

مقاله مروری

تشخیص و درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی

دکتر فریدون عزیزی^۱، دکتر عطیه آموزگار^۲، دکتر حسین دلشاد^۳

- 1 استاد و رئیس پژوهشکده علوم غدد درونریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- 2 فوق تخصص غدد درونریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درونریز، پژوهشکده علوم غدد درونریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- 3 فوق تخصص غدد درونریز و متابولیسم، قائم مقام مرکز تحقیقات غدد درونریز، پژوهشکده علوم غدد درونریز 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. اختلالهای بارز در عملکرد تیروئید در 2 تا 3 درصد بارداریها دیده میشوند اما موارد تحت بالینی آن شایع‌تر 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 می‌شود. هدف این مطالعه مروری، بررسی جنبه‌های تشخیصی و درمانی پرکاری تیروئید در دوران بارداری و شیردهی است.

مواد و روشهای: 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 تنها 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.

یافته‌ها: داروهای ضد تیروئیدی درمان انتخابی پرکاری تیروئید در زمان بارداری و شیردهی می‌باشند. از تمام انواع داروهای خوراکی ضد تیروئیدی در این دوران می‌توان استفاده کرد. از آنجا که در برخی از مطالعات استفاده از متی‌مازول در دوران بارداری با عوارضی توأم بوده است برخی از صاحب‌نظران استفاده از پروپیل‌تیوراسیل را در دوران بارداری توصیه می‌کنند. ید رادیواکتیو برای درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری نباید تجویز شود. درصورتی که درمان دارویی مؤثر نباشد تیروئیدکتومی در سه ماهه دوم بارداری راه دیگری برای کنترل پرکاری تیروئید در مادر باردار است. متی‌مازول داروی اصلی در دوران شیردهی است.

نتیجه‌گیری: 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.

وازگان 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 درونریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ پست الکترونیک: azizi@endocrine.ac.ir

تا 0/3 درصد است (19-16) 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 تیروپییدیت تحت حاد دارای شیوع کمتری در زمان بارداری هستند. مول‌هیداتیفرم نیز باید بعنوان یک عامل بالقوه پرکاری تیروپیید در دوران بارداری در نظر گرفته شود. علل بسیار نادر پرکاری تیروپیید در این دوران Hyperplacentosis و Struma ovarii هستند. (21و20) استفراغهای شدید در سه ماهه اول حاملگی که ناشی از Gestational thyrotoxicosis است نیز می‌تواند باعث پرکاری گذراخ تیروپیید شود (22). وجود علائم و نشانه‌های پرکاری تیروپیید، توأم با TSH کمتر از 0/01 و افزایش میزان سرمی T4 توتال و آزاد تشخیصی برای پرکاری تیروپیید است.

خطرات پرکاری تیروپیید 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 تیروپیید و عوارض آن می‌باشد. علت اصلی آن عبور آنتی‌بادی‌های محرك گیرنده تیروتروپین (TSH) و تحریک تیروپیید جنین است. (23-26) علائمی مانند تاکی‌کاری با ضربان قلب بیشتر از 160 ضربه در دقیقه، گواتر، نارس بودن، نارسایی قلبی و هیدروپس می‌توانند از علائم پرکاری تیروپیید جنین باشند. (27و28) 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 (15/5-16/9 CI، 95% CI = 9/2، 95% OR = 9/2) و نارسی نوزاد [2/1-130] (10-13) به علت وجود علائم و نشانه‌هایی مانند تعریق، تاکی‌کاری، تنگی نفس، سوفل قلبی که در بسیاری از بارداریهای طبیعی دیده می‌شوند، تشخیص پرکاری تیروپیید در زمان بارداری آسان نیست اما در صورت وجود علائمی مانند کاهش وزن، گواتر و افتالموپاتی گریوز، تشخیص آسانتر می‌شود. (14) از طرف دیگر تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری بر اکونومی هورمونهای تیروپییدی در گردش خون تاثیر گذاشته و تفسیر تست‌های تیروپییدی و همچنین تشخیص بیماری‌های مربوط به آن را مشکل می‌سازد (4). آگاهی از علائم و نشانه‌های پرکاری تیروپیید، 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 تیروپیید در دوران بارداری در حدود 0/05-

