

مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شماره ۲، صفحه های ۱۰۰ - ۹۵ (تابستان ۱۳۸۳)

بررسی شیوع هیپوتیروئیدیسیم دایم و عوامل پیشگویی کننده در بروز آن ۳ تا ۵ سال بعد از ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان در تهران

دکتر فرزانه سروقدی، دکتر مهدی هدایتی، دکتر یدالله محرابی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده

مقدمه: تیروئیدیت پس از زایمان یکی از اختلالات اتوایمیون تیروئید است که در ماه های اولیه پس از زایمان به طور متوسط ۵ تا ۱۰٪ زنان به آن مبتلا می شوند. اگرچه سیر بیماری اغلب گذراست، با توجه به پاتوژنز اتوایمیون آن، در پیگیری طولانی مدت، ۱۱-۳۰٪ بیماران به هیپوتیروئیدیسیم دایم مبتلا می شوند. در این مطالعه شیوع هیپوتیروئیدیسیم دایم و عوامل پیشگویی کننده برای بروز آن پس از گذشت ۳ تا ۵ سال بعد از ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان در تهران بررسی شده است. مواد و روش ها: برای این مطالعه ۱۰۴۰ پرونده مربوط به طرح قبلی «بررسی شیوع تیروئیدیت پس از زایمان در تهران (۷۸-۱۳۷۷)» بررسی شد و از ۵۴ زن که ۳ تا ۵ سال قبل سابقه ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان داشتند به عنوان گروه مورد و ۵۰ زن سالم به عنوان گروه شاهد دعوت شد. در زمان مراجعه پرسشنامه ای شامل اطلاعات دموگرافیک فرد و علائم بالینی بیماری های تیروئید تکمیل و نمونه خون وریدی برای آزمایش های TSH، RT₃U، T₄، T₃، آنتی Tg و آنتی TPO گرفته شد. یافته ها: ۲۲٪ از گروه مورد و ۴٪ از گروه شاهد به هیپوتیروئیدیسیم دایم مبتلا بودند ($p < 0/01$). میانگین آنتی بادی ضد پراکسیداز در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید به طور مشخص بالاتر از افراد یوتیروئید بود (436 ± 283 در مقابل 126 ± 221 IU/mL $p < 0/001$) ولی این مقایسه برای آنتی بادی ضد تیروگلوبولین معنی دار نبود. میانگین حداکثر میزان TSH در فاز تیروئیدیت قبلی در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید ($55/8 \pm 24$ در مقابل $23/1 \pm 28$ IU/mL $p < 0/001$) و میانگین حداکثر میزان تیر آنتی بادی ضد پراکسیداز در فاز تیروئیدیت قبلی بین این افراد (1959 ± 1270 در برابر 640 ± 959 IU/mL $p < 0/001$) هم به لحاظ آماری معنی دار بود. نتیجه گیری: نتایج به دست آمده نشان می دهد که هیپوتیروئیدیسیم دایم در پیگیری تیروئیدیت پس از زایمان در این مطالعه نیز مانند سایر کشورها از شیوع نسبی بالایی (۲۲/۲٪) برخوردار است. تیر بالای آنتی بادی ضد پراکسیداز و TSH در فاز تیروئیدیت اولیه دو عامل پیشگویی کننده برای بروز هیپوتیروئیدیسیم دایم می باشند و پیگیری مبتلایان به تیروئیدیت پس از زایمان از نظر بروز هیپوتیروئیدیسیم دایم برای مدت طولانی ضروری به نظر می رسد.

