بیماری‌های تیروئید، در دوران بارداری و شیردهی بیان گردیده است. در ابتدا یک کار گروه تخصصی، شامل ۶ نفر از اعضاء هیئت علمی و محققین برجسته پژوهشکده علوم غدد (۴ فوق تخصص غدد، ۱ پاتولوژیست، ۱ متخصص زنان و زایمان) تشکیل گردید و طی جلسه‌ای در مورد ضرورت تهیه راهنمای بالینی (از جمله شیوع بالای مشکلات تیروئید و به ویژه موارد تحت بالینی در طی بارداری، حساسیت‌های خاص ویژه این دوران و تحمیل هزینه‌های بی‌مورد به سیستم درمانی کشور و بیماران برای تشخیص و پیگیری با تست‌های غیرموثر) و همچنین در مورد روش کار، بحث و تبادل نظر انجام گرفت و سپس تصمیم گرفته شد که این راهنما به بحث در حوزه‌های زیر پردازد: ۱- عملکرد تیروئید در دوران بارداری ۲- پرکاری تیروئید ۳- کم‌کاری تیروئید ۴- یُد ۵- آنتی‌بادی ضد تیروئید، نقش آن‌ها در دوران بارداری و شیردهی ۶- گره‌ها و بدخیمی‌های تیروئید ۷- تیروئیدیت پس از زایمان. در مرحله بعد جستجو برای بدست آوردن منابع لازم جهت داشتن الگو برای بومی سازی انجام شد.

جدول (۱)

جستجوی راهنما		تعداد راهنماها
منبع راهنما	نشانی اینترنتی	
<i>National Guidelines Clearinghouse (NGC)</i>	http://www.guideline.gov/	2
<i>Guidelines International Network (G-I-N)</i>	http://www.g-i-n.net/	2
<i>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	http://www.nice.org.uk/	0
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	http://www.sign.ac.uk/	0
<i>ATA</i>	http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines	1
<i>AACE</i>	https://www.aace.com/publications/guidelines	1

با توجه به استفاده از یک داروی لووتیروکسین (LT_4) و فقدان وجود انتخاب‌های متعدد، عملاً نیازی به ارزیابی هزینه اثربخشی در افرادی که باید درمان می‌شدند وجود نداشت. در ادامه نسخه‌ی اولیه، راهنمای بالینی به دست آمد و طی ۳ جلسه با حضور اعضاء انجمن متخصصین زنان و اعضاء انجمن متخصصین غدد، مورد بحث قرار گرفت و در نهایت در مورد هر توصیه به روش اجماع و با در نظر گرفتن آراء حاضرین، تصمیم نهایی اتخاذ شد. همچنین موارد مرتبط طی جلسه‌ای پس از بحث و اعمال نظرات به تأیید رئیس انجمن آسیب‌شناسی ایران و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران رسید.

آزمون‌های عملکرد تیروئید در بارداری

سوال ۱: آزمون‌های عملکرد تیروئید در بارداری چگونه تغییر می‌کنند؟

با افزایش نیازهای متابولیک در دوران بارداری، تیروئید از طریق تغییراتی در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید، با شرایط جدید انطباق حاصل می‌کند. در اثر این تغییرات، نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید در زنان سالم باردار، در مقایسه با زنان سالم غیرباردار متفاوت است. این مسئله لزوم تعیین محدوده‌های طبیعی آزمون‌های عملکرد تیروئید را در هریک از سه ماهه‌های بارداری نشان می‌دهد (۳، ۶). این امر در خصوص آزمایش‌های تیروتروپین (TSH)، تیروکسین آزاد (FT_4) و شاخص تیروکسین آزاد FT_4I ⁱⁱ اهمیت بیشتری دارد. به دنبال شروع بارداری، از حدود هفته ۸-۶ حاملگی، غلظت تیروکسین تام (TT_4 ⁱⁱⁱ) و همچنین گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG ^{iv}) در گردش خون افزایش پیدا کرده و تا زمان زایمان بالا باقی می‌مانند. از طرف دیگر، هورمون گنادوتروپین جفتی (hCG) دارای فعالیت تیروتروپیک بوده و با ایجاد افزایش مختصر در فعالیت تیروئید، منجر به کاهش TSH سرم در سه ماهه اول بارداری می‌گردد (۷، ۸). لذا سطح TSH سرم در زنان باردار نسبت به قبل از بارداری، پایین‌تر بوده و معمولاً به ویژه در سه ماهه اول بارداری کمتر از حد پایین محدوده طبیعی است (۹-۱۱).

هر دو راهنما معیارهای غربالگری اولیه را دارا هستند، لذا ارزیابی با استفاده از ابزار $AGREE$ ⁱ انجام شد که به موجب آن برای راهنمای بالینی ATA امتیاز بیشتری به دست آمد و بنابراین عمدتاً از این راهنمای بالینی برای بومی سازی استفاده شد.

در ابتدا مطابق با راهنمای بالینی انجمن تیروئید آمریکا، تعداد ۸۴ سوال در تمام حوزه‌های مربوط به تیروئید بارداری استخراج گردید و تلاش شد تا با توجه به اطلاعات و شرایط کشوری، توصیه‌های مربوط به این سوالات، مطابق با وضعیت بومی کشور ارائه گردد.

دو راهنمای بالینی فوق در مورد بیماری‌های تیروئید بارداری، مورد مقایسه قرار گرفت و با توجه به اختلاف اندک بین این دو راهنما و این موضوع که یکی از اعضای گروه، از نویسندگان اصلی راهنمای انجمن تیروئید آمریکا بود، این راهنما به عنوان الگو به کار گرفته شد. همچنین مقالاتی که در فواصل ۲۰۱۱ به بعد در زمینه تیروئید و بارداری به چاپ رسیده بودند، جستجو و مطالعه گردیدند. لازم به ذکر است که جستجوی منابع در هر یک از حوزه‌های مورد نظر، پس از تفکیک و به صورت اختصاصی به یکی از اعضای گروه سپرده شد.

همچنین هر یک از اعضای گروه موظف گردیدند که منابع موجود در مقالات کشوری را با مقالات دیگر مقایسه کرده و با توجه به شرایط موجود، به سوالات مطرح شده پاسخ دهند. تست‌های تیروئید در دوران بارداری متغیراند؛ توصیه تمام انجمن‌ها و منابع بر لزوم داشتن محدوده طبیعی این تست‌ها برای هر جمعیت به صورت جداگانه و با یک روش آزمایشگاهی اختصاصی است.

با توجه به موجود بودن تنها دو مطالعه کشوری که این محدوده را برای تست‌های تیروئید مشخص کرده بود (۴، ۵)، تنها همین دو مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و پس از بحث و تبادل نظر پیرامون روش کار و تایید نتایج این مطالعات، محدوده طبیعی تست‌های تیروئیدی در این دو مطالعه مورد استناد قرار گرفت. سپس سوالات به همراه پاسخ‌های داده شده در جلسات کارگروه، مورد بحث قرار گرفتند. در فرایند اجماع از متد دلفی و جلسات بحث گروهی استفاده شد.

ii. Free T4 index

iii. Total Thyroxine

iv. Thyroxin binding globulin

i. Appraisal fo Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)

که در جمعیت با دریافت ید کافی تعیین شده باشند، استفاده نمود (سطح B - USPSTF) (۳).

توصیه ۲: اگر محدوده طبیعی اختصاصی TSH متناسب با روش اندازه‌گیری، برای هر یک از سه ماهه‌های بارداری در دسترس نباشد، می‌توان از محدوده‌های طبیعی TSH که در زنان باردار ایرانی با روش ایمنورادیومتریکⁱⁱ تعیین گردیده است، استفاده کرد، یعنی حداکثر محدوده طبیعی در سه ماهه اول ۳/۹ و در سه ماهه دوم و سوم ۴/۱ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر باشد (۴، ۵، ۲۰). (سطح B - USPSTF)

سوال ۳: آیا سطح TSH سرم در طی شبانه روز (Diurnal variation) تغییر می‌کند؟

TSH سرم به طور طبیعی تغییرات مختصری را در طی شبانه روز نشان می‌دهد. غلظت TSH سرم در نمونه‌های مختلف نمونه‌گیری شده در ساعات مختلف شبانه روز، تا ۴۰٪ تفاوت را نشان داده است (۲۱). در برخی منابع، کمترین غلظت در ساعات پایانی بعد از ظهر و بیشترین مقدار آن در حوالی ساعت خواب بیان شده است. به همین دلیل تغییرات TSH تا میزان ۵۰-۴۰ درصد در محدوده طبیعی، نشانگر تغییر در عملکرد تیروئید نمی‌باشد (۲۲). از آنجا که اکثر موارد اندازه‌گیری TSH در کار بالینی و بیماران غیر بستری، در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۶ بعد از ظهر انجام می‌شود، و به طور معمول محدوده‌های طبیعی TSH در نمونه‌های اخذ شده در همین بازه زمانی تعیین می‌گردند، این تغییرات شبانه روزی تأثیری در تفسیر نتایج آزمایش و تشخیص نخواهند داشت (۱۱).

توصیه ۳: بهتر است اندازه‌گیری TSH در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۶ بعد از ظهر انجام شود تا تغییرات شبانه روزی تأثیری بر تفسیر نتایج آزمایش و تشخیص نگذارند. (سطح B - USPSTF)

سوال ۴: آیا برای اندازه‌گیری TSH سرم در بیمارانی که لووتیروکسین (LT₄) مصرف می‌کنند، باید قبل از آزمایش مصرف لووتیروکسین را قطع نمود؟

با توجه به نیمه عمر ۷ روزه برای تیروکسین، غلظت‌های سرمی T₄ در یک روز آن چنان تغییر نمی‌کند که بتواند به صورت قابل توجهی ترشح TSH را تغییر دهد، لذا قطع درمان لووتیروکسین در روز نمونه‌گیری، برای سنجش TSH توصیه نمی‌شود (۸). در صورتی که هم‌زمان اندازه‌گیری

اکثر مطالعات کاهش قابل توجهی در غلظت سرمی تیروکسین آزاد (FT₄) را در سه ماهه اول بارداری گزارش کرده‌اند (۱۰، ۱۲، ۱۳). این در حالی است که در دوران بارداری، افزایش TBG از یک طرف و کاهش غلظت آلبومین سرم از سوی دیگر، اندازه‌گیری FT₄ را دچار پیچیدگی کرده‌اند و این مسئله می‌تواند روش‌های سنجش ایمنی (immunoassay) را در اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) تا حدی غیرقابل اعتماد نماید (۱۴، ۱۵). لذا همواره لازم است که در صورت اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) در بارداری، به روش آزمایشگاهی اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) توجه نمود. به علاوه اندازه‌گیری TSH سرم با استفاده از روش‌های سنجش نسل سوم با حساسیت عملکردی کمتر از ۰/۰۲ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر، در پیدا کردن موارد اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری، در مقایسه با روش‌های ایمنونواسی غیر مستقیمی که در اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) مورد استفاده قرار می‌گیرند، از حساسیت بهتری برخوردار است (۳، ۸، ۱۱).

سوال ۲: محدوده طبیعی TSH در سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری چقدر است؟

شواهد معتبری دال بر پایین بودن محدوده طبیعی TSH در دوران بارداری وجود داشته و نشان می‌دهند که در زنان باردار در مقایسه با زنان غیرباردار، حد پایین محدوده طبیعی، به میزان ۰/۲ - ۰/۱ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر است و همچنین حد بالای محدوده طبیعی به میزان ۱/۰ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر پایین‌تر از محدوده طبیعی معمول TSH است. بیشترین میزان کاهش TSH، در سه ماهه اول بارداری دیده می‌شود که البته گذرا است. غلظت TSH سرم به تدریج در سه ماهه دوم و سوم بارداری کمی افزایش می‌یابد؛ اما حتی در این زمان‌ها هم محدوده طبیعی آن در مقایسه با زنان غیرباردار، پایین‌تر خواهد بود (۱۶، ۱۷). این مسئله با توجه به غلظت بالاتر hCG در حاملگی‌های دو و چند قلوئی، نمود بیشتری دارد (۱۸). نژاد، اثر مختصر اما قابل توجهی بر تفاوت غلظت سرمی TSH در جمعیت‌های مختلف دارد (۳). به علاوه بر اساس روش سنجش، محدوده طبیعی TSH تفاوت مختصری را نشان می‌دهد (۱۹).

توصیه ۱: لازم است از محدوده طبیعی TSH، به صورت اختصاصی برای هر یک از سه ماهه‌های بارداری،

ii. Immunoradiometric assay- IRMA

i. Immunoassay

عمل کرده و در موارد کمبود هورمون تیروئید، سطوح پایین تیروکسین آزاد (FT_4) و در موارد فزونی هورمون تیروئید، سطوح بالای تیروکسین آزاد (FT_4) را گزارش می‌کنند (۲۴).

در دوران بارداری به دلیل افزایش غلظت گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG) از یک سو و کاهش غلظت آلبومین از سوی دیگر، تعادل موجود در بین هورمون متصل به پروتئین و هورمون آزاد به هم می‌خورد و این تغییرات بر روی نتایج اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT_4) به روش سنجش ایمنی تأثیر می‌گذارد. به علاوه محدوده طبیعی اختصاصی تیروکسین آزاد (FT_4) برای هر روش اندازه‌گیری و در جمعیت‌های مختلف با وضعیت متفاوت در کفایت ید دریافتی، متفاوت است. هر چند سازندگان کیت‌ها همواره توصیه می‌کنند که هر آزمایشگاه محدوده طبیعی را برای هر آزمایش در منطقه خود تعیین نماید، اما این امر غیرعملی است. بنا به دلایل ذکر شده، آزمایشگاه‌ها بصورت متداول از محدوده طبیعی تعیین شده توسط سازندگان کیت‌ها استفاده می‌نمایند. این امر به دلایل تفاوت‌های جمعیتی و نژادی، می‌تواند استفاده از محدوده‌های طبیعی کیت‌ها را به ویژه در دوران بارداری با چالش رو به رو نماید.

به همین خاطر است که برخی از راهنماهای بالینی و منابع معتبر، اندازه‌گیری تیروکسین تام (TT_4) در زنان باردار، را نسبت به سنجش تیروکسین آزاد (FT_4) ارجح دانسته‌اند (۲۲). با در نظر گرفتن ۵۰٪ افزایش در میزان گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG) در دوران بارداری (۱۱)، محدوده طبیعی تیروکسین تام (TT_4) در این دوران بالاتر بوده و با ضرب کردن حدود پایین و بالای محدوده طبیعی زنان غیرباردار در عدد ۱/۵، می‌توان محدوده طبیعی تعدیل شده برای بارداری را به دست آورد (۲۵). با توجه به مشکلات مطرح شده در اندازه‌گیری و گزارش تیروکسین آزاد (FT_4) از یک سو و دسترسی و سهولت انجام آزمایش T -Uptake از سوی دیگر، بهتر است در دوران بارداری در برآورد وضعیت تیروکسین آزاد (FT_4)، از شاخص تیروکسین آزاد (FT_4) یا FT_4I که در آن میزان تیروکسین آزاد (FT_4) بر مبنای گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG) اصلاح شده استفاده نمود. نشان داده شده است که تغییرات تیروکسین آزاد (FT_4) یا FT_4I با تغییرات تیروکسین آزاد (FT_4) اندازه‌گیری شده به روش مرجع همخوانی دارد. در یک مطالعه انجام شده در ایران، محدوده طبیعی این شاخص به تفکیک سه ماهه‌های بارداری، در زنان باردار ایرانی تعیین

تیروکسین تام (TT_4) و تیروکسین آزاد (FT_4) مد نظر باشد، نمونه‌گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود؛ زیرا مصرف لووتیروکسین، می‌تواند به طور گذرا، تا ۲۰٪ افزایش در غلظت اندازه‌گیری شده تیروکسین آزاد (FT_4) ایجاد کند. در مطالعه کوچکی بر روی بیماران فاقد تیروئید^۱، نشان داده شده است که غلظت تیروکسین تام (TT_4) یک ساعت پس از مصرف دارو در مقایسه با غلظت پایه، بالاتر بوده و این غلظت پس از ۲/۵ ساعت به حداکثر می‌رسد، و در مورد تیروکسین آزاد (FT_4) حداکثر غلظت پس از ۳/۵ ساعت بوده و تا ۹ ساعت بالاتر از غلظت پایه باقی می‌ماند (۲۳).

توصیه ۴: عدم مصرف لووتیروکسین در روز نمونه‌گیری، برای سنجش TSH توصیه نمی‌شود ولی در صورتی که اندازه‌گیری تیروکسین تام (TT_4) و تیروکسین آزاد (FT_4) مد نظر باشد، نمونه‌گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود (۲۲). (سطح B - USPSTF)

سوال ۵: روش سنجش مناسب برای ارزیابی وضعیت

تیروکسین آزاد (FT_4) سرم در دوران بارداری چیست؟

تنها ۰/۰۳ درصد از تیروکسین تام (TT_4) به صورت غیرمتصل به پروتئین‌های سرم بوده و و این میزان، همان هورمون آزادی است که اثرات هورمون‌های تیروئیدی را در بافت‌ها اعمال می‌کند. در سنجش تیروکسین آزاد (FT_4) با روش مرجع، جداسازی فیزیکی تیروکسین آزاد (FT_4) از هورمون متصل به پروتئین با استفاده از دیالیز تعادلی و اولتراسانتریفیوژ انجام می‌شود که روشی پرزحمت، وقت‌گیر و پرهزینه بوده و در آزمایشگاه‌های بالینی در دسترس نیست. اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT_4) به دنبال جداسازی با روش‌های فوق‌الذکر با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع کوپل شده با دکتور جرمیⁱⁱ (LC-MS/MS) پیشرفت عمده‌ای است که در مقایسه با روش‌های سنجش ایمنی دارای ویژگی بالاتری است؛ اما به علت در دسترس نبودن این روش و هزینه بالا، کاربرد بالینی آن با محدودیت قابل توجه روبه‌رو است.

اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT_4) در شرایط غیربارداری در موارد محدودی از تشخیص‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش‌های سنجش ایمنی در دسترس، علی‌رغم محدودیت‌های موجود، در چنین شرایطی به خوبی

i . Athyreotic

ii . Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

تیروتوکسیکوز^{iv} در بارداری

سوال ۷: علل تیروتوکسیکوز در بارداری کدامند؟

تیروتوکسیکوز یک سندرم بالینی است که در اثر افزایش غلظت هورمون‌های تیروئید (تیروکسین= T_4 و تری‌یدوتیرونین= T_3) ایجاد شده و منجر به افزایش متابولیسم و فعالیت بافت‌های بدن می‌شود. شایع‌ترین علت آن بیماری گریوز، یعنی پرکاری خودایمنی تیروئید است که در ۱ تا ۰/۱ درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد، به علاوه پرکاری تیروئید تحت بالینی^v است که در ۰/۴ تا ۰/۶ درصد زنان حامله دیده می‌شود. پرکاری تیروئید ممکن است برای اولین بار در حاملگی تشخیص داده شود و یا ممکن است در زنی که قبلاً بیماری را داشته است، در زمان بارداری عود کند. علل دیگر پرکاری تیروئید در بارداری شیوع کمتری دارند و شامل پرکاری گواتر چند گره‌ای، آدنوم تیروئید پرکار و تیروتوکسیکوز به علت افزایش مصرف هورمون‌های تیروئید هستند. موارد نادرتر مانند استرومای تخمدان، تیروئیدیت تحت حاد و تیروئیدیت خاموش (Silent) نیز به ندرت در زنان باردار بروز می‌کنند.

پرکاری تیروئید ناشی از بارداری^{vi} (GH) حالتی است که شایع‌تر از بیماری گریوز است و به صورت "پرکاری گذرا" در نیمه اول بارداری بروز می‌کند و شامل افزایش T_4 آزاد و TSH سرم بسیار پایین بدون شواهد خودایمنی تیروئید می‌باشد (۲۷). این حالت در ۲-۳ درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد و علت آن افزایش غلظت hCG است (۲۸، ۲۹) و ممکن است همراه با (تهوع و استفراغ شدید در بارداری^{vii}) باشد که همراه با کاهش وزن بدن بیش از ۵ درصد، دهیدراتاسیون و کتونوری خواهد بود. شیوع هیپرامزیس بارداری ۰/۵ تا ۱۰ در هزار مورد بارداری است (۳۰، ۳۱). سایر حالاتی که همراه با GH هستند عبارتند از: چندقلوئی، مول هیداتیفورم و کوریوکارسینوم (۳۰، ۳۲) و اکثر این موارد با افزایش شدید hCG همراه هستند (۳۳). موارد نادرتری از آن به علت جهش گیرنده TSH بروز می‌کند که در آن حساسیت به hCG افزایش می‌یابد (۳۴).

گردیده است. در این مطالعه، اندازه‌گیری تیروکسین تام (TT₄) به روش رادیو ایمنونواسیⁱ و سنجش T-Uptake به روش الیزاⁱⁱ انجام شده و به تفکیک سه ماهه‌های بارداری تعیین شده است.

توصیه ۵: از آنجا که اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) با روش‌های مرجع در آزمایشگاه‌های بالینی در دسترس نمی‌باشد، لازم است پزشکان بالینی در صورت استفاده از اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) به روش سنجش ایمنی که در آزمایشگاه‌های در دسترس‌شان عملی است، از محدودیت‌های اندازه‌گیری این روش آگاه باشند. در چنین شرایطی TSH سرم، شاخص دقیق‌تری از وضعیت تیروئید در دوران بارداری است (سطح A - USPSTF)

توصیه ۶: توصیه می‌شود در دوران بارداری، برای ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT₄)، با اندازه‌گیری تیروکسین تام (TT₄) و T-uptake، از شاخص T₄ آزاد (یا FT₄I) استفاده شود (۴، ۵). (سطح B - USPSTF)

سوال ۶: در اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) چه ملاحظاتی را باید در نظر داشت؟

اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) بستگی به روش اندازه‌گیری دارد و پزشکان بالینی باید نسبت به این موضوع آگاه باشند. لازم است در اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb)، حساسیت عملکردی سنجشⁱⁱⁱ تعیین گردیده و برای سنجش آن از سنجش‌های ایمنی حساس و اختصاصی استفاده نمود. تعیین محدوده طبیعی برای آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) باید در افراد فاقد سابقه فردی و خانوادگی بیماری‌های تیروئید و گواتر قابل مشاهده و بدون مصرف دارو و همچنین بدون سابقه بیماری سیستمیک و خودایمن، تعیین گردد (۲۶).

توصیه ۷: محدوده طبیعی برای آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) باید با روش سنجش ایمنی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه‌ای، می‌توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود. (سطح B - USPSTF)

iv . Thyrotoxicosis

v . Subclinical

vi . Gestational Hyperthyroidism

vii . Hyperemesis gravidarum

i . Radioimmunoassay- RIA

ii . ELISA

iii . Functional sensitivity

تیروتروپین (TRAb)) را اندازه‌گیری کرد. در مواردی که تیروکسین آزاد (FT_4) طبیعی است ولی علائم پرکاری وجود دارد، اندازه‌گیری T_3 تام سرم همراه با گواتر منتشر یا گره‌دار احتمال وجود سندرم تیروتوکسیکوز T_3 را نشان می‌دهد.

توصیه ۸: وقتی که TSH سرم در سه ماهه اول بارداری کمتر از 0.1 میلی واحد بین‌المللی بر لیتر است، اخذ تاریخچه پرکاری تیروئید و معاینه بالینی ضروری است. اندازه‌گیری FT_4 (یا FT_4I) در همه بیماران و در موارد معدودی T_3 تام سرم و آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) کمک کننده خواهد بود (سطح **USPSTF - B**)

توصیه ۹: شواهد کافی برای به کارگیری سونوگرافی جهت تشخیص افتراقی انواع پرکاری تیروئید در حاملگی وجود ندارد (سطح **USPSTF - I**).

توصیه ۱۰: جذب ید رادیواکتیو و یا اسکن تیروئید، در زمان بارداری نباید انجام شود (سطح **USPSTF - D**)

سوال ۱۰: مراقبت مناسب برای پرکاری تیروئید ناشی از بارداری (GH) چیست؟

چنین مراقبتی بستگی به شدت علائم دارد. در زنان باردار با GH، مراقبت معمول شامل کنترل تهوع و استفراغ، درمان دهیدراتاسیون و تجویز مایعات داخل وریدی می‌شود. در زنانی که هیپرآمزیس بارداری شدید دارند، ویزیت مکرر بیمار و درمان دهیدراتاسیون و تغییرات غیرطبیعی الکترولیت‌ها باید مدنظر باشد و در برخی موارد نیاز به بستری کردن زن باردار در بیمارستان ایجاد می‌شود. معمولاً داروهای ضدتیروئید مصرف نمی‌شوند، چرا که T_4 سرم در هفته‌های $14-18$ حاملگی به میزان طبیعی برمی‌گردد. در موارد کمی هم که داروهای ضدتیروئید مصرف شده بود، بهبودی خاصی در پیامدهای بارداری رخ نداده است (۳۶). همچنین هیچ‌گونه تحقیقی که تجویز داروهای ضدتیروئید را با مراقبت‌های معمولی مقایسه کرده باشد، انجام نشده است. در مواردی که تشخیص افتراقی به هیچ وجه میسر نشود، به ویژه آن‌ها که علائم پرکاری شدید دارند و T_3 تام سرم از حد بالای زمان بارداری بالاتر باشد، درمان با داروهای ضدتیروئید منطقی است. هنگامی که پس از قطع داروهای ضدتیروئید، علائم پرکاری عود کند، تشخیص قطعی، بیماری گریوز خواهد بود و درمان در طول مدت بارداری انجام خواهد شد. در زنان باردار با

سوال ۸: در سه ماهه اول بارداری بهترین روش برای

بررسی خانمی که TSH سرکوب شده دارد چیست؟

غلظت TSH سرم در سه ماهه اول در اکثر خانم‌های باردار کاهش می‌یابد. علت کاهش TSH اثر تحریکی hCG بر گیرنده TSH است که به ویژه در هفته‌های $7-11$ حاملگی رخ می‌دهد و سبب تحریک تیروئید، افزایش مختصر تیروکسین آزاد (FT_4) و در نتیجه کاهش ترشح TSH از هیپوفیز می‌شود (۳۵). در سه ماهه اول غلظت TSH سرم ممکن است تا 0.3 میلی واحد بین‌المللی بر لیتر در زن باردار طبیعی پایین آید و حتی ممکن است TSH سرم غیرقابل اندازه‌گیری باشد. حداکثر میزان TSH طبیعی در سه ماهه اول $2/5$ و در سه ماهه دوم و سوم $3/0$ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر گزارش شده است ولی بهتر است محدوده طبیعی آن در هر جمعیتی تعیین شود (در ایران به ترتیب $3/9$ و $4/1$ است). در زمان بارداری کاهش TSH باید همراه با غلظت تیروکسین آزاد (FT_4) سرم مورد ارزیابی قرار گیرد و اگر تیروکسین آزاد (FT_4) از حدود طبیعی بالاتر باشد؛ تشخیص پرکاری داده شود. سرم TSH پایین در حضور تیروکسین آزاد (FT_4) طبیعی در اکثریت موارد طبیعی تلقی می‌شود، اگرچه در موارد نادری هم ممکن است به علت پرکاری تحت بالینی باشد. شایان ذکر است که در پرکاری تحت بالینی زمان بارداری هیچ عارضه‌ای گزارش نشده و نیاز به درمان هم ندارد.

سوال ۹: در زمان بارداری تشخیص افتراقی پرکاری

تیروئید ناشی از بارداری (GH) از پرکاری تیروئید واقعی (به علت گریوز یا سایر موارد) چگونه انجام می‌شود؟

در زن باردار هنگامی که TSH خیلی پایین و تیروکسین آزاد (FT_4) بالا است، تشخیص افتراقی بین بیماری گریوز و GH خواهد بود (۲۸، ۲۹). در هر دو مورد علائم بالینی معمولی پرکاری مانند تپش قلب، بی‌قراری، عدم تحمل گرما و لرزش دست‌ها وجود دارد. گرفتن تاریخچه کامل و معاینه دقیق بیمار برای تشخیص افتراقی بسیار بااهمیت است. وقتی سابقه پرکاری تیروئید وجود ندارد و علائم بالینی بیماری گریوز (گواتر، افتالموپاتی و درموپاتی) دیده نمی‌شود، تشخیص GH بیشتر مطرح خواهد بود. در مواردی که افتراق بین دو مورد غیرممکن باشد می‌توان در صورت در دسترس بودن، آنتی‌بادی ضدگیرنده TSH (آنتی‌بادی گیرنده

لووتیروکسین (LT4) مطمئن شده و TSH بین ۰/۳ تا ۲/۵ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر تنظیم گردد.