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 پلاسمای افزایش نیاز به ید از طریق مواد غذایی است (1-4). افزایش میزان استروژن مادر سبب افزایش گلوبولین 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 بارزتر بوده و به علت اینکه حجم افزایش یافته پلاسمای 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) نتیجه این تغییرات فیزیولوژیک افزایش غلظت T4 تام سرم است در حالی 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 تیروپیید نیز به مقادیر قبل از حاملگی کاهش می‌یابند. به علت افزایش تدریجی Human chorionic gonadotropin (HCG) که بر سلولهای تیروپیید اثری همانند TSH دارد، افزایش مختصر و گذراخی 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 تیروپیید 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، تاکی‌کاری، تنگی نفس، سوفل قلبی که در بسیاری از بارداریهای طبیعی دیده می‌شوند، تشخیص پرکاری تیروپیید در زمان بارداری آسان نیست اما در صورت وجود علائمی مانند کاهش وزن، گواتر و افتالموپاتی گریوز، تشخیص آسانتر می‌شود. (15) از طرف دیگر تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری بر اکونومی هورمونهای تیروپییدی در گردش خون تاثیر گذاشته و تفسیر تست‌های تیروپییدی و همچنین تشخیص بیماری‌های مربوط به آن را مشکل می‌سازد (4). آگاهی از علائم و نشانه‌های پرکاری تیروپیید، 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 تیروپیید در دوران بارداری در حدود 88

تشخیص و درمان پرکاری تیروپید در دوران بارداری...

گرسنگی و سوء تغذیه، تبدیل محیطی T4 به T3 کاهش یافته لذا غلظت T3 تمام سرم پایین بوده و تنها 12 درصد آنها بالا خواهند داشت (34). بیماران مبتلا به گریوز آنتی‌بادی‌های ضد تیروپید (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 تیروپید است، اما به کارگیری آن عمدها در سه ماهه دوم و برای پیش‌بینی وضعیت پرکاری تیروپید نوزاد خواهد بود. تولید آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH توسط مادر، حتی چندین سال پس از تیروپیدکتمی، دریافت ید رادیواکتیو و درمان کامل با داروهای ضد تیروپید، ممکن است ادامه یابد. در نتیجه اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH در اوایل بارداری، به منظور ارزیابی بروز تیروتوکسیکوز در نوزادان این مادران توصیه می‌شود (35).

درمان پرکاری تیروپید در دوران بارداری

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

تمام داروهای ضد تیروپیدی قادر به عبور از جفت هستند و می‌توانند باعث مهار عملکرد تیروپید جنین شوند (40-41). 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 تیروپیدی 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 توانم نبوده است (43 و 44). مطالعه عزیزی و همکاران در ایران نیز نشان داده است که مصرف متی‌مازول برای درمان پرکاری تیروپید در دوران بارداری تاثیری بر ضربیت 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 تیروپید 7 درصد، نارسایی احتقانی قلب 3 درصد و طوفان تیروپیدی 2 درصد بوده در حالی که این نسبتها در موارد درمان نشده پرکاری تیروپید در دوران حاملگی بترتیب 14، 60 و 21 درصد است.

