

محدوده‌ی طبیعی مختص هر سه ماهه‌ی بارداری برای هورمون آزاد تیروکسین در زنان ایرانی

دکتر لادن مهران^{id}، دکتر ساحل شفیعی دولت آبادی^{id}، دکتر عطیه آموزگار^{id}، دکتر حسین دلشاد^{id}،
دکتر فریدون عزیزی^{id}

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکانیه‌ی
نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد
درون‌ریز، دکتر حسین دلشاد؛ e-mail: delshad1336@yahoo.com

چکیده

مقدمه: تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری عملکرد تیروئید و همچنین روش‌های اندازه‌گیری تیروکسین آزاد را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این اثرات سبب می‌شود تا روش‌های ایمنونواسی برای تشخیص هیپوتیروکسینمی در بارداری قابل اعتماد نباشند. با توجه به کفایت ید در زنان باردار ایرانی، نیاز به تعیین محدوده مرجع تیروکسین آزاد در این گروه احساس می‌شود. **مواد و روش‌ها:** هزار و هشتاد و هفت زن باردار، از دوره‌های مختلف سه ماهه بارداری، به صورت تصادفی از درمانگاه‌های مراقبت‌های بارداری مراکز بهداشت ۱۲ استان کشور انتخاب گردیدند. بعد از اعمال معیارهای خروج برای تعیین محدوده طبیعی، پانصد و هشتاد و هفت نفر وارد مطالعه شدند. هورمون‌های محرک غده تیروئید (TSH)، تیروکسین آزاد (FT4) و آنتی‌بادی ضد تیروئید پراکسیداز تیروئیدی (TPOAB) اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: میانگین سن شرکت‌کنندگان $27/6 \pm 5/7$ سال و میانگین ید ادرار (۱۸۸-۳۲۱) ۲۳۶ میکروگرم بر لیتر بود. صدک‌های ۵ و ۹۵ به دست آمده برای هورمون FT4 به ترتیب در سه ماهه اول بارداری: ۰/۹۳ و ۱/۳۵، سه ماهه دوم: ۰/۷۸ و ۱/۱۵ و در سه ماهه سوم ۰/۷۷ و ۱/۱۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر بودند. نتیجه‌گیری: با توجه به سیر نزولی مقادیر محدوده‌ی طبیعی FT4 از سه ماهه اول به سوم بارداری، لحاظ نمودن محدوده‌ی طبیعی مختص هر سه ماهه‌ی بارداری، برای اقدامات تشخیصی و درمان بیماری‌های تیروئید در زنان باردار ایرانی، ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: بارداری، محدوده نرمال، هورمون‌های تیروئیدی، تیروکسین آزاد

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۶/۲۷ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۹/۶ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲

مقدمه

تغییرات فیزیولوژیک دوران بارداری، کارکرد تیروئید و تست‌های عملکردی آن را (مخصوصاً در سه ماهه اول بارداری) تحت تاثیر قرار می‌دهند.^{۱،۲} در نیمه اول بارداری، هورمون‌های تیروئیدی مادر نقش مهمی در رشد و نمو جنین و جفت دارند. جنین تا زمانی که قادر به تولید هورمون‌های تیروئیدی نیست (هفته ۱۳ الی ۱۵ بارداری)، از تیروکسین

آزاد (FT4)^۱ مادری استفاده می‌کند.^{۳،۴} در دوران بارداری، هورمون گونادوتروپین جفتی^۵ (HCG) با اثر بر غده تیروئید، موجب افزایش تولید هورمون‌های تیروئیدی و مهار ترشح تیروتروپین^۶ (TSH) می‌شود.^۵ از سوی دیگر، استروژن سبب افزایش سنتز و کاهش کلیرانس کلیوی گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های تیروئیدی^۷ (TBG) و در نتیجه

i -Free Thyroxine

ii -Human Chorionic Gonadotropin

iii- Thyroid Binding Globulin

iv -Thyroid Stimulating Hormone

افزایش غلظت این گلوبولین می‌شود. نهایتاً این تغییرات منجر به افزایش گذرای سطح تیروکسین تام^۱ و تغییراتی در سطح FT4 می‌گردد.^۶

شیوع اختلال‌های تیروئیدی در زنان باردار ایرانی حدود ۱۸/۱ درصد و شیوع هیپوتیروئیدی در بین آنان بالاتر از هایپرتیروئیدی می‌باشد.^۶ هیپوتیروئیدی در دوران بارداری، با احتمال افزایش فشارخون بارداری، زایمان پیش از موعد^{۱۱} و اختلال تکامل و رشد عصبی جنین همراه می‌باشد.^{۷،۸} هایپرتیروئیدی در دوران بارداری مادر را مستعد پره‌اکلامپسی و نارسایی قلبی می‌کند.^۹ معمولاً ارزیابی اولیه عملکرد تیروئید با اندازه‌گیری TSH صورت می‌گیرد. با این حال، گاهی پزشک برای بررسی مواردی از جمله هیپوتیروکسیمی ایزوله، نیاز به روشی مطمئن برای اندازه‌گیری FT4 دارد. ارزیابی FT4، به دلیل تغییرات

فیزیولوژیک همراه با بارداری با چالش مواجه است. روش‌های رایج مبتنی بر ایمونواسی، نسبت به تغییرات پروتئین‌های متصل شونده بسیار حساسند و نمی‌توانند مقدار FT4 را به دقت اندازه‌گیری نمایند.^{۱۰} همچنین قابل انتظار است که کاهش TBG و آلبومین در بارداری، بر این روش‌ها اثر بگذارند.^{۱۱،۱۲} به این ترتیب، برخی پژوهش‌ها کاهش FT4 و برخی دیگر، عدم تغییر و حتی افزایش سطح این هورمون را در بارداری گزارش کرده‌اند.^{۱۳،۱۴} بنابراین روش‌های ایمونواسی برای اندازه‌گیری FT4، جهت تشخیص هیپوتیروکسیمی در زنان باردار، به‌ویژه در سه ماهه اول، قابل اعتماد نیستند.^{۱۵،۱۶} در مناطق مختلف جهان؛ از جمله استرالیا^{۱۷} و انگلیس،^{۱۸} مطالعاتی به منظور تعیین محدوده نرمال FT4 در هر سه‌ماهه‌ی بارداری انجام شده‌است (جدول ۱).