داروهای ضدتیروئید: در صورتی که بیمار روش دارویی را انتخاب کند، موارد زیر توصیه می‌شود:

(الف) خطرهای درمان با پروپیل تیواوراسیلⁱⁱ و متی‌مازولⁱⁱⁱ در زمان بارداری باید مورد نظر قرار گیرد.

(ب) پروپیل تیواوراسیل در سه ماهه اول تجویز شود (خطر آنومالی جنینی با متی‌مازول بیشتر است).

(ج) در سه ماهه دوم پروپیل تیواوراسیل قطع شود (به خاطر خطر بیماری کبدی) و متی‌مازول برای بقیه حاملگی جایگزین شود.

توصیه ۱۳: بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید باید هنگامی اقدام به بارداری نماید که یوتیروئیدی حاصل شده باشد (سطح A - USPSTF)

سوال ۱۲: مراقبت صحیح بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید در بارداری کدام است؟

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که عوارض بارداری و عوارض ناشی از پرکاری تیروئید با کنترل آن و نیز طول مدت درستکاری تیروئید در بارداری ارتباط مستقیم دارند (۳۸-۴۱). کنترل نامناسب یا عدم کنترل پرکاری تیروئید می‌تواند با سقط، فشارخون بارداری، نارس بودن، وزن کم نوزاد، توقف رشد داخل رحمی، مرگ داخل رحمی، طوفان تیروئیدی و نارسایی قلبی مادر همراه باشد (۴۲).

درمان با داروهای ضدتیروئید مهمترین و مناسبترین درمان پرکاری تیروئید در بارداری هستند (۴۳، ۴۴). این داروها ارگانی شدن ید و جفت شدن مونویدوتیروزین و دی‌یدوتیروزین را کاهش داده و لذا سنتز هورمون‌های تیروئید را متوقف می‌کنند. عوارض این داروها در ۳-۵ درصد بیماران دیده می‌شود ولی اکثراً عوارض آلرژیک، مانند بثورات جلدی است (۴۴). مهمترین نگرانی از مصرف این داروها در زمان بارداری، امکان بروز عوارض تراژژنیک آنها است. مصرف متی‌مازول ممکن است چندین نوع آنومالی‌های مادرزادی مانند آپلازی پوست^v را ایجاد کند. مجموعه این عوارض را امبریوپاتی^v متی‌مازول می‌نامند می‌نامند که شامل آترزی مری^{vi} و صورت دیس‌مورفیک

ii . Propyl thiouracil

iii . Methimazole

iv . Aplasia cutis

v . Embryopathies

vi . Choanal

هیپرامزیس بارداری، افزایش شدید تیروکسین آزاد (FT₄) و یا T₄ تام و کاهش TSH به کمتر از ۰/۰۱ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر و افزایش غلظت آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) تشخیص هیپرتیروئیدی گریوز مطرح می‌شود و درمان با داروهای ضدتیروئید ضروری است.

توصیه ۱۱: درمان مناسب پرکاری تیروئید ناشی از بارداری (GH) و هیپرامزیس بارداری، درمان‌های علامتی و مراقبت برای دهیدراتاسیون و در صورت نیاز بستری کردن در بیمارستان است (سطح A - USPSTF)

توصیه ۱۲: داروهای ضدتیروئید در درمان پرکاری تیروئید بارداری (GH) توصیه نمی‌شود (سطح D - USPSTF)

سوال ۱۱: چه توصیه‌ی پزشکی برای خانم‌های مبتلا

به بیماری گریوز که قصد بارداری دارند، می‌شود؟

مناسبت‌ترین زمان برای لقاح، موقعی است که حالت یوتیروئیدیⁱ (درستکاری تیروئید) حاصل شده باشد. همه خانم‌هایی که سابقه پرکاری تیروئید داشته و یا اکنون دچار آن هستند، باید قبل از اقدام به بارداری مشورت نمایند. خانم‌هایی که پرکاری تیروئید دارند، باید تا زمانی که با مصرف داروهای ضدتیروئید یوتیروئیدی حاصل شود، از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده نمایند و در صورتی که تمایل به بارداری در فاصله زمانی کوتاه داشته باشند، باید داروهای ضدتیروئید در زمان بارداری ادامه یابد. اگر اقدام به بارداری عقب بیفتد، می‌توان به خانم باردار روش‌های درمان قطعی (ید رادیواکتیو یا جراحی) را پیشنهاد نمود.

درمان قطعی: در صورت تمایل بیمار برای این نوع درمان، توصیه‌ها به شرح زیر است:

- (الف) اگر غلظت آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) بیش از سه برابر حداکثر طبیعی باشد، انجام جراحی توصیه می‌شود؛ زیرا بعد از جراحی میزان آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) به سرعت کاهش می‌یابد، در حالی که پس از تجویز ید رادیواکتیو می‌تواند سال‌ها بالا بماند (۳۷).

- (ب) قبل از تجویز ید رادیواکتیو برای هر خانم، تست بارداری انجام شود.

- (ج) پس از درمان قطعی، اقدام به بارداری برای ۶ ماه به

تعویق افتد تا از یوتیروئید شدن فرد با یا بدون مصرف

i . Euthyroid

متی‌مازول شروع شود. در موارد استثنایی و بر اساس نظر پزشک متخصص معالج، می‌توان هر یک از داروها را برای کلیه ماه‌های بارداری استفاده نمود (سطح I - USPSTF). همراه کردن لووتیروکسین با داروهای ضدتیروئید توصیه نمی‌شود؛ زیرا نشان داده نشده است که آیا این درمان می‌تواند برای کاهش عود بیماری گریوز پس از زایمان موثر باشد یا خیر؛ به علاوه این نوع درمان سبب افزایش دوز داروی ضدتیروئید می‌شود تا تیروکسین آزاد (FT₄) را در میزان مناسبی نگه دارد و ممکن است سبب ایجاد کم‌کاری تیروئید جنین شود (۵۳). تنها اندیکاسیون همراه کردن لووتیروکسین (LT₄) با داروهای ضدتیروئید هنگامی است که جنین دچار پرکاری تیروئید است و نیاز به مصرف مقادیر بالای داروهای ضدتیروئید باشد.

توصیه ۱۵: درمان همزمان داروهای ضدتیروئید و لووتیروکسین (LT₄) در زمان بارداری توصیه نمی‌شود؛ مگر در موارد نادر پرکاری تیروئید جنین (سطح D - USPSTF)

سوال ۱۳: در زنان بارداری که داروی ضدتیروئید مصرف می‌کنند، چه آزمایش‌هایی ضروری است و غلظت تیروکسین آزاد (FT₄) سرم در چه میزانی نگه‌داری می‌شود؟

همه داروهای ضدتیروئید از جفت عبور می‌کنند. لذا برای جلوگیری از اثرات سوء بر جنین، باید مصرف این داروها به میزان حداقلی باشد که بتواند غلظت تیروکسین آزاد (FT₄) را در بالاترین حد طبیعی آن نگه دارد. در صورتی که فقط T₄ اندازه‌گیری شده باشد، T₄ سرم در یک سوم بالای حدود طبیعی در زمان بارداری (بین ۱۳ تا ۱۸ میکروگرم بر دسی‌لیتر) نگه‌داری شود. اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) یا FT₄I و TSH باید هر ۴-۲ هفته انجام شود تا FT₄ یا FT₄I به مقدار طبیعی برسد و سپس هر ۶-۴ هفته تکرار شود (۵۴-۵۶). اگر مقادیر تیروکسین آزاد (FT₄) یا FT₄I (مخصوص هر سه ماهه حاملگی، برای آزمایشگاه وجود ندارد، همان مقادیر طبیعی زنان غیرحامله مورد استفاده قرار گیرد. باید از درمان بیش از حد امتناع شود؛ زیرا احتمال ایجاد گواتر و کم‌کاری تیروئید در جنین وجود خواهد داشت (۵۷). غلظت TSH ممکن است در طول بارداری غیرقابل اندازه‌گیری باقی بماند که اهمیت چندانی ندارد. همچنین اندازه‌گیری T₃ لازم نیست، زیرا نشان داده شده که سعی در

است. این عوارض اگرچه خیلی نادر هستند ولی با پروپیل‌تیووراسیل گزارش نشده‌اند (۴۵-۴۷). اگرچه عوارض نادر دیگری نیز با این دارو گزارش شده‌اند، با این وجود پروپیل‌تیووراسیل داروی انتخابی برای سه ماهه اول بارداری است. در دهه گذشته، عوارض کبدی وخیم توسط پروپیل‌تیووراسیل گزارش شده‌اند (۴۸، ۴۹) و لذا مصرف آن به سه ماهه اول بارداری محدود شده (۵۰) و پس از آن توصیه می‌شود که از متی‌مازول در سه ماهه‌های دوم و سوم بارداری استفاده شود. توصیه شده است که متی‌مازول در مواردی که عدم تحمل و یا عوارض ناشی از پروپیل‌تیووراسیل وجود دارد و یا دارو در دسترس نیست، در سه ماهه اول نیز مصرف شود. در زمان تغییر دارو بهتر است ۲ هفته بعد تست‌های تیروئیدی اندازه‌گیری و سپس ماهیانه آن را تکرار کرد. بدهی است اگر بیمار به متی‌مازول حساسیت داشته باشد و یا در مواردی که برای طوفان تیروئیدی نیاز باشد، می‌توان از پروپیل‌تیووراسیل استفاده کرد. اثرات سوء پروپیل‌تیووراسیل در کبد ممکن است هر زمان اتفاق بیفتد و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی در طول درمان ضروری است و همچنین به بیمار نیز توصیه می‌شود که هر علامت جدیدی را به طور فوری گزارش کند. اگرچه شواهدی وجود ندارد که این اندازه‌گیری بتواند از بروز نارسایی وخیم کبدی ناشی از این دارو جلوگیری نماید.

قدرت دارویی ۱۰۰ میلی‌گرم پروپیل‌تیووراسیل، معادل با ۷/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم متی‌مازول است (۴۴). دوز ابتدایی داروهای ضدتیروئید بستگی به شدت علائم پرکاری تیروئید و نیز غلظت هورمون‌های تیروئید دارد. معمولاً درمان با ۱۵-۵ میلی‌گرم متی‌مازول، و یا ۳۰۰-۵۰ میلی‌گرم پروپیل‌تیووراسیل شروع می‌شود. داروهای بلوک‌کننده بتا آدرنرژیک مثل پروپرانولول ۴۰-۲۰ میلی‌گرم می‌تواند هر ۸-۶ ساعت برای کنترل علائم پرکاری تجویز شود و سپس میزان آن کاهش یافته و پس از ۶-۲ هفته قطع شود. مصرف طولانی مدت این دارو با توقف رشد داخل رحمی جنین، برادری‌کاری جنین و هیپوگلیسمی نوزاد همراه بوده است (۵۱، ۵۲).

توصیه ۱۴: در سه ماهه اول بارداری، پروپیل‌تیووراسیل برای درمان پرکاری تیروئید ترجیح داده می‌شود و در کسانی که متی‌مازول مصرف می‌کنند، پس از تایید بارداری، پروپیل‌تیووراسیل جایگزین می‌شود. پس از سه ماهه اول توصیه می‌شود که پروپیل‌تیووراسیل قطع و

یدور پتاسیم (پتاسیم دیدید) (۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز) به مدت ۷-۱۰ روز توصیه شده است (۵۵).

توصیه ۱۷: تیروئیدکتومی در زن باردار به ندرت ضرورت دارد و در صورت لزوم، بهترین زمان سه ماهه دوم بارداری است (سطح A - USPSTF)

سوال ۱۵: اندازه‌گیری آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در بررسی زن باردار مبتلا به بیماری گریوز چه ارزشی دارد؟

جنین مادرانی که پرکاری تیروئید به علت بیماری گریوز دارند و یا درمان‌های رادیواکتیو و جراحی را قبل از بارداری دریافت کرده‌اند، در معرض مخاطرات زیر هستند: (۱) پرکاری تیروئید جنین؛ (۲) پرکاری تیروئید در نوزادی؛ (۳) کم‌کاری تیروئید جنین؛ (۴) کم‌کاری تیروئید در نوزادی و (۵) کم‌کاری تیروئید ثانویه به کم‌کاری هیپوفیز. بروز و شدت این مخاطرات به چند عامل بستگی دارد؛ اول اینکه عدم کنترل صحیح پرکاری تیروئید در بارداری ممکن است سبب بروز کم‌کاری تیروئید ثانویه (مرکزی) موقت شود (۶۱، ۶۲)؛ دیگر این که مقادیر زیاد داروهای ضدتیروئید می‌تواند سبب کم‌کاری تیروئید در جنین و نوزاد شود (۶۳) و بالاخره غلظت زیاد آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در سرم بین هفته‌های ۲۲ و ۲۶ حاملگی عامل خطری برای پرکاری تیروئید جنین و نوزاد است (۶۶-۶۴). آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در ۹۵ درصد بیماران با پرکاری تیروئید فعال از نوع گریوز وجود دارد و حتی بعد از درمان‌های جراحی و به ویژه درمان با ید رادیواکتیو، مقادیر زیاد آن برای مدت‌های طولانی در سرم یافت می‌شود (۳۷). اندازه‌گیری آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در موارد زیر توصیه می‌شود: (۱) پرکاری تیروئید فعال در مادر؛ (۲) درمان قبلی با ید رادیواکتیو یا جراحی تا یک سال قبل از لقاح؛ (۳) سابقه زایمان نوزادی با پرکاری تیروئید؛ (۴) تیروئیدکتومی برای پرکاری تیروئید در زمان بارداری (۶۰)؛ (۵) سابقه داشتن آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) بالا. با پیشرفت حاملگی معمولاً غلظت‌های سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) کاهش می‌یابد. شیوع پرکاری تیروئید جنین و نوزاد، حدود ۵-۱ درصد حاملگی‌ها در همه زنانی است که بیماری فعال و یا سابقه بیماری گریوز دارند و در صورتی که تشخیص داده نشده و به نحو مناسب درمان نشود، با افزایش موربیدیتی و مرگ و میر جنین و نوزاد همراه است (۶۷).

طبیعی کردن غلظت T_3 سرم در این بیماران با افزایش TSH نوزادان همراه بوده است (۵۸). تنها در حضور گواتر گره‌ای و تیروتوکسیکوز T_3 ، این اندازه‌گیری مفید خواهد بود.

در سه ماهه اول حاملگی، برخی زنان باردار که سابقه پرکاری تیروئید را داشته‌اند، ممکن است با عود بیماری مواجه شوند؛ ولی معمولاً در سه ماهه دوم و سوم بیماری به تدریج به طرف بهبودی می‌روند و لذا نیاز به کاهش دوز داروهای ضدتیروئید است. در ۳۰-۲۰ درصد افراد، قطع داروهای ضدتیروئید در سه ماهه آخر بارداری امکان‌پذیر خواهد بود (۵۸)، ولی تشدید علایم و یا عود بیماری در کسانی که دارو را در سه ماهه آخر قطع کرده‌اند، پس از زایمان با فراوانی بیشتری دیده می‌شود (۵۹) و لذا بهتر است داروهای ضدتیروئید با دوز نگهدارنده، تا پس از زایمان ادامه یابد.

توصیه ۱۶: در خانم‌های بارداری که با داروهای ضدتیروئید درمان می‌شوند، تیروکسین آزاد (FT_4) یا (FT_4I) و TSH سرم باید تقریباً هر ۶-۲ هفته یک بار اندازه‌گیری شود و غلظت FT_4 یا (FT_4I) سرم در بالاترین حد طبیعی نگهداری شود. غلظت TSH سرم ممکن است در طول بارداری در سطح پایین طبیعی متوقف بماند و توجه به غلظت تیروکسین آزاد (FT_4) کافی است. اما باید از افزایش TSH به بیش از حد طبیعی آن در زمان بارداری، جلوگیری نمود (سطح B - USPSTF)

سوال ۱۴: اندیکاسیون و زمان انجام تیروئیدکتومی در زنان باردار مبتلا به بیماری گریوز کدام است؟

تیروئیدکتومی در موارد زیر توصیه می‌شود: (۱) آلرژی و یا کنتراندیکاسیونⁱ داروهای ضدتیروئید وجود داشته باشد؛ (۲) دوزهای بالای داروها برای مدت طولانی مورد نیاز باشد (بیش از ۳۰ میلی‌گرم متی‌مازول و ۴۵۰ میلی‌گرم پروپیل‌تیواوراسیلⁱⁱ در روز)؛ (۳) همچنین برای زنان بارداری که به مصرف دارو تمکین نمی‌کنند و پرکاری کنترل نمی‌شود، جراحی ارجح است و در سه ماهه دوم بارداری انجام می‌شود. اندازه‌گیری آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین ($TRAb^{iii}$) سرم در زمان جراحی، برای ارزیابی احتمال خطر پرکاری تیروئید جنین، می‌تواند ارزشمند باشد (۶۰). همچنین مهیا کردن بیمار با داروهای بتابلوکر و نیز مصرف

i . Contraindication

ii . Propylthiouracil

iii . Thyroid receptors antibodies

توصیه ۱۹: بررسی وضعیت جنین و اولتراسونوگرافی هر ۴-۳ هفته یک بار در زنان بارداری که پرکاری تیروئید کنترل نشده دارند، و یا آن‌ها که غلظت‌های بالای آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) (بیشتر از سه برابر حداکثر طبیعی) را دارا هستند، ضروری است. مشاوره با یک متخصص زنان و مامایی با تجربه و متخصص نوزادان، مطلوب است. پایش چنین مواردی به وسیله اولتراسونوگرافی، برای کنترل تعداد ضربان قلب جنین و رشد او، حجم مایع آمینوتیک و گواتر جنین انجام می‌شود (سطح I – USPSTF)

سوال ۱۷: در بیماران باردار مبتلا به بیماری گریوز چه زمانی انجام نمونه‌گیری خون بند ناف ضروری است؟
نمونه‌گیری خون بند ناف^۱ ممکن است با موربیدیتی و مرگ و میر جنین همراه باشد (۷۱، ۷۲). لذا فقط در مواردی که کار می‌رود که زن باردار آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) مثبت است و با داروهای ضدتیروئید درمان می‌شود؛ و در عین حال جنین گواتر دارد و وضعیت تیروئید او نامشخص است (۶۴، ۷۳). وجود مقادیر بالای آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) به تنهایی، اندیکاسیون نمونه‌گیری بند ناف نیست (۷۴).

توصیه ۲۰: نمونه‌گیری خون بندناف در موارد فوق‌العاده استثنایی و در شرایط خاص انجام می‌شود. در موارد فوق‌العاده نادر در مادری که با داروهای ضدتیروئید درمان می‌شود و جنین او گواتر دارد و عملکرد تیروئید جنین نامشخص است، نمونه‌گیری خون بندناف می‌تواند مشخص کند که آیا جنین کم‌کاری یا پرکاری تیروئید دارد یا خیر (سطح I – USPSTF)

توصیه ۲۱: کلیه نوزادان مادرانی که بیماری گریوز دارند (به جز آن‌ها که دارای آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) منفی هستند و نیاز به مصرف داروهای ضدتیروئید نداشته‌اند)، باید از نظر اندازه و فعالیت غده تیروئید بررسی کامل شوند و در صورت وجود هر مورد غیرطبیعی درمان شوند. (سطح B – USPSTF)

توصیه ۲۲: درمان پرکاری تحت بالینی در حاملگی توصیه نمی‌شود. هیچ شواهدی وجود ندارد که این درمان نتایج حاملگی را بهبود ببخشد، و حتی ممکن است عوارض سوء جنینی نیز ایجاد نماید. (سطح B – USPSTF)

اندازه‌گیری آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) سرم در هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ حاملگی می‌تواند مواردی که حاملگی پرخطر محسوب می‌شوند را مشخص کند. غلظت‌های بیش از سه برابر حداکثر حدود طبیعی این آنتی‌بادی، پیگیری منظم وضعیت جنین را الزامی می‌کند؛ که باید با کمک یک متخصص زنان و زایمان انجام شود. گاهی پیشنهاد می‌شود که آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در سه ماهه اول بارداری اندازه‌گیری شود و اگر میزان آن بالا بود، در هفته‌های ۲۲ تا ۲۶ بارداری مجدداً اندازه‌گیری گردد (۶۴). در حالی که اکثر اندازه‌گیری در هفته ۲۴ تا ۲۸ ترجیح داده می‌شود (۵۶)؛ چرا که آنتی‌بادی‌ها به طور معمول از هفته ۲۰ بارداری کاهش می‌یابند و حداقل یک بار اندازه‌گیری پس از آن منطقی به نظر می‌رسد.

توصیه ۱۸: اگر زن باردار سابقه بیماری گریوز دارد و یا اکنون به این بیماری مبتلا است، باید اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در مادر در هفته‌های ۲۲-۲۶ حاملگی انجام شود (سطح B – USPSTF)
سوال ۱۶: در زن باردار مبتلا به پرکاری گریوز در چه شرایطی انجام اولتراسونوگرافی جنین برای پایش رشد، ضربان قلب و گواتر ضروری است؟

اولتراسونوگرافی‌های متعدد برای بررسی سن بارداری، سلامت جنین، حجم مایع آمینوتیک، آناتومی جنین و تشخیص مالفورماسیون‌ها انجام می‌شود (۶۸، ۶۹).
علایم پرکاری تیروئید جنین که در اولتراسونوگرافی قابل تشخیص است عبارتند از: ضربان قلب بیش از ۱۷۰ بار در دقیقه و به طور دائم بیش از ۱۰ دقیقه، محدودیت رشد داخل رحمی، وجود گواتر جنین (که اولین علامت سونوگرافی برای اختلال عملکرد تیروئید است)، سرعت رشد استخوانی، علایم نارسایی قلبی و هیدروپس جنینی (۶۴، ۶۸-۷۱). برای مراقبت از این بیماران یک تعامل تیمی متشکل از متخصص زنان و زایمان، فوق تخصص غدد درون ریز و در انتها متخصص بیهوشی و فوق تخصص نوزادان، لازم است. در اکثر موارد، تشخیص پرکاری تیروئید جنین از روی یافته‌های بالینی داده می‌شود که در آن سابقه بیماری در مادر، میزان آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) سرم و یافته‌های اولتراسونوگرافی جنین حائز اهمیت هستند (۴۷، ۶۴، ۶۸، ۷۰). اگر پرکاری تیروئید جنین تشخیص داده شود، باید درمان با داروهای ضد تیروئید و با پایش مستمر بالینی، آزمایشگاهی و اولتراسونوگرافی، معمول گردد.

تشخیص PPT است. در بیماری گریوز جذب ید رادیواکتیو بالا است ولی در PPT پایین است. شیردهی می‌تواند یک روز بعد از انجام جذب ید رادیواکتیو مجدداً برقرار شود.

سوال ۲۰: درمان پرکاری تیروئید در زنان شیرده چگونه انجام می‌شود؟

مصرف مقادیر معمولی داروهای ضدتیروئید در زمان شیردهی بدون خطر است. در یک بررسی از مادرانی که دوزهای بالای متی‌مازول را مصرف کرده بودند و TSH بالا داشتند، کودکان شیرخوار آن‌ها دارای T₄ و TSH طبیعی بودند (۸۰). به علاوه رشد جسمی و ذهنی کودکان در سنین ۴۸-۸۶ ماه در مقایسه با سایر کودکان در آزمون‌های وکسلرⁱⁱⁱ و گودیناف^{iv} یکسان بود (۸۱). نتایج بررسی‌ها داده است که شیردهی مادرانی که داروهای ضدتیروئید را با مقادیر معمولی (۳۰۰ میلی‌گرم در روز پروپیل‌تیوآوراسیل و ۳۰-۲۰ میلی‌گرم در روز متی‌مازول) دریافت می‌کنند، ایمن است. پیشنهاد می‌شود که آزمون‌های فعالیت تیروئید در نوزادان در دو ماه اول مصرف متی‌مازول توسط مادران انجام شود و داروی ضدتیروئید در دوزهای منقسم، بلافاصله بعد از شیردهی مصرف گردد.

توصیه ۲۳: درمان انتخابی و بدون خطر پرکاری تیروئید در زن شیرده، متی‌مازول ۳۰-۲۰ میلی‌گرم در روز است. از آنجا که پروپیل‌تیوآوراسیل می‌تواند عوارض کبدی ایجاد کند، به عنوان داروی جانشین در موارد خاص مصرف می‌شود. بهتر است داروی ضدتیروئید در دوزهای منقسم، بعد از شیردهی استفاده شود (سطح A-USPST)

کم‌کاری تیروئید در بارداری

مطالعات جدید، حد بالای TSH سرم را ۳-۲/۵ میلی واحد در میلی‌لیتر در دوران بارداری مشخص کرده است (۱۷، ۱۸). وقتی سطح سرمی هورمون TSH در یک خانم باردار بالا باشد، اندازه‌گیری سطح T₄ و یا تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) قدم بعدی خواهد بود. با داشتن این آزمایش‌ها به راحتی می‌توان کم‌کاری تحت بالینی تیروئید را از کم‌کاری تیروئیدی آشکار تشخیص داد. در حضور افزایش TSH در صورتی که T₄ و یا تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) سرم در محدوده طبیعی سه ماهه بارداری باشد، فرد باردار

سوال ۱۸: اتیولوژی پرکاری تیروئید در دوران پس از زایمان چیست؟

شایع‌ترین علت پرکاری تیروئید در دوران پس از زایمان، تیروئیدیت پس از زایمانⁱ (PPT) است. شیوع متوسط این عارضه ۸/۱ درصد گزارش شده و در مطالعه‌ای که انجام شد، شیوع آن در تهران، ۱۱ درصد بوده است در حالی که شیوع پرکاری ناشی از بیماری گریوز در این دوران فقط ۰/۲ درصد می‌باشد (۷۵). تیروئیدیت پس از زایمان ممکن است به صورت مرحله پرکاری تیروئید، معمولاً در ۶ ماه اول پس از زایمان بروز کند و خود به خود فروکش کند. ولی در بسیاری موارد پس از مرحله پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید عارض می‌شود و سپس در اکثریت موارد به طور خود به خود پس از یک سال به حالت یوتیروئید (درستکاری تیروئید) برمی‌گردد (۷۵، ۷۶). در مرحله تیروتوکسیکوز ممکن است علائم هیپرمتابولیک ملایمی وجود داشته باشد که نیاز به درمان با بتابلوکرها را ایجاب کند. بیمارانی که سابقه بیماری گریوز داشته و با داروهای ضدتیروئید درمان شده‌اند یا آن‌ها که پرکاری تیروئید را در ابتدای حاملگی تجربه کرده‌اند، در خطر عود پرکاری تیروئید بیماری گریوز در دوران پس از بارداری هستند (۷۷). در یک بررسی، عود بیماری گریوز پس از زایمان ۸۴ درصد و عود بیماری گریوز در کسانی که باردار نشده بودند ۵۶ درصد بود (۷۷). همچنین شیوع تظاهرات اولیه بیماری گریوز در زمان پس از زایمان بیش از زمان‌های دیگر است (۷۸). اگرچه برخی به آن باور ندارند (۷۹).

سوال ۱۹: چگونه علت پرکاری تیروئید پس از زایمان مشخص می‌شود؟

مهم‌ترین چالش در تشخیص پرکاری تیروئید پس از زایمان، بین تیروئیدیت پس از زایمان (PPT) و بیماری گریوز است. این تشخیص افتراقی بسیار با اهمیت است، زیرا مراقبت و درمان این دو بیماری کاملاً با یکدیگر متفاوت بوده و سیر بالینی آن‌ها نیز تفاوت عمده‌ای دارد. علائم بالینی بیماری گریوز مانند گواتر با بروئیⁱⁱ و افتالموپاتی یا درموپاتی به نفع تشخیص این بیماری است. همچنین غلظت سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در بیماری گریوز بالا بوده در حالی که در اکثر بیماران PPT پایین است (۷۵، ۷۶). افزایش نسبت سرمی T₄ به T₃ نیز به نفع

iii . Wechsler's test
iv . Goodenough test

i . Post part thyroiditis
ii . Bruit

سوال ۲۲: تعریف هیپوتیروکسینمی ایزوله (در حضور

TSH طبیعی) در دوران بارداری چیست؟

در صورتی که سطح سرمی TSH طبیعی باشد و سطح سرمی تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) کمتر از صدک دهم محدوده طبیعی جمعیتی باشد، فرد دچار هیپوتیروکسینمیⁱⁱⁱ است.

سوال ۲۳: عوارض ناشی از کم‌کاری آشکار تیروئید

چیست؟

کم‌کاری بارز تیروئید در دوران بارداری با عوارض حین بارداری و همچنین اثرات سوء بر تکامل سیستم عصبی - شناختی جنین همراه است (۸۳). عوارض حین بارداری کم‌کاری تیروئید شامل افزایش خطر زایمان زودرس، وزن کم تولد و سقط می‌باشد (۸۴). نشان داده شده است که اگر کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری تشخیص داده نشود و یا به درستی درمان نشود، در ۶۰ درصد بارداری‌ها، به سقط می‌انجامد (۸۴). همچنین مادران باردار مبتلا به کم‌کاری تیروئید بارز، ۲۲ درصد افزایش ریسک ابتلا به فشارخون بارداری نسبت به افراد یوتیروئید (تیروئید درستکار) و یا کم‌کاری تیروئید تحت بالینی دارند و افزایش خطر مرگ جنینی نیز وجود دارد (۸۲، ۸۵).