واژگان کلیدی: تیروئیدیت پس از زایمان، هیپوتیروئیدیسیم، آنتی بادی ضد پراکسیداز، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین

مقدمه

تیروئیدیت پس از زایمان (PPT)^۱ یکی از اختلالات خود ایمنی تیروئید است که در سال اول پس از زایمان رخ می دهد^{۲-۹} و به طور متوسط ۵ تا ۱۰٪ زنان بعد از زایمان مبتلا خواهند شد.^{۱۰-۱۲} در ایران نیز شیوعی معادل ۱۱/۴٪

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳، مرکز
تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر فرزانه سروقدی
E-mail: sarvghadi@erc.ac.ir

گزارش شده است.^{۱۵} در پاتورنز اصلی بیماری رد پای خود ایمنی به صورت افزایش واضح تیترا آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین و به خصوص ضدپراکسیداز وجود دارد.^{۱۶-۲۰} سیر بیماری اغلب گذراست و پس از یک دوره چند هفته‌ای پرکاری یا کم کاری یا هر دو فاز التهاب فروکش می‌کند.^{۲۱-۲۵} اما با توجه به پاتورنز اختلالات ایمنی در این بیماری و این واقعیت که پروسه خود ایمنی همواره با دوره‌های عود، خاموشی و پیشرفت تدریجی همراه است،^{۲۶} مطالعات متعدد در سایر کشورها بروز کم‌کاری دایمی را در بیمارانی که چندین سال پس از حمله PPT پیگیری شده بودند بین ۱۱ تا ۳۰٪ گزارش کرده‌اند.^{۲۷-۳۱} اخیراً بعضی از محققان ارتباطی بین حداکثر میزان تیترا آنتی‌بادی ضد پراکسیداز و شدت هیپوتیروئیدی (با توجه به عدد TSH) در فاز تیروئیدیت پس از زایمان با بروز هیپوتیروئیدسم در پیگیری آینده بیماران مشاهده کرده‌اند، بدین صورت که هر چه هیپوتیروئیدی شدیدتر باشد یا تیترا آنتی‌بادی ضد پراکسیداز در فاز بیماری بالاتر باشد احتمال بروز هیپوتیروئیدی در آینده بیشتر می‌شود.^{۳۲} با توجه به مطالعات فوق بر آن شدیم که با استفاده از طرح قبلی «بررسی شیوع تیروئیدیت پس از زایمان در تهران ۷۷-۱۳۷۸» میزان شیوع هیپوتیروئیدسم دایم و همچنین عوامل احتمالی پیشگویی‌کننده در بروز آن را در ایران بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

انجام این تحقیق پس از تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه از مهر ماه ۱۳۸۱ در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم بیمارستان طالقانی آغاز شد. در ابتدا ۱۰۴۰ پرونده مربوط به طرح قبلی بررسی شیوع تیروئیدیت پس از زایمان که در تهران در سال ۷۷-۱۳۷۸ انجام شده بود بازبینی شد و زنان مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان که ۱۱۹ نفر بودند مشخص شدند (در زمان شروع این تحقیق ۵-۳ سال از تشخیص PPT این گروه گذشته بود). با بررسی آدرس‌های موجود دسترسی به ۵۴ زن از این گروه امکان‌پذیر شد که این تعداد به عنوان گروه مورد با دعوتنامه کتبی یا تلفنی برای مراجعه به مرکز تحقیقات غدد درون ریز دعوت شدند. همچنین ۵۰ زن از گروه شاهد مطالعه قبلی که در طول یک سال پیگیری پس از زایمان دچار PPT نشده بودند، با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب و به عنوان گروه شاهد برای همکاری