جدول ۱ - مطالعات تعیین محدوده نرمال هورمون آزاد تیروکسین در جهان

نویسنده	سال	کشور-تعداد	محدوده مرجع FT4		
			سه ماهه اول	سه ماهه دوم	سه ماهه سوم
آلمومیم و همکاران ^{۳۶}	۲۰۱۶	عراق - ۸۹۳	۰/۸-۱/۵۳	۰/۷-۱/۲۰	۰/۷-۱/۲۰
مارواها و همکاران ^{۳۷}	۲۰۰۸	هند - ۳۳۱	۱۲-۱۹/۴۵	۹/۴۸-۱۹/۵۸	۱۱/۳۲-۱۷/۷
دهت و همکاران ^{۳۸}	۲۰۰۶	عرب‌های امارات متحده عربی - ۴۰۱	۲۴/۶-۸/۹	۱۹/۳-۸/۴	۱۸/۰-۸/۰
دهت و همکاران ^{۳۸}	۲۰۰۶	سایر عرب‌ها - ۴۶۵	۲۲/۳-۱۰/۵	۱۸/۷-۹/۵	۱۷/۴-۸/۸
دهت و همکاران ^{۳۸}	۲۰۰۶	آسیایی‌ها - ۲۷۴	۱۱/۳-۲۱/۹	۱۸/۵-۹/۷	۱۶/۶-۸/۹
ژیلبرت و همکاران ^{۳۷}	۲۰۰۸	استرالیا - ۱۸۲۱	۱۰/۴-۱۷/۸	-	-
آکارسو و همکاران ^{۳۹}	۲۰۱۶	ترکیه - ۲۴۶۰	۱۰/۳۰-۱۸/۱۱	۱۰/۳۰-۱۸/۱۵	۱۰/۳۰-۱۷/۸۹
زنگ و همکاران ^{۴۰}	۲۰۱۶	چین - ۲۵۴	۱۳/۳۶-۲۰/۸۱	۱۱/۵۷-۱۶/۶۲	۱۰/۰۱-۲۰/۵۷
آلرا و همکاران ^{۴۱}	۲۰۱۹	اسپانیا - ۴۰۰	۰/۸۵-۱/۲۴	۰/۸۲-۱/۲۰	۰/۶۷-۱/۰۶
وی و همکاران ^{۳۵}	۲۰۱۸	چین - ۱۵۵	۱۱/۸۸-۲۰/۰۶	۹/۸۹-۱۵/۸۰	۹/۲۲-۱۵/۷۷
موون و همکاران ^{۴۲}	۲۰۱۵	کره - ۴۶۵	۰/۸۳-۱/۶۵	۰/۷۱-۱/۲۲	۰/۶۵-۱/۱۳
موستکا منیجا همکاران ^{۴۳}	۲۰۱۷	لهستان - ۱۷۲	۱۱/۹۹-۲۱/۸۹	۱۰/۴۶-۱۶/۶۷	۸/۹۶-۱۷/۲۳
بستویج همکاران ^{۱۸}	۲۰۱۴	انگلیس - ۱۶۳۴۶	۱۰/۹-۱۷/۹	-	-
بستویج و همکاران ^{۱۸}	۲۰۱۴	ایتالیا - ۵۵۰۰	۷/۴-۱۲/۲	-	-
لمبرت مسرلین و همکاران ^{۴۴}	۲۰۰۸	آمریکا - ۹۵۶۲	۰/۸۵-۱/۲۸	۰/۷۷-۱/۲۶	-
منیستو و همکاران ^{۴۵}	۲۰۱۱	فنلاند - ۹۳۶۲	۱۱-۲۲	-	-

ملی ید رسانی، قادر به تأمین ید مورد نیاز زنان باردار از طریق مصرف همگانی نمک یددار نبوده و کمبود ید

بر اساس اولین طرح ملی پایش ید و عملکرد غده تیروئید در زنان باردار ایرانی در سال ۱۳۹۲، مشخص شد که برنامه

i- Total T4

ii- Preterm Labor

سنجی ملی بهداشت و آزمایش ملی (NHANES)ⁱⁱⁱ به دست آمده است.^{۲۱،۲۲}

در مرحله اول، با استفاده از روش احتمال بر مبنای اندازه^{iv} (PPS) واحد مورد مطالعه که خوشه نامیده می‌شود انتخاب گردید. هر خوشه با روش نمونه‌برداری تصادفی سیستماتیک خطی^v و به صورت مستقل از یکدیگر، از فهرست بیمارستان‌ها، مراکز تسهیلات زایمانی و مراکز بهداشت مادر و کودک شهری و روستایی هر استان تعیین شدند. سپس از میان آن‌ها تعدادی خوشه، به منظور اندازه‌گیری ید ادراری و تهیه نمونه خون برای ارزیابی عملکرد غده تیروئید، انتخاب شدند. لازم به ذکر است که تمام زنان باردار با حاملگی غیر تک قلوئی، سابقه مثبت اختلال‌های و جراحی‌های تیروئید و مصرف داروهای موثر بر تیروئید از مطالعه حذف شدند.