سوال ۲۴: عوارض ناشی از کم‌کاری تحت بالینی

تیروئید در دوران بارداری چیست؟

برخی از مطالعات نشان می‌دهد که مادران مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید که تیترا مثبت TPOAb دارند، در معرض عوارض بارداری ناشی از آن مانند زایمان زودرس، مرگ جنین و سقط می‌باشند (۸۶). همچنین مادران بارداری که دارای TSH بین ۲/۵ تا ۵ میلی‌یونیت در لیتر هستند و حتی تیترا TPOAb مثبت ندارند نیز در معرض خطر سقط بیشتری نسبت به افرادی هستند که TSH کمتر از ۲/۵ میلی‌یونیت در لیتر دارند (۸۷). اما نتایج مطالعاتی که به بررسی ارتباط کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و عوارض مادری و جنینی حاصل از آن می‌پردازد یکسان نیست و نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهد. مطالعاتی وجود دارند که هیچ‌گونه ارتباطی را در این خصوص نشان نمی‌دهند (۸۸-۹۰).

ارتباط بین کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و تکامل شناختی - عصبی آن نامشخص است. مطالعات نشان می‌دهند که اگرچه کودکان مادران باردار مبتلا به کم‌کاری تیروئید

مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید خواهد بود ولی اگر این هورمون‌ها از محدوده طبیعی سه ماهه بارداری پایین‌تر باشد، تشخیص کم‌کاری بالینی بارز برای بیمار حتمی است. تشخیص این دو نوع کم‌کاری از هم از این لحاظ اهمیت دارد که مطالعات تاثیرات سوء کم‌کاری تیروئید بارز را به صورت واضح تر و ارتباط بین کم‌کاری تیروئید و عوارض مادر و جنینی حاصل از آن را به صورت قوی‌تری نشان داده‌اند.

در کشورهای عاری از کمبود ید، شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید، تیروئیدیت هاشیموتوⁱ می‌باشد. اما در کشورهای با کمبود ید شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید عدم دریافت ید کافی است. افزایش TPOAbⁱⁱ در ۵۰ درصد خانم‌های باردار با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و در بیش از ۸۰ درصد با کم‌کاری تیروئید آشکار مشاهده می‌شود (۸۲).

سوال ۲۱: تعریف کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری

چیست؟

بر اساس توصیه انجمن تیروئید آمریکا افزایش سطح سرمی TSH بیشتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر همراه با کاهش سطح سرمی تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I)، کم‌کاری آشکار تیروئید در نظر گرفته می‌شود و همچنین در صورتی که سطح سرمی TSH بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی واحد در لیتر باشد، بدون لحاظ کردن سطح سرمی تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I)، این فرد دچار کم‌کاری آشکار تیروئید خواهد بود. در شرایطی که سطح سرمی تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) برای بارداری در محدوده طبیعی قرار دارد، اگر سطح سرمی TSH کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر باشد، فرد باردار دچار کم‌کاری تحت بالینی تیروئید است. با توجه به اینکه میزان مرجع TSH در زمان بارداری در کشور ایران در سه ماهه اول ۰/۲-۳/۹، در سه ماهه دوم ۴/۱-۰/۵ و در سه ماهه سوم ۴/۱-۰/۶ میلی واحد در لیتر است، لذا تعاریف فوق باید با در نظر گرفتن این مقادیر در نظر گرفته شود (۴). به همین جهت TSH کمتر از ۲/۵ طبیعی تلقی می‌شود و اگر بین ۲/۵ تا ۳/۹ باشد یک بار دیگر تکرار می‌گردد. سطح سرمی TSH کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۳/۹ مبین کم‌کاری تحت بالینی تیروئید می‌باشد.

i . Hashimoto's thyroiditis

ii . Throid peroxidase antibody

iii . Hypothyroxinemia

توصیه ۲۵: درمان هیپوتیروکسینمی ایزوله در دوران بارداری توصیه نمی‌شود (سطح C - USPSTF).

سوال ۲۸: آیا کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری باید درمان شود؟

نتایج تعداد زیادی از مطالعات شواهد کافی برای افزایش خطر این بیماری را در دوران بارداری نشان می‌دهند. پزشکان باید از احتمال ایجاد خطرات ناشی از کم‌کاری تحت بالینی تیروئید آگاه باشند و در بعضی از موارد درمان با لووتیروکسین (LT_4) منطقی به نظر می‌رسد. در یک مطالعه، درمان مادران باردار با TPOAb مثبت در هفته نهم بارداری، از عوارض بالای ناشی از کمبود هورمون جلوگیری کرد. اما در این مطالعه، مادران باردار با TPOAb منفی تحت درمان قرار نگرفتند و هنوز مشخص نیست درمان در افراد بدون TPOAb چه نتیجه‌ای خواهد داشت (۸۶).

توصیه ۲۶: با توجه به کمبود شواهد، توصیه به نفع و یا به ضرر درمان کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، در مادران با TPOAb منفی نمی‌باشد (سطح I - USPSTF)

توصیه ۲۷: مادران باردار مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با سطح مثبت TPOAb، باید با لووتیروکسین درمان شوند. (سطح B - USPSTF)

سوال ۲۹: در صورتی که مادران باردار نیازمند به درمان تیروئید برای کم‌کاری باشند، کدام فراورده به کار می‌رود؟

توصیه ۲۸: درمان مادران مبتلا به کم‌کاری تیروئید با لووتیروکسین خوراکی انجام می‌شود. قویا توصیه می‌شود درمان با سایر انواع داروهای تیروئید از جمله T_3 و هورمون‌های تیروئید انجام نشود. (سطح B - USPSTF)

سوال ۳۰: هدف درمان در مادران مبتلا به کم‌کاری تیروئید چیست؟

توصیه ۲۹: هدف از درمان مادران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، طبیعی کردن سطح TSH سرم با توجه به محدوده طبیعی برای هر سه ماهه بارداری است (سطح A - USPSTF)

سوال ۳۱: در صورتی که مادران باردار مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید که TPOAb منفی دارند درمان نشوند چطور در طی بارداری پیگیری شوند؟

توصیه ۳۰: مادران با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی که تحت درمان با لووتیروکسین قرار نمی‌گیرند، باید از نظر

بارز، کاهش واضح ضریب هوشی را نسبت به مادران یوتیروئید (درستکاری تیروئید) در بارداری نشان می‌دهند (۸۳)، اما فرزندان مادرانی که مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید هستند و در دوران بارداری درمان می‌شوند، ضریب هوشی متفاوتی نسبت به گروهی که درمان نگرفته‌اند ندارند (۹۱). بنابراین اگرچه ارتباط بین کم‌کاری تیروئید و تکامل سیستم عصبی - شناختی از نظر بیولوژیک قابل توجیه است، اما این ارتباط هنوز در مطالعات بالینی اثبات نشده است (۹۲).

سوال ۲۵: عوارض ناشی از هیپوتیروکسینمی ایزوله در دوران بارداری چیست؟

در مورد ارتباط هیپوتیروکسینمی ایزوله و ایجاد اثرات سوء در جنین، توافق نظر نیست. بعضی از تحقیقات نشان می‌دهند که تکامل شناختی - حرکتی و همچنین ضریب هوشی، در کودکانی که مادران آن‌ها در طی بارداری مبتلا به هیپوتیروکسینمی بوده‌اند، دچار نقص می‌گردند (۹۳-۹۵)، اما این مهم در بررسی دیگری به اثبات نرسیده است (۹۱).

سوال ۲۶: آیا کم‌کاری آشکار تیروئید در دوران بارداری، باید درمان شود؟

با توجه به اینکه تمام مطالعات قبلی به صورت یکسانی ارتباط قوی بین کم‌کاری آشکار تیروئید و عوارض حاصل از آن را در دوران بارداری نشان می‌دهند و مطالعه آینده‌نگری از نظر اخلاق پزشکی برای اثبات این منظور قابل انجام نیست، تمام مادران باردار با کم‌کاری تیروئید باید در دوران بارداری درمان شوند.

توصیه ۲۴: کم‌کاری آشکار تیروئید در دوران بارداری باید درمان شود. این شامل تمام مادران بارداری می‌شود که سطح TSH سرمی آن‌ها از محدوده‌ی طبیعی هر سه ماهه بارداری بالاتر است و تیروکسین آزاد (FT_4) یا (FT_4I) سرم پایین دارند. همچنین کلیه زنان باردار که TSH سرم بالاتر از ۱۰ میلی واحد در لیتر دارند، بدون توجه به میزان تیروکسین آزاد (FT_4) یا (FT_4I) سرم باید درمان شوند (سطح A - USPSTF)

سوال ۲۷: آیا هیپوتیروکسینمی ایزوله در بارداری باید درمان شود؟

از آنجائیکه نتیجه مطالعات مداخله‌ای، اثر بخشی تجویز LT_4 را در این مورد اثبات نکرده است (۹۱)، در دوران بارداری درمان در این مورد توصیه نمی‌شود.

سوال ۳۴: در خانم‌های کم کار تیروئید تحت درمان لووتیروکسین که تصمیم به بارداری دارند، دوز لووتیروکسین باید چگونه تنظیم شود؟

در خانم‌هایی که یک دوز قرص لووتیروکسین در روز دریافت می‌کنند و آزمون‌های تیروئید طبیعی دارند، توصیه می‌شود ۲ عدد قرص بیشتر در هفته دریافت نمایند (به جای ۷ قرص در هفته، ۹ قرص در هفته دریافت نمایند). این نوع افزایش دوز می‌تواند از کم کاری تیروئید مادر در سه ماهه اول جلوگیری کند. این افزایش دوز باید بلافاصله پس از شک به بارداری و با اولین قطع قاعدگی صورت گیرد. یک راه دیگر، افزایش میزان روزانه لووتیروکسین به میزان ۲۵-۳۵ درصد دوز دریافتی می‌باشد (۹۶).

توصیه ۳۱: بیماران با کم کاری تیروئید که به تازگی باردار شده اند باید به محض تاخیر در قاعدگی و یا آزمون بارداری مثبت، دوز لووتیروکسین خود را ۲۵-۳۰ درصد افزایش دهند. همچنین می‌توان دوز لووتیروکسین را از یک دوز در روز به ۹ دوز در هفته افزایش داد (سطح B - USPSTF)

سوال ۳۵: در خانم‌های کم کار تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین که به تازگی باردار شده‌اند، چه فاکتورهایی وضعیت نیاز به لووتیروکسین در مدت بارداری را مشخص می‌کند؟

توصیه می‌شود که TSH قبل از بارداری کمتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر نگه داشته شود (۲۷) و برخی توصیه می‌کنند که بهتر است کمتر از یک میلی واحد در لیتر نگه داشته شود که در این صورت فقط ۱۷ درصد خانم‌ها نیاز به افزایش دوز در مدت بارداری خواهند داشت (۹۹).

توصیه می‌شود تمام خانم‌های بارداری که تحت درمان لووتیروکسین می‌باشند قبل از بارداری آزمون‌های تیروئید طبیعی داشته باشند. بهتر است سطح TSH سرم کمتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر باشد. اگر سطح سرمی TSH قبل از بارداری کمتر از یک میلی واحد در لیتر باشد، احتمال کم کاری تیروئید خفیف در اوایل بارداری، را کم می‌کند. با توجه به اینکه پرکاری تیروئید خطری را در حاملگی ایجاد نمی‌کند، کاهش TSH به محدوده پائین طبیعی، مطلوب تر است.

توصیه ۳۲: تفاوت زیادی بین افراد مختلف در میزان نیاز به افزایش لووتیروکسین در حین بارداری وجود دارد، به صورتی که معدودی از مادران باردار نیاز به افزایش دوز

عملکرد تیروئید تا پایان بارداری مورد ارزیابی قرار گیرند. در این افراد سطح سرمی TSH و FT₄ (یا FT₄I) سرم هر ۴ هفته تا هفته‌های ۲۰-۱۶ بارداری و بعد از آن حداقل یک بار بین ۲۶-۳۲ هفته چک می‌گردد (سطح I - USPSTF)

سوال ۳۲: تفاوت مادران باردار با کم کاری تیروئید در مقایسه با افراد غیر باردار در این دوران چیست؟

در زمان بارداری میزان لووتیروکسین باید ۵۰-۲۰ درصد افزایش یابد تا مادر باردار در شرایط یوتیروئید (درستکاری تیروئید) نگه داشته شود (۹۶، ۹۷). در مادر با کارکرد تیروئید طبیعی، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تیروئید به نحوی تغییر می‌یابد که میزان T₄ سرم را به نحو مناسب افزایش دهد. به علاوه hCG نقش اساسی به خصوص در سه ماهه اول در تحریک هورمون‌های تیروئید مادر دارد.

وقتی که عملکرد تیروئید طبیعی باشد، با وجود تغییرات TSH و hCG، تیروئید مادر باردار، درستکار باقی می‌ماند. در مادر بارداری که مبتلا به کم کاری تیروئید است، تحریک ۲ هورمون فوق، تولید T₄ را به اندازه کافی افزایش نخواهد داد. در صورت نیاز، دوز لووتیروکسین بلافاصله پس از مشخص شدن بارداری باید تغییر یابد که احتمال کم کاری تیروئید به حداقل برسد. هدف اصلی، طبیعی کردن TSH در تمام دوران بارداری است. بنابراین باید دوز لووتیروکسینی که به بیمار داده می‌شود مناسب باشد و لذا نیاز به افزایش میزان دریافتی لووتیروکسین در ۶-۴ هفته اول بارداری می‌باشد (۹۶). تا هفته ۲۰-۱۶ بارداری این نیاز به افزایش دوز وجود دارد اما پس از این مدت تا پایان بارداری، عمدتاً افزایش دوز نیاز نخواهد بود.

سوال ۳۳: چه تعدادی از مادران کم کار تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین نیاز به تغییر دوز در زمان بارداری دارند؟

بین ۵۰ تا ۸۰ درصد مادران کم کار تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین، نیاز به افزایش دوز در زمان بارداری دارند (۸۴، ۹۶، ۹۷). قسمتی از این نیاز به افزایش دوز، مربوط به علت کم کاری تیروئید است. افرادی که تیروئید با توانایی عملکرد مناسب ندارند، مانند افرادی که تحت جراحی قرار گرفته اند و یا ید رادیواکتیو به منظور تخریب کامل بستر تیروئید دریافت کرده اند، نسبت به افرادی که تیروئیدیت هاشیماتو دارند، نیازمند افزایش دوز بیشتری هستند (۹۸).

توصیه ۳۶: به دنبال زایمان، باید لووتیروکسین مانند دوز قبل از بارداری تجویز گردد و ۶ هفته پس از زایمان TSH سرم مجدداً اندازه‌گیری شود. (سطح B - USPSTF)

سوال ۳۸: عواقب و پیش آگهی طولانی درمان مناسب کم کاری تیروئید آشکار و تحت بالینی تیروئید چیست؟

اگرچه برخی گفته‌اند که در مادران کم کار تیروئید که یا درمان نمی‌شوند و یا درمان به درستی انجام نمی‌شود، عوارض بارداری (مانند فشارخون بارداری، مشکلات جفتی، تولد نوزاد کم وزن، زایمان زودرس) بیشتر است (۸۶، ۱۰۲)، اما شواهد متقنی نیز وجود دارد که خطر بیشتر برای ایجاد عوارض بارداری را در مادرانی که درمان مناسب در این دوران دریافت کرده‌اند، نشان نمی‌دهد.

سوال ۳۹: آیا به جز اندازه‌گیری آزمون‌های تیروئید مادر مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان، انجام آزمون‌های دیگری برای مادر و جنین در بارداری ضرورت دارد؟

توصیه ۳۷: در مادران مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو تحت درمان مناسب، هیچ آزمونی به جز اندازه‌گیری آزمون‌های تیروئیدی (مانند سونوگرافی سریال و نمونه‌گیری خون بند ناف) ضرورت ندارد و فقط زمانی توصیه می‌شود که شرایط خاصی برای بارداری اتفاق افتاده باشد. همچنین اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در مادر باردار که به علت درمان قطعی کم کار شده و لووتیروکسین مصرف می‌کند، اگر به دلیل بیماری گریوز جراحی گردیده تا یک سال بعد از عمل، و اگر ید رادیواکتیو دریافت کرده تا ۶ سال بعد ضروری است. (سطح A - USPSTF)

غربالگری آزمون‌های تیروئید در دوران بارداری

پاسخ به این سوال که آیا تمام خانم‌های باردار در دوران بارداری باید از نظر عملکرد تیروئید مورد بررسی و درمان قرار بگیرند یا خیر، نامشخص است. مطابق اصول غربالگری، بیماری‌ای که مورد غربالگری قرار می‌گیرد باید اولاً شایع باشد، ثانیاً روش‌های تشخیصی قابل اعتماد و آسان برای تشخیص وجود داشته باشد و ثالثاً مداخله یا درمان موثر برای آن بیماری وجود داشته باشد. همچنین شرایط

ندارند، برخی نیاز به افزایش حدود ۲۰-۱۰ درصد دارند، در حالی که برخی دیگر نیاز دارند دوز روزانه دریافتی شان تا ۸۰ درصد تغییر کند. اتیولوژی کم کاری و سطح سرمی TSH، دو عامل اصلی در پیش بینی میزان افزایش دوز می‌باشند. به محض بارداری جهت تنظیم دوز، این موارد را باید مدنظر قرار داد. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۳۳: در خانم‌های مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین، باید دوز دارو را قبل از بارداری به نحوی تغییر داد که سطح TSH سرم به کمتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر داشته باشند. اگر TSH سرم به زیر یک میلی واحد در لیتر کاهش یابد، افزایش آن در سه ماهه اول بارداری با احتمال کمتری اتفاق می‌افتد. (سطح B - USPSTF)

سوال ۳۶: آزمون‌های تیروئید در مادران دچار کم کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین که باردار شده‌اند، در چه فواصلی باید ارزیابی شود؟

نشان داده شده است که به دنبال تغییر دوز داروی لووتیروکسین در صورتی که آزمون‌های تیروئید هر ۴ هفته مورد ارزیابی قرار گیرند، ۹۲ درصد TSH های غیر طبیعی در مادران باردار قابل شناسایی است و اگر این ارزیابی هر ۶ هفته انجام گیرد فقط ۷۳ درصد TSH های غیر طبیعی را می‌توان شناسایی نمود (۱۰۰).

توصیه ۳۴: در مادران باردار مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان، باید TSH سرمی هر ۴ هفته و تا نیمه بارداری اندازه‌گیری گردد. زیرا در این زمان بیشترین نیاز به افزایش دوز خواهد بود. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۳۵: در مادران باردار کم کار تیروئید تحت درمان، TSH سرم باید حداقل یک بار بین هفته های ۲۲-۲۶ چک گردد. (سطح I - USPSTF)

سوال ۳۷: تنظیم دوز داروی لووتیروکسین پس از زایمان چگونه است؟

پس از زایمان دوز لووتیروکسین به میزان دریافتی قبل از بارداری تغییر داده می‌شود. پس از ۶ هفته TSH سرم چک می‌گردد. البته نشان داده شده است که حدود ۵۰ درصد خانم های مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو نیاز بیشتری به لووتیروکسین بعد از زایمان نسبت به قبل از بارداری دارند، که احتمالاً به خاطر بدتر شدن بیماری خود ایمنی در تیروئید به دنبال زایمان است (۱۰۱).

از این بارداری‌ها می‌شود (۹۳، ۱۰۵). اما فقط مطالعات محدودی وجود دارند که به صورت آینده نگر اثر درمان با لووتیروکسین را روی عوارض مادری و جنینی بررسی کرده باشند. نتایج این مطالعات نشان داده است که درمان مادران با سطح سرمی TSH بیشتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر، همراه با تیترا مثبت TPOAb سبب کاهش عوارض سوء ناشی از کم کاری تیروئید می‌شود (۸۶). اما بررسی‌ها نشان نمی‌دهد که ضریب هوشی (IQ) کودکان مادرانی که درمان شده‌اند (حداقل در سن ۳ سالگی) تفاوتی با گروهی که درمان نشده‌اند تفاوت داشته باشد (۹۱). در یک مطالعه در کشور ما نشان داده شده است که ضریب هوشی و عملکرد شناختی مادرانی که کم کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین که سطح TSH بالاتر از حد طبیعی (در حد کم کاری تحت بالینی تیروئید) داشته‌اند، با کودکان مادرانی که TSH آن‌ها در زمان بارداری طبیعی نگه داشته شده است، تفاوت ندارد (۱۰۶).

توصیه ۳۸: شواهد موجود، به نفع یا به ضرر توصیه به انجام TSH قبل از بارداری برای عموم زنان نیست. (سطح USPSTF - I)

توصیه ۳۹: از آنجایی که مطالعات فایده‌ای برای درمان مادران مبتلا به هیپوتیروکسیمی ایزوله نشان نمی‌دهد، غربالگری از نظر سنجش سطح سرمی T₄ و یا تیروکسین آزاد (FT₄) یا (FT₄I) در بارداری توصیه نمی‌شود. (سطح USPSTF - D)

سوال ۴۰: آیا باید TSH سرم در گروه خاصی از مادران باردار اندازه گیری شود؟

با توجه به اینکه شواهد موجود سود غربالگری آزمون-های تیروئید را در تمام خانم‌های باردار نشان نمی‌دهد، انجام این آزمون‌ها در گروه‌های خاص توصیه می‌شود (۲۷). در یک مطالعه که به بررسی اثر بخشی کشف مودی بیماری^۱ در مقایسه با غربالگری همگانی برای شناسایی بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید در بارداری پرداخته است، نشان داده شده است که ۳۰ درصد از خانم‌هایی که کم کاری تیروئید دارند، با راهبرد کشف مودی بیماری تشخیص داده خواهند شد (۱۰۷). همچنین در بررسی دیگری نشان داده شد که با این روش، ۵۵ درصد مادران مبتلا به اختلالات تیروئید شناسایی خواهند گردید (۱۰۸). در نتیجه بیشتر

اقتصادی و اجتماعی و بودجه‌های بهداشتی درمانی مناسب برای انجام غربالگری نیز وجود داشته باشد.

اطلاعات موجود نشان می‌دهد که حدود ۲-۳ درصد مادران باردار در هنگام غربالگری دارای TSH بالا هستند و از مادرانی که از این نظر غربالگری می‌شوند ۰/۳-۰/۵ درصد مبتلا به کم کاری تیروئید آشکار و ۲-۲/۵ درصد مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید هستند (۸۲، ۱۰۳). شیوع هر دو نوع کم کاری تیروئید با افزایش سن افزایش می‌یابد و این شیوع در مناطق با کمبود ید، بالاتر خواهد بود. شیوع پرکاری تیروئید کمتر بوده و در حدود ۰/۱-۰/۴ درصد در دوران بارداری است (۵۴).

اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون TSH نسبتاً ارزان، در دسترس و قابل اعتماد است و می‌توان محدوده‌های مربوط به هر سه ماهه‌ی بارداری را به کار برد. عوارض مادری و جنینی ناشی از عدم تشخیص و درمان کم کاری و پرکاری بارز تیروئید هم همان‌طور که قبلاً در مباحث قبلی توضیح داده شد، شناخته شده است. پرکاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری همراه با عوارض در این دوران نخواهد بود (۱۰۴). عوارض مادری و جنینی کم کاری تحت بالینی تیروئید، اگرچه در بسیاری از مطالعات نشان داده شده، به طور کلی کمتر ثابت شده است. اما مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین کم کاری تحت بالینی تیروئید، و عوارض دوران بارداری می‌پردازد نتایج یکسانی را نشان نمی‌دهند، در حالی که مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند که خطر زایمان زودرس یا جداسدن زودرس جفتی، ۲ تا ۳ برابر در مادران مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید بیشتر است (۱۰۲) و درمان ناکافی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید سبب افزایش خطر زایمان زودرس و سقط و یا مرگ جنینی می‌گردد (۸۴). مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند کم کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری همراه با عوارض نخواهد بود (۸۸-۹۰).

نتایج بررسی‌ها در مورد اثر کم کاری تحت بالینی تیروئیدی مادران، در رشد ذهنی و ضریب هوشی کودکان، متناقض است. چندین مطالعه وجود دارد که نشان می‌دهد که کم کاری تیروئید مادر در دوران بارداری سبب تاثیرات سوء روی تکامل شناختی-عصبی کودکان این مادران می‌شود (۸۳، ۹۴). همچنین نشان داده شده است که هیپوتیروکسیمی در این دوران سبب کاهش فعالیت‌های حرکتی شناختی و یا تاخیر در تکامل شناختی غیر کلامی و کلامی کودکان حاصل

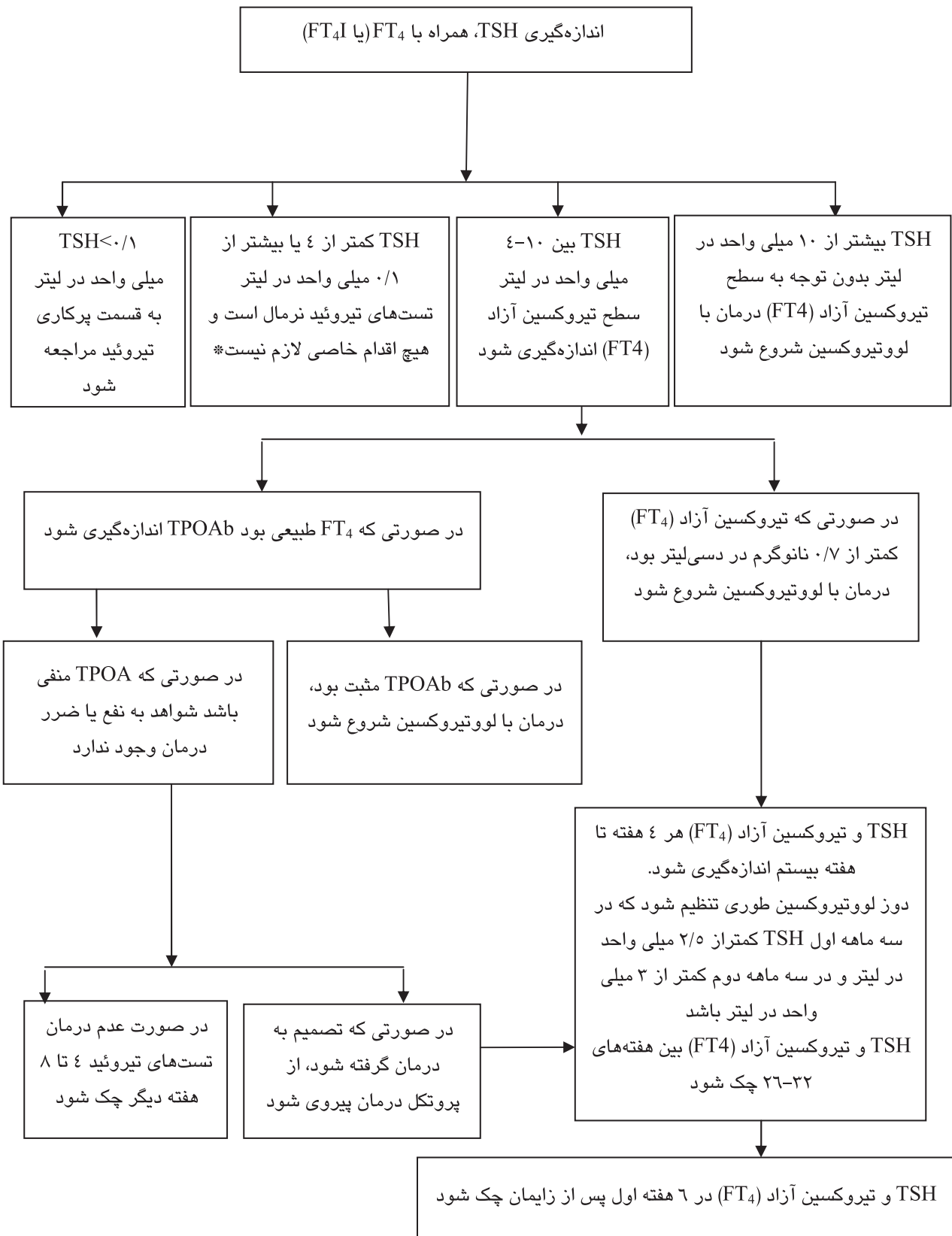
توصیه ۴۱: تمام مادران باردار در اولین ویزیت پس از بارداری باید از نظر وجود سابقه‌ی بیماری‌های تیروئید، درمان با داروهای تیروئیدی و یا ضد تیروئیدی مورد بررسی قرار گیرند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۲: TSH سرم باید در اوایل بارداری در افراد با خطر بالا برای کم کاری تیروئید اندازه‌گیری شود؛ این افراد شامل موارد زیر هستند:

افراد با سابقه‌ی بیماری‌های تیروئید یا جراحی تیروئید، سن بالای ۳۰ سال، علائم کم کاری تیروئید و یا وجود گواتر، وجود TPOAb مثبت، دیابت نوع ۱ یا سایر بیماری‌های اتوایمون، سابقه سقط یا زایمان زودرس، سابقه خانوادگی بیماری‌های تیروئید، پرتودرمانی در ناحیه سر و گردن، چاقی مفرط (BMI بیشتر یا مساوی ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع)، مصرف آمیودارون، لیتیوم یا مصرف اخیر مواد حاجب یددار، نازایی، زندگی در مناطق با کمبود ید متوسط تا شدید. (سطح A - USPSTF)

مواردی که تشخیص داده نمی‌شوند کم کاری تحت بالینی تیروئید هستند، ضمن اینکه نشان داده نشده است که غربالگری همگانی می‌تواند سبب بهبود پیامدهای مشخصی در جامعه گردد (۸۶). به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری TSH قبل از بارداری در افراد با خطر بالا که قصد بارداری دارند، منطقی است و تشخیص زودهنگام بیماری‌های تیروئید، در جلوگیری از خطرات ناشی از بیماری‌های تیروئید موثر است. همچنین بیماران با سابقه بیماری‌های تیروئید در اولین ویزیت پس از باردار شدن باید مورد شناسایی قرار گیرند تا آزمون‌های تیروئید به صورت مناسب مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورت نیاز تحت درمان قرار گیرند.

