

# بررسی فراوانی آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز مثبت و عوامل مرتبط با آن طی دوران بارداری در زنان باردار مراجعه کننده به مراکز تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی در سال ۹۵-۱۳۹۲

دکتر سیما نظرپور<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه رضانی تهرانی<sup>۲\*</sup>، دکتر معصومه سیمبر<sup>۳</sup>، مریم رحمتی<sup>۴</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۵</sup>

۱. استادیار گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین- پیشوا، تهران، ایران.
۲. استاد گروه غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشجوی دکترای آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۵. استاد گروه غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۰۷

## خلاصه

**مقدمه:** آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز (TPOAb)، عامل اصلی خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری است و می‌تواند نشانگر این اختلالات در دوران بارداری باشد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی فراوانی مثبت بودن TPOAb و عوامل مرتبط با آن در دوران بارداری انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه یک تجزیه و تحلیل ثانویه است که بر اساس داده‌های موجود در بررسی آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت مطالعه تیروئید و بارداری تهران بر روی ۲۲۳۳ نفر از زنان باردار (سه ماهه اول بارداری) مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های مراقبت‌های دوران بارداری مراکز تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. اندازه‌گیری میزان سرمی TSH، T4، T-uptake و TPOab برای زنان باردار انجام شد. عوامل سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن حاملگی، سابقه فردی یا خانوادگی اختلالات تیروئید، گواتر، دیابت نوع یک یا سایر اختلالات خودایمنی، سابقه ناباروری، سابقه سقط جنین، زایمان زودرس یا مرده‌زایی به‌عنوان عوامل خطر احتمالی انتخاب شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۲) انجام گرفت.

**یافته‌ها:** در این بررسی ۲۱۴ نفر (۷/۹٪) TPOAb مثبت بودند. بر اساس مدل رگرسیون لجستیک، شانس مثبت شدن TPOAb در افرادی که سابقه فردی بیماری تیروئید داشتند، ۴/۴۸ برابر (با فاصله اطمینان ۲/۲۶ و ۸/۸۵) بیشتر از افراد فاقد این سابقه بود ( $p < 0.05$ ). ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل مطرح شده (سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن حاملگی، مصرف داروی تیروئید، سابقه خانوادگی تیروئید، سابقه ناباروری، سقط و زایمان زودرس) با مثبت شدن TPOAb وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** سابقه اختلالات تیروئید با مثبت بودن TPOAb در زنان باردار ارتباط داشته و این عامل می‌تواند به‌عنوان عامل خطری در شناسایی اختلالات اتوایمون تیروئید در نظر گرفته شود.

**کلمات کلیدی:** آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز، اختلالات تیروئیدی، بارداری، عوامل خطرزا

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۹۸۲؛ پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

## مقدمه

بارداری تأثیر عمیقی بر روی غده تیروئید و عملکرد آن دارد؛ به طوری که می‌تواند منجر به بروز تغییراتی در تولید هورمون و اندازه تیروئید در طول بارداری گردد. اختلالات تیروئید، بعد از دیابت، دومین بیماری شایع غدد درون‌ریز هستند که بر زنان در سن باروری تأثیر می‌گذارد (۱، ۲). همچنین وجود آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید (با شیوع ۲۰-۶٪) در این زنان، شایع‌ترین بیماری خودایمنی می‌باشند (۳، ۴).

تیروئید پراکسیداز (TPOAb) یک آنزیم کلیدی در تشکیل هورمون‌های تیروئید و یک اتوآنتی‌ژن مهم در بیماری‌های اتوایمنی تیروئید است (۵). مطالعات نشان داده‌اند که ۲۰-۱۰٪ از تمام زنان باردار در سه ماهه اول بارداری تیروئید پراکسیداز آنتی‌بادی (TPOAb)<sup>۱</sup> مثبت و یتروئید هستند (۶). ابتلاء به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری در ۹-۵٪ و پیشرفت به هیپوتیروئیدی دائمی در ۳۰-۲۵٪ زنان باردار دارای آنتی‌بادی TPO در طی اوایل حاملگی گزارش شده است (۷، ۸). برخی مطالعات نشان داده‌اند که در زنان TPOAb مثبت احتمال افزایش سطح TSH بالاتر وجود داشته و مثبت بودن TPOAb عامل اصلی خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری است و می‌تواند نشانگر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری یا بعد از آن باشد (۹-۱۱)؛ به طوری که مطالعه سولام و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که زنان با تیترا آنتی‌بادی بالا در اوایل بارداری معمولاً با اختلال عملکرد تیروئید پس از زایمان و تأثیر بالقوه آن بر حاملگی‌های بعدی مواجه هستند (۱۲).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بیماری‌های تیروئید، یکی از انواع اختلالات غدد درون‌ریز هستند که ممکن است منجر به پیامدهای ناگوار برای مادر و جنین در دوران بارداری شوند (۱۳) و هنگامی که این اختلالات تیروئید به خوبی درمان و کنترل شوند، پیش‌آگهی آن در زنان باردار مشابه زنان بدون مشکل تیروئید خواهد بود (۱۴، ۱۵). از طرفی تغییرات فیزیولوژیک طبیعی بارداری و مشابهت آنها با برخی علائم اختلالات تیروئید