دعوت شدند. هر کدام در زمان مراجعه توسط فوق تخصص غدد درون‌ریز معاینه می‌شدند و برای هر یک پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک فردی و علایم بالینی کم‌کاری تیروئید (خستگی زودرس، ضعف، افزایش وزن، کاهش اشتها، ادم دور چشم، پوست خشک، یبوست، افزایش خواب) تکمیل شد، سپس ۱۰ سی‌سی نمونه خون وریدی برای انجام آزمون‌های T_3 ، T_4 ، RT₃U-TSH آنتی‌بادی ضد پراکسیداز و ضد تیروگلوبولین اخذ شد. در ۴ نفر از زنان گروه مورد که به علت هیپوتیروئیدی به دنبال PPT لووتیروکسین مصرف می‌کردند ابتدا به مدت ۸-۶ هفته دارو قطع و سپس آزمایش‌های فوق انجام شد. نمونه خون پس از اخذ به سرعت سانتریفوژ شده، در درجه حرارت ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. آزمون‌های T_3 ، T_4 و RT₃U به روش RIA،^۱ TSH به روش IMA^۲ با کیت‌های کمپانی Isotop ساخت مجارستان و آنتی‌بادی‌ها به روش ELISA با کیت‌های کمپانی Labodia ساخت سوئیس انجام شد. محدوده طبیعی آزمایش‌ها برای T_3 (۲۰۰-۶۰۰ ng/dL)، TSH (۰/۳-۶ mu/L)، RT₃U (۲۵-۲۵٪) و T_4 (۴/۵-۱۲/۸ ng/dL) بود و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز بیشتر از ۱۰۰ IU/mL و ضد تیروگلوبولین بیشتر از ۱۵۰ IU/mL مثبت تلقی شد. اطلاعات گردآوری شده توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های t و مجذور کای آزمون‌های ناپارامتری مانند من - ویتنی برای داده‌هایی که توزیع نرمال نداشتند آنالیز آماری شد و مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مقایسه بین گروه مورد و شاهد، میانگین سن زنان در گروه مورد 30 ± 5 و در گروه شاهد $32 \pm 4/5$ سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. میانگین فاصله زمانی از آخرین زایمان در گروه مورد $4/2 \pm 0/8$ سال و در گروه شاهد $4/5 \pm 0/6$ سال بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. ۱۲ نفر از ۵۴ زن (۲۲/۲۲٪) در گروه مورد، آزمون‌های تیروئید مختل داشتند که شامل ۹ مورد هیپوتیروئیدی واضح و ۳ مورد هیپرتیروئیدی تحت کلینیکال بود و هیپرتیروئیدی وجود نداشت، لذا گروه مورد به دو زیر گروه هیپوتیروئیدها ($n=12$) و یوتیروئیدها ($n=42$) تقسیم شد. در گروه شاهد نیز

i- Radioimmunoassay

ii- Immunometric assay

۳ مورد اختلال آزمون (۲ مورد هیپوتیروئیدی سابکلینیکال و ۱ مورد T_3 توکسیکوزیس) مشاهده شد. لذا شیوع هیپوتیروئیدی در گروه شاهد ۴٪ به دست آمد که در مقایسه با گروه مورد به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0.01$) (نمودار ۱).

مقایسه علایم بالینی کم کاری تیروئید در گروه شاهد و مورد معنی‌دار نبود. همچنین مقایسه علایم بالینی هیپوتیروئیدی در گروه مورد، بین افراد هیپوتیروئید و افراد یوتیروئید نشان داد که اگرچه بعضی علایم مانند پوست خشک، خستگی پذیری و ادم دور چشم در گروه مبتلا به هیپوتیروئیدی بیشتر مشاهده می‌شد به لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود.

میانگین آزمون‌های تیروئید و آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبلین و ضد پراکسیداز بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه شد که میانگین TSH (mu/L) (7.3 ± 13.9) در برابر 2 ± 0.2) و آنتی‌بادی ضد تیروگلوبلین (U/mL) (359.6 ± 571) در برابر 41.2 ± 34) تفاوت معنی‌دار داشتند ($p < 0.001$) (جدول ۱). بررسی این میانگین‌ها در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید و افراد یوتیروئید برای TSH (mu/L) (24.6 ± 22) در برابر 2.42 ± 1.4 ، T_4 (ug/dL) (4.3 ± 2.5) در برابر 7.2 ± 0.7 ، ($p < 0.001$) و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز (IU/mL) (436.9 ± 283) در برابر 126.2 ± 221 ، ($p < 0.001$) معنی‌دار به دست آمد (جدول ۲).