استان‌های کشور بر اساس میانه ید ادرار دانش‌آموزان که در سال ۹۱-۹۲ مورد مطالعه قرار گرفته است، به سه گروه (کمتر از ۱۰۰ میکروگرم بر لیتر - ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم بر لیتر و بیشتر از ۱۵۰ میکروگرم بر لیتر) تقسیم می‌شوند.^{۲۳} در این مطالعه برای انتخاب جمعیت، از این گروه‌بندی استفاده شد. از هر گروه ۴ استان و از هر استان، یک مرکز شهری و یک مرکز روستایی به صورت تصادفی برگزیده شدند. از هر مرکز شهری ۲۰ زن باردار و از هر مرکز روستایی ۱۰ زن باردار در هر یک از دوره‌های سه ماهه بارداری وارد مطالعه شدند. به این ترتیب جمعیت مورد مطالعه این پژوهش متشکل از ۹۰ زن باردار در هر استان (۶۰ نفر از مناطق شهری و ۳۰ نفر از مناطق روستایی) و ۱۰۸۰ نفر در کل کشور بود. با در نظر گرفتن ریزش نمونه‌ها و یا مخدوش شدن برخی از نمونه‌های خون و ادرار در زمان حمل آن‌ها به پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، حجم نمونه انتخاب شده بیش از حجم نمونه محاسبه شده می‌باشد.

با توجه به فهرست بیمارستان‌ها، مراکز تسهیلات زایمانی و مراکز بهداشتی درمانی شهری روستایی و خانه‌های بهداشت هر استان، دو مرکز در هر استان (یک مرکز شهری و یک مرکز روستایی) به صورت تصادفی انتخاب شدند. گروه مسئول جمع‌آوری اطلاعات در هر مرکز

چشم‌گیری در این زنان وجود داشت.^{۱۹} با هدف پیشگیری از کمبود ید زنان باردار، قرص‌های یدوفولیک (حاوی ۱۵۰ میکروگرم ید و ۵۰۰ میکروگرم اسید فولیک) با نظارت مرکز تحقیقات علوم غدد درون‌ریز توسط درسا دارو تهیه و در بسیاری از استان‌های کشور توزیع گردید. نتایج دومین پایش ملی ارزیابی ید زنان باردار (پنج سال بعد) حاکی از کفایت یدرسانی در این گروه بود.^{۲۰}

با توجه به چالش‌های موجود در اندازه‌گیری FT4 در دوران بارداری و لزوم تعیین محدوده مرجع طبیعی هورمون‌های تیروئیدی برای هر جمعیت، به نظر می‌رسد تعیین دامنه مرجع FT4 در هر دوره‌ی سه ماهه بارداری برای جمعیت زنان ایرانی، به ویژه پس از اطمینان از کفایت یدرسانی، ضروری است. لذا، هدف از اجرای این مطالعه، تعیین دامنه‌ی مرجع FT4 در زنان باردار سالم ایرانی با دریافت کافی ید، برای هر دوره سه ماهه بارداری است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی کشوری که دو سال پس از اجرای طرح ملی مکمل یاری ید در دوران بارداری صورت گرفت،^{۲۰} مجموعاً ۱۰۷۷ زن باردار ایرانی در سنین مختلف بارداری، که از مهر ۹۷ تا اسفند ۹۸ به بیمارستان‌ها، مراکز تسهیلات زایمانی و مراکز بهداشتی-درمانی شهری، روستایی و خانه‌های بهداشت منتخب ۱۲ استان مراجعه کرده بودند، به صورت تصادفی برگزیده و وارد مطالعه شدند. از این میان، ۶۷ نفر به دلایل مختلفی از جمله: مثبت بودن آنتی‌بادی ضد پروکسیدان تیروئیدی (تعداد=۶۷)، ید ادراری کمتر از ۱۵۰ میکروگرم بر لیتر (تعداد=۳۷۰)، مصرف داروهای موثر بر عملکرد تیروئید (تعداد=۱۱)، جراحی‌های تیروئید (تعداد=۴)، سابقه اختلال‌های تیروئید (تعداد=۳) و بارداری‌های بیشتر از یک قلوئی (تعداد=۱۲) از مطالعه حذف شدند. این مطالعه مقطعی با ۶۱۰ نفر آغاز گردید، که در ادامه ۱۶ نفر به دلیل داده‌های خارج از محدوده TSH و ۷ نفر به دلیل عدم وجود داده‌هاⁱ از مطالعه حذف شدند. در آخر، بررسی‌هایی بر روی ۵۸۷ زن باردار سالم با حاملگی تک قلوئی و دریافت ید کافی انجام گردید (نمودار ۱). شایان ذکر است که معیارهای خروج از مطالعه حاضر اختصاصی بوده و از ترکیب توصیه‌های آکادمی ملی بیوشیمی بالینی (NACB)ⁱⁱ و نظر

