

دیپارخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی

راهکار طبابت بالینی تشخیص و درمان

بیماری های تیروئید در بارداری و پس از زایمان

واحد مدیریت دانش بالینی - غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهمن ۱۳۹۵

## مقدمه:

توسعه جوامع و گسترش نظام های سلامت، به ویژه در دو سده اخیر و نیز گسترش علوم پزشکی در جهان موجب شده است که تقریباً تمام کشورها به منظور برآورده شدن نیازهای سلامت محور خود، به تدوین راهنماهای بالینی (راهکارها، سیاست ها، استانداردها و پروتکل های بالینی) در راستای ارتقا سطح کیفی و کمی ارائه خدمت و همچنین تدوین سیاست های کلان در چارچوب استقرار پزشکی مبتنی بر شواهد گام بردارند. از سویی ضرورت تعیین حدود و ثغور اختیارات دانش آموختگان حرف مختلف پزشکی و استاندارد فضای فیزیکی و فرآیندهای ارائه خدمات سبب شد تا تدوین شنا سنامه های مرتبط به منظور افزایش ایمنی، اثر بخشی و هزینه اثر بخشی در دستور کار وزارت متبوع قرار گیرد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین راهنماهایی می باشد. این مهم همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند، به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که نسبت به ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، نائل نماید تا به بهترین شکل به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین راهنماها، نظارت بر رعایت آن ها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین راهنماهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و استقرار راهنماهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ معاون محترم درمان «جناب آقای دکتر محمد حاجی آقاجانی»، معاون محترم آموزشی «جناب آقای دکتر باقر لاریجانی» و شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی در مدیریت تدوین راهنماهای طبابت بالینی، و نیز هیات های مورد و انجمن های علمی تخصصی مربوطه، اعضاء محترم هیئت علمی مراکز مدیریت دانش بالینی و همچنین هماهنگی موثر سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سازمان های بیمه گر و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تقدیر و تشکر نمایم. انتظار می رود راهنماهای طبابت بالینی تدوین شده تحت نظارت فنی دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت و کمیته فنی تدوین راهنماهای بالینی، مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

## دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

### وزیر



## تدوین کنندگان:

دکتر فریدون عزیزی، دکتر فهیمه رضایی، دکتر فخری

دکتر فرزانه سروقدی، دکتر مریم توحیدی

دکتر عطیه آموزگار، دکتر فرزاد حدائق

## همکاران:

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

مراکز تحقیقاتی و انجمن های علمی مشارکت کننده:

اعضای هیات رئیسه، صاحب نظران انجمن متخصصین غدد درون ریز، انجمن زنان و زایمان ایران، انجمن آسیب شناسی ایران

و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

اعضا شرکت کننده در اجماع:

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 نخجوانی، دکتر فرید کریمی، دکتر محمدرضا بختیاری، دکتر رضا

محمدی

## تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر مجید داوری، دکتر آرمان زندی، دکتر آرمین شیروانی، مجید حسن قمی،

دکتر عطیه صباغیان پی رو، دکتر مریم خیری، دکتر بیتا لشکری، مرتضی سلمان ماهینی



## فهرست عناوین

پیشگفتار

متدولوژی

آزمون های عملکرد تیروئید در بارداری

تیروتوکسیکوز در بارداری

کم کاری تیروئید در بارداری

غربالگری آزمون های تیروئید در دوران بارداری

**تیروئیدیت پس از زایمان ( PPT ) Postpartum thyroiditis**

اتوایمیونیتی تیروئید

تغذیه ید در بارداری

گره های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری

منابع

توصیه ها



بارداری با تغییرات عمده ای در کار غده تیروئید و متابولیسم هورمون های آن همراه است. آشنایی با دانش این تغییرات فیزیولوژیک برای کلیه پزشکان و پیرا پزشکان ضروری است. تیروئید فرد طبیعی خود را با استرس و تحریک ایجاد شده در زمان بارداری تطبیق می دهد، فعالیت آن افزایش می یابد و اختلالی در فعالیت و اثربخشی هورمون های آن ایجاد نمیشود. ولی در مواردی که کاهش ذخیره تیروئید وجود داشته باشد و به ویژه زن باردار دریافت ناکافی ید داشته و یا مبتلا به بیماری اتوایمیون تیروئید باشد، اختلال در عمل تیروئید ایجاد می شود 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 دهه های اخیر و راهنماهای متعددی که توسط انجمنهای علمی بین المللی منتشر شده اند، صاحب نظرانی از انجمن متخصصین غدد درون ریز و متابولیسم ایران، انجمن زنان و زایمان ایران، انجمن آسیب شناسی ایران و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران طی جلسات متعددی، با مراجعه به شواهد علمی موجود در داخل کشور و در سطح بین المللی " راهنمای تشخیص و درمان بیماریهای تیروئید در بارداری و پس از زایمان" را تدوین نموده اند. امید است که مطالعه و به کارگیری این راهنماها و مراقبتهای بارداری و پس از زایمان، عالی ترین خدمات پزشکی را برای مادر باردار و فرزند آینده او در جهت سلامت بارداری و تیروئید فراهم و سبب ارتقای سلامت مادران باردار ایرانی شود.



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 ۲۰-۴۰ درصد و در مناطق با تغذیه کافی ید، حدود ۱۰ درصد گزارش شده است. به دلیل افزایش نیاز، تولید تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) 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 خود او و در جنین ظاهر می‌شود. به علت افزایش ترشح هورمون گونادوتروپین جفتی (hCG) که خاصیت تحریک کننده شبیه TSH در سلول‌های تیروئید را دارد فعالیت تیروئید مختصری افزایش می‌یابد، FT4 افزایش و ترشح TSH از هیپوفیز کاهش می‌یابد؛ لذا میزان سرمی TSH (به ویژه در سه ماهه اول) کاهش عمده‌ای پیدا می‌کند و حد پایین طبیعی تا مقادیر خیلی پایین و حد بالای آن حدود ۲/۵ mU/L (طبق توصیه انجمن تیروئید آمریکا) و تا ۳/۹ mU/L (طبق مطالعه تیروئید تهران) می‌باشد. همچنین حدودا در ۱۰-۲۰ درصد زنان باردار در سه ماهه اول آنتی‌بادی‌های ضد TPO و تیروگلوبولین مثبت است و در این گروه در ۶۰ درصد آنها غلظت TSH در سه ماهه سوم از ۰/۴ mU/L بالاتر رفته و در ۳۳-۵۰ درصد آنها تیروئیدیت پس از زایمان رخ می‌دهد. به طور خلاصه بارداری یک حالت استرس و تحریک برای غده تیروئید است 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 مبتلایان 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.

### درجه بندی اهمیت توصیه ها:

قوت هر توصیه، بر اساس راهنمای United States Preventive Service Task Force (USPSTF) تعیین شد (۳).

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

**سطح B USPSTF:** توصیه می‌کند که پزشکان عملکرد مورد نظر را برای بیماران واجد شرایط به انجام برسانند. USPSTF شواهد حداقل نسبتا خوبی دال بر بهبود پیامد های مهم سلامت توسط عملکرد مربوط وجود داشته و فواید بر مضرات برتری دارد.

**سطح C USPSTF:** در مورد استفاده یا عدم استفاده روتین از عملکرد مورد نظر توصیه ای ندارد.



USPSTF شواهد حداقل نسبتاً خوبی دال بر اینکه عملکرد مربوط بتواند پیامد های مهم سلامت را بهبود ببخشد وجود داشته ولی تعادل بین فواید و مضرات در حدی است که نمی توان یک توصیه کلی ارائه کرد.

**سطح USPSTF D:** استفاده از عملکرد ذکر شده را به صورت روتین در بیماران بدون علامت توصیه نمی کند.

USPSTF حداقل شواهد محدودی دال بر بی اثر بودن عملکرد مربوط یا برتری مضرات بر فواید آن موجود است.

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

### متدولوژی:

در این راهنما نکات ضروری در مورد تشخیص و درمان بیماری های تیروئید در دوران بارداری و شیردهی بیان گردیده است. در ابتدا یک کارگروه تخصصی شامل ۶ نفر از اعضای هیئت علمی و محققین برجسته پژوهشکده علوم غدد (۴ فوق تخصص غدد، ۱ پاتولوژیست، ۱ متخصص زنان و زایمان) تشکیل گردید و طی جلسه ای در مورد ضرورت تهیه راهنمای بالینی (از جمله شیوع بالای مشکلات تیروئید بویژه موارد تحت بالینی در طی بارداری و حساسیتهای خاص ویژه این دوران و تحمیل هزینه های بی مورد به سیستم درمانی کشور و بیماران برای تشخیص و پیگیری با تستهای غیرموثر) و همچنین روش کار بحث و تبادل نظر انجام گرفت و سپس تصمیم گرفته شد که این راهنما به بحث در حوزه های ۱- عملکرد تیروئید در دوران بارداری ۲- پرکاری تیروئید ۳- کم کاری تیروئید ۴- ید ۵- آنتی بادی ضد تیروئید، نقش آنها در دوران بارداری و شیردهی ۶- گره ها و بدخیمی های تیروئید ۷- تیروئیدیت پس از زایمان پردازد.

در مرحله بعد جستجو برای بدست آوردن منابع لازم جهت داشتن الگو برای بومی سازی انجام شد.

یکی از اعضای با گرایش غدد به همراه یک Librarian ماهر جستجوی منابع مربوط را بر عهده گرفتند:

این جستجو با کلید واژه های:

"Thyroid and pregnancy" ، "Hypothyroidism and Pregnancy" ، "Hyperthyroidism and Pregnancy" ، "Postpartum Thyroiditis" ، "Thyroid nodule and Pregnancy" ، "Thyroid Cancer and Pregnancy" ، "Iodine and Pregnancy" و "TPOAb and Pregnancy"

در پایگاههای اطلاعاتی "Pub med" ، "Google scholar" و "Scopus" با محدودیت های زبان انگلیسی، تاریخ بالاتر از سال ۲۰۰۰ انجام گردید. همچنین در خانه پایگاههای اطلاعاتی آورده شده در جدول ۱- که راهنماهای بالینی معتبر در آنها ثبت و ارزیابی می شوند جستجو انجام شد.

در مجموع ۲ راهنمای بالینی مرتبط با موضوع بدست آمد که عبارت بودند 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 انجمن های تخصصی مرتبط نیز جستجو انجام شد که راهنمای بالینی جدیدتری بدست نیامد.

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

هر دو راهنما معیارهای غربالگری اولیه را دارا بودند لذا ارزیابی با استفاده از ابزار AGREE انجام شد که راهنمای بالینی ATA امتیاز بیشتری بدست آمد بنابراین عمدتاً از این راهنمای بالینی برای بومی سازی استفاده شد.

در ابتدا مطابق راهنمای بالینی انجمن تیروئید آمریکا تعداد ۸۴ سوال در تمام حوزه های مربوط به تیروئید بارداری استخراج گردید و تلاش گردید با توجه به اطلاعات و شرایط کشوری تو صیه های مربوط به این سوالات مطابق و وضعیت بومی کشور ارائه گردد.

دو راهنمای بالینی فوق در مورد بیماری های تیروئید بارداری مورد مقایسه قرار گرفت و با توجه به اختلاف اندکی بین این دو راهنما و این 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.

به صورت اختصاصی جستجوی منابع در هر یک از حوزه های مورد نظر پس از تفکیک به یکی از اعضای گروه سپرده شد. همچنین هر یک از اعضای گروه موظف گردیدند که منابع موجود مقالات کشوری را با مقالات دیگر مقایسه کرده و با توجه به شرایط موجود به سوالات مطرح شده پاسخ دهند. با توجه به تغییرات تست های تیروئید در دوران بارداری و توصیه تمام انجمن ها و منابع بر لزوم داشتن محدوده طبیعی این تست ها برای هر جمعیت و به صورت اختصاصی با یک متد آزمایشگاهی با توجه به موجود بودن تنها دو مطالعه کشوری که این محدوده را برای تست های تیروئید مشخص کرده بود (۴، ۵)، مورد بررسی و پس





از بحث و تبادل نظر پیرامون روش کار و تایید نتایج این مطالعات، محدوده طبیعی تست های 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. با توجه به استفاده از یک داروی لووتیروکسین و فقدان وجود انتخابهای متعدد عملاً نیازی به ارزیابی هزینه اثربخشی در افرادی که بایستی درمان می شدند وجود نداشت. در ادامه درفت اولیه راهنمای بالینی بدست آمد و طی ۳ جلسه با حضور اعضای انجمن متخصصین زنان و اعضاء انجمن متخصصین غدد مورد بحث قرار گرفت و نهایتاً در مورد هر توصیه به روش اجماع و در نظر گرفتن آراء حاضرین تصمیم نهایی اتخاذ شد.

## آزمون های عملکرد تیروئید در بارداری

سوال ۱: آزمونهای عملکرد تیروئید در بارداری چگونه تغییر می کنند؟

با افزایش نیازهای متابولیک در دوران بارداری، تیروئید از طریق تغییراتی در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید، با شرایط جدید انطباق حاصل می کند. به دلیل این تغییرات، نتایج آزمونهای عملکرد تیروئید در زنان سالم باردار در مقایسه با زنان سالم غیرباردار متفاوت است. این مسئله لزوم تعیین محدوده های طبیعی آزمونهای عملکرد تیروئید را در هریک از سه ماهه های بارداری نشان می دهد (۳، ۶). این امر در خصوص آزمایشات تیروتروپین (TSH)، تیروکسین آزاد (FT4) و شاخص تیروکسین آزاد (Free T4 index = FT4I) اهمیت بیشتری دارد. به دنبال شروع بارداری، از حدود هفته ۸-۶ حاملگی، غلظت تیروکسین تام (TT4) در گردش خون و همچنین گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG) افزایش پیدا می کنند و تا زمان زایمان بالا باقی می ماند. 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 می گردد (۷، ۸). لذا سطح TSH سرم در زنان باردار نسبت به قبل از بارداری، پایین تر بوده و معمولاً به ویژه در سه ماهه اول بارداری کمتر از حد پایین محدوده طبیعی می باشد (۹-۱۱).

اکثر مطالعات کاهش قابل توجهی در غلظت سرمی FT4 را در سه ماهه اول بارداری گزارش کرده اند (۱۰، ۱۲، ۱۳). این در حالی است که در دوران بارداری، افزایش TBG از یک طرف و کاهش غلظت آلبومین سرم از سوی دیگر، اندازه گیری FT4 را دچار پیچیدگی کرده و این مسئله می تواند روش های سنجش ایمنی (immunoassay) را در اندازه گیری FT4 تا حدی غیرقابل اعتماد نماید (۱۴، ۱۵). لذا همواره لازم است که در صورت اندازه گیری FT4 در بارداری، به روش آزمایشگاهی اندازه گیری FT4 توجه نمود. به علاوه اندازه گیری TSH سرم با استفاده از روشهای سنجش نسل سوم با حساسیت عملکردی کمتر از ۰/۰۲ mU/L، در پیدا کردن موارد اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری، در مقایسه با روشهای ایمونواسی غیر مستقیمی که در اندازه گیری FT4 مورد استفاده قرار می گیرند، از حساسیت بهتری برخوردار است (۳، ۸، ۱۱).



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

شواهد معتبری دال بر پایین بودن محدوده طبیعی TSH در دوران بارداری وجود داشته و نشان می دهند که در زنان باردار در مقایسه با زنان غیرباردار، حد پایین محدوده طبیعی، به میزان  $0.2 - 0.1 \text{ mU/L}$  می باشد و حد بالای محدوده طبیعی به میزان  $1.0 \text{ mU/L}$  پایین تر از محدوده طبیعی معمول TSH است. بیشترین میزان کاهش TSH در سه ماهه اول بارداری دیده می شود که گذراست. غلظت TSH سرم به تدریج در سه ماهه دوم و سوم بارداری، کمی افزایش می یابد اما حتی در این زمان ها هم محدوده طبیعی آن در مقایسه با زنان غیرباردار، پایین تر خواهد بود (۱۶، ۱۷). این مسئله با توجه به غلظت بالاتر hCG در حاملگی های دو و چند قلوبی، نمود بیشتری دارد (۱۸). نژاد اثر مختصر اما قابل توجهی بر تفاوت غلظت سرمی TSH در جمعیت های مختلف دارد (۳). به علاوه بر اساس روش سنجش، محدوده طبیعی TSH تفاوت مختصری نشان می دهد (۱۹).

توصیه ۱: لازم است از محدوده طبیعی TSH اختصاصی برای هر یک از سه ماهه های بارداری، که در جمعیت با دریافت کافی تعیین شده باشد، استفاده نمود (level B USPSTF (۳).

توصیه ۲: اگر محدوده طبیعی اختصاصی TSH متناسب با روش اندازه گیری، برای هر یک از سه ماهه های بارداری در دسترس نمی باشد، می توان از محدوده های طبیعی که در زنان باردار ایرانی با روش ایمنورادیومتریک (Immunoradiometric assay- IRMA) تعیین گردیده است، (حداکثر طبیعی در سه ماهه اول  $3/9$  و در سه ماهه دوم و سوم  $4/1 \text{ mU/L}$ ) استفاده کرد (۴، ۵، ۲۰).

