

مقاله مروری

تشخیص و درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی

دکتر فریدون عزیزی¹، دکتر عطیه آموزگار²، دکتر حسین دلشاد³

- 1- استاد و رئیس پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- 2- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- 3- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، قائم مقام مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: تغییرات عملکرد تیروئید مادر در زمان بارداری پیامدهای مهمی بر جنین/نوزاد خواهد داشت. اختلالاتی بارز در عملکرد تیروئید در 2 تا 3 درصد بارداریها دیده میشوند اما موارد تحت بالینی آن شایع تر هستند و اغلب بدون تشخیص باقی میمانند. شیوع پرکاری تیروئید در دوران بارداری حدود 0/3 درصد بوده که در صورت عدم تشخیص و درمان مناسب به عوارض جدی و غیرقابل جبران برای مادر و جنین منجر می شود. هدف این مطالعه مروری، بررسی جنبه های تشخیصی و درمانی پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی است.

مواد و روشها: از واژگان "پرکاری تیروئید و بارداری"، "داروهای ضد تیروئید و بارداری"، "ید رادیواکتیو و بارداری"، "پرکاری تیروئید و شیردهی" و "داروهای ضد تیروئیدی و شیردهی" به تنهایی و همچنین با اضافه کردن "جنین" و "مادر" و "نوزاد" برای ردیابی و جستجو در MEDLINE بین سالهای 1960 تا 2010 میلادی استفاده شد. تمام مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی و مورد-شاهدی که دارای طراحی مناسب بودند و مقالات مروری که کیفیت نگارشی مطلوبی داشته و نویسنده حداقل به چهار مقاله مربوط به خود در فهرست مراجع مقاله اشاره کرده بود، استفاده شد. در جستجوی منابع از کتابدار متخصص در این زمینه کمک گرفته شد.

یافته ها: داروهای ضد تیروئیدی درمان انتخابی پرکاری تیروئید در زمان بارداری و شیردهی می باشند. از تمام انواع داروهای خوراکی ضد تیروئیدی در این دوران می توان استفاده کرد. از آنجا که در برخی از مطالعات استفاده از متیمازول در دوران بارداری با عوارضی توأم بوده است برخی از صاحب نظران استفاده از پروپیل تیوراسیل را در دوران بارداری توصیه می کنند. ید رادیواکتیو برای درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری نباید تجویز شود. در صورتی که درمان دارویی مؤثر نباشد تیروئیدکومی در سه ماهه دوم بارداری راه دیگری برای کنترل پرکاری تیروئید در مادر باردار است. متیمازول داروی اصلی در دوران شیردهی است.

نتیجه گیری: تشخیص و درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی از اهمیت خاصی برخوردار است. عدم تشخیص و درمان مناسب این اختلال عوارض مهمی را برای مادر و جنین به همراه خواهد داشت.

واژگان کلیدی: پرکاری تیروئید، داروهای ضد تیروئیدی، بارداری، شیردهی.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Azizi F, Amouzegar A, Delshad H. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and lactation. *Pejouhandeh* 2011;15(6):234-41.

تغییرات عملکرد تیروئید در بارداری طبیعی

بارداری با تغییرات قابل توجه در فرآیندهای متابولیکی از جمله عملکرد غده تیروئید همراه است. آگاهی از این تغییرات فیزیولوژیک از جمله تغییرات آزمونهای عملکرد تیروئید در دوران بارداری ضروری است. در دوران بارداری تغییرات

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر فریدون عزیزی؛ پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ پست الکترونیک:

azizi@endocrine.ac.ir

تا 0/3 درصد است (16-19) و بیماری گریوز به عنوان شایع-ترین علت آن محسوب می‌گردد. بیماری گریوز نزد زنان 5 تا 10 برابر شایع تر بوده و حداکثر شیوع سنی آن در سنین باروری است. عواملی از جمله ادنوم منفرد سمی (Toxic adenoma)، گواتر مولتی‌ندولر سمی (Toxic multinodular goiter) و تیروئیدیت تحت حاد دارای شیوع کمتری در زمان بارداری هستند. مول‌هیداتیفرم نیز باید بعنوان یک عامل بالقوه پرکاری تیروئید در دوران بارداری در نظر گرفته شود. علل بسیار نادر پرکاری تیروئید در این دوران Hyperplacentosis و Struma ovarii هستند. (20 و 21) استفراغهای شدید در سه ماهه اول حاملگی که ناشی از Gestational thyrotoxicosis است نیز می‌تواند باعث پرکاری گذرای تیروئید شود (22). وجود علائم و نشانه‌های پرکاری تیروئید، توأم با TSH کمتر از 0/01 و افزایش میزان سرمی T4 توتال و آزاد تشخیصی برای پرکاری تیروئید است.