(۱۶، ۱۷) باعث می‌شود تشخیص زودهنگام این اختلالات در دوران بارداری دشوار باشد (۴، ۱۸، ۱۹).

اگرچه به منظور تشخیص به موقع اختلالات تیروئیدی در بارداری، در مورد انجام غربالگری عمومی اختلالات تیروئیدی در بارداری توسط اندازه‌گیری TSH، اتفاق نظر وجود ندارد، هنوز هیچ‌گونه توصیه‌ای نیز مبنی بر لزوم اندازه‌گیری TPOAb در غربالگری این اختلالات در دوران بارداری هم نشده است. حال آنکه عمده مطالعات که در این زمینه وجود دارند، در مورد کم‌کاری تحت بالینی تیروئید بوده و این مطالعات نشان می‌دهند که بارداری در افراد با TPOAb مثبت با پیامدهای بد حاملگی همراه بوده و در واقع مثبت بودن TPOAb می‌تواند پیش‌آگهی حاملگی را بدتر کند (۲۰، ۲۱).

از طرفی با توجه به علائم بالینی غیرمشخص و فقدان عوامل خطر مبتنی بر شواهد در مورد انجام غربالگری اختلالات عملکرد تیروئید در دوران بارداری، مطالعاتی نیز به بررسی عوامل خطرزا در مورد اختلالات تیروئید پرداخته‌اند و در بیشتر مطالعات، مثبت بودن TPOAb به‌عنوان یکی از عوامل خطرزا در ارتباط با اختلالات تیروئیدی مطرح شده است (۱۴) و در این میان مطالعات مبنی بر شناسایی عوامل خطر مثبت بودن TPOAb که نمایانگر اختلالات اتوایمنی تیروئید می‌باشد، بسیار محدود بوده و مطالعات انجام شده نیز تنها بر اساس جمعیت‌های کوچک (۲۲) و یا عمدتاً در جمعیت‌های غیر باردار انجام شده است (۲۳). همچنین تاکنون هیچ مطالعه مبتنی بر جمعیت در ایران با استفاده از آزمون تیروئید و آزمایش‌های حساس در مورد عوامل خطرزی مرتبط با آنتی‌بادی‌های تیروئید انجام نشده است، بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی عوامل مرتبط با مثبت بودن آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز در دوران بارداری انجام شد.

## روش کار

این مطالعه یک تجزیه و تحلیل ثانویه است که بر اساس داده‌های موجود در بررسی آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت مطالعه تیروئید و بارداری تهران (۲۴) انجام گردید. مطالعه مذکور با هدف تعیین شیوع اختلال عملکرد

