

# Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding of thyroid disorders in pregnant women

Sima Nazarpour<sup>1</sup>, Fahimeh Ramezani Tehrani<sup>2</sup>, Masoumeh Simbar<sup>3</sup>, Maryam Tohidi<sup>4</sup>,  
Hamid Alavi Majd<sup>5</sup>, Fereidoun Azizi<sup>6</sup>

1. Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

2. Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Reproductive Health and Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

4. Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5. Faculty of Paramedicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

6. Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received:6 Dec 2015    Accept:28 Dec 2015)

## Abstract

**Background:** Given the high prevalence of thyroid disorders during pregnancy and the importance of these disorders in pregnant women and studies on the relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and adverse pregnancy outcomes, still there is no consensus on effectiveness of screening all women in early pregnancy regarding thyroid dysfunction and among the international scientific communities recommend the targeted high-risk case finding approach to identify these disorders in pregnancy. The purpose of this study is to compare universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders in Iranian pregnant women.

**Materials and Methods:** The present study is a cross-sectional study that was carried out on 1600 pregnant women in their first trimester. After data collection using questionnaires, their risk status in terms of thyroid disorders was estimated by the check lists of risk factors. Then, their incidence to thyroid disorders was characterized based on clinical examinations and measuring serum levels of T4, TSH, TPOab and T-uptake. The prevalence of thyroid disorders were identified and the predictive risk factors of thyroid disorders were determined by regression analysis.

**Results:** The study was conducted on 1,600 pregnant women, the prevalence of thyroid disorders was 36.5% (n=584). According to the results of hormonal tests in the high-risk group 42.9% (n = 386) and in the low-risk group 28.3% (198 patients) were diagnosed with a type of thyroid disorders. Among the risk factors, history of thyroid drug use, family history of thyroid disorders and Previous history of a thyroid disorder, were significant prognostic factors ( $p < 0.005$ ).

**Discussion:** It seems that with lack of universal screening about one-third (33.9%) of women with thyroid disorders are not diagnosed during pregnancy. Further studies are recommended.

**Keywords:** Thyroid dysfunction, Pregnancy, Screening.

\* Sima Nazarpour

Department of Reproductive Health and Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

E-mail: snazarpour@gmail.com

## غربالگری عمومی با بیماریابی افراد پرخطر اختلالات تیروئیدی زنان باردار

سیما نظرپور<sup>۱\*</sup>، فهیمه رضانی<sup>۲</sup>، معصومه سیمبر<sup>۳</sup>، مریم توحیدی<sup>۴</sup>، حمید علوی مجد<sup>۵</sup>، فریدون عزیزی<sup>۶</sup>

- ۱- گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.
- ۲- مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی باروری، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
- ۳- گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
- ۴- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماریهای متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
- ۵- گروه آمار حیاتی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.
- ۶- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۷

## چکیده:

**مقدمه:** با توجه به شیوع بالای اختلال‌های تیروئیدی در دوران بارداری و اهمیت این اختلال‌ها در زنان باردار و مطالعه‌های مبنی بر ارتباط بین اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری و پیامدهای بد بارداری، هنوز در مورد سودمندی غربالگری همه زنان در اوایل بارداری در رابطه با اختلال عملکرد تیروئید اتفاق نظر وجود ندارد و مجامع علمی جهانی بیماریابی افراد پرخطر را برای تشخیص این اختلال‌ها در بارداری توصیه می‌کنند. هدف مطالعه حاضر مقایسه غربالگری عمومی با بیماریابی افراد پرخطر در تشخیص اختلال‌های تیروئیدی در زنان باردار ایرانی است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است که روی ۱۶۰۰ زن باردار در نیمه اول بارداری انجام شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها با تکمیل پرسشنامه، وضعیت خطر آنان از نظر ابتلا به اختلال‌های تیروئیدی با چک لیست عوامل خطر برآورد شد. سپس ابتلای آنان به اختلال‌های تیروئیدی براساس معاینه‌های بالینی و اندازه‌گیری سطح سرمی  $TSH$ ،  $T4$ ،  $TPOab$  و  $T$ -uptake مشخص شد. شیوع اختلال‌های تیروئیدی مشخص شده و عوامل خطر پیش‌گویی‌کننده اختلال‌های تیروئیدی در آنالیز رگرسیون تعیین شدند.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر که روی ۱۶۰۰ نفر خانم باردار انجام شد، شیوع اختلال‌های تیروئیدی ۳۶/۵ درصد (۵۸۴ نفر) به‌دست آمد. در گروه پرخطر ۴۲/۹ درصد (۳۸۶ نفر) و در گروه کم خطر ۲۸/۳ درصد (۱۹۸ نفر) برحسب آزمایش‌های به عمل آمده، ابه یکی از انواع اختلال‌های تیروئیدی مبتلا بودند. از بین عوامل خطر مورد بررسی، سابقه استفاده از داروهای تیروئیدی، سابقه اختلال‌های تیروئیدی و سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی عوامل پیش‌گویی‌کننده معنادار در اختلال‌های تیروئیدی بودند ( $p < 0.005$ ).