توصیه ۴۰: شواهد موجود به نفع یا به ضرر توصیه به انجام آزمون TSH قبل از بارداری در افرادی که در معرض خطر بیماری‌های تیروئید نیستند، نمی‌باشد. (سطح I - USPSTF)



*توصیه می‌شود TSH سرم اگر بین ۲/۵ تا ۳/۹ باشد یک بار دیگر تکرار گردد.

تصویر ۱- غربالگری کم کاری تیروئید در افراد در معرض خطر در سه ماهه اول بارداری

تیروئیدیت پس از زایمان (PPT)

سوال ۴۱: تعریف تیروئیدیت پس از زایمان چیست؟ و چه مفهوم بالینی دارد؟

بروز اختلال عملکرد تیروئید در طی سال اول پس از زایمان در خانم‌هایی که قبل از بارداری تیروئید طبیعی داشته‌اند به عنوان تیروئیدیت پس از زایمان شناخته می‌شود (۱۰۹). فرم کلاسیک آن بدین صورت است که در ابتدا یک دوره پرکاری تیروئید وجود دارد که به دوره گذرای کم کاری منجر شده و نهایتاً در سال دوم پس از زایمان به وضعیت طبیعی باز می‌گردد (۷۵). تظاهر بالینی PPT متفاوت است و ۲۵ درصد به فرم کلاسیک، ۳۲ درصد با تیروتوکسیکوز تنها و ۴۳ درصد با هیپوتیروئیدی تنها بروز می‌کند (۱۱۰). مرحله پرکاری تیروئید مشخصاً بین ماه‌های ۲-۶ بعد از زایمان رخ می‌دهد، ولی به ندرت گزارش‌هایی از بروز تاخیری تا ۱ سال پس از زایمان هم وجود دارد. تمام موارد پرکاری خود به خود بهبود می‌یابند. مرحله کم کاری بین ۳ تا ۱۲ ماه پس از زایمان رخ می‌دهد و پس از قطع دارو در ۱۰ تا ۲۰ درصد منجر به کم کاری دائم خواهد گردید. در پیگیری‌های طولانی بیش از ۵۰ درصد افراد با سابقه PPT دچار کم کاری دائمی تیروئید شده‌اند.

سوال ۴۲: علت تیروئیدیت پس از زایمان چیست؟

PPT یک بیماری اتوایمیون است که با بروز اتوآنتی بادی‌های ضد تیروئید (آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز و ضد تیروگلوبولین)، اختلالات لنفوسیتی، فعال شدن سیستم کمپلمان، افزایش سطح IgG1 و افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی^۱ و هاپلوتیپ‌های اختصاصی سیستم HLA همراه است (۱۱۱-۱۱۳). رخداد تیروئیدیت به دنبال زایمان، به علت سرکوب سیستم ایمنی ایجاد شده در زمان بارداری و بازگشت فعالیت مجدد آن در مرحله پس از زایمان است.

سوال ۴۳: آیا عوامل پیشگویی‌کننده برای PPT وجود دارند؟

خانم‌هایی که در طی سه ماهه اول بارداری سطح آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در خونشان مثبت است، بین ۳۳ تا ۵۰ درصد مبتلا به PPT خواهند گردید و خطر نسبی بروز این اختلال در این خانم‌ها در مقایسه با خانم‌هایی که آنتی بادی منفی هستند بین ۱۰ تا ۵۹ برابر خواهد بود (۱۱۴).

همان طور که تیتراژ آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در سه ماهه اول بارداری افزایش می‌یابد، احتمال PPT پس از زایمان نیز بالا خواهد رفت. اگرچه هیپوآکوژنیسیته نسج تیروئید نشانه‌ای از تغییرات هورمونی در PPT است ولی کاربرد بالینی در پیشگویی یا تشخیص این اختلال ندارد (۱۱۵).

سوال ۴۴: شیوع تیروئیدیت پس از زایمان چقدر است؟

شیوع PPT حدود ۸/۱ درصد (۱/۱ - ۱۶/۷ درصد) می‌باشد. ولی نتایج مطالعات مختلف بسیار متفاوت هستند (۱۱۶). شیوع این بیماری در ایران ۱۱/۴ درصد گزارش شده است (۱۱۷). خانم‌های مبتلا به سایر بیماری‌های اتوایمیون نیز در معرض خطر بالاتر PPT هستند، شیوع PPT در مبتلایان به دیابت تیپ یک ۲۵ درصد، هیپاتیت مزمن ویرال ۲۵ درصد، لوپوس اریتماتوز منتشر ۱۴ درصد و افرادی که سابقه قبلی بیماری گریوز دارند ۴۴ درصد گزارش شده است (۱۱۸-۱۲۲). به علاوه خانم‌هایی که پس از زایمان قبلی مبتلا به PPT شده و بهبود یافته‌اند ۷۰ درصد احتمال این بیماری را به دنبال بارداری بعدی خواهند داشت (۱۲۳). خانم‌هایی که به دلیل تیروئیدیت هاشیموتو تحت درمان لووتیروکسین قرار گرفته‌اند، در صورتی که نسج تیروئیدشان کاملاً آتروفیک نشده باشد نیز ممکن است مبتلا به PPT شوند (۱۲۴). مواردی از PPT به دنبال سقط گزارش شده ولی شیوع آن نامشخص است (۱۲۵).

سوال ۴۵: علائم بالینی PPT چیست؟

اغلب بیماران در مرحله پرکاری تیروئید بدون علامت هستند و در واقع افزایش میزان هورمون خفیف است. البته در مقایسه با خانم‌های بدون PPT علائم تحریک پذیری، عدم تحمل گرما، خستگی و تپش قلب در مرحله پرکاری تیروئید بیشتر مشاهده می‌شود. در مقابل، علائم در مرحله کم کاری تیروئید بیشتر بوده که شامل عدم تحمل سرما، پوست خشک، کاهش انرژی، اختلال تمرکز و درد می‌باشد (۱۰۹، ۱۲۶، ۱۲۷).

سوال ۴۶: آیا PPT با افسردگی همراه است؟

مطالعاتی که به بررسی همراهی PPT و افسردگی بعد از زایمان پرداخته‌اند نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. بعضی مطالعات (ولی نه همه) (۱۲۸، ۱۲۹) ارتباط واضحی را گزارش کرده‌اند. دو مطالعه هم ارتباط واضح بین آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و افسردگی را بدون ارتباط با فعالیت تیروئید گزارش کرده‌اند (۱۳۰، ۱۳۱) اما مطالعه دیگری این ارتباط را گزارش نکرد (۱۳۲). یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر که اثر

i. Postpartum thyroiditis
ii. Natural Killer Cells

۸-۴ هفته بعد سطح TSH اندازه‌گیری شود. خانم‌های مبتلا به PPT که بدون علامت بوده و TSH بالا ولی کمتر از ۱۰ میلی واحد بر لیتر دارند و قصد باردار شدن ندارند، نیاز به درمان نخواهند داشت. ولی به اندازه‌گیری مجدد TSH پس از ۸-۴ هفته نیاز است و اگر TSH همچنان بالاتر از محدوده طبیعی باقی ماند، درمان با لووتیروکسین توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۸: بیماران در مرحله کم کاری PPT که علائم بالینی شدید و یا قصد بارداری دارند، باید با لووتیروکسین درمان شوند. (سطح B - USPSTF)

سوال ۵۰: درمان لووتیروکسین در خانم مبتلا به PPT تا چه مدت ادامه یابد؟

بررسی جامعی در مورد طول مدت درمان با لووتیروکسین انجام نشده است، اصولاً در خانم‌هایی که قصد بارداری دارند، باردار هستند و یا شیردهی دارند باید با درمان، عملکرد تیروئید در محدوده طبیعی نگه داشته شود و در سایر افراد با پایش آزمایشات تیروئیدی مشخص شود که فاز کم کاری گذرا بوده و یا دائمی می‌شود.

توصیه ۴۹: اگر لووتیروکسین برای PPT شروع گردید، بعداً باید برای قطع آن تلاش کرد، کاهش دوز دارو باید از ۱۲-۶ ماه بعد از شروع درمان در نظر گرفته شود ولی کاهش دوز در خانمی که قصد باردار شدن دارد، باردار است و یا شیر می‌دهد توصیه نمی‌شود. (سطح C - USPSTF)

سوال ۵۱: بعد از بهبود مرحله کم کاری PPT، با چه فواصلی باید بیماری‌یابی انجام شود؟

تاثیر PPT بر روی عملکرد طولانی مدت تیروئید در ۶ مطالعه بررسی شده است (۱۲۷، ۱۳۵-۱۳۹) و نتایج نشان می‌دهد که در طی یک سال، ۲۰-۱۰ درصد افرادی که فاز کم کاری آن‌ها بهبود یافته، مبتلا به کم کاری دائم تیروئید می‌گردند. نتایج یک مطالعه بزرگ آینده نگر بر روی ۱۶۹ خانم مبتلا به PPT مشخص کرد که ۵۴ درصد از ۱۶۹ خانم، مبتلا به کم کاری تیروئید دائم گردیدند (۷۵)، یک گزارش از ایران شیوع کم کاری دائم ناشی از تیروئیدیت پس از زایمان را ۲۲/۲ درصد گزارش نموده است (۱۴۰). عوامل مرتبط با خطر کم کاری تیروئید دائم، شامل این موارد است: چندزایی، هیپوآکوژنیستی نسج تیروئید در نمای اولتراسوند، شدت مرحله اولیه کم کاری تیروئید، عیار TPOAb، سن مادر و سابقه قبلی سقط می‌باشد.

لووتیروکسین را با پلاسبو^۱ (دارونما) در خانم‌های آنتی‌بادی بادی مثبت مقایسه کرده بود نیز تفاوتی در بروز افسردگی پس از زایمان بین دو گروه پیدا نکرد (۱۳۳).

توصیه ۴۳: در خانم‌های مبتلا به افسردگی پس از زایمان، اندازه‌گیری سطح TSH، تیروکسین آزاد (FT₄) و TPOAb توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

سوال ۴۷: درمان مرحله پرکاری تیروئید PPT چیست؟ هیچ مطالعه آینده‌نگری در مورد زمان و چگونگی درمان PPT وجود ندارد. نحوه درمان مرحله پرکاری به ماهیت گذرای آن برمی‌گردد. درمان با تیونامیدها (متی مازول و پروپیل تیواوراسیل) در این مرحله به دلیل ماهیت تخریبی تیروئیدیت اثری نخواهد داشت. علائم بالینی شایع در مرحله پرکاری در مقایسه با گروه کنترل شامل طپش قلب، عدم تحمل گرما و تحریک پذیری هستند (۱۲۶، ۱۲۷، ۱۳۴). علائم به طور واضح خفیف بوده و اغلب نیاز به درمان ندارند ولی مرحله پرکاری PPT باید از بیماری گریوز افتراق داده شود.

توصیه ۴۴: در مرحله پرکاری تیروئید، بیماران علامت دار ممکن است نیاز به بتا بلوکر داشته باشند و استفاده از دوز کم پروپرانولول برای تخفیف علائم بهترین گزینه بوده و درمان فقط برای چند ماه نیاز است. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۵: داروهای ضد تیروئید برای درمان مرحله پرکاری تیروئید PPT توصیه نمی‌شود. (سطح D - USPSTF)

سوال ۴۸: بعد از بهبود مرحله پرکاری تیروئید، برای بررسی مرحله کم کاری با چه فاصله‌ای TSH اندازه‌گیری شود؟

توصیه ۴۶: به دنبال بهبود مرحله پرکاری تیروئیدیت، TSH باید هر دو ماه اندازه‌گیری شود (و یا هر زمانی که علائم مرتبط بروز نمایند) و این اندازه‌گیری تا پایان سال اول بعد از زایمان ادامه یابد. (سطح B - USPSTF)

سوال ۴۹: درمان مرحله کم کاری PPT چیست؟ علائم بالینی مانند اختلال تمرکز، عدم توجه به خود و شکایات مختلف در بیماران در مرحله کم کاری تیروئید در مقایسه با گروه کنترل بیشتر دیده می‌شود (۱۳۴).

توصیه ۴۷: بیماران در مرحله کم کاری در صورتی که علائم بالینی شدید داشته و یا تصمیم به بارداری مجدد داشته باشند، باید تحت درمان لووتیروکسین قرار بگیرند و

سوال ۵۳: آیا درمان خانم‌های باردار آنتی‌بادی مثبت با عملکرد طبیعی تیروئید با سلنیوم می‌تواند از بروز PPT جلوگیری نماید؟

اگرچه یک کارآزمایی بالینی نشان داده است که تجویز سلنیوم در خانم‌های باردار آنتی‌بادی مثبت می‌تواند به وضوح از بروز PPT پیشگیری نماید (۱۴۳)، اما مدارک کافی برای توصیه مصرف مکمل سلنیوم در طی بارداری در خانم‌های با آنتی‌بادی مثبت وجود ندارد.

توصیه ۵۲: در حال حاضر مدرک کافی برای مصرف سلنیوم برای جلوگیری از بروز PPT در تمام خانم‌ها وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۵۳: به دلیل شیوع بیشتر PPT در خانم‌های مبتلا به بیماری‌هایی مثل دیابت نوع ۱، گریوز خاموش و هپاتیت مزمن ویرال، اندازه‌گیری سطح TSH در این بیماران ۳ تا ۶ ماه بعد از زایمان توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

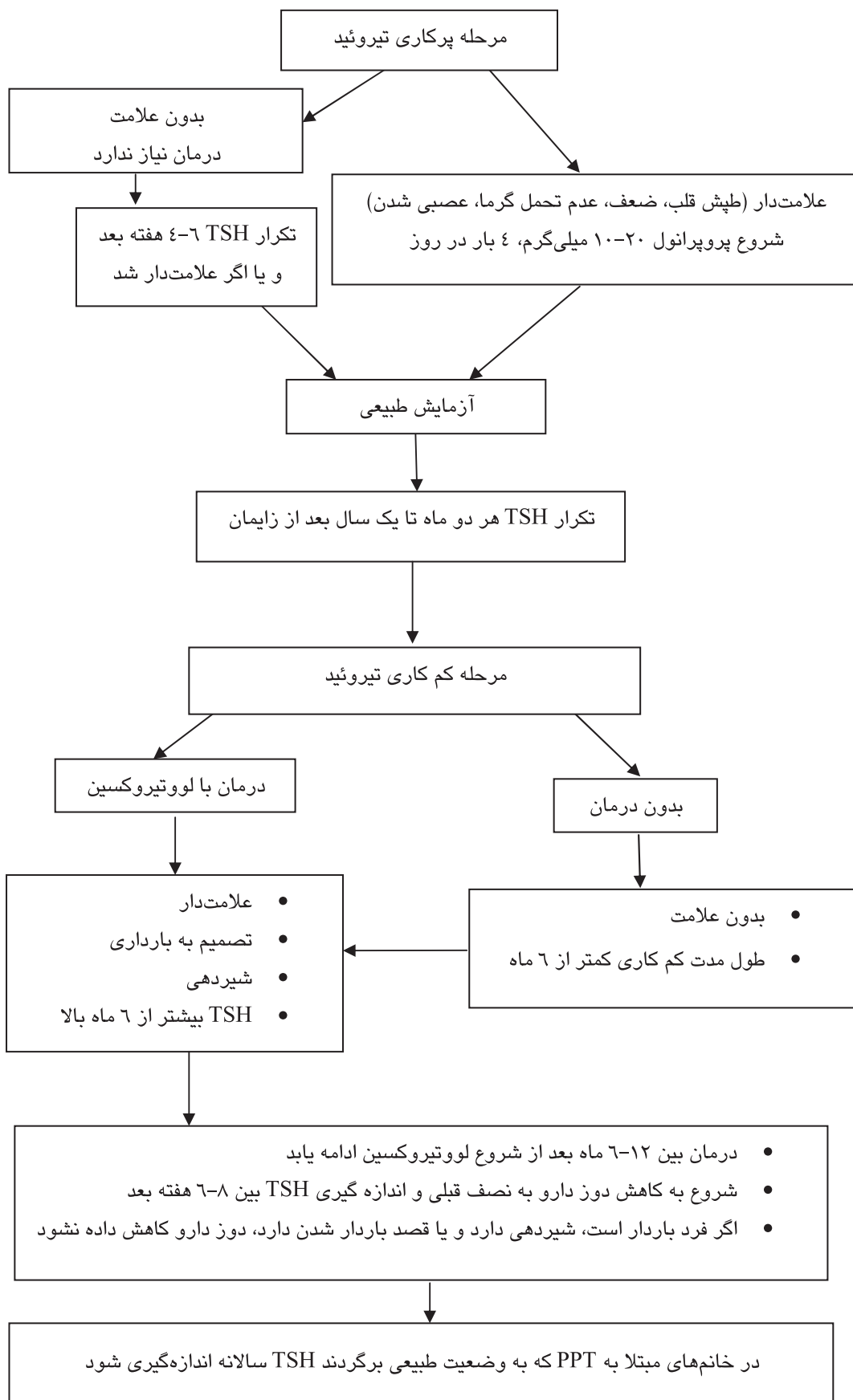
توصیه ۵۰: خانم‌هایی که سابقه قبلی PPT دارند باید از نظر احتمال کم کاری دائم تیروئیدی، سالانه آزمایش TSH انجام دهند. (سطح A - USPSTF)

تصویر ۲، راهکار درمان و پیگیری PPT را نشان می‌دهد.

سوال ۵۲: آیا درمان با ید و یا لووتیروکسین در خانم‌های TPOAb مثبت با عملکرد طبیعی تیروئید می‌تواند از بروز PPT جلوگیری نماید؟

دو مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده، اثر ید و لووتیروکسین در خانم‌های باردار آنتی‌بادی مثبت برای جلوگیری از بروز PPT را مورد بررسی قرار دادند و نتایج مشخص کرد که هیچ‌یک از دو روش شیوع این بیماری را کاهش ندادند (۱۴۱، ۱۴۲). لووتیروکسین شدت کم کاری در طی مرحله کم کاری PPT را کمتر کرد ولی ید اختلال عملکرد تیروئید را تا حدودی تشدید کرده بود.

توصیه ۵۱: درمان خانم‌های باردار TPOAb مثبت با لووتیروکسین و یا ید برای پیشگیری از PPT توصیه نمی‌شود. (سطح D - USPSTF)



تصویر ۲- راهکار درمان و پیگیری تیروئیدیت پس از زایمان

خودایمی تیروئید

می‌یابد، ولی هنوز شواهد کافی در این زمینه وجود ندارد. لذا به نظر نمی‌رسد که به جز پایش کم کاری تیروئید، این زنان نیازمند مراقبت ویژه‌ی دیگری باشند (۳، ۹۶، ۱۴۵، ۱۴۷، ۱۴۸).

سوال ۵۷: آیا مکمل سلنیوم در طی بارداری برای زنانی که TPOAb مثبت هستند توصیه می‌شود؟

در حالی که برخی مطالعات در زنان غیر باردار نشان داده‌اند که سلنیوم قادر است عیار TPOAb را کاهش دهد، اما سایر مطالعات نتایج ضد و نقیضی ارائه نموده‌اند. تنها یک کارآزمایی بالینی وجود دارد که نشان داده است زنان باردار یوتیروئید با TPOAb مثبت که روزانه با ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم درمان شدند، نه تنها بهبود معناداری در عملکرد تیروئید در دوران بعد از زایمان داشتند، بلکه سطوح TPOAb آن‌ها در طی بارداری در مقایسه با گروهی که درمان نشده بودند، پایین تر بود. کمبود سطح سلنیوم در زنانی که دچار سقط راجعه بودند نیز، مشخص گردیده است. احتمالاً جایگزینی سلنیوم، میزان TPOAb را کاهش می‌دهد. با این وجود، به نظر می‌رسد زنانی که توسط سلنیوم درمان می‌شوند، در معرض خطر دیابت نوع ۲ قرار می‌گیرند. لذا در حال حاضر هنوز شواهد کافی برای استفاده از مکمل سلنیوم برای زنان TPOAb مثبت در بارداری وجود ندارد (۳، ۶، ۱۴۳، ۱۴۹-۱۵۶).

توصیه ۵۵: در حال حاضر هنوز شواهد کافی برای استفاده از مکمل سلنیوم برای زنان TPOAb مثبت در بارداری وجود ندارد (سطح C - USPSTF) (۳، ۶، ۱۴۳، ۱۵۶-۱۴۹).

تغذیه ید در بارداری

سوال ۵۸: چرا افزایش دریافت ید در بارداری و شیردهی لازم است و چگونه وضعیت دریافت ید ارزیابی می‌شود؟

به علت افزایش تولید هورمون تیروئید، افزایش ترشح کلیوی ید و نیاز جنین به ید، نیاز روزانه به آن در بارداری نسبت به بزرگسالان غیر باردار، بیشتر است. زنانی که قبل و در طی بارداری دریافت ید کافی دارند، ذخیره ید داخل تیروئیدی مناسبی داشته و هیچ مشکلی برای تطابق با افزایش تقاضای هورمون تیروئید در طی بارداری نخواهند داشت. در این گروه از زنان، سطوح ید بدن در طی بارداری پایدار باقی می‌ماند. با این وجود، در صورت کمبود خفیف تا

سوال ۵۴: در زنان یوتیروئید (تیروئید درستکار) که قبل از بارداری TPOAb مثبت هستند، بعد از وقوع بارداری خطر کم کاری تیروئیدی چگونه است؟

اگر چه هنوز در این رابطه اتفاق نظر وجود ندارد اما مطالعات اندکی وجود دارند که نشان می‌دهند زنان باردار درست کار تیروئید با TPOAb مثبت، علی‌رغم سطح طبیعی TSH و عدم نیاز به لووتیروکسین در دوران بارداری، پس از زایمان به سمت سطح TSH بالاتر از ۴ میلی واحد بر لیتر پیشرفت می‌کنند. به نظر می‌رسد در این زنان برخی عملکردهای ذخیره‌ای تیروئید ممکن است حائل در سه ماهه اول ایجاد نماید. اما به دلیل نیاز روز افزون هورمون‌های تیروئیدی در طی دوران بارداری، گرایش به وقوع کم کاری تیروئیدی در اواخر بارداری افزایش یافته و منجر به بروز کم کاری تیروئید پس از زایمان می‌گردد (۳، ۱۴۴، ۱۴۵).

سوال ۵۵: زنان یوتیروئید TPOAb مثبت، در طی بارداری چگونه باید پایش و درمان گردند؟

به علت عوارض احتمالی کم کاری نهفته و آشکار تیروئید در بارداری و تکامل جنین، باید از افزایش TSH در بارداری اجتناب گردد. لذا از آنجایی که احتمال این افزایش در زنان باردار یوتیروئید TPOAb مثبت بیشتر است، به جاست که در طی بارداری هر ۶-۴ هفته سطح سرمی TSH اندازه‌گیری شود و در صورت افزایش آن، به مقادیر بیشتر از میزان‌های مرجع مخصوص سه ماهه‌های بارداری، درمان مقتضی صورت گیرد.

توصیه ۵۴: زنان درست کار تیروئید که TPOAb مثبت هستند، باید از نظر کم کاری تیروئید در بارداری پایش گردند و سطح سرمی TSH باید هر ۶-۴ هفته یک بار، در طی نیمه اول بارداری و حداقل یک بار بین هفته‌های ۲۶ و ۳۲ بارداری اندازه‌گیری شود (سطح B - USPSTF) (۳، ۱۴۶).

سوال ۵۶: آیا زنان یوتیروئید TPOAb مثبت باید برای عوارضی به جزء کم کاری تیروئید در بارداری پایش و درمان شوند؟

اگر چه پاره‌ای از مطالعات نشان داده است که در این زنان خطر سقط، دیابت بارداری، فشار خون حاملگی، پره اکلامپسی، زایمان زودرس، مرگ‌های پری‌ناتال و نیز تکامل ضعیف هوشی (IQ) و حرکتی در کودک آن‌ها افزایش



حرکتی مشخص می‌شود. کمبود ید مهم‌ترین علت قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی در جهان است (۶, ۵۰, ۱۵۷-۱۶۱).

سوال ۶۰: اثر کمبود متوسط ید بر مادر، جنین و کودک

چيست؟

زنان بارداری که میانگین غلظت ید ادراری آن‌ها بین ۵۰ و ۱۵۰ میکروگرم در لیتر باشد، به عنوان کمبود خفیف و متوسط تعیین می‌گردند. زنانی که دچار کمبود خفیف تا متوسط ید در بارداری باشند، در معرض خطر گواتر قرار دارند. به علاوه کاهش هورمون تیروئید، حتی با کمبود خفیف تا متوسط ید می‌تواند اثرات سوئی بر عملکرد شناختی کودک داشته باشد. همچنین کمبود خفیف تا متوسط ید با نقص توجه و بیش‌فعالی همراه است (۳, ۱۵۷, ۱۵۹, ۱۶۰, ۱۶۲, ۱۶۳). همچنین کمبود خفیف ید می‌تواند سبب افزایش بروز و اندازه گره‌های تیروئیدی در دوران بارداری می‌شود (۶, ۱۶۴, ۱۶۵).

سوال ۶۱: آیا مکمل ید در بارداری و شیردهی موجب

بهبود پیامدهای ناشی از کمبود شدید ید می‌گردد؟

در کمبود شدید ید، مصرف مکمل ید توسط مادر قبل از لقاح یا در ابتدای بارداری بهبود عملکرد شناختی را به همراه داشته و منجر به کاهش قابل ملاحظه‌ی کرتنیسم و سایر ناهنجاری‌های عصبی در نوزاد می‌گردد. همچنین مصرف مکمل ید توسط مادر در موارد کمبود شدید ید، میزان مرگ و میر نوزادی و شیرخوارگی را کم می‌کند (۳, ۱۷۱-۱۶۶).

توصیه ۵۷: اصلاح کمبود شدید ید با هر شکلی از مکمل

ید می‌تواند موجب کاهش مرگ و میر کودکان و بهبود تکامل عصبی-حرکتی گردد (۱۷۵-۱۷۲). (سطح A - USPSTF)

سوال ۶۲: آیا در موارد کمبود خفیف تا متوسط ید،

مصرف مکمل ید در بارداری و شیردهی موجب بهبود پیامدها می‌گردد؟

هشت کارآزمایی بالینی در خصوص مصرف ید در زنان باردار اروپایی دچار کمبود خفیف تا متوسط ید منتشر شده است، البته دوز و زمان مصرف مکمل ید در این مطالعات متفاوت است. تنها یک کارآزمایی اثرات مصرف مکمل ید را بر تکامل کودک بررسی نموده است. مصرف مکمل ید در موارد کمبود متوسط ید با کاهش حجم تیروئید مادر و نوزاد و همچنین کاهش سطوح تیروگلوبولین همراه بوده است. اثرات مکمل ید بر عملکرد تیروئید مادری متفاوت بوده است،

متوسط ید، ذخیره کلی ید بدن، که مقادیر ید ادراری بازتاب‌کننده آن هستند، به تدریج از سه ماهه اول تا سه ماهه سوم بارداری کاهش می‌یابد از آنجایی که ید برای تغذیه شیرخوار لازم است و در شیر مادر ترشح می‌شود، بنابراین، زنان در دوران شیردهی نیز نیاز به افزایش دریافت روزانه ید دارند. اندازه‌گیری ید ادرار تنها در مطالعات اپیدمیولوژیک و به منظور بررسی وضعیت کفایت در جامعه به کار می‌رود. از آنجایی که میزان ید ادرار در هر فرد به ویژه در هنگام بارداری بطور روزانه تغییرات عمده‌ای دارد، لذا اندازه‌گیری ید در یک نمونه ادرار به منظور تعیین کفایت ید در یک فرد نمی‌تواند نماینده خوبی برای میزان تغذیه ید او باشد.