آمریکا (۲۸) برای زنان باردار مورد مطالعه تکمیل شد. برای تمام شرکت کنندگان معاینه فیزیکی شامل تیروئید، وزن، قد، فشار سیستولیک و دیاستولیک انجام شد. از زنان باردار وارد شده به مطالعه پس از مراقبت‌های اولیه، نمونه سرمی ناشتا جهت اندازه‌گیری میزان سرمی TSH، T4، T-uptake و TPOAb تهیه و پس از سانتریفیوژ به مؤسسه تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارسال گردید. سطح تیروکسین تام (T4) توسط روش رادیو ایمنونواسی با کیت تجاری Izotop ساخت شرکت Budapest کشور مجارستان و با استفاده از دستگاه گاماکانتر Dream Gamma- 10 Gyeonggi-do، Goyang-si از کشور کره جنوبی؛ میزان T3uptake توسط روش آنزیم ایمنونواسی (EIA)<sup>۱</sup> با کیت تجاری Diaplus ساخت شرکت San Francisco، CA ایالات متحده آمریکا و با استفاده از دستگاه ELISA reader ساخت شرکت Sunrise Tecan Co. Salzburg کشور اتریش؛ میزان TSH توسط روش ایمنونورادیومتریکی اسی (IRMA)<sup>۲</sup> با کیت تجاری Izotop ساخت شرکت Budapest کشور مجارستان و با استفاده از دستگاه گاماکانتر از شرکت Dream Gamma- 10 Gyeonggi-do، Goyang-si از کشور کره جنوبی و میزان TPOAb توسط روش ایمنونوآنزیمو متریکی اسی (IEMA)<sup>۳</sup> و با کیت تجاری Monobind ساخت شرکت CA.Costa Mesa ایالات متحده آمریکا و با استفاده از دستگاه ELISA reader ساخت شرکت Sunrise Tecan Co. Salzburg کشور اتریش اندازه‌گیری شدند. حساسیت روش‌های مورد استفاده برای TSH، T4 و TPOAb به ترتیب ۰/۲۰، میکروگرم واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، ۰/۵۴ میکروگرم در دسی‌لیتر و ۰/۹۲ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود.

ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب برای T4، ۱/۱٪ و ۳/۹٪؛ برای T-uptake، ۲/۲٪ و ۴/۳٪؛ برای TSH، ۱/۹٪ و ۴/۷٪ و برای TPO-Ab، ۱/۱۰٪ و ۱/۱۶٪ محاسبه شدند. شاخص تیروکسین آزاد از

تیروئید در دوران بارداری و ارزیابی اثربخشی درمان با لووتیروکسین بر پیامدهای حاملگی در زنان تهرانی مبتلا به خودایمنی تیروئید با یا بدون اختلال تحت بالینی تیروئید از مهر ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۵ ادامه یافت. تجزیه و تحلیل حاضر بر اساس داده‌های مقطع ورود نمونه‌ها انجام شد.

حجم نمونه با توجه به فرمول محاسبه حجم نمونه و با توجه به اینکه ۱۰٪ زنان باردار TPOAB مثبت می‌باشند (۲۵) و با توجه به  $\alpha=0/05$ ،  $p=0/10$  و  $\epsilon=0/15$ ، برای مرحله اول مطالعه جهت برآورد شیوع اتوایمونیتی در دوران حاملگی، ۱۵۳۷ نفر به‌دست آمد. در این مطالعه، ۲۲۳۳ زن باردار در سه ماهه اول بارداری خود شرکت کردند. نمونه‌گیری با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی چندمرحله‌ای از میان مراجعه کننده به درمانگاه‌های منتخب مراقبت دوران بارداری در مراکز جامع سلامت تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گردید. در مرحله اول مناطق تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شهید بهشتی مشخص و بر اساس حجم مراجعین، کل نمونه توزیع شدند. در مرحله دوم هر یک از مراکز به عنوان خوشه در نظر گرفته شده و به نسبت سهم هر یک از مناطق، تعدادی از مراکز انتخاب و به عنوان خوشه نمونه‌های مورد نظر انتخاب شدند. جامعه پژوهش شامل تمام زنان باردار مراجعه کننده به درمانگاه‌های منتخب وابسته به دانشگاه شهید بهشتی و محیط پژوهش، درمانگاه‌های منتخب وابسته به دانشگاه شهید بهشتی بودند. زنان با حاملگی‌های چندقلو، افراد مبتلا به بیماری‌های حاد یا مزمن متعدد و کسانی که از داروهایی استفاده می‌کردند که به‌طور مستقل عملکرد تیروئید را تغییر می‌دهند یا نتایج آزمایش را تحت تأثیر قرار می‌دهند (از قبیل گلوکوکورتیکوئیدها، کاربامازپین، آمیودارون و لیتیوم) (۲۶، ۲۷) از مطالعه کنار گذاشته شدند و در مجموع ۲۲۰۵ زن باردار مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از کسب رضایت‌نامه کتبی از زنان باردار، پرسشنامه مشخصات فردی، تاریخچه پزشکی و مامایی تکمیل گردید. همچنین چک لیستی شامل تمام عوامل خطر بالقوه، بر اساس موارد اعلام شده انجمن تیروئید

