

## تعیین دوز لووتیروکسین در زنان باردار با و بدون سابقه هایپوتیروئیدی و بررسی ارتباط آن با سطح آنتی‌بادی‌های ضدپراکسیداز تیروئید

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۱۰ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۰ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۴/۰۱

**زمینه و هدف:** هایپوتیروئیدی از نوع تحت‌بالینی تا بالینی از شایعترین اختلالات تیروئید در زنان باردار است و می‌تواند پیامدهای بارداری را تحت تأثیر قرار دهد. پژوهش حاضر با هدف تعیین میزان نیاز به لووتیروکسین (Levothyroxine, LT4) و ارتباط آن با آنتی‌بادی ضد Thyroid peroxidase antibody (TPO) در زنان باردار مبتلا به هایپوتیروئیدی انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه تحلیلی مشاهده‌ای از نوع مقطعی است که داده‌های آن طی دوره زمانی از ابتدای مهر تا پایان اسفند ۱۴۰۱ جمع‌آوری شد. پژوهش بر روی ۱۴۶ زن باردار مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت‌بالینی (Subclinical hypothyroidism, SCH) و ۶۲ نفر (Overt hypothyroidism, OH) انجام گردید. نمونه‌ها از مراجعه‌کنندگان کلینیک خصوصی و درمانگاه بیمارستان گلستان اهواز به‌صورت تصادفی انتخاب و تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفتند. میزان نیاز به LT4 بر حسب مقادیر Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) در هر تریمستر تعیین شد: بیش از ۱۰ یا بین ۲/۵ تا ۱۰ mIU/L در تریمستر اول و بین سه تا ۱۰ در تریمستر دوم و سوم.

**یافته‌ها:** زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی بالینی تفاوت معناداری در میانگین دوز LT4 نسبت به سابقه هایپوتیروئیدی نشان دادند (P=۰/۰۳۵). در نوع تحت‌بالینی تفاوت معناداری مشاهده نشد. وجود آنتی‌بادی TPO با نیاز بیشتر به دوز LT4 به‌ویژه در گروه OH، ارتباط داشت. بیشترین تنظیم دوز در تریمستر نخست انجام شد.

**نتیجه‌گیری:** پس از تشخیص هایپوتیروئیدی در بارداری، تنظیم دوز لووتیروکسین باید بر اساس شدت بیماری، سابقه قبلی، وضعیت آنتی‌بادی TPO و مرحله بارداری صورت گیرد تا بهترین نتایج برای مادر و جنین حاصل شود.

**کلمات کلیدی:** هایپوتیروئیدی، لووتیروکسین، زنان باردار.

الهام شیروانی ناغانی<sup>۱</sup>، لیلا مرادی<sup>۲\*</sup>،  
علیرضا جهانشاهی<sup>۲</sup>، حمیرا رشیدی<sup>۲</sup>،  
علیرضا صداقت<sup>۲</sup>

۱- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، گروه غدد داخلی و متابولیسم. تلفن: ۰۶۱-۳۳۱۱۶۸۱۵  
E-mail: moradi-l@ajums.ac.ir

### مقدمه

بارداری تأثیر عمیقی بر روی غده تیروئید و عملکرد آن دارد، به‌طوری‌که می‌تواند منجر به بروز تغییراتی در تولید هورمون و اندازه تیروئید در طول بارداری گردد. اختلالات تیروئید، بعد از دیابت، دومین بیماری شایع غدد درون ریز هستند که بر زنان در سن باروری تأثیر می‌گذارند.<sup>۱</sup> همچنین وجود آنتی‌بادی‌های ضدتیروئید (با شیوع

۲۰٪-۶) در این زنان، شایعترین بیماری خودایمنی می‌باشند.<sup>۲،۳</sup> هنگامی که اختلالات تیروئید به‌خوبی درمان و کنترل شوند، پیش‌آگهی آن در زنان باردار مشابه زنان بدون مشکل تیروئید خواهد بود.<sup>۴</sup> از طرفی تغییرات فیزیولوژیک طبیعی بارداری و مشابهت آنها با برخی علائم اختلالات تیروئید باعث می‌شود تشخیص زودهنگام این اختلالات در دوران بارداری دشوار باشد.<sup>۵،۶</sup> در دوران بارداری با توجه نیازهای متابولیک، تیروئید از طریق

