

پیامد بارداری در زنان باردار مبتلا به کم کاری

تیروئید (مقاله مروری)

سیما نظرپور^۱، دکتر فهیمه رضانی تهرانی^{۲*}، دکتر معصومه سیمبر^۳،دکتر فریدون عزیزی^۴

۱. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.
۴. استاد گروه غدد و متابولیسم، پژوهشکده غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۴

خلاصه

مقدمه: کم کاری تیروئید، از شایع ترین اختلالات هورمونی دوران بارداری محسوب می شود و برآورد می شود که ۳-۲ درصد از زنان باردار به این عارضه مبتلا باشند. به علاوه ۲۰-۱۰ درصد از تمام زنان باردار یوتیروئید برای آنتی بادی های تیروئیدی مثبت هستند. برخی مطالعات نشان داده اند که این اختلالات خفیف تیروئید ممکن است در ارتباط با پیامد های بد مادری و جنینی باشد. مطالعه حاضر با هدف افزایش آگاهی و ارائه بررسی در مورد اثر نامطلوب کم کاری تیروئید بر نتایج بارداری انجام شد.

روش کار: این مرور نظام مند و آینده نگر با جستجو در پایگاه های EMBASE, Medline و کتابخانه Cochrane برای یافتن مقالات مرتبط انگلیسی با کلمات کلیدی مناسب انجام شد. در این بررسی از انواع مطالعات از قبیل کارآزمایی بالینی تصادفی شده، کوهورت (آینده نگر و گذشته نگر)، موردی شاهدهی و گزارش موردی انجام شده در زمینه اختلالات تیروئیدی در بارداری و پیامد های بد آن ها استفاده شد. از بین ۳۴۸۰ مقاله به دست آمده از جستجوهای الکترونیکی در شروع کار، ۴۰۰ مقاله مرتبط وجود داشت که ۱۳۰ مورد از مطالعات انجام شده در مورد کم کاری تیروئید آشکار، ۲۰۳ مورد در کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۶۷ مورد در زمینه ایمنی تیروئید بود. از این مقالات، ۴۷ مورد در جهت راستای اهداف مطالعه بودند که شامل ۲۲ مورد در کم کاری تیروئید و ۲۶ مورد در ایمنی تیروئید بودند.

یافته ها: کم کاری تیروئید آشکار دارای اثرات سوء متعدد بر نتایج بارداری است ولی در مورد اثرات کوتاه مدت و بلند مدت کم کاری تیروئید تحت بالینی و موارد آنتی بادی تیروئید مثبت، بحث وجود دارد. در مورد عوارض جنینی مادری در زنان باردار با عملکرد طبیعی تیروئید و آنتی بادی TPO مثبت نیز اختلاف نظر وجود دارد.

نتیجه گیری: اگرچه اثر بیماری های خود ایمنی تیروئید در بارداری به طور کلی پذیرفته شده است، اما اثرات کم کاری تیروئید تحت بالینی بدون افزایش آنتی بادی بر پیامدهای بارداری مورد بحث است. انجام مطالعات بیشتر برای شناسایی نتایج نامطلوب مادر و نوزاد در کم کاری تحت بالینی تیروئید مادر، ضروری به نظر می رسد.

کلمات کلیدی: آنتی بادی های ضد تیروئید، بارداری، تیروئید پراکسیداز، کم کاری تیروئید

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

Ramezani@endocrine.ac.ir؛ پست الکترونیک: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰

مقدمه

هورمون های تیروئید دارای تغییرات زیادی در طول عمر بوده و می توانند اثرات بسیار جدی برای سلامتی انسان داشته باشند (۱، ۲). بارداری با ایجاد تغییرات هورمونی و متابولیسمی متعدد، منجر به یکسری تغییرات فیزیولوژیک در بدن شده و تأثیر عمیق، اما برگشت پذیری بر روی غده تیروئید و عملکرد آن دارد (۳). بارداری در واقع یک حالت تحریک بیش از حد تیروئید می باشد (۴) که منجر به افزایش در اندازه تیروئید به میزان ۱۰ درصد در مناطق با ید کافی و ۴۰-۲۰٪ در مناطق دچار کمبود ید می شود (۳).