توصیه ۵۶: نیاز به دریافت ید در دوران بارداری و

شیردهی افزایش می‌یابد ولی اندازه‌گیری آن در یک نمونه ادراری در دوران بارداری توصیه نمی‌شود.

(سطح A - USPSTF)

سوال ۵۹: کمبود شدید ید چه اثری در مادر، جنین و

کودک دارد؟

کمبود شدید ید در رژیم غذایی منجر به نقص تولید هورمون تیروئیدی مادری و جنینی می‌گردد. مقدار پایین هورمون تیروئید، تولید TSH از هیپوفیز را تحریک می‌کند و افزایش TSH به نوبه خود منجر به رشد تیروئید می‌گردد که در نهایت سبب ایجاد گواتر در مادر و جنین گشته و حتی می‌تواند رشد گره‌های خوش خیم و بد خیم تیروئید را تحریک کند. کمبود شدید ید در زنان باردار با افزایش میزان سقط جنین، مرده‌زایی و مرگ و میر پرناتال و شیرخوارگی و اختلالات جفتی همراه بوده است. سطوح طبیعی هورمون تیروئید برای مهاجرت طبیعی سلول‌ها و میلینیزه شدن مغز جنین ضروری است. کفایت هورمون‌های تیروئیدی در طی بارداری به ویژه در ماه سوم و پنجم زندگی داخل رحمی ضروری است. چون کمبود ید، بر تیروئید مادر و نیز جنین اثر می‌گذارد، لذا هر دو منبع تولید هورمون تیروئید ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. کمبود ید مادری و جنینی در بارداری و نوزادی اثرات نامطلوبی بر عملکرد شناختی فرزند به جا می‌گذارد. کودکانی که مادران‌شان در بارداری دچار کمبود شدید ید می‌باشند، ممکن است دچار کرتنیسمⁱⁱ گردند که با عقب افتادگی شدید ذهنی، ناشنوایی، لالی و دشواری

i . Myelination

ii . Crtinism

فراورده حاوی ید و اسید فولیک) و در سه ماهه دوم و سوم با استفاده از مولتی ویتامین دارای مکمل ید، تغذیه کافی ید در زمان بارداری را تامین می‌کند.

سوال ۶۴: حداکثر محدوده‌ی مجاز دریافت ید در زنان باردار و شیرده چقدر است؟

اکثر زنان قادر به تحمل دریافت بیش از حد ید روزانه تحت مکانیسم هموستازی هستند که به نام اثر ولف - چایکوف معروف است. در پاسخ به مقدار زیاد ید، مهار گذرای سنتز هورمون تیروئید روی می‌دهد. به دنبال تداوم مواجهه با سطوح بالای ید، تیروئید از اثر شدید ولف - چایکوف توسط کاهش انتقال فعال ید به داخل غده تیروئید فرار می‌کند و تولید هورمون در سطوح طبیعی حفظ می‌شود. برخی افراد به نحو مطلوبی قادر به فرار از اثر شدید ولف - چایکوف نیستند، این مسئله آنان را به کم کاری تیروئید در مواجهه با غلظت بالای ید، حساس می‌سازد. به خصوص جنین ممکن است در چنین شرایطی حساس باشد، چون تا هفته ۳۶ بارداری گریز از اثر شدید ولف - چایکوف به طور کامل تکامل نمی‌یابد. دریافت سطوح بالای ید از طریق غذای روزانه احتمالاً به لحاظ بیولوژیک تحمل می‌شود و اثرات نامطلوبی بر سلامت در جمعیت عمومی ندارد. سطوح بالای دریافت می‌تواند در نتیجه دریافت کلی یک ماده مغذی از غذا، آب، مکمل و کاربرد روزانه مزمن باشد. محدوده فوقانی قابل تحمل دریافت ید در بزرگسالان ۱۱۰۰ میکروگرم یا ۱/۱ میکروگرم در روز است (۳، ۱۷۸، ۱۸۷-۱۸۴). سازمان جهانی بهداشت عنوان نموده است که دریافت روزانه بیش از ۵۰۰ میکروگرم ید ممکن است برای زنان باردار خطرناک باشد (۱۵۹).

افزایش دریافت ید در بارداری به صورت معکوس موجب افزایش کم کاری تیروئید در افرادی می‌شود که در معرض خطر بیماری اتوایمیون تیروئید و کم کاری تیروئید قرار دارند. به خصوص زمانی که ید به تازگی در جمعیتی که دچار کمبود ید و گواترهای چند گره‌ای هستند، ارائه شده باشد. میزان ید دریافتی در طی بارداری و شیردهی نباید بیشتر از ۵۰۰ میکروگرم در روز باشد (۶، ۱۶۴، ۱۸۴، ۱۸۸). طبق نظر انجمن تیروئید اروپا (۲۰۱۴) میزان بالای دریافت ید می‌تواند با مشکلات اتوایمیون تیروئید همراه باشد. اما چنین یافته‌ای در تمام مطالعات مشاهده نشده است.

کاهش معنادار TSH مادری با مصرف مکمل ید در چهار کارآزمایی از هشت کارآزمایی مشاهده شده و افزایش T₄ یا تیروکسین آزاد (FT₄) فقط در ۲ کارآزمایی اشاره شده است. در هر دو مطالعه‌ای که پیامدهای تکامل عصبی را ارزیابی کرده بودند، مادران دچار کمبود متوسط تا خفیف که مکمل ید را در ابتدای بارداری دریافت نموده بودند، بهبود شرایط کودک را به دنبال داشته‌اند. احتمالاً زمان آغاز مصرف مکمل بسیار مهم است، زیرا اثرات مفید مکمل ید بر تکامل کودک در صورت آغاز مصرف بعد از هفته ۲۰ بارداری، از بین می‌رود. هیچ کارآزمایی اثرات ید را بر شیردهی بررسی نکرده است (۱۶۸، ۱۷۰، ۱۷۱، ۱۸۲-۱۷۶). با این وجود انجمن تیروئید اروپایی (۲۰۱۴) به صراحت عنوان نموده که اصلاح کمبود خفیف تا متوسط ید نیز می‌تواند در اجتناب از پیامدها موثر واقع گردد (۱۷۵-۱۷۲).

سوال ۶۳: چه میزان ید جهت دریافت روزانه در زنانی که تصمیم به بارداری دارند، زنانی که باردار هستند و زنان شیرده، پیشنهاد می‌شود؟

ید، یک ماده مغذی ضروری برای تولید هورمون تیروئید است و به مقادیر مختلف رژیم غذایی و نیز در محصولات ویتامینی و معدنی وجود دارد. دریافت روزانه (رژیم غذایی و مکمل) ۱۵۰ میکروگرم برای زنانی که قصد بارداری دارند و ۲۵۰ میکروگرم برای زنانی که باردار هستند و برای زنانی که شیرده هستند توصیه می‌شود (۳، ۱۸۳). طبق پیشنهاد سازمان جهانی بهداشت نیز، زنان باردار و شیرده باید روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید مصرف نمایند (۱۵۹). در این خصوص انجمن‌های تیروئید آمریکا و اروپا (۲۰۱۴) توصیه نموده‌اند که این مقدار ید با مصرف مکمل‌هایی که حاوی ۱۵۰ تا ۲۵۰ میکروگرم ید به صورت یدید پتاسیم باشند و اغلب به شکل ویتامین‌های مکمل بارداری در دسترس هستند، حاصل گردد. مصرف میزان مورد نیاز ید در بارداری (۲۵۰ میکروگرم در روز) باید از پیش از بارداری آغاز شود. در کشورهای که برنامه نمک یددار به طور موفق اجراء می‌گردد، حدود ۱۰۰-۱۵۰ میکروگرم ید از طریق نمک دریافت می‌شود، لذا به مکمل حاوی ۱۵۰ میکروگرم ید اضافی، نیاز است (۱۴۸، ۱۸۴).

توصیه ۵۸: زنان باردار و شیرده باید حداقل روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید استفاده نمایند (سطح A - USPSTF) (۳). علاوه بر مصرف نمک یددار، اضافه کردن ۱۵۰ میکروگرم ید در سه ماهه اول بارداری از طریق مصرف یدوفولیک

به لحاظ سطح غیر طبیعی TSH قبل از بارداری و همچنین در طی سه ماهه اول و دوم بارداری غربالگری شوند (سطح USPSTF - C) (۶).

توصیه ۶۰: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با غربالگری TPOAb مثبت در تمام زنان در سه ماهه اول بارداری وجود ندارد و نمی‌توان آن را توصیه کرد (سطح I USPSTF - C) (۳).

سوال ۶۷: آیا بین TPOAb و سقط خود به خودی مکرر در زنان یوتیروئید ارتباط وجود دارد؟

سقط مکرر به عنوان دو سقط متوالی یا سه سقط خود به خودی غیرمتوالی تعریف می‌شود و ممکن است در بیش از یک درصد از زنان دیده شود. تعدادی از مطالعات مقطعی و یا مورد - شاهدهی گزارش نموده‌اند که بیماران با سقط مکرر، شیوع بالاتری از آنتی‌بادی مثبت تیروئید را داشته‌اند. گزارش شده که احتمال سقط بعدی در زنان با سابقه سقط مکرر و TPOAb افزایش می‌یابد، ولی مطالعات دیگری نشان داده‌اند که هیچ تفاوتی بین بیماران با آنتی‌بادی مثبت تیروئید به لحاظ سقط مکرر با افراد سالم وجود ندارد. به طور کلی می‌توان گفت از آنجایی که دلایل سقط مکرر، بسیار متنوع و متعدد است، لذا اظهار نظر در خصوص نقش TPOAb در سقط مکرر دشوار است. زیرا مطالعات موجود در این زمینه، برای سایر دلایل سقط کنترل نشده بودند (۲، ۳-۲۰۰-۲۰۶).

سوال ۶۸: آیا زنانی که سقط راجعه دارند، باید قبل و در طی بارداری از نظر TPOAb مثبت با هدف درمان موارد یوتیروئید توسط لووتیروکسین یا درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) برای کاهش میزان سقط خود به خودی راجعه، غربال شوند؟

توصیه ۶۱: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با غربالگری TPOAb یا درمان توسط لووتیروکسین و IVIG در سه ماهه اول زنان یوتیروئید با سقط مکرر و یا در زنانی که تحت IVF قرار می‌گیرند، وجود ندارد (سطح I - USPSTF) (۳).

توصیه ۶۲: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان توسط لووتیروکسین در زنان یوتیروئید TPOAb مثبت در طی بارداری وجود ندارد (سطح I - USPSTF) (۳).

سوال ۶۹: آیا ارتباطی بین TPOAb مثبت و سقط در زنان یوتیروئید که تحت IVF قرار می‌گیرند وجود دارد؟

شاید عوامل ژنتیک و نژادی و تفاوت‌های محیطی در آن نقش داشته باشد. به نظر می‌رسد تشدید اتوایمیونیتی، یک پدیده گذرا در ارتباط با مصرف مکمل ید در بارداری باشد و احتمالاً در برخی موارد به کم کاری تحت بالینی تیروئید منجر شود. حداکثر میزان دریافت ید روزانه نباید بیش از ۵۰۰ میکروگرم در روز باشد (۱، ۱۴۸، ۱۸۹).

توصیه ۵۹: باید از مصرف داروهای حاوی مقادیر بالای ید و یا مواد حاجبی که برای رادیولوژی مصرف می‌گردد، در حاملگی اجتناب نمود (سطح USPSTF - C) (۳). به علاوه به علت نگرانی از خطر بالقوه کم کاری تیروئید جنین، باید از دریافت مقدار مستمر ید از رژیم غذایی و مکمل‌های خوراکی که منجر به افزایش دریافت ید به میزان بیش از ۵۰۰ میکروگرم در روز گردد اجتناب کرد (سطح C - USPSTF) (۶، ۱۴۸).

سوال ۶۵: آیا ارتباطی بین TPOAb مثبت و سقط خودبه خودی اسپورادیک^۱ در زنان یوتیروئید وجود دارد؟

از دست رفتن خود به خودی بارداری در قبل از هفته‌ی بیست حاملگی یا سقط خود به خودی، در ۱۷ تا ۳۱ درصد از تمام بارداری‌ها روی می‌دهد. متآنالیز هشت مطالعه مورد - شاهدهی و ۱۰ مطالعه طولی، ارتباط واضحی را بین TPOAb مثبت و سقط خود به خودی نشان داده است؛ ولی در این مطالعات نمی‌توان علت سقط را بررسی نمود (۳، ۱۰۴، ۱۸۵، ۱۹۰-۱۹۹).

سوال ۶۶: آیا همه‌ی زنان می‌باید از نظر TPOAb قبل و در طی بارداری با هدف درمان زنان یوتیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین جهت کاهش میزان سقط خود به خودی، غربالگری شوند؟

اگر چه نگرو و همکاران در یک کارآزمایی بالینی مداخله‌ای تصادفی شده آینده‌نگر کاهش سقط ناشی از کاربرد لووتیروکسین در بیماران با تیروئید درست کار که TPOAb مثبت بودند را گزارش نمودند، اما هنوز اثر بخشی این درمان در کارآزمایی بالینی دیگری به اثبات نرسیده است (۳). در حال حاضر غربالگری همگانی آنتی‌بادی‌ها و درمان احتمالی را نمی‌توان توصیه نمود. با این حال به علت این که زنانی با سطوح بالای آنتی‌بادی در معرض خطر افزایش کم کاری تیروئید قرار دارند، در صورت شناسایی، این افراد باید

سوال ۷۲: آیا زنان باید قبل و در طی بارداری از نظر TPOAb مثبت به منظور درمان با لووتیروکسین جهت کاهش زایمان پره‌ترم، غربالگری شوند؟

تنها یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در این خصوص وجود دارد که نشان داده است که درمان زنان درست کار تیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین خطر زایمان زودرس را کاهش می‌دهد، لذا شواهد کافی جهت توصیه به درمان این زنان هنوز وجود ندارد و نیازمند انجام مطالعات کارآزمایی‌های بالینی متعدد در جوامع مختلف با دریافت‌های متفاوت ید می‌باشد (۳، ۱۴۴).

توصیه ۶۴: شواهد کافی برای حمایت یا مخالفت با غربالگری TPOAb در سه ماهه اول بارداری یا درمان زنان یوتیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین جهت پیشگیری از زایمان زودرس وجود ندارد (سطح I - USPSTF) (۳).

گره‌های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری

سوال ۷۳: شیوع گره‌های تیروئید در حین بارداری چه میزان است؟

شیوع گره‌های تیروئید بین ۲۱-۳ درصد گزارش شده است. گره‌های تیروئید ممکن است در خانم‌های باردار شایع‌تر از خانم‌های غیرباردار باشد. شیوع گره‌های تیروئید با افزایش تعداد زایمان افزایش می‌یابد (۲۱۵). حاملگی می‌تواند بالقوه سبب تحریک رشد گره‌های خوش‌خیم و یا بدخیم گردد که این موضوع ممکن است به علت کمبود ید ایجاد شده در طی بارداری و یا اثر تحریکی هورمون HCG بر روی تیروئید و همچنین سطوح بالای استروژن باشد. در کل افزایش حجم گره تیروئید در طی بارداری دیده می‌شود (۶).

سوال ۷۴: شیوع سرطان تیروئید در خانم‌هایی با گره‌های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص می‌گردد چه میزان است؟

اطلاعات در مورد شیوع سرطان‌های تیروئید در طی بارداری عمدتاً بر اساس سه مطالعه گذشته‌نگر در سه مرکز ارجاعی برای این بیماران صورت گرفته است و این شیوع از ۱۲-۴۳ درصد متفاوت بوده است (۲۱۸-۲۱۶). اما باید در نظر گرفت که این مطالعات مشکلات بسیار مهمی در متدولوژی دارند که مهم‌ترین آن ماهیت گذشته‌نگر مطالعات

در حالی که چندین تحقیق، افزایش خطر سقط را در زنان نابارور با TPOAb مثبت و یوتیروئید که با استفاده از روش‌های کمک باروری، باردار شده‌اند، نشان می‌دهد، اما این یافته در مطالعات دیگر تایید نشده است. یک متآنالیز که شامل چهار کارآزمایی بالینی از بیماران تحت IVF بود، افزایش خطر سقط را در حضور TPOAb مثبت نشان داد. به هر حال به نظر می‌رسد هنوز در این خصوص شواهد کافی برای توصیه به غربالگری وجود ندارد (۳، ۱۴۳، ۲۰۷-۲۱۱).

سوال ۷۰: آیا زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی (IVF) قرار می‌گیرند، باید از نظر مثبت بودن TPOAb قبل یا در طی بارداری با هدف درمان توسط لووتیروکسین جهت کاهش میزان سقط خود به خودی، غربالگری شوند؟

هنوز شواهد کافی در این خصوص وجود ندارد. در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر که درمان با لووتیروکسین در زنان TPOAb مثبت که با استفاده از روش‌های کمک باروری، باردار شده بودند انجام شده بود، هیچ‌گونه تفاوتی در میزان بروز سقط بین دو گروه مشاهده نگردید. به نظر می‌رسد بیمارانی که به علت ناباروری تحت روش‌های کمک باروری قرار می‌گیرند، دلایل مختلفی برای ناباروری و یا کم باروری دارند و این مسئله ممکن است، متناقض بودن داده‌ها را توجیه کند.

توصیه ۶۳: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان لووتیروکسین در زنان یوتیروئید TPOAb مثبت، تحت درمان با روش‌های کمک باروری وجود ندارد (سطح I - USPSTF) (۳).

سوال ۷۱: آیا ارتباطی بین TPOAb مثبت و زایمان زودرس در زنان یوتیروئید وجود دارد؟

زایمان زودرس یا زایمان قبل از هفته ۳۷، در ۱۵-۱۰ درصد از بارداری‌ها دیده می‌شود. در حالی که در پاره‌ای از مطالعات شیوع زایمان زودرس در زنان TPOAb و TgAb مثبت بیشتر از زنان فاقد این آنتی‌بادی‌ها بود، اما سایرین این ارتباط را مشاهده نکرده‌اند. به نظر می‌رسد به دلیل متعدد بودن عوامل موثر بر زایمان زودرس و فقدان کنترل این عوامل در مطالعات موجود، هنوز شواهد کافی برای اظهار نظر قطعی در این خصوص وجود ندارد (۳، ۶، ۱۹۴، ۲۱۲-۲۱۴).

میکروکلسیفیکاسیون^{vi} و گره‌های طول‌تر با عرض کم‌تر و نواحی پرعروق داخل گره می‌باشد (۲۲۴، ۲۲۵). حضور ۲ یا بیشتر از مشخصات سونوگرافی مشکوک، می‌تواند شانس بدخیمی را در گره‌های تیروئید افزایش دهد (۹۳-۸۸ درصد) (۲۲۶). نمونه برداری از گره‌هایی که نمای سونوگرافی خوش‌خیم دارند تا بعد از زایمان می‌تواند به تعویق بیفتد.

توصیه ۶۵: استراتژی مطلوب برای ارزیابی گره‌های تیروئید در طی بارداری بر اساس تعیین ریسک صورت می‌گیرد. تمامی زنان لازم است تاریخچه کامل و معاینه بالینی، اندازه‌گیری TSH و تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) سرم و سونوگرافی ناحیه گردن داشته باشند (سطح A - USPSTF)

توصیه ۶۶: اهمیت اندازه‌گیری کلسیتونین در خانم‌های باردار با گره‌های تیروئید نامشخص است. این اندازه‌گیری در خانم‌هایی با تاریخچه فامیلی سرطان مدولاری تیروئید یا MEN2 کمک‌کننده می‌باشد. اندازه‌گیری آن در تمامی خانم‌های باردار توصیه نمی‌گردد. انجام تست تحریکی پنتاگاسترین در طی بارداری ممنوع است (سطح I - USPSTF) (۶، ۲۱۵).

توصیه ۶۷: FNA یک اقدام تشخیصی ایمن در طی بارداری است و در هر یک از سه ماهه‌های بارداری می‌تواند انجام شود (۲۲۶-۲۲۸). بارداری در تشخیص سیتولوژیک نمونه‌های FNA تیروئید اختلالی ایجاد نمی‌کند. انجام FNA هیچ‌گونه خطری برای بارداری ندارد و در نهایت مطالعات آینده‌نگری در خصوص قابلیت اطمینان FNA در حین حاملگی وجود ندارد (سطح A - USPSTF) (۲۱۶، ۲۱۷).

توصیه ۶۸: گره‌های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص داده می‌شوند و نمای سونوگرافی مشکوک دارند، لازم است تحت FNA قرار گیرند. در مواردی که گره‌ها احتمالاً خوش‌خیم هستند، انجام FNA ممکن است تا بعد از زایمان (در صورت ترجیح بیمار) به تعویق افتد. (سطح I - USPSTF)

گره‌های تیروئید که دارای نمای سونوگرافی مشکوک می‌باشند لازم است تحت FNA قرار گیرند. موارد سونوگرافی مشکوک شامل نمای هیپواکوئیک، حواشی نامشخص، حضور میکروکلسیفیکاسیون و گره‌های بلندتر اما با پهنای کمتر می‌باشد. حضور ۲ یا بیشتر از مشخصات سونوگرافی

و همچنین انجام این مطالعات در مراکز ارجاعی تخصصی بوده است. در تنها مطالعه آینده‌نگر شیوع سرطان تیروئید در طول بارداری در ۲۱۲ خانم چینی مورد ارزیابی گرفته است که در این مطالعه میزان گره‌های تیروئید ۱۵/۳ درصد و میزان سرطان تیروئید صفر درصد بوده است. تفسیر این مطالعات از آنجائی که بر اساس تعداد محدود زنان شرکت کننده بوده است، دقیق نمی‌باشد (۱۶۵). نهایتاً شیوع سرطان تیروئید در بارداری ۱۴/۴ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است و شایع‌ترین سرطان تیروئید، سرطان پاپیلاری بوده است (۲۱۹).

سوال ۷۵: استراتژی تشخیصی مطلوب برای گره‌های تشخیص داده شده در طی بارداری کدام است؟

تمام خانم‌های باردار با گره تیروئید نیاز است که در مورد تاریخچه خانوادگی بیماری‌های تیروئید خوش‌خیم و یا بدخیم مورد پرسش قرار گیرند. در این تاریخچه مواردی نظیر سرطان مدولاری تیروئید فامیلی، نئوپلازی متعدد اندوکراین (MENⁱ) نوع ۲، سرطان پاپیلری تیروئید فامیلیⁱⁱ و پولیپوزⁱⁱⁱ وجود پولیپ‌های متعدد فامیلی باید مورد سؤال قرار گیرد (۲۲۰، ۲۲۱). همچنین تاریخچه رادیوتراپی در ناحیه سر و گردن در دوره کودکی و سرعت رشد گره تیروئید باید مورد ارزیابی قرار گیرد. درحقیقت رشد پیش رونده یک گره، نیازمند انجام آسپیراسیون سوزنی نازک (FNA^{iv}) می‌باشد. همچنین حضور سرفه‌های مداوم و یا گرفتگی صدا ممکن است مبین بیماری بدخیم باشد. معاینه دقیق تیروئید و بررسی از نظر حضور غدد لنفاوی بسیار ضرورت دارد (۲۲۲، ۲۲۳). به طور کلی ارزیابی گره تیروئید به شکل منفرد و یا در یک گواتر چند گره‌ای نظیر خانم‌های غیرباردار می‌باشد (۶). سونوگرافی تیروئید، دقیق‌ترین وسیله برای تعیین حضور گره‌های تیروئید، مشخص کردن نمای آنها، پیگیری رشد گره و همچنین ارزیابی غدد لنفاوی است. گره‌های تیروئید کمتر از یک سانتی‌متر، نیازی به انجام FNA ندارند مگر آنکه از نظر بالینی و یا سونوگرافی شک بدخیمی در گره بالا باشد. موارد سونوگرافی مشکوک شامل نمای هیپواکوئیک^v حواشی نامشخص، حضور

- i . Multiple endocrine neoplasia
- ii . Familial Papillary Thyroid Carcinoma
- iii . Polyposis
- iv . Fine-needle aspiration
- v . Hypochoic

vi . Microcalcification

افزایش نمی‌دهد. البته باید توجه نمود که هیچ‌یک از این مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی نبوده‌اند بلکه تمامی آن‌ها گذشته‌نگر بوده و تعداد شرکت‌کنندگان در این مطالعات محدود بوده است. (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

توصیه ۷۱: تأثیر بارداری بر روی کارسینومای مدولاری، نامعلوم است. جراحی در خانم‌های باردار با تومورهای اولیه بزرگ و یا متاستازهای وسیع لنفاوی، توصیه می‌گردد (سطح I - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۷۷: ریسک حین جراحی برای مادر و جنین، در خانم‌های بارداری که کاندید جراحی تیروئید در طی بارداری هستند چه میزان است؟

عمده اما نه تمامی مطالعات (با حجم نمونه بین ۱ تا ۹۶ مورد) جراحی سرطان تیروئید را در سه ماهه دوم انجام داده‌اند و این مطالعات هیچ‌گونه عوارض مادری یا جنینی را نشان نداده‌اند (۲۱۶)، (۲۲۴-۲۲۰)، (۲۳۱-۲۳۳). نتایج یک مطالعه جمعیتی جراحی تیروئید و پاراتیروئید بر روی ۲۰۱ خانم باردار را با ۳۱۱۵۵ خانم غیر باردار مقایسه کرده است (۲۳۴) که از این میزان ۱۶۵ مورد مربوط به تیروئید و ۴۶ درصد این زنان مبتلا به سرطان تیروئید بوده‌اند. خانم‌های بارداری که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، میزان بالاتری از عوارض، مدت اقامت بیشتر در بیمارستان و هزینه‌های بالاتر بیمارستانی را متحمل شده‌اند. همچنین میزان عوارض جنینی و مادری به ترتیب ۵/۵ و ۴/۵ درصد بوده است (۲۳۵).

توصیه ۷۲: در خانم‌های باردار مبتلا به سرطان تیروئید که کاندید جراحی هستند، لازم است این عمل در سه ماهه دوم بارداری انجام گردد تا با افزایش ریسک مادر و جنین همراه نباشد. انجام جراحی در سه ماهه اول بارداری می‌تواند همراه با اختلالات ارگانوژنز و یا سقط خود به خودی و در سه ماهه آخر بارداری همراه با زایمان زودرس باشد. همچنین خطر کم کاری تیروئید مادر بعد از جراحی تیروئید و کم‌کاری غده پاراتیروئید باید مدنظر قرار گیرد (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۷۸: گره‌های خوش‌خیم تیروئید در طی بارداری به چه صورت باید تحت مراقبت درمانی قرار گیرند؟

هرچند بارداری عامل خطری برای پیشرفت گره‌های تیروئید است، اما مدارک محکمی در خصوص اثرات دارویی لووتیروکسین در کاهش اندازه گره‌های تیروئید وجود ندارد. از این رو مصرف دوز سرکوب کننده لووتیروکسین برای

مشکوک، می‌تواند عمده گره‌های نئوپلاستیک را در تیروئید مشخص نماید (۸۸-۹۳ درصد). نمونه برداری از گره‌هایی که نمای سونوگرافی خوش‌خیم دارند تا بعد از زایمان می‌تواند به تعویق بیفتد. برای گره‌های عمدتاً سفت و جامد^۱ به قطر یک سانتی‌متر یا بیشتر و گره‌های کمپلکس ۲-۱/۵ سانتی‌متر یا بزرگتر، سیتولوژی FNA نیاز است. گره‌های ۵ میلی‌متر تا ۱ سانتی‌متر با یافته‌های سونوگرافی مشکوک و یا تاریخچه پرخطر FNA نیز باید گاید سونوگرافی شوند. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۹: استفاده از تصویر برداری با ید و یا تعیین جذب ید رادیواکتیو و یا ید درمانی در طی بارداری ممنوع است. استفاده نابه جا از ید درمانی پیش از هفته ۱۲ بارداری، سبب آسیب تیروئید جنین نمی‌شود. (سطح A - USPSTF)

سوال ۷۶: آیا بارداری بر روی پیش‌آگهی سرطان تیروئید تأثیر می‌گذارد؟

بعضی از مطالعات نشان می‌دهند پیش‌آگهی زنان با سرطان تیروئید تمایز یافته (DTCⁱⁱ) که در طی بارداری یا در طی یک سال اول بعد از زایمان تشخیص داده شده‌اند و جراحی آن‌ها در طی بارداری انجام شده و یا به پایان بارداری موکول گردیده است، با زنانی که تشخیص سرطان تیروئید آن‌ها در زمان‌های غیر از بارداری بوده است، تفاوتی نشان نمی‌دهد (۲۲۹، ۲۳۰). برخلاف مطالعات فوق یک گزارش نشان داده است که مبتلایان به DTC در طی بارداری و یا در طی یک سال بعد از زایمان، پیش‌آگهی بدتری در خصوص تداوم و یا عود بیماری در قیاس با زنانی که تشخیص آن‌ها قبل از بارداری و یا یک سال بعد از زایمان بوده است داشته‌اند (۲۳۰). گیرنده استروژن آلفا، در عمده تومورهای زنانی که در طی بارداری و یا بلافاصله بعد از زایمان تشخیص داده شده، وجود دارد که ممکن است عاملی برای پیش‌آگهی بد مرتبط با رشد وابسته به استروژن باشد. در نهایت عمده مطالعات دلالت بر آن دارند که حاملگی، پیش‌آگهی زنان باردار با DTC را تغییر نمی‌دهد. تأثیر بارداری بر روی زنان مبتلا به سرطان مدولاری یا آناپلاستیک نامعلوم است (۲۱۵).