تشخیص آزمایشگاهی پرکاری تیروپید در دوران بارداری

در زنان باردار مشکوک به پرکاری تیروپید اندازه‌گیری غلظت سرمی TSH، T4، T3 و آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH (TRAb) ضروری می‌باشند. افزایش غلظت سرمی T4، T3 و کاهش مقدار TSH به کمتر از 0/1mU/L به تشخیص بیماری کمک می‌کنند. نظر به تغییرات فیزیولوژیک در اکونومی هورمون‌های تیروپید در دوران بارداری، تفسیر آزمونهای عملکرد تیروپید باید با احتیاط صورت پذیرد. در 20 درصد از زنان باردار با عملکرد طبیعی تیروپید 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 یوتیروپید، TSH کمتر از محدوده طبیعی دارند (30 و 30 و 7).

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

اخیراً اندازه‌گیری هورمون‌های تیروپید به روشن Tandem mass spectrometry روش حساسی را برای ارزیابی عملکرد تیروپید 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 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 تیروپید کمک کند. در خانمهای باردار مبتلا به استفراغهای شدید حاملگی به علت

باعث تخریب آن و بروز کمکاری تیروپیید و آسیبهای سیستم عصبی در جنین می‌شود.

صرف غیر عمدى 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 ارگانوژن 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 تیروپیید جنین ید را پس از هفته دوازدهم جنینی جذب می‌نماید، دریافت ید توسط مادر پس از این هفته سبب ایجاد هیپوتیروپییدی در جنین می‌شود. میزان هیپوتیروپییدی در جنین‌هایی که مادران آنها در سه ماهه اول بارداری ید رادیواکتیو دریافت کرده‌اند حدود 3 درصد است (53). اگر مادر باردار به‌طور غیرعمدى 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 نمایند.

عوارض داروهای ضد تیروپیید در دوران بارداری

به‌طور کلی عوارض جانی این داروها در تعداد کمی از بیماران مشاهده می‌شود. در مادر عوارضی مانند راشهای پوستی، آرتراژی، ناراحتی‌های گوارشی و عوارض مضمهم 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 تیروپییدی در دوران بارداری بالقوه تراویژن هستند (57 و 58). گزارش‌هایی مبنی بر دو عارضه تراویژن متی‌مازول شامل Aplasia Cutis و Choanal/Eosphageal atresia وجود دارند ولی شواهد مبنی بر همراهی این عوارض با متی‌مازول مورد اختلاف است (Aplasia Cutis). عدم وجود پوست و ضمایم 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 تیروپیید در زمان شیردهی استفاده نشود. با این وجود چندین مطالعه انجام شده (47 و 48) از جمله مطالعه عزیزی و همکاران در ایران (49) نشان می‌دهد که اختلال عملکرد تیروپیید در هیچ‌یک از 159 نوزادی که از شیر مادران تحت درمان با پروپیل‌تیو راسیل (50) تا 300 میلی‌گرم در روز) و یا متی‌مازول (5 تا 20 میلی‌گرم در روز) برای مدت حداقل 3 هفته تا حداقل 8 ماه تغذیه می‌شده‌اند وجود نداشته است. به‌طور کلی 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 تیروپیید نوزاد نیز تحت کنترل باشد. احتمال بروز عوارض جانبی داروهای ضد تیروپییدی در نوزادانی که از طریق شیر مادر آنها را دریافت کرده‌اند، تا کنون گزارش نشده است (50 و 51).

اصول کلی درمان پرکاری تیروپیید در دوران بارداری

دوز شروع کننده پروپیل‌تیوراسیل 100 میلی‌گرم و متی‌مازول یا کاربی‌مازول 10 میلی‌گرم، دو بار در روز است. کنترل تعداد نبض، تغییر وزن، اندازه تیروپیید مادر، اندازه گیری 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 تیروپییدکتومی در سه ماهه دوم بارداری توصیه می‌شود.

صرف پروپرانولول بصورت موقت برای کنترل علائم حاد پرکاری و یا آماده نمودن بیمار برای عمل جراحی تیروپییدکتومی بلامانع است.

صرف ید رادیواکتیو در زمان بارداری ممنوع بوده زیرا بعد از هفت‌تۀ دوازدهم بارداری در غده تیروپیید جنین تجمع یافته و

تشخیص و درمان پرکاری تیروپیید در دوران بارداری...