افزایش سطح TSH بالاتر وجود داشته و مثبت بودن TPOAb عامل اصلی خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری است و می‌تواند نشانگر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری یا بعد از آن باشد.<sup>۹-۱۱</sup>

درمان انتخابی برای اصلاح کم‌کاری تیروئید در بارداری همانند بیماران غیرباردار لووتیروکسین مصنوعی (T4). چندین فرمولاسیون T4 موجود است. از آنجا که ممکن است تفاوت‌های ناچیزی در فراهمی زیستی بین فرمولاسیون T4 وجود داشته باشد، برخی از متخصصان غدد درون‌ریز احساس می‌کنند که ماندن در همان فرمولاسیون در هر زمان ممکن ترجیح دارد.<sup>۱۲،۱۳</sup>

اگرچه به‌منظور تشخیص به موقع اختلالات تیروئیدی در بارداری، در مورد انجام غربالگری عمومی اختلالات تیروئیدی در بارداری توسط اندازه‌گیری TSH، اتفاق نظر وجود ندارد، هنوز هیچ‌گونه توصیه‌ای نیز مبنی بر لزوم اندازه‌گیری TPOAb در غربالگری این اختلالات در دوران بارداری هم نشده است.<sup>۱۴،۱۵</sup>

باتوجه به نبود اتفاق نظر پیرامون یک دوز مشخص لووتیروکسین در زنان تازه باردار با هایپوتیروئیدی بالینی و یا هایپوتیروئیدی تحت بالینی و همچنین عوارض جنینی و بارداری عدم کنترل سریع هایپوتیروئیدی، در این مطالعه بر آن شدیم تا دوز لووتیروکسین جهت رسیدن به TSH هدف در هر تریمستر بارداری را مشخص کنیم.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع تحلیلی-مشاهده‌ای مقطعی است که به‌منظور بررسی میزان نیاز به لووتیروکسین (Levothyroxine, LT4) در زنان باردار مبتلا به هایپوتیروئیدی بالینی و تحت‌بالینی طی دوره زمانی مهر تا اسفند ۱۴۰۱، در کلینیک خصوصی و درمانگاه بیمارستان گلستان اهواز انجام شد. در این مطالعه نمونه‌های مورد پژوهش شیوه تصادفی انتخاب و به دو گروه که شامل ۶۲ نفر دچار هایپوتیروئیدی تحت بالینی (SCH) و ۸۴ نفر دچار هایپوتیروئیدی بالینی (OH) و تحت درمان با لووتیروکسین تقسیم شدند.

زنان باردار با هایپوتیروئیدی تحت بالینی و بالینی و تمایل برای شرکت در مطالعه حاضر از معیارهای ورود به مطالعه بود

تغییر در هورمون‌های تیروئیدی و نیز تا تنظیم محور هیپوتالاموس هیپوفیز سازگار می‌شود. همین مساله سبب می‌شود که نتایج تست عملکرد تیروئید زنان باردار سالم با زنان غیرباردار متفاوت شود.<sup>۹</sup>

در هایپرتیروئیدی دوران بارداری سطح Thyroid-stimulating hormone (TSH) سرم در سه ماهه اول بارداری طبیعی به‌عنوان یک پاسخ فیزیولوژیکی به اثر تحریک Human chorionic gonadotropin (hCG) بر روی گیرنده TSH با اوج سطح hCG بین هفته‌های ۷ و ۱۱ بارداری کاهش می‌یابد. هر مقدار TSH سرم غیرطبیعی باید همراه با سرم FT4 ارزیابی شود. تشخیص پرکاری تیروئید بالینی در حضور TSH سرم سرکوب شده یا غیرقابل شناسایی و FT4 افزایش‌یافته، تأیید می‌شود.<sup>۲</sup>

در هایپوتیروئیدی دوران بارداری، هورمون‌های تیروئیدی دچار کمبود می‌شوند. هنگامی که TSH مادر باردار افزایش می‌یابد اندازه‌گیری غلظت آزاد هورمون T4 سرم برای طبقه‌بندی وضعیت بیمار به‌عنوان کم‌کاری تحت بالینی یا کم‌کاری تیروئید واضح ضروری است.<sup>۳،۴</sup>