**بحث:** به نظر می‌رسد در صورت استفاده نکردن از غربالگری عمومی حدود یک سوم (۳۳/۹ درصد) زنان مبتلا به اختلال تیروئیدی در طی بارداری تشخیص داده نمی‌شوند. انجام مطالعه‌های بیشتر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: اختلال‌های تیروئید، بارداری، غربالگری

## مقدمه:

دوران نوزادی و کودکی به درستی شناخته شده است (۱، ۲، ۱۴-۴) اما هنوز در باره اختلال‌های تحت بالینی تیروئید یا افزایش آنتی‌بادی‌های تیروئیدی و عوارض حاملگی و کودکی اتفاق نظر وجود ندارد. پاره‌ای از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که کم کاری تحت بالینی و خود ایمنی تیروئید در ارتباط با پیامدهای بد مادری و جنینی و با عوارض حاملگی در مادران و نوزادان بوده (۷، ۹، ۱۰، ۲۰-۱۵) و ادعا کرده‌اند که حتی زنان باردار با سطوح غیرطبیعی افزایش یافته آنتی‌بادی‌های تیروئید سرم که از نظر بالینی و شیمیایی یوتیروئید هستند، در معرض افزایش خطر پیامدهای بد بارداری از قبیل سقط خود به خودی و زایمان زودرس هستند (۱۰، ۲۰، ۲۱).

اختلال‌های تیروئید دومین بیماری شایع غدد درون‌ریز در زنان در سنین باروری هستند (۱، ۲). شیوع این اختلال‌ها در زنان باردار به نسبت بالا است، به طوری که حدود ۲ تا ۳ درصد از زنان باردار به کم‌کاری تیروئید (۵/۰-۳/۰ درصد کم کاری تیروئید آشکار و ۲/۵-۲ درصد کم‌کاری تیروئید تحت بالینی) مبتلا می‌شوند، ولی پرکاری تیروئید در ۴/۰-۱/۰ درصد از زنان باردار گزارش شده است. همچنین ۱۰ تا ۲۰ درصد از تمامی زنان باردار یوتیروئید برای آنتی‌بادی‌های تیروئیدی مثبت هستند (۳). درحالی‌که امروزه آثار سوء کمکاری یا پرکاری آشکار تیروئید بر پیامد حاملگی

نویسنده مسئول: سیما نظرپور

تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

snazarpour@gmail.com

و با استفاده از دستگاه ELISA reader ساخت شرکت Sunrise, Tecan Co. Salzburg کشور اتریش اندازه‌گیری شدند. ضرایب تغییرهای درون و برون آزمونی (intra and inter-assay coefficients of variation) به ترتیب برای T4، ۱/۱ درصد و ۳/۹ درصد؛ برای TSH، ۱/۹ درصد و ۴/۷ درصد؛ برای Anti-TPO، ۱/۰ درصد و ۴/۳ درصد و ۲/۲ درصد و ۱/۰ درصد و ۱/۶ درصد محاسبه شدند.

شرکت‌کنندگان بر حسب چک لیست ارزیابی عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های تیروئیدی به دو گروه کم خطر (فاقد هیچ‌یک از علایم خطر) و پرخطر (واجد یک یا بیشتر از عوامل خطر) تقسیم شدند.

براساس نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی افراد با TSH کمتر از ۲/۵  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر، FTI و آنتی‌بادی TPO کمتر از ۵۰ IU در میلی‌لیتر (منفی) طبیعی در نظر گرفته شدند. افراد با TSH بیشتر از ۱۰  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر یا TSH بین ۵-۱۰  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر و FTI کمتر از یک به عنوان کم‌کاری تیروئید آشکار و افراد با TSH کمتر از ۲  $\mu\text{IU}$  درصد در میلی‌لیتر و FTI بیشتر از ۴/۵ به‌عنوان پرکاری تیروئید آشکار در نظر گرفته شدند و افراد با TSH بین ۲/۵-۱۰  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر، FTI به‌عنوان کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در نظر گرفته شدند که براساس مثبت و منفی بودن TPOAb عنوان گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با TPOAb مثبت یا منفی در نظر گرفته شدند. افراد با TSH کمتر از ۲/۵  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر، FTI کمتر از یک و آنتی‌بادی TPO کمتر از ۵۰ IU در میلی‌لیتر (منفی) به‌عنوان هیپوتیروئیدیسمی ایزوله<sup>۱</sup> در نظر گرفته شدند و افراد با TSH بیشتر از ۲/۵  $\mu\text{IU}$  در میلی‌لیتر، FTI و آنتی‌بادی TPO بیشتر از ۵۰ IU در میلی‌لیتر (مثبت) به‌عنوان یوتیروئید TPOAb مثبت در نظر گرفته شدند. شیوع اختلال‌های تیروئیدی در زنان باردار مورد بررسی و نیز به تفکیک در گروه‌های پرخطر و کم خطر تعیین و فاصله اطمینان در جامعه برآورد شد و نقش عوامل خطر پیش‌گویی‌کننده اختلال‌های تیروئیدی در آنالیز رگرسیون تعیین شد.