علاوه بر این به دنبال تغییرات فیزیولوژیک و هورمونی ناشی از بارداری و گنادوتروپین جفتی انسانی (HCG¹)، تولید تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) تا ۵۰ درصد افزایش یافته و منجر به افزایش ۵۰٪ در نیازهای روزانه ید در زن می شود، در حالی که سطح تیروتروپین (TSH) به ویژه در سه ماهه اول بارداری کاهش می یابد، در سه ماهه دوم و سوم بارداری با کاهش غلظت HCG، مقدار تیروکسین آزاد و TSH به محدوده طبیعی بر می گردند (۵).

از طرف دیگر، بارداری میزان فیلتراسیون گلوبولین را افزایش داده و منجر به افزایش کلیرانس کلیوی ید و در نتیجه کاهش غلظت ید پلاسما و افزایش نیاز به ید می شود (۶، ۷). این افزایش کلیرانس کلیوی ید در زنان ساکن در مناطق با ید کافی، تأثیر اندکی بر عملکرد تیروئید دارد، زیرا ذخیره داخل تیروئیدی ید به اندازه کافی بوده و نیاز غده تیروئید در طول بارداری تأمین می شود، اما در مناطق با کمبود ید، این مسئله منجر به تغییرات بارزی در دوران بارداری می شود (۶).

علاوه بر این در زنانی که از اختلال عملکرد تیروئید قبل از بارداری رنج می برند، این تغییرات هورمونی ذکر شده بارز بوده و در صورت عدم درمان مناسب، منجر به پیامدهای بد احتمالی در بارداری خواهد شد. حتی گزارش شده است که روش زایمان، تأثیر سوء بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید جنین دارد (۸). با توجه به اهمیت بررسی این اختلالات به خصوص کم

کاری تیروئید در دوران بارداری و محدود بودن مطالعات مروری در این زمینه، این مقاله مروری با هدف بررسی اثرات نامطلوب کم کاری تیروئید بر پیامدهای بارداری و عقاید بحث برانگیز در مورد این موضوع انجام شد. نتایج مرور حاضر می تواند اطلاعات ارزشمندی را که نتیجه مطالعات متعدد در سال های مختلف می باشد را فراهم کند و زمینه ای برای برنامه ریزی جهت اداره مناسب این اختلالات در دوران بارداری برای پیشگیری از پیامدهای بد بارداری ایجاد کند.

روش کار

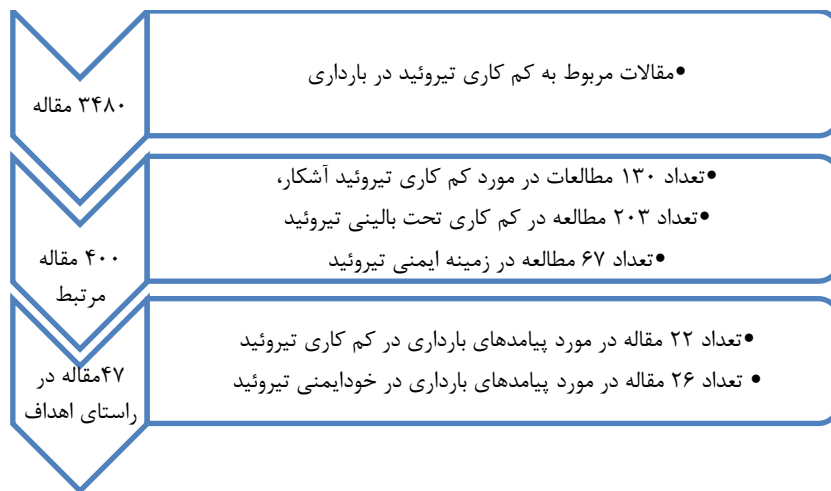
این مرور نظام مند و آینده نگر با جستجو در پایگاه های Medline (۲۰۱۳-۱۹۹۰)، EMBASE (۲۰۱۳-۱۹۹۰) و کتابخانه Cochrane (۲۰۱۲) برای یافتن مقالات مرتبط انگلیسی انجام شد. در این جستجو از کلمات کلیدی: "تیروئید"، "اختلال عملکرد تیروئید"، "اختلال"، "کم کاری تیروئید"، "یوتیروئید"، "کم کاری تیروئید تحت بالینی"، "آنتی بادی های ضد تیروئید"، "پیامد بارداری"، "سقط جنین"، "سقط جنین"، "زایمان زودرس"، "پیش از موعد"، "آنتی بادی تیروئید پراکسیداز" و "عملکرد شناختی" برای یافتن زیر مجموعه ای از منابع مربوط به سؤال پژوهش استفاده شد. در جستجوی مقالات، تنها از مطالعات انجام شده در دوران بارداری استفاده شد و مقالات صرفاً مربوط به پرکاری تیروئید، مطالعات انجام شده در افراد غیر باردار و مقالاتی که دارای شواهد کافی نبودند (از قبیل گزارش کنفرانس ها و سخنرانی ها)، کنار گذاشته شدند.