<sup>1</sup> Enzyme immunoassay

<sup>2</sup> Immunoradiometric assay

<sup>3</sup> Immunoenzymometric assay

رگرسیون خطی استفاده شد. در مدل رگرسیون لوجستیک و نیز رگرسیون خطی، متغیرهای سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن بارداری، سابقه تیروئید فرد، مصرف داروی تیروئید، سابقه خانوادگی تیروئید، سابقه ناباروری، سقط و سابقه زایمان زودرس به عنوان متغیرهای زمینه‌ای در نظر گرفته شدند. میزان TPOAb در رگرسیون لوجستیک و میزان TSH در رگرسیون خطی به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شدند. از آنجا که افراد مبتلا به گواتر، دیابت نوع ۱ یا سایر اختلالات خودایمنی و یا با سابقه مرده‌زایی در مطالعه بسیار اندک بود، وارد مدل رگرسیونی لوجستیک نشدند. آنالیز داده‌ها با استفاده از STATA (نسخه ۱۲) انجام گرفت. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مطالعه حاضر بر روی ۲۲۳۳ نفر از شرکت‌کنندگان که اطلاعات مربوط به بارداری آنها بر اساس داده‌های مقطع ورود نمونه‌ها در مطالعه تیروئید و بارداری تهران وجود داشت، آغاز گردید و در مجموع پس از کنار گذاشتن ۲۸ مورد دوقلویی، ۲۲۰۵ زن باردار مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات توصیفی افراد شامل ویژگی‌های فردی و باروری زنان مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. از این تعداد، ۲۱۴ نفر (۷/۹٪) TPOAb مثبت بودند.

حاصل‌ضرب نتایج T4 و T-uptake محاسبه گردید. آنتی‌بادی TPO بیشتر از ۵۰ میلی‌واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر نیز به عنوان TPOAb مثبت در نظر گرفته شد. برای ارزیابی عوامل خطرزا، فاکتورهای خطر احتمالی برای مثبت بودن TPOAb، با در نظر گرفتن متغیرهای در دسترس و قابل دستیابی در معاینه بالینی و عوامل خطر مطرح شده در گزارشات متعدد در ارتباط با عوامل خطر در اختلالات تیروئیدی (۲۹، ۳۰) و نیز دستورالعمل‌های غربالگری اختلالات تیروئید (۲۸) انتخاب شدند. این عوامل شامل سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن حاملگی در زمان نمونه‌گیری، سابقه اختلال در عملکرد تیروئید، سابقه خانوادگی اختلال عملکرد تیروئید، وجود گواتر، دیابت نوع ۱ یا سایر اختلالات خودایمنی، سابقه ناباروری، سابقه سقط جنین، زایمان زودرس یا مرده‌زایی بود.

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و در صورت نرمال نبودن توزیع به صورت میانه (فاصله میان چارکی) گزارش شدند. متغیرهای دسته‌بندی شده نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. جهت بررسی نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، جهت بررسی ارتباط متغیرهای سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن بارداری، سابقه تیروئید فرد، مصرف داروی تیروئید، سابقه خانوادگی تیروئید، سابقه ناباروری، سقط، سابقه زایمان زودرس با شانس مثبت شدن TPOAb از رگرسیون لوجستیک و با میزان TSH از

جدول ۱- مشخصات فردی و باروری زنان مورد مطالعه (۲۲۰۵ نفر)

مشخصات	فراوانی
سن (سال)	۲۷/۲۸ $\pm$ ۵/۲۲
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۱۲ $\pm$ ۴/۶۰
سن بارداری (هفته)	۱۴-۱۴ هفته (۶۶/۸)
	۲۰-۱۴ هفته (۳۳/۲)
سابقه بارداری	پرایمی گراویدا (۳۷/۶) ۸۲۹
	مولتی گراویدا (۶۲/۴) ۱۳۷۶
سابقه ناباروری (٪)	۱۱۶ (۵/۳)
سابقه سقط (٪)	۳۶۲ (۱۶/۴)
سابقه زایمان زودرس	۳۷ (۱/۷)
سابقه اختلالات تیروئید	۱۳۹ (۶/۳)
سابقه مصرف داروی تیروئید	۸۹ (۴)
سابقه خانوادگی تیروئید	۲۸۹ (۱۲/۹)