خطرات پرکاری تیروئید در دوران بارداری

جنین مادری که در دوران بارداری مبتلا به بیماری گریوز است و یا سابقه قبلی این بیماری را دارد در معرض خطر پرکاری تیروئید و عوارض آن می‌باشد. علت اصلی آن عبور آنتی‌بادی‌های محرک گیرنده تیروتروپین (TSH) و تحریک تیروئید جنین است. (23-26) علائمی مانند تاکی‌کاردی با ضربان قلب بیشتر از 160 ضربه در دقیقه، گواتر، نارس بودن، نارسایی قلبی و هیدروپس می‌توانند از علائم پرکاری تیروئید جنین باشند. (27 و 28) این عوارض در 5 درصد نوزادانی که از مادران مبتلا به بیماری گریوز به دنیا می‌آیند دیده می‌شوند. بعضی از عوارض دیگر از جمله کم‌وزنی (CI (15/5-16) 95% (OR = 9/2 و نارسایی نوزاد [CI (2/1-130) 95% (OR = 16/5 و اکلامپسی مادر [CI (1/1-19/7) 95% (OR = 4/7]] در بارداریهای توأم با پرکاری تیروئید بیشتر دیده می‌شوند. هنوز ثابت نشده است که آنومالی‌های مادرزادی نوزادان مادران مبتلا به پرکاری تیروئید بیشتر از سایرین است. بعضی از مطالعات شیوع بیشتر نقصهای مادرزادی را در این نوزادان گزارش کرده‌اند (29 و 26 و 13-11).

شایع‌ترین عارضه پرکاری تیروئید در مادر باردار افزایش فشار خون شریانی (Gestational hypertension) است که خطر بروز پره‌اکلامپسی را 5 برابر بیشتر می‌کند (13). سقط جنین، ناهنجاریهای جنینی، جدا شدن جفت، زایمان زودرس و تولد نوزاد با وزن کم از دیگر عوارض می‌باشند. خطر بروز زایمان زودرس در زنان باردار مبتلا به پرکاری تیروئید درمان نشده 88 درصد، نسبتاً درمان شده 25 درصد و درمان کافی

هورمونی و نیازهای متابولیکی مختلفی بروز می‌کنند. در اوایل حاملگی به علت افزایش جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی کلیرانس کلیوی ید افزایش یافته که پیامد آن کاهش غلظت ید پلاسما و افزایش نیاز به ید از طریق مواد غذایی است (1-4). افزایش میزان استروژن مادر سبب افزایش گلبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG) در هفته 16 تا 20 بارداری می‌شود. کاهش کلیرانس کلیوی TBG نیز در این پدیده مؤثر است (2-5) افزایش غلظت TBG در طی سه ماه اول بارداری بازترتر بوده و به علت اینکه حجم افزایش یافته پلاسما در دوران بارداری تا انتهای این دوره ادامه می‌یابد، سرعت تولید تیروکسین به منظور تجمع بیشتر جهت حفظ تیروکسین آزاد سرم نیز افزایش نشان می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که تولید تیروکسین در طی حاملگی طبیعی تا 50 درصد افزایش می‌یابد. (6 و 4) نتیجه این تغییرات فیزیولوژیک افزایش غلظت T4 تام سرم است درحالی که مقدار آزاد T4 در محدوده طبیعی حفظ می‌شود. غلظت سرمی TBG بلافاصله پس از زایمان شروع به کاهش نموده و در عرض 4 تا 6 هفته به مقدار طبیعی خود می‌رسد. همزمان با آن مقادیر تام هورمون‌های تیروئید نیز به مقادیر قبل از حاملگی کاهش می‌یابند. به علت افزایش تدریجی (Human chorionic gonadotropin) HCG که بر سلولهای تیروئید اثری همانند TSH دارد، افزایش مختصر و گذرای در تیروکسین آزاد سرم و به موازات آن کاهش در TSH در اواخر سه ماهه اول بارداری رخ می‌دهد (7-9).