از تمام منابع که به احتمال زیاد در راستای هدف مورد مطالعه بودند، مقالات کامل انتخاب شدند. معیارهای ورود مقالات شامل: مقالات تحقیقی با موضوع مرتبط با کم کاری تیروئید در بارداری بر اساس لغات کلیدی جستجو شده بود. در موارد انتشار مجدد مقالات، جدید ترین و کامل ترین نسخه انتخاب شد. از بین ۳۴۸۰ مقاله به دست آمده از جستجوهای الکترونیکی در شروع کار، ۴۰۰ مقاله مرتبط وجود داشت که ۱۳۰

¹ Human chorionic gonadotropin

شامل ۲۲ مورد در کم کاری تیروئید و ۲۶ مورد در ایمنی تیروئید بودند. مقالات کنار گذاشته شده با توجه به هدف اصلی مطالعه حاضر، ارتباط مستقیم با پیامد های بارداری نداشته و یا مناسب به نظر نمی رسیدند.

مورد از مطالعات انجام شده در مورد کم کاری تیروئید آشکار، ۲۰۳ مورد در کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۶۷ مورد در زمینه ایمنی تیروئید بود. از این مقالات، ۴۷ مورد در جهت راستای اهداف مطالعه بودند که



فیزیولوژیکی می تواند در سه ماهه اول ۰/۱ میلی واحد بین المللی در لیتر، در سه ماهه دوم ۰/۲ میلی واحد بین المللی در لیتر و در سه ماهه سوم بارداری ۰/۳ میلی واحد بین المللی در لیتر پیشنهاد شود (۱۳). به هر حال برای تفسیر و مداخله بهتر، بکارگیری تعریف مبتنی بر هر جمعیتی لازم می باشد. بکارگیری محدوده مرجع خاص هورمون های تیروئیدی برای هر سه ماهه بارداری، از طبقه بندی اشتباه اختلالات تیروئیدی در بارداری جلوگیری می کند.

کم کاری تیروئید در بارداری بسیار رایج است (۱۴). حدود ۲-۳ درصد از زنان باردار به کم کاری تیروئید (۰/۳-۰/۵) درصد کم کاری تیروئید آشکار و ۲-۲/۵ درصد کم کاری تیروئید تحت بالینی) مبتلا می شوند (۱۵)، در حالی که علت اصلی کم کاری تیروئید در بارداری در سرتاسر جهان، کمبود ید است. در مناطقی که مصرف ید کافی است، شایع ترین علت ایجاد التهاب تیروئید، خود ایمنی است (۱۳). کم کاری تحت بالینی تیروئید (SCH¹) به عنوان سطح FT4 طبیعی با TSH بالا تعریف شده است. کم کاری تیروئید تحت بالینی، شایع ترین بیماری تیروئید در بارداری است

یافته ها

کم کاری تیروئید و پیامدهای بد بارداری و جنینی:

تغییرات فیزیولوژیکی بارداری می تواند برخی علائم و نشانه های کم کاری تیروئیدی از قبیل خستگی، اضطراب، یبوست، کرامپ های عضلانی و افزایش وزن را تقلید کرده و در نتیجه تشخیص کم کاری تیروئید در بارداری با مشکل روبرو شود (۹، ۱۰). به علاوه بیشتر نشانه های کم کاری تیروئید می تواند اغلب توسط وضعیت های همراه با افزایش متابولیسم بارداری پنهان شود؛ بنابراین تغییرات هورمونی تیروئید در بارداری طبیعی می تواند با تشخیص کم کاری تیروئید اشتباه شوند (۱۱) و در نتیجه تفسیر تست های تیروئیدی، نیازمند محدوده مرجع خاص مبتنی بر جمعیت خاص است (۱۱، ۱۲). در نظر گرفتن حد آستانه TSH بر اساس سن بارداری از مطالعات مبتنی بر جمعیت های بزرگ، بهترین راه برای افزایش دقت تشخیص کم کاری تیروئید در بارداری است (۱۲). به نظر می رسد که حد بالای TSH در سه ماهه اول بارداری ۲/۵ میلی واحد بین المللی در لیتر و در سه ماهه های دوم و سوم بارداری ۳/۰ میلی واحد بین المللی در لیتر باشد. علاوه بر این، حد پایین تر