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

TSH سرم بطور طبیعی تغییرات مختصری را در طی شبانه روز نشان می دهد. غلظت TSH سرم در نمونه های مختلف نمونه گیری شده در ساعات مختلف شبانه روز تا ۴۰٪ تفاوت را نشان داده است (۲۱). در برخی منابع کمترین غلظت را در ساعات پایانی بعد از ظهر و بیشترین مقدار آن در حوالی ساعت خواب بیان شده است. به همین دلیل تغییرات TSH تا میزان ۴۰-۵۰٪ در محدوده طبیعی، نشانگر تغییر در عملکرد تیروئید نمی باشد (۲۲). از آنجا که اکثر موارد اندازه گیری TSH در کار بالینی و بیماران غیر بستری، در فاصله زمان ۸ صبح تا ۶ بعد از ظهر انجام می شود و به طور معمول محدوده های طبیعی TSH در نمونه های اخذ شده در همین بازه زمانی تعیین می گردند، این تغییرات شبانه روزی تأثیری در تفسیر نتایج آزمایش و تشخیص نخواهد داشت (۱۱).

توصیه ۳: حتی الامکان اندازه گیری 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.



سوال ۴: آیا برای اندازه گیری TSH سرم در بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می کنند، باید قبل از آزمایش مصرف لووتیروکسین را قطع نمود؟

با توجه به نیمه عمر ۷ روزه برای تیروکسین، غلظت های سرمی T4 در یک روز آن چنان تغییر نمی کند که بتواند بصورت قابل توجهی ترشح TSH را تغییر دهد لذا قطع درمان لووتیروکسین در روز نمونه گیری برای سنجش TSH توصیه نمی شود (۸). در صورتی که همزمان اندازه گیری TT4 و FT4 مد نظر باشد نمونه گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود زیرا مصرف لووتیروکسین، می تواند بطور گذرا تا ۲۰٪ افزایش در غلظت اندازه گیری شده FT4 ایجاد کند. در مطالعه کوچکی بر روی بیماران فاقد تیروئید (athyretic) نشان داده شد که غلظت TT4 یک ساعت پس از مصرف دارو در مقایسه با غلظت پایه، بالاتر بوده و این غلظت پس از ۲/۵ ساعت به حداکثر می رسد و در مورد FT4 حداکثر غلظت پس از ۳/۵ ساعت بوده و تا ۹ ساعت بالاتر از غلظت پایه باقی می ماند (۲۳).

توصیه ۴: عدم مصرف لووتیروکسین در روز نمونه گیری، برای سنجش TSH توصیه نمی شود ولی در صورتی که اندازه گیری TT4 و FT4 مد نظر باشد، نمونه گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود (۲۲).

سوال ۵: روش سنجش مناسب برای ارزیابی وضعیت FT4 سرم در دوران بارداری چیست؟

تنها ۰/۰۳ درصد از TT4 بصورت غیرمتصل به پروتئین های سرم بوده و و این میزان، همان هورمون آزادی است که اثرات هورمونهایی تیروئیدی را در بافت ها اعمال می کند. در سنجش FT4 با روش مرجع، جداسازی فیزیکی FT4 از هورمون متصل به پروتئین با استفاده از دیالیز تعادلی و اولتراسانتریفیوژ انجام می شود که روشی پرزحمت، وقت گیر و پرهزینه بوده و در آزمایشگاههای بالینی در دسترس نمی باشند. اندازه گیری FT4 به دنبال جداسازی با روش های فوق الذکر با استفاده از LC/MS/MS Liquid chromatography/tandem mass spectrometry پیشرفت عمده ای است که در مقایسه با روش های ایمونواسی دارای ویژگی بالاتری است اما به علت در دسترس نبودن این روش و هزینه بالا، کاربرد بالینی آن با محدودیت قابل توجه رو به روست.

اندازه گیری FT4 در شرایط غیربارداری در موارد محدودی از تشخیص های بالینی مورد استفاده قرار می گیرد. روش های ایمونواسی در دسترس، علیرغم محدودیت های موجود، در چنین شرایطی به خوبی عمل کرده و در موارد کمبود هورمون تیروئید، سطوح پایین FT4 و در موارد فزونی هورمون تیروئید، سطوح بالای FT4 را گزارش می کنند (۲۴).

در دوران بارداری به دلیل افزایش غلظت TBG از یک سو و کاهش غلظت آلبومین از سوی دیگر، تعادل موجود در بین هورمون متصل به پروتئین و هورمون آزاد به هم می خورد و این تغییرات بر روی نتایج اندازه گیری FT4 به روش ایمونواسی تأثیر می گذارد. به علاوه محدوده طبیعی اختصاصی FT4 برای هر روش اندازه گیری و در جمعیت های مختلف با وضعیت متفاوت در کفایت ید دریافتی، متفاوت است. هر چند سازندگان کیت ها همواره توصیه می کنند که هر آزمایشگاه محدوده طبیعی را برای هر آزمایش در منطقه خود تعیین نماید، اما این امر غیرعملی است. بنا به دلایل فوق الذکر، آزمایشگاهها بصورت متداول از محدوده طبیعی تعیین شده توسط سازندگان کیت ها استفاده می نمایند. این امر به دلایل تفاوت های جمعیتی و نژادی می تواند استفاده از محدوده های طبیعی کیت ها را به ویژه در دوران بارداری با چالش روبه رو نماید.



از این روست که برخی از راهنماهای بالینی و منابع معتبر، اندازه گیری TT4 در زنان باردار را نسبت به سنجش FT4 ارجح دانسته اند (۲۲). با در نظر گرفتن ۵۰٪ افزایش در میزان TBG در دوران بارداری (۱۱)، محدوده طبیعی TT4 در این دوران بالاتر بوده و با ضرب کردن حدود پایین و بالای محدوده طبیعی زنان غیرباردار در عدد ۱/۵ می توان محدوده طبیعی تعدیل شده برای بارداری را به دست آورد (۲۵). با توجه به مشکلات مطرح شده در اندازه گیری و گزارش FT4 از یک سو و دسترسی و سهولت انجام آزمایش T-Uptake از سوی دیگر، بهتر است در دوران بارداری در برآورد و وضعیت FT4، از شاخص FT4 (یا FT4I) که در آن میزان FT4 بر مبنای TBG اصلاح شده استفاده نمود. نشان داده شده است که تغییرات FT4 (یا FT4I) با تغییرات FT4 اندازه گیری شده به روش مرجع همخوانی دارد. در یک مطالعه انجام شده در ایران، محدوده طبیعی این شاخص به تفکیک سه ماهه های بارداری، در زنان باردار ایرانی تعیین گردیده است. در این مطالعه، اندازه گیری TT4 به روش رادیو ایمنونواسی (Radioimmunoassay-RIA) و سنجش T-Uptake به روش الیزا انجام شده، به تفکیک سه ماهه های بارداری تعیین شده است.

**توصیه ۵:** از آنجا که اندازه گیری FT4 با روش های مرجع در آزمایشگاههای بالینی در دسترس نمی باشد، لازم است پزشکان بالینی در صورت استفاده از اندازه گیری FT4 به روش ایمنونواسی که در آزمایشگاههای در دستشان عملی است، از محدودیت های اندازه گیری این روش آگاه باشند. در چنین شرایطی TSH سرم، شاخص دقیق تری از وضعیت تیروئید در دوران بارداری است level A- USPSTF.

**توصیه ۶:** توصیه می شود در دوران بارداری، برای ارزیابی وضعیت FT4، با اندازه گیری TT4 و T-uptake، از شاخص T4 آزاد (یا FT4I) استفاده شود (۴، ۵).

#### سوال ۶: در اندازه گیری TPOAb چه ملاحظاتی را باید در نظر داشت؟

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

**توصیه ۷:** محدوده طبیعی برای TPOAb می بایست با روش ایمنونواسی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه ای، می توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود.



## تیروتوکسیکوز در بارداری

سوال ۷: علل تیروتوکسیکوز در بارداری کدامند؟

تیروتوکسیکوز سندرم بالینی است شامل افزایش متابولیسم و فعالیت بافت‌های بدن که از افزایش غلظت هورمون‌های تیروئید (تیروکسین = T4 و تری‌یدوتیرونین = T3) در خون عارض می‌شود. شایع‌ترین علت آن بیماری گریوز یعنی پرکاری خودایمنی تیروئید است که در ۱ تا ۱/۴ درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد. به علاوه پرکاری تیروئید تحت بالینی (Subclinical) که در ۱/۴ تا ۱/۶ 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 بندرت در زنان باردار بروز می‌کنند.

پرکاری تیروئید ناشی از بارداری (GH= Gestational Hyperthyroidism) حالتی است که شایع‌تر از بیماری گریوز است و به صورت "پرکاری گذرا" در نیمه اول بارداری بروز می‌کند که شامل افزایش T4 آزاد و TSH سرم بسیار پایین بدون شواهد خودایمنی تیروئید می‌باشد (۲۷). این حالت در ۱-۳ درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد و علت آن افزایش غلظت hCG است (۲۸, ۲۹) و ممکن است همراه با Hyperemesis gravidarum (تهوع و استفراغ شدید در بارداری) باشد که همراه با کاهش وزن بدن بیش از ۵ درصد، دهیدراتاسیون و کتونوری خواهد بود. شیوع هیپرامیزس بارداری ۱/۵ تا ۱۰ درصد هزار مورد بارداری است (۳۰, ۳۱). سایر حالاتی که همراه با GH هستند عبارتند از: چندقلوئی، مول هیداتیفورم و کوریوکار سینوم (۳۰, ۳۲) و اکثر این موارد با افزایش شدید hCG همراه است (۳۳). موارد نادرتری از آن به علت موتا سیون گیرنده TSH بروز می‌کند که در آن حساسیت به hCG افزایش می‌یابد (۳۴).

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 ۷-۱۱ حاملگی رخ می‌دهد و سبب تحریک تیروئید، افزایش مختصر FT4 و در نتیجه کاهش ترشح TSH از هیپوفیز می‌شود (۳۵). در سه ماهه اول غلظت TSH سرم ممکن است تا ۰/۰۳ mU/L در زن باردار طبیعی پایین آید و حتی ممکن است TSH سرم غیرقابل اندازه‌گیری باشد. حداکثر میزان TSH طبیعی در سه ماهه اول ۲/۵ و در سه ماهه دوم و سوم ۳/۰ mU/L گزارش شده است ولی بهتر است محدوده طبیعی آن در هر جمعیتی تعیین شود (در ایران به ترتیب ۳/۹ و ۴/۱ می‌باشد). در زمان بارداری کاهش TSH باید همراه با غلظت FT4 سرم مورد ارزیابی قرار گیرد و اگر FT4 از حدود طبیعی بالاتر است تشخیص پرکاری داده شود. سرم TSH پایین در حضور FT4 طبیعی در اکثریت موارد طبیعی تلقی می‌شود، اگرچه در موارد نادر هم ممکن است به علت پرکاری زیربالینی باشد. شایان ذکر است که در پرکاری تیروئید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دستورالعمل‌های بالینی 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 FT4 بالا است، تشخیص افتراقی بین بیماری گریوز و GH خواهد بود (۲۸). 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 با اهمیت 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 (TRAb) را اندازه‌گیری کرد. در مواردی که FT4 طبیعی است ولی علائم پرکاری وجود دارد، اندازه‌گیری T3 تام سرم همراه با گواتر منتشر یا گره‌دار احتمال وجود سندرم تیروتوکسیکوز T3 را می‌نمایاند.

توصیه ۸: وقتی که TSH سرم در سه ماهه اول بارداری کمتر از  $0.1 \text{ mU/L}$  است، اخذ تاریخچه پرکاری تیروئید و معاینه بالینی ضروری است. اندازه‌گیری FT4 (یا FT4I) (در همه بیماران و در مواردی معدود T3 تام سرم و آنتی‌بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) کمک کننده خواهد بود Level B-USPSTF

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

توصیه ۱۰: جذب ید رادیواکتیو و یا اسکن تیروئید در زمان بارداری نباید انجام شود Level D-USPSTF

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 عبارت است از کنترل تهوع و استفراغ، درمان دهیدراتاسیون و تجویز مایعات داخل وریدی. در زنانی که هیپرامزیس بارداری شدید دارند، ویزیت مکرر بیمار و درمان دهیدراتاسیون و تغییرات غیرطبیعی الکتروولیت‌ها باید مدنظر باشد و در برخی موارد نیاز به بستری کردن زن باردار در بیمارستان است. معمولاً داروهای ضدتیروئید مصرف نمی‌شوند زیرا T4 سرم در هفته‌های ۱۴-۱۸ حاملگی به میزان طبیعی برمی‌گردد. در موارد کمی هم که داروهای ضدتیروئید مصرف شده بود، بهبودی خاصی در پیامدهای بارداری رخ نداده است. (۳۶). مع‌هذا 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 T3 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 هیپرامزیس بارداری، افزایش شدید FT4 و یا T4 تام و کاهش TSH به کمتر از  $0.1 \text{ mU/L}$  و افزایش غلظت 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 Level A-USPSTF.

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

سوال ۱۱: برای خانم‌های مبتلا به بیماری گریوز که قصد بارداری دارند، توصیه‌های پزشکی چیست؟

مناسبت‌ترین زمان برای لقاح موقعی است که حالت در دستکاری تیروئید (یوتیروئید) حاصل شده باشد. همه خانم‌هایی که سابقه پرکاری تیروئید داشته و یا اکنون دچار آن هستند، باید قبل از اقدام به بارداری مشورت نمایند. آنها که پرکاری تیروئید دارند تا زمانی که با مصرف داروهای ضد تیروئید دستکاری تیروئید حاصل شود باید از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده نمایند و در صورتی که تمایل به بارداری در فاصله زمانی کوتاه داشته باشند داروهای ضد تیروئید 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 TRAb بیش از سه برابر حداکثر طبیعی باشد، انجام جراحی توصیه می‌شود زیرا بعد از جراحی میزان 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 دستکاری تیروئید با یا بدون مصرف لووتیروکسین مطمئن شده و TSH بین ۰/۳ تا ۲/۵ mU/L تنظیم گردد.

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

الف) خطرهای درمان با پروپیل تیواوراسیل و متی‌مازول در زمان بارداری باید مورد نظر قرار گیرد.

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

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 دستکاری تیروئید حاصل شده باشد Level 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 دستکاری 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 تیروئید و نارسایی قلبی مادران همراه باشد (۴۲).



درمان با داروهای ضد تیروئید مهم ترین و مناسب ترین درمان پرکاری تیروئید در بارداری است (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 الرژیک مانند بثورات جلدی است (۴۴). مهمترین نگرانی از مصرف این داروها در زمان بارداری، امکان بروز عوارض تراتوژنیک آنها است. مصرف متی‌مازول ممکن است چندین نوع آنومالی‌های مادرزادی مانند **Aplasia cutis** را ایجاد کند. مجموعه این عوارض را امبریوپاتی متی‌مازول می‌نامند که شامل آترزی مری یا **Choanal** و صورت دیس‌مورفیک است. این عوارض اگرچه خیلی نادر هستند ولی با پروپیل‌تیواوراسیل گزارش نشده‌اند (۴۷-۴۵). اگرچه عوارض نادر دیگری نیز با این دارو گزارش شده‌اند، مع هذا پروپیل‌تیواوراسیل داروی انتخابی برای سه ماهه اول بارداری است. توصیه شده است که متی‌مازول در مواردی که عدم تحمل و یا عوارض ناشی از پروپیل‌تیواوراسیل وجود دارد و یا دارو در دسترس نیست در سه ماهه اول نیز مصرف شود. در دهه گذشته عوارض کبدی وخیم توسط پروپیل‌تیواوراسیل 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. در زمان تغییر دارو بهتر است ۲ هفته بعد تست‌های تیروئیدی اندازه‌گیری و سپس ماهیانه تکرار گردد. بدیهی است اگر بیمار به متی‌مازول حساسیت داشته باشد و یا در مواردی که برای طوفان تیروئید نیاز باشد، می‌توان از پروپیل‌تیواوراسیل استفاده کرد. اثرات سوء پروپیل‌تیواوراسیل در کبد ممکن است هر زمان اتفاق بیفتد و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی در طول درمان ضروری است و 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 پروپیل‌تیواوراسیل معادل ۷/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم متی‌مازول است (۴۴). دوز ابتدایی داروهای ضد تیروئید بستگی به شدت علائم پرکاری تیروئید و نیز غلظت هورمون‌های تیروئید دارد. معمولاً درمان با ۱۵-۵ میلی‌گرم متی‌مازول، و یا ۳۰۰-۵۰ میلی‌گرم پروپیل‌تیواوراسیل شروع می‌شود. داروهای بلوک‌کننده بتا آدرنرژیک مثل پروپرانولول ۴۰-۲۰ میلی‌گرم هر ۸-۶ ساعت برای کنترل علائم پرکاری می‌تواند 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، برادی‌کاردی جنین و هیپوگلیسمی نوزاد همراه بوده است (۵۱، ۵۲).

**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 **Level I-USPSTF**.

همراه کردن لووتیروکسین با داروهای ضد تیروئید توصیه نمی‌شود زیرا نشان داده نشده است که این درمان برای کاهش عود بیماری گریوز پس از زایمان موثر باشد، به علاوه این نوع درمان سبب افزایش دوز داروی ضد تیروئید می‌شود تا **FT4** را در میزان مناسب نگهدارد و ممکن است سبب ایجاد کم‌کاری تیروئید جنین شود (۵۳). تنها اندیکاسیون همراه کردن لووتیروکسین





با داروهای ضد تیروئید هنگامی است که جنین دچار پرکاری تیروئید است و نیاز به مصرف مقادیر بالای داروهای ضد تیروئید می‌باشد.