توصیه ۷۰: جراحی برای خانم‌های باردار مبتلا به DTC، می‌تواند تا پایان دوره بارداری به تعویق افتد و این موضوع عود بیماری و یا مرگ و میر ناشی از تومور را

i . Solid

ii . Differentiated thyroid carcinoma

هر سه ماه بارداری، سونوگرافی تیروئید به منظور تعیین سرعت رشد تومور انجام شود و در صورت افزایش سریع حجم و اندازه گره تیروئید، تصمیم‌گیری برای جراحی صورت گیرد (سطح I - USPSTF) (۲۱۵).

توصیه ۷۵: انجام جراحی در خانم‌هایی با DTC، می‌تواند بدون آنکه پیش‌آگهی بیمار را تحت تأثیر خود قرار دهد، تا بعد از زایمان به تعویق انداخته شود. اما اگر رشد قابل ملاحظه DTC در طی بارداری صورت گیرد و یا آنکه متاستازهای غدد لنفاوی پیش از اواسط بارداری تشخیص داده شود، می‌توان جراحی را همان موقع انجام داد (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

توصیه ۷۶: درمان با هورمون‌های تیروئید ممکن است در خانم‌های باردار مبتلا به DTC به خوبی تمایز یافته که جراحی آن‌ها به بعد از زایمان موکول شده است مد نظر قرار گیرد. هدف از درمان با لووتیروکسین، نگه داشتن سطح TSH سرم در سطح ۰/۱ تا ۰/۵ میلی واحد بر لیتر می‌باشد (سطح I - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۸۰: گره‌های تیروئید suspicious (مشکوک) در طی بارداری چگونه باید تحت مراقبت قرار گیرند؟

مطالعات آینده‌نگری در مورد پیش‌آگهی زنان با گزارش FNA مشکوک برای گره تیروئید در دوره بارداری وجود ندارد. از آنجائی که ۳۰ درصد گره‌های مشکوک در نهایت بدخیم هستند و همچنین از آنجائی که پیش‌آگهی DTC تشخیص داده شده در طی بارداری با تعویق انداختن زمان جراحی به بعد از زایمان تغییری پیدا نمی‌کند، منطقی آن است که انجام جراحی در گره‌های تیروئید با گزارش مشکوک به بعد از زایمان موکول گردد. از آنجائی که عمده‌ای از این خانم‌ها دارای گره‌های خوش‌خیم هستند، داروی لووتیروکسین در طی بارداری توصیه نمی‌گردد (۲۱۵).

توصیه ۷۷: خانم‌های باردار با FNA گره تیروئید با گزارش مشکوک^{۱۱}، به جز مواردی که رشد قابل ملاحظه گره ایجاد شده، نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند. همچنین اگر متاستازهای غدد لنفاوی وجود داشته باشد، درمان با هورمون‌های تیروئید توصیه نمی‌گردد (سطح I - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۸۱: غلظت سرمی TSH در طی بارداری برای خانم‌هایی که تشخیص سرطان تیروئید قبلاً برای آنان

گره‌های خوش‌خیم تیروئید طی بارداری توصیه نمی‌گردد. در گره‌هایی که FNA آن‌ها خوش‌خیم است اما رشد سریع در طی بارداری دارند و یا شواهد سونوگرافی مشکوک برای بدخیمی دارند، تکرار FNA در طی بارداری ضروری است. در عدم حضور رشد سریع گره‌هایی با گزارش FNA خوش‌خیم^{۱۲} یا (بینابینی)، نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند (۲۳۶). جراحی برای گره‌های خوش‌خیم زمانی مد نظر قرار می‌گیرد که این گره‌ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند (۲۱۵).

توصیه ۷۳: گره‌هایی که FNA آن‌ها خوش‌خیم است اما رشد سریع در طی بارداری و یا شواهد سونوگرافی مشکوک برای بدخیمی دارند، تکرار FNA در طی بارداری ضروری است. در صورت عدم حضور رشد سریع گره‌هایی با گزارش FNA خوش‌خیم و یا مشکوک، نیازی به جراحی در طی بارداری نیست (۲۱۵). جراحی برای گره‌های خوش‌خیم زمانی مد نظر قرار می‌گیرد که این گره‌ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند (سطح B - USPSTF)

سوال ۷۹: سرطان‌های تیروئید تمایز یافته (DTC) در طی بارداری چگونه باید تحت مراقبت قرار گیرند؟

بر اساس توصیه انجمن تیروئید آمریکا (۲۳۶)، گره تیروئید با تشخیص FNA مبین PTC که در اوایل بارداری تشخیص داده شده است، باید به وسیله سونوگرافی تحت پیگیری قرار گیرد. اگر گره تا هفته ۲۴ بارداری رشد قابل ملاحظه‌ای داشت (افزایش ۵۰ درصد در حجم و ۲۰ درصد در دو بعد گره)، باید جراحی انجام شود. اما اگر گره تا اواسط بارداری تغییر اندازه ندهد و یا اگر تشخیص در نیمه دوم بارداری صورت گیرد، جراحی تا بعد از زایمان می‌تواند به تعویق افتد. در بیماران با بیماری پیشرفته، جراحی می‌تواند در سه ماه دوم بارداری انجام شود. اگر جراحی تا بعد از زایمان به تعویق افتد، می‌توان درمان با هورمون‌های تیروئید را برای بیماران با تشخیص FNA مبین DTC انجام داد. هدف درمان با داروی تیروئید، حفظ TSH در حد ۰/۱ تا ۰/۵ میلی واحد بر لیتر می‌باشد (۲۱۵، ۲۳۶).

توصیه ۷۴: هنگامی که تصمیم برای به تعویق انداختن زمان جراحی تیروئید در خانم‌های باردار با سرطان‌های تیروئید DTC تا بعد از زایمان صورت گیرد، لازم است در

خواهد کرد تا درمان جایگزینی مناسب برای داروی تیروئید قبل از بارداری انجام شود (۲۱۵).

توصیه ۷۹: معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماهه بین دریافت ید رادیواکتیو و بارداری فاصله گذاری گردد. این موضوع کمک می‌کند تا درمان جایگزینی با داروی تیروئید به شکل مناسب قبل از بارداری صورت گیرد تا سطح TSH در میزان مناسب قبل از بارداری با ثبات گردد (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۸۳: آیا بارداری سبب افزایش ریسک عود DTC می‌گردد؟

بارداری سبب افزایش ریسک عود تومور در خانم‌هایی که پیش از بارداری فاقد شواهدی از بقایای بیماری به شکل بالینی و یا بیوشیمیایی بوده‌اند، نمی‌گردد. اما بارداری ممکن است سبب اثرات تحریکی برای رشد سلول‌های سرطان تیروئید در بیمارانی که در زمان شروع بارداری دارای شواهد بالینی و یا بیوشیمیایی مثبت بوده‌اند، گردد (۲۱۵).

توصیه ۸۰: اولتراسونوگرافی و پایش اندازه‌گیری تیروگلوبولین در طی بارداری، در بیماران با DTC که ریسک پایین دارند و پیش از بارداری شواهد بافتی یا بیوشیمیایی (افزایش تیروگلوبولین) از بیماری را نداشته‌اند، توصیه نمی‌گردد (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

توصیه ۸۱: پیگیری سونوگرافی باید در هر یک از سه ماهه‌های بارداری در بیمارانی با DTC با تشخیص قبلی که سطوح بالای تیروگلوبولین یا شواهد تداوم بیماری بافتی را پیش از بارداری داشته‌اند، به شکل منظم انجام شود (سطح B - USPSTF).

داده شده است و در حال درمان با لووتیروکسین هستند، باید در چه میزانی نگه داشته شود؟

برخی مطالعات که نشان داده‌اند که پرکاری تیروئید تحت بالینی تاثیری بر عوارض مادری و یا نوزادی ندارد، بر این اساس، معقول آن است که سطح پیش از بارداری TSH سرکوب شده، به شکلی مطمئن در سراسر بارداری حفظ گردد. میزان مناسب سرکوب TSH، وابسته به آن است که پیش از بارداری شواهدی از عود بیماری و یا باقیمانده تومور وجود داشته است یا خیر. بر اساس راهنمای ۲۰۰۹ انجمن تیروئید آمریکا (۲۳۶) و انجمن تیروئید اروپا (۲۳۷)، میزان TSH سرم باید به شکل ثابت در سطوحی کمتر از ۰/۱ میلی واحد بین الملل بر لیتر در بیماران با بیماری پایدار قبل از بارداری^۱ حفظ گردد. در بیمارانی که از نظر بالینی و بیوشیمیایی فاقد بیماری هستند اما دارای توموری با خطر بالا بوده‌اند، سطح TSH باید در سطوح بین ۰/۱ - ۰/۵ میلی واحد بر لیتر حفظ گردد. در افراد فاقد بیماری و خطر پایین میزان TSH در سطح بین ۰/۳ - ۱/۵ میلی واحد بین الملل بر لیتر حفظ گردد.

توصیه ۷۸: اهداف مقادیر TSH پیش از بارداری در خانم‌هایی با DTC که از طریق تعیین ریسک صورت گرفته، لازم است در طی بارداری نیز حفظ گردد. TSH باید تا هفته ۲۰-۱۶ بارداری هر ۴ هفته مورد اندازه‌گیری قرار گیرد و بین هفته ۲۶ تا ۳۲ یک بار دیگر هم مورد ارزیابی قرار گیرد (سطح B - USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۸۲: اثرات درمان ید رادیواکتیو در درمان DTC بر روی بارداری‌های بعدی چگونه است؟

مطالعات ساوکاⁱⁱ و همکاران (۲۳۸) و هم‌چنین گارسی و همکاران (۲۳۹)، نشان داده‌اند که درمان قبلی با ید رادیواکتیو سبب افزایش ریسک نازایی، سقط، مرگ و میر دوره نوزادی، ناهنجاری‌های مادرزادی، زایمان زودرس، وزن پایین نوزاد، مرگ در طی سال اول زندگی و یا سرطان در فرزند، نمی‌شود. پتانسیل افزایش خطر مشکلات بارداری در چند ماه بعد از دریافت ید ممکن است به علت کنترل ناقص با هورمون‌های تیروئید و درجاتی از کم کاری تیروئید باشد. لذا معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماهه بین دریافت ید رادیواکتیو و بارداری فاصله گذاری شود. این موضوع کمک

i . Persistant Disease

ii . Sawka

References

1. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocrine journal*. 2014;61(7):697-704.
2. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocrine Journal*. 2014; 61(8): 751-8.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
4. Azizi F, Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Askari S, et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid*. 2013;23(3):354-9.
5. Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Askari S, Hedayati M, Amirshakari G, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in Iranian pregnant women. *Journal of thyroid research*. 2013;2013:651517.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EL, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97: 2543-65.
7. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18(3):404-33.
8. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Laboratory medicine practice guidelines*. *Thyroid*. 2003; 13(1):3-126.
9. Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J PV, Butz S, editor. *The Thyroid and Reproduction*. New York: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 84-95.
10. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004; 14(12):1084-90.
11. Soldin OP, Chung SH, Colie C. The Use of TSH in Determining Thyroid Disease: How Does It Impact the Practice of Medicine in Pregnancy?. *Journal of thyroid research*. 2013;2013:148157.
12. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid*. 2007;17(4):303-11.
13. Soldin OP, Hilakivi-Clarke L, Weiderpass E, Soldin SJ. Trimester-specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine-sufficient women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2004;349(1-2):181-9.
14. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest*. 1991;14(1):1-9.
15. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab*. 2004;50(9-10):581-4.
16. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen*. 2004;11(4):170-4.
17. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(Pt 4):329-32.
18. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(4): 53-7.
19. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem*. 2010; 56(6):902-11.
20. Amouzegar A, Ainy E, Khazan M, Mehran L, Hedayati M, Azizi F. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. *Horm Metab Res*. 2014;46(3):206-10.
21. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18(3):303-8.
22. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012; 18(6): 988-1028.
23. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid*. 1993;3(2):81-5.
24. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17-18):1348-53.
25. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(2): 573-97.
26. Association BT. UK guideline for the use of thyroid function tests 2006. 1-85.
27. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):1-47.
28. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):648-52.
29. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(6):683-8.
30. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*. 1999;9(7):653-7.
31. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*. 2005;11(5):527-39.
32. Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG)

- in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clinical endocrinology*. 1997;46(6):719-25.
33. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009;19(8):863-8.
 34. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *The New England journal of medicine*. 1998;339(25):1823-6.
 35. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(9): 526-9.
 36. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;143(8):922-6.
 37. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160(1):1-8.
 38. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989; 160(1):63-70.
 39. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(6):946-9.
 40. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruneiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2009;22(6):547-53.
 41. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clinical endocrinology*. 2001;54(3):365-70.
 42. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):211-7.
 43. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(1):107-16.
 44. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2354-9.
 45. Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146A(18):2390-5.
 46. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(11): E337-41.
 47. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *American journal of medical genetics*. 1999;83(1):43-6.
 48. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *International journal of pediatric endocrinology*. 2009;2009:132041.
 49. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004; 10(8): 1018-23.
 50. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*. 2009;19(7):673-4.
 51. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1981; 305(22): 1323-6.
 52. Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1991; 70(6): 461-3.
 53. Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. Hypertthyroidism and pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1974;134(3):434-9.
 54. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*. 1998;8(9):859-64.
 55. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(3):738-44.
 56. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract*. 2010;16(1):118-29.
 57. Ochoa-Maya MR, Frates MC, Lee-Parritz A, Seely EW. Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*. 1999;9(11):1111-4.
 58. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid*. 1992;2(3):219-24.
 59. Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982; 55(1):108-12.
 60. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1998; 139(6): 584-6.
 61. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(12): 5851-7.
 62. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies?. *Thyroid*. 2009;19(6):661-2.
 63. Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. *Fetal diagnosis and therapy*. 2001;16(1):47-51.

64. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6093-8.
65. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 1992;2(2):155-9.
66. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(3 Pt 1):359-64.
67. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. 1999;9(7):727-33.
68. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(9):740-2.
69. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):289-302.
70. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(4):412-20.
71. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(3) Pt 2:509-12.
72. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;153(6):655-60.
73. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):159-65.
74. Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: Is it necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):1-2.
75. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):303-16.
76. Azizi F. Treatment of post-partum thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(3):244-7.
77. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3985-8.
78. Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid*. 2005;15(11):1287-90.
79. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S, et al. The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2008;159(2):161-5.
80. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):493-6.
81. Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxicmothers taking methimazole. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2003;16(9):1239-43.
82. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7(3):127-30.
83. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):549-55.
84. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
85. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(3):349-53.
86. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1699-707.
87. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):E44-8.
88. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(1):85-92.
89. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1084-94.
90. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):772-9.
91. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):493-501.
92. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):225-48.
93. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghasabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4227-34.
94. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clinical endocrinology*. 2010;72(6):825-9.

95. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2003; 59(3):282-8.
96. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2004;357(3):241-90.
97. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 1990;323(2):91-6.
98. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid*. 2009;19(3):269-75.
99. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid*. 2010; 20(10): 1175-8.
100. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3234-41.
101. Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901-8.
102. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 105(2):239-45.
103. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clinical endocrinology*. 1991; 35(1): 41-6.
104. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2, Part 1):337-41.
105. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clinical endocrinology*. 1999;50(2):149-55.
106. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid*. 2011; 21(10):1143-7.
107. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):203-7.
108. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(4): 645-50.
109. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 1982;306(14):849-52.
110. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(3):652-7.
111. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(6):1959-66.
112. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev*. 2001; 22(5): 605-30.
113. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;74(3):645-53.
114. Smallridge RC. Postpartum thyroid disease A model of immunologic dysfunction. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2000;1(2):89-103.
115. Adams H, Jones MC, Othman S, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, et al. The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. *Clinical radiology*. 1992; 45(5): 311-5.
116. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid*. 2006; 16(6): 573-82.
117. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001;145(4):397-401.
118. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(1):10-6.
119. Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008;41(4):318-9.
120. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1993;118(6):419-23.
121. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*. 2011;20(7):690-9.
122. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2007;17(8):767-72.
123. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1997;47(418):305-8.
124. Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, Rodriguez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pre-

- gnancy? The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(11):4000-5.
125. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(8):2455-7.
 126. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. Thyroid. 1999;9(7):685-9.
 127. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. J Endocrinol Invest. 1992;15(4):265-72.
 128. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? Clinical endocrinology. 2001;55(6):809-14.
 129. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komprou IH, et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. The New England journal of medicine. 1991;324(25):1815-6.
 130. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. Bmj. 1992;305(6846):152-6.
 131. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2001; 145(5): 579-84.
 132. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komprou IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. Acta endocrinologica. 1993;129(1):26-30.
 133. Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2002;180:327-30.
 134. Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, Friedman DS, Klein TA, Smallridge RC. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. American journal of obstetrics and gynecology. 1988;159(1):203-9.
 135. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2005;153(3):367-71.
 136. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. British medical journal. 1988; 296 (6617): 241-4.
 137. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. Acta endocrinologica. 1990;123(4):395-401.
 138. Tachi J, Amino N, Tamaki H, Aozasa M, Iwatani Y, Miyai K. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1988;66(3):480-4.
 139. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin FR, Walfish PG. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmunopathogenesis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1988;67(2):327-33.
 140. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. Endocrine. 2005;27(3):279-82.
 141. Kampe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1990;70(4):1014-8.
 142. Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(9):3191-8.
 143. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007; 92(4): 1263-8.
 144. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(7): 2587-91.
 145. Glinoe D, Riahi M, Grün J-P, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994;79(1):197-204.
 146. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. Public health nutrition. 2007;10(12A):1542-6.
 147. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(3):772-9.
 148. 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. European Thyroid Journal. 2014;3(2):76-94.
 149. Al-Kunani A, Knight R, Haswell S, Thompson J, Lindow S. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001;108(10):1094-7.
 150. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. European Journal of Endocrinology. 2003;148(4):389-93.
 151. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angsturm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87(4): 1687-91.
 152. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. Thyroid. 2008;18(1):7-12.
 153. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. European Journal of Nutrition. 2014:1-7.

154. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17(7):609-12.
155. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(4):217-23.
156. Vaquero E, DE Carolis C, Valensise H, Romanini C, Lazzarin N, Moretti C. Mild Thyroid Abnormalities and Recurrent Spontaneous Abortion: Diagnostic and Therapeutical Approach. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2000;43(4):204-8.
157. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *European Journal of Endocrinology*. 1998;138(5):536-42.
158. Delange F, Dunn J. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 2005.
159. World Health Organization UNICEF/ICCIDD, Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Third edition (updated 1st september 2008). ISBN: 1789241595827
160. Vermiglio F, Lo Presti V, Castagna M, Violi M, Moleti M, Finocchiaro M, et al. Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders. *Thyroid*. 1999;9(1):19-24.
161. Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, Ares S, Saenz-Rico B, de Escobar GM, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(3):447-53.
162. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public health nutrition*. 2007;10(12A):1554-70.
163. Vermiglio F, Lo Presti V, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):6054-60.
164. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1997; 40(1):102-16.
165. Kung A, Chau M, Lao T, Tam S, Low L. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(3): 1010-4.
166. Pharoah P, Buttfeld I, Hetzel B. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *The Lancet*. 1971;297(7694):308-10.
167. O'Donnell KJ, Abdal Rakeman M, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Yong Mei Z, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2002;44(2):76-81.
168. Fierro-Benitez R, Cazar R, Stanbury J, Rodriguez P, Garces F, Fierro-Renoy F, et al. Effects on school children of prophylaxis of mothers with iodized oil in an area of iodine deficiency. *Journal of endocrinological investigation*. 1988;11(5):327-35.
169. Cao X-Y, Jiang X-M, Dou Z-H, Rakeman MA, Zhang M-L, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(26):1739-44.
170. DeLong GR, Leslie PW, Wang S-H, Jiang X-M, Zhang M-L, Jiang J-Y, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *The Lancet*. 1997; 350(9080): 771-3.
171. Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *European Journal of Endocrinology*. 1994;130(6):547-51.
172. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews*. 2009; 30(4):376-408.
173. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013;27(3):174-83.
174. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British journal of nutrition*. 2013;110(05):831-9.
175. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(1):R1-R15.
176. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *European Journal of Endocrinology*. 2002; 147(1): 29-34.
177. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009;19(5):511-9.
178. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(1):258-69.
179. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *European Journal of Endocrinology*. 1996;134(4):443-8.
180. Nøhr SB, Laurberg P. Opposite Variations in Maternal and Neonatal Thyroid Function Induced by Iodine Supplementation during Pregnancy 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):623-7.
181. Pedersen K, Laurberg P, Iversen E, Knudsen P, Gregersen H, Rasmussen O, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(4):1078-83.
182. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodophylaxis on thyroid size during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(2): 482-5.
183. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of*

- the American Dietetic Association. 2001; 101(3): 294-301.
184. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public health nutrition*. 2007; 10(12A): 1606-11.
185. Elish N, Saboda K, O'Connor J, Nasca P, Stanek E, Boyle C. A prospective study early pregnancy loss. *Human Reproduction*. 1996;11(2):406-12.
186. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *The New England journal of medicine*. 1981;304(12):702-12.
187. Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science*. 1979;205(4405):502-3.
188. Hollowell JG, Haddow JE. The prevalence of iodine deficiency in women of reproductive age in the United States of America. *Public health nutrition*. 2007; 10(12A): 1532-9.
189. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(26):2783-93.
190. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of reproductive immunology*. 2010;85(1):25-32.
191. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clinics in perinatology*. 2007;34(4):611-26.
192. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominicis R, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid*. 2010;20(6):633-7.
193. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(3):364-9.
194. Glinoe D, SOTO MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in Patients with Mild Thyroid Abnormalities: Maternal and Neonatal Repercussions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(2):421-7.
195. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(6):387-91.
196. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(6):751-5.
197. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and Murine Thyroiditis: Thyroglobulin Immunization Leads to Fetal Loss in Specific Allogeneic Pregnancies I. *Endocrinology*. 2001; 142(2): 823-9.
198. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, Yeung WS, Kung AW. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):2104-9.
199. Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Human Reproduction*. 2003; 18(5): 1094-9.
200. Lee/R.M, Silver/ R.M, (2000) Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations, (*Seminars in reproductive medicine*), 18(4), 433-440. DOI: 10.1055/s-2000-13733.
201. Baek K-H, Lee E-J, Kim Y-S. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(7):310-7.
202. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott Jr RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):843-8.
203. Esplin MS, Branch D, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(6):1583-6.
204. Pratt D, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertility and sterility*. 1993;60(6):1001-5.
205. Rushworth F, Backos M, Rai R, Chilcott I, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Human Reproduction*. 2000;15(7):1637-9.
206. De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Lago AD, Giacomelli R, et al. Anti-thyroid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome: Evidence of Reduced Fecundity and of Poor Pregnancy Outcome in Recurrent Spontaneous Aborters. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004;52(4):263-6.
207. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(9):4149-52.
208. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Human Reproduction*. 2000;15(3):545-8.
209. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of Antithyroid Antibodies in Euthyroid Women on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1998;40(1):2-8.
210. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(11):649-55.
211. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(4):643-52.
212. Martin JA, Osterman M, Sutton PD. Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System. *NCHS data brief*. 2010(39):1-8.
213. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. 2006;16(7): 864-71.
214. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al. Thyropoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(1):58-62.

215. Struve CW HS, Ohlen S. Influence frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:7-9.
216. Tan GH GH, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1996; 156:2317-20.
217. Marley EF OY. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol*. 1997;16:122-5.
218. Rosen IB WP, Nikore V. Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery* 1985; 98:1135-40.
219. Smith LH DB, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189:1128-35.
220. KC L. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*. 1997;7:107-13.
221. L H. Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1764-71.
222. Tucker MA JP, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res*. 1991;51:2885-8.
223. Tan GH, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1995;155:2418-23.
224. Gharib H PE, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR Jr, Zeiger MA, Zini M. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006;12:63-102.
225. Brander A VP, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound*. 1992; 20:37-42.
226. Papini E GR, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87:1941-6.
227. Belfiore A LRG. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;361: 30-400.
228. Ji H. Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid*. 1992; 2:165-8.
229. Herzon FS MD, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:1191-3.
230. Vannucchi G PM, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162:145-51.
231. Rosen IB WP. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg*. 1986;121:1287-90.
232. Doherty CM SM, Rice DH, Montero M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope*. 1995;105:251-5.
233. Chong KM TY, Chuang J, Hwang JL, Chen KT. Thyroid cancer in pregnancy: a report of 3 cases. *J Reprod Med*. 2007;52:416-8.
234. Kuy S RS, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*. 2009; 144:399-406.
235. Mestman JH GT, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24:41-71.
236. Cooper DS DG, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
237. Pacini FSM, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2006;154:787-803.
238. Sawka AM LD, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology*. 2008;69:479-90.
239. Garsi JP SM, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, Schvartz C, Henri-Amar M, Bardet S, de Vathaire F. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med*. 2008;49:845-52.