¹ Subclinical hypothyroidism

(۱۴، ۱۶). شیوع کم کاری تیروئید تحت بالینی بین ۵/۰-۱/۵ درصد در مطالعات مختلف، با توجه به تعریف کم کاری تیروئید تحت بالینی، قومیت، مصرف ید و طراحی مطالعه، متفاوت است (۱۷).

در حالی که اثرات بد کم کاری نهفته تیروئید به همراه آنتی بادی تیروئید پراکسیداز (TPO) بر پیامد بارداری به خوبی شناخته شده است (۱۰)، در مورد اثرات بد کم کاری نهفته تیروئید بدون اختلال خودایمنی بر مادر و نوزاد اختلاف نظر وجود دارد (۲۰-۱۸).

زنان باردار دارای آنتی بادی TPO در اوایل بارداری در معرض افزایش خطر ابتلاء به کم کاری تیروئید تحت بالینی در دوران بارداری و اختلال عملکرد تیروئید پس از زایمان هستند (۲۱). از آنجایی که اثرات بد کم کاری

آشکار تیروئید در مقالات به خوبی ثبت شده است (جدول ۱)، اثرات کوتاه مدت و بلند مدت کم کاری نهفته تیروئید مورد بحث می باشد (جدول ۲). بر اساس بیشتر مطالعات انجام شده، کم کاری آشکار تیروئید با افزایش شیوع وقایعی از قبیل سقط جنین، کم خونی دوران بارداری، فشار خون ناشی از بارداری، پره اکلامپسی، جدا شدن زودرس جفت و خونریزی بعد از زایمان و نیز تولد نوزاد نارس، کم وزنی هنگام تولد، مرگ داخل رحمی جنین و افزایش نوزادان با دیسترس تنفسی در نوزادان متولد شده با کم کاری تیروئید همراه است (۱۰، ۱۱، ۱۶، ۱۹، ۲۸-۲۲). نتایج بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه پیامد های بد بارداری در کم کاری آشکار تیروئید در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- اثرات نامطلوب کم کاری آشکار تیروئید بر پیامد بارداری

نویسندگان	سال انتشار	محل مطالعه	نوع مطالعه	شرکت کنندگان	پیامدها
آبالوویچ و همکاران (۲۳)	۲۰۰۲	آرژانتین	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	۱۱۴ زن مبتلا به کم کاری تیروئید اولیه	سقط، زایمان زودرس
ولفبرگ و همکاران (۲۵)	۲۰۰۵	آمریکا	گذشته نگر	۱۹۹۶۹ زن (۴۸۲ مبتلا به کم کاری تیروئید و ۱۹۴۸۷ بدون بیماری تیروئید)	پره اکلامپسی
ایدیس و همکاران (۲۴)	۲۰۰۵	انگلیس	گذشته نگر	۱۶۷ زن باردار	وزن کم هنگام تولد، سزارین
کلیری گلدمن و همکاران (۲۰)	۲۰۰۸	آمریکا	آینده نگر	۱۰۹۹۰ زن باردار	زایمان زودرس، ماکروزومی، دیابت بارداری
ساهو و همکاران (۱۹)	۲۰۱۰	هند	آینده نگر	۶۳۳ زن باردار	فشار خون ناشی از بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی، مرگ داخل رحمی، عوارض نوزادان، دیابت بارداری
مانیستو و همکاران (۲۹)	۲۰۱۳	آمریکا	گذشته نگر	۲۲۳۵۱۲ بارداری تک قلو	کم کاری تیروئید اولیه با افزایش احتمال پره اکلامپسی، پره اکلامپسی اضافه شده، دیابت بارداری، تولد زودرس، القاء لیبر، سزارین، بستری شدن در ICU همراه بود. کم کاری تیروئید یا تروژنیک با افزایش احتمال جدا شدن زودرس جفت، نمایش بریج، سزارین پس لیبر خود به خودی همراه بود.