هایپوتیروئیدی تحت بالینی نیز وضعیتی است که در آن TSH بین ۲/۵ تا ۱۰ بوده و غلظت نرم آزاد T4 نرمال است. هایپوتیروئیدی تحت بالینی نیز با نتایج نامطلوب مادر و جنین همراه است. با این حال به‌دلیل عدم وجود آزمایشات کنترل شده تصادفی، شواهد کافی برای توصیه به درمان جهانی علیه SCH (هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال) در زنان باردار وجود ندارند. غلظت سرم مادران کمتر از ۲/۵ یک هدف منطقی برای ارزیابی زنان باردار است و بیماران تحت درمان کم‌کاری تیروئید که قصد بارداری دارند باید دوز دارویی خود را فقط با توجه به دوز سرمی TSH کمتر از ۲/۵ تنظیم کنند. همچنین مقادیر پائین TSH (در حدود مرجع غیرباردار) خطر افزایش TSH در سه ماهه اول را کاهش می‌دهد.<sup>۸،۷</sup>

Thyroid peroxidase antibody (TPO) مثبت به‌عنوان یک عامل خطر برای سقط جنین، زایمان زودرس، مرگ قبل از تولد، اختلال عملکرد پس از زایمان و رشد حرکتی و فکری پائین در فرزندان می‌شود. ابتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری در ۵-۹٪ و پیشرفت به هایپوتیروئیدی دائمی در ۳۰-۲۵٪ زنان باردار دارای آنتی‌بادی TPO در طی اوایل حاملگی گزارش شده است.<sup>۸،۷</sup> برخی مطالعات نشان داده‌اند که در زنان TPO Ab مثبت احتمال

همچنین وزن بدن هر فرد قبل از تجویز دوز لووتیروکسین بر حسب kg در حالت حداقل لباس پوشیده اندازه گیری و دوز لووتیروکسین براساس g/kg و وزن بدن هر فرد محاسبه شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۶ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند میانگین سنی افراد  $31/12 \pm 5/74$  سال و میانگین وزن شرکت کنندگان  $71/65 \pm 11/58$  بود  $77/4\%$  افراد فاقد TPO بوده‌اند،  $65/8\%$  بیماران فاقد سابقه هایپوتیروئیدی بوده‌اند و نشانه‌های بیماری افراد در اکثریت موارد به صورت کلینیکال ( $57/5\%$ ) مشاهده گردید (جدول ۱). مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علائم ساب کلینیکال در گروه دارای TPO نشان داد که بین گروه‌های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی (Independent samples t-test,  $P=0/667$ ) تفاوت آماری معناداری وجود ندارد. لیکن در گروه فاقد TPO بین گروه‌های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی (Independent samples t-test,  $P=0/155$ ) تفاوت آماری معناداری یافت نشد (جدول ۲).

مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علائم ساب کلینیکال در گروه دارای TPO نشان داد که بین گروه‌های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی (Independent samples t-test,  $P=0/155$ ) تفاوت آماری معناداری وجود ندارد لیکن میانگین دوز لووتیروکسین روزانه بین گروه‌های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی (Independent samples t-test,  $P=0/035$ ) تفاوت آماری معناداری وجود داشته است (جدول ۳).

مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علائم ساب کلینیکال برحسب وزن مادر نشان داد که بین گروه‌های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی تفاوت آماری معناداری وجود ندارد (Independent samples t-test,  $P>0/05$ ). اما در گروه کلینیکال تنها در موارد با وزن کمتر از  $65$  kg تفاوت آماری معناداری را نشان داده است (Independent samples t-test,  $P=0/005$ ) (جدول ۴).

مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در

در صورتی که شرکت کنندگان در طول بارداری از داروهای موثر بر عملکرد تیروئید استفاده می‌کردند، از مطالعه خارج می‌شدند.