جدول ۱- میانگین (انحراف معیار) آزمون‌های تیروئید و اتوآنتی‌بادی‌ها در دو گروه مورد و شاهد

گروه	آزمون‌های تیروئید	TSH mu/L	T4 ug/dL	T3 ng/dL	Anti Tg IU/mL	Anti Tpo IU/mL
مورد		$7.36(13)^*$	$6.6(2)^\dagger$	$112(51)$	$359/(571)^*$	$196(267)$
شاهد		$2(2)$	$7.78(1.9)$	$131(30)$	$41.2(34)$	$74.2(160)$

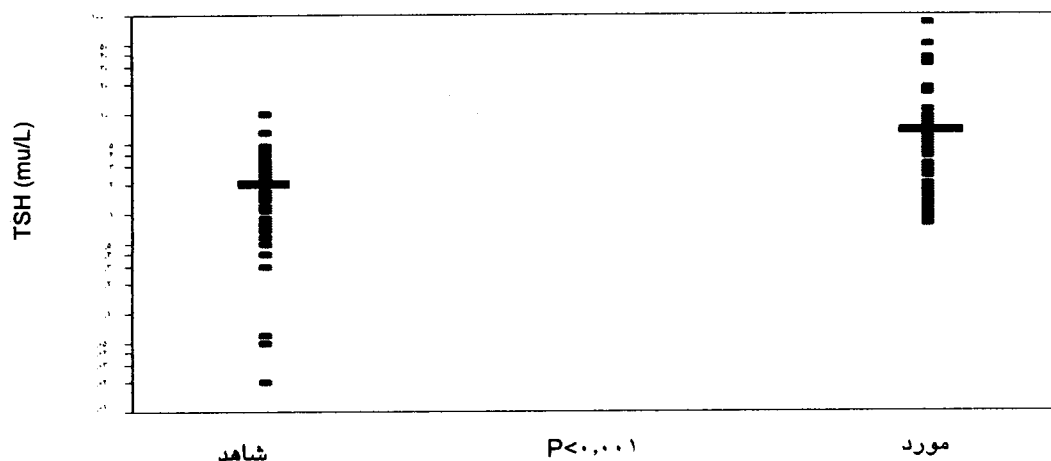
* $p < 0.001$ در مقایسه با گروه شاهد

† $p < 0.05$ در مقایسه با گروه شاهد

جدول ۲- میانگین (انحراف معیار) آزمون‌های تیروئید و اتوآنتی‌بادی‌ها در افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید در گروه مورد

زیرگروه‌های گروه مورد	آزمون‌های تیروئید	TSH mu/L	T4 ug/dL	T3 ng/dL	RT3U %	Anti Tg IU/mL	Anti Tpo IU/mL
هیپوتیروئید $n=12$		$24.6(22)^*$	$4.3(2)^*$	$104(32)$	$28(2.8)$	$278.2(204)$	$436.9 \pm 283^*$
یوتیروئید $n=42$		$2.4(1.4)$	$7.2(1.3)$	$114(29)$	$30(2.2)$	$378.9(129)$	126.2 ± 221

* $p < 0.001$ در مقایسه با گروه یوتیروئید



نمودار ۱- پراکندگی TSH در گروه مورد و شاهد

آمریکا نیکولای طی ۳ سال پیگیری ۲۵ بیمار، و شیوع ۱۲٪ را گزارش کرد.^{۲۷} در ژاپن پس از ۸/۵ سال پیگیری ۴۴ بیمار، شیوع ۲۳٪،^{۲۸} در سوئد پس از ۵ سال پیگیری ۴۷ بیمار شیوع ۳۰٪^{۲۹} و در انگلستان پس از ۲/۵ سال پیگیری ۴۰ بیمار شیوع ۲۳٪ گزارش شد.^{۳۰} همچنین لوکاس از اسپانیا شیوع ۱۱/۱٪ را پس از ۲/۵ سال پیگیری ۴۲ بیمار خود گزارش کرد.^{۳۱} هیچ یک از این مطالعات به جز مطالعه لوکاس گروه شاهد نداشتند.