**توصیه ۱۵:** درمان همزمان داروهای ضد تیروئید و لووتیروکسین در زمان بارداری توصیه نمی‌شود مگر در موارد نادر پرکاری تیروئید جنین Level D-USPSTF.

**سوال ۱۳:** در زنان بارداری که داروی ضد تیروئید مصرف می‌کنند چه آزمایش‌هایی ضروری است و غلظت FT4 سرم چه میزان نگهداری می‌شود؟

همه داروهای ضد تیروئید از جفت عبور می‌کند. لذا برای جلوگیری از اثرات سوء بر جنین، باید مصرف این دارو به میزان حداقلی باشد که بتواند غلظت FT4 را در بالاترین حد طبیعی آن نگهدارد. در صورتی که فقط T4 اندازه‌گیری شده باشد، T4 سرم در یک سوم بالای حدود طبیعی در زمان بارداری (بین ۱۳ تا ۱۸  $\mu\text{g/dl}$ ) نگهداری شود. اندازه‌گیری FT4 (یا FT4I) و TSH باید هر ۲-۴ هفته انجام شود تا FT4 (یا FT4I) به مقدار طبیعی برسد و سپس هر ۴-۶ هفته تکرار شود (۵۴-۵۶). اگر مقادیر 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 طبیعی کردن غلظت T3 سرم در این بیماران با افزایش TSH نوزادان همراه بوده است (۵۸). تنها در حضور گواتر گره‌ای و تیروتوکسیکوز T3، 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 ضد تیروئید خواهد بود. در ۲۰-۳۰ درصد افراد قطع داروهای ضد تیروئید در سه ماهه آخر بارداری امکان‌پذیر خواهد بود (۵۸). ولی تشدید علائم و یا عود بیماری (در کسانی که دارو را در سه ماهه آخر قطع کرده‌اند) پس از زایمان با فراوانی بیشتر دیده می‌شود (۵۹) و لذا بهتر است داروهای ضد تیروئید با دوز نگهدارنده، تا پس از زایمان ادامه یابد.

**توصیه ۱۶:** در خانم‌های بارداری که با داروهای ضد تیروئید درمان می‌شوند، FT4 (یا FT4I) و TSH سرم باید تقریباً هر ۲-۶ 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 FT4 کافی است باید از افزایش TSH به بیش از حد طبیعی بارداری جلوگیری نمود Level 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 کتندراندیکاسیون داروهای ضد تیروئید وجود داشته باشد؛ (۲) در آن‌ها که دوزهای بالای داروها را برای مدت طولانی نیاز دارند (بیش از ۳۰ میلی‌گرم متی‌مازول و ۴۵۰ میلی‌گرم پروپیل تیواوراسیل



در روز؛ ۳) برای زنان بارداری که به مصرف دارو تمکین نمی‌کنند و پرکاری کنترل نمی‌شود. جراحی ارجح است در سه ماهه دوم بارداری انجام می‌شود. اندازه‌گیری TRAb سرم می‌تواند در زمان جراحی ارزشمند باشد تا احتمال خطر برای پرکاری تیروئید جنین ارزیابی شود (۶۰)، مهیا کردن بیمار با داروهای بتابلوکر و نیز مصرف یدورپتاسیم (۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز) به مدت ۷-۱۰ روز توصیه شده است (۵۵).

**توصیه ۱۷:** تیروئیدکدک - - ستومی در زن باردار به ندرت ضرورت دارد و اگر لازم باشد بهترین زمان سه ماهه دوم بارداری است

#### Level A-USPSTF

**سوال ۱۵:** اندازه‌گیری 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 باید 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 ضد تیروئید می‌تواند سبب کم‌کاری تیروئید در جنین و نوزاد شود (۶۳) و بالاخره غلظت زیاد TRAb در سرم بین هفته‌های ۲۲ و ۲۶ حاملگی عامل خطری برای پرکاری تیروئید جنین و نوزاد است (۶۴-۶۶). 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 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 فرزندی با پرکاری تیروئید؛ (۴) تیروئیدکتومی برای پرکاری تیروئید در زمان بارداری (۶۰)؛ (۵) سابقه داشتن TRAb بالا. با پیشرفت حاملگی معمولاً غلظت‌های سرمی TRAb کاهش می‌یابد. شیوع پرکاری تیروئید جنین و نوزاد ۵-۱ درصد 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).

اندازه‌گیری 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 جنین را الزامی می‌کند که باید با کمک یک متخصص زنان و زایمان انجام شود. برخی پیشنهاد می‌کنند که TRAb در سه ماهه اول اندازه‌گیری شود و اگر میزان آن بالا باشد در هفته‌های ۲۲ تا ۲۶ بارداری مجدداً اندازه‌گیری گردد (۶۴)، در حالی که اکثراً اندازه‌گیری در هفته ۲۴ تا ۲۸ را ترجیح می‌دهند (۵۶)، و دلیل آنها این است که آنتی‌بادی‌ها به طور معمول از هفته ۲۰ بارداری کاهش می‌یابند و یک بار اندازه‌گیری پس از آن منطقی است.

**توصیه ۱۸:** اگر زن باردار سابقه بیماری گریوز دارد و یا اکنون به آن مبتلا است، اندازه‌گیری سطح سرمی TRAb در مادر

در هفته‌های ۲۲-۲۶ حاملگی انجام شود Level 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).

علائم پرکاری تیروئید جنین که در اولتراسونوگرافی نشان داده می‌شود عبارتند از: ضربان قلب بیش از ۱۷۰ در دقیقه 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، علائم 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، 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 TRAb سرم و یافته‌های اولتراسونوگرافی جنین حائز اهمیت هستند (۴۷, ۶۴, ۶۸, ۷۰). اگر پرکاری تیروئید جنین تشخیص داده شود، درمان با داروهای ضد تیروئید با پایش مستمر بالینی، آزمایشگاهی و اولتراسونوگرافی باید معمول گردد.

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 TRAb (بیشتر از سه برابر حداکثر طبیعی) را دارا هستند، ضروری است. مشاوره با متخصص زنان و مامایی با تجربه و متخصص نوزادان مطلوب می‌باشد. پایش چنین مواردی به وسیله اولتراسونوگرافی برای تعداد ضربان قلب جنین و رشد او، حجم مایع آمینوتیک و گواتر جنین انجام می‌شود Level I-USPSTF.

سوال ۱۷: در بیماران باردار مبتلا به بیماری گریوز چه زمانی انجام نمونه‌گیری خون بند ناف ضروری است؟

نمونه‌گیری خون بند ناف (Cordocentesis) ممکن است با موربیدیتی و مرگ و میر جنین همراه باشد (۷۱, ۷۲). لذا فقط در مواردی به کار می‌رود که زن باردار TRAb مثبت است و با داروهای ضد تیروئید درمان می‌شود و در عین حال جنین گواتر دارد و وضعیت تیروئید او نامشخص است (۶۴, ۷۳). وجود مقادیر بالای TRAb به تنهایی اندیکاسیون نمونه‌گیری بند ناف نمی‌باشد (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 ضد تیروئید 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 Level I-USPSTF.

توصیه ۲۱: کلیه نوزادان مادرانی که بیماری گریوز دارند (بجز آنها که TRAb آنها منفی است و نیاز به مصرف داروهای ضد تیروئید نداشته‌اند) باید از نظر اندازه و فعالیت غده تیروئید بررسی کامل شوند و در صورت وجود هر مورد غیرطبیعی درمان شوند.



**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.

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

شایع‌ترین علت پرکاری تیروئید در دوران پس از زایمان، تیروئیدیت پس از زایمان (PPT) است. شیوع متوسط این عارضه ۸/۱ درصد گزارش شده و در مطالعه تهران ۱۱٪ 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 بخود فروکش کند. ولی در بسیاری موارد پس از مرحله پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید عارض می‌شود و سپس در اکثریت موارد به طور خودبخود پس از یک سال حالت درستکاری تیروئید برمی‌گردد (۷۵، ۷۶). در مرحله تیروتوکسیکوز ممکن است علائم هیپرمتابولیک ملایمی وجود داشته باشد که نیاز به درمان با بتابلوکرها را ایجاد کند. بیمارانی که سابقه بیماری گریوز داشته و با داروهای ضد تیروئید 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 PPT و بیماری گریوز است. این تشخیص افتراقی بسیار بااهمیت است زیرا مراقبت و درمان دو بیماری کاملاً با یکدیگر متفاوت است و سیر بالینی آنها نیز تفاوت عمده‌ای دارد. علائم بالینی بیماری گریوز مانند گواتر با بروئی و افتالموپاتی یا درموپاتی به نفع تشخیص این بیماری است. غلظت سرمی TRAb در بیماری گریوز بالا ولی در اکثریت بیماران PPT پایین است (۷۵، ۷۶). افزایش نسبت سرمی T4 به T3 به نفع 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 ضد تیروئید در زمان شیردهی بدون خطر است. در یک بررسی مادرانی که دوزهای بالای متی‌مازول را مصرف کرده و TSH بالا داشتند، کودکان شیرخوار آنها دارای T4 و TSH طبیعی بودند (۸۰). به علاوه رشد جسمی و ذهنی کودکان در سنین ۸۶-۴۸ ماه در مقایسه با سایر کودکان در آزمون‌های وکسلر و گودیناف یکسان بود (۸۱). نتایج بررسی‌ها نشان داده است که شیردهی مادرانی که داروهای ضد تیروئید را با مقادیر معمولی (۳۰۰ میلی‌گرم) در روز

پروپیل تیواوراسیل و ۲۰-۳۰ میلی‌گرم در روز متی‌مازول) دریافت می‌کنند، ایمن است. پیشنهاد می‌شود که آزمون‌های فعالیت



تیروئید در نوزادان در دو ماه اول مصرف متی مازول توسط مادران انجام شود و داروی ضد تیروئید در دوزهای منقسم بلافاصله بعد از شیردهی مصرف گردد.

**توصیه ۲۳:** درمان انتخابی و بدون خطر پرکاری تیروئید در زن شیرده متی مازول ۲۰-۳۰ میلی گرم در روز است. از آنجا که پروپیل تیواوراسیل می تواند عوارض کبدی ایجاد کند، به عنوان داروی جانسین در موارد خاص مصرف می شود. بهتر است داروی ضد تیروئید در دوزهای منقسم بعد از شیردهی استفاده شود **Level A-USPST**.

### کم کاری تیروئید در بارداری

مطالعات جدید حد بالای TSH سرم را ۳-۲/۵ میلی یونیت در دوران بارداری مشخص کرده است (۱۷، ۱۸). وقتی سطح سرمی هورمون TSH در یک خانم باردار بالا باشد، اندازه گیری سطح T4 و یا FT4 (یا FT4I) قدم بعدی خواهد بود. داشتن این آزمایشات به راحتی می توان کم کاری تحت بالینی تیروئید را از کم کاری تیروئیدی آشکار تشخیص داد. در حضور افزایش TSH در صورتی که T4 و یا FT4 (یا FT4I) سرم در محدوده طبیعی سه ماهه بارداری باشد، فرد باردار مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید خواهد بود ولی اگر این هورمونها از محدوده طبیعی سه ماهه بارداری پایین تر باشد تشخیص کم کاری بالینی بارز برای بیمار حتمی است. تشخیص این دو نوع کم کاری از هم از این لحاظ اهمیت دارد که مطالعات تاثیرات سوء کم کاری تیروئید بارز را به صورت واضح تر و ارتباط بین کم کاری تیروئید و عوارض مادر و جنینی حاصل از آن را به صورت قوی تری نشان داده اند.

در کشورهای عاری از کمبود ید، شایع ترین علت کم کاری تیروئید، تیروئیدیت هاشیموتو می باشد. اما در کشورهای با کمبود ید علت کم کاری تیروئید عدم دریافت ید کافی است. افزایش TPOAb در ۵۰٪ خانم های باردار با کم کاری تیروئید تحت بالینی و در بیش از ۸۰٪ با کم کاری تیروئید آشکار مشاهده میشود (۸۲).

### سوال ۲۱: تعریف کم کاری تیروئید در دوران بارداری چیست؟

بر اساس توصیه انجمن تیروئید امریکا افزایش سطح سرمی TSH بیشتر از ۲/۵ میلی یونیت در لیتر همراه با کاهش سطح سرمی FT4 (یا FT4I)، کم کاری بارز تیروئید در نظر گرفته میشود و همچنین در صورتی که سطح سرمی TSH بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی یونیت در لیتر باشد، بدون لحاظ کردن سطح سرمی FT4 (یا FT4I) این فرد دچار کم کاری بارز تیروئید خواهد بود. در شرایطی که سطح سرمی FT4 (یا FT4I) برای بارداری در محدوده طبیعی است، اگر سطح سرمی TSH کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۲/۵ میلی یونیت در لیتر باشد، فرد باردار دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید خواهد بود. با توجه به اینکه میزان مرجع TSH در زمان بارداری در کشور ایران در سه ماهه اول ۳/۹-۰/۲، در سه ماهه دوم ۴/۱-۰/۵ و در سه ماهه سوم ۴/۱-۰/۶ میلی یونیت در لیتر میباشد 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 می شود و اگر بین ۲/۵ تا ۳/۹ بود یک بار دیگر تکرار می گردد. سطح سرمی TSH کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۳/۹ مبین کم کاری تحت بالینی تیروئید می باشد.



سوال ۲۲: تعریف هیپوتیروکسینمی ایزوله (در حضور TSH طبیعی) در دوران بارداری چیست؟

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

سوال ۲۳: عوارض ناشی از کم کاری تیروئید بارز چیست؟

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

سوال ۲۴: عوارض ناشی از کم کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری چیست؟

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

ارتباط بین کم کاری تحت بالینی تیروئید و تکامل شناختی-عصبی نامشخص است. مطالعات نشان میدهند که اگرچه کودکان مادران باردار مبتلا به کم کاری تیروئید بارز کاهش واضح ضریب هوشی را نسبت به مادران با درستکاری تیروئید در بارداری نشان میدهند (۸۳)، اما فرزندان مادرانی که مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید هستند و در دوران بارداری درمان میشوند، ضریب هوشی متفاوتی نسبت به گروهی که درمان نگرفته اند ندارند (۹۱). بنابراین اگرچه ارتباط بین کم کاری تیروئید و تکامل سیستم عصبی شناختی از نظر بیولوژیک قابل توجیه است اما این ارتباط هنوز در مطالعات بالینی اثبات نگردیده 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 بوده است، دچار نقص میگردند (۹۵-۹۳)، اما این مهم در بررسی دیگری به اثبات نرسیده است (۹۱).



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

با توجه به اینکه تمام مطالعات قبلی به صورت یکسانی ارتباط قوی بین کمک کاری تیروئید و عوارض حاصل از آن را در دوران بارداری نشان می دهند و مطالعه آینده نگری از نظر اخلاق پزشکی برای اثبات این منظور قابل انجام نیست، تمام مادران باردار با کم کاری تیروئید باید در دوران بارداری درمان شوند.

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

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

از آنجائیکه نتیجه مطالعات مداخله ای اثر بخشی تجویز LT4 را در این مورد اثبات نکرده است (۹۱) در دوران بارداری درمان در این مورد توصیه نمی شود.

**توصیه ۲۵:** درمان هیپوتیروکسینمی ایزوله در دوران بارداری توصیه نمیشود Level C-USPSTF

سوال ۲۸: آیا کم کاری 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 می دهند. پزشکان باید از احتمال ایجاد خطرات ناشی از کم کاری تحت بالینی تیروئید آگاه باشند و در بعضی از موارد درمان با لووتیروکسین 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 نتیجه ای خواهد داشت (۸۶).

**توصیه ۲۶:** با توجه به کمبود شواهد، توصیه به نفع و یا به ضرر درمان کم کاری تیروئید تحت بالینی، در مادران با TPOAb منفی نمی باشد Level-I-USPSTF

**توصیه ۲۷:** مادران باردار مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید با سطح مثبت TPOAb باید با لووتیروکسین درمان شوند.

سوال ۲۹: در صورتی که مادران باردار نیازمند به درمان تیروئید برای کم کاری باشند، کدام فرآورده به کار می رود؟

**توصیه ۲۸:** درمان مادران مبتلا به کم کاری تیروئید با لووتیروکسین خوراکی انجام میشود. قویا توصیه میشود درمان با سایر انواع داروهای تیروئید از جمله T3 و هورمون های تیروئید انجام نشود.



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

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 Level A-USPSTF.

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

توصیه ۳۰: مادران با کم کاری تیروئید تحت بالینی که تحت درمان با لووتیروکسین قرار نمی گیرند، باید از نظر عملکرد تیروئید تا پایان بارداری مورد ارزیابی قرار گیرند. در این افراد سطح سرمی TSH و FT4 (یا FT4I) سرم هر ۴ هفته تا هفته های ۲۰-۱۶ بارداری و بعد از آن حداقل یک بار بین ۲۶-۳۲ هفته چک می گردد Level 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 درستکاری تیروئید نگه داشته شود (۹۶، ۹۷). در مادر با کارکرد طبیعی، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تیروئید به نحوی تغییر می یابد 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 می ماند. در مادر باردار 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 می باشد (۹۶). تا ۱۶-۲۰ هفته 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).





