

## بررسی عملکرد تیروئید مادران باردار مراجعه کننده به درمانگاههای شهر زنجان از طریق اندازه گیری میزان TSH و FT4 سرم آنها، ۱۳۷۶

دکتر علی اوسط ملتی (استادیار بخش بیوشیمی) - دکتر حمیدرضا امیرمقدمی (دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

### خلاصه

مادران باردار و از آن طریق جنین تحت تأثیر بیماری های تیروئید قرار می گیرند. جهت بررسی عملکرد غده تیروئید نمونه سرم مادران باردار مراجعه کننده به درمانگاههای شهر زنجان (n=500) اخذ گردید و میزان TSH سرم با روش IRMA و میزان FT4 سرم با روش RIA مورد سنجش قرار گرفت. محدوده مقدار طبیعی FT4 (X + 2SD) در سه ماهه اول حاملگی  $19.5/8 \text{ pmole/l}$ ، در سه ماهه دوم حاملگی  $17/3+7 \text{ pmole/l}$  و در سه ماهه سوم  $16/1+7/2 \text{ pmole/l}$  تعیین گردید. از تعداد کل مورد مطالعه  $4/0\%$  هیپوتیروئید (n=2)،  $2/2\%$  هیپرتیروئید (n=11) تشخیص داده شدند. با در نظر گرفتن نتایج حاصله می توان به همراه علائم بالینی بررسی های آزمایشگاهی (اندازه گیری TSH و FT4) را نیز برای شناسایی بیماری های تیروئیدی طی دوران بارداری مورد توجه قرار داد.

### واژه های کلیدی:

ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، TSH، FT4، مادران باردار، هیپوتیروئیدسم، هیپرتیروئیدسم

### مقدمه:

مراجعه کننده به درمانگاههای شهری زنجان مورد بررسی قرار می گیرد.

### مواد و روشها

نمونه سرم از مادران باردار مراجعه کننده به درمانگاههای شهری (n=500) اخذ و تا هنگام آزمایش در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. مشخصات بیمار، تاریخچه مامایی، سابقه بیماری های مختلف، مصرف داروها و نتیجه آزمون های فیزیکی طی پرسشنامه ای ثبت گردید.

### اندازه گیری FT4 و TSH

اندازه گیری TSH نمونه های سرم با روش IRMA<sup>(۱)</sup> و FT4 با روش ایمنواسی دو

بررسی اختلالات غدد آندوکرین (بویژه هیپوفیز، تیروئید و آدرنال) در طی دوران حاملگی اهمیت بسزایی دارد (۱،۱۴). کم کاری و پرکاری غده تیروئید (هیپو و هیپرتیروئید) در طی دوران حاملگی به جهت تأثیرات آن بر فیزیولوژی مادر و به همان نحو بر فیزیولوژی جنین مورد توجه می باشد (۱۲، ۱۱، ۲). از نقطه نظر بیوشیمیایی اندازه گیری هورمونهای آزاد تیروئید و هورمونهای محرک تیروئید (TSH) قابل اعتمادترین راهنما برای بررسی وضعیت تیروئید مادر است (۱۵، ۱۴). در این تحقیق با استفاده از اندازه گیری هورمونهای تیروکسین آزاد (FT4) و TSH عملکرد غده تیروئید در مادران باردار

بین تیروکسین آزاد موجود در نمونه‌های سرم ولیگانند (بیوتین) برای اتصال به آنتی‌بادی منوکلونال حاوی ید، رادیوآکتیویته ایجاد می‌شود که در نهایت با توجه به اینکه میزان رادیوآکتیو متصل به لوله‌ها (حاوی لیگانند) پس از آنکوباسیون با میزان تیروکسین آزاد نمونه‌های سرم نسبت عکس دارد می‌توانیم میزان FT4 سرم را اندازه بگیریم.

### نتایج

میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۲۴/۵ سال (۴۷-۱۳ سالگی) می‌باشد. از تعداد ۵۰۰ نمونه سرم مورد بررسی ۱۰/۲٪ (n=۵۱) مربوط به سه ماهه اول، ۲۷/۶٪ (n=۱۳۸) مربوط به سه ماهه دوم و ۶۲/۲٪ (n=۳۱۱) مربوط به سه ماهه سوم حاملگی بود. تغییرات میزان TSH در ماه‌های مختلف حاملگی با استفاده از تعیین میانگین میزان آن در هر ماه در شکل ۱ آمده است.