با وجود شیوع پائین پرکاری تیروئید در زمان بارداری این اختلال از اهمیت خاصی برخوردار است و چنانچه درمان مناسب انجام نگیرد سبب ایجاد عوارض مهمی در مادر و جنین در این دوران می‌شود. (10-13) به علت وجود علائم و نشانه‌هایی مانند تعریق، تاکی‌کاردی، تنگی نفس، سوزش قلبی که در بسیاری از بارداریهای طبیعی دیده می‌شوند، تشخیص پرکاری تیروئید در زمان بارداری آسان نیست اما در صورت وجود علائمی مانند کاهش وزن، گواتر و افتالموپاتی گریوز، تشخیص آسانتر می‌شود. (14 و 15) از طرف دیگر تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری بر اکونومی هورمونهای تیروئیدی در گردش خون تاثیر گذاشته و تفسیر تست‌های تیروئیدی و همچنین تشخیص بیماری‌های مربوط به آن را مشکل می‌سازد (4). آگاهی از علائم و نشانه‌های پرکاری تیروئید، چگونگی تشخیص و نحوه درمان صحیح آن برای تمام پزشکانی که به نحوی با مادران باردار و شیرده در ارتباط هستند ضروری است. شیوع پرکاری تیروئید در دوران بارداری در حدود 0/05

گرسنگی و سوء تغذیه، تبدیل محیطی T4 به T3 کاهش یافته لذا غلظت T3 تام سرم پایین بوده و تنها 12 درصد آنها FT3I بالا خواهند داشت (34). بیماران مبتلا به گریوز آنتی‌بادیهای ضد تیروئید (آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز) بالایی داشته و اغلب آنها آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH را نشان می‌دهند. اگرچه وجود آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH در سه ماهه اول حاملگی برای افتراق بیماری گریوز از سایر علل ایجادکننده پرکاری تیروئید است، اما به کارگیری آن عمدتاً در سه ماهه دوم و برای پیش‌بینی وضعیت پرکاری تیروئید نوزاد خواهد بود. تولید آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH توسط مادر، حتی چندین سال پس از تیروئیدکتومی، دریافت‌پذیر رادیواکتیو و درمان کامل با داروهای ضد تیروئید، ممکن است ادامه یابد. در نتیجه اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH در اوایل بارداری، به‌منظور ارزیابی بروز تیروئیتوکسیکوز در نوزادان این مادران توصیه می‌شود (35).

درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری

داروهای ضد تیروئیدی خط اول درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری هستند (36-39). پروپیل‌تیوراسیل (PTU) متی‌مازول (MMI) و کاربی‌مازول (CMI) در دوران بارداری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مکانیسم اثر آنها کاهش ارگانیکاسیون ید و پدیده جفت شدن مونویدوتیروزین‌ها و دی‌یدوتیروزین‌ها و در نتیجه کاهش تولید هورمون‌های تیروئید می‌باشد. همچنین پروپیل‌تیوراسیل می‌تواند مانع از تبدیل T4 به T3 در نسوج محیطی شود.

تمام داروهای ضد تیروئیدی قادر به عبور از جفت هستند و می‌توانند باعث مهار عملکرد تیروئید جنین شوند (40 و 41). میزان اتصال پروپیل‌تیوراسیل به آلبومین سرم بیشتر بوده و از نظر تئوری به نظر می‌رسد که میزان انتقال جفتی آن از متی‌مازول کمتر باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که میزان عبور هر دو دارو از جفت یکسان بوده و تفاوتی بین میزان سرمی هورمون‌های تیروئیدی در خون بند ناف نوزاد، درمادرانی که متی‌مازول یا پروپیل‌تیوراسیل استفاده می‌کنند، وجود ندارد (42). از طرف دیگر مصرف متی‌مازول در دوران بارداری در کشورهایی که پروپیل‌تیوراسیل ندارند (ژاپن و چندین کشور اروپایی) با عارضه خاصی توأم نبوده است (43 و 44). مطالعه عزیزی و همکاران در ایران نیز نشان داده است که مصرف متی‌مازول برای درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری تاثیری بر ضریب هوشی کودکان متولد شده از این مادران نداشته است (45). بنابراین توصیه به استفاده از پروپیل‌تیوراسیل بعنوان تنها داروی انتخابی در دوران بارداری