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

در خانم هایی 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 میکند. 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 می باشد (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 USPSTF Level B.

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

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

توصیه میشود تمام خانم های بارداری که تحت درمان لووتیروکسین می باشند قبل از بارداری آزمون های تیروئید طبیعی داشته باشند. بهتر است سطح TSH سرم کمتر از ۲/۵ میلی یونیت در لیتر باشد. اگر سطح سرمی TSH قبل از بارداری کمتر از یک میلی یونیت 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 پایین تیروئید 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 ندارند، برخی نیاز به افزایش حدود ۱۰-۲۰ درصد دارند، در حالی که بعضی 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 می باشند. به محض بارداری جهت تنظیم دوز این موارد را باید مدنظر قرار داد USPSTF Level A.

توصیه ۳۳: در خانم های 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 یونیت در لیتر داشته باشند. اگر TSH سرم به زیر یک میلی یونیت در لیتر کاهش یابد، افزایش آن در سه ماهه اول بارداری با احتمال کمتری اتفاق می افتد USPSTF Level B.

سوال ۳۶: آزمونهای تیروئید در مادران کم کار تیروئید تحت درمان لووتیروکسین که باردار شده اند در چه فواصلی باید ارزیابی شود؟



نشان داده شده است که به دنبال تغییر دوز داروی لووتیروکسین در صورتی که آزمون های 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، TSH سرمی هر ۴ هفته تا نیمه بارداری اندازه گیری گردد. زیرا در این زمان بیشترین نیاز به افزایش دوز خواهد بود Level I-USPSTF.

**توصیه ۳۵:** در مادران باردار کم کار تیروئید تحت درمان، TSH سرم باید حداقل یک بار بین هفته های ۲۶-۳۲ چک گردد Level 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 بخاطر بدتر شدن بیماری خود ایمنی در تیروئید به دنبال زایمان است (۱۰۱).

**توصیه ۳۶:** به دنبال زایمان، لووتیروکسین مانند دوز قبل از بارداری تجویز گردد. ۶ هفته پس از زایمان TSH سرم مجدداً اندازه گیری شود Level B-USPSTF.

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

اگرچه برخی گفته اند که در مادران کم کار تیروئید که یا درمان نمیشوند و یا درمان به درستی انجام نمی شود، عوارض بارداری، مانند فشارخون بارداری، مشکلات جفتی، تولد نوزاد کم وزن، زایمان زودرس بیشتر است (۸۶، ۱۰۲)، شواهد متقنی وجود دارد که نشان نمیدهد، مادرانی که درمان مناسب را در این دوران دریافت میکنند خطر بیشتری برای ایجاد عوارض بارداری داشته باشند.

### سوال ۳۹: آیا به جز اندازه گیری آزمون های تیروئید مادر مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان، انجام آزمون های دیگری برای مادر و جنین در بارداری ضرورت دارد؟

**توصیه ۳۷:** در مادران مبتلا به تیروئیدیت هاشیماتو تحت درمان مناسب، هیچ آزمونی به جز اندازه گیری آزمونهای تیروئیدی (مانند سونوگرافی سریال، نمونه گیری خون بند ناف) ضرورت ندارد و فقط وقتی توصیه میشود که شرایط خاصی برای بارداری اتفاق افتاده باشد. همچنین اندازه گیری سطح سرمی TRAb در مادر باردار که به علت درمان قطعی کم کار شده و لووتیروکسین مصرف می کند اگر به دلیل بیماری گریوز جراحی گردیده تا یک سال بعد از عمل و اگر ید رادیواکتیو دریافت کرده است تا ۶ سال بعد ضروری است Level 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 گیرند یا نه مشخص است. مطابق اصول غربالگری، بیماری که مورد غربالگری قرار می‌گیرد باید اولاً شایع باشد، ثانیاً روش‌های تشخیصی قابل اعتماد و آسان برای تشخیص وجود داشته و ثالثاً مداخله یا درمان موثر برای آن بیماری وجود داشته باشد. همچنین شرایط اقتصادی و اجتماعی و بودجه‌های بهداشتی درمانی مناسب برای انجام غربالگری 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 در مناطق با کمبود ید بالاتر خواهد بود. شیوع پرکاری تیروئید کمتر و در حدود ۰/۱-۰/۴ درصد در دوران بارداری میباشد (۵۴).

اندازه گیری 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 هم‌مانطور 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 بطور کلی کمتر ثابت شده است. مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین کم کاری تحت بالینی تیروئید و عوارض دوران بارداری می‌پردازد نتایج یکسانی را نشان نمیدهد، در حالی که مطالعاتی وجود دارند که نشان میدهند که خطر زایمان زودرس یا جداشدن 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 (۹۰-۸۸).

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 تأثیرات 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 از این بارداری‌ها می‌شود (۹۳، ۱۰۵). اما فقط مطالعات محدودی وجود دارد که به صورت آینده نگر اثر درمان با لووتیروکسین را روی عوارض مادری و جنینی بررسی کند. نتایج این مطالعات نشان داده است که درمان مادران با سطح سرمی TSH بیشتر از ۲/۵ میلی یونیت در لیتر همراه با تیتر 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 کودکان که از مادران با کم کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین که سطح TSH بالاتر از حد طبیعی (در حد کم کاری تحت بالینی تیروئید)

داشته‌اند متولد شده‌اند، 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 نمی‌باشد USPSTF Level I.



**توصیه ۳۹:** از آنجائیکه مطالعات فایده درمان را در مادران مبتلا به هیپوتیروکسینمی ایزوله نشان نمی دهد، غربالگری از نظر سنجش سطح سرمی T4 ویا FT4 (یا FT4I) در بارداری توصیه نمیشود USPSTF- Level D.

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

با توجه به اینکه شواهد موجود سود غربالگری آزمونهای تیروئید را در تمام خانم های باردار نشان نمیدهد انجام این آزمونها در گروه های خاص توصیه می شود (۲۷). در یک مطالعه که به بررسی اثر بخشی کشف موردی بیماری (Case finding) در مقایسه با غربالگری همگانی برای شناسایی بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید در بارداری پرداخته است، نشان داده است که ۳۰٪ از خانم هایی که کم کاری تیروئید دارند با راهبرد کشف موردی بیماری تشخیص داده نخواهند شد (۱۰۷). همچنین در بررسی دیگری نشان داده شد که با این روش ۵۵٪ مادران مبتلا به اختلالات تیروئید شناسایی نخواهند گردید (۱۰۸). مع هذا بیشتر مواردی که تشخیص داده نمی شوند کم کاری تحت بالینی تیروئید هستند و به علاوه نشان داده نشده است که غربالگری همگانی سبب بهبود پیامدهای مشخصی در جامعه گردد (۸۶). به نظر می رسد که اندازه گیری TSH قبل از باروری در افراد با خطر بالا که قصد بارداری دارند، منطقی است و تشخیص زودهنگام بیماری های تیروئید، در جلوگیری از خطرات ناشی از بیماری های 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.

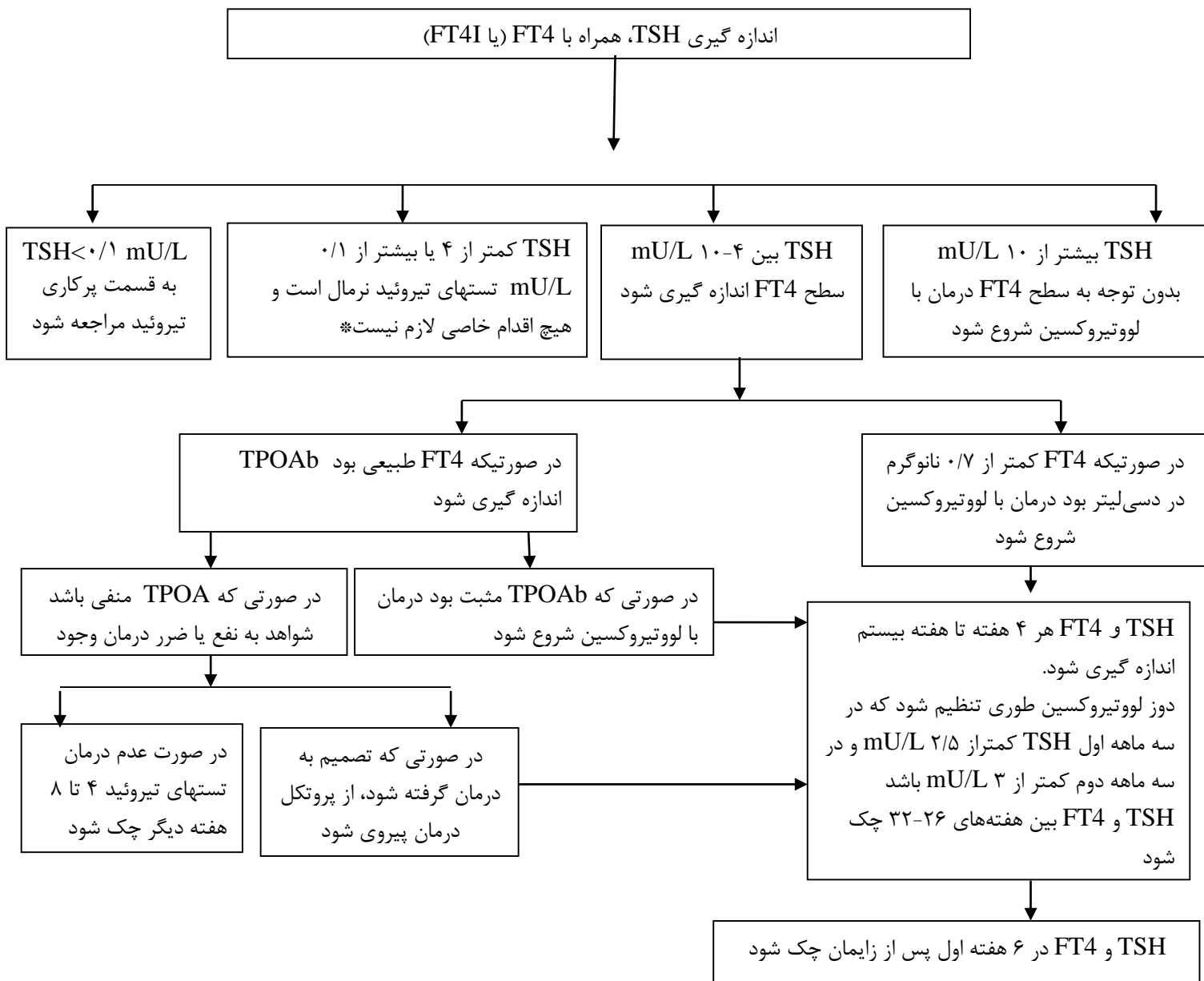
**توصیه ۴۰:** شواهد موجود به نفع یا به ضرر توصیه به انجام آزمون TSH قبل از بارداری در افرادی که در معرض خطر بیماری های تیروئید نیستند، وجود ندارد USPSTF- Level I.

**توصیه ۴۱:** تمام مادران باردار در اولین ویزیت پس از بارداری باید از نظر وجود سابقه ی بیماری های تیروئید، درمان با داروهای تیروئیدی و یا ضد تیروئیدی مورد بررسی قرار گیرند USPSTF- Level B.

**توصیه ۴۲:** TSH سرم باید در اوایل بارداری در افراد با خطر بالا برای کم کاری تیروئید اندازه گیری شود این افراد شامل موارد زیر است:

افراد با سابقه ی 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 اتوایمیون، 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.





\*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) Postpartum thyroiditis

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: در ابتدا یک دوره پرکاری تیروئید 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، ۲۵٪ به فرم کلاسیک، ۳۲٪ با تیروتوکسیکوز تنها و ۴۳٪ با هیپوتیروئیدی تنها بروز میکند (۱۱۰). مرحله پرکاری تیروئید مشخصاً بین ماههای ۲-۶ بعد از زایمان رخ میدهد، ولی ندرتاً گزارشاتی از بروز تاخیری تا ۱ سال پس از زایمان هم وجود دارد. تمام موارد پرکاری خودبخود بهبود می یابند. 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 پیگیری های طولانی بیش از ۵۰٪ افراد با سابقه PPT دچار کم کاری دائمی تیروئید شده‌اند.

سوال ۴۲: علت تیروئیدیت پس از زایمان چیست؟

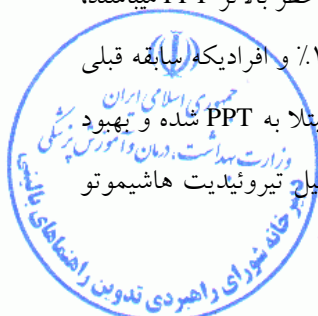
PPT یک بیماری اتوایمیون است که با بروز اتوآنتی بادیهای ضد تیروئید (آنتی بادیهای ضد پراکسیداز و ضد تیروگلوبولین)، اختلالات لنفوسیتی، فعال شدن سیستم کمپلمان، افزایش سطح IgG1 و افزایش فعالیت سلولهای Natural Killer و هاپلوتیپهای اختصاصی سیستم HLA همراه است (۱۱۱-۱۱۳). رخداد تیروئیدیت به دنبال زایمان، به علت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

سوال ۴۳: آیا عوامل پیشگویی کننده برای PPT وجود دارند؟

خانم هایی که در طی سه ماهه اول بارداری سطح آنتی بادیهای ضد تیروئید در خونشان مثبت است، بین ۳۳ تا ۵۰٪ 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 خواهد بود (۱۱۴). همانطور که تیتراژ آنتی بادیهای ضد تیروئید در سه ماهه اول بارداری افزایش می یابد احتمال PPT پس از زایمان نیز بالا خواهد رفت. اگرچه هیپواکوژنیسیته نسج تیروئید نشانه ای 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٪ (۱/۱ - ۱۶/۷٪) میباشد. ولی نتایج مطالعات مختلف بسیار متفاوت می باشند (۱۱۶). شیوع این بیماری در ایران ۱۱/۴٪ گزارش شده است (۱۱۷). خانمهای مبتلا به سایر بیماریهای اتوایمیون نیز در معرض خطر بالاتر PPT میباشند، شیوع PPT در مبتلایان به دیابت تیپ یک ۲۵٪، هیپاتیت مزمن ویرال ۲۵٪، لوپوس اریتماتوز منتشر ۱۴٪ و افرادی که سابقه قبلی بیماری گریوز دارند ۴۴٪ گزارش شده است (۱۱۸-۱۲۲). بعلاوه خانمهایی که پس از زایمان قبلی مبتلا به PPT شده و بهبود یافته اند ۷۰٪ احتمال این بیماری را به دنبال بارداری بعدی خواهند داشت (۱۲۳). خانمهایی که بدلیل تیروئیدیت هاشیموتو



تحت درمان لووتیروکسین قرار دارند در صورتیکه 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. بالعکس 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 پرداخته اند نتایج متفاوتی را گزارش کرده اند. بعضی مطالعات ولی نه همه (۱۲۸، ۱۲۹) ارتباط واضحی را گزارش کرده اند. دو مطالعه هم ارتباط واضح بین آنتی بادی‌های ضد تیروئید و افسردگی را بدون ارتباط با فعالیت تیروئید گزارش نموده اند (۱۳۰، ۱۳۱) اما مطالعه دیگری این ارتباط را گزارش نکرد (۱۳۲). یک کار آزمایشی بالینی آینده نگر که اثر لووتیروکسین را با پلاسبو در خانم‌های آنتی 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 اندازه گیری سطح FT4،TSH و TPOAb توصیه میشود- Level B USPSTF.

#### سوال ۴۷: درمان مرحله پرکاری تیروئید PPT چیست؟

هیچ مطالعه آینده نگری 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 تپش قلب، عدم تحمل گرما و تحریک پذیری هستند (۱۲۶، ۱۲۷، ۱۳۴). علائم مشخصاً 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 Level B - USPSTF.

**توصیه ۴۵:** داروهای ضد تیروئید برای درمان مرحله پرکاری تیروئید PPT توصیه نمیشود Level-D - USPSTF.



سوال ۴۸: بعد از بهبود مرحله پرکاری تیروئید، برای بررسی مرحله کم کاری با چه فاصله‌ای TSH اندازه گیری شود؟  
توصیه ۴۶: به دنبال بهبود مرحله پرکاری تیروئیدیت، TSH باید هر دو ماه اندازه گیری شود (و یا اگر علائم مرتبط بروز نمایند) و این اندازه گیری تا پایان سال اول بعد از زایمان ادامه یابد USPSTF - Level B.

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 صورتیکه علائم بالینی شدید داشته و یا تصمیم به بارداری مجدد داشته باشند باید تحت درمان لووتیروکسین قرار گیرند و ۴-۸ هفته بعد سطح TSH اندازه گیری شود. خانم های مبتلا به PPT که بدون علامت بوده و TSH بالا ولی کمتر از  $10 \text{ mU/L}$  دارند و قصد باردار شدن ندارند، نیاز به درمان نخواهند داشت. ولی به اندازه گیری مجدد TSH پس از ۴-۸ هفته نیاز است و اگر TSH همچنان بالاتر از محدوده طبیعی باقی ماند، درمان با لووتیروکسین توصیه میشود USPSTF - Level B.