توصیه‌هاⁱ

آزمون‌های عملکرد تیروئید در بارداری

توصیه ۱: لازم است از محدوده طبیعی TSH، به صورت اختصاصی برای هر یک از سه ماهه‌های بارداری، که در جمعیت با دریافت ید کافی تعیین شده باشد، استفاده نمود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۲: اگر محدوده طبیعی اختصاصی TSH متناسب با روش اندازه‌گیری، برای هر یک از سه ماهه‌های بارداری در دسترس نباشد، می‌توان از محدوده‌های طبیعی که در زنان باردار ایرانی با روش ایمنورادیومتریکⁱⁱ تعیین گردیده است (حداکثر طبیعی در سه ماهه اول ۳/۹ و در سه ماهه دوم و سوم ۴/۱ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) استفاده کرد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۳: حتی الامکان اندازه‌گیری TSH در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۶ بعد از ظهر انجام شود تا تغییرات شبانه روزی، تأثیری بر تفسیر نتایج آزمایش و تشخیص نگذارد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴: عدم مصرف لووتیروکسین در روز نمونه‌گیری، برای سنجش TSH توصیه نمی‌شود، ولی در صورتی که اندازه‌گیری TT₄ و تیروکسین آزاد (FT₄) مد نظر باشد، نمونه‌گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۵: از آنجا که اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) با روش‌های مرجع در آزمایشگاه‌های بالینی در دسترس نیست، لازم است پزشکان بالینی در صورت استفاده از اندازه‌گیری تیروکسین آزاد (FT₄) به روش ایمنونواسی که در آزمایشگاه‌های در دسترس‌شان عملی است، از محدودیت‌های اندازه‌گیری این روش آگاه باشند. در چنین شرایطی TSH سرم، شاخص دقیق‌تری از وضعیت تیروئید در دوران بارداری است. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۶: توصیه می‌شود در دوران بارداری، برای ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT₄)، با اندازه‌گیری TT₄ و T-uptake، از شاخص FT₄ آزاد (یا FT₄I) استفاده شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۷: محدوده طبیعی برای آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز (TPOAb) می‌باید با روش ایمنونواسی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه‌ای، می‌توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود. (سطح B - USPSTF)

تیروتوکسیکوز در بارداری

توصیه ۸: وقتی که TSH سرم در سه ماهه اول بارداری کمتر از ۰/۰۱ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر است، اخذ تاریخچه پرکاری تیروئید و معاینه بالینی ضروری است. اندازه‌گیری FT₄ (یا FT₄I) در همه بیماران و در مواردی محدود TT₃ تام سرم و آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) کمک کننده خواهند بود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۹: شواهد کافی برای به کارگیری سونوگرافی جهت تشخیص افتراقی انواع پرکاری تیروئید در حاملگی وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۱۰: جذب ید رادیواکتیو و یا اسکن تیروئید، در زمان بارداری نباید انجام شود. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۱۱: درمان مناسب پرکاری تیروئید ناشی از بارداری (GH) و هیپرامزیسⁱⁱⁱ بارداری، درمان‌های علامتی و مراقبت برای دهیدراتاسیون و در صورت نیاز بستری کردن در بیمارستان است. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۱۲: داروهای ضد تیروئید در درمان پرکاری تیروئید بارداری (GH) توصیه نمی‌شوند. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۱۳: بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید باید هنگامی اقدام به بارداری نماید که یوتیروئیدی حاصل شده باشد. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۱۴: در سه ماهه اول بارداری، پروپیل‌تیواوراسیل برای درمان پرکاری تیروئید ترجیح داده می‌شود و در کسانی که متی‌مازول مصرف می‌کنند پس از تایید بارداری، پروپیل‌تیواوراسیل جایگزین می‌شود. پس از سه ماهه اول توصیه می‌شود که پروپیل‌تیواوراسیل قطع و متی‌مازول شروع شود. در موارد استثنایی و بر اساس نظر پزشک متخصص معالج می‌توان هر یک از داروها را برای کلیه ماه‌های بارداری استفاده نمود. (سطح I - USPSTF)

iii. Hyperemesis

i. Recommendations

ii. Immunoradiometric assay- IRMA

در صورت وجود هر مورد غیرطبیعی درمان شوند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۲۲: درمان پرکاری تحت بالینی در حاملگی توصیه نمی‌شود. هیچ شواهدی وجود ندارد که این درمان نتایج حاملگی را بهبود ببخشد، بلکه ممکن است عوارض سوء جنینی ایجاد نماید. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۲۳: درمان انتخابی و بدون خطر پرکاری تیروئید در زن شیرده، متی‌مازول ۳۰-۲۰ میلی‌گرم در روز است. از آنجا که پروپیل‌تیوآوراسیل می‌تواند عوارض کبدی ایجاد کند، به عنوان داروی جانشین فقط در موارد خاص مصرف می‌شود. بهتر است داروی ضدتیروئید در دوزهای منقسم بعد از شیردهی استفاده شود. (سطح A - USPSTF)

کم کاری تیروئید در بارداری

توصیه ۲۴: کم کاری آشکار تیروئید در دوران بارداری باید درمان شود. این شامل تمام مادران بارداری می‌شود که سطح TSH سرمی آنها از محدوده‌ی طبیعی هر سه ماهه بارداری بالاتر است و تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) سرم پایین دارند همچنین کلیه زنان باردار که TSH سرم بالاتر از ۱۰ میلی واحد در لیتر دارند، بدون توجه به میزان تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) سرم باید درمان شوند. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۲۵: درمان هیپوتیروکسینمی ایزوله در دوران بارداری توصیه نمی‌شود. (سطح C - USPSTF)

توصیه ۲۶: با توجه به کمبود شواهد، در مادران با TPOAb منفی، توصیه‌ای به نفع و یا به ضرر درمان کم کاری تیروئید تحت بالینی، نمی‌باشد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۲۷: مادران باردار مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید با سطح مثبت TPOAb باید با لووتیروکسین درمان شوند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۲۸: درمان مادران باردار با کم کاری تیروئید، با لووتیروکسین خوراکی انجام می‌شود. قویا توصیه می‌شود درمان با سایر انواع داروهای تیروئید از جمله T₃ و هورمون‌های تیروئید انجام نشود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۲۹: هدف از درمان مادران مبتلا به کم کاری تیروئید، طبیعی کردن سطح TSH سرم با توجه به محدوده طبیعی برای هر سه ماهه بارداری خواهد بود. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۱۵: درمان هم‌زمان داروهای ضدتیروئید و لووتیروکسین در زمان بارداری توصیه نمی‌شود؛ مگر در موارد نادر پرکاری تیروئید جنین. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۱۶: در خانم‌های بارداری که با داروهای ضدتیروئید درمان می‌شوند، تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) و TSH سرم باید تقریباً هر ۶-۲ هفته یک بار اندازه‌گیری شود و غلظت FT₄ (یا FT₄I) سرم در بالاترین حد طبیعی نگه‌داری شود. غلظت TSH سرم ممکن است در طول بارداری در سطح پایین طبیعی متوقف بماند و توجه به غلظت تیروکسین آزاد (FT₄) کافی است. باید از افزایش TSH به بیش از حد طبیعی بارداری جلوگیری نمود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۱۷: تیروئیدکتومی در زن باردار به ندرت ضرورت دارد و اگر لازم باشد، بهترین زمان سه ماهه دوم بارداری است. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۱۸: اگر زن باردار سابقه بیماری گریوز دارد و یا اکنون به آن مبتلا است، اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در مادر باید در هفته‌های ۲۶-۲۲ حاملگی انجام شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۱۹: بررسی وضعیت جنین و اولتراسونوگرافی هر ۳-۴ هفته یک بار در زنان بارداری که پرکاری تیروئید کنترل نشده دارند، و یا آنها که غلظت‌های بالای آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) (بیشتر از سه برابر حداکثر طبیعی) را دارا هستند، ضروری است. همچنین مشاوره با متخصص زنان و مامایی با تجربه و متخصص نوزادان، مطلوب است. پیش چنین مواردی به وسیله اولتراسونوگرافی برای تعداد ضربان قلب جنین و رشد او، حجم مایع آمیوتیک و گواتر جنین انجام می‌شود. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۲۰: نمونه‌گیری خون بندناف در موارد فوق‌العاده استثنایی و در شرایط خاص انجام می‌شود. در موارد فوق‌العاده نادر در مادری که با داروهای ضدتیروئید درمان می‌شود و جنین او گواتر دارد و عملکرد تیروئید جنین نامشخص است نمونه‌گیری خون بندناف می‌تواند مشخص کند آیا جنین کم‌کاری یا پرکاری تیروئید دارد یا خیر. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۲۱: کلیه نوزادان مادرانی که بیماری گریوز دارند (به جز آنها که آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) آنها منفی است و نیاز به مصرف داروهای ضدتیروئید نداشته‌اند) باید از نظر اندازه و فعالیت غده تیروئید بررسی کامل شوند و

تیروئیدی (مانند سونوگرافی سریال و نمونه‌گیری خون بند ناف) ضرورت ندارد و فقط زمانی توصیه می‌شود که شرایط خاصی برای بارداری اتفاق افتاده باشد. همچنین اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) در مادر باردار که به علت درمان قطعی کم کار شده و لووتیروکسین مصرف می‌کند، اگر به دلیل بیماری گریوز جراحی گردیده تا یک سال بعد از عمل و اگر رادیواکتیو دریافت کرده است تا ۶ سال بعد، ضروری است. (سطح A - USPSTF)

غربالگری آزمون‌های تیروئید در بارداری

توصیه ۳۸: شواهد موجود به نفع یا به ضرر توصیه به انجام TSH قبل از بارداری برای عموم زنان نمی‌باشد.

(سطح I - USPSTF)

توصیه ۳۹: از آنجایی که مطالعات، فایده‌ای برای درمان مادران مبتلا به هیپوتیروکسینمی ایزوله نشان نمی‌دهند، غربالگری از نظر سنجش سطح سرمی T_4 و یا تیروکسین آزاد (FT_4) یا (FT_4I) در بارداری توصیه نمی‌شود. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۴۰: شواهد موجود به نفع یا به ضرر انجام آزمون TSH قبل از بارداری در افرادی که در معرض خطر بیماری‌های تیروئید نیستند، نمی‌باشد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۴۱: تمام مادران باردار در اولین ویزیت پس از بارداری باید از نظر وجود سابقه‌ی بیماری‌های تیروئید و درمان با داروهای تیروئیدی و یا ضد تیروئیدی، مورد بررسی قرار گیرند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۲: TSH سرم باید در اوایل بارداری در افراد با خطر بالا برای کم کاری تیروئید اندازه‌گیری شود. (سطح A - USPSTF)

تیروئیدیت پس از زایمان

توصیه ۴۳: در خانم‌های مبتلا به افسردگی پس از زایمان، اندازه‌گیری سطح TSH، تیروکسین آزاد (FT_4) و TPOAb توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۴: در مرحله پرکاری تیروئید، بیماران علامت‌دار ممکن است نیاز به بتابلوکر داشته باشند و استفاده از دوز کم پروپرانولول، برای تخفیف علائم بهترین گزینه بوده و درمان فقط برای چند ماه نیاز است. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۳۰: مادران با کم کاری تیروئید تحت بالینی که تحت درمان با لووتیروکسین قرار نمی‌گیرند، باید از نظر عملکرد تیروئید تا پایان بارداری مورد ارزیابی قرار بگیرند. در این افراد سطح سرمی TSH و FT_4 (یا FT_4I) سرم هر ۴ هفته و تا هفته‌های ۲۰-۱۶ بارداری و بعد از آن حداقل یک بار بین ۲۶-۲۲ هفته چک می‌گردد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۳۱: بیماران با کم کاری تیروئید که به تازگی باردار شده‌اند، باید به محض تاخیر در قاعدگی و یا آزمون بارداری مثبت، دوز لووتیروکسین خود را ۳۰-۲۵ درصد افزایش دهند. همچنین می‌توان دوز لووتیروکسین را از یک دوز در روز به ۹ دوز در هفته افزایش داد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۳۲: تفاوت زیادی بین افراد مختلف در میزان نیاز به افزایش لووتیروکسین در حین بارداری وجود دارد، به صورتی که معدودی از مادران باردار نیاز به افزایش دوز ندارند، برخی نیاز به افزایش حدود ۲۰-۱۰ درصد دارند، در حالی که بعضی دیگر نیاز دارند دوز روزانه دریافتی‌شان تا ۸۰ درصد تغییر کند. اتیولوژی کم کاری و سطح سرمی TSH دو عامل اصلی در پیش بینی میزان افزایش دوز هستند. به محض بارداری جهت تنظیم دوز، این موارد را باید مدنظر قرار داد. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۳۳: در خانم‌های مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین، باید دوز دارو را قبل از بارداری به نحوی تغییر داد که TSH سرم کمتر از ۲/۵ میلی واحد در لیتر برسد. اگر TSH سرم به زیر یک میلی واحد در لیتر کاهش یابد، افزایش آن در سه ماهه اول بارداری با احتمال کمتری اتفاق می‌افتد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۳۴: در مادران باردار مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان، باید TSH سرمی هر ۴ هفته و تا نیمه بارداری اندازه‌گیری گردد. زیرا در این زمان بیشترین نیاز به افزایش دوز خواهد بود. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۳۵: در مادران باردار کم کار تیروئید تحت درمان، TSH سرم باید حداقل یک بار بین هفته‌های ۲۶-۳۲ چک گردد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۳۶: به دنبال زایمان، لووتیروکسین باید مانند دوز قبل از بارداری تجویز گردد و ۶ هفته پس از زایمان، TSH سرم مجدداً اندازه‌گیری شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۳۷: در مادران مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو تحت درمان مناسب، هیچ آزمونی به جز اندازه‌گیری آزمون‌های

اتوایمیونیتی تیروئید

توصیه ۵۴: زنان یوتیروئید که TPOAb مثبت هستند، باید از نظر کم کاری تیروئید در بارداری پایش گردند و سطح سرمی TSH باید هر ۶-۴ هفته یک بار، در طی نیمه اول بارداری و حداقل یک بار بین هفته‌های ۲۶ و ۳۲ بارداری اندازه‌گیری شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۵۵: در حال حاضر هنوز شواهد کافی برای استفاده از مکمل سلنیوم برای زنان TPOAb مثبت در بارداری وجود ندارد. (سطح C - USPSTF)

تغذیه ید در بارداری

توصیه ۵۶: نیاز به دریافت ید در دوران بارداری و شیردهی افزایش می‌یابد، ولی اندازه‌گیری آن در یک نمونه ادراری در دوران بارداری توصیه نمی‌شود. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۵۷: اصلاح کمبود شدید ید با هر شکلی از مکمل ید، می‌تواند موجب کاهش مرگ و میر کودکان و بهبود تکامل عصبی-حرکتی گردد. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۵۸: زنان باردار و شیرده باید حداقل روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید استفاده نمایند. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۵۹: باید از مصرف داروهای حاوی مقادیر بالای ید و یا مواد حاجبی که برای رادیولوژی مصرف می‌گردد، در حاملگی اجتناب نمود. (سطح C - USPSTF) به علاوه به علت نگرانی از خطر بالقوه کم کاری تیروئید جنین، باید از دریافت مقدار مستمر ید از رژیم غذایی و مکمل‌های خوراکی که منجر به افزایش دریافت ید به میزان بیش از ۵۰۰ میکروگرم در روز می‌شود، اجتناب نمود. (سطح C - USPSTF)

توصیه ۶۰: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با غربالگری TPOAb مثبت در تمام زنان در سه ماهه اول بارداری وجود ندارد و نمی‌توان آن را توصیه کرد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۱: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با غربالگری TPOAb یا درمان توسط لووتیروکسین و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در سه ماهه اول زنان درست کار تیروئید با سقط مکرر و یا در زنانی که تحت IVF قرار می‌گیرند، وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۴۵: داروهای ضد تیروئید برای درمان مرحله پرکاری تیروئید PPT توصیه نمی‌شود. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۴۶: به دنبال بهبود مرحله پرکاری تیروئیدیت، TSH باید هر دو ماه اندازه‌گیری شود (و یا هر زمانی که علائم مرتبط بروز نمایند) و این اندازه‌گیری تا پایان سال اول بعد از زایمان ادامه یابد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۷: بیماران در مرحله کم کاری در صورتی که علائم بالینی شدید داشته و یا تصمیم به بارداری مجدد داشته باشند، باید تحت درمان لووتیروکسین قرار بگیرند و ۸-۴ هفته بعد سطح TSH اندازه‌گیری شود. خانم‌های مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان (PPT) که بدون علامت بوده و TSH بالا ولی کمتر ۱۰ میلی واحد بر لیتر دارند و قصد باردار شدن ندارند، نیاز به درمان نخواهند داشت ولی اندازه‌گیری مجدد TSH پس از ۸-۴ هفته ضروری است و اگر TSH همچنان بالاتر از محدوده نرمال باقی ماند، درمان با لووتیروکسین توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۸: بیماران در مرحله کم کاری تیروئید PPT که قصد بارداری دارند باید با لووتیروکسین درمان شوند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۴۹: اگر لووتیروکسین برای PPT شروع گردید، بعداً باید برای قطع آن تلاش کرد، کاهش دوز دارو باید از ۱۲-۶ ماه بعد از شروع درمان در نظر گرفته شود، ولی کاهش دوز در خانمی که قصد باردار شدن دارد، باردار است و یا شیر می‌دهد، توصیه نمی‌شود. (سطح C - USPSTF)

توصیه ۵۰: خانم‌هایی که سابقه قبلی PPT دارند باید از نظر احتمال کم کاری دائم تیروئیدی، سالانه آزمایش TSH انجام دهند. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۵۱: درمان خانم‌های باردار آنتی‌بادی مثبت با لووتیروکسین و یا ید برای پیشگیری از PPT توصیه نمی‌شود. (سطح D - USPSTF)

توصیه ۵۲: در حال حاضر مدارک کافی برای مصرف سلنیوم برای جلوگیری از بروز PPT در تمام خانم‌ها وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۵۳: به دلیل شیوع بیشتر PPT در خانم‌های مبتلا به بیماری‌هایی مثل دیابت نوع ۱، گریوز خاموش و هیپاتیت مزمن ویرال، اندازه‌گیری سطح TSH در این بیماران ۳ تا ۶ ماه بعد از زایمان توصیه می‌شود. (سطح B - USPSTF)

است. استفاده نابه‌جا از ید درمانی پیش از هفته ۱۲ بارداری، سبب آسیب تیروئید جنین نمی‌شود. (سطح A - USPSTF) **توصیه ۷۰:** جراحی برای خانم‌های باردار مبتلا به DTC، می‌تواند تا پایان دوره بارداری به تعویق افتد و این موضوع عود بیماری و یا مرگ و میر ناشی از تومور را افزایش نمی‌دهد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۷۱: تأثیر بارداری بر روی کارسینومای مدولاری نامعلوم است. جراحی در خانم‌های باردار با تومورهای اولیه بزرگ و یا متاستازهای وسیع لنفاوی، توصیه می‌گردد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۷۲: خانم‌های باردار مبتلا به سرطان تیروئید که کاندید جراحی هستند، لازم است این عمل در سه ماه دوم بارداری انجام گردد تا با افزایش ریسک مادر و جنین همراه نباشد. انجام جراحی در سه ماه اول بارداری می‌تواند همراه با اختلالات ارگانوژنز و یا سقط خودبه‌خودی و در سه ماهه آخر بارداری همراه با زایمان زودرس باشد. همچنین خطر کم کاری تیروئید مادر بعد از جراحی تیروئید و کم کاری غده پاراتیروئید باید مدنظر قرار گیرد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۷۳: گره‌هایی که FNA آن‌ها خوش خیم است اما رشد سریع در طی بارداری و یا شواهد سونوگرافی مشکوک برای بدخیمی دارند، تکرار FNA در طی بارداری ضروری است. در صورت عدم حضور رشد سریع گره‌هایی با گزارش FNA خوش خیم و یا مشکوک، نیازی به جراحی در طی بارداری نیست. جراحی برای گره‌های خوش خیم زمانی مد نظر قرار می‌گیرد که این گره‌ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۷۴: هنگامی که تصمیم برای به تعویق انداختن زمان جراحی تیروئید در خانم‌های باردار با سرطان‌های تیروئید DTC تا بعد از زایمان صورت گیرد، لازم است در هر سه ماه بارداری، سونوگرافی تیروئید به منظور تعیین سرعت رشد تومور انجام شود و در صورت افزایش سریع حجم و اندازه گره تیروئید، تصمیم‌گیری برای جراحی صورت گیرد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۷۵: انجام جراحی در خانم‌هایی با DTC، بدون آنکه پیش آگهی بیمار را تحت تأثیر خود قرار دهد می‌تواند تا بعد از زایمان به تعویق انداخته شود. اما اگر رشد قابل ملاحظه DTC در طی بارداری صورت گیرد و یا این که

توصیه ۶۲: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان توسط لووتیروکسین در زنان یوتیروئید TPOAb مثبت در طی بارداری وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۳: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان لووتیروکسین در زنان یوتیروئید TPOAb مثبت، تحت درمان با روش‌های کمک باروری وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۴: شواهد کافی برای حمایت یا مخالفت با غربالگری TPOAb در سه ماهه اول بارداری یا درمان زنان یوتیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین جهت پیشگیری از زایمان زودرس وجود ندارد. (سطح I - USPSTF)

گره‌های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری

توصیه ۶۵: استراتژی مطلوب برای ارزیابی گره‌های تیروئید در طی بارداری بر اساس تعیین ریسک صورت می‌گیرد. تمامی زنان لازم است تاریخچه کامل و معاینه بالینی، اندازه‌گیری TSH و تیروکسین آزاد (FT₄) (یا FT₄I) سرم و سونوگرافی ناحیه گردن داشته باشند. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۶۶: اهمیت اندازه‌گیری کلسیتونین در خانم‌های باردار با گره‌های تیروئید نامشخص است. این اندازه‌گیری در خانم‌هایی با تاریخچه فامیلی سرطان مدولاری تیروئید یا MEN2 کمک‌کننده می‌باشد. اندازه‌گیری آن در تمامی خانم‌های باردار توصیه نمی‌گردد. انجام تست تحریکی پیتاگاسترین در طی بارداری ممنوع است. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۷: FNA یک اقدام تشخیصی ایمن در طی بارداری می‌باشد و در هر یک از سه ماهه‌های بارداری می‌تواند انجام شود. (سطح A - USPSTF)

توصیه ۶۸: گره‌های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص داده می‌شوند و نمای سونوگرافی مشکوک دارند، لازم است تحت FNA قرار گیرند. در مواردی که گره‌ها احتمالاً خوش خیم هستند، انجام FNA ممکن است تا بعد از زایمان (در صورت ترجیح بیمار) به تعویق افتد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۶۹: استفاده از تصویر برداری با ید و یا تعیین جذب ید رادیواکتیو و یا ید درمانی در طی بارداری ممنوع

لازم است در طی بارداری نیز حفظ گردد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۷۹: معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماهه بین دریافت ید و بارداری فاصله‌گذاری گردد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۸۰: اولتراسونوگرافی و پایش اندازه‌گیری تیروگلوبولین در طی بارداری، در بیماران با DTC که ریسک پایین دارند و پیش از بارداری شواهد بافتی یا بیوشیمیایی (افزایش تیروگلوبولین) از بیماری را نداشته‌اند، توصیه نمی‌گردد. (سطح B - USPSTF)

توصیه ۸۱: پیگیری سونوگرافی باید در هر یک از سه ماهه‌های بارداری در بیمارانی با DTC با تشخیص قبلی، که سطوح بالای تیروگلوبولین یا شواهد تداوم بیماری بافتی را پیش از بارداری داشته‌اند، به شکل منظم انجام شود. (سطح B - USPSTF)

متاستازهای غدد لنفاوی پیش از اواسط بارداری تشخیص داده شود، می‌توان جراحی را همان موقع انجام داد. (سطح USPSTF - B)

توصیه ۷۶: درمان با هورمون‌های تیروئید ممکن است در خانم‌های باردار مبتلا به DTC به خوبی تمایز یافته که جراحی آن‌ها به بعد از زایمان موکول شده است مد نظر قرار گیرد. هدف از درمان با لووتیروکسین، نگاه داشتن سطح TSH سرم در سطح ۰/۱ تا ۰/۵ میلی واحد بر لیتر است. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۷۷: خانم‌های باردار با FNA گره تیروئید با گزارش مشکوک، به جز مواردی که رشد قابل ملاحظه گره ایجاد شده، نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند. همچنین اگر متاستازهای غدد لنفاوی وجود داشته باشد، درمان با هورمون‌های تیروئید توصیه نمی‌گردد. (سطح I - USPSTF)

توصیه ۷۸: اهداف مقادیر TSH پیش از بارداری در خانم‌هایی با DTC که از طریق تعیین ریسک صورت گرفته

Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism

Chairman:

Fereidoun Azizi, M. D.

Editor-in-Chief:

Azita Zadeh-Vakili, Ph.D

EDITORIAL BOARD

Kh. Adeli PhD (University of Toronto / Canada)

G. Amir Hakimi, MD (Shiraz University of Medical Sciences)

A. Bahrami, MD (Tabriz University of Medical Sciences)

J. Behjati Ardekani, MD (Tehran University of Medical Sciences)

V. Fatourehchi MD (Mayo Clinic College of Medicine / USA)

A. Ghahary, PhD (University of British Columbia/ Canada)

H. Gharib MD (Mayo Clinic College of Medicine / USA)

A. S. Habibi Moini, MD (Shahid Beheshti University (MC))

F. Esfahanian, MD (Tehran University of Medical Sciences)

S. Kalantari, MD (Gilan University of Medical Sciences)

B. Larijani, MD (Tehran University of Medical Sciences)

A. Mellati, MD (Shahid Beheshti University (MC))

A. A. Mirsaeid Ghazi, MD (Shahid Beheshti University (MC))

M. Nakhjavani, MD (Tehran University of Medical Sciences)

M. Pajouhi, MD (Tehran University of Medical Sciences)

G. Pishdad, MD (Shiraz University of Medical Sciences)

A. Rabani, MD (Tehran University of Medical Sciences)

R. Rajabian, MD (Mashhad University of Medical Sciences)

G. Ranjbar Omrani, MD (Shiraz University of Medical Sciences)

M. Razaghiazar, MD (Iran University of Medical Sciences)

N. Saadat, MD (Shahid Beheshti University (MC))

Advisory Board: *M. Amini, F. Golgiri, M. Lankarani, M. Hedayati, F. Hosseipanah, A. Ghasemi varnamkhasti, H. Delshad, F. Yaghmaei, M. Karandish, M. Haji faraji*

This journal is indexed by: EMRO, Embase, Scopus, Chemical Abstracts Services (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), CINAHL, EBSCO, Index Copernicus, ISC, MagIran, SID

Managing Editor: Kobra Nakhoda

Technical Editing: Dr. Hamid Mohaghegh Shalmani

English Language Editor: Nilufar Shiva

Office Affair: Maryam Hasani

Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism is a by Monthly Publication of Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

P. O. Box: 19395-4763, Tehran, I. R. Iran.

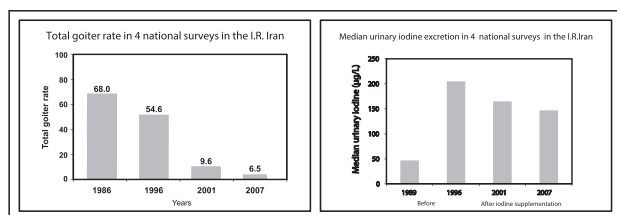
Tel: (98-21) 22432500, 22418942

Fax: (98-21) 22418942

Email: info@ijem.sbmu.ac.ir

Website: http://ijem.sbmu.ac.ir

عزم ملی در تولید نمک یددار، آموزش صحیح کادر بهداشتی درمانی و نیز عموم مردم در راستای نگاه‌داری و استفاده‌ی بهینه از نمک ید دار و پایش‌های ملی شیوع گواتر و میزان ید ادرار دانش‌آموزان کشور که هر ۵ سال یک بار انجام گرفته، موید آن است که بهبود تغذیه‌ی ید در ساکنین کشورمان و به ویژه کودکان و نوجوانان توانسته هر سال از تولد پانصد هزار نوزاد دچار کمبود ید جلوگیری نموده و طی ۲۱ سال گذشته مانع از بروز ۲۰ میلیون گواتر گردد، و ۶۰ میلیون درجه ضریب هوشی به کودکان و نوجوانان کشور بیافزاید (۱). همان گونه که شکل (۱) نشان می‌دهد طی ۲۰ سال یدرسانی، شیوع گواتر به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است و میانه ید ادرار دانش‌آموزان به طور معنی‌داری افزایش یافته و به حدود طبیعی رسیده است (۳).



شکل ۱: تغییرات شیوع گواتر و میانه ید ادرار دانش‌آموزان طی ۲۰ سال یدرسانی

تغییرات تیروئید در حاملگی

تغییرات هورمونی و نیازهای متابولیکی متعددی در زمان بارداری رخ می‌دهند که بر عملکرد تیروئید مادر تاثیر پیچیده‌ای اعمال می‌نمایند. زنان باردار که تیروئید طبیعی دارند تغییرات زیادی را در نیاز به هورمون‌های تیروئید در زمان بارداری پیدا می‌کنند. به طور معمول نیاز به هورمون‌های تیروئید ۴۰ تا ۱۰۰٪ افزایش می‌یابد تا بتواند نیازهای مادر و جنین در حال رشد را تامین نماید. ید حدود ۶۵٪ مولکول تیروکسین (T4) و ۸۵٪ مولکول تری‌یدوتیرونین (T3) را تشکیل می‌دهد. روزانه ۳۰ میکروگرم T3 در بدن تولید می‌شود که ۸۰٪ آن از تبدیل T4 به T3 در سلول‌های کبد و کلیه حاصل می‌گردد و تیروئید فقط ۲۰٪ یعنی ۶ میکروگرم T3 ترشح می‌کند (۴). همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود برای تولید روزانه T4 به T3 توسط تیروئید، حدود ۷۰ میکروگرم ید مصرف می‌شود، ولی با توجه به جذب ید توسط سایر ارگان‌های بدن و نیز دفع آن از راه مدفوع میزان مورد نیاز افراد بالغ بین ۱۵۰-۱۰۰ میکروگرم در روز تعیین شده است (۴).

جدول ۱- مقدار تولید هورمون‌های تیروئید و محتوی ید آنها در بالغین

هورمون	مقدار تولید شده توسط تیروئید در روز	مقدار ید
T4	۱۰۰ میکروگرم	۶۵ میکروگرم
T3	۶ میکروگرم	۵ میکروگرم

در بارداری تغییرات عمده‌ای رخ می‌دهد که در جدول ۲ آورده شده است (۵). در اوایل حاملگی به علت افزایش جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلوبومرولی، کلیرانس کلیوی ید افزایش پیدا می‌کند، که نتیجه‌ی آن کاهش غلظت ید پلاسما و افزایش نیاز به ید از راه مواد غذایی است (۶،۷). نزد زنان ساکن در مناطق با ید کافی، این افزایش کلیرانس کلیوی ید، تاثیر ناچیزی بر عملکرد تیروئید اعمال می‌نماید، بنابراین ذخیره‌ی داخل تیروئیدی ید به اندازه کافی بوده و نیاز غده‌ی تیروئید در طول حاملگی را تامین می‌نماید. اما در مناطق با کمبود ید، وضعیت به طور کامل متفاوت بوده و تغییرات بارزی در دوران بارداری رخ می‌دهد (۸،۹).