به‌طور کلی ۲۱۴ نفر (۹۷٪) از زنان باردار مورد مطالعه از نظر آنتی‌بادی آنزیم تیروئید، پراکسیداز مثبت بودند. بر اساس مدل رگرسیون لجستیک از بین عوامل ذکر شده، اثر سابقه فردی تیروئید بر روی مثبت شدن TPOAb معنی‌دار بود (۸/۸۵-۲/۲۶ CI: ۰/۹۵٪)؛ بر این اساس، شانس مثبت شدن TPOAb در افرادی که سابقه فردی تیروئید داشتند، ۴/۴۸ برابر بیشتر از افراد بدون سابقه فردی تیروئید بود. نتایج ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل خطر مطرح شده با مثبت شدن TPOAb نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۲- نتایج رگرسیون لجستیک جهت بررسی ارتباط عوامل مؤثر بر مثبت شدن TPOAb

جدول ۲- نتایج رگرسیون لجستیک جهت بررسی ارتباط عوامل مؤثر بر مثبت شدن TPOAb

متغیر	نسبت شانس	فاصله اطمینان	سطح معنی‌داری
سن مادر	۰/۹۹	۱/۰۵ - ۰/۹۵	۰/۹۶
شاخص توده بدنی	۰/۹۸	۱/۰۳ - ۰/۹۴	۰/۴۲
تعداد حاملگی	۰/۹۷	۱/۳۰ - ۰/۷۲	۰/۸۴
سن بارداری	۰/۹۵	۱/۰۰ - ۰/۹۱	۰/۰۷
سابقه تیروئید فرد	۴/۴۸	۸/۸۵ - ۲/۲۶	<۰/۰۰۱
مصرف داروی تیروئید	۱/۹۲	۴/۷۵ - ۰/۷۷	۰/۱۶
سابقه خانوادگی تیروئید	۱/۲۶	۲/۱۹ - ۰/۷۳	۰/۳۹
سابقه ناباروری	۱/۲۷	۲/۸۶ - ۰/۵۷	۰/۵۵
سابقه سقط	۱/۰۳	۱/۸۸ - ۰/۵۶	۰/۹۲
سابقه زایمان زودرس	۰/۲۶	۱/۹۶ - ۰/۰۳	۰/۱۹

بر اساس مدل معادله خطی، سابقه فردی تیروئید (p=۰/۰۳) و میزان شاخص توده بدنی (p<۰/۰۰۱) با میزان TSH ارتباط معنی‌داری داشتند؛ به‌طوری‌که در صورت داشتن سابقه اختلالات تیروئید، میزان TSH به‌طور متوسط ۰/۶۱۰ واحد (۱/۱۷ - ۰/۴۹ CI: ۰/۹۵٪) و به ازای یک واحد افزایش شاخص توده بدنی مادر، به میزان TSH ۰/۰۵۱ واحد (۰/۰۸ - ۰/۰۲۵ CI: ۰/۹۵٪) افزایش می‌یافت. نتایج ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل خطر مطرح شده با میزان TSH مادر نشان نداد.

مادر ارتباط داشته و شانس مثبت شدن TPOAb در افرادی که سابقه فردی اختلالات تیروئید (پرکاری یا کم‌کاری) دارند، ۴/۴۸ برابر بیشتر از افراد بدون سابقه فردی اختلالات تیروئید است. نظر به اینکه مثبت بودن TPOAb عامل اصلی خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری بوده و این اختلالات می‌توانند با پیامدهای ناگوار مادر و جنین در دوران بارداری همراه باشند (۱۱)، شناسایی عوامل خطر مثبت بودن TPOAb می‌تواند منجر به بررسی دقیق‌تر و نتایج مطلوب‌تری در مراقبت‌های دوران بارداری گردد. از طرفی تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود بوده و هنوز فاکتورهای خطر در مورد مثبت بودن TPOAb شناخته نشده‌اند. در این راستا مطالعه حاضر نشان داد که سابقه فردی اختلالات تیروئید با شانس مثبت شدن TPOAb مادر ارتباط داشته و به‌عنوان یک عامل خطر در این زمینه مطرح می‌گردد که با نتایج مطالعه آقاجانیان و همکاران (۲۰۱۶) که با مطالعه بر روی زنان باردار گزارش کردند سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری تیروئید به شدت با مثبت بودن TPOAb ارتباط داشته و حدود ۸ برابر بیشتر است (۳۱)، همخوانی داشت. از طرفی نقش مثبت بودن