در این مطالعه محقق پس از اخذ مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، به محیط پژوهش مراجعه کرد و با نشان دادن معرفی نامه کتبی از دانشگاه، اهداف و روند تحقیق را توضیح داد و همکاری مسئولین را جلب نمود. پس از دادن توضیحات لازم در مورد هدف پژوهش، روند کار و اخذ رضایت آگاهانه جهت شرکت در پژوهش به عنوان نمونه پژوهش انتخاب نمودند. بدین صورت که خانم‌های حامله (که حامله بودن آنها بر اساس تست سرمی مثبت BHCG و رویت Gestational sac-intradecidual sign در سونوگرافی مشخص شده است) که براساس کرایتریای تشخیصی ATA هایپوتیروئیدی حین حاملگی تشخیص داده شده و تحت درمان LT4 بوده، نمونه TSH در آزمایشگاه نرگس مورد آزمایش قرارگرفتند و Body weight آنها چک شده و وارد مطالعه شدند.

SCH براساس سطح TSH بین  $2/5-10$  و غلظت نرمال فرم آزاد T4 است. OH براساس غلظت TSH بالاتر از دامنه مرجع برای هر سه ماهه ( $2/5 \text{ mIU/L} <$ ) همراه با کاهش فرم آزاد T4 است. در این مطالعه هیچ ریزشی وجود نداشت و هیچ شکایتی از سوی بیماران مطرح نشد و شرکت کنندگان تا پایان پایان مطالعه پیگیری شدند و اطلاعات لازم توسط محقق بررسی و ثبت شد. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از SPSS software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، باتوجه به کمی بودن متغیر وابسته، از آزمون‌های تحلیل رگرسیون و Independent samples t-test استفاده گردید.

در این مطالعه TSH به روش ECL (الکتروکمی لومینسنس) اندازه‌گیری گردید. براساس TSH بالاتر از  $10 \text{ mIU/L}$  یا TSH بین  $2/5$  تا  $10 \text{ mIU/L}$  در تریمستر اول و TSH بین سه تا  $10 \text{ mIU/L}$  در تریمستر دوم و سوم میزان نیاز لووتیروکسین (LT4) سنجیده شد. دوز (LT4) زمان کافی در نظر گرفته شد که سطح سرمی TSH هدف بین  $2/5-5/0$  باشد.

افرادی که در تریمستر اول  $TSH > 2.5 \text{ mIU/L}$  و در تریمستر دوم و سوم  $TSH > 3 \text{ mIU/L}$  وارد مطالعه شده و میزان دوز (LT4) برای رسیدن به اهداف براساس TSH اولیه (قبل از درمان) سنجیده گردید.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه

متغیر	فراوانی (درصد)
Trimester	Trimester1 ۵۵(۳۷/۷)
	Trimester2 ۳۷(۲۵/۳)
	Trimester3 ۵۴(۳۷/۰)
TPO	دارد ۳۳(۲۲/۶)
	ندارد ۱۱۳(۷۷/۴)
	سابقه هایپوتیروئیدی ۵۰(۳۴/۲)
وزن	ندارد ۹۶(۶۵/۸)
	کمتر از ۶۵ کیلو ۴۳(۲۹/۵)
	۶۵-۷۵ ۵۹(۴۰/۴)
نشانه بیماری	۷۵-۸۵ ۲۹(۱۹/۹)
	بیشتر از ۸۵ کیلو ۱۵(۱۰/۳)
	clinical ۸۴(۵۷/۵)
	Subclinical ۶۲(۴۲/۵)

و برای زنان باردار ساب کلینیکال هایپوتیروئیدی بوده  $0/57 \pm 0/80$  است (جدول ۶).

جدول ۳: میانگین (انحراف معیار) دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علایم کلینیکال هایپوتیروئیدی با و بدون سابقه قبلی هایپوتیروئیدی بر اساس TPOAb

سابقه هایپوتیروئیدی	TPO دارد	TPO ندارد
دارد	۱/۸۸(۰/۵۴)	۱/۲۵(۰/۹۱)
ندارد	۰/۸۸(۰/۳۹)	۰/۸۵(۰/۴۶)
P	۰/۱۵۵	۰/۰۳۵

جدول ۴: میانگین (انحراف معیار) دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با کلینیکال و ساب کلینیکال هایپوتیروئیدی با و بدون سابقه قبلی هایپوتیروئیدی بر اساس وزن مادر (کیلوگرم)