جهت تعیین محدوده طبیعی میزان FT4، نمونه سرم ۱۰۰ زن باردار با TSH طبیعی بطور تصادفی انتخاب و میزان FT4 در سه ماهه‌های مختلف حاملگی مشخص گردید. ارقام حاصل (X+2SD) در سه ماهه اول ۱۹+۵/۸ pmole/l، در سه ماهه دوم ۱۷/۳+۷ pmole/l و در سه ماهه سوم ۱۶/۱+۷/۲ pmole/l بود. تغییرات میزان FT4 در سه ماهه‌های مختلف حاملگی در شکل ۲ قید شده است.

معیار تشخیصی برای هیپوتیروئیدسم، افزایش میزان TSH سرم بالاتر از سه برابر

مرحله‌ای<sup>(۱)</sup> و با استفاده از دستگاه گاما-کانتر (Gammamatic, Kontron, Analytical, Switzerland) انجام پذیرفت. در روش IRMA مخلوطی از آنتی‌بادیهای منوکلونال با تمایل بالا (High affinity monoclonal antibodies) با hTSH (human Thyroid Stimulating Hormone) موجود در نمونه‌های سرم و استاندارد واکنش می‌دهند. مکانیسم واکنش آن به این صورت است که یکی از این آنتی‌بادی‌ها که به <sup>125</sup>I متصل است به جایگاه منحصر به فردی در روی مولکول hTSH وصل می‌شود. آنتی‌بادی منوکلونال بعدی که متصل به بیوتین (Biotin) است به جایگاه دیگری بر روی مولکول hTSH متصل شده و ایجاد یک ساندویچ می‌کند. پس از انجام آنکوباسیون در دمای معمولی، آویدین (Avidin) پیوند شده و به فاز جامد مغناطیسی (Magnetic Solid Phase) به مقدار زیاد اضافه می‌گردد. این ماده سریعاً و به طور اختصاصی به کمپلکس hTSH و آنتی‌بادی اتصال یافته و در میدان مغناطیسی رسوب می‌کند. غلظت hTSH با میزان رادیوآکتیویته رسوب فوق نسبت مستقیم داشته که در مقایسه با منحنی استاندارد محاسبه می‌گردد.

جهت اندازه‌گیری FT4 نمونه‌های سرم و استاندارد با آنتی‌بادی منوکلونال متصل به ید رادیوآکتیو ضد تیروکسین و در حضور آنالوگ متصل شده و به بیوتین (Ligand) در لوله‌های پوشیده از آویدین مخلوط می‌شود. رقابت فعال

هورمون تیروئید مرتبط است، بعلت افزایش TBG کاهش می‌یابد. اندکس تیروکسین آزاد (FTI) که حاصل ضرب مقدار T3RU در FT4 سرم است، معمولاً در حاملگی در محدوده طبیعی است ولی در مجموع، این آزمون نیز برای بررسی وضعیت هورمون آزاد رضایت بخش نمی‌باشد (۲). از این رو اندازه‌گیری هورمون‌های آزاد (FT3 و FT4) و TSH با روش‌های حساس، راهنمای مناسبی برای ارزیابی عملکرد تیروئید مادر خواهد بود (۹).

اندازه‌گیری TSH در نمونه‌های مورد مطالعه در طی ماههای مختلف نشان دهنده یک روند افزایشی در میزان این هورمون بود و تغییرات تیروکسین آزاد (FT4) روند معکوس را نشان داد. در برخی از مطالعات، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در بعضی از پارامترهای تیروئید در سه ماهه‌های مختلف گزارش شده و در بعضی دیگر در حد طبیعی بوده‌اند (۲،۳،۴،۹). کاهش میزان TSH در سه ماهه اول حاملگی به تأثیرات hCG (human chorionic Gonadotropin) نسبت داده شده‌است، (۵،۶) که با پیشرفت حاملگی مقدار TSH سیر صعودی را طی می‌کند (۳،۱۱). از طرف دیگر FT4 و FT3 سرم نیز در سه ماهه اول بارداری به علت اثرات hCG افزایش یافته که مجدداً در سه ماهه سوم به محدوده طبیعی باز می‌گردد (۲،۶،۸،۹). گو اینکه در مطالعات بعضی از پژوهشگران اثر میزان آلبومین، TBG و اسیدهای چرب آزاد در نتایج روشهای مختلف اندازه‌گیری FT4 بحث انگیزه بوده (۱،۴)، اما اغلب محققین اثر آنالیت‌های

انحراف معیار و کاهش میزان FT4 سرم به میزان کمتر از دو برابر انحراف معیار میانگین مقادیر در نظر گرفته شد. بدین ترتیب ۴/۰٪ از زنان مورد مطالعه (n=۲) در طی دوران حاملگی دچار هیپوتیروئیدسم بودند. در این بررسی آزمایشگاهی میانگین مقدار TSH در افراد هیپوتیروئیدسم معادل  $7/6 \mu\text{IU/ml}$  و میانگین مقدار FT4 معادل  $10 \text{ pmole/l}$  تعیین گردید. علاوه بر آن در یک مورد میزان TSH افزایش داشت ولی میزان FT4 طبیعی بود (TSH=7.25 FT4=23) که تحت عنوان بیماری جبران شده تیروئید قرار گرفت.