iii- National Health and Nutrition Examination Survey

iv -Probability Proportionate to Size

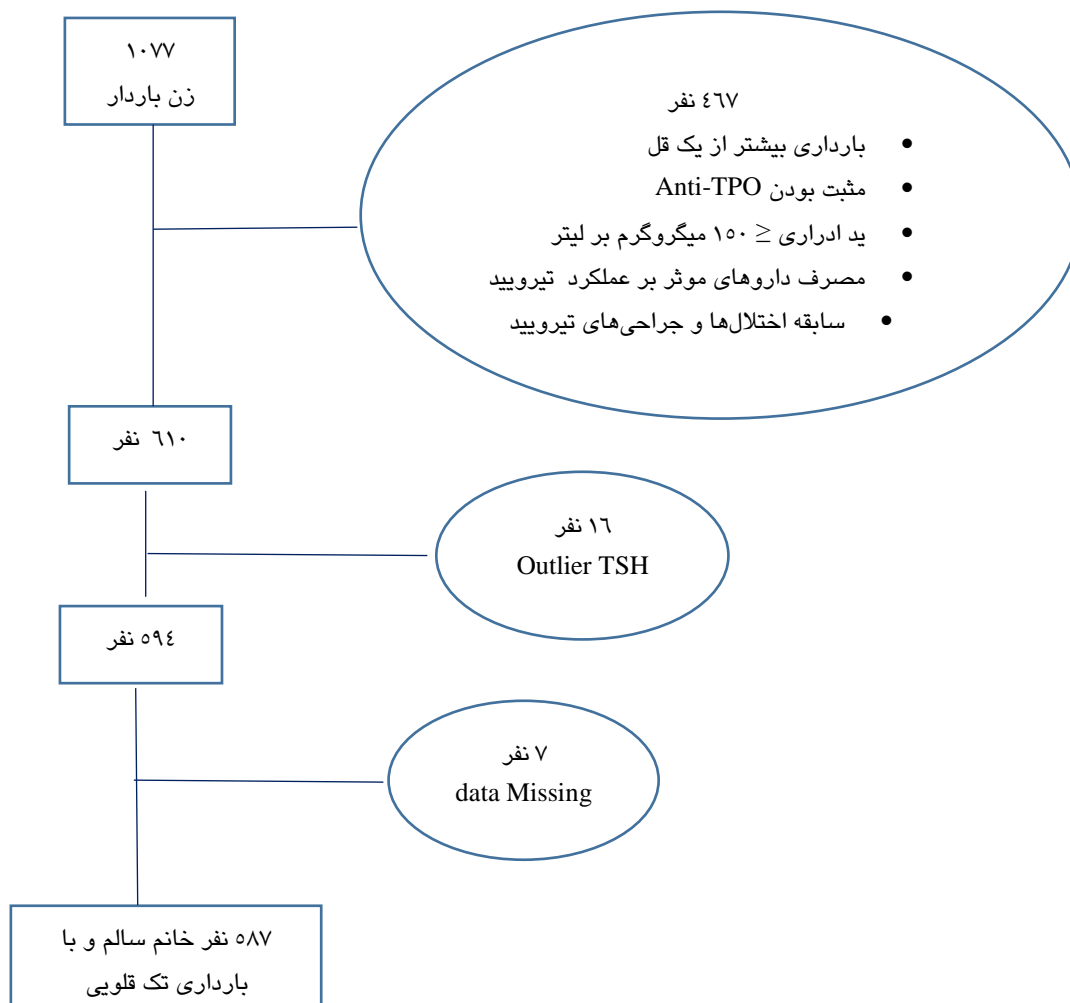
v -Linear Systematic Random Sampling

i- Missing Data

ii -National Academy of Clinical Biochemistry

مصرف سیگار، سابقه بیماری تیروئید و مصرف مواد حاوی ید و نمک ید دار آن‌ها تکمیل شدند.

منتخب، ۴۵ زن باردار را (از هر سه ماهه بارداری ۱۵ نفر) برگزید و پرسش‌نامه‌ها بر اساس داده‌های دموگرافیک،



شکل ۱- نمودار جمعیت مورد مطالعه

تیروئیدی (TPOAb)ⁱ و سه نمونه ادرار به صورت جداگانه برای اندازه‌گیری غلظت ید ادراری گرفته شد. برای نمونه‌گیری ادرار، یک لیوان یک بار مصرف در اختیار زن باردار قرار گرفته و ۱۰ میلی‌لیتر ادرار از ایشان گرفته می‌شد. سپس نمونه ادرار در لوله‌های مخصوص با نام و نام خانوادگی و کد شناسایی فرد ریخته می‌شد. ظروف حاوی ادرار بعد از قرارگیری در جعبه، در محل خنک (ترجیحاً "یخچال) نگهداری شده و فرد هماهنگ‌کننده بعد از اتمام نمونه‌گیری‌ها، نمونه‌ها را در ظرف حاوی کیسه یخ به همراه پرسش‌نامه‌های تکمیل شده، به پژوهشکده علوم غدد

ماماهای آموزش‌دیده در مراکز منتخب، اطلاعات لازم را در اختیار شرکت‌کنندگان قرار داده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی جهت انجام اقدامات آزمایشگاهی دریافت کردند. به علاوه، تاریخچه مربوط به مسایل زنانگی و زایمانی آن‌ها نیز بر اساس یک پرسش‌نامه استاندارد، جمع‌آوری و معاینات پزشکی هر فرد به صورت جداگانه انجام شد. محاسبه سن بارداری بر اساس تاریخ اولین روز از آخرین قاعدگی طبیعی فرد صورت گرفت. سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری به ترتیب ۱۴ هفته \leq ، ۱۵ الی ۲۸ هفته و \leq ۲۹ هفته تعریف شدند. از شرکت‌کنندگان در هر سه ماهه بارداری، نمونه‌های سرمی برای ارزیابی TSH، FT4، و آنتی‌بادی ضد پروکسیداز

i -Thyroid Peroxidase Antibody

هورمون در هر دوره سه ماهه بارداری، با محاسبه صدک‌های ۵ و ۹۵ (فاصله ۹۰٪ مرکزی) و با استفاده از روش بوت استرپ تعیین شد. جهت مقایسه تفاوت هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌ها با سن‌های حامگی مختلف، اندازه‌گیری آن‌ها چندین بار تکرار گردید.