جدول ۲- اثرات نامطلوب کم کاری تحت بالینی تیروئید بر پیامد بارداری

کم کاری تحت بالینی تیروئید	نویسندگان	سال انتشار	محل مطالعه	نوع مطالعه	شرکت کنندگان	پیامدها
	آبالوویچ و همکاران (۲۳)	۲۰۰۲	آرژانتین	آینده نگر	۱۱۴ زن مبتلا به کم کاری تیروئید اولیه	سقطه، زایمان زودرس
	استاگاناروگرین و همکاران (۳۰)	۲۰۰۵	آمریکا	موردی شاهدی	۹۵۳ زن	زایمان زودرس
بدون کنترل آنتی بادی TPO	کسی و همکاران (۱۶)	۲۰۰۵	آمریکا	آینده نگر	۲۵۷۵۶ زن	جدا شدن زودرس جفت، زایمان زودرس
	کلیری گلدمن و همکاران (۲۰)	۲۰۰۸	آمریکا	آینده نگر	۱۰۹۹۰ بیمار	کم کاری تحت بالینی تیروئید با نتایج بد همراه نبود.
	ساهو و همکاران (۱۹)	۲۰۱۰	هند	آینده نگر	۶۳۳ زن	میزان سزارین به جهت زجر جنینی
	ویلسون و همکاران (۱۸)	۲۰۱۲	آمریکا	آینده نگر	۲۴۸۸۳ زن	پره اکلامپسی شدید
	نگرو و همکاران (۱۰)	۲۰۰۶	ایتالیا	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	۹۸۴ زن باردار	در زنان باردار آنتی بادی تیروئید پراکسیداز مثبت اختلال در عملکرد تیروئید ایجاد شده با افزایش خطر زایمان سقط جنین و زودرس در ارتباط است.
موارد آنتی بادی TPO منفی و مثبت	بن هادی و همکاران (۳۱)	۲۰۰۹	هلند	کوهورت	۲۴۹۷ زن	زنان باردار بدون اختلال عملکرد آشکار تیروئید، خطر از دست دادن کودک با سطوح بالاتر TSH مادران افزایش یافته است. غلظت آنتی بادی تیروئید پراکسیداز مثبت با میزان TSH در ارتباط بود.
	کاراکوستا و همکاران (۳۲)	۲۰۱۲	یونان	آینده نگر	۱۱۷۰ زن باردار	افزایش دیابت بارداری و نوزادان با وزن کم هنگام تولد در افراد با TSH بالا و بیماری های خود ایمنی تیروئید و افزایش زایمان زودرس در افراد با آنتی بادی های تیروئید بدون سطح بالای TSH

بحث

۳۷-۳۵). این کودکان دارای ضریب هوشی (IQ) پایین تر و اختلال تکاملی بیشتر بوده اند (۱۱، ۱۳، ۲۱، ۲۸-۲۶). با این حال توافقی در مورد اثرات دراز مدت کم کاری تحت بالینی تیروئید بر روی عملکرد شناختی وجود ندارد، در حالی که برخی بررسی ها، کاهش عملکرد حرکتی و هوش را در نوزادان و کودکان ذکر کردند (۳۶، ۳۸). برخی دیگر از مطالعات، عملکرد حرکتی و شناختی را طبیعی گزارش کردند (۱۱، ۳۳، ۳۹). (جدول ۳).

همانطور که مشاهده می شود در برخی مطالعات، کم کاری تحت بالینی تیروئید با احتمال جدا شدن زودرس جفت، زایمان زودرس، سقط جنین، فشار خون بارداری، پره اکلامپسی شدید، دیسترس جنینی و نوزادی و دیابت همراه بود (۱۸، ۳۰، ۳۱، ۳۳، ۳۴). با این حال، این عوارض جانبی در برخی دیگر از مطالعات گزارش نشده است (۲۰). تأثیر دراز مدت کم کاری تیروئید آشکار در عملکرد شناختی کودکان در مقالات مطرح شده است (۲۶).