#### یافته‌ها:

طبق نتایج به‌دست آمده ۱۶۰۰ زن باردار مورد مطالعه در طیف سنی ۱۴/۹ تا ۴۰/۶ سال قرار داشتند. سن آن‌ها  $27/1 \pm 5/1$  سال و شاخص توده بدنی<sup>۲</sup> (BMI)  $25/3 \pm 7/5$  کیلوگرم بر متر مربع بود. ۳۶/۴ درصد (۵۸۲ نفر) نخستین بارداری (پرایمی گراویدا) خود را داشتند و ۶۳/۶ درصد (۱۰۱۸ نفر) سابقه بارداری قبلی را ذکر می‌کردند و سن بارداری  $34/2 \pm 4/4$  هفته بود. تنها ۶/۴ درصد (۱۰۲ نفر) زنان سابقه اختلال‌های تیروئیدی را ذکر کردند (۴/۶ درصد هیپوتیروئیدی و ۱/۳ درصد هیپرتیروئیدی و ۰/۵ درصد بی‌اطلاعی از نوع اختلال). در ۱۱/۹ درصد (۱۹۰ نفر) از زنان سابقه اختلال‌های تیروئیدی در خانواده نزدیک وجود داشت. جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک و باروری زنان شرکت‌کننده در مطالعه حاضر را نشان می‌دهد.

با به کارگیری تعاریف در نظر گرفته شده برای تعیین وضعیت اختلال تیروئیدی ۶۳/۵ درصد (۱۰۱۶ نفر) از افراد مورد مطالعه عملکرد تیروئید طبیعی داشتند، این در حالی است که ۳۶/۵ درصد (۵۸۴ نفر) دارای اختلال‌های تیروئیدی بودند (۲/۳  $\pm 23/5$  درصد CI ۹۵٪). به طوری که ۰/۸ درصد (۱۲ نفر) افراد مبتلا به هیپرتیروئیدی آشکار و ۳/۸ درصد (۶۰ نفر) افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی آشکار تیروئید بودند. ۲۹/۸ درصد (۴۷۶ نفر) افراد نیز مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی (۵/۴ درصد TPOAb مثبت و ۲۲/۴ درصد TPOAb منفی) بودند. م در مجموع ۳۳/۵ درصد (۵۳۶ نفر) افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید (۳/۸ درصد کم‌کاری آشکار و ۲۹/۸٪ کم‌کاری تحت بالینی) بودند. در ۹/۵٪ افراد (۱۵۲ نفر) TPOAb مثبت بود. ۲/۳٪ از زنان (۳۶ نفر) یوتیروئید و TPOAb مثبت بودند. جدول ۲ شیوع هر یک از عوامل خطر را در زنان مورد مطالعه ارائه می‌دهد. طبق این معیارها ۴۳/۸ درصد (۷۰۰ نفر) افراد در گروه کم خطر و ۵۶/۳ درصد (۹۰۰ نفر) در گروه پرخطر قرار گرفتند.

۱ Isolated hypothyroxinemia

۲ Body mass index (BMI)

بر این اساس و با توجه به فراوانی پیامدهای منفی اختلال‌های غده تیروئید در طول بارداری و بعد از زایمان، توجه بیشتری پیرامون غربالگری بیماری‌های تیروئید در مرحله قبل از بارداری معطوف شده است. اما هنوز مستندات کافی برای توصیه غربالگری عمومی وجود ندارد و عموم انجمن‌های علمی مرتبط، بر عدم لزوم غربالگری عمومی اتفاق نظر دارند و انجام آزمون‌های تیروئید را به طور معمول برای هر زن بارداری توصیه نمی‌کنند و انجام آن‌را مشروط به قرار گرفتن زن باردار در گروه پرخطر می‌دانند (۱۱، ۲۴-۲۲) اما بر تلاش می‌کنند با گسترش عوامل خطر احتمالی قابلیت غربالگری با شیوه بیماریابی مبتنی بر علایم خطر را ارتقا بخشند. بدیهی است شیوع علایم خطر پیشنهادی در جوامع مختلف متفاوت بوده و این امر لزوم ارائه مستندات مقایسه‌ای دو روش غربالگری عمومی و بیماریابی مبتنی بر خطر را قوت می‌بخشد.

بر این اساس مطالعه‌های متعددی به بررسی تأثیر و مقایسه روش‌های غربالگری در تشخیص اختلال‌های تیروئید پرداختند، ولی مطالعه‌ای در این زمینه در ایران یافت نشد. مطالعه‌های متعددی نشان دادند که در روش بیماریابی در گروه هدف، بخش قابل توجهی از زنان باردار مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید تشخیص داده نمی‌شوند (۲۵، ۲۶).

سوال این است که با توجه به اهمیت تشخیص اختلال‌های تیروئیدی در دوران بارداری، آیا تشخیص این اختلال‌های روش غربالگری عمومی نسبت به روش بیماریابی افراد پرخطر تفاوتی وجود خواهد داشت؟

بنابراین ما بر آن شدیم در مطالعه حاضر به مقایسه غربالگری عمومی با بیماریابی افراد پرخطر در زنان باردار ایرانی بپردازیم.

#### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است که بین مهر ۱۳۹۲ تا مهر ۱۳۹۳ در شهر تهران انجام شد. در این مطالعه ۱۶۰۰ زن باردار در نیمه اول بارداری (تا ۲۰ هفته بارداری) به روش خوشه‌ای مبتنی بر جمعیت از بین مراجعان دریافت مراقبت‌های دوران بارداری مراکز تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انتخاب شدند و پس از ارائه توضیحات لازم و گرفتن رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. ابزارهای گردآوری داده‌ها در پژوهش حاضر، شامل پرسشنامه مشخصات دموگرافیک و سابقه پزشکی و مامایی، پرونده‌ها، ابزارهای اندازه‌گیری قد و وزن و ابزارهای آزمایشگاهی اندازه‌گیری میزان سرمی TSH، T4، T-uptake و TPOAb برای تشخیص اختلال‌های تیروئیدی بودند.

تکمیل پرسشنامه‌های مشخصات دموگرافیک، پزشکی و مامایی از سوی پرسشگر انجام شد. برای تمامی شرکت‌کنندگان چک لیست ارزیابی عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های تیروئیدی تکمیل شد (۲۷). هفته بارداری براساس تاریخ نخستین روز آخرین قاعدگی طبیعی و در صورت مشخص نبودن تاریخ مذکور، با سونوگرافی تعیین شد. از زنان مورد مطالعه ۱/۵ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتا گرفته شد و پس از سانتریفیوژ برای اندازه‌گیری میزان TSH، T4، T-uptake و آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز به آزمایشگاه غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارسال شد. تمامی آزمایش‌ها از سوی یک فرد و در یک آزمایشگاه و با استفاده از کیت همسان انجام شد. سطح تیروکسین تام (T4) از سوی روش رادیو ایمنونواسی (RIA) Radioimmunoassay با کیت تجاری Izotop ساخت شرکت Budapest کشور مجارستان و با استفاده از دستگاه گاما کانتر Dream Gamma- 10، Goyang - si، Gyeonggi-do کشور کره جنوبی؛ میزان T-uptake با روش Enzyme immunoassay (EIA) 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 با روش ایمنونورادیومتریک اسی (IRMA) Immunoradiometric assay با کیت تجاری Izotop ساخت شرکت Budapest کشور مجارستان و با استفاده از دستگاه گاما کانتر از شرکت Dream Gamma - 10، Goyang-si، Gyeonggi-do از کشور کره جنوبی و میزان TPOAb با روش Immunoassay (IEMA) با کیت تجاری Monobind ساخت شرکت Costa Mesa, CA، ایالات متحده آمریکا

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و باروری زنان شرکت کننده در مطالعه

| مشخصات  | تعداد ۱۶۰۰ نفر |
|---|----------------|
| میانگین سن زنان باردار (سال)                  | ۲۷/۱ ± ۵/۱     |
| میانگین وزن زنان باردار (کیلوگرم)             | ۶۴/۰ ± ۱۲/۵    |
| میانگین BMI زنان باردار (کیلوگرم بر متر مربع) | ۲۵/۳ ± ۷/۵     |
| میانگین سن بارداری هنگام غربالگری (هفته)      | ۱۱/۴ ± ۴/۲     |
| سن بارداری هنگام غربالگری، تعداد (%)          |                |
| زیر ۱۴ هفته                                   | ۱۲۰۴ (۷۵/۳)    |
| ۱۴-۲۰ هفته                                    | ۳۹۶ (۲۴/۸)     |
| دوقلویی، تعداد (%)                            | ۲۲ (۱/۴)       |
| سابقه بارداری قبلی، تعداد (%)                 |                |
| شکم اول                                       | ۵۸۲ (۳۶/۴)     |
| چندزا   | ۱۰۱۸ (۶۳/۶)    |
| سابقه سقط، تعداد (%)                          | ۲۶۲ (۱۶/۴)     |
| سابقه ناباروری، تعداد (%)                     | ۷۶ (۴/۸)       |
| سابقه اختلالات تیروئیدی، تعداد (%)            | ۱۰۲ (۴/۶)      |
| سابقه فامیلی اختلالات تیروئیدی، تعداد (%)     | ۱۹۰ (۱۱/۹)     |

جدول ۲: شیوع عوامل خطرزای مورد نظر دستورالعمل (۲۷)

در گروه پرخطر ۴۲/۹ درصد (۳۸۶ نفر) (۳/۲ ± ۴۲/۹ درصد CI ۹۵%: ) و در گروه کم خطر ۲۸/۳ درصد (۱۹۸ نفر) (۳/۳ ± ۲۸/۳ درصد CI ۹۵%: ) مبتلا به یکی از انواع اختلال‌های تیروئیدی بودند که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود (P > 0.0001). از موارد مبتلا به اختلال‌های تیروئیدی ۶۶/۱ درصد موارد جزو گروه پرخطر و ۳۳/۹ درصد موارد مربوط به گروه کم خطر بوده است.