توصیه ۴۸: بیماران در مرحله کم کاری PPT که علائم بالینی شدید و یا قصد بارداری دارند باید با لووتیروکسین درمان شوند  
Level 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 باپایش 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 ۶-۱۲ 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 USPSTF - Level C.

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

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





توصیه ۵۰: خانم هایی که سابقه قبلی PPT دارند باید از نظر احتمال کم کاری دائم تیروئیدی سالانه آزمایش TSH انجام دهند

Level A-USPSTF

تصویر ۲ راهکار درمان و پیگیری PPT را نشان میدهد.

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

دو مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده ، اثر ید و لووتیروکسین در خانمهای بارداری آنتی بادی مثبت برای جلوگیری از بروز PPT را مورد بررسی قرار دادند و نتایج مشخص کرد که هیچ یک 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 بارداری TPOAb مثبت با لووتیروکسین و یا ید برای پیشگیری از PPT توصیه نمیشود- Level D .

USPSTF

سوال ۵۳- آیا درمان خانم های بارداری آنتی بادی مثبت با عملکرد طبیعی تیروئید با سلنیوم می تواند از بروز PPT جلوگیری نماید؟

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

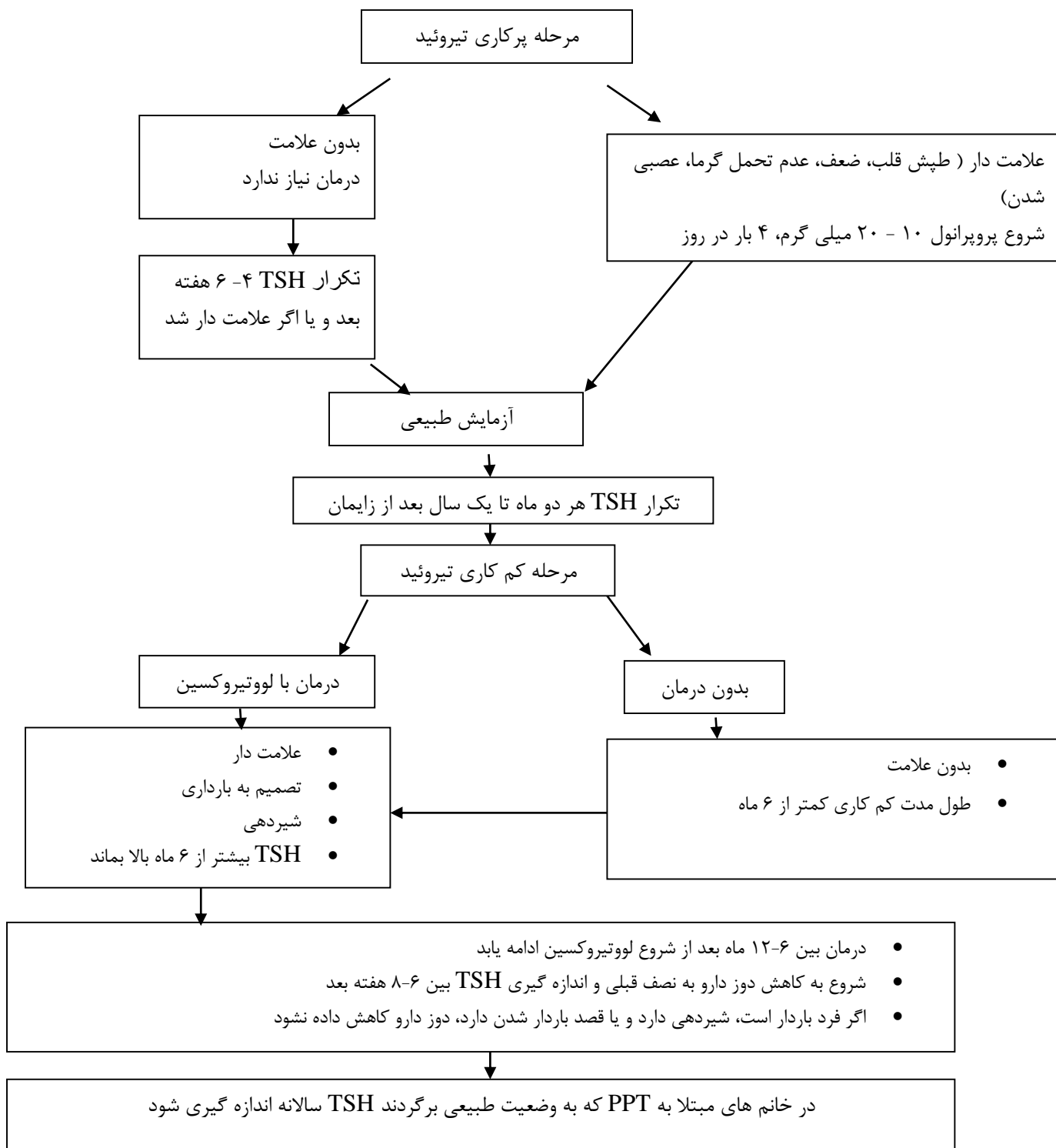
توصیه ۵۲: در حال حاضر مدرک کافی برای مصرف سلنیوم برای جلوگیری از بروز PPT در تمام خانمها وجود ندارد Level

I-USPSTF

توصیه ۵۳: به دلیل شیوع بیشتر PPT در خانمهای مبتلا به بیماریهایی مثل دیابت نوع ۱، گریوز خاموش و هپاتیت مزمن ویرال،

اندازه گیری سطح TSH در این بیماران ۳ تا ۶ ماه بعد از زایمان توصیه میشود USPSTF Level B.





تصویر ۲- راهکار درمان و پیگیری تیروئیدیت پس از زایمان



## اتوایمیونیتی تیروئید

سوال ۵۴: در زنان درست کار تیروئید که قبل از باردار 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 می دهند 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 mU/L پیشرفت می کنند. به نظر می رسد در این زنان برخی عملکردهای ذخیره ای تیروئید ممکن است حائلی در سه ماهه اول ایجاد نماید. اما به دلیل نیاز روز افزون هورمون های 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 می گردد (۳، ۱۴۴، ۱۴۵).

سوال ۵۵: زنان درست کار تیروئید TPOAb مثبت در طی بارداری چگونه باید پایش و درمان گردند؟

به علت عوارض احتمالی کم کاری نهفته و آشکار تیروئید بر بارداری و تکامل جنین، باید از افزایش TSH در بارداری اجتناب گردد. لذا از آنجایی که احتمال این افزایش در زنان باردار درست کار تیروئید TPOAb مثبت بیشتر است، بجاست که در طی بارداری هر ۴-۶ هفته سطح سرمی TSH اندازه گیری شود و در صورت افزایش آن به مقادیر بیشتر از میزان های مرجع مخصوص سه ماهه های 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 ۴-۶ هفته یکبار، در طی نیمه اول بارداری و حداقل یکبار بین هفته های ۲۶ و ۳۲ بارداری اندازه گیری شود (۳، ۱۴۶).

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

اگر چه پاره ای از مطالعات نشان داده است که در این زنان خطر سقط، دیابت بارداری، فشار خون حاملگی، پره اکلامپسی، زایمان زودرس، مرگ های پری ناتال و نیز تکامل ضعیف هوشی (IQ) و حرکتی در کودک آنها افزایش نشان می دهد، ولی هنوز شواهد کافی در این زمینه وجود ندارد. لذا به نظر نمی رسد که بجز پایش کم کاری تیروئید این زنان نیازمند مراقبت ویژه ی 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 داده اند که سلنیوم قادر است عیار TPOAb را کاهش دهد، اما سایر مطالعات نتایج ضد و نقیضی ارائه نمودند. تنها یک کارآزمایی بالینی وجود دارد که نشان داده است زنان باردار درست کار تیروئید با TPOAb مثبت نیازمند مکمل سلنیوم نیستند (۳، ۱۴۵، ۱۴۷، ۱۴۸).



تیروئید 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 می دهد. با این وجود، به نظر می رسد زنانی که توسط سلنیوم درمان می شوند، در معرض خطر دیابت نوع ۲ قرار می گیرند. لذا در حال حاضر هنوز شواهد کافی برای استفاده از مکمل سلنیوم برای زنان TPOAb مثبت در بارداری وجود ندارد (۳، ۶، ۱۴۳، ۱۵۶-۱۴۹).

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

## تغذیه ید در بارداری

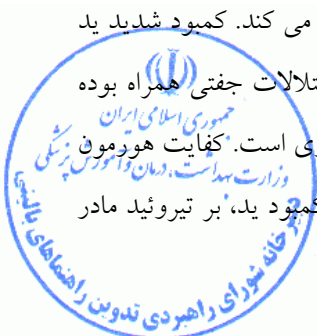
**سوال ۵۸:** چرا افزایش دریافت ید در بارداری و شیردهی لازم است و چگونه وضعیت دریافت ید ارزیابی می شود؟

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 می ماند. با این وجود، در صورت کمبود خفیف تا متوسط ید، ذخیره کلی ید بدن، که مقادیر ید ادراری بازتاب کننده آن هستند، به تدریج از سه ماهه اول تا سه ماهه سوم بارداری کاهش می یابد از آنجاییکه ید برای تغذیه شیرخوار لازم است و در شیر مادر ترشح می شود، بنابراین، زنان در دوران شیردهی نیز نیاز به افزایش دریافت روزانه ید دارند. اندازه گیری ید ادرار تنها در مطالعات اپیدمیولوژیک و به منظور بررسی وضعیت کفایت در جامعه بکار می رود. از آنجاییکه میزان ید ادرار در هر فرد بویژه در هنگام بارداری بطور روزانه تغییرات عمده ای دارد، لذا اندازه گیری ید در یک نمونه ادرار به منظور تعیین کفایت ید در یک فرد نمی تواند نماینده خوبی برای میزان تغذیه ید او باشد.

**توصیه ۵۶:** نیاز به دریافت ید در دوران بارداری و شیردهی افزایش می یابد ولی اندازه گیری آن در یک نمونه ادراری در دوران بارداری توصیه نمی شود.

**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 می گردد. مقدار پایین هورمون تیروئید، تولید TSH از هیپوفیز را تحریک می کند و افزایش TSH به نوبه خود منجر به رشد تیروئید می گردد که در نهایت سبب ایجاد گواتر در مادر و جنین گشته و حتی می تواند رشد گره های خوش خیم و بد خیم تیروئید را تحریک می کند. کمبود شدید ید در زنان باردار با افزایش میزان سقط جنین، مرده زایی و مرگ و میر پری ناتال و شیرخوارگی و اختلالات جفتی همراه بوده است. سطوح طبیعی هورمون تیروئید برای مهاجرت طبیعی سلول ها و میلیتیزه شدن مغز جنین ضروری است. کفایت هورمون تیروئید های تیروئیدی در طی بارداری بویژه در ماه سوم و پنجم زندگی داخل رحمی ضروری است. چون کمبود ید، بر تیروئید مادر



و نیز جنین اثر می گذارد، 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 می گذارد. کودکانی که مادران شان در بارداری دچار کمبود شدید ید می باشند، ممکن است دچار کرتیسم گردند که با عقب افتادگی شدید ذهنی، ناشنوایی، لالی و دشواری حرکتی مشخص می شود. کمبود ید مهمترین علت قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی در جهان است (۶، ۵۰، ۱۶۱-۱۵۷).

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

زنان بارداری که میانگین غلظت ید ادرای آن ها بین ۵۰ و ۱۵۰ میکروگرم در لیتر باشد به عنوان کمبود خفیف و متوسط تعیین می گردند. زنانی که کمبود خفیف تا متوسط ید در بارداری را دارند، در معرض خطر گواتر قرار دارند. بعلاوه کاهش هورمون تیروئید، حتی با کمبود خفیف تا متوسط ید می تواند اثرات سوئی بر عملکرد شناختی کودک داشته باشد. همچنین کمبود خفیف تا متوسط ید با نقص توجه و بیش فعالی همراه است (۳، ۱۵۷، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۲، ۱۶۳). همچنین کمبود خفیف ید می تواند سبب افزایش بروز و اندازه گره های تیروئیدی در دوران بارداری می شود (۶، ۱۶۴، ۱۶۵).

#### سوال ۶۱: آیا مکمل ید در بارداری و شیردهی موجب بهبود پیامدهای ناشی از کمبود شدید ید می گردد؟

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 ملاحظه ی کرتیسم و سایر ناهنجاری های عصبی در نوزاد می گردد. همچنین مصرف مکمل ید توسط مادر در موارد کمبود شدید ید میزان مرگ و میر نوزادی و شیرخوارگی را کم می کند (۳، ۱۷۱-۱۶۶).  
توصیه ۵۷: اصلاح کمبود شدید ید با هر شکلی از مکمل ید می تواند موجب کاهش مرگ و میر کودکان و بهبود تکامل عصبی- حرکتی گردد (۱۷۵-۱۷۲).

#### سوال ۶۲: آیا در موارد کمبود خفیف تا متوسط ید، مصرف مکمل ید در بارداری و شیردهی موجب بهبود پیامدها می گردد؟

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، کاهش معنادار TSH مادری با مصرف مکمل ید در چهار کارآزمایی از هشت کارآزمایی مشاهده شده و افزایش T<sub>4</sub> یا FT<sub>4</sub> فقط در ۲ کارآزمایی اشاره شده است. در هر دو مطالعه ای که پیامدهای تکامل عصبی را ارزیابی کرده بود، مادران دچار کمبود متوسط تا خفیف که مکمل ید را در ابتدای بارداری دریافت نموده بودند، بهبود شرایط کودک را به دنبال داشته اند. احتمالاً زمان آغاز مصرف مکمل ید بسیار مهم است زیرا اثرات مفید مکمل ید بر تکامل کودک در صورت آغاز مصرف بعد از هفته ۲۰ بارداری، از بین می رود. هیچ کارآزمایی مستقلی



اثرات ید را بر شیردهی بررسی نکرده است (۱۶۸, ۱۷۰, ۱۷۱, ۱۸۲-۱۷۶). با این وجود انجمن تیروئید اروپایی (۲۰۱۴) صراحتاً عنوان نموده که اصلاح کمبود خفیف تا متوسط ید نیز می تواند 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 می شود؟**

ید، یک ماده مغذی ضروری برای تولید هورمون تیروئید است و به مقادیر مختلف رژیم غذایی و نیز در محصولات ویتامینی/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 می شود (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 کشورهایی که برنامه نمک ید دار به طور موفق اجراء می گردد، حدود ۱۰۰-۱۵۰ میکروگرم ید از طریق نمک دریافت می‌شود، لذا به مکمل حاوی ۱۵۰ میکروگرم ید اضافی، نیاز می باشد (۱۴۸, ۱۸۴).

**توصیه ۵۸:** زنان باردار و شیرده باید حداقل روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید استفاده نمایند Level A-USPSTF (۳). علاوه بر مصرف نمک یددار، اضافه کردن ۱۵۰ میکروگرم ید در سه ماهه اول بارداری از طریق مصرف یدوفولیک ( 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 محدوده ی 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 Wolff-Chaikoff معروف است. در پاسخ به مقدار زیاد ید، مهار گذرای سنتز هورمون تیروئید روی می دهد. به دنبال تداوم مواجهه با سطوح بالای ید تیروئید، از اثر شدید Wolff-Chaikoff توسط کاهش انتقال فعال ید به داخل غده تیروئید فرار می‌کند و تولید هورمون در سطوح طبیعی حفظ می شود. برخی افراد به نحو مطلوبی قادر به فرار از اثر شدید Wolff-Chaikoff نیستند، این مسئله آنان را به کم کاری تیروئید در مواجهه با غلظت بالای ید، حساس می سازد. بخصوص جنین ممکن است در چنین شرایطی حساس باشد، چون تا هفته ۳۶ بارداری گریز از اثر شدید Wolff-Chaikoff به طور کامل تکامل نمی یابد. دریافت سطوح بالای ید از طریق غذای روزانه احتمالاً به لحاظ بیولوژیک تحمل می شود و اثرات نامطلوبی بر سلامت در جمعیت عمومی ندارد. سطوح بالای دریافت می تواند در نتیجه دریافت کلی یک مواد 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 می باشد

(۳, ۱۷۸, ۱۸۴-۱۸۷). 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 می شود 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 شود. 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 می تواند با مشکلات اتوایمیون تیروئید همراه باشد. اما چنین یافته ای در تمام مطالعات مشاهده نشده است. شاید عوامل ژنتیک و نژادی و تفاوت های محیطی در آن نقش داشته باشد. به نظر می رسد تشدید اتوایمیونیتی یک پدیده گذرا در ارتباط با مصرف مکمل ید در بارداری باشد و احتمالاً در برخی موارد به کم کاری زیر بالینی تیروئید منجر شود. به صورت حداکثر میزان دریافت ید روزانه نباید بیش از ۵۰۰ میکروگرم در روز باشد (۱۴۸، ۱۸۹).

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

**سوال ۶۵:** آیا ارتباطی بین TPOAb مثبت و سقط خود به خودی اسپورادیک در زنان درست کار تیروئید وجود دارد؟ از دست رفتن خود به خودی بارداری در قبل از هفته ی بیست حاملگی یا سقط خود به خودی، در ۱۷ تا ۳۱ درصد از تمام بارداری ها روی می دهد. متآنالیز هشت مطالعه مورد-شاهدی و ۱۰ مطالعه طولی ارتباط واضحی را بین TPOAb مثبت و سقط خود به خودی نشان داده است ولی در این مطالعات نمی توان علت سقط را بررسی نمود (۳، ۱۰۴، ۱۸۵، ۱۹۹-۱۹۰).