شرکت در نمونه‌گیری‌ها با رضایت کامل افراد مورد مطالعه بود. با توجه به این که نمونه‌گیری‌ها با عارضه‌ای توأم نبوده و نتایج حاصل از این پژوهش به مقابله با اختلال‌های تیروئیدی در دوران بارداری و عوارض آن در مادر و جنین کمک به سزایی می‌کند، انجام آن بسیار با ارزش و با اهمیت می‌باشد. کد کمیته اخلاق برای طرح پژوهشی حاضر IR.SBMU.MSP.REC.1399.761 می‌باشد.

یافته‌ها

تعداد زنان باردار در سه ماهه‌های اول، دوم و سوم به ترتیب، ۲۰۵ نفر (۳۴/۹٪)، ۲۲۲ نفر (۳۷/۸٪) و ۱۶۰ نفر (۲۷/۲٪) بود. میانگین سنی کل جمعیت مورد مطالعه (۵۸۷ زن باردار) $27/6 \pm 0/7$ سال و میانگین \pm انحراف معیار برای سن بارداری (بر حسب هفته) $20/8 \pm 9/4$ هفته بود. سایر اطلاعات پایه و دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه، در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تحویل می‌داد.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

اندازه‌گیری ید ادراری به صورت دستی و بر اساس روش طیف سنجی نوری انجام شد.^{۲۴} اندازه‌گیری TSH و FT4 به روش الکتروکمی لومینسانس و با استفاده از کیت‌های تشخیصی شرکت روشه و آنالیزور کوباس (هیتاچی ۴۱۱-۵، آلمان) اندازه‌گیری شدند. سطح سرمی TPOAb با استفاده از روش ایمونو آنزیموتریک و کیت تجاری مونوبایند (آمریکا) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی برای هر یک از پارامترهای آزمایشگاهی، بنا به ادعای شرکت سازنده در هر محدوده‌ی غلظتی متفاوت می‌باشد ضریب تغییرات درون و برون آزمونی برای پارامترهای FT4، TSH، Anti-TPO و غلظت ید ادراری به ترتیب: (۳/۳٪ - ۲/۱٪)، (۴/۷٪ - ۲/۷٪)، (۵/۳٪ - ۲/۵٪)، (۳/۹٪ - ۴/۴٪) می‌باشد.

متغیرهای پیوسته با توزیع متقارن به صورت میانگین و انحراف استاندارد و متغیرهای پیوسته با توزیع غیر متقارن به صورت میانه و دامنه میان چارکی گزارش شده است. همچنین متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد گزارش شده است و برای سنجش متقارن بودن توزیع داده‌ها آزمون شاپیروویک مورد استفاده قرار گرفت. متغیرهای FT4، TSH و ید ادراری توزیع متقارن نداشتند. دامنه مرجع هر

جدول ۲- اطلاعات پایه و دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه (تعداد=۵۸۷ نفر)

$27/6 \pm 0/7$	میانگین سن (بر حسب سال) \pm انحراف معیار
$20/8 \pm 9/4$	میانگین سن بارداری (بر حسب هفته) \pm انحراف معیار
	تعداد بارداری‌های قبلی
	یک
	بیشتر از یک
	تعداد در مناطق (درصد)
	روستایی
	شهری
	FT4 (نانوگرم بر دسی‌لیتر)
	TSH (میلی‌واحد بین‌المللی بر لیتر)
	UIC (میکروگرم بر لیتر)
	مثبت TPOAb (≥ 30 واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)

میانگین \pm انحراف معیار برای FT4، میانه [IQR] برای TSH و UIC

دسی‌لیتر، سه ماهه دوم: ۰/۷۸ و ۱/۱۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر و سه ماهه سوم ۰/۷۷ و ۱/۱۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر بودند. سایر صدک‌ها برای دو هورمون FT4 و TSH در سه ماهه بارداری، در جدول شماره ۳ به صورت جداگانه ذکر شده است. محدوده‌ی میان صدک‌های ۵ و ۹۵ به عنوان دامنه‌ی مرجع هورمون‌های تیروئیدی (FT4 و TSH) در زنان باردار سالم ایرانی با حاملگی تک قلوئی در نظر گرفته شده است.

میان‌ه‌ی ادرار در کل جمعیت، (۱۸۸-۳۲۱) ۲۳۶ میکروگرم بر لیتر اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج مطالعه انجام شده، میان‌ه‌ی ادراری در سه ماهه‌های اول، دوم و سوم به ترتیب (۱۸۸-۳۲۲) ۲۴۱ میکروگرم بر لیتر، (۱۹۰-۳۳۷) ۲۴۰ میکروگرم بر لیتر و (۱۸۴-۲۹۴) ۲۲۹ میکروگرم بر لیتر بود. صدک‌های ۵ و ۹۵ به دست آمده از نتایج مطالعه برای FT4 به ترتیب در سه ماهه اول: ۰/۹۳ و ۱/۳۵ نانوگرم بر

جدول ۳ - مقادیر میانگین، میان‌ه‌ی اختصاصی در سه ماهه بارداری برای هورمون‌های FT4 و TSH

صدک ۲/۵	صدک ۵	صدک ۵۰	صدک ۹۵	صدک ۹۷/۵	میانگین	انحراف معیار
۰/۸۹	۰/۹۳	۱/۱۱	۱/۳۵	۱/۵۰	۱/۱۳	۰/۱۳
۰/۷۵	۰/۷۸	۰/۹۶	۱/۱۵	۱/۲۰	۰/۹۵	۰/۱۱
۰/۷۵	۰/۷۷	۰/۹۳	۱/۱۵	۱/۲۹	۰/۹۳	۰/۱۲
۰/۱۸	۰/۳۸	۲/۰۵	۴/۷۵	۵/۲۷	۲/۲۰	۱/۲۴
۰/۷۳	۱/۰۰	۲/۴۵	۴/۳۴	۵/۱۹	۲/۵۷	۱/۰۳
۰/۷۳	۱/۱۲	۲/۵۲	۴/۷۴	۵/۱۲	۲/۵۹	۱/۰۲