مقایسه متغیرهای مختلف در گروه‌های مبتلا و غیرمبتلا نشان داد که در گروه کم خطر میانگین BMI و سن بارداری در افراد مبتلا به طور معناداری بالاتر از افراد غیرمبتلا بود. در گروه پرخطر میانگین سن در افراد غیرمبتلا به طور معناداری بالاتر از افراد مبتلا بود. همچنین حاملگی اول در گروه مبتلا و سابقه سقط در گروه غیرمبتلا به طور معناداری بیشتر بود (جدول ۳).

از موارد پرکاری تیروئید ۸۳/۳ درصد (۱۰ نفر) در گروه پرخطر و ۱۶/۷ درصد (۲ نفر) در گروه کم خطر بودند. از موارد کم کاری آشکار تیروئید ۹۶/۷ درصد (۵۸ نفر) در گروه پرخطر و ۳/۳ درصد (۲ نفر) در گروه کم خطر بودند. همچنین از موارد کم کاری تحت بالینی تیروئید ۵۹/۷ درصد (۲۸۴ نفر) در گروه پرخطر و ۴۰/۳ درصد (۱۹۲ نفر) در گروه کم خطر بودند. در مورد رابطه طبقه بندی خطر و وضعیت تیروئید در زنان باردار مورد مطالعه آزمون کای دو، ارتباط معنادار آماری بین وجود اختلال‌های تیروئیدی و

| عوامل خطرزا                            | بدون اختلال تیروئیدی (نفر ۱۰۱۶) (%) | مبتلا به اختلال‌های تیروئیدی (نفر ۵۸۴) (%) | کل (نفر ۱۶۰۰) (%) |
|--|-------------------------------------|--|-------------------|
| سابقه اختلال‌های تیروئیدی              | ۲۰ (۲/۰)                            | ۸۲ (۱۴/۰)                                  | ۱۰۲ (۶/۴)         |
| سابقه استفاده از داروهای تیروئیدی      | ۲ (۰/۲)                             | ۴۶ (۷/۹)                                   | ۴۸ (۳/۰)          |
| سابقه درمان با ید رادیواکتیو           | ۲ (۰/۲)                             | ۰ (۰/۰)                                    | ۲ (۰/۱)           |
| سابقه جراحی تیروئید                    | ۰                                   | ۲ (۰/۳)                                    | ۲ (۰/۱)           |
| سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی       | ۱۰۲ (۱۰/۰)                          | ۸۸ (۱۵/۱)                                  | ۱۹۰ (۱۱/۹)        |
| گواتر                                  | ۲۲ (۲/۲)                            | ۱۰ (۱/۷)                                   | ۳۲ (۲/۰)          |
| مثبت بودن آنتی بادی تیروئیدی (+ TPOAb) | ۰ (۰/۰)                             | ۱۵۲ (۲۶/۰)                                 | ۱۵۲ (۹/۵)         |
| سابقه دیابت تیپ ۱                      | ۱۰ (۱/۰)                            | ۰ (۰/۰)                                    | ۱۰ (۰/۶)          |
| سابقه سقط                              | ۱۶۶ (۱۶/۳)                          | ۹۶ (۱۶/۴)                                  | ۲۶۲ (۱۶/۴)        |
| سابقه زایمان زودرس                     | ۱۸ (۳/۲)                            | ۸ (۲/۸)                                    | ۲۶ (۱/۶)          |
| سابقه سایر بیماری‌های اتوایمون         | ۰ (۰/۰)                             | ۰ (۰/۰)                                    | ۰ (۰/۰)           |
| سابقه ناباروری                         | ۴۶ (۴/۵)                            | ۳۰ (۵/۱)                                   | ۷۶ (۴/۸)          |
| پرتوتایی به سر و گردن                  | ۰ (۰/۰)                             | ۰ (۰/۰)                                    | ۰ (۰/۰)           |
| چاقی مرضی (BMI، ۴۰ و بالاتر)           | ۶ (۰/۶)                             | ۴ (۰/۷)                                    | ۱۰ (۰/۶)          |
| سن ۳۰ سال و بیشتر                      | ۳۱۲ (۳۰/۷)                          | ۱۶۶ (۲۸/۴)                                 | ۴۷۸ (۲۹/۹)        |

| مشخصات                                | گروه کم خطر          |                          | گروه پرخطر           |                          |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|                                       | بدون اختلال تیروئیدی | مبتلا به اختلال تیروئیدی | بدون اختلال تیروئیدی | مبتلا به اختلال تیروئیدی |
| سن (سال)                              | ۲۴/۲ ± ۳/۵           | ۲۴/۱ ± ۳/۶               | ۲۸/۴ ± ۵/۱**         | ۳۰/۰ ± ۴/۹**             |
| BMI<br>(کیلوگرم بر متر مربع)          | ۲۳/۸ ± ۳/۹**         | ۲۵/۴ ± ۴/۶**             | ۲۶/۵ ± ۱۲/۸          | ۲۵/۸ ± ۵                 |
| سن بارداری (هفته)                     | ۱۰/۷ ± ۴/۱*          | ۱۱/۷ ± ۴/۴*              | ۱۱/۹ ± ۴/۳           | ۱۱/۶ ± ۴/۱               |
| درصد شکم اول                          | ۵۲/۲                 | ۵۹/۶                     | ۲۹/۰**               | ۱۷/۵**                   |
| درصد سابقه سقط                        | -                    | -                        | ۲۴/۹*                | ۳۲/۳*                    |
| درصد سابقه زایمان زودرس               | -                    | -                        | ۳/۶                  | ۵/۳                      |
| درصد سابقه ناباروری                   | -                    | -                        | ۷/۸                  | ۸/۹                      |
| درصد سابقه اختلال‌های تیروئیدی        | -                    | -                        | ۲۱/۲**               | ۳/۹**                    |
| درصد سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی | -                    | -                        | ۲۲/۸                 | ۱۹/۸                     |