معیار تشخیصی برای هیپرتیروئیدسم، کاهش TSH (پایین‌تر از یک انحراف معیار) و افزایش FT4 سرم به میزان بیش از دو برابر انحراف معیار میانگین مقادیر در نظر گرفته شد. ۲/۲ درصد (n=۱۱) از نمونه‌های مورد مطالعه، در این طبقه‌بندی جای گرفتند. میانگین میزان TSH افراد هیپرتیروئیدسم معادل  $0/02$  (۰-۰/۰۷) و میانگین میزان FT4 معادل  $36/6 \text{ pmole/l}$  (۶۸/۹-۲۶/۹) بدست آمد. ۱٪ از نمونه‌ها (n=۵) دارای TSH پایین‌تر از محدوده طبیعی و دارای FT4 نرمال بودند.

### بحث

در طی دوره حاملگی طبیعی تغییراتی در عملکرد غده تیروئید بوجود می‌آید. میزان FT3، T3، T4 سرم بعلت افزایش TBG (Thyroxin Binding Globulin) که ناشی از اثر استروژن است، افزایش می‌یابد. آزمون  $T3\text{uptake}$  که بطور معکوس با ظرفیت اتصال

طبیعی، FT3 بالا است (۹،۱۴،۱۵).

شیوع هیپوتیروئیدیسیم در مادران باردار مورد مطالعه، ۰/۴٪ بود که یک مورد از آنها سابقه سقط داشته و مورد دیگر بارداری اول را طی می نمود. هیپوتیروئیدیسیم نیز در مادران باردار بعلت تهدیدی که برای باروری دارد، نادر است (۱۵). در یک بررسی از ۲۰۰۰ نمونه مورد مطالعه، ۰/۳ درصد دچار هیپوتیروئیدیسیم بوده اند (۷). اغلب زنان مبتلا معمولاً تحت درمان هستند چونکه معمولاً بیماری آنها قبل از بارداری تشخیص داده می شود (۲،۱۴،۱۵). مواقعی نیز مادران باردار در طی حاملگی مبتلا می شوند که در این موارد علل شایع آن تیروئیدیت هاشیموتو یا درمان بیماری گریوز با دارو یا جراحی است (۳،۹،۱۴). تست های عملکرد تیروئید مادران باردار مبتلا به هیپوتیروئیدیسیم کاهش FT4 و افزایش TSH را نشان می دهند.

با توجه به اینکه مادران باردار مبتلا به بیماری های غده تیروئید، احتمال بالاتری برای سقط، پره اکلامپسی، کم خونی، خونریزی پس از زایمان و عوارض دیگر دارند (۱۴،۱۵) و از طرف دیگر کمبود هورمونهای تیروئید مادر موجب عقب ماندگی ذهنی و جسمی نوزادان می شود (۲،۷،۱۰،۱۵)، بنابراین درمان به موقع مادران کاملاً ضروری است.

در مجموع با در نظر گرفتن تظاهرات بالینی نه چندان مشهود و اختصاصی بیماریهای تیروئیدی در طی بارداری؛ بویژه پوشیده شدن علائم بالینی هیپرتیروئیدیسیم در مسیر حاملگی (به علت تشابهات عدیده علائم و نشانه های

سرم در نتایج FT4 در طی حاملگی را رد نموده اند (۲،۸،۹) و چنانکه نتایج بررسی ما نیز نشان داد، بنظر می رسد این وقایع (روند افزایشی TSH و سیر نزولی FT4) یک فرایند فیزیولوژیک طبیعی است و این مسئله بایستی بدقت در تفسیر نتایج لحاظ گردد.