**سوال ۶۶:** آیا همه ی زنان می باید از نظر TPOAb قبل و در طی بارداری با هدف درمان زنان درست کار تیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین جهت کاهش میزان سقط خود به خودی، غربالگری شوند؟

اگر چه نگرو و همکاران در یک کارآزمایی بالینی مداخله ای تصادفی شده آینده نگر 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 آنتی بادی ها و درمان احتمالی را نمی توان توصیه نمود. با این حال به علت این که زنانی با سطوح بالای آنتی بادی در معرض خطر افزایش کم کاری تیروئید قرار دارند، در صورت شناسایی، این افراد باید به لحاظ سطح غیر طبیعی TSH قبل از بارداری و همچنین در طی سه ماهه اول و دوم بارداری غربالگری شوند USPSTF level 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 USPSTF Level I (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 می شود و ممکن است در بیش از یک درصد از زنان دیده شود. تعدادی از مطالعات مقطعی و یا موردشاهدی گزارش نموده اند که بیماران با سقط مکرر شیوع بالاتری از آنتی بادی مثبت تیروئید را داشته اند. گزارش شده که احتمال سقط بعدی در زنان با سابقه سقط مکرر و TPOAb افزایش می یابد، ولی مطالعات دیگری نشان داده اند که هیچ تفاوتی بین بیماران با آنتی بادی مثبت تیروئید به لحاظ سقط مکرر با افراد سالم وجود ندارد. بطور کلی می توان 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 (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 درست کار تیروئید 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 درست کار تیروئید با سقط مکرر و یا در زنانی که تحت IVF قرار می گیرند، وجود ندارد (Level I-USPSTF (۳).  
توصیه ۶۲: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان توسط لووتیروکسین در زنان TPOAb مثبت با تیروئید درست کار در طی بارداری وجود ندارد (Level I-USPSTF (۳).

سوال ۶۹: آیا ارتباطی بین TPOAb مثبت و سقط در زنان با تیروئید درست کار که تحت IVF قرار می گیرند وجود دارد؟ در حالیکه چندین تحقیق افزایش خطر سقط را در زنان نابارور با TPOAb مثبت و یوتیروئید که با استفاده از روش های کمک باروری، باردار شده اند را نشان داده اند، اما این یافته در مطالعات دیگر تایید نشده است. یک متآنالیز که شامل چهار کارآزمایی بالینی از بیماران تحت IVF بود، افزایش خطر سقط در حضور TPOAb مثبت را نشان داد. به هر حال به نظر می رسد هنوز در این خصوص شواهد کافی برای توصیه به غربالگری وجود ندارد (۳، ۱۴۳، ۲۱۱-۲۰۷).

سوال ۷۰: آیا زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار می گیرند، 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 آینده نگر که درمان با لووتیروکسین در زنان TPOAb مثبت که با استفاده از روش های کمک باروری، باردار شده بودند انجام شده بود هیچ گونه تفاوتی در میزان بروز سقط بین دو گروه مشاهده نگردید. به نظر می رسد بیماران که به علت ناباروری تحت روش های کمک باروری قرار می گیرند، دلایل مختلفی برای ناباروری و یا کم باروری دارند و این مسئله ممکن است، متناقض بودن داده ها را توجیه کند.





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

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

زایمان زودرس یا زایمان قبل از هفته ۳۷، در ۱۰٪-۱۵٪ از بارداری ها دیده می شود. درحالی که در پاره ای از مطالعات شیوع زایمان زودرس در زنان TPOAb و TgAb مثبت بیشتر از زنان فاقد این آنتی بادی ها بود، اما سایرین این ارتباط را مشاهده نکردند. به نظر می رسد 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، ۲۱۴-۲۱۲).

سوال ۷۲: آیا زنان باید قبل و در طی بارداری از نظر TPOAb مثبت به منظور درمان با لووتیروکسین جهت کاهش زایمان پره ترم، 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 می دهد، لذا شواهد کافی جهت توصیه به درمان این زنان هنوز وجود ندارد و نیازمند انجام مطالعات کارآزمایی های بالینی متعدد در جوامع مختلف با دریافت های متفاوت ید می باشد (۳، ۱۴۴).

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

## گره های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری

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

شیوع گره های تیروئید بین ۲۱-۳ درصد گزارش شده است. گره های تیروئید ممکن است در خانم های باردار شایع تر از خانم های غیرباردار باشد. شیوع گره های تیروئید با افزایش تعداد زایمان افزایش می یابد (۲۱۵). حاملگی می تواند بالقوه سبب تحریک رشد گره های خوش خیم 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. نهایتاً افزایش حجم گره تیروئید در طی بارداری دیده می شود (۶).

سوال ۷۴: شیوع سرطان تیروئید در خانم هایی با گره های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص می گردد چه میزان است؟

اطلاعات در مورد شیوع سرطان های تیروئید در طی بارداری عمدتاً بر اساس سه مطالعه گذشته نگر 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 گذشته نگر مطالعات و همچنین انجام این مطالعات



در مراکز ارجاعی تخصصی بوده است. در تنها مطالعه آینده نگر شیوع سرطان تیروئید در طول بارداری در ۲۱۲ خانم چینی مورد ارزیابی گرفته است که در این مطالعه میزان گره های تیروئید ۱۵/۳ درصد و میزان سرطان تیروئید صفر درصد بوده است. تفسیر این مطالعات از آنجائیکه بر اساس تعداد محدود زنان شرکت کننده بوده است، دقیق نمی باشد (۱۶۵). نهایتاً شیوع سرطان تیروئید در بارداری ۱۴/۴ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است و شایع ترین سرطان تیروئید، سرطان پاپیلاری بوده است (۲۱۹).

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

تمام خانم های باردار با گره تیروئید نیاز است که در مورد تاریخچه خانوادگی بیماری های تیروئید خوش خیم و یا بدخیم مورد پرسش قرار گیرند. در این تاریخچه مواردی نظیر سرطان مدولاری تیروئید فامیلی، Multiple endocrine neoplasia نوع ۲، سرطان پاپیلاری تیروئید فامیلی (Familial Papillary Thyroid Carcinoma) و Polyposis 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. در حقیقت رشد پیش رونده یک گره نیازمند انجام FNA (Fine-needle aspiration) می باشد. همچنین حضور سرفه- های 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). بطور کلی ارزیابی گره تیروئید به شکل منفرد و یا در یک گواتر چند گره ای نظیر خانم های غیرباردار می باشد (۶). سونوگرافی تیروئید دقیق ترین وسیله برای تعیین حضور گره های تیروئید، مشخص کردن نمای آنها، پیگیری رشد گره و همچنین ارزیابی غدد لنفاوی می باشد. گره های تیروئید کمتر از یک سانتی متر نیازی به انجام FNA ندارند مگر آنکه از نظر بالینی و یا سونوگرافی شک بدخیمی در گره بالا باشد. موارد سونوگرافی مشکوک شامل نمای Hypoechoic، حواشی نامشخص، حضور Microcalcification و گره های طویل تر با عرض کم تر و نواحی پر عروق داخل گره می باشد (۲۲۴، ۲۲۵). حضور ۲ یا بیشتر از مشخصات سونوگرافی مشکوک می تواند شانس بدخیمی را در گره های تیروئید افزایش دهد (۹۳-۸۸ درصد) (۲۲۶). نمونه برداری از گره هایی که نمای سونوگرافی خوش خیم دارند تا بعد از زایمان می تواند به تعویق بیفتد.

**توصیه ۶۵:** استراتژی مطلوب برای ارزیابی گره های تیروئید در طی بارداری بر اساس تعیین ریسک صورت می گیرد. تمامی زنان لازم است تاریخچه کامل و معاینه بالینی، اندازه گیری TSH و FT4 (یا FT4I) سرم و سونوگرافی ناحیه گردن داشته باشند  
Level A-USPSTF

**توصیه ۶۶:** اهمیت اندازه گیری کلسی تونین در خانم های باردار با گره های تیروئید نامشخص است. این اندازه گیری در خانم هایی با تاریخچه فامیلی سرطان مدولاری تیروئید یا MEN2 کمک کننده می باشد. اندازه گیری آن در تمامی خانم های باردار توصیه نمی گردد. انجام تست تحریکی پنتاگاسترین در طی بارداری ممنوع می باشد (Level I-USPSTF) (۶، ۲۱۵).

**توصیه ۶۷:** FNA یک اقدام تشخیصی ایمن در طی بارداری می باشد و در هریک از سه ماهه های بارداری می تواند انجام شود (۲۲۸-۲۲۶). بارداری در تشخیص سیتولوژیک نمونه های FNA تیروئید اختلالی ایجاد نمی کند. انجام FNA هیچگونه خطری برای بارداری ندارد و نهایتاً مطالعات آینده نگری در خصوص قابلیت اطمینان FNA در حین حاملگی وجود ندارد- Level A-USPSTF (۲۱۶، ۲۱۷).



**توصیه ۶۸:** گره های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص داده می شوند و نمای سونوگرافی مشکوک دارند لازم است تحت FNA قرار گیرند. در مواردی که گره ها محتملاً خوش خیم هستند انجام FNA ممکن است تا بعد از زایمان (در صورت ترجیح بیمار) به تعویق افتد Level I-USPSTF.

گره های تیروئید که دارای نمای سونوگرافی مشکوک می باشند لازم است تحت FNA قرار گیرند. موارد سونوگرافی مشکوک شامل نمای Hypoechoic، حواشی نامشخص، حضور Microcalcification و گره های بلندتر اما با پهنای کمتر می باشد. حضور ۲ یا بیشتر از مشخصات سونوگرافی مشکوک می تواند عمده گره های نئوپلاستیک را در تیروئید مشخص نماید (۹۳-۸۸ درصد). نمونه برداری از گره هایی که نمای سونوگرافی خوش خیم دارند تا بعد از زایمان می تواند به تعویق بیفتد. برای گره های عمدتاً Solid به قطر یک سانتی متر یا بیشتر، گره های کمپلکس ۲-۱/۵ سانتی متر یا بزرگتر، سیتولوژی FNA نیاز است. گره های ۵ میلی متر تا ۱ سانتی متر با یافته های سونوگرافی مشکوک و یا تاریخچه پرخطر FNA زیر گاید سونوگرافی شوند Level I-USPSTF.

**توصیه ۶۹:** استفاده از تصویر برداری با ید و یا تعیین جذب ید رادیواکتیو و یا ید درمانی در طی بارداری ممنوع می باشد. استفاده نابجا از ید درمانی پیش از هفته ۱۲ بارداری سبب آسیب تیروئید جنین نمی شود Level A-USPSTF.

#### سوال ۷۶: آیا بارداری بر روی پیش آگهی سرطان تیروئید تأثیر می گذارد؟

بعضی از مطالعات نشان می دهد پیش آگهی زنان با سرطان تیروئید تمایز یافته (DTC) که در طی بارداری یا در طی یکسال اول بعد از زایمان تشخیص داده شده اند و جراحی آنها در طی بارداری انجام شده و یا به پایان بارداری موکول گردیده است با زنانی که تشخیص سرطان تیروئید آنها در زمان های غیر از بارداری بوده است تفاوتی را نشان نمی دهد (۲۲۹، ۲۳۰). برخلاف مطالعات فوق یک گزارش نشان داده است که مبتلایان به DTC در طی بارداری و یا در طی یکسال بعد از زایمان پیش آگهی بدتری در خصوص تداوم و یا عود بیماری در قیاس با زنانی که تشخیص آنها قبل از بارداری و یا یکسال بعد از زایمان بوده است داشته اند (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 پیش آگهی بد مرتبط با رشد وابسته به استروژن باشد. نهایتاً عمده مطالعات دلالت بر آن دارند که حاملگی پیش آگهی زنان باردار با DTC را تغییر نمی دهد. تأثیر بارداری بر روی زنان مبتلا به سرطان مدولاری یا آناپلاستیک نامعلوم است (۲۱۵).

**توصیه ۷۰:** جراحی برای خانم های باردار مبتلا به DTC می تواند تا پایان دوره بارداری به تعویق افتد و این موضوع عود بیماری و یا مرگ و میر ناشی از تومور را افزایش نمی دهد. البته باید توجه نمود که هیچیک از این مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی نبوده است بلکه تمامی آنها گذشته نگر بوده و تعداد شرکت کنندگان در این مطالعات محدود بوده است. Level B-USPSTF (۲۱۵).

**توصیه ۷۱:** تأثیر بارداری بر روی کارسینومای مدولاری نامعلوم می باشد. جراحی در خانم های باردار با تومورهای اولیه بزرگ و یا متاستازهای وسیع لنفاوی توصیه می گردد Level I-USPSTF (۲۱۵).



سوال ۷۷: ریسک حین جراحی برای مادر و جنین در خانم های 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)، (۲۳۳-۲۳۱). 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. خانم های بارداری که تحت جراحی قرار گرفته‌اند میزان بالاتری از عوارض، مدت اقامت بیشتر در بیمارستان و هزینه های بالاتر بیمارستانی را داشته‌اند. همچنین میزان عوارض جنینی و مادری به ترتیب ۵/۵ و ۴/۵ درصد بوده است (۲۳۵).

توصیه ۷۲: خانم های 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 می تواند همراه با اختلالات ارگانوژنز و یا سقط خودبخودی 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 (Level B-USPSTF) (۲۱۵).

سوال ۷۸: گره های خوش خیم تیروئید در طی بارداری به چه شکل باید تحت مراقبت درمانی قرار گیرند؟

هرچند بارداری عامل خطری برای پیشرفت گره های تیروئید می باشد، مدارک محکمی در خصوص اثرات داروی لووتیروکسین در کاهش اندازه گره های تیروئید وجود ندارد. از اینرو مصرف دوز سرکوب کننده لووتیروکسین برای گره های خوش خیم تیروئید طی بارداری توصیه نمی گردد. در گره هایی که FNA آنها خوش خیم می باشند 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 گره هایی با گزارش FNA خوش خیم یا intermediate (مشکوک) نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند (۲۳۶). جراحی برای گره های خوش خیم زمانی مد نظر قرار می گیرد که این گره ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند (۲۱۵).

توصیه ۷۳: گره هایی که FNA آنها خوش خیم می باشند اما رشد سریع در طی بارداری دارند و یا شواهد سونوگرافی مشکوک برای بدخیمی دارند تکرار FNA در طی بارداری ضروری است. در صورت عدم حضور رشد سریع گره هایی با گزارش FNA خوش خیم و یا مشکوک نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند (۲۱۵). جراحی برای گره های خوش خیم زمانی مد نظر قرار می گیرد که این گره ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند (Level 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 ملاحظه ای را پیدا کرد (افزایش بزرگی و تغییرات بافتی) در صورت عدم حضور رشد سریع گره های خوش خیم زمانی مد نظر قرار می گیرد که این گره ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند (Level B-USPSTF).



۵۰ درصد در حجم و ۲۰ درصد در دو بعد گره) جراحی باید 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 می تواند به تعویق افتد. در بیماران با بیماری پیشرفته، جراحی در سه ماه دوم بارداری می تواند انجام شود. اگر جراحی تا بعد از زایمان به تعویق افتد درمان با هورمون های تیروئید برای بیماران با تشخیص FNA مبین DTC می تواند صورت گیرد. هدف درمان با داروی تیروئید حفظ TSH در حد ۰/۱ تا ۱/۵ mU/L می باشد (۲۱۵، ۲۳۶).

**توصیه ۷۴:** هنگامیکه تصمیم برای به تعویق انداختن زمان جراحی تیروئید در خانم های باردار با سرطان های تیروئید DTC تا بعد از زایمان صورت گیرد، لازم است در هر سه ماه بارداری سونوگرافی تیروئید در جهت تعیین سرعت رشد تومور انجام شود. در صورت افزایش سریع حجم و اندازه گره تیروئید تصمیم گیری برای جراحی صورت گیرد Level I-USPSTF (۲۱۵).

**توصیه ۷۵:** انجام جراحی در خانم هایی با DTC تا بعد از زایمان می تواند به تعویق انداخته شود بدون آنکه پیش آگهی بیمار را تحت تأثیر خود قرار دهد. اما اگر رشد قابل ملاحظه DTC در طی بارداری صورت گیرد و یا آنکه متاستازهای غدد لنفاوی پیش از اواسط بارداری تشخیص داده شود جراحی را می توان انجام داد Level B-USPSTF (۲۱۵).

**توصیه ۷۶:** درمان با هورمون های تیروئید ممکن است در خانم های 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 mU/L می باشد Level I-USPSTF (۲۱۵).

**سوال ۸۰:** گره های تیروئید suspicious (مشکوک) در طی بارداری چگونه باید تحت مراقبت قرار گیرد؟

مطالعات آینده نگری در مورد پیش آگهی زنان با گزارش FNA مشکوک برای گره تیروئید در دوره بارداری وجود ندارد. از آنجائیکه ۳۰ درصد گره های مشکوک نهایتاً بدخیم هستند و همچنین از آنجائیکه پیش آگهی DTC تشخیص داده شده در طی بارداری با تعویق انداختن زمان جراحی به بعد از زایمان تغییری پیدا نمی کند، منطقی آن است که انجام جراحی در گره های تیروئید با گزارش مشکوک به بعد از زایمان موکول گردد. از آنجائیکه عمده این خانم ها دارای گره های خوش خیم هستند داروی لووتیروکسین در طی بارداری توصیه نمی گردد (۲۱۵).