سطح سرمی TSH و تیروکسین آزاد در خون بند ناف است. در صورتی که پرکاری تشخیص داده شود، درمان با متیمازول ۱-۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا پروپیل‌تیوراسیل ۵-۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، درمان مناسب نوزاد مبتلا است. دوز پروپرانتول ۴-۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کنترل تاکی کاردي و هیپراکتیویتی نوزاد به کار گرفته می‌شود. اسید ایوپانوبیک با دوز ۲۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم روزانه و محلول لوگل و یا یدید پتاسیم و گلوكورتیکوبید در موارد شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد (61 و 62).

نتیجه‌گیری

تمام انواع داروهای ضد تیروپییدی را می‌توان در دوران بارداری تجویز نمود. تفاوت عمدahای در بروز آنومالی‌های جنینی و یا سقط خودبخودی در مادرانی که متیمازول مصرف می‌کنند در مقایسه با آنهایی که پروپیل‌تیوراسیل دریافت می‌کنند وجود ندارد. درصورتی که عوارض مهم داروهای ضد تیروپییدی به وجود آید و یا پرکاری تیروپییدی به علت عدم مصرف دارو و یا تأثیر دارو باقی بماند انجام جراحی تیروپییدکتومی ساب‌توتال ضرورت پیدا می‌کند. ید رادیواکتیو در دوران بارداری منع مصرف دارد. تمام انواع داروهای ضد تیروپییدی را می‌توان در دوران شیردهی تجویز نمود و بهتر است عملکرد تیروپیید در مادر و نوزاد وی به صورت دوره‌ای مورد ارزیابی قرار گیرد.

عموماً جمجمه را درگیر می‌کند) تاکنون با مصرف پروپیل‌تیوراسیل گزارش نشده است. در مجموع شیوع این عوارض نسبتاً نادر و در مطالعه Di Gianantonio دو مورد در بین ۲۴۱ نوزادی بوده که مادرانشان در طی بارداری از متیمازول استفاده نموده بودند. مطالعات آینده‌تر ارتباط بین آنومالی‌های جنینی و یا سقط خودبخودی و مصرف متیمازول در دوران بارداری را به اثبات نرسانده است (57).

ارتباط مشخصی بین فعالیت تیروپیید جنین و دوز داروهای ضد تیروپییدی که مادر مصرف می‌کند، وجود ندارد (56 و 59). هنگامی که میزان تیروکسین آزاد مادر در $\frac{2}{3}$ تحتانی محدوده طبیعی این هورمون قرار می‌گیرد باعث ۳۶ درصد کاهش سطح سرمی تیروکسین آزاد در جنین وی می‌شود. هنگامی که میزان آزاد هورمون تیروکسین مادر در $\frac{2}{3}$ فوقانی محدوده طبیعی قرار می‌گیرد با احتمال بیش از ۹۰ 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 هیپوتیروپییدی وی می‌شود (60 و 59). رشد جسمی و ذهنی کودکانی که مادرانشان در دوران بارداری با داروهای ضد تیروپییدی درمان شده‌اند با سایر کودکان تفاوتی ندارد (45).

تشخیص و درمان پرکاری تیروپیید نوزاد

بهترین راه تشخیص پرکاری تیروپیید در نوزاد اندازه‌گیری

REFERENCES

- Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:1329-42.
- Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.
- Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993;14(2):194-202.
- Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
- 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.
- Smallridge RC, Glinoer 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.
- Chan BY, Swaminathan K. Serum thyrotrophin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(12):1332-4.
- 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.
- 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, Gruñero-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, Nititayanant W, Boonamsiri 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, Garrison 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, Glinoer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: result of an evidence-based symposium organized by the European Throid 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, Glinoer 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. 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 perfused 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, Khoshnati 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 JI. Inadvertent ^{131}I 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, Mastriacovo 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.