دریافت نموده، 8 درصد است. خطر بروز پره‌اکلامپسی نیز در موارد درمان شده پرکاری تیروئید 7 درصد، نارسایی احتقانی قلب 3 درصد و طوفان تیروئیدی 2 درصد بوده درحالی‌که این نسبت‌ها در موارد درمان نشده پرکاری تیروئید در دوران حاملگی بترتیب 14، 60 و 21 درصد است.

تشخیص آزمایشگاهی پرکاری تیروئید در دوران بارداری

در زنان باردار مشکوک به پرکاری تیروئید اندازه‌گیری غلظت سرمی T3، T4، TSH و آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH (TRAb) ضروری می‌باشند. افزایش غلظت سرمی T3، T4 و کاهش مقدار TSH به کمتر از 0/1mU/L به تشخیص بیماری کمک می‌کنند. نظر به تغییرات فیزیولوژیک در اکونومی هورمون‌های تیروئید در دوران بارداری، تفسیر آزمونهای عملکرد تیروئید باید با احتیاط صورت پذیرد. در 20 درصد از زنان باردار با عملکرد طبیعی تیروئید در اواخر سه ماهه اول بارداری، غلظت TSH سرم ممکن است به کمتر از 0/4mU/L برسد. در سه ماهه دوم و سوم حاملگی نیز به ترتیب 10 و 5 درصد زنان باردار یوتیروئید، TSH کمتر از محدوده طبیعی دارند (30 و 27).

غلظت تیروکسین تام (Total T4) در بارداری طبیعی تحت تأثیر افزایش سریع TBG قرار دارد بنابراین به منظور تخمین عملکرد تیروئید در این دوران، مقادیر طبیعی زمان غیربارداری (5-12µg/dl یا 15-50nmol/L) را باید در عدد 1/5 ضرب کرده تا میزان طبیعی زمان بارداری بدست آید (18µg/dl - 7/5 یا 75-225 nmol/L). اندازه‌گیری مستقیم تیروکسین آزاد تخمین دقیق تری از عملکرد تیروئید بوده اما این هورمون نیز در دوران بارداری تحت تأثیر تغییرات مشخص سرمی (تغییرات TBG، آلبومین و غیره) قرار می‌گیرد.

اخیراً اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید به روش Tandem mass spectrometry روش حساسی را برای ارزیابی عملکرد تیروئید در دوران بارداری فراهم نموده است (31). در حال حاضر توصیه ما این است که بهترین آزمون برای تعیین غلظت سرمی T4 در بارداری، اندازه‌گیری T4 تام و جذب T3 توسط رزین (T3RU) است. حدود 60 درصد زنان دچار Hyperemesis gravidarum تیروتروپین (TSH) کمتر از محدوده طبیعی داشته و نزدیک به 50 درصد آنها نیز افزایش غلظت تیروکسین آزاد دارند (32 و 33). در چنین مواردی اندازه‌گیری T3 تام و جذب T3 توسط رزین می‌تواند به تشخیص این حالت از پرکاری حقیقی تیروئید کمک کند. در خانمهای باردار مبتلا به استراغهای شدید حاملگی به علت