از تعداد ۵۰۰ نمونه مورد مطالعه، ۱۱ مورد (۲/۲٪) دچار هیپرتیروئیدیسیم بودند. در بررسی سوابق این تعداد، سه مورد دارای سابقه سقط، یک مورد کاهش وزن نوزاد، یک مورد سابقه هیپرتیروئیدیسیم و یک مورد مشکوک به مول هیداتیفرم بودند. در مطالعات سایر پژوهشگران (۲،۹،۱۴) شیوع هیپرتیروئیدیسیم طی دوران بارداری ۰/۲٪ گزارش شده است که احتمالاً این امر بعلت اثرات منفی تیروکسین بر حاملگی و یا بعلت تشخیص و درمان این بیماری قبل از شروع بارداری است (۲). عوامل شایع هیپرتیروئیدیسیم در طی دوران بارداری در جدول ۱ آمده است و شایعترین آنها بیماری گریوز (Graves Disease) است که عواقبی نظیر سقط، زایمان زودرس، مرده زایی و یا کاهش وزن نوزاد را در پی دارد (۲،۱۴). بهرحال اگر فردی در طی بارداری مشکوک به ابتلاء به هیپرتیروئیدیسیم بود، بایستی اندازه گیری FT4 و TSH سرم وی انجام گیرد. در بیماران هیپرتیروئید، TSH کاهش و FT4 افزایش خواهد داشت. اگر FT4 طبیعی بود ولی شک در مورد تیروتوکسیکوز وجود داشته باشد (همچنانکه در ۵ مورد چنین امری مشاهده گردید) اندازه گیری FT3 ضروری است چرا که در ۳ تا ۵ درصد بیماران علیرغم FT4

جوادی (معاونت وقت امور آموزشی و پژوهشی) و دکتر مسلم نجفی (معاونت امور بهداشتی دانشگاه) در تصویب و اجرای این طرح و همچنین همکاری‌های بی‌شائبه خانم شیرین امیرمقدم (کارشناس مامایی) و آقای کمال الهیاری (کارشناس آزمایشگاه) در مراحل اجرایی پروژه کمال تشکر و امتنان را دارد.

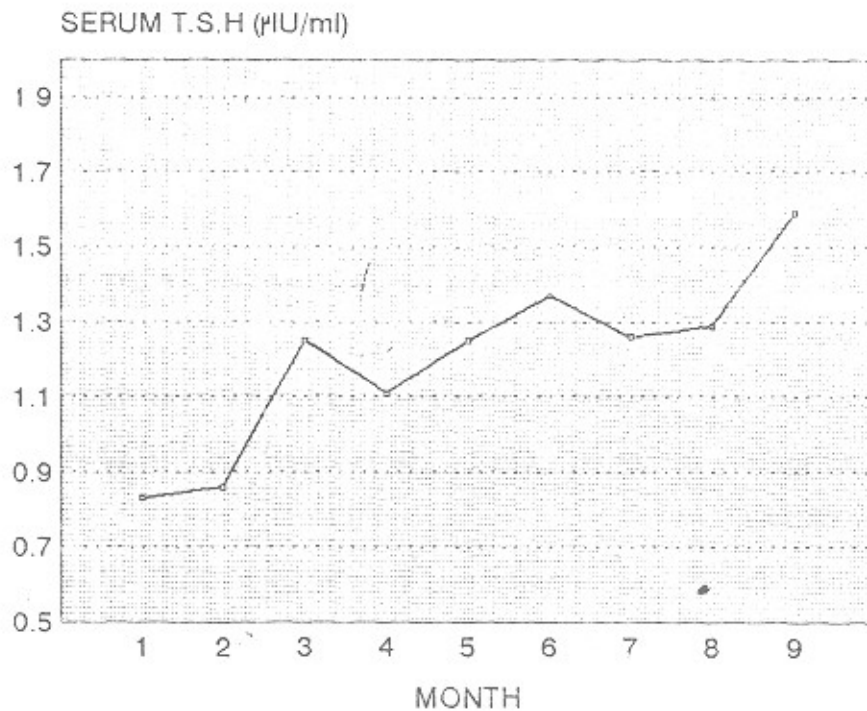
حاملگی و هیپرتیروئیدسم، اندازه‌گیری دقیق TSH و FT4 خون مادر می‌تواند پزشک را در کشف اتیولوژی علائم و تشخیص سریع مبتلایان و درمان به موقع یاری نماید. در این مسیر آگاهی بر تغییرات فیزیولوژیک این هورمون‌ها در حاملگی نیز امری ضروری خواهد بود.