سابقه هایپوتیروئیدی	کلینیکال			
	وزن مادر (کیلوگرم)			
	>۸۵	۷۶-۸۵	۶۵-۷۵	<۶۵
دارد	(۰/۵۹)۱/۱۹	(۰/۳۸)۰/۹۱	(۰/۵۱)۰/۹۳	(۱/۰۷)۱/۶۹
ندارد	۰/۴۸	(۰/۳۴)۰/۹۰	(۰/۴۹)۰/۹۱	(۰/۴۶)۰/۸۳
P	۰/۳۱۸	۰/۹۷۹	۰/۸۹۹	۰/۰۰۵

  

سابقه هایپوتیروئیدی	ساب کلینیکال			
	وزن مادر (کیلوگرم)			
	>۸۵	۷۶-۸۵	۶۵-۷۵	<۶۵
دارد	۰/۴۶	(۰/۰۳)۰/۶۲	۰/۶۷	۰/۸۲
ندارد	(۰/۲۸)۰/۷۴	(۰/۴۴)۰/۷۸	(۰/۷۴)۰/۸۸	(۰/۵۶)۰/۷۷
P	۰/۳۵۷	۰/۶۳۵	۰/۷۸۲	۰/۹۳۱

جدول ۵: میانگین (انحراف معیار) دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علایم کلینیکال و ساب کلینیکال هایپوتیروئیدی با و بدون سابقه قبلی هایپوتیروئیدی بر اساس سن بارداری

سابقه هایپوتیروئیدی	سن بارداری مادر (سال)		
	Trimester3	Trimester2	Trimester1
دارد	۰/۸۴	۰/۸۲	۰/۸
ندارد	۰/۸۶	۰/۷۳	۰/۷۹
P	۰/۶۸۵	۰/۵۴۲	۰/۶۴۵

جدول ۲: میانگین (انحراف معیار) دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با ساب کلینیکال هایپوتیروئیدی با و بدون سابقه قبلی هایپوتیروئیدی بر اساس TPOAb

سابقه هایپوتیروئیدی	TPO دارد	TPO ندارد
دارد	۰/۶۴	۰/۶۴(۰/۱۵)
ندارد	۰/۸۲(۰/۳۸)	۰/۶۳(۰/۸۲)
P	۰/۶۶۷	۰/۱۴۶

زنان باردار با علایم ساب کلینیکال در گروه با سن بارداری سه ماهه سوم بیشتر از سایر موارد بود و ( $P=0/645$ , Chi-square t-test). مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علایم کلینیکال در سه ماهه دوم بیشترین میزان بوده است. با این حال، مقایسه میانگین دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علایم کلینیکال در گروه سن بارداری که بین گروه های با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی (Independent samples t-test  $P=0/388$ ) تفاوت آماری معناداری وجود نداشته است (جدول ۵). براساس مقادیر ارائه شده در جدول ۶ میانگین دوز روزانه لووتیروکسین در زنان باردار با کلینیکال هایپوتیروئیدی  $0/69 \pm 1/05$

لووتیروکسین در بین زنان با سابقه هایپوتیروئیدی و بدون سابقه هایپوتیروئیدی یافت نشد در صورتی که در گروه کلینیکال بیشترین دوز لووتیروکسین در محدوده وزنی ۷۵-۶۵ kg بوده و بین زنان با سابقه هایپوتیروئیدی و فاقد سابقه هایپوتیروئیدی بجز محدوده وزنی کمتر از ۶۵ kg در بقیه رده‌های وزنی تفاوت آماری معناداری یافت نشد. افزایش وزن مناسب در دوران بارداری از عوامل اصلی موثر بر پیامدهای مادر و نوزاد است و به نظر می‌رسد که تفاوت در عملکرد تیروئید مادر نیز بر میزان وزن گیری مادر و دوران بارداری موثر بوده و متعاقباً بر نتایج مادر و کودک تاثیر بگذارد، هرچند که جهت و مکانیسم‌های اساسی در ارتباط عملکردهای تیروئید مادر با افزایش وزن در دوران بارداری نامشخص است، ولی به نظر می‌رسد که اثر هورمون‌های تیروئید بر افزایش وزن مادر از طریق مسیرهای مختلف بیولوژیکی واسطه‌گری می‌شود.<sup>۱۸</sup>