\* P&lt;0.05/0 \*\* P&lt;0.005/0

درصد از زنان مبتلا به پرکاری تیروئید و ۳/۳ درصد از زنان با هیپوتیروئیدی آشکار و ۴۰/۳ درصد از موارد هیپوتیروئیدی تحت بالینی ن نیست. به عبارتی ۳۶/۲ درصد از زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید (آشکار یا تحت بالینی) با استفاده از غربالگری اختلال‌های تیروئیدی در افراد پرخطر تشخیص داده خواهند شد. نتایج مطالعه Horacek و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان داد در صورت استفاده از معیارهای افراد پرخطر برای انجام آزمایش‌های تیروئیدی در بارداری بیش از نیمی (۵۵ درصد) از زنان باردار مبتلا به کم‌کاری تیروئید تشخیص داده خواهند شد (۲۶).

نسبت به‌دست آمده در مورد تشخیص ندادن کم‌کاری تیروئید حتی بالاتر از آن مورد گزارش شده از سوی Vaidya و همکاران (۲۰۰۷) بود که در مطالعه خود هر چند با طراحی متفاوت به نتایج مشابهی رسیدند، یعنی آن‌ها در مطالعه خود بر زنان هیپوتیروئید (با تعریفی به‌عنوان TSH بالاتر از ۴/۲ mIU/L) متمرکز شده و موارد TPOAb مثبت را در نظر نگرفتند. نتایج بررسی آن‌ها نشان داد که غربالگری در زنان باردار در معرض خطر قادر به تشخیص یک سوم (۳۰ درصد) از زنان با کم‌کاری تیروئید نیست (۲۵). برخی مطالعه‌های دیگر حتی نسبت‌های بالاتری را گزارش کردند به طوری که براساس مطالعه‌های مذکور با استفاده از روش بیماریابی به جای غربالگری عمومی ممکن است ۸۰ تا ۹۰ درصد اختلال‌های تیروئیدی در بارداری تشخیص داده نشوند (۳۲-۳۵).

نسبت متفاوت برآورد شده برای موارد مغفول واقع شده اختلال‌های تیروئیدی در صورت به‌کارگیری بیماریابی پرخطر می‌تواند ناشی از تعاریف متفاوت در نظر گرفته شده برای هر اختلال باشد، به طوری که در مطالعه حاضر افراد با TSH کمتر از ۲/۵ μIU در میلی‌لیتر، FTI: ۱-۴/۵ و آنتی‌بادی TPO کمتر از ۵۰ IU در میلی‌لیتر (منفی) طبیعی در نظر گرفته شدند، ولی در مطالعه Yang و همکارانش (۲۰۱۴)، cut-off values در نظر گرفته شده TSH برای تشخیص کم‌کاری تیروئید با ۳/۴۷ mU/L در سه ماهه اول و ۳/۸۱ mU/L در سه ماهه دوم بود. آنها TSH ۳/۴۷ mIU/L - ۹ درصد را در سه ماهه اول طبیعی در نظر گرفته و براساس آن موارد کم‌کاری و پرکاری را تعریف کردند (۳۴).

از طرفی تفاوت شیوع عوامل خطرزای در نظر گرفته شده از قبیل سن، BMI در جوامع مختلف می‌تواند یکی از علل تفاوت نتایج در مطالعه‌های مختلف باشد. به طور مثال در بررسی حاضر میانگین سنی ۵/۱ ± ۲۷/۱ سال بود که با مطالعه Ohashi و همکاران (۲۰۱۳) با میانگین سنی ۴/۷ ± ۳۰/۸ تفاوت داشت (۳۵). به طور مسلم وجود افراد بالای ۳۰ سال در زنان باردار که از عوامل خطرزا محسوب می‌شوند می‌تواند یکی از علل تفاوت نتایج به‌دست آمده در جوامع مختلف

وجود عوامل پرخطر در بارداری نشان داد. همچنین ارتباط معنادار آماری بین وجود هیپوتیروئیدی تحت بالینی و وجود عوامل پرخطر در بارداری وجود داشت (p>0.0001).