در مطالعه حاضر مقایسه علائم بالینی در دو گروه مورد و شاهد و نیز در بین افراد هیپوتیروئید و افراد یوتیروئید در گروه مورد، از نظر آماری معنی‌دار نبود و در واقع هیچ یک از علائم بالینی هیپوتیروئیدیسم برای تشخیص بالینی اختصاصی نبودند. در مطالعه لوکاس که در سال ۲۰۰۰ منتشر شد نیز علائم بالینی در بیماران از نظر تشخیصی اختصاصی نبودند.^{۳۱}

مقایسه میانگین آزمون‌های تیروئید بین دو گروه مورد و شاهد برای TSH و آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین معنی‌دار بود. البته برای TSH با توجه به درصد بالای افراد هیپوتیروئید در گروه مورد این تفاوت قابل انتظار بود ولی بالا بودن Anti TgAb در گروه مورد این نکته را خاطر نشان می‌کند که یک روند اختلال ایمنی مزمن در این گروه در جریان باشد. در مقایسه این میانگین‌ها در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید ارتباط با TSH - T₄ - Anti TPO Ab معنی‌دار به دست آمد. این رابطه برای T₄ و TSH هم مورد انتظار بود ولی در مورد آنتی پراکسیداز این‌طور تصور شد که تیترا بالای این آنتی‌بادی نشان‌دهنده سیر حاد و روند التهابی اتوایمیون در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی در حال حاضر است. امروزه مشخص شده که این آنتی‌بادی در پروسه تخریب بافتی مرتبط با هیپوتیروئیدی ناشی از تیروئیدیت هاشیموتو و تیروئیدیت آتروفیک نقش دارد.^{۳۲،۳۳} و با توجه به اینکه میانگین Anti Tg Ab معنی‌دار نبود احتمالاً آنتی‌بادی ضد پراکسیداز نسبت به آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین شاخص با اهمیت‌تر و اختصاصی‌تری برای تشخیص فاز حاد خود ایمنی تیروئید است.^{۳۵،۳۶}

در بررسی حاضر مقایسه میانگین حداکثر میزان TSH در فاز PPT قبلی در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید معنی‌دار بود. در واقع افرادی که در زمان PPT به هیپوتیروئیدی شدیدتری مبتلا شده بودند، در پیگیری دچار

با توجه به اطلاعات مندرج در پرونده‌های قبلی افراد گروه مورد، میانگین حداکثر میزان TSH و اتوآنتی‌بادی‌ها در فاز تیروئیدیت پس از زایمان (۳-۵ سال قبل) به دست آمد و سپس نتایج در گروه مورد بین افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید مقایسه شد. میانگین حداکثر TSH در فاز تیروئیدیت پس از زایمان برای افراد هیپوتیروئید فعلی بسیار بالاتر از افراد یوتیروئید در گروه مورد به دست آمد (۵۵/۸±۲۴) در برابر (۲۳/۱±۲۸، $p<0/001$)، همچنین میانگین حداکثر تیترا آنتی‌بادی ضد پراکسیداز در زمان تشخیص تیروئیدیت پس از زایمان قبلی هم در افراد هیپوتیروئید فعلی به طور مشخص از افراد یوتیروئید این گروه بالاتر بود (۱۹۵۹/۸±۱۲۷۰) در برابر (۶۴۰±۹۵۹، $p<0/001$) ولی این رابطه در مورد میانگین تیترا آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف معیار تیترا اتوآنتی‌بادی‌ها در فاز تیروئیدیت پس از زایمان در افراد هیپوتیروئید و افراد یوتیروئید در گروه مورد