Abalovich و همکاران در سال ۲۰۰۷ قویترین ارتباط عملکرد تیروئید مادر با افزایش وزن مادر در اوایل بارداری را مشاهده کردند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که عملکرد تیروئید مادر ممکن است مربوط به تجمع چربی مادر در دوران بارداری باشد در واقع هنوز جهت و مکانیسم‌های اساسی در ارتباط عملکردهای تیروئید مادر با افزایش وزن مادر در دوران بارداری نامشخص است، با این حال به نظر می‌رسد در این رابطه یک اثر دو طرفه وجود دارد.<sup>۱۹</sup>

یکی دیگر از نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر این است که در گروه ساب‌کلینیکال بیشترین میزان لووتیروکسین در زنان بارداری که سن بارداری سه ماهه سوم را داشتند. در گروه کلینیکال نیز زنان بارداری که سابقه هایپوتیروئیدی نداشتند و بیشترین میزان لووتیروکسین در محدوده سه ماهه دوم بود. به‌عبارت دیگر در گروه کلینیکال میزان دوز لووتیروکسین بیشتر می‌باشد. در مطالعه Kashi و همکاران بیشترین تنظیم دوز لووتیروکسین در سه ماهه اول بارداری انجام شده است. نیاز به لووتیروکسین در سه ماهه اول ۵۰٪، در سه ماهه دوم ۵۵٪ و در سه ماهه سوم ۶۲٪، افزایش یافته است.<sup>۱۹</sup> Ghaderian و همکاران در مطالعه با هدف تعیین دوز لووتیروکسین برای درمان کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری انجام دادند. نشان دادند در گروه کلینیکال به طور معنی داری میزان دوز مورد نیاز بیشتر بوده است.<sup>۲۰</sup> میانگین دوز روزانه لووتیروکسین در زنان باردار با کلینیکال هایپوتیروئیدی ۱/۰۵±۰/۶۹ و برای زنان باردار ساب‌کلینیکال

جدول ۶: میانگین و انحراف معیار دوز لووتیروکسین روزانه به ازای هر کیلوگرم در زنان باردار با علائم کلینیکال و ساب‌کلینیکال هایپوتیروئیدی

کلینیکال		
سه ماهه بارداری	تعداد	میانگین دوز (u/kg+SD)
سه ماهه اول بارداری	۳۶	۰/۷۰±۱/۰۸
سه ماهه دوم بارداری	۱۹	۰/۹۲±۱/۲۵
سه ماهه سوم بارداری	۲۹	۰/۴۵±۰/۹۰
مجموع	۸۴	۰/۶۹±۱/۰۵
ساب کلینیکال		
سه ماهه بارداری	تعداد	میانگین دوز (u/kg+SD)
سه ماهه اول بارداری	۱۹	۰/۶۵±۰/۷۹
سه ماهه دوم بارداری	۱۸	۰/۵۳±۰/۷۳
سه ماهه سوم بارداری	۲۵	۰/۵۵±۰/۸۶
مجموع	۶۲	۰/۵۷±۰/۸۰

## بحث

در مقایسه دو گروه مورد مطالعه یافته‌ها حاکی از آن است که در گروه ساب‌کلینیکال با سابقه هایپوتیروئیدی، میزان دوز لووتیروکسین براساس TPO بیشتر از گروه فاقد TPO بودند اما در گروه بدون سابقه هایپوتیروئیدی این میزان بر عکس بود و تفاوت آماری معناداری بین دو گروه یافت نشد. اما در گروه کلینیکال، میزان لووتیروکسین در افراد دارای TPO کمتر از افراد فاقد TPO بودند. در مطالعه Abalovich و همکاران بیمارانی که نتایج آزمایش آنتی‌بادی ضد TPO مثبت داشتند، در مقایسه با افرادی که آزمایش آنتی‌بادی ضد TPO منفی داشتند، نیاز بیشتری به لووتیروکسین در دوران بارداری داشتند.<sup>۱۹</sup> نتایج ما با Korevaar و همکارانش مطابقت دارد.<sup>۱۶</sup> Yu و همکاران گزارش دادند که زنان باردار با نتایج آنتی‌بادی ضد TPO مثبت، نرخ بالاتری از عوارض مامایی را تجربه کردند و به دوزهای بیشتری از جایگزینی لووتیروکسین نیاز داشتند که با نتایج مطالعه ما همسو می‌باشد.<sup>۱۷</sup>