جدول ۳- نتایج حاصل از مطالعات مبنی بر اثرات کم کاری آشکار و تحت بالینی تیروئید مادر بر عملکرد شناختی نوزادان و کودکان

نویسندگان	سال انتشار	محل مطالعه	نوع مطالعه	شرکت کنندگان	نتایج
لیو و همکاران (۴۰)	۱۹۹۴	چین			تمام کودکان، ضریب هوشی طبیعی داشتند.
هاداو و همکاران (۲۶)	۱۹۹۹	انگلیس	کوهورت	۲۵۲۱۶ زن	اثرات نامطلوب بر عملکرد آتی نوروفیزیولوژیک بر اساس تست های مربوطه
پاپ و همکاران (۳۵)	۲۰۰۳	هلند	آینده نگر	۱۲۵ کودک با مادران مبتلا به کاهش تیروکسین خون (۶۳ مورد و ۶۲ شاهد)	تأخیر در تکامل عصبی شیرخواران
کوايستر و همکاران (۳۶)	۲۰۰۶	هلند	موردی شاهدهی	۲۰۴ (۱۰۸ نوزاد متولد شده از مادران مبتلا به کم کاری تیروئید و ۹۶ شاهد)	نمرات پایین تر در در مقیاس ارزیابی رفتاری و شاخص جهت گیری نوزادان
لی و همکاران (۳۸)	۲۰۱۰	چین	کوهورت	۲۱۳ (۱۸ کم کاری تحت بالینی تیروئید، ۱۹ کاهش تیروکسین خون، ۳۴ تیروئید طبیعی با آنتی بادی TPO مثبت و ۱۴۲ شاهد)	تکامل حرکتی و هوشی کمتر در ۲۵ تا ۳۰ ماهگی
هنریش و همکاران (۳۷)	۲۰۱۰	هلند	کوهورت	۳۶۵۹ کودک و مادرشان	خطر بالاتر تأخیر شناختی در زبانی و غیر کلامی
چوریر و همکاران (۴۱)	۲۰۱۱	آمریکا	کوهورت	۲۸۷ زن باردار و فرزندشان	اثرات نامطلوب روی تکامل عصبی یافت نشد.
داوینینگ و همکاران (۴۲)	۲۰۱۲	آمریکا	گزارش مورد	سه زن مبتلا به کم کاری تیروئید	نتایج کودکان در تمام پارامترها به طور متوسط و یا بالاتر از حد متوسط بود. مقایسه نمرات آزمون عصبی برای مقیاس کامل IQ و IQ عملکردی متغیر بود.
موموتانی و همکاران (۴۳)	۲۰۱۲	ژاپن	گزارش مورد	پنج زن مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید	نمرات تکامل آزمون های رشد در همه کودکان عادی یا پیشرفته بودند.
لی و همکاران (۳۸)	۲۰۱۰	چین	کوهورت	۲۱۳ (۱۸ کم کاری تحت بالینی تیروئید، ۱۹ کاهش تیروکسین خون، ۳۴ تیروئید طبیعی با آنتی بادی TPO مثبت و ۱۴۲ شاهد)	تکامل حرکتی و هوشی کمتر در ۲۵ تا ۳۰ ماهگی
قربانی بهروز و همکاران (۳۹)	۲۰۱۲	ایران	کوهورت	۶۲ کودک و مادران آن ها که مبتلا به کم کاری تحت بالینی بودند.	اثرات نامطلوب بر سطح IQ و عملکرد شناختی کودکان وجود نداشت.

اختلالات خود ایمنی تیروئید

آنتی بادی های ضد تیروئید به طور نسبتاً شایع در زنان در سن باروری وجود دارند و وجود آن ها نشان دهنده شایع ترین بیماری خود ایمنی است. شیوع آن ها در جمعیت زنان حدود ۲۰-۶ درصد گزارش شده است (۱۳). وجود آنتی بادی های ضد تیروئید در سنین باروری در زنان، لزوماً با اختلال عملکرد تیروئید همراه نیست (۴۴). ۱۰ تا ۲۰ درصد از تمام زنان باردار در سه ماهه اول بارداری تیروئید پیروکسیداز آنتی بادی (TPO antibody) مثبت و یوتیروئید هستند (۳). خطر ابتلاء به کم کاری تیروئید تحت بالینی در دوران بارداری در زنان باردار دارای آنتی بادی TPO در اوایل بارداری وجود دارد. توسعه به درجات خاصی از نارسایی تیروئید در دوران بارداری در ۹-۵٪ از این زنان رخ داده و در ۳۰-۲۵٪ پیشرفت به هیپوتیروئیدی دائمی رخ می دهد (۲۱).