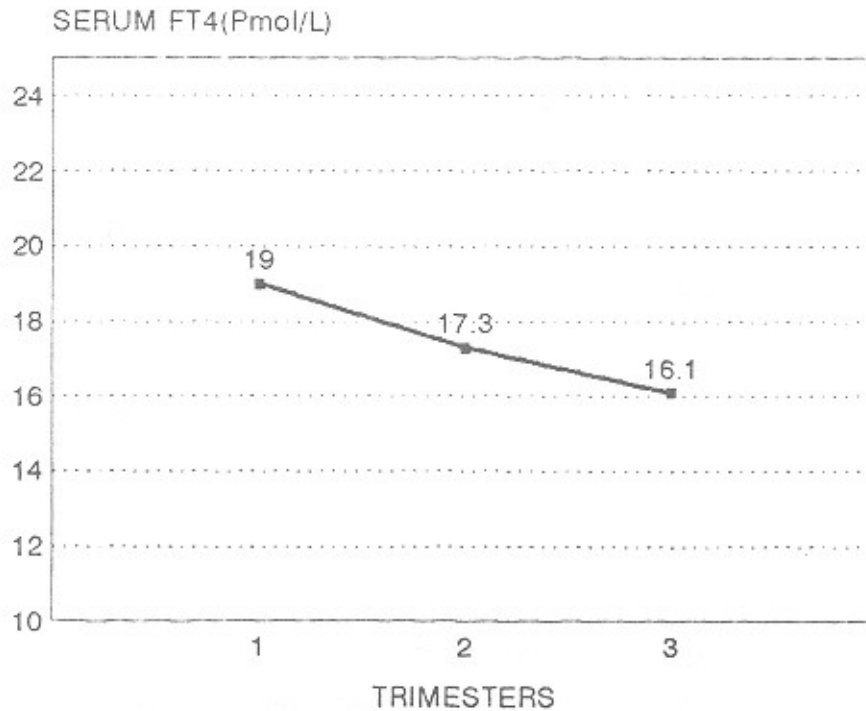
### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از الطاف دکتر حمیدرضا

جدول شماره ۱ - عوامل شایع هیپرتیروئیدسم در طی دوران بارداری (۴ و ۹)

Graves Disease
Acute(Subacute) thyroiditis
Hashimoto Disease(Hypermetabolic phase)
Hydatiform mole or choriocarcinoma
Toxic nodular Goiter
Toxic Adenoma





شکل ۲

## منابع و مأخذ

1. Bayer, M.F.:Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Medical clinics of North America*, Volume 75, No1, pp. 1-26,1991.
2. Becks, G.P,Burrow, G.N.:Thyroid disease and pregnancy. *Medical Clinics of North America*, Volume 75,no1, pp.121-150, 1991.
3. Chan, B.Y,Swaminathan , R.:Serum thyrotrophin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. *Brithish Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Volume 95,pp.1332-1336, 1988.
4. Deam,D,Goodwin,M,Ratnaike,S.:Comparison of four methods for free thyroxine. *Clinical Chemistry*, Volume 37,no4,pp.569-572,1991.
5. Glinioer, D., Soto, M.F.: Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , Volume 73,no2,pp.421-427,1991.
6. Guillaume , J., Schussler , G.C.:Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: High free thyroxine and blunted thyrotropin(TSH)response to TSH - releasing hormone in the first trimester. *Journal of Clinical Enelocrinology and Metabolism*, Volume 60, no4, pp.678-684, 1985.

7. Klein , R.Z.,Haddow,J.E.:Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clinical Endocrinology* , Volume 35,pp.41-46,1991.
8. Lazarus, J.H.:Thyroxine excess and pregnancy . *Acta Medica Austriaca*, Volume 21, no2, pp.53-60, 1991.
9. Lazarus, J.H.,Othman, S.:Thyroid disease in relation to pregnancy . *Clinical Endocrinology*, Volume 34, pp.91-98,1991.
10. Man E.B.,Holden,R.H.,Jones, W.S.:Thyroid function in human pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, Volume 109, no1 pp. 14-19, 1971.
11. Perelaman , A.H.,Johnson , R.L.,Clemons , R.D.,Finbery , H.J.,Clewel, W.H., Trujillo, L.:Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, volume 71, no3, pp.618-21, 1990.
12. Price ,A.,Griffithe ,H.,Morris, B.W.:A longitudinal study of thyroid function in pregnancy. *Clinical Chemistry*, Volume 35, no 2, pp.275-278, 1989.
13. Radunovic, N.,Dumes, Y.,Nastic , D.,Mandelbrot,L.,Dommergues M.:Thyroid function in fetus and mother during the second half of normal pregnancy. *Biological Neonate*, Volume 59, pp.139-148, 1991.
14. Sipes, S.L.,Malee, M.P.:Endocrine disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinical of North America*, Volume 19, no 14, pp.655-677, 1992.
- 15.Thomas ,R.,Reid ,R.L.:Thyroid disease and reproductive dysfunction: A Review. *Obstetrics and Gynecology* , volume 70, no5, pp.789-798, 1987.