در مقایسه میزان دوز لووتیروکسین در دو گروه کلینیکال و ساب‌کلینیکال براساس وزن خانم باردار، یافته‌ها نشان دادند که در زنان باردار بیشترین میزان لووتیروکسین در محدوده وزنی کمتر از ۶۵ کیلوگرم می‌باشد و تفاوت آماری معناداری در میزان دوز

انجام در یک مرکز درمانی و نبود زمان کافی جهت پیگیری طولانی مدت پس از زایمان بود. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده با حجم نمونه بیشتر، طراحی چندمرکزی و پیگیری طولانی مدت انجام شوند.

طبق نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر بیشترین مقدار لووتیروکسین در گروه کلینیکال با سابقه هایپوتیروئیدی مشاهده شد لذا پزشکان باید مدیریت این بیماران را از نظر پیامدهای بد بارداری از جمله تولد زودرس، سقط، پره‌اکلامپسی، جدا شدن زودرس جفت، عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی و غیره مدنظر داشته باشند.

سپاسگزاری: این مطالعه تحت عنوان "تعیین دوز لووتیروکسین در زنان باردار با و بدون سابقه هایپوتیروئیدی و بررسی ارتباط آن با سطح آنتی‌بادی TPO" در سال ۱۴۰۱ با کد D-0106 انجام شده است و با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز اجرا گردیده است.

هایپوتیروئیدی  $0/80 \pm 0/05$  بوده است که حاکی از افزایش مقدار دوز لووتیروکسین در زنان باردار کلینیکال است و در سه ماه دوم بارداری این مقدار بیشتر می‌باشد.

در طول حاملگی طبیعی، اثرات تحریکی گنادوتروپین جفتی بر سلول‌های تیروئید منجر به افزایش مختصر و گذرای تیروکسین آزاد و کاهش TSH در اواخر سه ماه اول حاملگی می‌شود. در سه ماه دوم و سوم حاملگی با کاهش غلظت HCG مقدار تیروکسین آزاد و TSH به محدوده طبیعی برمی‌گردند.<sup>۲۱</sup> Hermans و همکاران در تحقیقی دریافتند که درصد بالایی از بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی سبب کلینیکال، دارای آنتی‌بادی anti-TPO بالا هستند و میزان ابتلای این افراد به هایپوتیروئیدی بالینی، تابعی از بالا بودن آنتی‌بادی Anti-TPO در آنها می‌باشد.<sup>۲۲</sup>

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی نظیر حجم نمونه نسبتاً کم،

## References

1. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *American family physician*. 2014;89(4):273-8.
2. Vandana, Kumar A, Khatuja R, Mehta S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(5):1137-44.
3. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(4):513-9.
4. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *Journal of prenatal medicine*. 2012;6(4):64.
5. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European journal of endocrinology*. 2004;150(6):751-5.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
7. Banerjee S. Thyroid disorders in pregnancy. *J Assoc Physicians India*. 2011;59(Suppl):32-4.
8. Krassas G, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*. 2010;31(5):702-55.
9. Barnett C, Visser T, Williams F, Toor H, Duran S, Presas M, et al. Inadequate iodine intake of 40% of pregnant women from a region in Scotland. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(Suppl 7):90.
10. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):646-52.
11. Williams FL, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):829-38.
12. Bakr H, Mansour M. Postpartum thyroid dysfunction: a state of immunological dysregulation. *Clinical Laboratory*. 2011;57(9-10):731-9.
13. Bulmus N, Ustuner I, Guven ESG, Sahin FK, Senturk S, Sahin SB. Thyroid diseases in pregnancy: The importance of anamnesis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013;29(5):1187.
14. Dehghani Zahedani M, Azinfar A, Mahoori Kh SS. Analyzing risk factors suggestive of thyroid dysfunction in Iranian pregnant women. *Iran J Endocrinol Metab*. 2010;4:352-8.
15. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid*. 2010;20(10):1175-8.
16. Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(10):610-22.
17. Yu X, Chen Y, Shan Z, Teng W, Li C, Zhou W, et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy. *Endocrine*. 2013;44(3):710-5.
18. Taghavi M, Saghafi N, Shirin S. Outcome of thyroid dysfunction in pregnancy in Mashhad, Iran. 2009.
19. Kashi Z, Bahar A, Akha O, Hassanzade S, Esmailisaraji L, Hamzehgardeshi Z. Levothyroxine dosage requirement during pregnancy in well-controlled hypothyroid women: a longitudinal study. *Global Journal of Health Science*. 2015;8(4):227.
20. Ghaderian S, Rashidi H, Eteessaminia S. Levothyroxine dosage requirement during pregnancy. *Drug Invention Today*. 2018;10.
21. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2005;17(2):123-7.