در طول حاملگی طبیعی، اثرات تحریکی گوناودتروپین جفتی انسان (hCG) بر سلول‌های تیروئید منجر به افزایش مختصر و گذرای تیروکسین آزاد و کاهش TSH در اواخر سه ماه اول حاملگی می‌شود. در سه ماه دوم و سوم حاملگی با کاهش غلظت hCG مقدار تیروکسین آزاد و TSH به محدوده‌ی طبیعی برمی‌گردند (۱۰).

ید یک عنصر اساسی برای بقای انسان می‌باشد. با توجه به نقش عمده‌ی ید در تولید هورمون‌های تیروئید و اثرات فیزیولوژیک این هورمون‌ها بر عملکرد تمام سلول‌های بدن، عوارض و پیامدهای ناشی از کمبود ید می‌تواند بار سنگینی بر بهداشت و درمان جامعه تحمیل نماید. این ماده‌ی غذایی برای رشد و نمو فرد، حتی قبل از تولد نیز مورد نیاز می‌باشد. هورمون‌های تیروئید در دوران جنینی، نوزادی، کودکی و نوجوانی در رشد سلول‌های مغز، رشد و توسعه‌ی جسمی و ذهنی نقش به‌سزایی را ایفا می‌نمایند و کمبود ترشح آن‌ها موجب اختلال در کار سلول‌های بدن شده و کمبود آن‌ها در این ایام مهم سبب کاهش بهره‌ی هوشی، اختلال در رشد سایکوموتور و کوتاهی قد خواهد شد (۱).

کمبود ید عامل تاخیر رشد و نمو و شایع‌ترین علت قابل کنترل آسیب‌های مغزی در دنیای امروزی به شمار می‌رود که حدود ۲ میلیارد نفر (۳۸ درصد کل جمعیت جهان) از ۱۳۰ کشور دنیا را در معرض خطر قرار داده است. ید در ساختمان هورمون‌های تیروئید شرکت نموده، کمبود آن منجر به تولید ناکافی هورمون تیروئید می‌شود. زمانی این کمبود به عنوان یک مشکل ناچیز تصور می‌شد که تنها باعث بزرگی تیروئید یا گواتر می‌شد، اما امروزه تاثیر آن بر تکامل مغز در حال رشد و پیشرفت‌های اجتماعی و اقتصادی بسیاری از کشورها به خوبی آشکار شده است. تعداد کشورهای درگیر کمبود ید به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی از ۱۱۰ کشور در سال ۱۹۹۳ به ۴۵ کشور در سال ۲۰۰۳ کاهش یافته است. با وجود این، هنوز ۴۵ میلیون نوزاد در سال یا به دنیایی می‌گذارند که آن‌ها را در معرض خطر آسیب‌های مغزی ناشی از کمبود ید قرار می‌دهد (۲).

گزارش یونسف در سال ۲۰۰۷ میلادی حاکی از این است که پیشرفت کلی در جهت یددار کردن عمومی نمک‌ها طی دهه‌ی گذشته در دنیا رو به کاهش نهاده است. زیرا شیوع کلی گواتر در مقایسه با گزارش سال ۱۹۹۳ میلادی WHO حدود ۳۲ درصد افزایش نشان می‌دهد. به طور کلی ۳۶/۵ درصد از کودکان جهان (۲۸۵ میلیون نفر) ید کافی دریافت نمی‌کنند. ۹۶ میلیون کودک آسیای جنوبی و شرقی، ۵۰ میلیون کودک آفریقای، ۴۰ میلیون کودک اروپایی، ۴۰ میلیون کودک مدیترانه شرقی و ۱۰ میلیون کودک آمریکایی با کمبود دریافت ید روبرو هستند (۲).

نتیجه اینکه کمبود ید هنوز یک مشکل بهداشت عمومی در ۵۴ کشور دنیا است و حدود ۲ میلیارد نفر از جمعیت عمومی جهان را در معرض خطر قرار داده است. تنها ۴۳ کشور دنیا به کفایت یدرسانی برای جوامع خود دست یافته‌اند. بنابراین برای تحت پوشش قرار دادن جمعیت در معرض خطر، تداوم فعالیت‌های برنامه‌ی مبارزه با کمبود ید و تشدید برنامه‌ی یددار کردن نمک‌ها به منظور ریشه کن کردن IDD ضروری است. کنترل IDD در سطح ملی وابسته به مؤثر بودن برنامه‌ی ملی مبارزه با IDD است. غفلت از هر یک از اجزای برنامه، موجب شکست مبارزه با IDD و تداوم کمبود ید در جامعه می‌شود. به طوری که از تاریخچه‌ی برخی از کشورها برآمد، اجرای برنامه‌ی مؤثر موجب برطرف شدن کمبود ید در این جوامع شده بود اما غفلت از برنامه مجدداً کمبود ید و اختلال‌های ناشی از آن را به این جوامع بازگردانده است (۲). شناسایی و اقدام‌های پیشگیری کننده برای جلوگیری از بروز اختلال‌های ناشی از کمبود ید، یکی از افتخارات جمهوری اسلامی ایران است. تحقیقات گروه غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی و انستیتو علوم تغذیه و صنایع غذایی سبب گردید "اختلال‌های ناشی از کمبود ید" به عنوان یکی از اولویت‌های بهداشتی کشور شناخته شود. در سال ۱۳۶۸ بررسی سریع گواتر در تمام استان‌های کشور نشان داد گواتر به صورت هیپراندمیک وجود دارد. در این بررسی‌ها کمبود شدید ید، وجود اختلال‌های شدید در رشد جسمی و ذهنی، عقب افتادن سن سایکوموتور از سن تقویمی، کاهش ضریب هوشی، کاهش شنوایی و کم کاری تیروئید در روستاهای شمال تهران نشان داده شد.

جدول ۳- غلظت T4 آزاد و TSH سرم در سه ماهه بارداری*

ایام بارداری	مقادیر**	صدک ۲/۵	صدک ۹۷/۵	مقادیر**	صدک ۲/۵	صدک ۹۷/۵
هورمون	T4 آزاد (نانوگرم در صد میلی لیتر)	۰/۲۶	۱/۹۲	TSH (میکرو واحد در لیتر)	۰/۲۴	۲/۱۹
سه ماهه اول	۰/۹۶±۰/۰۳	۰/۲۶	۱/۹۲	۰/۸۹±۰/۰۸	۰/۲۴	۲/۱۹
سه ماهه دوم	۰/۸۲±۰/۰۲	۰/۵۲	۱/۵۶	۱/۱۷±۰/۰۸	۰/۴۶	۲/۹۵
سه ماهه سوم	۰/۸۲±۰/۰۲	۰/۶۵	۱/۲۵	۱/۱۶±۰/۰۸	۰/۴۳	۲/۷۸

*مقادیر مربوط به زنان سوندی است که ید کافی دریافت می کرده اند، Anti TPO و Anti tg منفی بودند و دارو مصرف نمی کردند. این مقادیر ممکن است در جمعیت های دیگر متفاوت باشد.
**مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند.

میزان مورد نیاز دریافت ید در دوران بارداری کمینه ۲۵۰ میکروگرم تعیین شده که نحوه محاسبه آن در جدول ۴ آورده شده است. برای تامین احتیاج های مادر و رشد مغزی جنین دریافت این مقدار ید روزانه توسط زنان باردار ضروری است. در زمان شیردهی نیز مقادیر کافی ید در شیر مادر برای کودکانی که شیر مادرخوار هستند ضروری بوده و سلامت فعالیت تیروئید شیرخوار را تضمین می نماید (۱۴).

جدول ۴- میزان ید مورد نیاز در زنان باردار و شیرده

بارداری	میکروگرم در روز	شیردهی	میکروگرم در روز
نیاز پایه ید	۱۵۰	نیاز پایه ید	۱۵۰
افزایش نیاز به T4، ۵-۴۰٪	۵۰-۱۰۰		
انتقال T4 و ید از مادر به جنین	۵۰	دفع ید از شیر (۱۵۰-۱۸۰ میکروگرم ید در لیتر و ۰/۵ تا ۱/۱ لیتر در روز)	۷۵-۲۰۰
افزایش کلیرانس کلیوی ید	؟		
مجموع	۲۵۰-۳۰۰	مجموع	۲۲۵-۳۵۰

شایع ترین علت کم کاری تیروئید زنان حامله کمبود ید می باشد که حدود دو میلیارد نفر از ساکنین کره زمین را درگیر نموده است (۱۵). پژوهش ها نشان داده اند که در مناطق کمبود ید شیوع کم کاری در خانم های باردار به مراتب بیشتر از مناطق با ید کافی است و حتی ممکن است تا ۹ برابر افزایش یابد. این امر سبب خواهد شد که تغییرات با اهمیتی در رشد سیستم عصبی مغزی جنین ایجاد گردد.

در ۱۰ هفته اول بارداری که تیروئید جنین تشکیل نشده و تا هفته ۱۶ که تیروئید جنین نمی تواند مقادیر کافی هورمون تیروئید تولید کند، T4 مادر از راه جفت به بدن جنین وارد می شود. پژوهش ها نشان داده اند که حتی در هفته پنجم پس از لقاح، مقادیری از T4 در مایع آمنیوتیک و سلومیک وجود دارد. جدول ۵ فیزیولوژی در دسترس بودن هورمون های تیروئید برای رشد مغزی جنین را نشان می دهد.

جدول ۵- فیزیولوژی در دسترس بودن هورمون های تیروئید برای رشد مغزی جنین

قبل از شروع فعالیت تیروئید جنین	بعد از شروع فعالیت تیروئید جنین
وجود T3 و T4 در مایع آمنیوتیک و مایعات جنین	ادامه انتقال هورمون های تیروئید از مادر
T3 و T4 از منشا مادری است	T3 مغز وابسته به تغییر T4 و وجود D2 و D3 است
وجود گیرنده های هسته ای و اشغال آن ها توسط T3	T4 طبیعی مادر مغز جنین را از کمبود T3 محافظت می کند
وجود D2 و D3 در مغز	T3 طبیعی و کاهش T4 در مادر کمبود T3 در مغز را جبران نمی کند

در کمبود ید، از آنجا که تیروئید نمی تواند به افزایش نیاز هورمون ها در زمان بارداری پاسخ دهد، ترشح هورمون های تیروئید مادر کافی نخواهد بود، بنابراین میزان T4 که از جفت عبور می کند تکافوی رشد سلول های عصبی اولیه را ندارد. این امر می تواند سبب بروز اختلال هایی در رشد مغزی و یادگیری کودک در سنین مدرسه شود (۱۹-۱۶).

پس از هفته ۱۶ که تیروئید جنین قسمت عمده ای احتیاج های هورمونی او را تامین می کند، جنین نیاز به دریافت ید دارد (شکل ۲).

جدول ۲- تنظیم فعالیت تیروئید در زنان باردار

خانم باردار با ید کافی	خانم باردار دچار کمبود ید
نوع تغییرات هنگام بارداری	نوع تغییرات هنگام بارداری
افزایش ترشح گونادوتروپین جفتی انسان (hCG) در سه ماهه اول	اگر میزان دریافت ید کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در روز باشد، کمبود ید قابل اهمیت خواهد بود.
افزایش غلظت گلوبولین متصل کننده تیروکسین (TBG)	با توجه به تغییرات هنگام بارداری که در خانم باردار با ید کافی آورده شد نیاز به ید افزایش می یابد که سبب کاهش T4 سرم و افزایش TSH حتی در حدود طبیعی، و افزایش اندازه تیروئید (گواتر) می شود.
افزایش جریان خون کلیوی و GFR	مقدار کلی T4 چند برابر می شود؛ کاهش از بین رفتن T4، افزایش تولید (50-30%) T4 و T3 تا سرم
افزایش حجم پلاسما	افزایش کلیرانس ید از پلاسما؛ کاهش ید پلاسما، افزایش دفع ید، افزایش نیاز به دریافت ید
از دست دادن ید (Deiodination) حلقوی داخلی T3 و T4	افزایش T3 و T4 تا سرم
عبور T4 مادر از جفت	کاهش T4 سرم
میزان ید داخل تیروئید کافی در زمان لقاح	عدم کمبود در ذخیره ید در طول بارداری

افزایش غلظت T3 و T4 تا سرم در حاملگی طبیعی نتیجه ای افزایش گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG) است. تغییرات TBG در اوایل حاملگی صورت گرفته و بین هفته ۱۶ تا ۲۰ بارداری غلظت آن به دو برابر افزایش می یابد (۵). علت افزایش غلظت TBG در حاملگی، افزایش تولید و کاهش کلیرانس پلاسمایی آن است. استروژن زمان حاملگی سبب تحریک تولید TBG شده و ترکیب آن را نیز در پلاسما تغییر می دهد. سرم زنان حامله یا درمان شده با استروژن افزایش جز سیالیبه شده (Sialylated) مولکول TBG را نشان می دهد. افزایش سیالیب اسید در مولکول TBG منجر به مهار برداشت این پروتئین توسط گیرنده های ویژه موجود بر سطح سلول های کبدی گردیده، بنابراین غلظت این مولکول سنگین در پلاسما که نیمه عمر بیشتری نیز دارد، افزایش پیدا می کند (۱۱). افزایش غلظت TBG در طی سه ماه اول حاملگی بارزتر می شود، افزایش حجم پلاسما تا انتهای حاملگی ادامه پیدا می کند. بنابراین، برای اینکه در غلظت تیروکسین آزاد تغییری ایجاد نشود، سرعت تولید تیروکسین به منظور تجمع T4 بیشتر باید افزایش پیدا نماید. پژوهش ها نشان داده اند تولید تیروکسین (T4) در طی حاملگی حدود ۵۰٪ افزایش پیدا می کند (۱۲). غلظت TBG بلافاصله پس از زایمان شروع به کاهش نموده و در عرض ۴ تا ۶ هفته به میزان طبیعی خود برمی گردد. هم زمان با آن غلظت T3 و T4 تا سرم نیز به مقادیر قبل از بارداری خود می رسند. در صورتی که تیروئید طبیعی و ذخیره ید کافی باشد، غده تیروئید با شرایط یاد شده انطباق پیدا می کند و تظاهرات غیرطبیعی به وجود نمی آید. در مواقعی که اشکال در عمل سلول های تیروئید باشد و یا کمبود ید وجود داشته باشد، بزرگ شدن تیروئید و کاهش تولید هورمون ها عارض می شود (۱۳).
با توجه به تغییرات عمده فیزیولوژی در زمان بارداری غلظت هورمون ها به ویژه T4 آزاد و TSH در خانم باردار در سه ماهه اول تغییرات عمده ای را نشان می دهد که برای زمان بارداری طبیعی است. به علاوه میانگین غلظت این هورمون ها در طول بارداری متفاوت از زنان غیرباردار است (جدول ۳).

کاری تیروئید روبرو بوده‌اند به گونه بسیار جزئی ظاهر شود. بررسی مشابهی که در سال ۱۳۷۰ در ایران (۱۸) انجام شد نیز موید کاهش ضریب هوشی، عقب افتادگی خفیف ذهنی و اختلال در اعمال سایکوموتور در تعدادی از دانش آموزان به ظاهر سالم ساکن در حومه‌ی تهران می‌باشد که در مناطق با کمبود ید به دنیا آمده و می‌زیسته‌اند.

در مطالعه‌ی مشاهده‌ای-تحلیلی در ۱۰۰ مادر باردار ساکن جنوب تهران با عنوان آگاهی، نگرش و عملکرد مادران باردار در خصوص دریافت ید و ارتباط آن با وضعیت ید مصرفی در دوران بارداری انجام گرفت نشان داد اگر چه وضعیت آگاهی، نگرش و عملکرد مادران باردار مطلوب بود، اما میانه‌ی ید ادرار آنان وضعیت مطلوبی نداشت و میزان ید نمک مصرفی آنان در پایین‌ترین حد قابل قبول بود و این وضعیت ید نامناسب با عملکرد آنان مرتبط بود (۳۱).

بارداری، رخدادی مهم در زندگی یک زن می‌باشد که می‌تواند موجب افزایش آگاهی غذایی مادر شود و ممکن است بر رفتارهای غذایی وی نیز تاثیرات مثبت گذارد (۳۲). در مطالعه‌ی بر روی زنان باردار ساکن ارومیه، یافته‌های حاصل از بررسی نمونه‌ی ادرار صبحگاهی و نمک مصرفی آنان نشان دادند که ۸۷ درصد موارد کمبود ید وجود دارد (۳۳).

علی‌رغم این که یدرسانی در کشور ما در کودکان، نوجوانان و زنان غیر باردار به اندازه کافی انجام می‌شود اما نتایج مطالعه‌ی که در سال ۱۳۹۴ در ۱۲ استان کشور انجام گرفته است (شکل ۳) نشان می‌دهد که میانگین ید ادرار زنان باردار در سه دوره سه ماهه بارداری در ۱۲ استان مورد بررسی ۹۸ میکروگرم در لیتر بوده است که از حداقل ید مطلوب دوران بارداری که ۱۵۰ میکروگرم در لیتر می‌باشد بسیار پایین‌تر است.

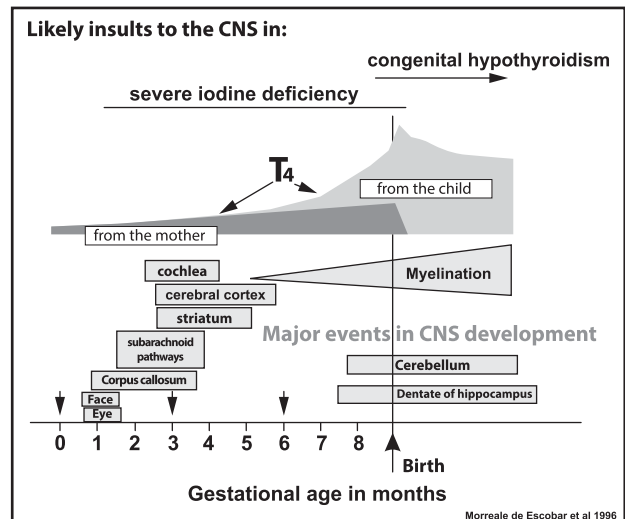


شکل ۳: میانگین ید ادرار زنان باردار در ۱۲ استان کشور در سال ۱۳۹۴

همچنین نتایج مطالعات صورت گرفته بر روی وضعیت ید مادران باردار استرالیایی و پرتغالی نشان دادند که میانه‌ی ید ادرار آنان نامطلوب بود (۳۴، ۳۵).

به نظر می‌رسد که در مناطق با کمبود ید، در کنار برنامه‌ی جهانی یددار کردن نمک و نظارت بر آن، آموزش تغذیه و مصرف مکمل و افزایش درک استفاده از آن جهت بهبود وضعیت ید مادران باردار ضروری می‌باشد (۳۶-۳۹). در تایید این مطلب، نتایج دو مطالعه در استرالیا نشان دادند که پس از معرفی برنامه‌ی غنی‌سازی نان با ید، تنها غلظت ید ادرار زنان باردار که مکمل یددار استفاده کرده بودند در حد کافی بود (۴۰، ۴۱).

مجموع نتایج این یافته‌ها در آمریکا و بعضی کشورها مقدار مصرف ید پیشنهادی از طریق یددار کردن جهانی نمک برای زنان باردار و شیرده را کافی نمی‌دانند و این باعث شده است انجمن تیروئید آمریکا و برخی انجمن‌های دیگر تجویز مکمل ید برای زنان باردار و شیرده را در همه کشورها توصیه نمایند (۴۲-۴۶).



شکل ۲- میزان T₄ سرم در هفته‌های مختلف جنینی از دو منشا مختلف مادری و جنینی. در تمام مراحل رشد سیستم عصبی-مغزی، وجود هورمون تیروئید ضروری است که در سه ماهه اول از منشا مادری تامین می‌شود و پس از آن قسمت عمده T₄ از منشا تیروئید جنین است.

در موارد کمبود ید، ترشح هورمون‌ها از تیروئید جنین کافی نخواهد بود و به دلیل این که تیروئید مادر نیز کم کار است نمی‌تواند این عیب را جبران نماید. رشد سلول‌های مغز از حدود ماه‌های ۵-۳ شروع می‌شود و کمبود ید در این دوران ضایعات غیرقابل جبران را در رشد مغزی جنین ایجاد می‌کند که حتی پس از تولد هم با مصرف قرص لووتیروکسین جبران نمی‌شود. این عارضه به طور کامل از بیماری کم کاری مادرزادی تیروئید متمایز است. زیرا در کم کاری مادرزادی تیروئید، تیروئید جنین تشکیل نشده و یا کم کار است، ولی تیروئید مادر به خوبی فعالیت دارد، بنابراین از راه عبور T₄ از جفت می‌تواند رشد سلول‌های مغزی را در زندگی داخل رحمی تکافو نماید. جنین افرادی در هنگام تولد علائم کم کاری را ندارند ولی در صورت عدم درمان به سرعت علائم کم کاری تیروئید ظاهر شده و رشد مابقی سلول‌های مغزی که تا ۲ سالگی ادامه دارد، دچار اشکال می‌شود. بنابراین، اگر در هنگام تولد بیماری تشخیص داده شود، تجویز مقادیر مناسب T₄ مانع از بروز هر عارضه‌ای شده و این افراد با مصرف تیروکسین رشد مغزی به طور نسبی کاملی را داشته و یادگیری مناسبی در سنین مدرسه و در طول عمر خواهند داشت.

در زمان شیردهی نیز نیاز روزانه مادر به ید حدود ۲۵۰ میکروگرم می‌باشد. زیرا مقادیری از ید از راه شیر دفع می‌شود. به نظر می‌رسد در مناطقی که با مصرف نمک یددار، دریافت ید کافی است، در دوران بارداری و شیردهی مقدار مصرف ید از راه نمک کفایت می‌کند، به شرط این که نمک‌های یددار حاوی مقدار کافی ید باشند (۲۰).

به طور کلی شواهد زیادی وجود دارند که دلالت بر تاثیر هورمون‌های تیروئید بر رشد و نمو مغز نوزاد می‌نمایند. از آنجا که تولید هورمون توسط تیروئید نوزاد تا اوایل سه ماهگی دوم حاملگی صورت نمی‌گیرد، بنابراین هورمون‌های تیروئید مادر که از جفت عبور می‌کنند مهمترین منبع تامین هورمون تیروئید مورد نیاز جنین در ماه‌های اول زندگی داخل رحمی می‌باشند. پژوهش‌های بالینی متعددی نشان داده‌اند که خطر بروز اختلال در اندکس‌های رشد عصبی-روانی بهره هوشی (IQ) و توانایی‌های یادگیری در مدرسه نزد کودکانی که از مادران دچار کم کاری تیروئید متولد شده‌اند، بالا است؛ به طوری که شیوع ضریب هوشی (IQ score) بیش از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین افراد کنترل، نزد کودکان متولد شده از مادران سالم ۴٪ و نزد کودکان متولد شده از مادران دچار هیپوتیروکسیمی ۱۳٪ گزارش شده است (۲۸-۲۱).

پژوهش‌های انجام شده از اسپانیا (۲۹)، ایتالیا (۱۹) و هند (۳۰) نشان داده‌اند که اختلال‌های عصبی-روانی ممکن است نزد کودکان به ظاهر سالمی که در دوره‌ی جنینی و نوزادی خود یا مادران با کمبود ید و درجات مختلف از کم

- 1- Azizi F, Delshad H, Amouzgar A, Mehran L, Mirmiran P., Zahedi Asl S. Prevention of Iodine-deficiency Induced Goiter and Brain Damage in the Islamic Republic of Iran. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 5: 411-429. [Farsi]
- 2- Delshad, H. History of the Iodine Deficiency in the World and Iran. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 439-453. [Farsi]
- 3- Delshad H, Amouzgar A, Mirmiran P, Azizi F. Eighteen Years of Universal Salt Iodization in Iran; The Fourth National Survey of Goiter Prevalence and Urinary Iodine Excretion of Schoolchildren Print. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 1: 21-32. [Farsi]
- 4- Azizi F, Delshad H. Thyroid Derangements in Pregnancy. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 6: 491-508. [Farsi]
- 5- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 871- 87.
- 6- Dworkin HJ, Jacquez JA, BeierwaltesWH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 1329-42.
- 7- Glinoe D, Delange F, Laboureur I, D Nayer P. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 800-5.
- 8- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376-408.
- 9- Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 29-38.
- 10- Guillaume J, Schussler GC, Goldman J. Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 678-84.
- 11- Ain KB, Refetoff S. Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1037-43.
- 12- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 3: 702- 55.
- 13- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-126.
- 14- WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2 years old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10(12A): 1606-11.
- 15- Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 29-38.
- 16- Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García- Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3234-41.
- 17- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: The importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-19.
- 18- Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiagar M, Noohi S, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine-deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 501- 4.
- 19- Vitti P, Aghini Lombardi F, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Pinchera A, et al. Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Med Austriaca* 1992; 1: 57-9.
- 20- Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 803-9.
- 21- Rovet JF, Willoughby KA. Maternal thyroid function during pregnancy: Effects on the developing fetal brain. In: Zimmermann AW, Connors SL, eds. *Maternal influences on fetal neurodevelopment: Clinical and research aspects*. New York, NY: Springer Science +Business Media, 2010: 55-77.
- 22- Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 825-29.
- 23- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: A marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-66.
- 24- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549- 55.

- 25- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: A 3- year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-88.
- 26- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-34.
- 27- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Randomised trial of antenatal hypothyroid screening on childhood cognitive function: Result of the Controlled Antenatal Thyroid Screening Study (CATS). *N Engl J Med* 2012; 366: 493-501.
- 28- Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Visser TJ, Visser Wet, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and parent-report problem behavior of the offspring up to age three years. *The Generation R Study. Pediatr Res* 2011; 69: 454-59.
- 29- Bleichrodt N, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Garcia I, Rubio C. Iodine deficiency- Implications for mental and psychomotor development in children. In: *Iodine and the Brain* (Editors: DeLong GR, Robbins G, Condliffe PG). Plenum Press, New York, 1989, 269.
- 30- Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 782-86.
- 31- HamzaviZarghani N, Ghofranipour F, Amiri P, Amouzegar A, Nazeri P, Hedayati M, Mirmiran P, Azizi F. Iodine Intake Knowledge, Attitude and Practice in Pregnant Women and its Relation to Iodine Status During Pregnancy. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 6: 469-476. [Farsi]
- 32- Sz wajcer EM, Hiddink GJ, Koelen MA, van Woerkum CMJ. Nutrition awareness and pregnancy: Implications for the life course perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 1: 58-64.
- 33- Nourooz zade J, Beiranvand A, Rostami R, SH S. Evaluation of Dietary iodine status during pregnancy in urmia county: associations to the quality of iodinated salt and utilization. *Urmia Med J* 2012; 4: 440-5. [Farsi]
- 34- Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, de Escobar GM, Palha JA. Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho Region of Portugal. *Thyroid* 2009; 2: 157- 63.
- 35- Charlton KE, Gemming L, Yeatman H, Ma G. Suboptimal iodine status of Australian pregnant women reflects poor knowledge and practices related to iodine nutrition. *Nutrition* 2010; 10: 963-68.
- 36- Charlton K, Yeatman H, Lucas C, Axford S, Gemming L, Houweling F, et al. Poor knowledge and practices related to iodine nutrition during pregnancy and lactation in Australian women: pre- and post-iodine fortification. *Nutrients* 2012; 9: 1317-27.
- 37- Nazeri P, Mirmiran P, Delshad H, Hedayati M, Azizi F. Evaluation of urinary iodine concentration and iodine content of households salt in south of Tehran. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2009; 3: 294- 9. [Farsi]
- 38- Abuye C, Berhane Y. The goitre rate, its association with reproductive failure, and the knowledge of iodine deficiency disorders (IDD) among women in Ethiopia: cross-section community based study. *BMC Public Health* 2007; 7: 316.
- 39- Bulliyya G, Dwibedi B, Mallick G, Sethy PGS, Kar SK. Determination of iodine nutrition and community knowledge regarding iodine deficiency disorders in selected tribal blocks of Orissa, India. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 1: 79-88.
- 40- Axford S, Charlton K, Yeatman H, Ma G. Improved iodine status in breastfeeding women following mandatory fortification. *Aust N Z J Public Health* 2011; 6: 579-80.
- 41- Axford S, Charlton K, Yeatman H, Ma G. Poor knowledge and dietary practices related to iodine in breastfeeding mothers a year after introduction of mandatory fortification. *Nutr Diet* 2012; 2: 91-4.
- 42- Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
- 43- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews*. 2009; 30(4):376-408.
- 44- Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaellie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013;27(3):174-83.
- 45- Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British journal of nutrition*. 2013;110(05):831-9.
- 46- Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(1):R1-R15.



Research Institute for
Endocrine Sciences



۳۰ عددی

Iodofolic[®]

FOLIC ACID PLUS IODINE
Recommended & Under Supervision of
Research Institute for Endocrine Sciences

**Preconception
Pregnancy
Breast-feeding**



۱۰۰ عددی

www.iodofolic.com
www.dorsadarou.com



www.dorsadarou.com
www.iodofolic.com