باعث تخریب آن و بروز کم‌کاری تیروئید و آسیب‌های سیستم عصبی در جنین می‌شود. مصرف غیر عمدی ید رادیواکتیو معمولاً در سه ماهه اول، هنگامی که مادر از بارداری خود آگاه نیست اتفاق می‌افتد. اثر اشعه رادیواکتیو در جنین را به سه مرحله می‌توان تقسیم نمود: اثر اشعه قبل از هفته چهارم تا ششم بارداری یعنی قبل از ارگانوژنز که می‌تواند سبب سقط و گاهی بی‌تأثیر باشد. تأثیر اشعه از هفته ششم می‌تواند سبب تأخیر رشد و نمو، ناهنجاری‌ها و یا حتی ایجاد بدخیمی‌ها در جنین شود (52) که البته احتمال این وقایع کاملاً مشخص نیست. از آنجا که تیروئید جنین ید را پس از هفته دوازدهم جنینی جذب می‌نماید، دریافت ید توسط مادر پس از این هفته سبب ایجاد هیپوتیروئیدی در جنین می‌شود. میزان هیپوتیروئیدی در جنین‌هایی که مادران آنها در سه ماهه اول بارداری ید رادیواکتیو دریافت کرده‌اند حدود 3 درصد است (53). اگر مادر باردار به‌طور غیرعمدی در معرض ید رادیواکتیو قرار گیرد باید خطرات احتمالی حاصل از ید رادیواکتیو را به وی توصیه کرد اما شواهد موجود، ختم حاملگی در مادری که در معرض ید رادیواکتیو قرار گرفته را تأیید نمی‌نمایند.

عوارض داروهای ضد تیروئیدی در دوران بارداری

به‌طور کلی عوارض جانبی این داروها در تعداد کمی از بیماران مشاهده می‌شود. در مادر عوارضی مانند راش‌های پوستی، آرترالژی، ناراحتی‌های گوارشی و عوارض مهم و تهدیدکننده از جمله آگرانولوسیتوز، واسکولیت و هپاتیت گزارش شده است (54-55). عارضه واسکولیت بیشتر در درمان با پروپیل‌تیوراسیل دیده می‌شود. ایجاد آنتی‌بادی سیتوپلاسمیک ضد نوتروفیلی در بیمارانی که این دارو را مصرف می‌نمایند 40 برابر بیشتر از سایرین است (56). نارسایی کبدی نیز بیشتر با پروپیل‌تیوراسیل ایجاد می‌شود و شیوع آن یک در 10 هزار در بزرگسالان است و احتمال ایجاد آن سه ماه پس از شروع دارو بیشتر است (55).

عوارض جنینی

هم تیروتوکسیکوز و هم داروهای ضد تیروئیدی در دوران بارداری بالقوه تراتوژن هستند (57 و 12 و 11). گزارش‌هایی مبنی بر دو عارضه تراتوژن متی‌مازول شامل Aplasia Cutis و Choanal/Esophageal atresia وجود دارند ولی شواهد مبنی بر همراهی این عوارض با متی‌مازول مورد اختلاف است (57 و 58). Aplasia Cutis (عدم وجود پوست و ضامم آن که

منطقی بنظر نمی‌رسد (46). با این وجود توصیه می‌شود که در سه ماهه اول بارداری پروپیل‌تیوراسیل داروی انتخابی باشد و به دلیل احتمال ضایعات شدید کبدی از ابتدای سه ماهه دوم بارداری PTU به متی‌مازول تغییر یابد. بسیاری از کتب مرجع توصیه نموده‌اند که از داروهای ضد تیروئید در زمان شیردهی استفاده نشود. با این وجود چندین مطالعه انجام شده (47، 48) از جمله مطالعه عزیزی و همکاران در ایران (49) نشان می‌دهد که اختلال عملکرد تیروئید در هیچ‌یک از 159 نوزادی که از شیر مادران تحت درمان با پروپیل تیوراسیل (50 تا 300 میلی گرم در روز) و یا متی‌مازول (5 تا 20 میلی گرم در روز) برای مدت حداقل 3 هفته تا حداکثر 8 ماه تغذیه می‌شده‌اند وجود نداشته است. به‌طورکلی مصرف پروپیل‌تیوراسیل با دوز کمتر از 300 میلی‌گرم در روز و یا متی‌مازول با دوز کمتر از 20 میلی‌گرم در روز در دوران شیردهی می‌تواند بدون عارضه تلقی شود. بهتر است هر دوز دارو بعد از شیردهی نوزاد استفاده شده و عملکرد تیروئید نوزاد نیز تحت کنترل باشد. احتمال بروز عوارض جانبی داروهای ضد تیروئیدی در نوزادانی که از طریق شیر مادر آنها دریافت کرده‌اند، تا کنون گزارش نشده است (50 و 51).