بحث

این پژوهش، اولین مطالعه کشوری جهت تعیین محدوده‌ی مرجع FT4 در زنان سالم باردار ایرانی بعد از اطمینان از کفایت ید رسانی می‌باشد. میانگین و صدک‌های FT4 از سه ماهه اول به سوم روند کاهنده داشتند. به طوری که این کاهش در سه ماهه اول به دوم بسیار چشم‌گیرتر و در سه ماهه دوم به سوم ناچیز بود. پایین محدوده مرجع FT4 برای سه ماهه اول ۰/۹۳ نانوگرم بر دسی‌لیتر و برای سه ماهه‌های دوم و سوم به ترتیب ۰/۷۸ و ۰/۷۷ نانوگرم بر دسی‌لیتر و سقف آن در سه ماهه اول ۱/۳۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر بود که در سه ماهه دوم به ۱/۱۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر کاهش یافته اما در سه ماهه سوم تغییری نداشت (۱/۱۵ نانوگرم بر دسی‌لیتر). به نظر می‌رسد تغییرات FT4 در اوایل دوران بارداری نسبت به اواخر آن قابل ملاحظه‌تر است و این موضوع موید اهمیت اندازه‌گیری مقادیر این هورمون در دوران بارداری، به ویژه اوایل این دوره می‌باشد.

حداقل ۲-۳ درصد زنان باردار در دوران بارداری اختلال‌های تیروئیدی را تجربه می‌کنند. از میان آنان ۴-۲۰ درصد دچار هیپرتیروئیدی می‌شوند؛ که معمولاً مرتبط با بیماری گریوز^۱ است. میزان شیوع هیپوتیروئیدی در بارداری، بین ۰/۵٪ الی ۳/۵٪ است، که تیروئیدیت هاشیموتو^۲، شایع‌ترین علت آن می‌باشد.^۳ در مطالعه اخیر^۴ که در ایران صورت گرفته، شیوع اختلال‌های تیروئیدی در دوران بارداری حدود ۱۸/۱٪ گزارش شده است که در این میان، هیپوتیروئیدی درصد بالاتری را به خود اختصاص می‌دهد (۱۳/۱٪) و هیپرتیروئیدی سهم کمتری دارد (۳/۳۱٪).^۵ هیپوتیروکسینمی ایزوله^۶ یک اختلال تیروئیدی شایع در بارداری می‌باشد که میزان بروز آن از ۱/۳٪ تا ۲۳/۹٪ در مطالعات مختلف گزارش شده است.^{۷-۲۰} دقت نامعلوم در اندازه‌گیری FT4، تعریف نامشخص از FT4 پایین در دوران بارداری و حتی نبود مقادیر مرجع منطقه‌ای برای این هورمون، می‌تواند از علل گزارش نتایج متفاوت شیوع

i - Graves Disease

ii- Hashimoto Thyroiditis

iii- Isolated Maternal Hypothyroxinemia

سپاین و همکارانش^۱، کاهش مقدار FT4 در اکثر روش‌های ایمنونواسی به دنبال تغییر در پروتئین‌های متصل‌شونده مشاهده می‌شود.^{۳۳} به علاوه، TT4 و FT4 در دوران بارداری با یکدیگر رابطه عکس دارند و به نظر می‌رسد مقادیر FT4 قابل اطمینان‌تر از TT4 است.^{۱۴} از آنجا که در مقایسه محدوده مرجع FT4 پیشنهادی توسط تولیدکنندگان کیت‌های آزمایشگاهی در سه ماهه‌های مختلف بارداری و زنان غیرباردار شاهد تفاوت‌هایی هستیم، استفاده از یک محدوده مرجع FT4 مخصوص زنان باردار یک جمعیت بسیار با ارزش و کاربردی است.^{۳۴}

مطالعاتی از این قبیل در نقاط مختلف دنیا به منظور ارائه محدوده‌ی مرجع برای یک جمعیت خاص انجام شده است. برای مثال وی و همکارانش^{۱۱} طی یک مطالعه آینده‌نگر و طولی در سال ۲۰۱۸ در کشور چین، با بررسی ۱۵۵ نفر زن باردار تک قلو، مقادیر بین صدک ۲/۵ و ۹۷/۵ را به عنوان محدوده مرجع FT4 معرفی کرده‌اند که برای سه ماهه اول، دوم و سوم به ترتیب ۲۰/۰۶-۱۱/۸۸، ۱۵/۸۰-۹/۸۹ و ۱۵/۷۷-۹/۲۲ پیکومول بر لیتر می‌باشند.^{۲۰} همچنین آلمومین و همکارانش^{۱۱} در سال ۲۰۱۶ در کشور عراق موفق شدند تا با مطالعه ۸۹۳ زن باردار اهل بصره، محدوده مرجع FT4 را برای سه ماهه‌های مختلف بارداری (سه ماه اول: ۱/۵۳-۰/۸ نانوگرم بر دسی‌لیتر، سه ماه دوم: ۱/۲۰-۰/۷ نانوگرم بر دسی‌لیتر، سه ماه سوم: ۱/۲۰-۰/۷ نانوگرم بر دسی‌لیتر) ارائه دهند.^{۳۶} سایر پژوهش‌های مشابه در جدول شماره ۱ به صورت خلاصه ارائه شده است.