میانگین آنتی‌بادی‌ها در فاز PPT		
Anti TPO IU/mL	Anti Tg IU/mL	زیرگروه‌های گروه مورد
۱۹۵۹±۱۲۷۰*	۹۷۷/۲۰±۱۵۲۵	n=۱۲ هیپوتیروئید
۶۴۰/۰۵±۹۵۹	۱۰۴۸/۷۱±۱۷۰۷	n=۴۲ یوتیروئید

* $p<0/005$ در مقایسه با گروه یوتیروئید

بحث

تیروئیدیت پس از زایمان به عنوان یک اختلال اتوایمیون از ۲ دهه قبل شناخته شده است و با توجه به پاتورژن آن اخیراً بعضی از محققان به پیگیری بیماران خود پس از بهبودی فاز PPT به مدت چند سال پرداخته‌اند و موارد زیادی از عود مجدد و دایمی شدن هیپوتیروئیدی را گزارش کرده‌اند.^{۳۷،۳۸} در مطالعه حاضر که در افراد مبتلا به PPT، ۳-۵ سال پس از ابتلا انجام شد، مشخص گردید که حدود یک پنجم از این بیماران به کم‌کاری دایمی مبتلا شده‌اند. در این مطالعه میانگین سنی زنان در دو گروه شاهد و مورد، همچنین فاصله زمانی از آخرین زایمان، یکسان و بدون تفاوت آماری بود و با توجه به شیوع ۲۲/۲۲٪ مشخص شد که در ایران نیز مانند سایر کشورها هیپوتیروئیدی دایم به دنبال PPT از شیوع به نسبت بالایی برخوردار است. در

به نظر می‌رسد با توجه به نتیجه مطالعه تهران که همسو با نتایج اسپانیا و انگلستان است، هر چه شدت هیپوتیروئیدی در فاز PPT قبلی بیشتر باشد و تیترا Anti TPO بالاتری در زمان حمله تیروئیدیت وجود داشته باشد (که نشان‌دهنده فاز تخریبی شدیدتر اتوایمیون است)، احتمال بروز هیپوتیروئیدی دایم در سال‌های آینده بیشتر می‌شود و این دو عامل ابتدا به هیپوتیروئیدی بعدی را پیشگویی می‌کنند.

با جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعه تهران و مطالعاتی که در سایر کشورها انجام شده و با توجه به اختلال سیستم ایمنی به عنوان پاتوژنز اصلی در بروز PPT پیشنهاد می‌شود در صورت امکان تمام زنانی که به تیروئیدیت پس از زایمان مبتلا می‌شوند به ویژه اگر در زمان ابتلا هیپوتیروئیدی شدید (TSH بیشتر از $4.5 \mu\text{U/L}$) و تیترا بسیار بالای Anti TPO Ab داشته باشند تا مدت زمان طولانی از نظر احتمال بروز هیپوتیروئیدی دایم مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گیرند.

هیپوتیروئیدی دایم شدند. به این ترتیب ۸۳٪ افراد هیپوتیروئید دایم در فاز PPT قبلی TSH بیشتر از ۴۵ داشتند که در برابر ۲۵٪ گروه سالم معنی‌دار است ($p < 0.001$). این مسأله برای میانگین تیترا آنتی‌بادی ضد پراکسیداز در بین همین دو سری افراد در گروه مورد صدق می‌کرد ولی Anti TgAb این‌طور نبود. در مطالعه اخیر انگلستان توسط پریمواردانا و همکاران نیز نتایج مشابهی گزارش شد. این گروه پس از پیگیری ۶/۵ ساله ۴۸ بیمار متوجه شدند که میانگین حداکثر میزان Anti TPO Ab در فاز PPT با بروز هیپوتیروئیدی بعد از آن رابطه مستقیم داشته، بیش از ۷۰٪ افرادی که به هیپوتیروئیدی مبتلا شدند در زمان ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان TSH بیشتر از $20 \mu\text{U/L}$ داشتند که این میزان بیشتر از شیوع آن در افراد سالم است^{۲۲} در مطالعه لوکاس و همکاران در اسپانیا نیز در مورد میانگین حداکثر میزان TSH و Anti TPO Ab در فاز PPT قبلی و بروز هیپوتیروئیدی بعدی ارتباط معنی‌دار گزارش شد.^{۲۳} بنابراین