Hermans J, Wadeux P, Bodart F, Beauduin M, editors.  
Contribution of TRH test and anti-TPO antibody assay in the

screening of infraclinical hypothyroidism. *Annales  
D'endocrinologie*.1995;56(3):219-224.

## Levothyroxine dose determination in pregnant women with and without a history of hypothyroidism and its association with thyroid peroxidase antibody (TPO) antibody levels

Elham Shirvani Naghani M.D.<sup>1</sup>

Leila Moradi M.D.<sup>2\*</sup>

Alireza Jahanshahi M.D.<sup>2</sup>

Homeira Rashidi M.D.<sup>2</sup>

Alireza Sedaghat M.D.<sup>2</sup>

1- Clinical Research Development Unit, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. Tel: +98-61-33116815 E-mail: moradi-l@ajums.ac.ir

### Abstract

Received: 30 Mar. 2025 Revised: 09 Apr. 2025 Accepted: 13 Jun. 2025 Available online: 22 Jun. 2025

**Background:** Thyroid disorders are common among young women, and hypothyroidism ranges clinically from subclinical to overt disease, potentially causing various maternal and fetal complications. Determining the appropriate levothyroxine (LT4) dose during pregnancy is crucial for maintaining maternal euthyroidism and optimising pregnancy outcomes. This study aimed to evaluate the dose requirements of LT4 in pregnant women with and without a prior history of hypothyroidism, and to investigate the association with Thyroid peroxidase antibody (TPO) levels.

**Methods:** This hospital- and clinic-based study was conducted from September 2022 to March 2023 among 146 pregnant women attending a private clinic or Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. A total of 146 pregnant women diagnosed with subclinical hypothyroidism (SCH, n=62) or overt hypothyroidism (OH, n=84) were randomly selected. Participants were divided into groups based on their history of hypothyroidism and received LT4 treatment. LT4 requirements were determined according to trimester-specific TSH ranges: >10 mIU/L or 2.5-10 mIU/L in the first trimester, and 3-10 mIU/L in the second and third trimesters. Data analysis was performed using SPSS version 22, employing descriptive statistics (mean±SD, frequency, and percentage) and analytical tests, including the independent t-test and Mann-Whitney U test.

**Results:** Pregnant women with overt hypothyroidism showed a statistically significant difference in mean LT4 dose between those with and without a prior history of hypothyroidism (P<0.05). In contrast, no significant difference was observed in LT4 requirements among women with subclinical hypothyroidism. TPO Ab positivity was associated with higher LT4 requirements, particularly in women with overt disease. Dose adjustments were most frequent during the first trimester, with incremental increases observed in subsequent trimesters. These findings support individualized monitoring, iodine testing, adherence checks, and coordinated antenatal endocrinology care to improve maternal and neonatal outcomes.

**Conclusion:** Following the diagnosis of hypothyroidism in early pregnancy, LT4 dosing should be tailored according to disease severity, prior history of hypothyroidism, TPO Ab status, and study location to ensure optimal maternal and fetal outcomes.

**Keywords:** hypothyroidism, levothyroxine, pregnancy.

Copyright © 2025 Shirvani Naghani et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.