**توصیه ۷۷:** خانم های باردار با FNA گره تیروئید با گزارش suspicious نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند، بجز مواردی که رشد قابل ملاحظه گره ایجاد شده و یا اگر متاستازهای غدد لنفاوی وجود داشته باشد، درمان با هورمون های تیروئید توصیه نمی گردد Level I-USPSTF (۲۱۵).

**سوال ۸۱:** غلظت سرمی TSH در طی بارداری برای خانم هایی که تشخیص سرطان تیروئید قبلاً برای آنان داده شده است

و در حال درمان با لووتیروکسین هستند چه میزان نگه داشته شود؟

بر اساس مطالعاتی که نشان داده اند که پرکاری تیروئید تحت بالینی تأثیری بر عوارض مادری و یا نوزادی ندارد، 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 mU/L در بیماران با بیماری پایدار قبل از بارداری (Persistant Disease) حفظ گردد. در بیمارانی که از نظر بالینی و بیوشیمیایی فاقد بیماری هستند اما دارای توموری با خطر بالا بوده اند، سطح TSH باید در سطوح بین ۰/۱ - ۰/۵ mU/L حفظ گردد. در افراد فاقد بیماری و خطر پایین میزان TSH در سطح بین ۰/۳ - ۱/۵ mU/L حفظ گردد.

**توصیه ۷۸:** اهداف مقادیر TSH پیش از بارداری در خانم هایی با DTC که از طریق تعیین ریسک صورت گرفته لازم است در طی بارداری نیز حفظ گردد. TSH باید تا هفته ۱۶-۲۰ بارداری هر ۴ هفته مورد اندازه گیری قرار گیرد و بین هفته ۲۶ تا ۳۲ یکبار دیگر هم مورد ارزیابی قرار گیرد (Level B-USPSTF (۲۱۵).

### سوال ۸۲: اثرات درمان ید رادیواکتیو در درمان DTC بر روی بارداری های بعدی چگونه است؟

مطالعات Sawka و همکاران (۲۳۸) و Garsi و همکاران (۲۳۹) نشان داده اند که درمان قبلی با ید رادیواکتیو سبب افزایش ریسک نازایی، سقط، مرگ و میر دوره نوزادی، ناهنجاری های 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 هورمون های تیروئید و درجاتی از کم کاری تیروئید باشد. لذا معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماه بین دریافت ید رادیواکتیو و بارداری فاصله گذاری گردد. این موضوع کمک می کند تا درمان جایگزینی با داروی تیروئید به شکل مناسب قبل از بارداری صورت گیرد (۲۱۵).

**توصیه ۷۹:** معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماه بین دریافت ید رادیواکتیو و بارداری فاصله گذاری گردد. این موضوع کمک می کند 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 (Level B-USPSTF (۲۱۵).

### سوال ۸۳: آیا بارداری سبب افزایش ریسک عود DTC می گردد؟

بارداری سبب افزایش ریسک عود تومور در خانم هایی که پیش از بارداری فاقد شواهدی از بقایای بیماری به شکل بالینی و یا بیوشیمیایی بوده اند، نمی گردد. اما بارداری ممکن است سبب اثرات تحریکی برای رشد سلول های سرطان تیروئید در بیمارانی که در زمان شروع بارداری دارای شواهد بالینی و یا بیوشیمیایی مثبت بوده اند، گردد (۲۱۵).

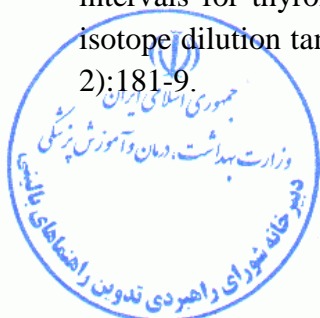
**توصیه ۸۰:** اولتراسونوگرافی و پایش اندازه گیری تیروگلوبولین در طی بارداری در بیمارانی با DTC که ریسک پایین دارند و پیش از بارداری شواهدی بافتی یا بیوشیمیایی (افزایش تیروگلوبولین) از بیماری را نداشته اند، توصیه نمی گردد (Level B-USPSTF (۲۱۵).

**توصیه ۸۱:** پیگیری سونوگرافی باید در هر یک از سه ماهه های بارداری در بیمارانی با DTC با تشخیص قبلی که سطوح بالای تیروگلوبولین یا شواهد تداوم بیماری بافتی را پیش از بارداری داشته اند، به شکل منظم انجام گردد (Level B-USPSTF).



## References:

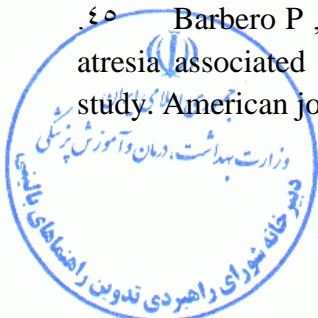
۱. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocrine journal*. 2014;61(7):697-704.
۲. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocrine journal*. 2014;61(8):751-8.
۳. 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.
۴. 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.
۵. 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.
۶. 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. *JClinEndocrinolMetab*. 2012; 97: 2543 - 2565. *JClinEndocrinolMetab*. 2012. ۹۷: ۲۵۴۳ - ۲۵۶۵.
۷. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18(3):404-33.
۸. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.
۹. 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.
۱۰. 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.
۱۱. 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.
۱۲. 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.
۱۳. 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.



- ۱۴ 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.
- ۱۵ 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.
- ۱۶ 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.
- ۱۷ 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.
- ۱۸ 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;106.۷-۷۰۳:(۴)
- ۱۹ 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.
- ۲۰ 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.
- ۲۱ Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18(3):303-8.
- ۲۲ 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.
- ۲۳ 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.
- ۲۴ 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.
- ۲۵ Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):573-97.
- ۲۶ Association BT. UK guideline for the use of thyroid function tests 2006. 1-85.[
- ۲۷ 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 Suppl):S1-47.
- ۲۸ Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):648-52.
- ۲۹ 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.



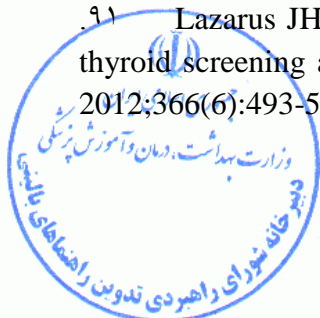
- ۳۰ Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*. 1999;9(7):653-7.
- ۳۱ Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*. 2005;11(5):527-39.
- ۳۲ Grun 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.
- ۳۳ 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.
- ۳۴ 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.
- ۳۵ Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature reviews Endocrinology*. 2010. ۹-۵۲۶:(۹)۶;
- ۳۶ 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.
- ۳۷ 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.
- ۳۸ Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(1):63-70.
- ۳۹ 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.
- ۴۰ 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.
- ۴۱ 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.
- ۴۲ Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):211-7.
- ۴۳ Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(1):107-16.
- ۴۴ 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.
- ۴۵ 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.



- ٤٦ 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.
- ٤٧ 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.
- ٤٨ Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *International journal of pediatric endocrinology*. 2009;2009:132041.
- ٤٩ 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.
- ٥٠ 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.
- ٥١ Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1981;305(22):1323-6.
- ٥٢ Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1991;70(6):461-3.
- ٥٣ Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. Hyperthyroidism and pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1974;134(3):434-9.
- ٥٤ Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*. 1998;8(9):859-64.
- ٥٥ 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.
- ٥٦ Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract*. 201٠;١٦(١):١١٨-٢٩.
- ٥٧ 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.
- ٥٨ Hamburger JJ. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid*. 1992;2(3):219-24.
- ٥٩ 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.
- ٦٠ 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.
- ٦١ 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.

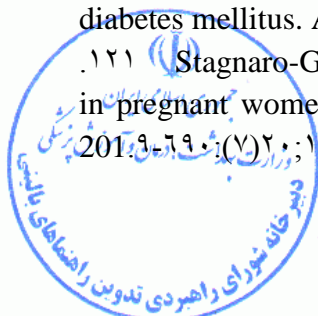
- ۶۲ Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? *Thyroid*. 2009;19(6):661-2.
- ۶۳ Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, 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.
- ۶۴ 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.
- ۶۵ McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 1992;2(2):155-9.
- ۶۶ 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.
- ۶۷ Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. 1999;9(7):727-33.
- ۶۸ 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.
- ۶۹ 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.
- ۷۰ 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.
- ۷۱ Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(3 Pt 2):509-12.
- ۷۲ 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.
- ۷۳ 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.
- ۷۴ 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.
- ۷۵ Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):303-16.
- ۷۶ Azizi F. Treatment of post-partum thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(3):244-7.
- ۷۷ 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.

- ٧٨ Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid*. 2005;15(11):1287-90.
- ٧٩ 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.
- ٨٠ 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.
- ٨١ Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2003;16(9):1239-43.
- ٨٢ 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.
- ٨٣ 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.
- ٨٤ Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
- ٨٥ Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(3):349-53.
- ٨٦ 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.
- ٨٧ 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.
- ٨٨ 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.
- ٨٩ 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.
- ٩٠ 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.
- ٩١ 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.



- ۹۲ 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.
- ۹۳ 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4227-34.
- ۹۴ 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.
- ۹۵ Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma 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.
- ۹۶ 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. ۹-۲۴۱:(۳)۳۵۱;
- ۹۷ 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.
- ۹۸ 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.
- ۹۹ 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.
- ۱۰۰ 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.
- ۱۰۱ Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901-8.
- ۱۰۲ 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.
- ۱۰۳ 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.
- ۱۰۴ 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.
- ۱۰۵ 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.
- ۱۰۶ 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.

- ۱۰۷ 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.
- ۱۰۸ Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias 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;۵۰-۶۴۵:(۴)۱۶۳;
- ۱۰۹ Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 1982;306(14):849-52.
- ۱۱۰ 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.
- ۱۱۱ 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.
- ۱۱۲ 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.
- ۱۱۳ 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.
- ۱۱۴ Smallridge RC. Postpartum thyroid disease A model of immunologic dysfunction. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2000;1(2):89-103.
- ۱۱۵ 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.
- ۱۱۶ Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid*. 2006;16(6):573-82.
- ۱۱۷ 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.
- ۱۱۸ 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.
- ۱۱۹ 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.
- ۱۲۰ Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1993;118(6):419-23.
- ۱۲۱ 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*. 201۰;۱۹-۶۹۰:(۷)۲۰۱;



- ۱۲۲ 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.
- ۱۲۳ 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.
- ۱۲۴ Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, Rodriguez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(11):4000-5.
- ۱۲۵ Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(8):2455-7.
- ۱۲۶ Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid*. 1999;9(7):685-9.
- ۱۲۷ 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.
- ۱۲۸ 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.
- ۱۲۹ Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH, et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *The New England journal of medicine*. 1991;324(25):1815-6.
- ۱۳۰ 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.
- ۱۳۱ 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.
- ۱۳۲ Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta endocrinologica*. 1993;129(1):26-30.
- ۱۳۳ 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.
- ۱۳۴ 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.
- ۱۳۵ 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.
- ۱۳۶ 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.

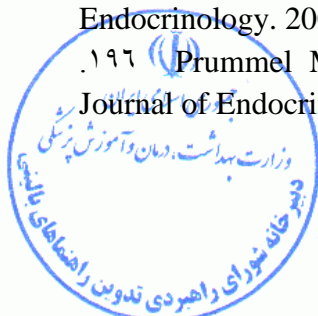
- ۱۳۷ Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. *Acta endocrinologica*. 1990;123(4):395-401.
- ۱۳۸ Tachi J, Amino N, Tamaki H, Aozasa M, Iwatani 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.
- ۱۳۹ 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 autoimmune pathogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):327-33.
- ۱۴۰ 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.
- ۱۴۱ 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.
- ۱۴۲ 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.
- ۱۴۳ 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.
- ۱۴۴ 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.
- ۱۴۵ 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.
- ۱۴۶ Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public health nutrition*. 2007;10(12A):1542-6.
- ۱۴۷ Männistö 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.
- ۱۴۸ 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.
- ۱۴۹ 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.
- ۱۵۰ 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.



- ۱۵۱ Gaertner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1687-91.
- ۱۵۲ 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.
- ۱۵۳ 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.
- ۱۵۴ 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.
- ۱۵۵ 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.
- ۱۵۶ 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.
- ۱۵۷ Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *European Journal of Endocrinology*. 1998;138(5):536-42.
- ۱۵۸ Delange F, Dunn J. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 2005.
- ۱۵۹ Organization WH. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2007.
- ۱۶۰ 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;9:۹۱-۹۶.
- ۱۶۱ 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.
- ۱۶۲ 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.
- ۱۶۳ 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.
- ۱۶۴ Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1997;40(1):102-16.
- ۱۶۵ 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.
- ۱۶۶ Pharoah P, Buttfield I, Hetzel B. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *The Lancet*. 1971;297(7694):308-10.

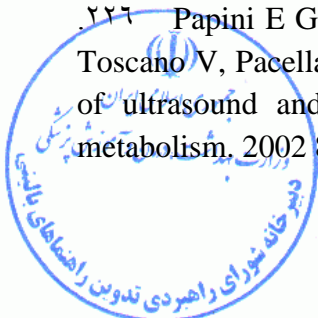
- ۱۶۷ O'Donnell KJ, Abdul Rakeman M, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Yong Mei Z, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2002;44(2):76-81.
- ۱۶۸ Fierro-Benitez R, Cazar R, Stanbury J, Rodriguez 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.
- ۱۶۹ 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.
- ۱۷۰ 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.
- ۱۷۱ 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.
- ۱۷۲ Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):376-408.
- ۱۷۳ Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie 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.
- ۱۷۴ 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.
- ۱۷۵ 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.
- ۱۷۶ 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.
- ۱۷۷ 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.
- ۱۷۸ 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.
- ۱۷۹ 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.
- ۱۸۰ 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.

- ۱۸۱ 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.
- ۱۸۲ Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;1۰۰-۴۸۲:(۲)۶۴
- ۱۸۳ 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.
- ۱۸۴ 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.
- ۱۸۵ Elish N, Saboda K, O'Connor J, Nasca P, Stanek E, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Human Reproduction*. 1996;11(2):406-12.
- ۱۸۶ 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.
- ۱۸۷ Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science*. 1979;205(4405):502-3.
- ۱۸۸ 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.
- ۱۸۹ 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.
- ۱۹۰ 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.
- ۱۹۱ Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clinics in perinatology*. 2007;34(4):611-26.
- ۱۹۲ 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.
- ۱۹۳ 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):۳۶۴:(
- ۱۹۴ 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.
- ۱۹۵ 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.
- ۱۹۶ Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(6):751-5.



- ۱۹۷ 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 1. *Endocrinology*. 2001;142(2):823-9.
- ۱۹۸ 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.
- ۱۹۹ 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.
- ۲۰۰ Lee RM, Silver RM, editors. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Seminars in reproductive medicine*; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- ۲۰۱ 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.
- ۲۰۲ 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.
- ۲۰۳ 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.
- ۲۰۴ 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.
- ۲۰۵ 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.
- ۲۰۶ 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.
- ۲۰۷ 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*. 2۰۰۲-۴۱۴۹:(۹)۸۸:۰۰۳
- ۲۰۸ 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.
- ۲۰۹ 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.
- ۲۱۰ 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.

- ۲۱۱ 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.
- ۲۱۲ 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.
- ۲۱۳ 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):۷۱-۷۸.
- ۲۱۴ Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(1):58-62.
- ۲۱۵ 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.
- ۲۱۶ Tan GH GH, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1996 156:2317-20.
- ۲۱۷ Marley EF OY. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997 16:122-5.
- ۲۱۸ Rosen IB WP, Nikore V. Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery* 1985 98:1135-40.
- ۲۱۹ 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.
- ۲۲۰ KC L. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*. 1997 7:107-13.
- ۲۲۱ L H. Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine*. 2004 351:1764-71.
- ۲۲۲ 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.
- ۲۲۳ Tan GH GH, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1995 155:2418-23.
- ۲۲۴ 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.
- ۲۲۵ 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.
- ۲۲۶ 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.



- ۲۲۷ Belfiore A LRG. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2.۴۰۰-۳۰:۳۶۱ ۰۰۱
- ۲۲۸ JI H. Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid.* 1992 2:165-8.
- ۲۲۹ Herzon FS MD, Segal MN, Rauch G, Parnell T Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 120:1191-3.
- ۲۳۰ 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.
- ۲۳۱ Rosen IB WP. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg.* 1986 121:1287-90.
- ۲۳۲ Doherty CM SM, Rice DH, Montero M, Mestman JH Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995 105:251-5.
- ۲۳۳ 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.
- ۲۳۴ Kuy S RS, Desai R, Sosa JA Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009 144:399-406; discussion
- ۲۳۵ Mestman JH GT, Montoro MM Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 24:41-71.
- ۲۳۶ American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; 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. *Thyroid* 2009 19:1167-214.
- ۲۳۷ Pacini F SM, 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.
- ۲۳۸ 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.
- ۲۳۹ Garsi JP SM, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli C, Schwartz 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.



## توصیه ها (Recommendations)

### آزمون‌های عملکرد تیروئید در بارداری

توصیه ۱: لازم است از محدوده طبیعی TSH اختصاصی برای هر یک از سه ماهه های بارداری، که در جمعیت با دریافت ید کافی تعیین شده باشد، استفاده نمود.