اصول کلی درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری

دوز شروع‌کننده پروپیل‌تیوراسیل 100 میلی‌گرم و متی‌مازول یا کاربی‌مازول 10 میلی‌گرم، دو بار در روز است. کنترل تعداد نبض، تغییر وزن، اندازه تیروئید مادر، اندازه‌گیری T3 و T4 آزاد و TSH سرم هر 2 تا 4 هفته برای تنظیم دوز دارو ضروری است.

مقدار T4 تام سرم در محدوده 11 تا 13 میکروگرم در دسی‌لیتر و TSH بین 0/2 تا 0/4 میلی‌یونیت در لیتر حفظ شود.

تعداد ضربان قلب و رشد جنین در طی نیمه دوم بارداری تحت کنترل قرار گیرد.

در صورت نیاز به دوزهای بالاتر از 600 میلی‌گرم پروپیل‌تیوراسیل یا بیش از 40 میلی‌گرم متی‌مازول در روز و یا عدم تحمل بیمار به مقادیر تجویزی این داروها، انجام تیروئیدکتومی در سه ماهه دوم بارداری توصیه می‌شود. مصرف پروپرانولول بصورت موقت برای کنترل علائم حاد پرکاری و یا آماده نمودن بیمار برای عمل جراحی تیروئیدکتومی بلامانع است.

مصرف ید رادیواکتیو در زمان بارداری ممنوع بوده زیرا بعد از هفته دوازدهم بارداری در غده تیروئید جنین تجمع یافته و

سطح سرمی TSH و تیروکسین آزاد در خون بند ناف است. در صورتی که پرکاری تشخیص داده شود، درمان با متیمازول 1-0/5 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا پروپیل تیوراسیل 10-5 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، درمان مناسب نوزاد مبتلا است. دوز پروپرانولول 4-2 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کنترل تاکی کاردی و هیپراکتیویته نوزاد به کار گرفته می شود. اسید ایوپانونیک با دوز 100-200 میلی گرم روزانه و محلول لوگل و یا دیدید پتاسیم و گلوکوکورتیکوئید در موارد شدید مورد استفاده قرار می گیرد (61 و 62).

نتیجه گیری

تمام انواع داروهای ضد تیروئیدی را می توان در دوران بارداری تجویز نمود. تفاوت عمده ای در بروز انومالی های جنینی و یا سقط خودبخودی در مادرانی که متیمازول مصرف می کنند در مقایسه با آنهایی که پروپیل تیوراسیل دریافت می کنند وجود ندارد. در صورتی که عوارض مهم داروهای ضد تیروئیدی به وجود آید و یا پرکاری تیروئیدی به علت عدم مصرف دارو و یا تأثیر دارو باقی بماند انجام جراحی تیروئیدکتومی ساب توتال ضرورت پیدا می کند. ید رادیواکتیو در دوران بارداری منع مصرف دارد. تمام انواع داروهای ضد تیروئیدی را می توان در دوران شیردهی تجویز نمود و بهتر است عملکرد تیروئید در مادر و نوزاد وی به صورت دوره ای مورد ارزیابی قرار گیرد.

معمولاً مجموعه را درگیر می کند) تاکنون با مصرف پروپیل تیوراسیل گزارش نشده است. در مجموع شیوع این عوارض نسبتاً نادر و در مطالعه Di Gianantonio دو مورد در بین 241 نوزادی بوده که مادرانشان در طی بارداری از متیمازول استفاده نموده بودند. مطالعات آینده نگر ارتباط بین انومالی های جنینی و یا سقط خودبخودی و مصرف متیمازول در دوران بارداری را به اثبات نرسانده است (57).

ارتباط مشخصی بین فعالیت تیروئید جنین و دوز داروهای ضد تیروئیدی که مادر مصرف می کند، وجود ندارد (59 و 56). هنگامی که میزان تیروکسین آزاد مادر در $2/3$ تحتانی محدوده طبیعی این هورمون قرار می گیرد باعث 36 درصد کاهش میزان آزاد هورمون تیروکسین مادر در $2/3$ فوقانی محدوده طبیعی قرار می گیرد با احتمال بیش از 90 درصد، نوزاد وی هورمون تیروکسین سرمی نرمال خواهد داشت. درمان با دوزهای بالاتر از مورد نیاز برای کنترل بیماری مادر سبب کاهش تیروکسین آزاد سرم در جنین و هیپوتیروئیدی وی می شود (60 و 59). رشد جسمی و ذهنی کودکانی که مادرانشان در دوران بارداری با داروهای ضد تیروئیدی درمان شده اند با سایر کودکان تفاوتی ندارد (45).