برای تعیین میزان پیش‌گویی عوامل خطر در مورد اختلال‌های تیروئیدی، از رگرسیون لجستیک استفاده شد. نتایج نشان داد سابقه استفاده از داروهای تیروئیدی، سابقه اختلال‌های تیروئیدی و سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی عوامل زیر پیش‌گویی‌کننده معنادار در اختلال‌های تیروئیدی هستند (جدول ۴). جدول ۴: عوامل خطر پیش‌گویی‌کننده اختلال‌های تیروئیدی

| متغیر پیش‌گویی‌کننده              | Sig   | Exp (B) | 95% CI Exp (B) |
|-----------------------------------|-------|---------|----------------|
| سابقه استفاده از داروهای تیروئیدی | ۰/۰۰۰ | * ۴۳/۲۵ | ۱۰/۴۸ - ۱۷۹/۲۶ |
| سابقه اختلال‌های تیروئیدی         | ۰/۰۰۰ | * ۸/۱۴  | ۴/۹۳ - ۱۳/۴۲   |
| سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی  | ۰/۰۰۳ | * ۱/۵۹  | ۱/۱۷ - ۲/۱۶    |

## بحث:

مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به شیوع به نسبت پایین عوامل خطر در بین زنان باردار ایرانی، با عدم غربالگری عمومی اختلال‌های تیروئیدی در دوران بارداری، بیش از یک سوم زنان مبتلا (۳۳/۹ درصد، ۱۹۸ نفر) تشخیص داده نمی‌شوند، گرچه این زنان مغفول واقع شده به طور عمده به اختلال‌های تیروئیدی غیرآشکار مبتلا بوده (۳۲/۹ درصد، ۱۹۲ نفر)، که هنوز مستندات مبنی بر افزایش پیامدهای نامطلوب بارداری و کودکی در باره آنان کافی نیست.

بنابراین با توجه به شیوع به نسبت بالای کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در اوایل بارداری و نتایج مطالعه حاضر که نشان داد ۲۹/۸ درصد زنان ایرانی مورد مطالعه مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بودند و با توجه به شواهد رو به رشد ارتباط بین کم‌کاری تحت بالینی تیروئید مادر و پیامدهای بد بارداری (۳، ۱۸، ۳۱-۲۸) و از طرفی نبود کارآزمایی‌های بالینی کافی در مورد اثر سودمند مداخله با لووتیروکسین (L-T4) در جلوگیری از این عوارض جانبی، بحث میان استفاده از روش بیماریابی افراد در معرض خطر و غربالگری عمومی در رابطه با اختلال‌های تحت بالینی تیروئیدی در بارداری ادامه دارد.

در مطالعه حاضر غربالگری در زنان باردار در معرض خطر قادر به تشخیص ۱۶/۷



اندازه‌گیری FT4 انجام نشد (۳۸). در برخی مطالعه‌ها نیز TPOAb اندازه‌گیری نشد (۳۵). از نقاط قوت دیگر مطالعه حاضر این است که آزمایش‌ها در زمان مشخصی برای تمام نمونه‌ها انجام شده است و تمامی زنان باردار مورد بررسی در نیمه اول بارداری بودند و نتایج بررسی بدون هیچ گونه سوگیری و افت نمونه به دست آمد.

بدیهی است نتایج مطالعه حاضر نمی‌تواند قابل تعمیم به سایر مناطق با وضعیت‌های متفاوت کفایت ید یا سایر عوامل خطر زمینه‌ای باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده در این بررسی و سایر مطالعات ذکر شده مبنی بر اینکه روش غربالگری در افراد پرخطر ممکن است یک سوم تا نیمی از زنان باردار در مقایسه با غربالگری جهانی از دست بدهد (۲۶، ۲۵، ۳۵-۳۹). بنابراین می‌توان اذعان کرد که غربالگری هدفمند نمی‌تواند تمام زنان مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید را شناسایی کند. از آنجا که هنوز شواهد در باره توصیه به درمان کافی نبوده، انجام مطالعه در زمینه بررسی پیامدهای بد مادر و جنینی در مورد اختلال‌های تیروئیدی آشکار و تحت بالینی تیروئید و همچنین اثربخشی مداخله‌های مناسب برای کاهش پیامدهای احتمالی برای توصیه به انجام غربالگری عمومی ضروری است و این امر مستلزم انجام مطالعه‌های کارآزمایی بالینی تصادفی مبتنی بر جمعیت و در مناطق با شرایط متفاوت وضعیت کمبود ید است. بنابراین نمی‌توان به صراحت در باره لزوم غربالگری عمومی اظهار نظر کرد، اما چنانچه اثربخشی این درمان به اثبات رسد مطالعه حاضر نشان می‌دهد که غربالگری مبتنی بر شیوه بیماریابی به‌ویژه در جوامعی که شیوع این عوامل خطر پایین است ناکارآمد بوده و به عدم تشخیص به موقع بیش از نیمی از زنان باردار مبتلا منجر می‌شود.

باشد. همچنین تفاوت وضعیت کفایت ید می‌تواند توجیه‌کننده دیگری برای اختلاف مشاهده شده باشد، زیرا در مناطق با کمبود ید شدید شیوع گواتر بالاتر بوده و به‌عنوان یک عامل خطر زا به غربالگری در افراد بیشتری منجر خواهد شد.