با وجود شیوع بالای آنتی بادی TPO مثبت در بین زنان در سنین باروری، در مورد ایجاد عوارض جنینی مادر در زنان باردار با وضعیت آنتی بادی TPO مثبت با عملکرد طبیعی تیروئید اتفاق نظر وجود ندارد. در نتیجه، غربالگری زنان باردار برای آنتی بادی های تیروئید بحث برانگیز بوده (۴۵). با این حال برخی غربالگری را برای بررسی عملکرد تیروئید پیشنهاد می نمایند (۴۶).

نگرو و همکاران (۲۰۰۶) در توضیح ارتباط بیماری های خود ایمنی تیروئید و پیامدهای بد آن ها در بارداری سه فرضیه ذکر کردند. این موارد شامل: عدم تعادل کلی در سیستم خود ایمنی، ایجاد کم کاری تحت بالینی و یا آشکار در طول بارداری (اختلال عملکرد تیروئید خفیف ممکن است در طول بارداری بدتر شوند) و مسن تر بودن زنان نابارور مبتلا به آنتی بادی ها می باشند (۱۰).

در حالی که پیامد های بد بارداری مانند سقط جنین، سقط راجعه، پارگی زودرس کیسه آب، زایمان زودرس، دیس پنه و زجر تنفسی جنین، وزن کم هنگام تولد

نوزاد، افزایش مرگ پری ناتال، فشار خون بالا در بارداری و دیابت بارداری در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۰، ۲۷، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۵۲-۴۷، ۶۶-۵۶). مطالعات دیگر پیامد های بد بارداری را گزارش نکردند (۵۳، ۵۴). علاوه بر این مطالعه قصابیان و همکار (۲۰۱۲) نشان داد که تیترا بالای آنتی بادی های ضد تیروئید پراکسیدازهای مادر در اوایل بارداری، منجر به افزایش خطر ابتلاء به اختلالات شناختی و مشکل رفتاری در کودکان پیش دبستانی می شود (۵۵).

از محدودیت های مطالعه حاضر، محدودیت در دسترسی به منابع اطلاعاتی بود. بر اساس بررسی انجام شده موارد ذیل جهت مطالعات آینده پیشنهاد می شود:

- ۱- بررسی روی فواید احتمالی لووتیروکسین در زنان با عملکرد طبیعی و یا تحت بالینی تیروئید با آنتی بادی TPO مثبت، ۲- کارآزمایی های بالینی تصادفی شده بزرگ تر روی بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید مادر جهت بررسی تأثیر بر عملکرد عصبی کودکان، ۳- مطالعات جامع تر با کنترل مصرف ید (به عنوان مثال با آزمایش ادرار).

نتیجه گیری

به طور کلی در پاسخ به سؤال پژوهشی "آیا کم کاری تیروئید در زنان باردار با اثرات نامطلوب بر پیامد های بارداری همراه می باشد؟" می توان نتایج مطالعات منتشر شده را می توان به شرح زیر خلاصه کرد: (۱) کم کاری آشکار تیروئید دارای اثرات سوء بر نتایج بارداری هستند، (۲) اثر طولانی مدت کم کاری آشکار تیروئید در عملکرد شناختی خوبی مستند شده است، (۳) در مورد اثرات کوتاه مدت و بلند مدت کم کاری تحت بالینی تیروئید بحث وجود دارد، (۴) مثبت شدن آنتی بادی تیروئید با عوارض جانبی همراه است، اما در مورد عوارض جنینی مادری در زنان باردار با وضعیت آنتی بادی TPO مثبت و عملکرد طبیعی تیروئید اختلاف نظر وجود دارد.