از نقاط قوت این پژوهش می‌توان به بکارگیری معیارهای دقیق جهت ورود افراد به مطالعه اشاره کرد که در اکثر مطالعه‌ها نادیده گرفته شده است. همچنین معیارهای خروج در مطالعه ما ترکیبی از توصیه‌های آکادمی ملی بیوشیمی بالینی (NACB) و نظر سنجی ملی بهداشت و معاینه ملی (NHANES) می‌باشد.^{۳۱،۳۲} در این بررسی، از کیت‌های یکسان جهت اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی استفاده شد. به علاوه، کفایت ید مادر باردار با اندازه‌گیری غلظت ید ادراری در سه نوبت تایید شد و خلاف سایر مطالعات، صرفاً مبتنی بر فرض کافی بودن ید در یک منطقه خاص نبوده است. مطالعه ما نقاط ضعفی نیز دارد. ما در این مطالعه برای

هیپوتیروکسینمی و عوارض آن در مطالعات باشند.^{۱۱،۳۸} اختلال‌های تیروئیدی در این دوران عوارضی جدی برای مادر و جنین به همراه دارد. برای مثال، هیپوتیروئیدی باعث افزایش احتمال سقط جنین، افزایش فشارخون بارداری و پره‌اکلامپسی، پره‌ترم لیبر، خون‌ریزی بعد از زایمان و مرده‌زایی می‌شود.^۷ هیپوتیروئیدی موجب کاهش غلظت TSH در گردش خون جنینی و به دنبال آن، کاهش بیان گیرنده‌های TSH در مغز جنین می‌شود. به طوری که زنان باردار هیپوتیروئید در صورت عدم درمان و مدیریت بیماری خود، شاهد افزایش احتمال تاخیر در تکامل سایکوموتور و اختلال در توجه و گفتار زبان فرزند خود می‌باشند.^{۲۹،۳۰} به علاوه، هیپوتیروئیدی تحت بالینی، با افزایش خطر از دست رفتن حاملگی، زایمان زودرس و مرگ جنین همراه است.^{۳۱} از سوی دیگر، هیپرتیروئیدی در مادر باردار، احتمال پره‌اکلامپسی، نارسایی قلبی مادر، پره‌ترم لیبر، وزن کم جنین در زمان تولد و مرده‌زایی را افزایش می‌دهد.^۹

راهنماهای انجمن تیروئید آمریکا، اندازه‌گیری غلظت TSH را به‌عنوان اولین و حساس‌ترین روش غربالگری اختلال‌های تیروئیدی در بارداری معرفی کرده‌اند.^{۳۰} با این وجود، گاهی پزشکان برای رد برخی از اختلال‌های تیروئیدی؛ نظیر تیروکسینمی ایزوله، و اطمینان از سالم بودن جنین از نظر تکامل سایکوموتور و ضریب هوشی، نیاز به روشی قابل اعتماد برای تخمین سطوح FT4 دارند.^{۳۲} به صورت معمول، آزمایشگاه‌ها محدوده‌های معرفی شده توسط تولیدکنندگان کیت‌های آزمایشگاهی را ارائه می‌دهند، اما تفاوت در نژاد و میزان ید مصرفی در زنان باردار هر منطقه، این محدوده را تحت تاثیر خود قرار می‌دهند. از طرفی دقت تشخیصی روش‌های رایج مبتنی بر ایمنونواسی برای اندازه‌گیری FT4 در دوران بارداری، کافی نبوده و نمی‌توانند مقدار واقعی این هورمون را بسنجند. معمولاً مقادیر هورمون FT4 در محدوده‌ی پیکومول می‌باشد. اما چون غلظت هورمون Total T4 (TT4) بالاتر و در سطح میکرومول است، احتمال بروز تداخل و مشکلات فنی در این اندازه‌گیری‌ها وجود دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مقادیر FT4 اندازه‌گیری شده در سرم، وابسته به روش است و روش‌های ایمنونواسی که نسبت به تغییرات پروتئین‌های متصل‌شونده حساسند، نمی‌توانند مستقیماً مقادیر این هورمون را در دوران بارداری به درستی بسنجند و مقدار آن را کمتر از مقدار واقعی‌اش تخمین می‌زنند.^{۱۱،۱۲} در مطالعه

i -Sapin et al.

ii -Wei, Q., et al.

iii -Almomin, A.M.S., et al.

در این مطالعه برای اولین بار محدوده طبیعی هورمون آزاد تیروکسین در جمعیت زنان باردار ایرانی با کفایت دریافت ید برای هر سه ماهه بارداری تعیین گردید. محدوده نرمال هورمون FT4 در سه ماهه بارداری به ترتیب در سه ماهه اول (۰/۹۳-۱/۳۵)، سه ماهه دوم (۰/۷۸-۱/۱۵) و در سه ماهه سوم: (۰/۷۷-۱/۱۵) نانوگرم بر دسی‌لیتر هستند.

منبع حمایت مالی در طرح وجود ندارد.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

اندازه‌گیری و ثبت برخی از داده‌ها؛ مانند داده‌های مربوط به سونوگرافی تیروئید، با محدودیت رو به رو بودیم و به اطلاعات مربوط به عوارض دوران بارداری مانند استفراغ بارداری هایپر امزیس، پره اکلامپسی، دیابت بارداری، زایمان زودرس و مرگ یا ناهنجاری‌های جنینی دسترسی نداشتیم و آن‌ها را جزئی از معیارهای خروج در نظر نگرفتیم. همچنین، سن حاملگی بر اساس زمان آخرین دوره قاعدگی محاسبه شد و با سونوگرافی تأیید نشد.