یکی دیگر از یافته‌های با ارزش در این بررسی این است که بررسی حاضر نشان داد در بین عوامل خطر اختلال‌های تیروئیدی، سابقه اختلال‌های تیروئیدی و سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئیدی عوامل پیش‌گویی‌کننده در وجود اختلالات تیروئیدی می‌باشند. بدین معنا که با وجود سابقه استفاده از داروهای معنادار تیروئیدی، شانس وجود اختلال‌های تیروئید در فرد ۴۳/۲۵ برابر، با وجود سابقه اختلال‌های تیروئیدی، شانس وجود اختلال‌های تیروئید ۸/۱۴ برابر و با وجود سابقه فامیلی اختلال‌های تیروئید، شانس وجود این اختلال‌ها ۱/۹۵ برابر می‌شوند. بررسی دهقانی زاهدانی و همکاران (۱۳۸۹) و Feki و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان داد که اختلال‌های تیروئیدی در زنان باردار با عوامل خطر ساز مانند سابقه قبلی بیماری‌های تیروئید ارتباط دارد، ولی این دو مطالعه ارتباط معناداری بین سابقه مثبت از اختلال تیروئید در فامیل شخص با وجود اختلال تیروئید در بارداری به دست نیاوردند (۳۶، ۳۷). در حالی که براساس مطالعه Vaidya و همکاران (۲۰۰۷) این ارتباط معنادار بود. این مسئله اهمیت بررسی این عوامل و اقدام‌های لازم برای تشخیص و پیشگیری از پیامدهای بد احتمالی را در صورت وجود این سوابق روشن می‌کند (۲۵).

اصلی‌ترین نقطه قوت بررسی حاضر این است که در این مطالعه برای تشخیص اختلال‌های تیروئید تنها از یک آزمایش استفاده نشد و تشخیص‌ها براساس اندازه‌گیری میزان TSH، T4، T-uptake و TPOAb داده شد، درحالی‌که در برخی مطالعه‌ها تنها از اندازه‌گیری TSH برای تشخیص استفاده شد (۲۵) و در برخی نیز

## منابع

- Carney LO, Quinlan J D, West JM. Thyroid Disease in Pregnancy. Am Fam Physician 2014 ; 89 (4): 273-278.
- 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.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 2011;25 (6): 927-43.
- Casey B, Leveno K. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006;108 (5): 1283-1292
- Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert review of clinical immunology 2011;7 (5): 697-706.
- Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. Epidemiology 2013;24: 150-157.
- 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.
- 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): 215-220.
- Negro R. Thyroid insufficiency during pregnancy: complications and implications for screening. Expert Rev. Endocrinol. Metab 2008;32: 1-10.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D & Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. Journal of Clinical

Endocrinology and Metabolism 2006; 91: 2587-2591.

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Clinical practice guideline: management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92 (8): S1-S47.
- El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. International journal of general medicine 2012;5: 227-30.
- Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2005 Nov;63 (5): 560-5.
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2005;17 (1): 35-38.
- Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a metaanalysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74: 513-9.
- Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis. Journal of Endocrinological Investigation 2011;34: 155-158.
- 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.
- Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? Journal of Thyroid Research 2011; Article ID 841949, 7 pages
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. British Medical Journal 2011;342: d2616.
- Stagnaro-Green A, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18: 167-81.

21. 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.
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
23. Committee on Patient Safety and Quality Improvement and Committee on Professional Liability, "ACOG Committee Opinion No. 381: subclinical hypothyroidism in pregnancy," *Obstetrics and Gynecology* 2007;110 (4): 959-960.
24. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: Results of an Asian survey. *Endocrine Journal* 2014;61 (7): 697-704.
25. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92 (1): 203-7.
26. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol.* 2010;163 (4): 645-50.
27. 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: 1081-1125
28. 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.
29. 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.
30. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. 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.
31. 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.
32. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2011 ; 164 (2): 263-8.
33. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an Academic Boston area medical center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (9): E1452-6.
34. Yang H, Shao M, Chen L, Chen Q, Yu L, Cai L, et al. Screening strategies for thyroid disorders in the first and second trimester of pregnancy in China. *PLoS One* 2014 12;9 (6): e99611
35. Ohashi M, Furukawa S, Michikata K, Kai K, Sameshima H, Ikenoue T. Risk-Based Screening for Thyroid Dysfunction during Pregnancy. *Journal of Pregnancy* 2013;Article ID 619718, 5 pages.
36. Dehghani Zahedani M, Azinfar A, Mahoori Kh, Solati SM. Analyzing risk factors suggestive of thyroid dysfunction in Iranian pregnant women. *Iran J Endocrinol Metab* 2010;4: 352-358.
37. Feki M, Omar S, Menif O, Tanfous NB, Silmane H, Zouari F, et al. Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. *Clin Biochem* 2008; 41: 927-31.
38. Matuszek B, Zakościelna K, Baszak-Radomańska E, Pyzik A, Nowakowski A. Universal screening as a recommendation for thyroid tests in pregnant women. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2011;18 (2): 375-379
39. Jiskra J, Bartáková J, Holinka Š, Límanová Z, Springer D, Fait T, et al. Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women. *Endocr J* 2011;58 (10): 849-59.