### بحث

با توجه شیوع نسبتاً بالای اختلالات تیروئیدی در دوران بارداری و اهمیت بررسی این اختلالات و عوامل خطر آنها برای بررسی و مدیریت هرچه مناسب‌تر این اختلالات در دوران بارداری و نیز نظر به اینکه در خصوص غربالگری عمومی یا غربالگری گروه‌های پرخطر زنان باردار بر اساس TPOAb هنوز توصیه‌ای وجود نداشته و عوامل خطر آن شناخته شده نمی‌باشند، مطالعه حاضر که با بررسی عوامل مرتبط با TPOAb انجام گردید، نشان داد که در بین عوامل خطر مطرح شده، تنها سابقه فردی اختلالات تیروئید با مثبت شدن

بر اساس مدل معادله خطی، سابقه فردی تیروئید (p=۰/۰۳) و میزان شاخص توده بدنی (p<۰/۰۰۱) با میزان TSH ارتباط معنی‌داری داشتند؛ به‌طوری‌که در صورت داشتن سابقه اختلالات تیروئید، میزان TSH به‌طور متوسط ۰/۶۱۰ واحد (۱/۱۷ - ۰/۴۹ CI: ۰/۹۵٪) و به ازای یک واحد افزایش شاخص توده بدنی مادر، به میزان TSH ۰/۰۵۱ واحد (۰/۰۸ - ۰/۰۲۵ CI: ۰/۹۵٪) افزایش می‌یافت. نتایج ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل خطر مطرح شده با میزان TSH مادر نشان نداد.

دیابت نوع یک که یک بیماری اتوایمیون خاص در بدن است، اغلب با سایر بیماری‌های خودایمیون همراه می‌باشد (۴۷) و اختلالات تیروئید اتوایمیون، شایع‌ترین بیماری‌های ایمنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک می‌باشد (۴۸) و برخی مطالعات، ارتباط بین دیابت نوع یک با اختلالات تیروئید در بارداری را گزارش کرده‌اند (۴۹)، با این حال، از آنجا که شیوع اختلالات اتوایمون تیروئید در این بیماران نیز بسته به سن، جنس و تفاوت‌های قومی و نژادی متفاوت است (۵۰) و از طرفی علی‌رغم افزایش دیابت نوع یک در جهان، بروز این بیماری در ایران کم می‌باشد (۵۱)، بدیهی است که این تفاوت‌ها می‌تواند بر نتایج مطالعات نیز اثر بگذارد؛ به طوری که در مطالعه حاضر نیز تعداد افراد مبتلا به دیابت نوع یک بسیار اندک بود، لذا بررسی ارتباط امکان‌پذیر نبود.

در مورد تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعات انجام شده در مورد عوامل خطر مرتبط با اختلالات تیروئید، می‌توان اذعان داشت از آنجا که به جز مثبت بودن TPOAb، عوامل متعدد دیگری نیز می‌توانند بر بروز این اختلالات تیروئیدی مؤثر باشند، تفاوت در نتایج مطالعات منطقی به نظر می‌رسد. همچنین در مطالعات ذکر شده، میزان‌های متفاوتی از TPOAb به‌عنوان مرز مثبت شدن این آنتی‌بادی در نظر گرفته شده است و این تفاوت سطح TPOAb در نظر گرفته شده به‌عنوان مثبت، در مطالعات مختلف نیز می‌تواند به‌عنوان یکی از علل تفاوت نتایج مطرح گردد.

به‌علاوه وجود تفاوت در میزان ید در مناطق مختلف با توجه به ارتباط بین میزان شیوع آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مثبت و مقدار مصرف ید (۵۲)، تفاوت‌های نژادی و همراهی با سایر بیماری‌های اتوایمون و تفاوت شیوع TPOAb نیز می‌تواند از علل تفاوت نتایج بررسی‌های مختلف با مطالعه حاضر باشند.

از نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که این مطالعه به‌عنوان یک مطالعه مبتنی بر جمعیت با حجم نمونه نسبتاً بزرگ به‌طور عمده بر روی زنان باردار سه ماهه اول انجام شد و با استفاده از روش غربالگری برای همه شرکت‌کنندگان در مطالعه، بررسی جامع تیروئید از جمله تاریخچه کامل، امتحان فیزیکی و تست عملکرد

TPOAb در بروز اختلالات تیروئیدی در بررسی‌های مختلف گزارش شده است. مطالعه ویلیامز و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز (TPOAb) شاخصی از عملکرد تیروئید مادر است و مثبت بودن این آنتی‌بادی، عامل اصلی خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری بوده و ممکن است نشانگر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری یا بعد از آن باشد (۱۱). برخی مطالعات نیز نشان دادند که در ۶۰-۵۰٪ افراد مبتلا به بیماری خودایمیون تیروئید، سابقه خانوادگی اختلالات تیروئیدی وجود دارد (۳۲)، ولی مطالعه حاضر ارتباطی بین سابقه خانوادگی اختلالات تیروئید و مثبت بودن TPOAb نشان نداد.