تشخیص و درمان پرکاری تیروئید نوزاد

بهترین راه تشخیص پرکاری تیروئید در نوزاد اندازه گیری

REFERENCES

1. Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1966;26:1329-42.
2. Glinier D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:276-87.
3. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 1993;14(2):194-202.
4. Glinier D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997;18(3):404-33.
5. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinol Metab 1987;65(4):689-96.
6. Smallridge RC, Glinier D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? Thyroid 2005;15(1):54-9.
7. Chan BY, Swaminathan K. Serum thyrotrophin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1988;95(12):1332-4.
8. Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, Doi K, Ichihara K, Azukizawa M, Miyai K. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 1979;10(5):459-68.
9. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshimura M, Sawaragi S, Horikoshi Y, et al. Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 1989;69(4):891-5.

10. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20(6):695-700.
11. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):267-88.
12. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1):63-70.
13. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84(6):946-9.
14. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy. *Treat Endocrinol* 2005;4(1):31-41.
15. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):45-64.
16. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:121-50.
17. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1):189-218.
18. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-36.
19. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
20. Coughlin L, Haddad NG. Struma ovarii presenting as hyperemesis gravidarum in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2000;20:310.
21. Ginsberg J, Lewanczuk RZ, Honore LH. Hyperplacentosis: a novel cause of hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11(4):393-6.
22. Hershman JM. Human gonadotropin and thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic disease. *Thyroid* 1999;9(7):653-7.
23. 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. *Obstet Gynecol* 1992;80:359-64.
24. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:695-700.
25. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
26. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 22(6):547-53.
27. 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. *Clin Endocrinol* 2001;54(3):365-70.
28. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):16-31.
29. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;11;292(6):691-5.
30. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993;14:194-202.
31. Soldin OP, Soldin SJ. Thyroid hormone testing by tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2011;44(1):89-94. [Epub 2010 Aug 4]
32. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(4):218-22.
33. 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.
34. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:683-8.
35. Lauberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: result of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998 139(6):584-6.

36. Azizi F. The safety and efficacy of anti-thyroid drugs. *Endocrine & Metabolic* 2006;5:1070116.
37. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post partum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
38. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986;315(1):24-8.
39. Glendenning P. Glendenning P. *Clin Biochem Rev. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Biochem Rev* 2008;29(2):83-5.
40. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the per fused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):3099-102
41. Marchant B, Brownlie BE, Hart DM, Horton PW, Alexander WD. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(6):1187-93.
42. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1 Pt 1):90-5.
43. Lamberg BA, Ikonen E, Teramo K, Wägar G, Osterlund K, Mäkinen T, Pekonen F. Treatment of maternal hyperthyroidism with antithyroid agents and changes in thyrotrophin and thyroxine in the newborn. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97(2):186-95.
44. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:562-5.
45. Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002;25:586 9.
46. Mandel SJ, Cooper DS. The use of anti-thyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2354-9.
47. Tegler L, Lindström B. Antithyroid drugs in milk. *Lancet* 1980 13;2:591.
48. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, Teramo K, Pekonen F, Peltola J, Välimäki M. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21(1):81-7.
49. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3233-8.
50. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, Teramo K, Pekonen F, Peltola J, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol* 1984 21(1):81-87.
51. Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003;26(4):301-4.
52. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999;9:721-6.
53. Stoffer SS, Hamburger JJ. Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976;17(2):146-9.
54. Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(1):4-9.
55. Kim HJ, Kim BH, Han YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):165-9.
56. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y. et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2806-11.
57. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64(5):262-6.
58. Martínez-Frías ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992 339(8795):742-3.
59. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler Jr JF. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981;304(9):525-8.
60. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-78.

61. Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Fetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr* 2002; 54(5): 383–400.
62. Earles SM, Gerrits PM, Transue DJ. Iopanoic acid in the management of neonatal Graves' disease. *J Perinatol* 2004; 24(2):105–8.