- Ramezani Tehrani F, Tohidi M, Rostami Dovom M, Azizi F. A Population Based Study on the Association of Thyroid Status with Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolism* 2011; 2(1):۲.
- Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Hashemi S, Amouzegar A, Azizi F. Relationship between Sex Hormone Binding Globulin, Thyroid Stimulating Hormone, Prolactin and Serum Androgens with Metabolic Syndrome Parameters in Iranian Women of Reproductive Age. *Diabetes & Metabolism* 2012; 5:۲.
- 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):1081-1125
- Rodien P, Coutant R, Vasseur C, Bourdelot A, Laboureau S, Rohmer V. Thyroid dysfunction and pregnancy. *Rev Prat* 2005; 55(2):174-9.
- Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, Ichihara K, Azukizawa M, Miyai K. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol* 1979;10(5):459-68.
- Gliouer D, D Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(2):276-87.
- Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(1):3-15.
- Ramezani Tehrani F, Aghaee M, Asefzadeh S. The comparison of thyroid function tests in cord blood following cesarean section or vaginal delivery. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003; 1(1):22-6.
- Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse Dj, Spong CY, et al. *Williams Obstetrics*. 23rd Edition. New York:McGraw-Hill Companies; 2010.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2587-91.
- El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *International journal of general medicine*. 2012; 5:227-30.
- Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *British Medical Bulletin* 2011; 97(1):137-48.
- Cignini p, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *Journal of Prenatal Medicine* 2012; 6(4):64-71.
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(5):1283-92.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2011; 25(6):927-43.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2):239-45.
- Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin* 2011; 99:39-51.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119(2 Pt 1):315-20.
- Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010; 281(2):215-20.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1):85-92.
- Banerjee S. Thyroid Disorders in Pregnancy. Supplement to JAPI. January 2011; 59(Suppl):32-34.
- Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. Thyroid dysfunction in pregnant women: clinical dilemmas. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 56(49):A5163.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid* 2002 January;12(1):63-8.
- Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol* 2005; 63(5):560-5.
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(1):35-8.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341(8):549-55.
- Gliouer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(2):421-7.
- Gliouer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1):197-204.

29. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7):2725-33.
30. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15(4):351-7.
31. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):985-91.
32. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4464-72.
33. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later?. *Journal of Thyroid Research* 2011.
34. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(1):3-8.
35. 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. *Clin Endocrinol* 2003; 59(3):282-8.
36. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117(1):161-7.
37. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4227-34.
38. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol* 2010; 72:825-9.
39. Ghorbani Behrooz H, Tohidi M, Mehrabi Y, Ghorbani Behrooz E, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. *Thyroid* 2012; 21(10):1143-7.
40. Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K, Ito K. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. *Arch Intern Med* 1994; 154(7):785-92.
41. Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi B. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60Months of Age. *Journal of Thyroid Research* 2011.
42. Downing S, Halpern L, Carswell J, Brown RS. Neuropsychological Development in Children of Mothers with Hypothyroidism Is Normal When Euthyroidism Is Achieved after Conception. *Clinical thyroidology* 2012; 24(7):1-4.
43. Momotani N, Iwama S, Momotani K. Neurodevelopment in children born to hypothyroid mothers restored to normal thyroxine (T₄) concentration by late pregnancy in Japan: no apparent influence of maternal T₄ deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1104-8.
44. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Van der Post JA, Goddijn M. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011;17(5):605-19.
45. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10):1081-1125.
46. Kahric-Janjic 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.
47. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11(11):1049-53.
48. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(4):270-74.
49. NambiarV, Jagtap VS, Sarathi V, Lila A R, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and Impact of Thyroid Disorders on Maternal Outcome in Asian-Indian Pregnant Women. *Journal of Thyroid Research* 2011; 2011.
50. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71(5):843-8.
51. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10(11):2938-40.
52. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 168(3):837-84.
53. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation and spontaneous preterm

- delivery. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1):293-98.
54. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1999; 71(1):30-4.
 55. Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy?. A case for more randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(6):802-5.
 56. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264(11):1422-25.
 57. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertility and Sterility* 1995; 63(2):277-81.
 58. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90(3):364-69.
 59. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4149-52.
 60. Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004; 51(3):235-40.
 61. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(7):468-71.
 62. Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocrine Practice* 2008; 14(4): 458-64.
 63. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective populationbased cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(3):772-9
 64. Soltanghorae H, Arefi S, Mohammadzadeh A, Taheri A, Zeraati H, Hashemi SB, Akhondi MM. Thyroid autoantibodies in euthyroid women with recurrent abortions and infertility. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2010;8(4):153-6.
 65. 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. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1):58-62.
 66. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):E920-24.