مطالعه حاضر ارتباطی بین سایر متغیرها از قبیل سن مادر، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی و سن حاملگی با مثبت بودن TPOAb نشان نداد. مطالعه پوتلوکووا و همکاران (۲۰۱۲) نیز ارتباطی بین شیوع بیماری اتوایمون تیروئید با سن زنان باردار نشان نداد (۳۰).

مطالعات محدودی که در مورد عوامل خطر مرتبط با مثبت بودن TPOAb در زنان باردار وجود دارند، نتایج یکسانی را نشان نداده‌اند، در حالی که در برخی مطالعات ارتباط بین سن مادر (۳۳)، شاخص توده بدنی (۳۳)، تعداد حاملگی (۳۳، ۳۴)، سن حاملگی (۳۳)، سابقه سقط جنین و زایمان زودرس (۳۹-۳۵) و ناباروری (۴۰) با سطح TPOAb گزارش شده است، اما این ارتباط در برخی مطالعات گزارش نشده است (۳۰، ۴۱، ۴۲).

همچنین لازم به ذکر است که اکثر مطالعات انجام شده در زمینه بررسی عوامل خطر، به بررسی ارتباط بین عوامل خطر با اختلالات تیروئیدی یا سطح TSH پرداخته‌اند. برخی مطالعات در این زمینه که بیشتر آنان بر روی زنان غیر باردار انجام شده است، ارتباط بین سن (۴۳، ۴۴)، وزن بدن (۴۵) و چاقی مفرط (شاخص توده بدنی بیشتر یا مساوی ۴۰ کیلوگرم در متر مربع) (۴۶)، تعداد حاملگی (۳۴) و سن حاملگی (۴۵) با اختلالات تیروئید را گزارش نموده‌اند، ولی در مطالعه حاضر، تنها سابقه فردی اختلالات تیروئید و افزایش شاخص توده بدنی با افزایش سطح TSH مادر ارتباط نشان داد.



نظر گرفته شود و با توجه به ارتباط مثبت بودن TPOAb و بروز اختلالات تیروئید در بارداری، عوامل مؤثر بر مثبت بودن این آنتی‌بادی می‌تواند به‌عنوان عامل خطری برای بروز اختلالات تیروئید در نظر گرفته شود. شناسایی عوامل خطر این اختلالات می‌تواند منجر به بررسی دقیق‌تر و نتایج مطلوب‌تری در مراقبت‌های دوران بارداری گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پژوهشکده غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دلیل حمایت مالی از پژوهش حاضر و تمام همکاران آزمایشگاه غدد درون‌ریز و افرادی که در اجرای این مطالعه سهمی داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تیروئید (TSH، T4، T-uptake و TPOAb) انجام گردید. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که اولاً، جمعیت مطالعه حاضر زنان ایرانی بودند و یافته‌های حاضر ممکن است به سایر گروه‌های قومی قابل‌تعمیم نباشد. دوم اینکه در مطالعه حاضر برخی عوامل خطر و مواردی که در دستورالعمل‌های غربالگری بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و مطالعه برای شناسایی ارتباط عوامل خطر نادرتر با مثبت بودن TPOAb انجام نشد و مسلماً برای بررسی ارتباط سایر عوامل خطرزا با مثبت بودن TPOAb، نیاز به بررسی‌های بیشتر وجود دارد.

### نتیجه‌گیری

سابقه اختلالات تیروئید با مثبت بودن TPOAb در زنان باردار ارتباط داشته و این عامل می‌تواند به‌عنوان عامل خطری در شناسایی اختلالات اتوایمون تیروئید در