References

- Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):705-13.
- Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Sep;53(3):265-78.
- Sakaihara M, Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Shimada S, Kobashi G, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):487-92.
- Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):643-6.
- Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):675-84.
- Jansson R, Safwenberg J, Dahlberg PA. Influence of the HLA-DR4 antigen and iodine status on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Jan;60(1):168-73.
- Allahabadia A, Gough SC. The different approaches to the genetic analysis of autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol*. 1999 Oct;163(1):7-13.
- Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity*. 2002 May;35(3):169-73.
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev*. 2001 Oct;22(5):605-30.
- Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Jun;29(2):417-30, ix.
- Vargas MT, Urbina R.B, Gladman D, Walfish PG, Papsin FR, et al. Antithyroid microsomal autoantibodies and H.L.A-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67: 327-32.
- Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol*. 1998 Jul;139(1):36-43.
- Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Sao Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jul;53(1):21-31.
- Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1982 Apr 8;306(14):849-52.
۱۵. سروقدی فرزانه، شهبازیان حاجیه‌بی‌بی، هدایتی مهدی، محرابی یداله، عزیزی فریدون. شیوع تیروئیدیت پس از زایمان در گروهی از زنان شهر تهران. مجله پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۹؛ سال ۲۴، شماره ۲ صفحات ۱۰۵ تا ۱۱۳.
- Kita M, Goulis DG, Avramides A. Post-partum thyroiditis in a mediterranean population: a prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery. *J Endocrinol Invest*. 2002 Jun;25(6):513-9.
- Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM, Drexhage HA, Schalkwijk C, Gooren LJ. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1648-57.
- Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 1999 Feb 26;283(5406):1277-8.

19. Buyon JP, Nelson JL, Lockshin MD. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996 Feb;78(2):99-104.
20. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*. 2002 Jan;143(1):247-53.
21. Balazs C, Farid NR. Soluble CD4 concentrations predict relapse of post-partum thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2002 Jan;25(1):7-11.
22. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):685-9.
23. Roti E, Uberti E. Post-partum thyroiditis--a clinical update. *Eur J Endocrinol*. 2002 Mar;146(3):275-9.
24. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM*. 1996 Jun;89(6):429-35.
۲۵. - سروقدی فرزانه. بیماری‌های التهابی تیروئید پس از زایمان: شایع اما ناشناخته. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*. ۱۳۸۱؛ سال ۴، شماره ۱، صفحات ۶۳ تا ۷۰.
26. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract*. 1997 May;47(418):305-8.
27. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 1987 Feb;147(2):221-4.
28. Tachi J, Amino N, Tamaki H, Aozasa M, Iwatani Y, Miyai K. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Mar;66(3):480-4.
29. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Apr;58(4):681-7.
30. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 May;32(5):559-64.
31. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid*. 2000 Jan;10(1):71-7.
32. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):71-5.
33. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Dec;77(6):1700-5.
34. Guo J, Jaume JC, Rapoport B, McLachlan SM. Recombinant thyroid peroxidase-specific Fab converted to immunoglobulin G (IgG) molecules: evidence for thyroid cell damage by IgG1, but not IgG4, autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Mar;82(3):925-31.
35. Toldy E, Locsei Z, Kalmar I, Varga L, Kovacs LG. Diagnostic value of thyroid antibodies *Orv Hetil*. 1996 Sep 22;137(38):2075-80 (Hungarian).
36. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.