References

- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-8.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 927-43.
- ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 171-80.
- Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999; 9: 631-5.
- Sepasi F, Rashidian T, Shokri M, Badfar G, Kazemi F, Azami M. Thyroid dysfunction in Iranian pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2020; 20: 405.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
- Chan SY, Franklyn JA, Pemberton HN, Bulmer JN, Visser TJ, McCabe CJ, et al. Monocarboxylate transporter 8 expression in the human placenta: the effects of severe intrauterine growth restriction. *J Endocrinol* 2006; 189: 465-71.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 164-72.
- Fritz KS, Wilcox RB, Nelson JC. Quantifying spurious free T4 results attributable to thyroxine-binding proteins in serum dialysates and ultrafiltrates. *Clin Chem* 2007; 53: 985-8.
- Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 1-9.
- Sapin R, d'Herbomez M. Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. *Clin Chem* 2003; 49: 1531-5.
- Hopton MR, Ashwell K, Scott IV, Harrop JS. Serum free thyroxine concentration and free thyroid hormone indices in normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 431-7.
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 260.e1-6.
- Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 610-22.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar A, Brouwers E, Pop V. Neonatal Effects of Maternal Hypothyroxinemia During Early Pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161-7.
- Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008; 189: 250-3.
- Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta* 2014; 430: 33-7.
- Delshad H, Touhidi M, Abdollahi Z, Hedayati M, Salehi F, Azizi F. Inadequate iodine nutrition of pregnant women in an area of iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 755-62.
- Delshad H, Raesi A, Abdollahi Z, Tohidi M, Hedayati M, Mirmiran P, et al. Iodine supplementation for pregnant women: a cross-sectional national interventional study. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 2307-2314.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
- 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: 489-99.
- Delshad H, Amouzegar A, Mirmiran P, Mehran L, Azizi F. Eighteen Years of Continuously Sustained Elimination of Iodine Deficiency in the Islamic Republic of Iran: The Vitality of Periodic Monitoring. *Thyroid* 2012; 22: 415-21.
- Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Microchimica Acta* 1937; 1: 9-25.
- Negro R, Soldin OP, Obregon MJ, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract* 2011; 17: 422-9.
- Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: isolated

- maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 117-23.
27. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine Disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R21-r38.
 28. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1348-53.
 29. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 Suppl 3: U25-37.
 30. 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: 1081-125.
 31. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-30.
 32. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-55.
 33. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004; 50: 581-4.
 34. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; 14: 1084-90.
 35. Wei Q, Zhang L, Liu XX, Pu XM, Xu Y. [Clinical analysis of the specific reference intervals of thyroid index for normal pregnant women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Zhi* 2018; 53: 299-303.
 36. Almomin AMS, Mansour AA, Sharief M. Trimester-Specific Reference Intervals of Thyroid Function Testing in Pregnant Women from Basrah, Iraq Using Electrochemiluminescent Immunoassay. *Diseases* 2016; 4: 20.
 37. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *Bjog* 2008; 115: 602-6.
 38. Dhath GS, Jayasundaram R, Wareth LA, Nagelkerke N, Jayasundaram K, Darwish EA, et al. Thyrotrophin and free thyroxine trimester-specific reference intervals in a mixed ethnic pregnant population in the United Arab Emirates. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006; 370: 147-51.
 39. Akarsu S, Akbiyik F, Karaismailoglu E, Dikmen ZG. Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1377-83.
 40. Zhang Y, Liu F, Sun W, Huang Y, Zhang W, Wang B, et al. [Establishment of reference ranges for thyroid-related indicators in normal pregnant women]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 339-43.
 41. Ollero MD, Toni M, Pineda JJ, Martínez JP, Espada M, Anda E. Thyroid Function Reference Values in Healthy Iodine-Sufficient Pregnant Women and Influence of Thyroid Nodules on Thyrotropin and Free Thyroxine Values. *Thyroid* 2019; 29: 421-9.
 42. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med* 2015; 35: 198-204.
 43. Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, Bednarczuk T, Buziak-Bereza M, Dumnicka P, et al. Reference Values for TSH and Free Thyroid Hormones in Healthy Pregnant Women in Poland: A Prospective, Multicenter Study. *European Thyroid Journal* 2017; 6: 82-8.
 44. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 62.e1-6.
 45. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Väärasmäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011; 21: 291-8.

Original Article

Trimester-Specific Reference Ranges for Free Thyroxine Hormone in Iranian Pregnant Women

Mehran L , Shafiee Dolatabadi S , Amouzegar A , Delshad H , Azizi F 

Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran
e-mail: delshad1336@yahoo.com

Received: 18/09/2021 Accepted: 02/01/2022

Abstract

Introduction: Physiological changes during pregnancy affect thyroid function and also free thyroxine (FT4) assay methods. These impacts make immunoassays unreliable for detecting hypothyroxinemia during pregnancy. Due to pregnant women's adequate consumption of iodine in Iran, reference ranges of FT4 needs to be obtained for this group. **Materials and Methods:** A total of 1077 Iranian pregnant women were randomly selected from health clinics in 12 provinces of Iran during all trimesters. Five hundred eighty-seven individuals were included in the study after applying the exclusion criteria to establish the reference range. Then, TSH, FT4, and TPOAB levels were examined. **Results:** The mean age of the participants was 27.6 ± 5.7 years, and the median urine iodine level was $236 \mu\text{g/L}$ (188-321). The 5th and 95th percentiles obtained for FT4 were 0.93 and 1.35 in the first trimester, 0.78 and 1.15 in the second trimester, and 0.77 and 1.15 ng/dl in the third trimester, respectively. **Conclusion:** Due to the downward trend of the normal range of FT4 from the first to the third trimester of pregnancy, it seems necessary to consider the trimester-specific normal range for diagnosis and management of thyroid disease in Iranian pregnant women.

Keywords: Pregnancy- Reference ranges- Thyroid hormones- Free thyroxine