### منابع

1. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician* 2014; 89(4):273-8.
2. Vandana, Kumar A, Khatuja R, Mehta S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(5):1137-44.
3. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2011; 74(4):513-9.
4. Cignini P, Cafa EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012; 6(4):64-71.
5. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(6):751-5.
6. 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.
7. Banerjee S. Thyroid disorders in pregnancy. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:32-4.
8. Krassas G, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5):702-55.
9. Barnett C, Visser T, Williams F, Toor H, Duran S, Presas M, et al. Inadequate iodine intake of 40% of pregnant women from a region in Scotland. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(Suppl 7):90.
10. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2):646-52.
11. Williams FL, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):829-38.
12. Swelam SE, Bakr HG, Mansour MA. Postpartum thyroid dysfunction: a state of immunological dysregulation. *Clin Lab* 2011; 57(9-10):731-9.
13. Bulmus N, Ustuner I, Seda Guvendag Guven E, Kir Sahin F, Senturk S, Baydur Sahin S. Thyroid diseases in pregnancy: the importance of anamnesis. *Pak J Med Sci* 2013; 29(5):1187-92.
14. Dehghani Zahedani M, Azinfar A, Mahoori K, Solati S. Analyzing risk factors suggestive of thyroid dysfunction in Iranian pregnant women. *Iran J Endocrinol Metab* 2010; 4:352-8.
15. Diehl K. Thyroid dysfunction in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 1998; 11(4):1-12.
16. Cunningham FG, Iveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*. New York: McGraw Hill; 2010.
17. Delshad H, Azizi F. Thyroid and pregnancy. *J Med Council Islam Republic Iran* 2008; 26(3):392-408.
18. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012; 5:227-30.
19. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Hyperthyroidism in pregnancy. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21(126):579-84.

20. Chittamuri S, Bonghi V, Ayyagari M, Kandregula DK, Kandregula SA. Pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity. *Thyroid Res Pract* 2016; 13(1):1.
21. 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.
22. Nonchev BI, Argatska AV, Pehlivanov BK, Orbetzova MM. Risk factors for postpartum thyroid dysfunction in euthyroid women prior to pregnancy. *Folia Med* 2017; 59(2):190-6.
23. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59(3):396-401.
24. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Azizi F. Thyroid and pregnancy in Tehran, Iran: objectives and study protocol. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14(1).
25. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012; 6(4):64-71.
26. George J, Joshi SR. Drugs and thyroid. *J Assoc Physicians India* 2007; 55:215-23.
27. Wenzel KW. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. *Metabolism* 1981; 30(7):717-32.
28. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3):315-89.
29. Dieguez M, Herrero A, Avello N, Suarez P, Delgado E, Menendez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol* 2016; 84(1):121-6.
30. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):1945-52.
31. Aghajanian P, Spencer CA, Wilson ML, Lee RH, Goodwin TM, Mestman JH. Evaluation of risk-factor-based screening for thyroid peroxidase antibody positivity in pregnancy. *Clin Endocrinol* 2016; 84(3):417-22.
32. Manji N, Carr-Smith J, Boelaert K, Allahabadi A, Armitage M, Chatterjee V, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4873-80.
33. Korevaar TI, Nieboer D, Bisschop PH, Goddijn M, Medici M, Chaker L, et al. Risk factors and a clinical prediction model for low maternal thyroid function during early pregnancy: two population-based prospective cohort studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85(6):902-9.
34. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Development of autoimmune overt hypothyroidism is highly associated with live births and induced abortions but only in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6):2241-9.
35. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2):167-81.
36. Moussa A, Kandil H, Shaheen M. Antithyroid autoantibodies in unexplained recurrent abortion. *Obgyn. net publications* (January 24, 2002). [www.obgyn.net/pb/cotm/9905\\_antithyroid1.envoyé\\_jusqu'ici](http://www.obgyn.net/pb/cotm/9905_antithyroid1.envoyé_jusqu'ici); 2002.
37. Dendrinis S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(4):270-4.
38. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24(11):1642-9.
39. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.
40. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12(11):997-1001.
41. Chen X, Jin B, Xia J, Tao X, Huang X, Sun L, et al. Effects of thyroid peroxidase antibody on maternal and neonatal outcomes in pregnant women in an iodine-sufficient area in China. *Int J Endocrinol* 2016; 2016:6461380.
42. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation and spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1):293-8.
43. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, 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.
44. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526-34.
45. Mbah AU, Ejim EC, Onodugo OD, Ezugwu FO, Eze MI, Nkwo PO, et al. Two logistic models for the prediction of hypothyroidism in pregnancy. *BMC Res Notes* 2011; 4:205.
46. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3):403-8.
47. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23(4):99-105.



48. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19(1):70-3.
49. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by and type I diabetes, subclinical hypothyroidism, proteinuria: a new syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(2):442-6.
50. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981; 99(3):350-4.
51. Pishdad GR. Low incidence of type 1 diabetes in Iran. *Diabetes Care* 2005; 28(4):927-8.
52. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6):943-50.
- 53.