توصیه ۲: اگر محدوده طبیعی اختصاصی TSH متناسب با روش اندازه گیری، برای هر یک از سه ماهه های بارداری در دسترس نمی باشد، می توان از محدوده های طبیعی که در زنان باردار ایرانی با روش ایمینورادیومتریک (Immuno-radiometric assay- IRMA) تعیین گردیده است، (حداکثر طبیعی در سه ماهه اول ۳/۹ و در سه ماهه دوم و سوم ۴/۱ mU/L) استفاده کرد.

توصیه ۳: حتی الامکان اندازه گیری 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.

توصیه ۴: عدم مصرف لووتیروکسین در روز نمونه گیری، برای سنجش TSH توصیه نمی شود ولی در صورتی که اندازه گیری TT4 و FT4 مد نظر باشد، نمونه گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود.

توصیه ۵: از آنجا که اندازه گیری FT4 با روش های مرجع در آزمایشگاههای بالینی در دسترس نمی باشد، لازم است پزشکان بالینی در صورت استفاده از اندازه گیری FT4 به روش ایمینونواسی که در آزمایشگاههای در دستشان عملی است، از محدودیت های اندازه گیری این روش آگاه باشند. در چنین شرایطی TSH سرم، شاخص دقیق تری از وضعیت تیروئید در دوران بارداری است.

توصیه ۶: توصیه می شود در دوران بارداری، برای ارزیابی وضعیت FT4، با اندازه گیری TT4 و T-uptake، از شاخص T4 آزاد (یا FT4I) استفاده شود.

توصیه ۷: محدوده طبیعی برای TPOAb می بایست با روش ایمینونواسی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه ای، می توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود.

### تیروئوکسیکوز در بارداری

توصیه ۸: وقتی که TSH سرم در سه ماهه اول بارداری کمتر از ۰/۰۱ mU/L است، اخذ تاریخچه پرکاری تیروئید و معاینه بالینی ضروری است. اندازه گیری FT4 (یا FT4I) در همه بیماران و در مواردی معدود T3 تام سرم و آنتی بادی گیرنده تیروتروپین (TRAb) کمک کننده خواهد بود.

توصیه ۹: شواهد کافی برای به کارگیری سونوگرافی جهت تشخیص افتراقی انواع پرکاری تیروئید در حاملگی وجود ندارد.

توصیه ۱۰: جذب ید رادیواکتیو یا اسکن تیروئید در زمان بارداری نباید انجام شود.



توصیه ۱۱: درمان مناسب پرکاری تیروئید ناشی از بارداری (GH) و هیپرامیزس بارداری درمان‌های علامتی و مراقبت برای دهیدراتاسیون و در صورت نیاز بستری کردن در بیمارستان است.

توصیه ۱۲: داروهای ضد تیروئید در درمان پرکاری تیروئید بارداری (GH) توصیه نمی‌شود.

توصیه ۱۳: بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید باید هنگامی اقدام به بارداری نماید که درستکاری تیروئید حاصل شده باشد.

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

توصیه ۱۵: درمان همزمان داروهای ضد تیروئید و لووتیروکسین در زمان بارداری توصیه نمی‌شود مگر در موارد نادر پرکاری تیروئید جنین.

توصیه ۱۶: در خانم‌های بارداری که با داروهای ضد تیروئید درمان می‌شوند، FT4 (یا FT4I) و TSH سرم باید تقریباً هر ۲-۶ 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 FT4 کافی است. باید از افزایش TSH به بیش از حد طبیعی بارداری جلوگیری نمود.

توصیه ۱۷: تیروئیدکستومی در زن باردار به ندرت ضرورت دارد و اگر لازم باشد بهترین زمان سه ماهه دوم بارداری است.

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

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 TRAb (بیشتر از سه برابر حداکثر طبیعی) را دارا هستند، ضروری است. مشاوره با متخصص زنان و مامایی با تجربه و متخصص نوزادان مطلوب می‌باشد. پایش چنین مواردی به وسیله اولتراسونوگرافی برای تعداد ضربان قلب جنین و رشد او، حجم مایع امینوتیک و گواتر جنین انجام می‌شود.

توصیه ۲۰: نمونه‌گیری خون بندناف در موارد فوق‌العاده استثنایی و در شرایط خاص انجام می‌شود. در موارد فوق‌العاده نادر در مادری که با داروهای ضد تیروئید 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.

توصیه ۲۱: کلیه نوزادان مادرانی که بیماری گریوز دارند (بجز آنها که TRAb آنها منفی است و نیاز به مصرف داروهای ضد تیروئید نداشته‌اند) باید از نظر اندازه و فعالیت غده تیروئید بررسی کامل شوند و در صورت وجود هر مورد غیر طبیعی درمان شوند.





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.

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

### 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 FT4 (یا FT4I) سرم پایین دارند می‌شود. همچنین کلیه زنان باردار که TSH سرم بالاتر از ۱۰ میلی‌یونیت در لیتر دارند، بدون توجه به میزان FT4 (یا FT4I) سرم باید درمان شوند.

توصیه ۲۵: درمان هیپوتیروکسیمی ایزوله در دوران بارداری توصیه نمی‌شود.

توصیه ۲۶: با توجه به کمبود شواهد، توصیه به نفع و یا به ضرر درمان کم کاری تیروئید تحت بالینی، در مادران با TPOAb منفی نمی‌باشد.

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

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.

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.

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

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.

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 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.

توصیه ۳۳: در خانم های 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 یونیت در لیتر داشته باشند. اگر TSH سرم به زیر یک میلی یونیت در لیتر کاهش یابد، افزایش آن در سه ماهه اول بارداری با احتمال کمتری اتفاق می‌افتد.

توصیه ۳۴: در مادران باردار مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان، TSH سرمی هر ۴ هفته تا نیمه بارداری اندازه گیری گردد. زیرا در این زمان بیشترین نیاز به افزایش دوز خواهد بود.

توصیه ۳۵: در مادران باردار کم کار تیروئید تحت درمان، TSH سرم باید حداقل یک بار بین هفته های ۲۶-۳۲ چک گردد. توصیه ۳۶: به دنبال زایمان، لووتیروکسین مانند دوز قبل از بارداری تجویز گردد. ۶ هفته پس از زایمان TSH سرم مجدداً اندازه گیری شود.

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

### 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.

توصیه ۳۹: از آنجاییکه مطالعات فایده درمان را در مادران مبتلا به هیپوتیروکسیمی ایزوله نشان نمی دهد، غربالگری از نظر سنجش سطح سرمی T4 ویا FT4 (یا FT4I) در بارداری توصیه نمیشود.

توصیه ۴۰: شواهد موجود به نفع یا به ضرر توصیه به انجام آزمون TSH قبل از بارداری در افرادی که در معرض خطر بیماری های تیروئید نیستند، وجود ندارد.

توصیه ۴۱: تمام مادران باردار در اولین ویزیت پس از بارداری باید از نظر وجود سابقه بیماری های تیروئید، درمان با داروهای تیروئیدی و یا ضد تیروئیدی مورد بررسی قرار گیرند.

توصیه ۴۲: TSH سرم باید در اوایل بارداری در افراد با خطر بالا برای کم کاری تیروئید اندازه گیری شود.

تیروئیدیت پس از زایمان:

توصیه ۴۳: در خانم های مبتلا به افسردگی پس از زایمان اندازه گیری سطح FT4، TSH و TPOAb توصیه میشود.



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 .

توصیه ۴۵: داروهای ضد تیروئید برای درمان مرحله پرکاری تیروئید توصیه نمیشود.

توصیه ۴۶: به دنبال بهبود مرحله پرکاری تیروئیدیت ، TSH باید هر دو ماه اندازه گیری شود ( و یا اگر علائم مرتبط بروز نمایند) و این اندازه گیری تا پایان سال اول بعد از زایمان ادامه یابد.

توصیه ۴۷: بیماران علامت دار در مرحله کم کاری در صورتیکه علائم بالینی شدید داشته باشند و یا تصمیم به بارداری مجدد داشته باشند باید تحت درمان لووتیروکسین قرار گیرند و ۴-۸ هفته بعد سطح TSH اندازه گیری شود. خانم های مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان (PPT) که بدون علامت بوده و TSH بالا ولی کمتر از ۱۰ mU/L دارند و قصد باردار شدن ندارند، نیاز به درمان نخواهند داشت. ولی اندازه گیری مجدد TSH پس از ۴-۸ هفته ضروری است و اگر TSH همچنان بالاتر از محدوده نرمال باقی ماند، درمان با لووتیروکسین توصیه میشود.

توصیه ۴۸: بیماران در مرحله کم کاری تیروئید PPT که قصد بارداری دارند باید با لووتیروکسین درمان شوند.

توصیه ۴۹: اگر لووتیروکسین برای PPT شروع گردید، بعدا باید برای قطع آن تلاش کرد، کاهش دوز دارو باید از ۶-۱۲ 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.

توصیه ۵۰: خانم هایی که سابقه قبلی PPT دارند باید از نظر احتمال کم کاری دائمی سالانه آزمایش TSH انجام دهند.

توصیه ۵۱: درمان خانمهای باردار آنتی بادی مثبت با لووتیروکسین و یا ید برای پیشگیری از PPT توصیه نمیشود.

توصیه ۵۲: در حال حاضر مدارک کافی برای مصرف سلنیوم برای جلوگیری از بروز PPT در تمام خانم ها وجود ندارد.

توصیه ۵۳: به دلیل شیوع بیشتر PPT در خانمهای مبتلا به بیماریهایی مثل دیابت نوع ۱، گریوز خاموش و هپاتیت مزمن ویرال، اندازه گیری سطح TSH در این بیماران ۳ تا ۶ بعد از زایمان توصیه میشود.

### اتوایمیونیتی تیروئید:

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 ۴-۶ هفته یکبار، در طی نیمه اول بارداری و حداقل یکبار بین هفته های ۲۶ و ۳۲ بارداری اندازه گیری شود.

توصیه ۵۵: در حال حاضر هنوز شواهد کافی برای استفاده از مکمل سلنیوم برای زنان TPOAb مثبت در بارداری وجود ندارد.



## تغذیه ید در بارداری:

توصیه ۵۶: نیاز به دریافت ید در دوران بارداری و شیردهی افزایش می یابد ولی اندازه گیری آن در یک نمونه ادراری در دوران بارداری توصیه نمی شود.

توصیه ۵۷: اصلاح کمبود شدید ید با هر شکلی از مکمل ید می تواند موجب کاهش مرگ و میر کودکان و بهبود تکامل عصبی-حرکتی گردد.

توصیه ۵۸: زنان باردار و شیرده باید حداقل روزانه ۲۵۰ میکروگرم ید استفاده نمایند.

توصیه ۵۹: از مصرف داروهای حاوی مقادیر بالای ید و یا مواد حاجبی که برای رادیولوژی مصرف می گردد، در حاملگی می بایست اجتناب نمود. به علاوه به علت نگرانی از خطر بالقوه کم کاری تیروئید جنین، از دریافت مقدار مستمر ید از رژیم غذایی و مکمل های خوراکی که منجر به افزایش دریافت ید به میزان بیش از ۵۰۰ میکروگرم در روز گردد اجتناب کرد.

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.

توصیه ۶۱: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با غربالگری TPOAb یا درمان توسط لووتیروکسین و IVIG در سه ماهه اول زنان درست کار تیروئید با سقط مکرر و یا در زنانی که تحت IVF قرار می گیرند، وجود ندارد.

توصیه ۶۲: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان توسط لووتیروکسین در زنان TPOAb مثبت با تیروئید درست کار در طی بارداری وجود ندارد.

توصیه ۶۳: شواهد کافی برای پیشنهاد یا مخالفت با درمان لووتیروکسین در زنان درست کار تیروئید TPOAb مثبت، تحت درمان با روشهای کمک باروری وجود ندارد.

توصیه ۶۴: شواهد کافی برای حمایت یا مخالفت با غربالگری TPOAb در سه ماهه اول بارداری یا درمان زنان درست کار تیروئید TPOAb مثبت با لووتیروکسین جهت پیشگیری از زایمان زودرس وجود ندارد.

## گره های تیروئید و سرطان تیروئید در طی بارداری:

توصیه ۶۵: استراتژی مطلوب برای ارزیابی گره های تیروئید در طی بارداری بر اساس تعیین ریسک صورت می گیرد. تمامی زنان لازم است تاریخچه کامل و معاینه بالینی، اندازه گیری TSH و FT4 (یا FT4I) سرم و سونوگرافی ناحیه گردن داشته باشند.

توصیه ۶۶: اهمیت اندازه گیری کلسی تونین در خانم های باردار با گره های تیروئید نامشخص است. این اندازه گیری در خانم هایی با تاریخچه فامیلی سرطان مدولاری تیروئید یا MEN2 کمک کننده می باشد. اندازه گیری آن در تمامی خانم های باردار توصیه نمی گردد. انجام تست تحریکی پنتاگاسترین در طی بارداری ممنوع می باشد.



توصیه ۶۷: FNA یک اقدام تشخیصی ایمن در طی بارداری می باشد و در هریک از سه ماهه های بارداری می تواند انجام شود.

توصیه ۶۸: گره های تیروئیدی که در طی بارداری تشخیص داده می شوند و نمای سونوگرافی مشکوک دارند لازم است تحت FNA قرار گیرند. در مواردی که گره ها محتملا خوش خیم هستند انجام FNA ممکن است تا بعد از زایمان (در صورت ترجیح بیمار) به تعویق افتد.

توصیه ۶۹: استفاده از تصویر برداری با ید و یا تعیین جذب ید رادیواکتیو و یا ید درمانی در طی بارداری ممنوع می باشد. استفاده نابجا از ید درمانی پیش از هفته ۱۲ بارداری سبب آسیب تیروئید جنین نمی شود.

توصیه ۷۰: جراحی برای خانم های باردار مبتلا به DTC می تواند تا پایان دوره بارداری به تعویق افتد و این موضوع عود بیماری و یا مرگ و میر ناشی از تومور را افزایش نمی دهد.

توصیه ۷۱: تأثیر بارداری بر روی کارسینومای مدولاری نامعلوم می باشد. جراحی در خانم های باردار با تومورهای اولیه بزرگ و یا متاستازهای وسیع لنفاوی توصیه می گردد.

توصیه ۷۲: خانم های 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 می تواند همراه با اختلالات ارگانوژنز و یا سقط خودبخودی 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.

توصیه ۷۳: گره هایی که FNA آنها خوش خیم می باشند اما رشد سریع در طی بارداری دارند و یا شواهد سونوگرافی مشکوک برای بدخیمی دارند تکرار FNA در طی بارداری ضروری است. در صورت عدم حضور رشد سریع گره هایی با گزارش FNA خوش خیم و یا مشکوک نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند. جراحی برای گره های خوش خیم زمانی مد نظر قرار می گیرد که این گره ها دارای رشد سریع بوده و یا اثرات فشاری بر روی حنجره و یا مری ایجاد کرده باشند. توصیه ۷۴: هنگامیکه تصمیم برای به تعویق انداختن زمان جراحی تیروئید در خانم های باردار با سرطان های تیروئید DTC تا بعد از زایمان صورت گیرد، لازم است در هر سه ماه بارداری سونوگرافی تیروئید در جهت تعیین سرعت رشد تومور انجام شود. در صورت افزایش سریع حجم و اندازه گره تیروئید تصمیم گیری برای جراحی صورت گیرد.

توصیه ۷۵: انجام جراحی در خانم هایی با DTC تا بعد از زایمان می تواند به تعویق انداخته شود بدون آنکه پیش آگهی بیمار را تحت تأثیر خود قرار دهد. اما اگر رشد قابل ملاحظه DTC در طی بارداری صورت گیرد و یا آنکه متاستازهای غدد لنفاوی پیش از اواسط بارداری تشخیص داده شود جراحی را می توان انجام داد.

توصیه ۷۶: درمان با هورمون های تیروئید ممکن است در خانم های 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 mU/L می باشد.



توصیه ۷۷: خانم های باردار با FNA گره تیروئید با گزارش suspicious نیازی به جراحی در طی بارداری ندارند، بجز مواردی که رشد قابل ملاحظه گره ایجاد شده و یا اگر متاستازهای غدد لنفاوی وجود داشته باشد، درمان با هورمون های تیروئید توصیه نمی گردد.

توصیه ۷۸: اهداف مقادیر TSH پیش از بارداری در خانم هایی با DTC که از طریق تعیین ریسک صورت گرفته لازم است در طی بارداری نیز حفظ گردد.

توصیه ۷۹: معقول آن است که یک دوره حداقل ۶ ماه بین دریافت ید و بارداری فاصله گذاری گردد.

توصیه ۸۰: اولتراسونوگرافی و پایش اندازه گیری تیروگلوبولین در طی بارداری در بیماران با DTC که ریسک پایین دارند و پیش از بارداری شواهدی بافتی یا بیوشیمیایی (افزایش تیروگلوبولین) از بیماری را نداشته اند، توصیه نمی گردد.

توصیه ۸۱: پیگیری سونوگرافی باید در هر یک از سه ماهه های بارداری در بیمارانی با DTC با تشخیص قبلی که سطوح بالای تیروگلوبولین یا شواهد تداوم بیماری بافتی را پیش از بارداری داشته اند، به شکل منظم انجام گردد.

